

Aus dem Cécile und Oskar Vogt-Institut für Hirnforschung
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Implementierung einer
effizienten vollautomatischen Analyse-Pipeline
für polarisationsmikroskopische Hirnbilder

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
„Doctor rerum medicarum“ (Dr. rer. med.)
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Oliver Bücken
(2025)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Gutachter/innen: Prof. Dr. med. Katrin Amunts, Prof. Dr. Dr. Thomas Lippert

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

- A. Lührs, **O. Bücker** & M. Axer. “Towards Large-Scale Fiber Orientation Models of the Brain – Automation and Parallelization of a Seeded Region Growing Segmentation of High-Resolution Brain Section Images”. In: *Brain-Inspired Computing*. Bd. 10087. Lecture Notes in Computer Science. International Workshop on Brain-Inspired Computing, Cetraro (Italy), 6 Jul 2015 - 10 Jul 2015. Cham: Springer International Publishing, Juli 2016, S. 28–42. ISBN: 978-3-319-50861-0 (print). DOI: 10.1007/978-3-319-50862-7_3. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/824919>.
- O. Bücker**, S. Köhnen, A. M. Huynh, G. Tabbi, A. Lührs, A. Giesler, B. Hagemeyer, K. Amunts, T. Lippert & M. Axer. “Automation and parallelization of a 3D Polarized Light Imaging workflow”. In: 22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), Genf (Switzerland), 26 Jun 2016 - 30 Jun 2016. Juni 2016. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/809716>.
- M. Axer, S. Strohmer, D. Gräbel, **O. Bücker**, M. Dohmen, J. Reckfort, K. Zilles & K. Amunts. “Estimating Fiber Orientation Distribution Functions in 3D-Polarized Light Imaging”. In: *Frontiers in neuroanatomy* 10 (2016), S. 40. ISSN: 1662-5129. DOI: 10.3389/fnana.2016.00040. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/808906>.
- O. Bücker**. “Von der Kachel zum Volumen - (Nerven-)Fasern auf der Spur”. In: Jahresabschlusskolloquium des JSC, Jülich (Germany). 2015. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/280945>.
- O. Bücker** & A. Lührs. “Automation and Parallelization of a Polarized Light Imaging Workflow”. In: INM-Seminar, Jülich (Germany). 2014. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/185695>.
- O. Bücker** & A. Lührs. “Automation and Parallelization of a Polarized Light Imaging Workflow”. In: CEA-JSC-Workshop, Jülich (Germany), 28 Apr 2014 - 29 Apr 2014. Apr. 2014. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/185691>.
- B. Hagemeyer, **O. Bücker**, A. Giesler, R. Saini & B. Schuller. “A Workflow for Polarized Light Imaging Using UNICORE Workflow Services”. In: *UNICORE Summit 2014*. Bd. 26. IAS Series. UNICORE Summit 2014, Leipzig (Germany), 24 Jun 2014 - 24 Jun 2014. Jülich: Forschungszentrum Jülich GmbH Zentralbibliothek, Verlag, Juni 2014, S. 1–14. ISBN: 978-3-95806-004-3. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/185674>.
- A. Lührs, M. Axer, **O. Bücker** & J. Grotendorst. “Hybrid parallelization of a seeded region growing segmentation of brain images for a GPU cluster”. In: 1st HBP School, Alpbach (Austria), 8 Sep 2014 - 14 Sep 2014. Sep. 2014. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/172448>.

- K. Amunts, **O. Bücker** & M. Axer. “Towards a multiscale, high-resolution model of the human brain”. In: *Brain-Inspired Computing*. International Workshop, BrainComp 2013, Cetraro (Italy), 8 Jul 2014 - 11 Jul 2014. Springer, Juli 2014, S. 213. DOI: 10.1007/978-3-319-12084-3_1. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/172245>.
- A. Westhoff, **O. Bücker**, M. Axer & J. Grotendorst. “GPU-accelerated Segmentation of High-resolution Human Brain Images Acquired with Polarized Light Imaging”. In: Bernstein Conference on Computational Neuroscience 2013, Tübingen (Germany), 24 Sep 2013 - 27 Sep 2013. Sep. 2013. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/141331>.

Zusammenfassung

Das bildgebende Verfahren *Three-Dimensional Polarized Light Imaging* (3D-PLI) ist eine Methode, die unter Ausnutzung der optischen Eigenschaften von myelinisierten Axonen, deren Ausrichtung und damit die strukturelle Konnektivität in postmortalen menschlichen Gehirnen rekonstruierbar macht. Im Institutsbereich Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns (INM-1) des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin gibt es unterschiedliche Mikroskope, mit denen histologische Schnitte mit linear polarisiertem Licht untersucht werden können. Im Institut für Hirnforschung der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf gibt es eine weltweit einzigartige, umfangreiche Sammlung von histologischen Schnitten und Hirngewebe, die dafür zur Verfügung steht. Aus den gemessenen Veränderungen des polarisierten Lichts, die beim Durchgang durch das doppelbrechende Gewebe entstehen, werden die 3D-Informationen der Nervenfasern extrahiert. Diese optischen Systeme liefern für menschliche histologische Gehirnschnitte Bildgrößen von mehr als einem Petabyte.

Das Jülich Supercomputing Centre (JSC) stellt seinen Nutzern modernste Supercomputer-Ressourcen zur Verfügung. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, für die Hochdurchsatzmikroskope eine entsprechende Hochdurchsatz-Analyse von gewonnenen 3D-PLI-Daten auf den Ressourcen des JSC umzusetzen. Es ist ein Datenformat entwickelt worden, was entsprechend große Bilddaten aufnehmen kann. Zusätzlich wurde die 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline so auf den Supercomputern umgesetzt, dass eine menschliche Interaktion nicht mehr von Nöten ist und gleichzeitig die zur Verfügung stehenden Rechnerkapazitäten optimal ausgenutzt werden.

Abstract

The imaging technique *Three-Dimensional Polarized Light Imaging* (3D-PLI) is a method that uses the optical properties of myelinated axons to reconstruct their orientation, and thus the structural connectivity in postmortem human brains. The Subinstitute Structural and Functional Organization of the Brain (INM-1) at the Institute of Neuroscience and Medicine has various microscopes for analyzing histological sections with linearly polarized light. The Institute for Brain Research at Heinrich Heine University Düsseldorf has a worldwide unique, extensive collection of histological sections and brain tissue available for this purpose. The 3D courses of the nerve fibers are extracted from the measured changes in the polarization state of light that occur as polarized light passes through the birefringent tissue. These optical systems deliver image sizes of more than one petabyte for human histological sections.

The JSC provides its users world-class supercomputing resources. The aim of the present work is to implement a corresponding high-throughput analysis of acquired 3D-PLI-data on the resources of the JSC. A corresponding data format has been developed that can accommodate correspondingly large image data. In addition, the 3D-PLI reconstruction pipeline was implemented on the supercomputers in such a way that human interaction is no longer necessary and at the same time the available computing resources are optimally utilized.

Abkürzungsverzeichnis

3D-PLI	Three-Dimensional Polarized Light Imaging
ao-Strahl	außerordentlicher Strahl
BigTIFF	Big Tag Image File Format
CES	GPFS Cluster Export Service
CPU	Central Processing Unit
CUDA	Compute Unified Device Architecture
DEEP	Dynamical Exascale Entry Platform
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
dMRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EOS	Earth Observing System
EPA	Effiziente PLI Analyse
fMRT	funktionelle MRT
FOM	Fiber Orientation Map
FZJ	Forschungszentrum Jülich
GPFS	General Parallel File System
GPU	Graphics Processing Unit
HBP	Human Brain Project
HDF	Hierarchical Data Format
HPC	High Performance Computing
HPC-FF	High Performance Computer für Fusionsforschung
HPST	High Performance Storage Tier
HSM	Hierarchical Storage Manager
HSV	Farbe definiert durch Farbwert, Farbsättigung und Helligkeit (hue, saturation, value)
IFD	Image File Directory
IFH	Image File Header
INM	Institut für Neurowissenschaften und Medizin
INM-1	Institutsbereich Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns
Inode	Index node
I/O	Input and Output
ISP	IBM Storage Protect
JBoDs	Just a Bunch of Disks
JSC	Jülich Supercomputing Centre
JuBL	Jülicher Blue Gene/L

JuDAC	Jülich Data Access Server
JuDGE	Jülich Dedicated GPU Environment
JUGENE	Jülich Blue Gene/P
JuMP	Jülich Multi Processor
JuRECA	Jülich Research on Exascale Cluster Architectures
JURON	Pilotsystem für das HBP; abgeleitet von Jülich und Neuron
JuRoPA	Jülich Research on Petaflop Architecture
JULIA	Pilotsystem für das HBP; abgeleitet von Jülich und Glia
JUST	Jülich Storage Cluster
JuWELS	Jülich Wizard for European Leadership Science
JUQUEEN	Jülich Blue Gene/Q
LAP	Large Area Polarimeter
LCST	Large Capacity Storage Tier
LMP-1	Large Metripol Polarimeter
LMP-3D	Large Metripol Polarimeter 3D
Lustre	paralleles, verteiltes Dateisystem; abgeleitet von Linux und Cluster
MINC	Medical Image NetCDF
MRT	Magnetresonanztomographie
MEPA	Mutli-GPU Effiziente PLI Analyse
NASA	National Aeronautics and Space Administration
NCSA	National Center for Supercomputing Applications
NetCDF	Network Common Data Format
NFS	Network File Service
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NIH	National Institutes of Health
o-Strahl	ordentlicher Strahl
QPACE3	Quantum Chromodynamics Parallel Computing on the Cell - 3rd generation
RAID	Redundant Array of Independent Discs
Slurm	Simple Linux Utility for Resource Management
SSD	Solid State Drive
tar	ein im Unix-Umfeld sehr geläufiges Packprogramm, abgeleitet von <i>tape archiver</i> (Bandarchivierer)
TIFF	Tag Image File Format
UAS	UNICORE Atomic Services
UFTP	UDP-based File Transfer Protocol
UNICORE	Uniform Interface to Computing Resources
URC	UNICORE Rich Client
VM	virtuelle Maschine
VSR	Vergabe von Supercomputer Ressourcen
XCST	Extended Capacity Storage TIER

Abbildungsverzeichnis

1.1	Übersicht verschiedener Verfahren zur Visualisierung von Nervenfasern und deren Trakten eines menschlichen Gehirns	2
1.2	Übersicht über den Workflow des 3D-PLI-Verfahrens	4
2.1	Aufbau einer Nervenfaser	6
2.2	Zwei Polarisationsfolien, deren Transmissionsachsen miteinander den Winkel θ bilden	7
2.3	Ein unpolarisierter Lichtstrahl trifft auf ein Streuzentrum	8
2.4	Unpolarisiertes Licht wird durch Reflexion polarisiert	9
2.5	Ein Lichtstrahl trifft auf doppelbrechendes Material	10
2.6	Unpolarisiertes Licht trifft auf einen doppelbrechenden Kristall	10
2.7	Ein <i>Blockface</i> -Bild mit dem Gehirnblick einer grünen Meerkatze	12
2.8	Vergleich der Polarimetraufbauten LAP, LMP-1 und LMP-3D	13
2.9	Kalibrierung von Mikroskopbildern	15
2.10	Lichtintensitätsprofil	16
2.11	Schematische Darstellung des Stitching-Verfahrens	17
2.12	Histogramm der Transmittanz	18
2.13	Lage einer Nervenfaser beschrieben durch sphärische Koordinaten	19
2.14	Vergleich der Header von <i>Analyze 7.5</i> , <i>NIfTI-1</i> und <i>NIfTI-2</i>	21
2.15	Übersicht über den Aufbau von <i>Tag Image File Format (TIFF)</i> -Dateien	21
2.16	Ein einfaches Beispiel für eine <i>TIFF</i> -Datei	22
2.17	Übersicht über den Aufbau einer <i>BigTIFF</i> -Datei	23
2.18	Wurzelverzeichnis einer <i>HDF5</i> -Datei	23
2.19	Datensätze in <i>HDF5</i> -Dateien	24
2.20	Beispiel eines <i>HDF5-Dataspace</i>	24
2.21	Gruppen in <i>HDF5</i> -Dateien	25
2.22	Attribute in <i>HDF5</i> -Dateien	25
2.23	Interner <i>HDF5</i> -Link	26
2.24	Externer <i>HDF5</i> -Link	26
2.25	Innere Struktur von <i>MINC 2.0</i>	27
2.26	Verhältnis von Kapazität, Bandbreite und Aufbewahrungszeit auf dem hierarchischen Speichersystem Jülich Storage Cluster (JUST)	28
2.27	Speicherinfrastruktur <i>Jülich Storage Cluster</i> des JSC	29
2.28	Die Parallele-Supercomputer-Strategie des JSC	31
2.29	Aufbau des UNICORE Workflow-Systems	33
3.1	Spezifikation für 3D-PLI-Daten im <i>HDF5</i> -Format	39
3.2	Skalierung von 3D-PLI-Bildern	40
3.3	Eine erste vollautomatische 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline	41
3.4	3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline auf zwei Superrechnern	42
3.5	Datenfluss des 3D-PLI-Verfahren mit Rekonstruktions-Pipeline	43
3.6	Ein aus 33×26 Kacheln zusammengesetztes Rohbild	44

3.7	Ergebnis der Kalibrierung eines Gehirnschnittes mit 858 Kacheln . . .	44
3.8	Beispiel-Gehirnschnitt aus Abb. 3.7 in drei Modalitäten	45
3.9	Gesamtbilder der zusammengeführten Modalitäten aus Abb. 3.8	46
3.10	Maskierung zu den in Abb. 3.9 gestitchten Bildern	47
3.11	Laufzeit- und Speedup-Kurve für die FOM-Berechnung	47
3.12	Das Ergebnisbild der 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline	48
4.1	Anteil der einzelnen Rekonstruktionsmodule an der Gesamtrechnenzeit .	50
4.2	Skizze einer modularen Supercomputing-Architektur	51

Tabellenverzeichnis

3.1	Übersicht über mögliche Abspeicherungsalternativen mit der entsprechenden Zeit, die für die Rekonstruktion aus dem JUST-Archiv benötigt wird.	37
3.2	Merkmale von verschiedenen Neuroinformatik-Datenformaten	38

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Motivation	1
1.1 Ziele der Arbeit	3
2 Material & Methoden	5
2.1 Das <i>3D-Polarized Light Imaging</i> -Verfahren	5
2.1.1 Optische Eigenschaften von Hirngewebe	5
2.1.2 Polarisation & Doppelbrechung	6
2.1.3 Vorbereitung von histologischen Hirnschnitten	11
2.1.4 Polarimetrische Aufbauten und Messungen	12
2.1.5 Analyseschritte	15
2.2 Dateiformate für neurowissenschaftliche Bilddaten	19
2.3 Speicherinfrastruktur des <i>Jülich Supercomputing Centre</i>	27
2.4 Supercomputing-Architekturen im <i>Jülich Supercomputing Centre</i>	29
2.4.1 Parallele-Supercomputer-Strategie	30
2.4.2 Grid-Middleware UNICORE	32
3 Ergebnisse	34
3.1 Spezielles Datenformat für die Verarbeitung von 3D-PLI-Daten	34
3.2 Vollautomatische und parallele Three-Dimensional Polarized Light Imaging (3D-PLI)-Rekonstruktions-Pipeline	40
3.2.1 Automatisierung mit dem <i>Framework</i> UNICORE	41
3.2.2 Automatisierung auf einem heterogenen Supercomputer	42
4 Diskussion	49
4.1 Konzept zur Datenhaltung	49
4.2 Beschleunigung der schnittweisen 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline	49
4.3 Ausblicke	51
5 Literaturverzeichnis	52
6 Danksagung	59

1 Motivation

Eine der vielleicht größten Herausforderungen der aktuellen Forschung ist die Frage der Funktionsweise des menschlichen Gehirns. Das Gehirn eines erwachsenen Menschen besteht aus rund 86 Milliarden Neuronen [1–3]. Diese einzelnen Neuronen sind durch synaptische Verbindungen miteinander verbunden. Synapsen sind die Schaltstellen, an denen die Neuronen miteinander kommunizieren, indem sie elektrische Signale und chemische Botenstoffe übertragen. Jedes Neuron kann mit bis zu 10 000 anderen Neuronen über diese synaptischen Verbindungen verbunden sein. Diese immense Anzahl von synaptischen Beziehungen ermöglicht es dem Gehirn, komplexe Informationen zu verarbeiten, zu speichern und abzurufen. Um die Funktionsweise des menschlichen Gehirns zu verstehen, ist es unerlässlich, die anatomische Struktur auf der Ebene der einzelnen Nervenfasern und damit die strukturelle Konnektivitäten in diesen neuronalen Netzen zu kennen [4].

Das aktuell weltweit einzige dreidimensionale Modell des menschlichen Gehirns mit einer zellulären Auflösung ist das BigBrain [5]. Es wurde von einem internationalen Team von Forschern entwickelt und im Jahr 2013 veröffentlicht [6]. Das BigBrain-Modell bietet eine detaillierte Darstellung der Zellarchitektur auf mikroskopischer Ebene und ermöglicht Wissenschaftlern, die Anatomie und Organisation von Nervenzellen des menschlichen Gehirns mit einer Auflösung von bis zu 20 Mikrometern zu erforschen. Das BigBrain stellt einen Referenzraum in Form eines Atlas dar.

Aufgrund von Erlerntem, Training, Erkrankungen und anderen Einflüssen ist jedes Gehirn einzigartig, so dass eine Erweiterung des BigBrain durch weitere Hirnaufnahmen die Aussagekraft des Hirnatlas erhöhen könnte. Mehrere mit der gleichen Methode vermessene Gehirne könnten die Variabilität zwischen unterschiedlichen Gehirnen verdeutlichen. Mit einem mit unterschiedlichen Methoden aufgenommenen Gehirn könnten verschiedene Informationen wie z.B. Zellen und deren Konnektivität in einem Atlas vereint werden. Hierfür benötigt es Verfahren, welche Bildinformationen mit einer Auflösung von wenigen Mikrometern von einem gesamten menschlichen Gehirn mit einem hohen Durchsatz erzeugen und dann in einer entsprechenden Zeit auch analysieren können (siehe Abbildung 1.1).

Die Gefrierbruchmethode ermöglicht es, ein Gehirn ohne die Verfälschung von chemischen Fixationsverfahren zu analysieren [8, 9]. Bei der Methode wird ein menschliches Gehirn post-mortem schockgefroren und entlang von Fasersystemen gebrochen. Auf diese Weise können langreichweitige Fasersysteme mit einer Auflösung von wenigen Millimetern identifiziert werden.

Ein weit verbreitetes bildgebendes Verfahren in der Neuroanatomie ist die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (dMRT) [10–13]. Bei dieser Bildgebungstechnik wird die brownische Bewegung von Wassermolekülen im biologischen Gewebe erfasst. Diese Technik ermöglicht es, die mikroskopischen Strukturen und Gewebeeigenschaften im Körper sichtbar zu machen, indem sie Informationen über die Richtung und Geschwindigkeit der Wassermolekülbewegung liefert. Die Funktionsweise von dMRT basiert auf dem Phänomen der brownischen Molekularbewegung, bei der Wassermoleküle aufgrund ihrer thermischen Energie in alle Richtungen zufällig diffundieren. In

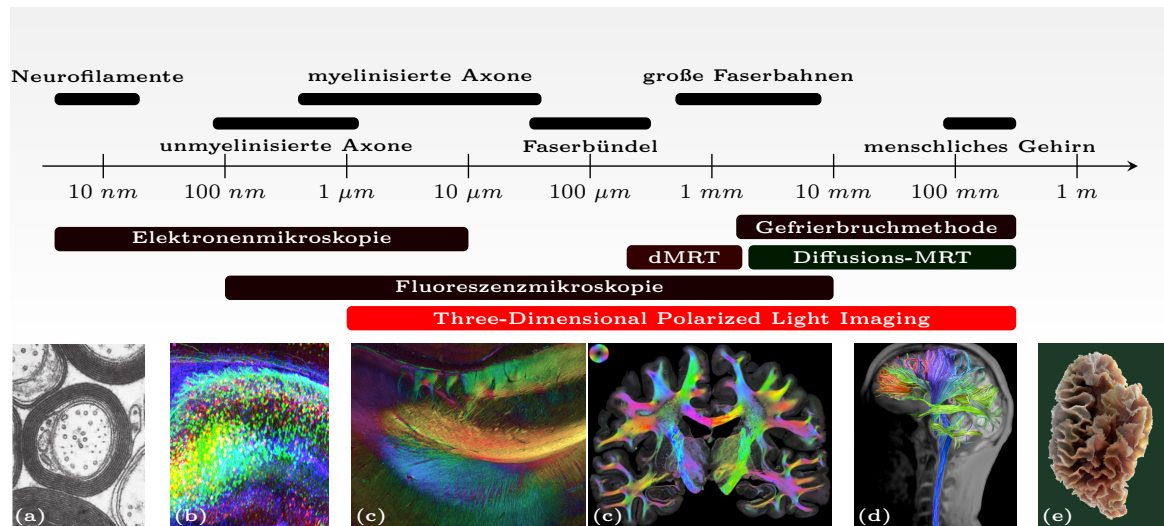


Abb. 1.1: Übersicht verschiedener Verfahren zur Visualisierung von Nervenfasern und deren Trakten eines menschlichen Gehirns [7]. Mit Hilfe der Gefrierbruchmethode (e) können große Faserbahnen mit einer Auflösung von wenigen Millimetern sichtbar gemacht werden. Mit dem Diffusions-MRT (d) erreicht man eine Auflösung von wenigen Millimetern am lebenden Menschen und bis zu 100 nm post-mortem für ein gesamtes Gehirn. Das Three-Dimensional Polarized Light Imaging-Verfahren (c) ermöglicht eine Visualisierung myelinisierter Axone eines gesamten Gehirns mit einer Auflösung von bis zu wenigen Mikrometern. Mit der Fluoreszenzmikroskopie (b) können myelinisierte und unmyelinisierte Axone mit einer Auflösung von bis zu 100 nm aufgenommen werden und die Elektronenmikroskopie (a) kann einzelne Neurofilamente sichtbar machen.

biologischem Gewebe wird die Bewegung von Wassermolekülen jedoch durch die Mikrostruktur des Gewebes beeinflusst, wie z.B. durch Zellmembrane, Fasern oder Hindernisse. Durch Anlegen eines Gradientenmagnetfelds während der MRT-Untersuchung kann die Bewegung der Wassermoleküle in verschiedenen Richtungen gemessen werden. Die Wassermoleküle bewegen sich schneller entlang der Richtung des Gradienten und langsamer senkrecht dazu. Aus diesen Messungen können Informationen über die Mikrostruktur des Gewebes abgeleitet werden, wie z.B. die Richtungsfreiheit der Molekülbewegung, die Zelldichte oder die Faserausrichtung. Mit dieser diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie kann man eine Auflösung von wenigen Millimetern am lebenden Menschen und ca. $200\mu\text{m}$ post-mortem erreichen, was für die Analyse von Faserbündeln ausreichend ist, aber nicht um einzelne Axone oder kleine Bündel von Axonen und damit die Verbindung einzelner Nervenzellen zu identifizieren.

Eine höhere Auflösung erhält man mit der Fluoreszenzmikroskopie, die verwendet wird, um fluoreszierende Mikrostrukturen sichtbar zu machen. Der Prozess beginnt damit, dass ein Gehirnschnitt mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert wird, der spezifisch an die gewünschten Zielmoleküle oder Strukturen bindet. Wenn dieser markierte Gehirnschnitt unter das Fluoreszenzmikroskop gebracht wird, wird er mit einem Anregungslicht bestrahlt. Dieses Anregungslicht hat eine bestimmte Wellenlänge, die darauf abzielt, die Fluoreszenzfarbstoffe in der Probe anzuregen. Sobald die Fluoreszenzfarbstoffe angeregt sind, emittieren sie Licht in einer längeren Wellenlänge, das als Fluoreszenzlicht bezeichnet wird. Ein Filter im Mikroskop blockiert das Anregungslicht und lässt nur das Fluoreszenzlicht durch. Eine Kamera oder ein Detektor fängt dann dieses Fluoreszenzlicht auf und erzeugt ein Bild der Probe. Dieses Bild zeigt die

Position und Intensität der Fluoreszenz in der Probe, was es ermöglicht, die Verteilung, Lokalisierung und Bewegung der markierten Moleküle oder Strukturen zu visualisieren und zu analysieren. Fluoreszenzmikroskopie ermöglicht eine hochauflösende und empfindliche Visualisierung auf zellulärer und subzellulärer Ebene. Farbmethode sind bei der Analyse von menschlichen Gehirnen sehr schwierig, da die myelinisierten Fasern in der weißen Substanz des Gehirns so dicht gepackt sind, dass der Fluoreszenzfarbstoff nicht alle Fasern markieren kann.

Die Elektronenmikroskopie ist ein leistungsfähiges Werkzeug, das verwendet wird, um Strukturen auf mikroskopischer Ebene zu betrachten. Im Gegensatz zu herkömmlichen Lichtmikroskopen verwenden Elektronenmikroskope Elektronenstrahlen anstelle von Licht, um Bilder zu erzeugen. Wenn die Elektronen auf einen Gehirnschnitt treffen, interagieren sie mit den Atomen und Molekülen in dem Schnitt. Diese Wechselwirkung führt zur Streuung und Absorption der Elektronen. Der Detektor im Elektronenmikroskop erfasst die vom Gehirnschnitt zurückgestreuten bzw. die emittierten Elektronen. Mit diesem Verfahren kann man zwar neben Axonen sogar Neurofilamente und Synapsen, d.h. auf Nanometerebene, visualisieren, jedoch ist dieses Verfahren in absehbarer Zeit nicht auf einem gesamten Gehirn anwendbar.

Ein Verfahren aus der Kategorie der optischen Lichtmikroskopie ist das 3D-PLI-Verfahren [14]. Dieses Verfahren ist für die folgenden Ausführungen fundamental und basiert auf der Tatsache, dass Axone und ihre umgebene Myelinschicht doppelbrechend sind. Das Gehirn wird hierzu in $60\mu\text{m}$ dünne Schnitte geschnitten. Schnittweise werden hiervon Bilder mithilfe eines Polarisationsmikroskopes aufgenommen und analysiert. Im Gegensatz zur Fluoreszenzmikroskopie, die Punktwolken detektiert, misst das 3D-PLI-Verfahren Faserrichtungen. Diese Faserrichtungen können mit Hilfe einer 3D-Rekonstruktion zu einem 3D-Gehirn-Modell wieder zusammengefasst werden (siehe Abbildung 1.2).

1.1 Ziele der Arbeit

Die schnittweise Analyse des 3D-PLI-Verfahrens erzeugt durch die vergleichsweise hohe Auflösung eine extrem große Menge an Daten im Bereich von mehr als einem Petabyte (siehe Kapitel 3.1). Eine Verarbeitung solcher Datenmengen ist eine Herausforderung. Gleichzeitig ist die Konservierung der Gehirnschnitte wie in Abschnitt 2.1.3 beschrieben nur begrenzt möglich, da sich das Gewebe mit der Zeit verändert, was eine Reproduktion der polarisationsmikroskopischen Bilddaten unmöglich macht. Aus diesem Grund ist ein hohes Maß an Datenintegrität von immenser Bedeutung. Die Sicherheit und Unversehrtheit der Daten vor unbefugter oder unbeabsichtigter Manipulation, Beschädigung oder Verlust während ihrer Erfassung, Übertragung, Verarbeitung und Speicherung muss gewährleistet werden. Sollte es dazu kommen, dass eine Analyse z.B. aufgrund von technischen Defekten oder der Optimierung einzelner Analyseschritte wiederholt werden müssen, ist die Datenverfügbarkeit innerhalb eines gewissen Zeitrahmens zu gewährleisten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die durch das 3D-PLI-Verfahren erzeugten Bilddaten so zu konvertieren und abzuspeichern, dass sie von einem redundanten Speichersystem aufgenommen und auch jederzeit wieder abgerufen werden können. Darüber hinaus sollen die einzelnen Analyseschritte automatisch abgearbeitet werden, um die menschlichen Fehler zu reduzieren. Jeder einzelne Analyseschritt muss so optimiert und beschleunigt werden, dass die gesamte schnittweise Analysepipeline schneller ist als die Erzeugung der Bilddaten eines gesamten Schnittes durch ein Polarisationsmikroskop.

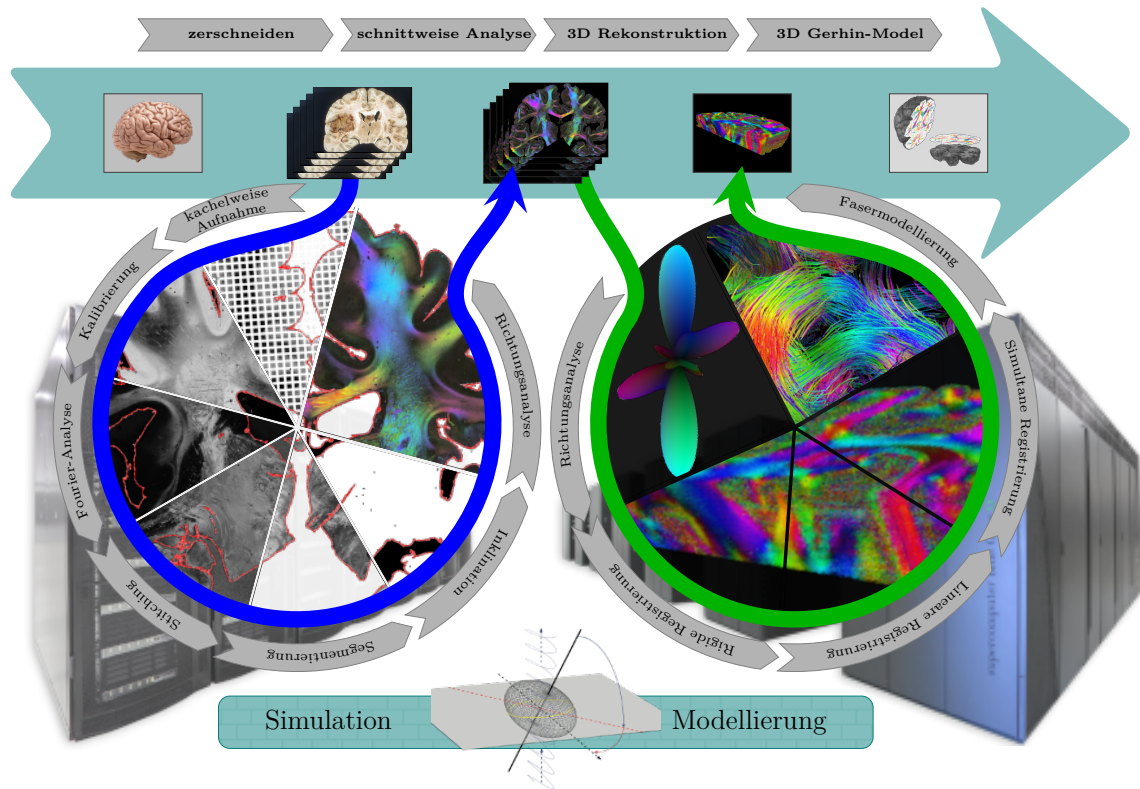


Abb. 1.2: Übersicht über den Workflow des 3D-PLI-Verfahrens. Die Pipeline läuft vom Präparat über die schnittweise Analyse und die 3D-Rekonstruktion bis zum fertigen dreidimensionalen Modell.

Die Voraussetzungen für diese Arbeit werden in Kapitel 2 erläutert. Zunächst wird das Konzept des 3D-PLI dargestellt. Die optischen Eigenschaften von Hirngewebe, welche in diesem Verfahren ausgenutzt werden, die Präparation des Hirngewebes, der Bildgebungsprozess und die schnittweisen Analyseschritte werden kurz vorgestellt. Anschließend wird in Abschnitt 2.2 eine Auswahl von Dateiformaten vorgestellt, die für die Speicherung der neurowissenschaftlichen Bilddaten in Frage kommen. Die Speicherung und Verarbeitung der Daten des 3D-PLI-Verfahren erfolgt auf Systemen, die das *Jülich Supercomputing Centre* (JSC) zur Verfügung stellt. Die Speicherinfrastruktur wird in Abschnitt 2.3 und die Supercomputer-Architekturen in Abschnitt 2.4 vorgestellt.

In Kapitel 3 wird der Weg zu einem speziell auf die Analyse des 3D-PLI-Verfahren angepassten Datenformats beschrieben. Die Automatisierung und Parallelisierung der Analyse-Pipeline wird in Abschnitt 3.2 dargestellt.

2 Material & Methoden

Das 3D-PLI-Verfahren bietet die Möglichkeit, die Verläufe von Nervenfasern im menschlichen Gehirn zu identifizieren. Hierzu macht sich das Verfahren eine optische Eigenschaft der die Axone umgebenden Myelinscheiden zu nutze. In Abschnitt 2.1 wird der theoretische Hintergrund des Messverfahrens sowie die einzelnen Analyse-Schritte von der Hirnschnitt-Messung bis zu den Ergebniskarten von Nervenfaserrichtungen vorgestellt. Abschnitt 2.2 thematisiert den wichtigen Aspekt der Datenintegrität. Es wird eine Auswahl von Dateiformaten vorgestellt, die für die Speicherung der neurowissenschaftlichen Bilddaten in Frage kommen. Die Speicherung und Verarbeitung der Daten des 3D-PLI-Verfahrens erfolgt auf Systemen, die das *JSC* zur Verfügung stellt. Die entsprechende Speicherinfrastruktur wird in Abschnitt 2.3 und die Supercomputer-Architekturen in Abschnitt 2.4 vorgestellt.

2.1 Das *3D-Polarized Light Imaging*-Verfahren

Forscher des *Institutsbereichs Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns* (INM-1) des *Instituts für Neurowissenschaften und Medizin* (INM) am *Forschungszentrum Jülich* (FZJ) untersuchen die Konnektivität von Gehirnregionen im gesunden und erkrankten Gehirn. Sie entwickeln und verbessern das 3D-PLI-Verfahren, welches erlaubt, Schnitte von postmortalen Gehirnen mit einer Auflösung im Submillimeterbereich zu untersuchen. Die grundlegenden Prinzipien und Messtechniken des bildgebenden Verfahrens *Three-Dimensional Polarized Light Imaging* werden in diesem Abschnitt vorgestellt. Grundlage für dieses Verfahren ist die optische Eigenschaft der Doppelbrechung des menschlichen Gehirns (Abschnitt 2.1.1). Hierzu wird zunächst ein Überblick über den theoretischen Hintergrund von Polarisation und Doppelbrechung (Abschnitt 2.1.2) gegeben [15]. Darauf aufbauend wird die Präparation von Hirnschnitten (Abschnitt 2.1.2) und deren polarimetrischen Aufnahmen (Abschnitt 2.1.4) im 3D-PLI-Verfahren dargestellt. Anschließend wird der aktuelle Stand der Technik bei der Auswertung von 3D-PLI-Messungen (Abschnitt 2.1.5) erläutert.

2.1.1 Optische Eigenschaften von Hirngewebe

Das menschliche Gehirn besteht aus dem Großhirn (*Cerebrum*), dem Stammhirn und dem Kleinhirn (*Cerebellum*). Das gesamte Gehirn besteht aus bis zu 86 Milliarden Nervenzellen (Neuronen) die mit 1 000 - 10 000 anderen Zellen verbunden sind [2, 3]. Einige der Verbindungen sind bis zu einem Meter lang und reichen vom Gehirn bis in das Rückenmark. Diese Verbindungen nennt man Nervenfasern und bestehen aus dem Axon sowie der umhüllenden Myelinschicht. Da die Zellen einander zeitkritische Informationen über elektrische Signale übermitteln, ist die Kommunikationsgeschwindigkeit entlang dieser Verbindungen für ein gesundes Gehirn entscheidend. Um die Leitungsgeschwindigkeit zu erhöhen, umhüllt eine isolierende Lipidschicht, die sogenannte *Myelinscheide*, eine große Anzahl von Axonen. Die Myelinscheide besteht aus

konzentrischen Lipidschichten und wird von Oligodendrozytenzellen gebildet (siehe Abbildung 2.1). Lücken in der Myelinscheide, die *Ranviersche Schnürringe*, ermöglichen

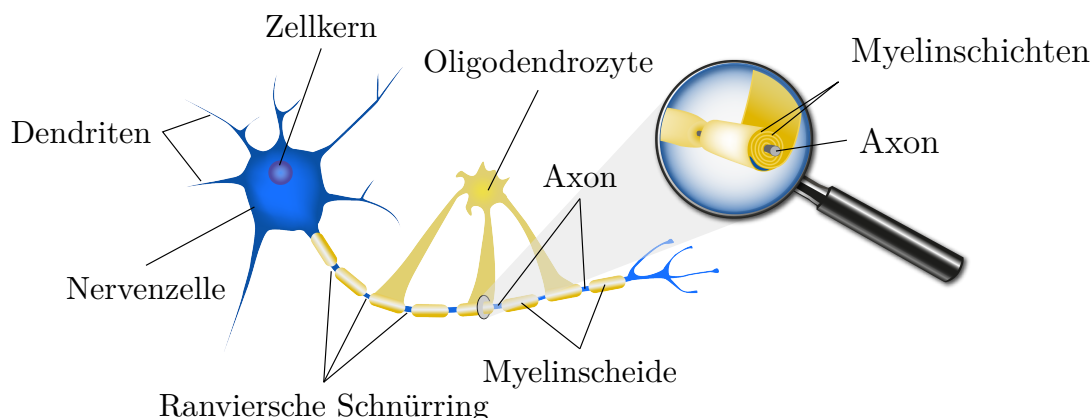


Abb. 2.1: Aufbau einer Nervenfasern

es, die transportierten elektrischen Signale zwischen den Zellen zu manipulieren. Die Doppelbrechung von Nervenfasern wurde erstmals von Göthlin in [16] beschrieben. In verschiedenen Studien wurde untersucht, woher dieser Effekt kommt. Eine Quelle der Doppelbrechung sind Neurofilamente und Mikrotubuli im Axon [17]. Der stärkste Beitrag zur Doppelbrechung der Nervenfasern ist jedoch die hochgeordnete Struktur der Lipide in der Myelinscheide [18]. Auf der Mikroskala kann die Myelinscheide selbst als doppelbrechendes Material mit radial ausgerichteten optischen Achsen modelliert werden. Simulationsstudien haben gezeigt, dass diese radiale Doppelbrechung zu einer negativen Doppelbrechung auf makroskopischer Ebene führt, deren Achse in Richtung des Nervenfaserbündels ausgerichtet ist [19].

Der Effekt der Doppelbrechung im menschlichen Gehirn ist zwar sehr gering, aber groß genug, um mit Hilfe des 3D-PLI-Verfahrens ausgewertet zu werden [20].

2.1.2 Polarisierung & Doppelbrechung

In transversalen Wellen steht die Schwingungsebene immer senkrecht zur Ausbreitungsrichtung. Breitet sich eine Lichtwelle entlang der z-Achse aus, steht das elektrische und magnetische Feld sowohl auf der z-Achse als auch zueinander senkrecht. Man bezeichnet eine Welle als *linear polarisiert*, wenn sie eine Auslenkung in nur eine Richtung senkrecht zur Ausbreitung besitzt.

Die meisten Wellen, die von einer einzigen Quelle emittiert werden, weisen eine Polarisation auf. Wird eine elektromagnetische Welle nur von einem einzelnen Atom oder einer einzelnen Antenne erzeugt, ist diese ebenfalls polarisiert. Entsteht eine Welle durch die Überlagerung verschiedener Primärwellen, ist diese Welle in der Regel unpolarisiert. Ein Beispiel dafür ist das Licht einer Glühbirne. Es ist unpolarisiert, da es von den unabhängigen Schwingungen vieler Atome erzeugt wird. Die Polarisation von Licht wird durch das Verhalten des $\vec{E}$ -Feld Vektors definiert.

Polarisiertes Licht kann erzeugt werden durch *Absorption*, *Streuung*, *Reflexion* und *Doppelbrechung*. [21]

Polarisation durch Absorption

Verschiedene natürlich vorkommende Kristalle besitzen die Eigenschaft: Wenn man sie auf geeignete Weise bricht, können die entstandenen Bruchstücke das Licht durchlassen oder absorbieren. Diese Kristalle werden als *dichromatische* oder *dichroitische Kristalle* bezeichnet und ermöglichen die Erzeugung von linear polarisiertem Licht. Der amerikanische Wissenschaftler und Unternehmer Edwin H. Land, Gründer des Unternehmens Polaroid im Jahr 1932, erreichte denselben Effekt mit einer einfach herstellbaren polarisierenden Folie. Dazu nutzte er Folien mit langkettigen Kohlewasserstoffmolekülen, die während des Herstellungsprozesses in eine Richtung gedehnt wurden. Auf diese Weise richteten sich die Molekülketten aus.

Bei optischen Frequenzen wird eine solche Folie leitend, wenn sie in eine jodhaltige Lösung getaucht wird. Wenn Licht auf die Molekülketten fällt und der Vektor des elektrischen Feldes $\vec{E}$ **parallel** zu diesen Ketten schwingt, werden entlang der Ketten elektrische Ströme induziert, wodurch die Lichtenergie **absorbiert** wird. Schwingt $\vec{E}$ jedoch **senkrecht** zu diesen Ketten, wird das Licht **durchgelassen**. Das aus der Folie austretende Licht ist somit linear polarisiert. Die Richtung, die senkrecht zu den Ketten verläuft, wird als *Transmissionsachse* bezeichnet.

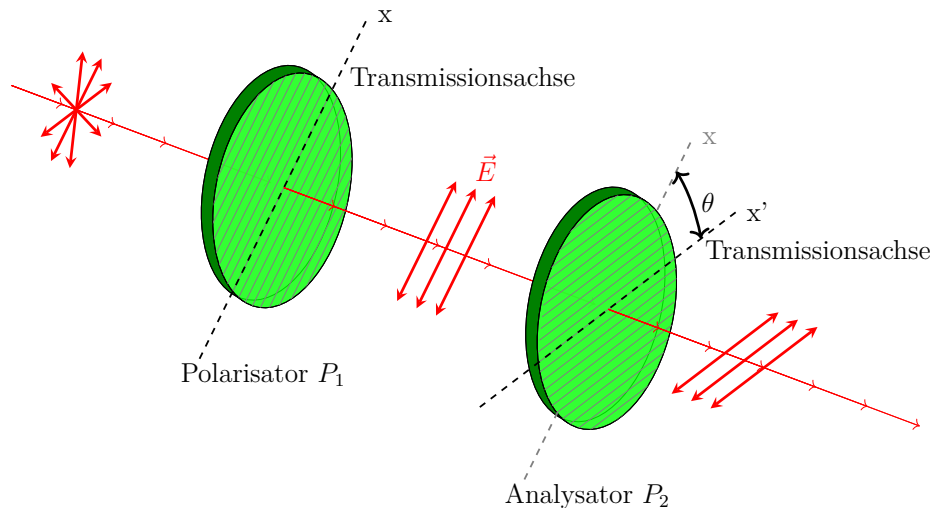


Abb. 2.2: Zwei Polarisationsfolien, deren Transmissionsachsen miteinander den Winkel θ bilden. Nur die Komponente $\vec{E} \cos \theta$ des elektrischen Feldes wird von der zweiten Folie durchgelassen. Mit I_0 wird die auf die erste Folie einstrahlende Intensität bezeichnet. Die Intensität I_1 zwischen den beiden Polarisatoren ist nur noch halb so groß wie I_0 . Dann berechnet sich die Intensität I_2 des Lichts nach dem Durchgang durch beide Folien über $I_2 = I_1 \cos^2 \theta$.

In Abbildung 2.2 befinden sich zwei polarisierende Folien hintereinander im Strahlengang. In diesem Fall bezeichnet man die erste Polarisationsfolie als **Polarisator** und die zweite als **Analysator**. Die Transmissionsachse des Analysators bildet zu der des Polarisators den Winkel θ . Bezeichnet man das elektrische Feld zwischen den beiden Folien mit $\vec{E}$, dann ist $\vec{E} \cos \theta$ die Komponente in Richtung der Transmissionsachse des Analysators. Da die Intensität des Lichts proportional zu $\vec{E}^2$ ist, ist die von beiden Polarisationsfolien durchgelassene Intensität

$$I_2 = I_1 \cos^2 \theta \quad . \quad (2.1)$$

Darin ist I_1 die auf den Analysator auftreffende Intensität. Sie ist nur halb so groß wie die Ausgangsintensität I_0 , die auf den Polarisator auftrifft.

Wenn die beiden Transmissionsachsen des Polarisators und des Analysators senkrecht aufeinander stehen, wird kein Licht durch die Anordnung gelassen. Man sagt, die Polarisatoren sind gekreuzt. Es gibt jedoch Materialien, die unter Spannung doppelbrechend werden (siehe Seite 9) oder von Natur aus diese Eigenschaft besitzen, wie zum Beispiel die Nervenfasern von Gehirngewebe. Diese Substanzen drehen die Polarisationsrichtung des Lichts einer bestimmten Wellenlänge so, dass es durch beide Polarisatoren hindurchgelassen wird. Wenn man ein doppelbrechendes Material betrachtet, das sich zwischen zwei gekreuzten Polarisatoren befindet, kann man Informationen über seine optischen Achsen gewinnen.

Polarisation durch Streuung

Trifft Licht auf ein Atom oder Molekül, so werden dessen Elektronen vom elektrischen Feld der Welle zu harmonischen Dipolschwingungen in der Polarisationsrichtung der einfallenden Welle angeregt. Die Polarisation durch Streuung verhält sich gleich einer elektrischen Dipolantenne. Diese strahlt elektromagnetische Wellen mit maximaler Intensität senkrecht zur Antenne ab. Dabei verläuft der Vektor des elektrischen Feldes parallel zu dieser Achse. Dagegen strahlt die Antenne in Richtung ihrer Achse praktisch keine Energie ab.

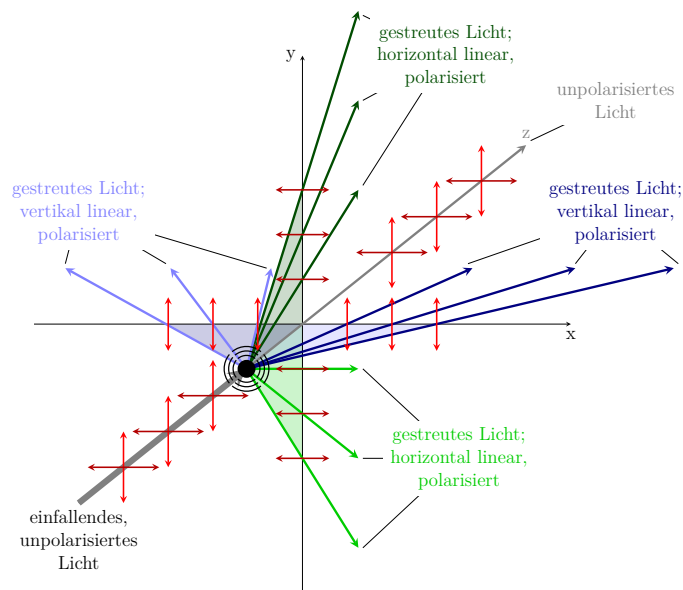


Abb. 2.3: Ein unpolarisierter Lichtstrahl trifft auf ein Streuzentrum. Der Lichtstrahl breitet sich entlang der z -Achse aus und trifft auf ein Streuzentrum. Das in x -Richtung gestreut Licht, ist vertikal (in y -Richtung) polarisiert; entsprechend ist das in y -Richtung gestreute Licht horizontal (in x -Richtung) polarisiert.

Abbildung 2.3 zeigt einen Lichtstrahl, der sich entlang der z -Achse ausbreitet und auf das Streuzentrum trifft. Das elektrische Feld dieses unpolarisierten Lichtstrahls hat sowohl x - als auch y -Komponenten. Diese erzeugen Oszillationen des Streuzentrums in diesen beiden Richtungen, aber nicht in z -Richtung. Durch die Oszillation in x -Richtung wird eine linear polarisierte Lichtwelle erzeugt, die sich in y -Richtung ausbreitet und deren Vektor des elektrischen Feldes in x -Richtung verläuft. Entsprechendes gilt für den umgekehrten Fall der Oszillation des Streuzentrums in y -Richtung.

Polarisation durch Reflexion

Trifft unpolarisiertes Licht auf die Grenzfläche zwischen zwei transparenten Medien, entsteht teilweise polarisiertes Licht. Wie stark das Licht polarisiert wird ist abhängig vom Einfallswinkel und den Brechungsindizes der beiden Medien. Fällt der Lichtstrahl so auf die Grenzfläche, dass der reflektierte und der gebrochene Strahl senkrecht aufeinander stehen, ist der reflektierte Strahl vollständig polarisiert.

Das Brechungsgesetz von Snellius beschreibt die Beziehung zwischen dem Einfallswinkel eines Lichtstrahls auf eine Grenzfläche zwischen zwei transparenten Materialien und dem Winkel des gebrochenen Strahls im Medium über

$$n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2 \quad . \quad (2.2)$$

n_1 und n_2 geben hierbei den jeweiligen Brechungsindex der beiden Materialien an. θ_1 ist der Einfallswinkel des Lichtstrahls bezüglich der Normalen zur Grenzfläche im ersten Medium und θ_2 der Brechungswinkel des Lichtstrahls bezüglich der Normalen zur Grenzfläche im zweiten Medium.

Abbildung 2.4 zeigt einen unter dem sogenannten Polarisationswinkel θ_p einfallenden Lichtstrahl. Der Polarisationswinkel ist der Winkel, bei dem reflektierter und gebrochener Strahl aufeinander senkrecht stehen. Das elektrische Feld des einfallenden Strahls lässt sich in zwei Komponenten zerlegen. Der Einfallswinkel θ_1 kann in diesem Fall durch den Polarisationswinkel θ_p ersetzt werden. Da der Einfallswinkel θ_1 gleich dem Reflexionswinkel θ_2 ist, folgt $\theta_2 = 90 - \theta_p$. Somit ergibt sich

$$\begin{aligned} n_1 \sin \theta_p &= n_2 \sin (90 - \theta_p) \\ &= n_2 \cos \theta_p \end{aligned}$$

Unter der Annahme, dass Polarisationswinkel nicht gleich der Normalen ist ($\theta_p \neq 90^\circ$) und dass die beiden Brechungsindizes nicht Null sind, erhält man das Gesetz von Brewster:

$$\tan \theta_p = \frac{n_2}{n_1} \quad . \quad (2.3)$$

Das reflektierte Licht wird vollständig polarisiert, wenn der Lichtstrahl unter dem Polarisationswinkel θ_p auf die Grenzfläche fällt. Das in das optisch dichtere Medium eintretende Licht wird nur teilweise polarisiert. Im Gegensatz zur Reflexion gibt es für die Brechung keinen Winkel, bei dem der Lichtstrahl eine maximale Polarisation erreicht. Die Polarisation des gebrochenen Strahls tritt auf, weil die Welle, die in das Medium eindringt, bevorzugt parallel zur Einfallsebene schwingt.

Polarisation durch Doppelbrechung

Transparente Materialien, in denen sich Licht in alle Richtung gleich schnell ausbreitet, werden als optisch **isotrop** bezeichnet. Im Gegensatz dazu sind kristalline Substanzen,

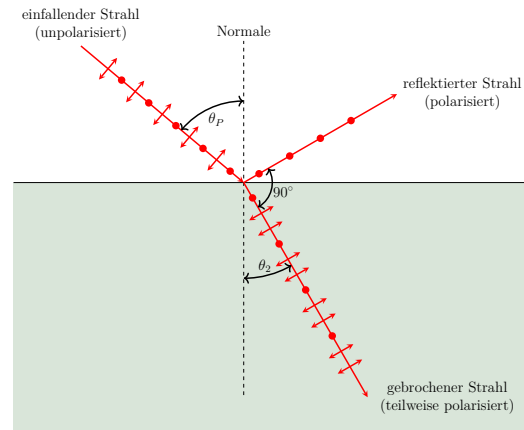


Abb. 2.4: Unpolarisiertes Licht wird durch Reflexion polarisiert. Der einfallende Lichtstrahl ist unpolarisiert. Das elektrische Feld lässt sich in Komponenten parallel zur Einfallsebene (Pfeile) und senkrecht dazu (Punkte) zerlegen. Fällt der Strahl unter dem Polarisationswinkel θ_p ein, dann ist der reflektierende Strahl vollständig polarisiert

wie beispielsweise Kalkspat (Calcit, CaCO_3), optisch **anisotrop**. Diese Materialien zeichnen sich durch eine regelmäßige Anordnung ihrer Atome aus, was bedeutet, dass sich Lichtwellen nicht in allen Richtungen innerhalb dieses Materials gleich schnell ausbreiten. Diese optische Eigenschaft wird als *Doppelbrechung* bezeichnet.

Beim Eintritt eines Lichtstrahls in ein doppelbrechendes Medium wird er in den *ordentlichen Strahl* (o-Strahl) und den *außerordentlichen Strahl* (ao-Strahl) aufgespalten. Die beiden Strahlen sind jeweils polarisiert, wobei die beiden Polarisierungen aufeinander senkrecht stehen. Die Ausbreitungsrichtungen der beiden Strahlen hängen vom Winkel des einfallenden Lichts zum doppelbrechenden Material ab.

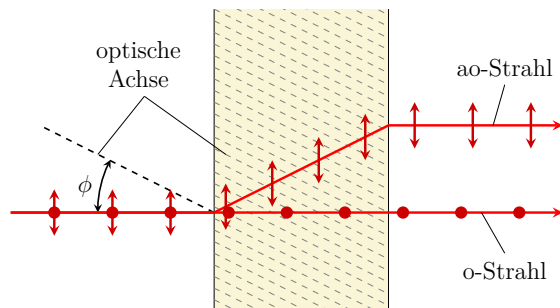


Abb. 2.5: Ein Lichtstrahl trifft auf doppelbrechendes Material. Dabei wird er in einen o-Strahl und in einen ao-Strahl aufgespalten. Die Polarisationsrichtung der beiden Strahlen stehen aufeinander senkrecht.

In doppelbrechendem Material existiert eine Richtung, in der sich beide Strahlen mit derselben Geschwindigkeit ausbreiten. Diese Richtung wird als die optische Achse des Materials bezeichnet. Trifft Licht parallel zu dieser optischen Achse auf das Material, bleibt der Lichtstrahl unverändert. Trifft er aber unter einem Winkel ϕ zur optischen Achse (mit $\phi \neq 0$) auf den Kristall (siehe Abbildung 2.5), werden die Strahlen in unterschiedliche Richtungen gebrochen und treten getrennt aus dem Kristall wieder aus. Wird der Kristall gedreht, rotiert der *außerordentliche Strahl* im Raum.

Wenn Licht senkrecht auf die Oberfläche eines doppelbrechenden Materials trifft und ebenfalls senkrecht zu dessen optischer Achse verläuft, breiten sich der o-Strahl und der ao-Strahl zwar in gleicher Richtung, jedoch mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten aus und verlassen das Material mit einer Phasendifferenz. Diese Differenz hängt von der Dicke des Materials und der Wellenlänge des einfallenden Lichts ab. Bei sogenannten $\frac{\lambda}{4}$ -Plättchen ist die Dicke so gewählt, dass die beiden Strahlen nach dem Durchgang eine Phasendifferenz von 90° aufweisen, während sie bei einem $\frac{\lambda}{2}$ -Plättchen eine Phasendifferenz von 180° haben.

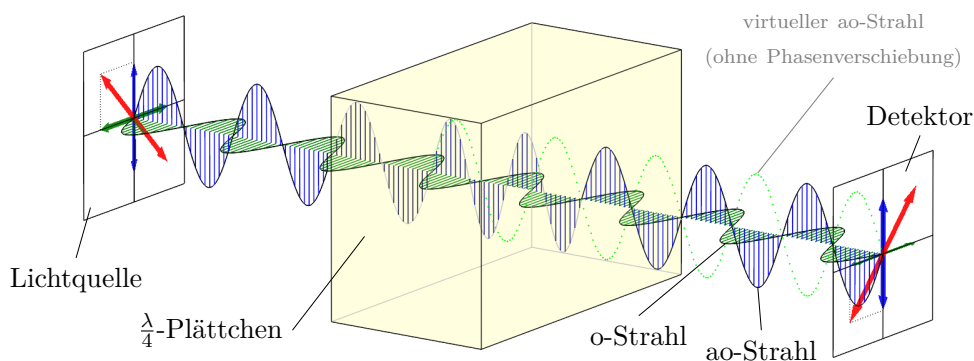


Abb. 2.6: Unpolarisiertes Licht trifft auf einen doppelbrechenden Kristall. Der o-Strahl und der ao-Strahl breiten sich in gleicher Richtung mit verschiedenen Geschwindigkeiten aus.

In Abbildung 2.6 ist das erzeugte Licht linear polarisiert, wobei der Vektor des elektrischen Feldes einen Winkel von 45° mit der optischen Achse des Kristalls bildet. Vor dem Eintritt in das $\frac{\lambda}{4}$ -Plättchen sind der o-Strahl und der ao-Strahl in Phase und besitzen die gleiche Amplitude. Nach dem Durchgang sind sie um 90° gegeneinander phasenverschoben. Damit sind die x - und y -Komponenten des elektrischen Feldes

$$\vec{E}_x = \vec{E}_0 \sin(\omega t)$$

und

$$\begin{aligned}\vec{E}_y &= \vec{E}_0 \sin(\omega t + 90) \\ &= \vec{E}_0 \cos(\omega t)\end{aligned}$$

Nach dem Durchgang durch ein $\frac{\lambda}{2}$ -Plättchen besitzen die beiden Strahlen eine Phasendifferenz von 180° . In diesem Fall ist das resultierende elektrische Feld linear polarisiert; die Komponenten von E sind dann

$$\vec{E}_x = \vec{E}_0 \sin(\omega t)$$

und

$$\begin{aligned}\vec{E}_y &= \vec{E}_0 \sin(\omega t + 180) \\ &= -\vec{E}_0 \cos(\omega t)\end{aligned}$$

Die Polarisation dreht sich um 90° im Vergleich zur Polarisation des einfallenden Lichts.

2.1.3 Vorbereitung von histologischen Hirnschnitten

In dieser Arbeit wurden ausschließlich Bilder einer Gehirnprobe verarbeitet, die post mortem nach Spülung mit phosphorylierter Kochsalzlösung gemäß dem *Wake Forest Institutional Animal Care and Use Committee* (IACUC #A11-219) und in Übereinstimmung mit den *AVMA-Richtlinien für die Euthanasie von Tieren* entnommen wurde.

Um eine Degeneration des Gehirns zu vermeiden, muss es innerhalb von 24 Stunden nach dem Tod aus dem Schädel entfernt werden. Nach der Entnahme werden die Gehirne mehrere Wochen mit 4% Paraformaldehyd fixiert, um sie anschließend mit 20% Glycerin und 2% Dimethylsulfoxid Kryokonserviert bei -80°C einzufrieren. Das gefrorene Gehirn kann so im Gefrierschrank aufbewahrt werden, bis es für die Sektion bestimmt ist.

Vor jeder Sektion wird ein Foto des Hirnblocks, das sogenannte *Blockface*-Bild, aufgenommen (siehe Abbildung 2.7). Im Hintergrund dieser Bilder befinden sich Marker, die als Referenzpunkte und Orientierungshilfen bei der späteren 3D-Rekonstruktion der einzelnen Schnitte genutzt werden.

Das Gehirn wird mit einem Kryostatmikrotom (Polycut CM 3500, Leica, Microsystems, Deutschland) bei einer Temperatur von etwa -50°C koronal oder sagittal in Schnitte von $60\mu\text{m}$ geschnitten. Jeder Schnitt wird dann auf gekühlte Glaträger montiert und in eine 20%-ige Glycerinlösung eingebettet. Anschließend wird das Gewebe mit einem Deckglas abgedeckt und mit Lack versiegelt. Um die Entstehung von Luftblasen zu vermeiden, werden die Schnitte abschließend mehrere Stunden lang beschwert.

- **Large Metripol Polarimeter (LMP-1)**

Mit dem LMP-1 der Firma TAORAD [22] ist es möglich, ein Bild mit einer Auflösung von $1,33 \times 1,33 \mu m^2$ pro Pixel aufzunehmen. Jede einzelne Aufnahme hat jedoch nur ein Sichtfeld von $2,7 \times 2,7 mm^2$, was eine zeitaufwändige kachelweise Messung eines gesamten menschlichen Hirnschnitts erfordert.

Gesamtmessdauer für einen menschlichen Gehirnschnitt: 15 *Stunden*

- **Large Metripol Polarimeter 3D (LMP-3D)** Mit dem ebenfalls von der Firma TAORAD entwickelten LMP-3D sind Aufnahmen mit einer Auflösung von $1,8 \times 1,8 \mu m^2$ pro Pixel und einem Sichtfeld von $3,8 \times 3,8 mm^2$ möglich. Ein gesamter menschlicher Hirnschnitt muss wie beim LMP-1 kachelweise aufgenommen werden.

Das Messprinzip ist bei allen Aufbauten gleich (siehe Abbildung 2.8): Die drehbaren Filter (bei LMP-1 und LMP-3D jeweils nur der erste Polarisator) werden zu äquidistanten Schritten (typischerweise 20°) gedreht, um den Polarisationswinkel zu erfassen. Für jeden Drehwinkel nimmt die Kamera ein Bild auf, was zusammen eine Bildserie ergibt.

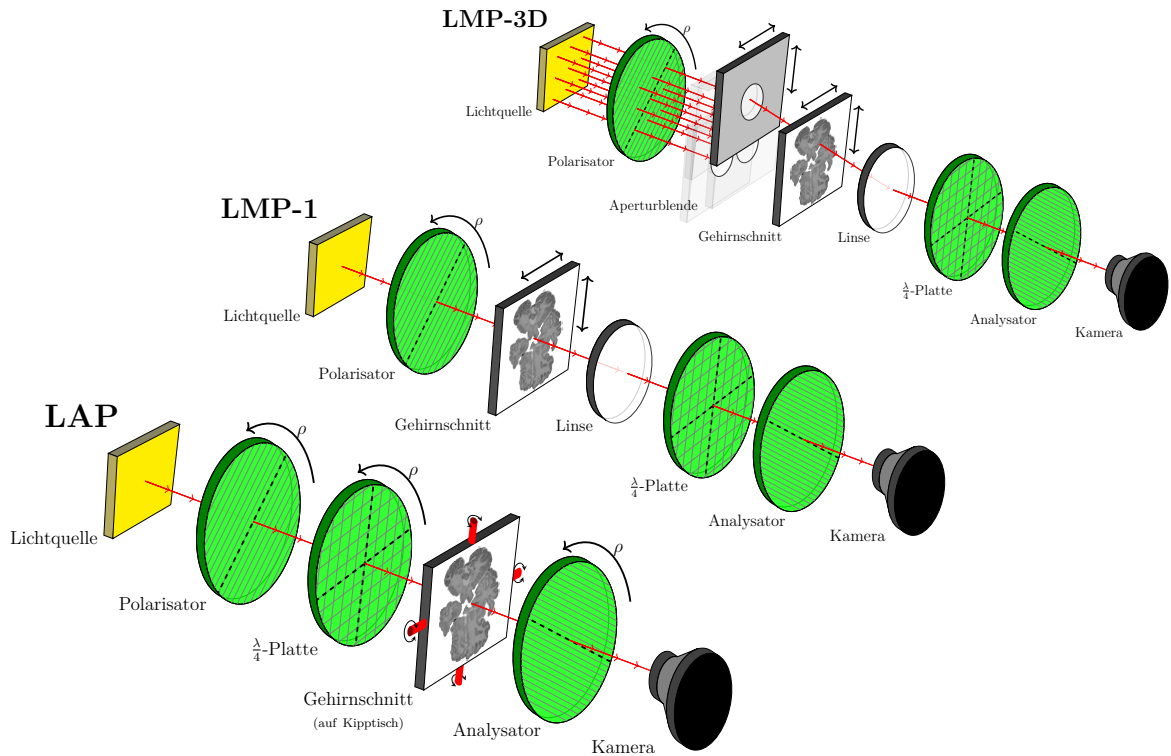


Abb. 2.8: Vergleich der Polarimetraufbauten LAP, LMP-1 und LMP-3D. Die schematischen Darstellungen der verschiedenen Polarimetraufbauten vernachlässigen alle optischen Elemente (mit Ausnahme der Aperturblende für das LMP-3D). Bei mesoskopischer Auflösung ermöglicht das LAP die Abbildung ganzer Hirnabschnitte in einer einzigen Aufnahme. Mit dem Kipptisch können Messungen aus schrägen Ansichten erzeugt werden. Die polarimetrischen Komponenten sind bei den mikroskopischen Aufbauten des LMP-1 im Vergleich zum LAP umgekehrt. Die bewegliche Aperturblende des LMP-3D ermöglicht Messungen im mikroskopischen Maßstab aus schrägen Ansichten, was den gleichen Effekt wie der Kipptisch beim LAP erzielt.

Large Area Polarimeter Die Lichtquelle des LAP ist ein LED-Panel, dass aus einer Anordnung von 36×36 Einzel-LEDs besteht und eine Fläche von $300 \times 300 mm^2$

bei einer Wellenlänge von $\lambda = 529\text{ nm}$ beleuchtet. Das LED-Panel wird konstant mit Strom versorgt, während seine Betriebstemperatur durch ein Wasserkühlsystem aufrechterhalten wird. So kann eine konstante Helligkeit gewährleistet werden. Zur Homogenisierung des Beleuchtungsfeldes werden Diffusorplatten über der LED-Anordnung eingesetzt. Die Polarisationsfilter bestehen aus Polymerfolien und decken das gesamte Sichtfeld mit einem Durchmesser von 240 mm ab. Nach dem Passieren des linearen Polarisators und der $\frac{\lambda}{4}$ -Verzögerungsplatte, die mit dem Polarisator einen Winkel von 45° bildet, wird das Licht zirkular polarisiert und passiert das Hirngewebe. Die Gewebeprobe befindet sich auf einem Probentisch, der um bis zu 8° um zwei orthogonale Achsen kippbar ist. In Bezug auf die Polarisation des einfallenden Lichts wirkt das Hirngewebe als inhomogener Wellenverzögerer und ändert den Polarisationszustand im Allgemeinen in eine elliptische Polarisation. Der zweite Polarisator, der orthonormal zum ersten Polarisator ausgerichtet ist, dient dann als Analysator. Schließlich wird das Durchlicht mit einer CCD-Farbkamera mit 14 Bit Farbtiefe aufgenommen. Vor der Kamera können verschiedene Objekte angebracht werden, um den Aufbau für Hirnschnitte verschiedener Spezies zu optimieren (Nagerhirn-Schnitte benötigen beispielsweise ein viel kleineres Sichtfeld als menschliche Hirnschnitte).

Large Metripol Polarimeter In dem von der Firma TAORAD hergestellten LMP-1 wird die Probe mit dem Licht einer weißen LED beleuchtet, deren Wellenlänge durch einen Bandpassfilter auf $\lambda = 550.9\text{ nm}$ verschoben wird, um die optimale Arbeitswellenlänge des Retarders zu erreichen. Das Lichtfeld wird zusätzlich durch eine Koehler-Beleuchtung homogenisiert, um eine gleichmäßige Ausleuchtung zu gewährleisten. Im Gegensatz zum LAP ist beim LMP-1 nur der Polarisator drehbar. Über dem Präparat wird ein mikroskopisches Objektiv verwendet. Nachdem das Licht die Probe passiert hat, wird es von einem $\frac{\lambda}{4}$ -Verzögerer und einem senkrechten Polarisationsfilter analysiert, die zusammen als Zirkularanalysator fungieren. Das austretende Licht wird von einer Monochromkamera mit einer Bittiefe von 12 aufgezeichnet. Das Sichtfeld beträgt $2.7 \times 2.7\text{ mm}^2$. Bei einem kachelweisen Scan der Probe werden benachbarte Kacheln mit einer Überlappung gemessen, damit die einzelnen Kacheln in einem Nachbearbeitungsschritt (Stitching) zusammengefügt werden können.

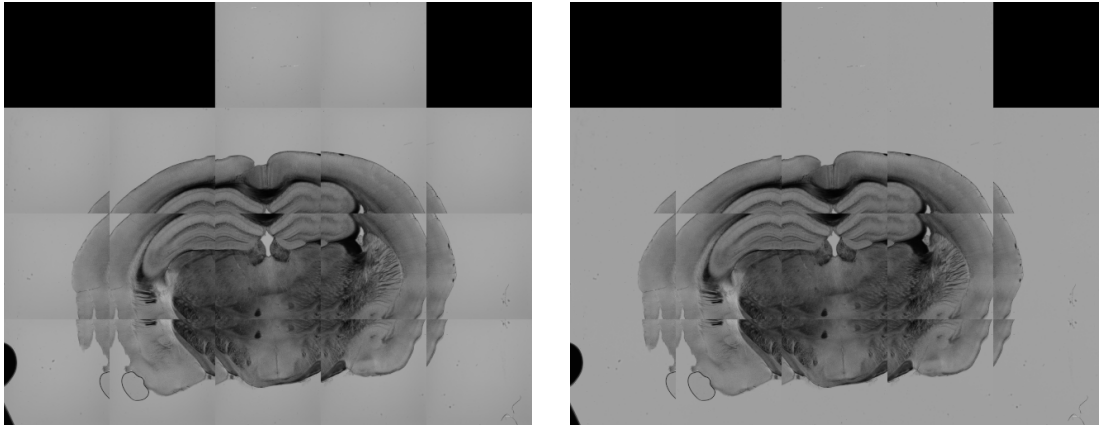
Large Metripol Polarimeter 3D Das ebenfalls von der Firma TAORAD hergestellte LMP-3D wurde entwickelt, um Messungen aus schrägen Ansichten mit mikroskopischer Auflösung zu ermöglichen. Im Vergleich zum LMP-1 sind die polarimeterischen Komponenten in der gleichen Reihenfolge angeordnet. Eine schräge Beleuchtung wird über eine bewegliche Aperturblende realisiert, die außerhalb der Achse vor dem Präparat angebracht ist. Sie erzeugt den gleichen Effekt wie die Kippung des Objektstischs beim LAP. Die Lichtquelle LMP-3D emittiert Licht mit einer Wellenlänge von $520 \pm 36\text{ nm}$. Zur Anpassung an den Retarder wird das Wellenlängenspektrum durch einen Bandpassfilter auf $532 \pm 36\text{ nm}$ verschoben. Nachdem das Licht den linearen Polarisationsfilter passiert hat, ermöglicht eine bewegliche Aperturblende, die mit einem x-y-Tisch verbunden ist, die Wahl des schrägen Beleuchtungswinkels. Wie beim LMP-1 wird das Licht mit einem Zirkularanalysator analysiert, der aus einer $\frac{\lambda}{4}$ -Verzögerungsplatte und einem linearen Polarisator besteht. Schließlich wird das Licht mit einer Monochromkamera mit einer Sensorgröße von $15.2 \times 15.2\text{ mm}^2$ und einer Auflösung von 2048×2048 Pixeln aufgezeichnet. Aus der Sensorgröße des Objektivs ergeben sich als Abbildungsparameter ein Sichtfeld von $3.8 \times 3.8\text{ mm}^2$ und eine Pixelgröße von $1.8 \times 1.8\text{ }\mu\text{m}^2$.

2.1.5 Analyseschritte

Um die Orientierung der Nervenfasern im 3D-PLI-Verfahren zu rekonstruieren und zu analysieren, sind nach der Bildgenerierung verschiedene Verarbeitungsschritte erforderlich. Die Rekonstruktion besteht aus der *Kalibrierung*, der *Effizienten PLI Analyse*, dem *Stitching*, der *Segmentierung* und der *Inklinationsbestimmung* sowie der Erzeugung einer *Faserorientierungskarte* [23].

Kalibrierung

Aufgrund von elektronischem Rauschen und thermischen Effekten in der CCD-Kamera kann es bei jedem Pixel zu Intensitätsschwankungen und damit zu einer ungleichmäßigen Ausleuchtung kommen. Außerdem können Inhomogenitäten in den Polarisatoren zu nichtlinearen Signalschwankungen über die Pixel des Bildes führen (2.9a). Um diesen Effekt auszugleichen, ist eine Kalibrierung erforderlich (2.9b).



(a) Kacheln aus dem LMP-1 **vor** der Kalibrierung

(b) Kacheln aus dem LMP-1 **nach** der Kalibrierung

Abb. 2.9: Kalibrierung von Mikroskopbildern. In (a) erkennt man in jeder Kachel einen Helligkeitsverlauf. Die Kacheln sind jeweils rechts unten dunkler als links oben. Nach der Kalibrierung ist dieser Effekt entfernt, wie man in (b) erkennen kann.

Zur Kalibrierung wird ein Satz von mindestens 60 flachen Bildern (d.h. Messungen ohne Hirnschnitt im Polarimeter) für jeden Winkel ρ aufgenommen. Aus den 60 flachen Bildern wird für jedes Pixel und jeden Drehwinkel ρ ein durchschnittlicher Intensitätswert $\bar{I}(\rho)$ berechnet. Die mit I_{ref} bezeichnete Höchstintensität, wird aus der gemeinsamen Dichte aller 540 ($9 \cdot 60$) flachen Bilder berechnet, sodass die Kalibrierung als

$$I(\rho) = g(\rho)I'(\rho) \quad (2.4)$$

beschrieben werden kann, wobei $I'(\rho)$ die Intensität vor der Kalibrierung und $I(\rho)$ die Intensität nach der Kalibrierung ist. Der Gain-Faktor $g(\rho)$ kann mit $g(\rho) = \frac{I_{ref}}{\bar{I}(\rho)}$ bestimmt werden und beschreibt den Faktor, der die Schwankungen im Bild ausgleicht [24].

Effiziente PLI Analyse (EPA)

Die Lichtintensität an jedem von der Kamera erfassten Pixel kann durch Anwendung des Jones-Formalismus (*Jones calculus*) [23, 25] wie folgt beschrieben werden

$$I = \frac{I_0}{2} \cdot (1 + \sin(2\rho - 2\varphi) \cdot \sin(\delta)) \quad (2.5)$$

I_0 beschreibt hierbei die Intensität des einfallenden Lichts, ρ den Drehwinkel des Polarimeters, φ den Richtungswinkel der Nervenfaser in der Ebene und δ die durch die Doppelbrechung verursachte Phasenverschiebung des Lichts. δ kann über

$$\delta \approx \frac{d \cdot \Delta n}{\lambda} \cdot \cos^2(\alpha) \quad (2.6)$$

approximiert werden, wobei d die Dicke des Gehirnschnittes, Δn die Doppelbrechung, mit λ die Wellenlänge des durchströmenden Lichts und α der Winkel der Faserachse aus der Ebene (*Inklination*) ist. Die dreidimensionale Orientierung der Nervenfaser kann somit über die sphärischen Koordinaten (φ, α) beschrieben werden. Um beide Parameter zu erhalten, muss das Lichtintensitätsprofil für jedes Pixel, das in Abhängigkeit von ρ in Form einer Sinuskurve variiert (siehe Abbildung 2.10), mit Hilfe der diskreten harmonischen Fourieranalyse analysiert werden.

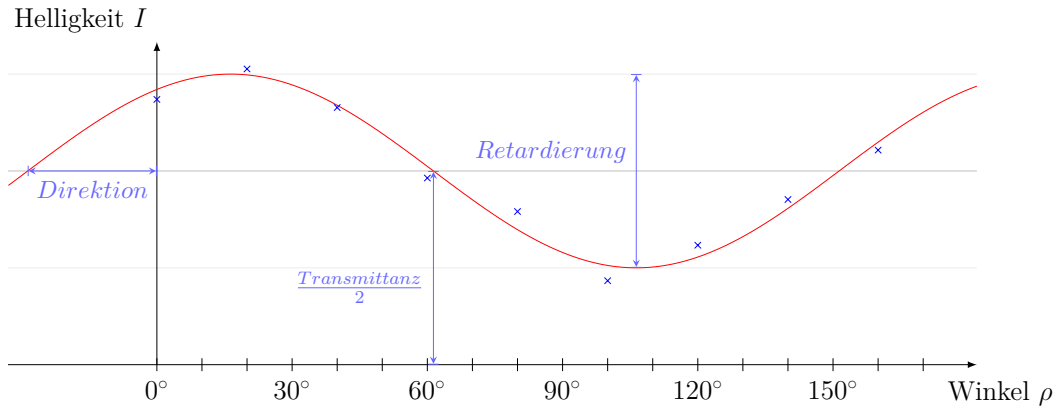


Abb. 2.10: Lichtintensitätsprofil. Aus der sinusförmigen Approximation der Helligkeitswerte in einem Pixel bei unterschiedlichen Polarisationswinkeln kann die Transmittanz, die Retardierung und die Direktion für dieses Pixel abgelesen werden.

Durch Parametrisierung der Gleichung 2.5 mit

$$I = a_0 + a_1 \cdot \sin(2\rho) + b_1 \cdot \cos(2\rho)$$

wobei

$$\begin{aligned} a_0 &= \frac{I_0}{2} \\ a_1 &= \frac{I_0}{2} \cdot \sin(\delta) \cdot \cos(2\varphi) \\ b_1 &= -\frac{I_0}{2} \cdot \sin(\delta) \cdot \sin(2\varphi) \end{aligned}$$

können die Parameter a_0 , a_1 und b_1 als Fourier-Koeffizienten durch die Reihen

$$\begin{aligned} a_0 &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i \\ a_1 &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i \cdot \sin(2\rho_i) \\ b_1 &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I_i \cdot \cos(2\rho_i) \end{aligned}$$

ausgedrückt werden. N ist dabei die Gesamtzahl der aufgenommenen Bilder und I_i die im Polarimeterwinkel ρ_i gemessene Intensität.

Aus den Koeffizienten a_0 , a_1 und b_1 lassen sich folgende Charakteristika der Sinuskurve extrahieren:

Die Verschiebung der Sinuskurve in x -Richtung bezeichnet man mit **Direktion** (φ). Sie gibt den Winkel der Projektion der Faser auf die Schnittebene an.

Die doppelte Verschiebung der Approximationskurve in Richtung der y -Achse wird **Transmittanz** ($2a_0 = I_0$) genannt. Sie ist ein Maß für die Lichtauslöschung durch den Gehirnschnitt in diesem Pixel. Zur Standardisierung werden die Transmittanzwerte normiert, indem jeder einzelne Wert durch den Transmittanzwert einer Leer- oder Referenzaufnahme geteilt wird.

Die **Retardierung** $\left(|\sin(\delta)| = \frac{\sqrt{a_1^2 + b_1^2}}{a_0} \right)$ entspricht der Amplitude der Sinuskurve. Sie gibt einen Hinweis auf die Stärke der Doppelbrechung in einem Pixel. So weist ein großer Retardierungswert auf eine starke Myelinisierung in dem Pixel hin.

Da davon ausgegangen wird, dass die Fehler der Approximation durch Messfehler zu begründen sind, geschieht die Transformation der Intensitätsverläufe eines Pixels in **Direktion**, **Transmittanz** und **Retardierung** ohne Datenverlust. Eine Reduzierung des Speicherbedarfs folgt daraus. Im Gegensatz zu den Rohbildern, die mit einer Genauigkeit von 2 Bytes pro Pixel abgespeichert werden, werden **Direktion**, **Transmittanz** und **Retardierung** jeweils mit einer Genauigkeit von 4 Bytes pro Pixel abgespeichert. Insgesamt werden somit nur noch zwei Drittel des ursprünglichen Speicherbedarfs der Rohbilder benötigt.

Stitching

Wie in Abschnitt 2.1.4 beschrieben, nehmen die Polarisationsmikroskope Gehirnschnitte nicht in ihrer Gesamtheit auf. Um eine Auflösung von $1.3 \mu m$ zu erreichen, werden 2048×2048 Pixel große Teilbereiche (sogenannte Kacheln) mit einer Überlappung von 30% aufgenommen. Durch den Überlapp wird sichergestellt, dass Informationen an den

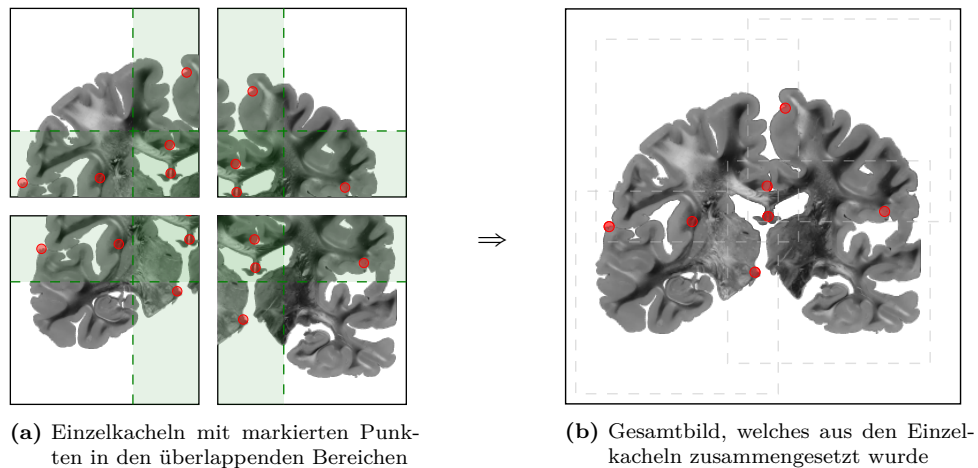


Abb. 2.11: Schematische Darstellung des Stitching-Verfahrens. In den überlappenden Bereichen (grün hinterlegt) der Einzelkacheln werden markante Punkte definiert (a), mit deren Hilfe die Einzelkacheln zu einem Gesamtbild (b) zusammengesetzt werden.

Rändern dieser Kacheln nicht verloren gehen. Hierfür werden markante Punkte in den Überlapp-Bereichen gesucht, um anschließend benachbarte Kacheln so aufeinander zu

schieben, dass diese Punkte übereinander liegen (siehe Abb. 2.11). Für diesen Prozess ist die Transmittanz, die ein Maß für die Helligkeit in einem Pixel ist, am besten geeignet.

Segmentierung

Die Transmittanz weist die deutlichste Abgrenzung zwischen Gehirn und Hintergrund auf. Deshalb wird der Segmentierungsalgorithmus auf Grundlage des Transmittanzbildes durchgeführt. Die Intensitätsverteilung der Transmittanzbilder zeigt meist einen

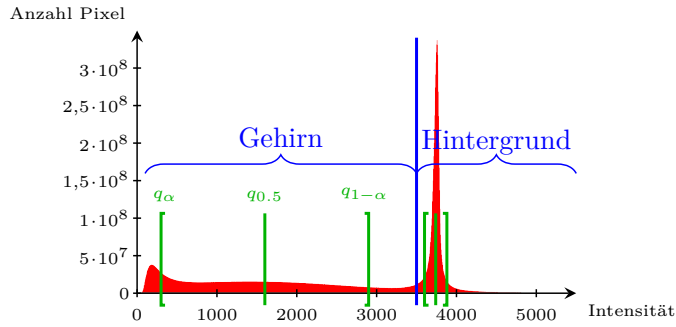


Abb. 2.12: Histogramm der Transmittanz. Anhand der Intensitätsverteilung kann man Hintergrund und Gehirn unterscheiden.

ähnlichen Verlauf (siehe Abb. 2.12). Basierend auf dieser Verteilung werden Pixel, die eindeutig dem Gehirn oder dem Hintergrund zugeordnet werden können, entsprechend markiert. Anschließend werden die noch nicht markierten Pixel mithilfe eines Region-Growing-Algorithmus [26–28] einem der beiden Bereiche (Gehirn und Hintergrund) zugeordnet. Die entstandene Maske ermöglicht es, Hintergrundpixel in der weiteren Analyse zu ignorieren, was die Analyse beschleunigt und die Ergebnisse verbessert.

Inklination

Die Position eines Punktes im dreidimensionalen Raum kann durch seine sphärischen Koordinaten (Abstand zum Koordinatenursprung und zwei Winkel) beschrieben werden (siehe Abbildung 2.13). Bei der Bestimmung der Orientierung einer Nervenfasers im Raum spielt ihre Länge keine Rolle, weshalb die Lage ausschließlich über die Richtung φ und die Inklination α definiert wird (siehe Abbildung 2.13). Die Richtung φ beschreibt den Winkel der Projektion der Faser auf die Schnittebene. Die Inklination α entspricht dem Winkel zwischen der Schnittebene und der Nervenfaser.

$$\alpha = \arccos \left(\sqrt{\frac{\arcsin Ret}{\arcsin Ret_{0^\circ}}} \right) \quad (2.7)$$

Der **Inklinationswinkel** kann über die Formel 2.7 bestimmt werden. Ret ist dabei den Retardierungswert im entsprechenden Pixel. Der Parameter Ret_{0° gibt den Retardierungswert für eine Faser mit einem Winkel von 0° an [29].

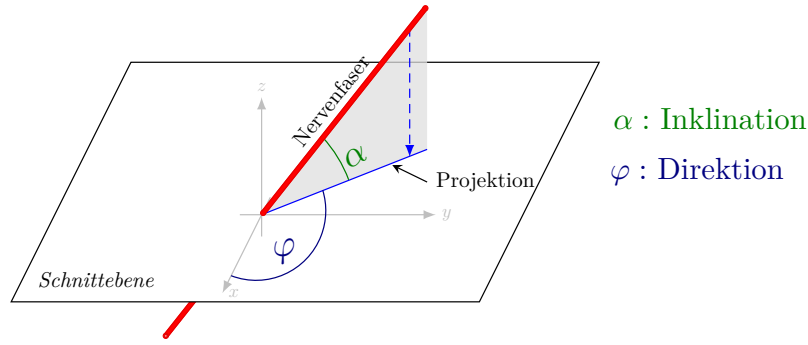


Abb. 2.13: Lage einer Nervenfasers beschrieben durch sphärische Koordinaten. Die sphärischen Koordinaten (α, φ) geben die Lage einer Nervenfasers im Raum an. Der Winkel der Projektion der Nervenfasers auf die Schnittebene α wird über die Direktion bestimmt. Mit Hilfe der Retardierungswerte kann die Inklination φ berechnet werden.

Fiber Orientation Map (FOM)

Die Orientierung der Faser in einem Pixel i wird durch die sphärischen Koordinaten (φ_i, α_i) beschrieben. Der Faserorientierungsvektor $\vec{u}_i$ ist mit Hilfe des Richtungswinkels φ_i und des Neigungswinkels α_i definiert als

$$\vec{u}_i = \begin{pmatrix} \cos(\alpha_i) \cdot \cos(\varphi_i) \\ \cos(\alpha_i) \cdot \sin(\varphi_i) \\ \sin(\alpha_i) \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Der Gehirnschnitt ist an der x - y -Ebene (bei $z = 0$) ausgerichtet. Im Allgemeinen kann ein Einheitsvektor als ein bestimmter Punkt auf einer Einheitskugel beschrieben werden. Beim 3D-PLI-Verfahren stellt der ermittelte Einheitsvektor aber eine Achse im Raum dar (im mathematischen und anatomischen Sinne), da Anfangs- und Endpunkt nicht eindeutig zuzuordnen sind. Daher muss die Punktspiegelung über den Kugelmittelpunkt demselben Vektor zugeordnet werden. Zur Visualisierung wurden die Vektoren im RGB-Farbraum kodiert: Die x -Komponente von $\vec{u}_i$ wird durch den roten Farbkanal (R), die y -Komponente durch den grünen Farbkanal (G) und die z -Komponente durch den blauen Farbkanal (B) dargestellt [14].

2.2 Dateiformate für neurowissenschaftliche Bilddaten

In der Neuroanatomie haben sich bedingt durch unterschiedliche Gerätehersteller und -entwicklungen sowie durch unterschiedliche Bedarfe verschiedene Dateiformate entwickelt. Einen einheitlichen Standard gibt es auf dem Gebiet der Hirnforschung nicht. Das liegt unter anderem an der Vielfalt der neuronalen Bilddaten (Größe, Modalität, ...). Im Folgenden wird eine Auswahl dieser Formate vorgestellt.

Analyze 7.5

Bis Anfang der 1980er Jahre verwendete die Mehrheit von Neuroimaging-Studien verschiedenste Dateiformate, die jeweils für spezielle bildgebenden Verfahren entwickelt wurden. Mit der Einführung des Formats *Analyze 7.5* [30] stand den Nutzern ein einheitliches Dateiformat zur Verfügung, was ursprünglich aus einem Dateipaar bestand: einer binären Header-Datei (.HDR) mit fester Größe, die einen begrenzten Satz von numerischen Feldern enthielt und einer separaten binären Bilddatei (.IMG). Das Format war konzeptionell sehr einfach und konnte leicht in jeder beliebigen Programmiersprache implementiert werden.

Fast sofort begann die Neuroimaging-Gemeinschaft Erweiterungen für das *Analyze*-Format zu entwickeln, um neue und unterschiedliche Analyseparameter und Metadaten für die Bildgebung aufzunehmen. Das Ergebnis war eine Reihe von oft inkompatiblen Variationen des *Analyze*-Formats. Das Problem wurde noch verschärft durch die feste binäre Struktur der *Analyze*-Header-Datei, die einen Standard-Erweiterungsmechanismus oder eine flexible Beschriftung neuer Datenfelder verhinderte.

Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)

Das *DICOM*-Format [31] wurde 1993 Nachfolger des bereits 1985 veröffentlichten *ACR-NEMA*-Formats und war das vorherrschende Format, das von Herstellern medizinischer Geräte zur Erleichterung der Übertragung von Daten aus Scannern genutzt wurde. So wie es konzipiert war, war *DICOM* sehr leistungsfähig, aber in der Praxis scheiterte die Standardisierung des Formats, da die Hersteller auf proprietäre Erweiterungen zur Unterstützung von 3D-Bildern und neuere Modalitäten wie die funktionelle Bildgebung verzichteten. Auch weil *DICOM*-Datenfelder durch kurze numerische Codes gekennzeichnet sind, ist das Format nicht selbstdokumentierend, sondern auf seine Dokumentation angewiesen, in denen die einzelnen Felder beschrieben werden. Die Anbieter machen ausgiebig Gebrauch von privaten *DICOM*-Feldern und führen komplexe, undokumentierte Datenstrukturen ein.

Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI)

Um das Jahr 2001 wurde deutlich, dass die Situation mit *Analyze* und verwandten Formaten unübersichtlich wurde. Um dieses Problem zu lösen, gründeten die National Institutes of Health (NIH) die Arbeitsgruppe für Datenformate der Neuroimaging Informatics Technology Initiative, deren erster Auftrag die Schaffung eines einzigen, klar definierten Formats für Neuroimaging-Daten war [32]. Dieses Format, das als *NIfTI-1* bekannt ist, besteht aus einer Reihe von Erweiterungen des *Analyze 7.5*-Formats und war recht erfolgreich bei der Lösung der wichtigsten Streitigkeiten über die Verwendung von Feldern und Definitionen. Die Spezifikation enthält auch einen Mechanismus, um beliebige Erweiterungen des Headers zu definieren.

Das *NIfTI*-Format ist ein Standarddateiformat für die Speicherung von neurobildgebenden Daten, insbesondere für die Magnetresonanztomographie (MRT) und funktionelle MRT (fMRT). Die *NIfTI*-Datei ermöglicht die Speicherung von 3D- und 4D-Bilddaten, wobei 4D-Daten zeitliche Informationen über mehrere 3D-Bildvolumina hinweg enthalten. Die Struktur des Dateiformats ist so konzipiert, dass sie einfach zu interpretieren und zu verwenden ist, was es zu einem beliebten Standard in der Neurobildgebung macht. Bei der Implementierung der ersten Version des Dateiformates ist darauf geachtet worden, dass die gleichen Bibliotheken, die *Analyze* lesen, auch *NIfTI* lesen

konnten. Dies war möglich, weil ein großer Teil der relevanten Informationen im Header genau an der gleichen Stelle wie bei *Analyze* positioniert wurde. Eine Anwendung konnte Informationen an einer bestimmten Byte-Position lesen, egal ob es sich um eine *NIfTI*-Datei oder eine *Analyze*-Datei handelte.

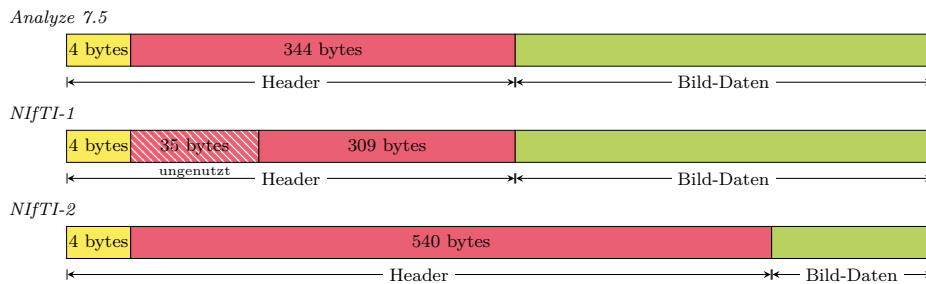


Abb. 2.14: Vergleich der Header von *Analyze 7.5*, *NIfTI-1* und *NIfTI-2*. Das *Analyze*-Format hat eine Header-Länge von 348 bytes, wobei in den ersten 4 bytes die Länge des Headers (348) enthalten ist. Das *NIfTI-1*-Format hat bitweise den gleichen Header, wobei die 35 bytes nach der Header-Länge ungenutzt bleiben. Damit können beide Formate von den gleichen Software-Produkten gelesen und geschrieben werden. Der Header der Version zwei des *NIfTI*-Formats ist mit 544 bytes länger und auch nicht mehr bitweise kompatibel mit den anderen beiden Formaten.

Mit der Version zwei des *NIfTI*-Format wurde davon Abstand genommen. Der Header ist länger geworden und nicht mehr bitweise kompatibel mit der vorherigen Version (siehe Abbildung 2.14).

Tag Image File Format (TIFF)

Die *TIFF*-Spezifikation wurde 1986 von der Aldus Corporation (heute Adobe System Inc.) entwickelt. Hauptaugenmerk bei der Entwicklung lag auf der Speicherung und dem Austausch von Raster-Bildern, welche von Scannern und Anwendungen erstellt werden. Der Name *TIFF* bezieht sich auf die verketteten Verweise (Tags), die die innere Struktur der Dateien bilden (siehe Abbildung 2.15). Die aktuelle Version 6.0 wurde im Juni 1992 veröffentlicht [33, 34].

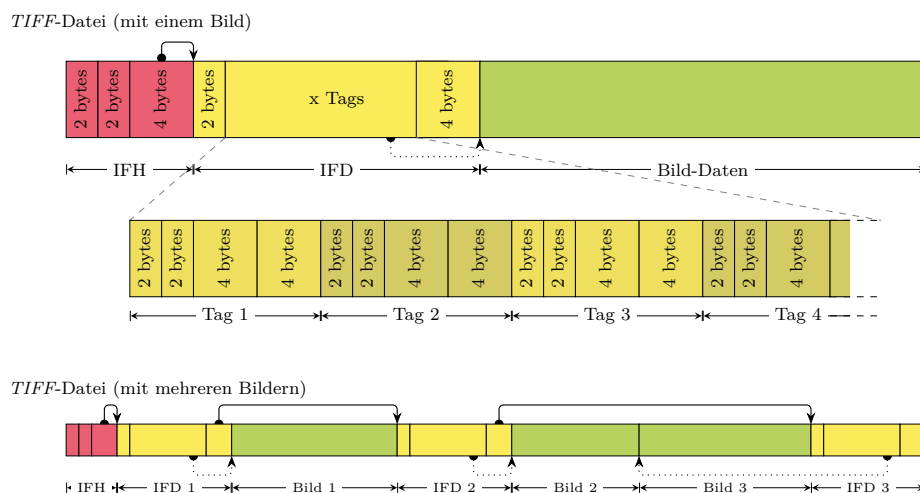


Abb. 2.15: Übersicht über den Aufbau von *TIFF*-Dateien

Jede *TIFF*-Datei startet mit einem konstanten Header (Image File Header (IFH)) mit einer Länge von 8 Bytes. Die ersten beiden Bytes spezifizieren die Byteordnung. II

steht hierbei für little-endian und MM für big-endian. Die Bytes drei und vier beinhalten die Dateiversion 42 und die letzten vier Bytes verweisen auf das erste Bilddateiverzeichnis. Ein Beispiel für die Header-Informationen einer *TIFF*-Datei ist in Abbildung 2.16 dargestellt.

Das Bilddateiverzeichnis (Image File Directory (IFD)) kommt so oft in der *TIFF*-Datei vor, wie es auch einzelne Bilder enthält. Jedes IFD beginnt mit einem zwei Byte großen Eintrag für die Anzahl der darin kodierten Tags, gefolgt von einem Array dieser Tags. Diese Tags beinhalten eine Bildbeschreibung und einen Zeiger auf die entsprechenden Bilddaten. Der abschließende 4 *Byte* große Eintrag zeigt entweder auf das nächste IFD oder auf den Wert Null, der das Ende anzeigt.

Tags sind 12 *Byte* groß und können für die Speicherung von Metadaten genutzt werden. Die ersten beiden Bytes beinhalten den Index des Tags gefolgt vom Datentyp und der Länge des Inhalts. Es gibt eine große Anzahl von bereits vordefinierten Tags (z.B. Bildbeschreibungen, Name des Autors, Copyright-Angaben, Erstellungsdatum, Anzahl der Bilder in einer Datei, ...).

Die die tatsächlichen Bilder enthaltenden Streams können sich an beliebigen Stellen in einer *TIFF*-Datei befinden. Die Bitmapdaten werden als rechteckiges Feld von Pixeln abgespeichert. Diese sind wiederum in Streifen (strips) aufgeteilt. Andere Vektor- oder Textdaten benötigen weitere spezielle Tags.

```
Header: 8 Bytes
Bilddaten: 1000 Bytes
Tags:
ImageWidth: 800
ImageLength: 600
BitsPerSample: 8
Compression: None
PhotometricInterpretation: RGB
StripOffsets: 1024
StripByteCounts: 1000
XResolution: 72
YResolution: 72
ColorMap: None
Ende des IFD: 4 Bytes
```

Abb. 2.16: Ein einfaches Beispiel für eine *TIFF*-Datei. Es handelt sich um Bild mit 800x600 Pixeln, welches in RGB dargestellt wird, keine Komprimierung verwendet und eine Auflösung von 72 Pixeln pro Zoll hat.

Da sowohl im IFH als auch im IFD die Zeiger auf das nächste IFD eine Größe von vier Bytes haben, ergibt sich daraus, dass *TIFF*-Dateien eine maximale Dateigröße von 4GB erreichen können.

Big Tag Image File Format (BigTIFF)

Die im *TIFF*-Dateiformat verwendeten internen 32 *Bit*-Zeiger, führen zu einer maximalen Dateigröße von 4 *GBytes*. Diese Grenze war bei der Entwicklung Ende der achtziger Jahre absolut ausreichend. Der Bedarf nach einem neuen, offenen Mehrzweck-Dateiformat ist mittlerweile jedoch groß. Ziel ist es, riesige Bilder oder umfangreiche Bildersammlungen verarbeiten zu können und die Grenze von 4 *GByte* zu überschreiten.

Das sich aktuell in Entwicklung befindliche *BigTIFF*-Format [35] soll sehr ähnlich zu *TIFF* sein, aber 64 *Bit* Offset-Werte verwendet. Die Ähnlichkeit zu *TIFF* soll dafür sorgen, dass existierende *TIFF*-Bibliotheken einfach auf *BigTIFF* erweitert werden

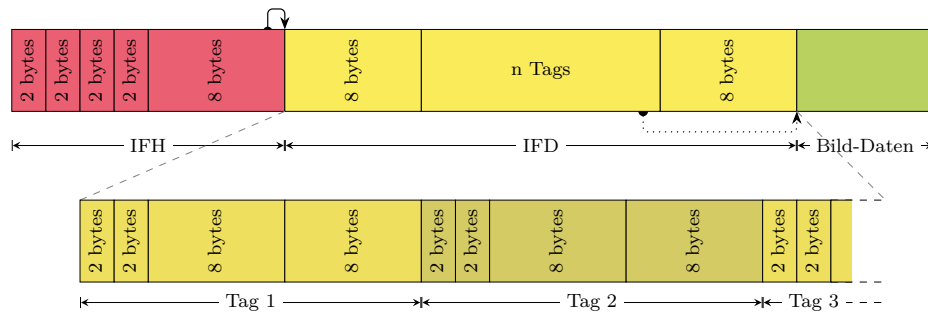


Abb. 2.17: Übersicht über den Aufbau einer *BigTIFF*-Datei. Entscheidender Unterschied zwischen dem Aufbau einer *BigTIFF*-Datei im Gegensatz zu einer *TIFF*-Datei ist, dass für Zeiger innerhalb der Datei 8 *Bytes* reserviert sind.

können. Entscheidender Unterschied liegt in der für interne Zeiger reservierten Größe. Bei *BigTIFF* sind standardmäßig acht Byte für interne Zeiger reserviert. Diese Länge ist im IFH definiert und kann für zukünftige Anwendungen sogar vergrößert werden.

Die Informationen über das Bild, wie die Bildauflösung, die Farbtiefe und die Komprimierungsmethode, werden in einem separaten IFD gespeichert (siehe Abbildung 2.17). Im Gegensatz zu normalen *TIFF*-Dateien, die eine 4-Byte-Offsets verwenden, verwendet *BigTIFF* 8-Byte-Offsets, um auf diese IFDs zu verweisen. Dies ermöglicht es *BigTIFF*-Dateien, auf eine größere Anzahl von IFDs zu verweisen und damit größere Bilder zu speichern. Die Bilddaten selbst werden in der gleichen Weise wie in normalen *TIFF*-Dateien gespeichert, wobei die Größe der Datenblöcke jedoch variieren kann.

Hierarchical Data Format (HDF)

Das vom National Center for Supercomputing Applications (NCSA) entwickelt *HDF5* ist eine Weiterentwicklung des *HDF4*, das erstmals 1995 eingeführt wurde. Mit *HDF5* ist es möglich Dateigrößen von mehr als 2 *GiB* aufzunehmen. Das parallele Lesen und Schreiben von einer Datei ist gerade im Hinblick auf sehr große Datenmengen sowie die Nutzung im Supercomputer-Bereich wichtig. [36, 37]. Das *HDF5*-Format wird hauptsächlich für die Speicherung großer Datenmengen in wissenschaftlichen Anwendungen genutzt. Ein Beispiel hierfür ist, dass die Nutzung von *HDF* für die Produktionsdaten des Erdbeobachtungssystems EOS der National Aeronautics and Space Administration (NASA) obligatorisch ist [38].

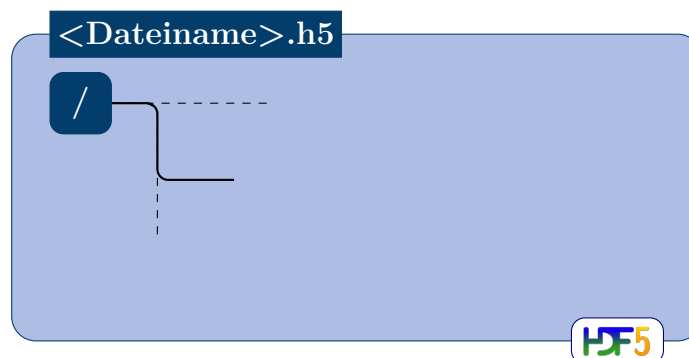


Abb. 2.18: Wurzelverzeichnis einer *HDF5*-Datei. Der Pfad zu allen anderen Informationen in der Datei starten von diesem Punkt aus.

HDF5-Wurzelverzeichnis Die *HDF5*-Dateien selbst sind hierarchisch organisiert. Genau wie in einem Dateisystem hat jedes Objekt innerhalb der Datei einen Pfad, unter dem es erreichbar ist. Der Pfad in jeder *HDF5*-Datei beginnt mit dem Wurzelverzeichnis "/" (siehe Abbildung 2.18). In diesem Verzeichnis und den darunterliegenden Pfadelementen hat jedes Objekt einen Index über den dessen Name angefragt werden kann. Der Name wird zum Öffnen benötigt, zum Iterieren ausschließlich die Nummer des Objektes.

Datasets und Dataspaces Daten können in sogenannten *Datasets* unter einem beliebigen Namen gespeichert werden (siehe Abbildung 2.19). Der Name wird genutzt, um später auf die Daten zuzugreifen und diese verwalten zu können. Die Größe und Dimension der Datensätze kann beliebig sein, muss aber vor der Abspeicherung festgelegt werden. Nachdem die Daten in die Datei geschrieben wurden, sind Größe und Dimension nicht mehr veränderbar.

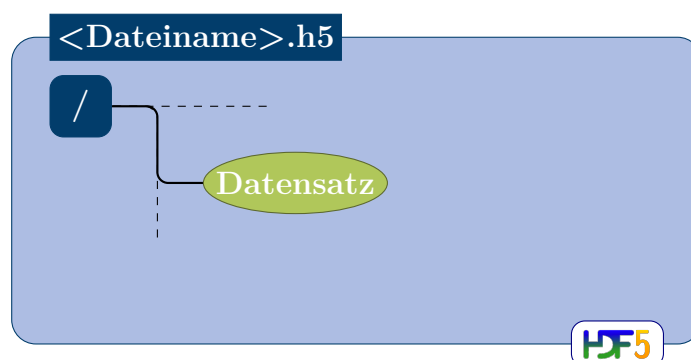


Abb. 2.19: Datensätze in *HDF5*-Dateien. In ihnen können Daten von beliebiger Größe und Dimension abgespeichert werden.

Um Daten zu verarbeiten, die nicht vollständig in den Arbeitsspeicher passen, müssen sie stückweise nacheinander verarbeitet werden. Zu diesem Zweck wurden *Dataspaces* entwickelt, die es ermöglichen, Teilbereiche des Datensatzes auszuwählen. Die Parameter umfassen die Verschiebung des Startpunktes zum Einlesen in jeder Dimension (**Offset**), die Anzahl der einzulesenden Blöcke pro Dimension (**Count**), die Anzahl der

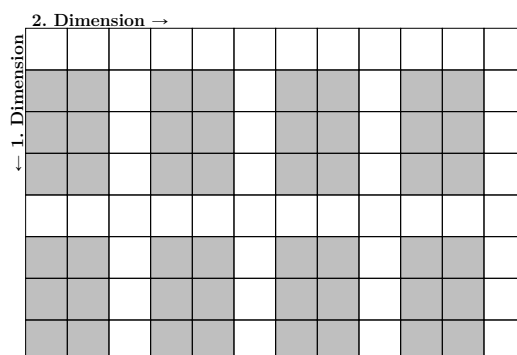


Abb. 2.20: Beispiel eines *HDF5-Dataspace*.^[29] Die Pixel des Bildes, die grau markiert sind, werden ausgewählt, indem ein Unterbereich in einem Bild der Größe 8x12 mit den folgenden Parametern ausgewählt wird:
Offset: (1,0) - Count: (2,4) - Stride: (4,3) - Block: (3,2)

Elemente pro Dimension nach der ein weiterer Block eingelesen wird (**Stride**) und die Anzahl der Elemente pro Block und Dimension (**Block**). In Abbildung 2.20 werden beispielhaft Blöcke der Größe 2×3 in einer zweidimensionalen Matrix ausgewählt, wobei sie in der zweiten Zeile beginnen und sich nicht berühren.

HDF5-Gruppen Gruppen in *HDF5*-Dateien bieten eine Möglichkeit den Inhalt der Datei zu strukturieren. Sie ähneln Ordnern auf Dateisystemebene und haben die Fähigkeit, eine beliebige Anzahl weiterer Objekte aufzunehmen, einschließlich rekursiver Untergruppen. Es gibt keine Begrenzung für die Verschachtelungstiefe.

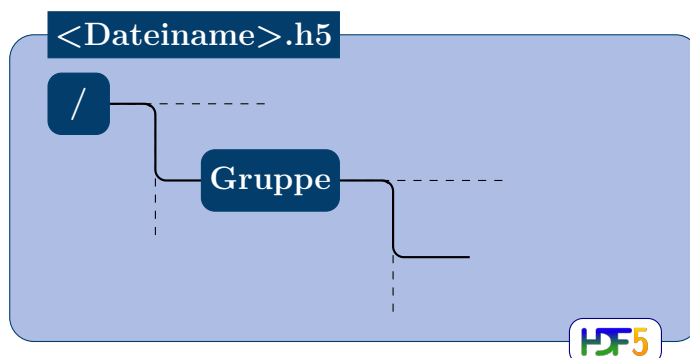


Abb. 2.21: **Gruppen in *HDF5*-Dateien.** Mit ihrer Hilfe können die Daten innerhalb der *HDF5*-Datei strukturiert werden.

Attribute Unterhalb des Wurzelverzeichnis können jedem Objekt Attribute hinzugefügt werden (siehe Abbildung 2.22). Diese können genutzt werden um Informationen zum eigentlichen Datensatz hinzuzufügen. Die Attribute sind technisch gesehen ein weiterer Datensatz mit eigenem Dataspace, werden nur anders behandelt.

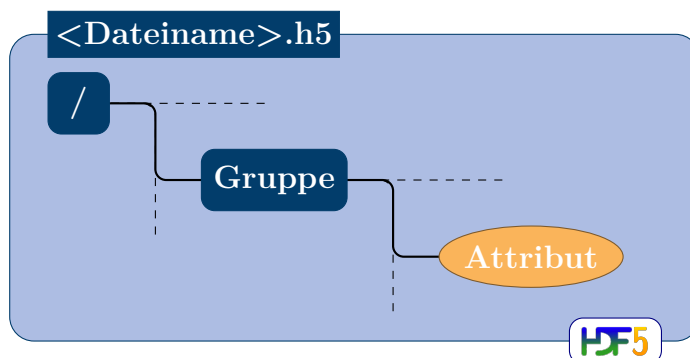


Abb. 2.22: **Attribute in *HDF5*-Dateien.** Die Attribute können weitere Informationen der Datensätze enthalten.

Links In einer *HDF5*-Datei wird zwischen *internen* und *externen Links* unterschieden. Ein *interner Link* ermöglicht es einem Datensatz oder einer Gruppe über verschiedene Pfade innerhalb der Datei erreichbar zu sein, ohne dass dieser mehrfach abgespeichert werden muss (siehe Abbildung 2.23). Beim Öffnen eines Links wird automatisch das verknüpfte Objekt referenziert.

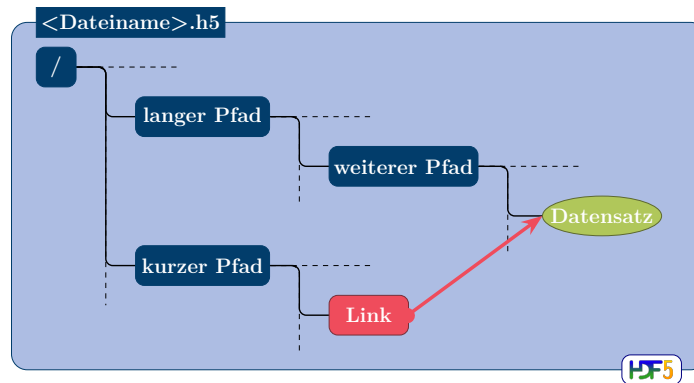


Abb. 2.23: Interner *HDF5*-Link. Beispiel für die Verwendung eines internen Links. Die nur einmal gespeicherten Daten *Datensatz* sind sowohl unter */langer Pfad/weiterer Pfad/Datensatz*, als auch unter */kurzer Pfad/Datensatz* erreichbar.

Ein *externe Links* verweist nicht auf ein Objekt in der gleichen Datei, sondern auf ein Objekt einer anderen *HDF5*-Datei (siehe Abbildung 2.24). Öffnet der Nutzer den externen Link, wird er automatisch auf das Objekt der Zieldatei verwiesen. Dies geschieht implizit und bedarf keiner besonderen Beachtung seitens des Nutzers.

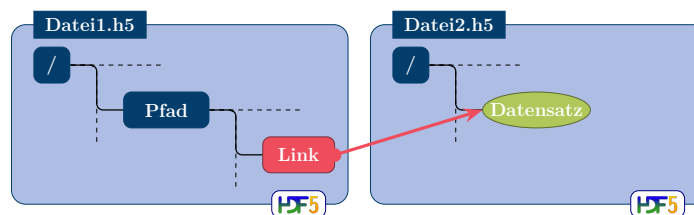


Abb. 2.24: Externer *HDF5*-Link. In diesem Beispiel befindet sich ein externer Links in *Datei1.h5* und verweist auf einen in *Datei2.h5* gespeicherten Daten *Datensatz*. Ein Nutzer kann sowohl über *Datei2.h5/Datensatz* also auch über den Pfad *Datei1.h5:/Pfad/Datensatz* auf den *Datensatz* zugreifen.

Medical Image NetCDF (MINC)

Das *MINC*-Dateiformat wurde ab 1992 entwickelt, um den Bedürfnissen der Forscher gerecht zu werden, und gleichzeitig die Einschränkungen und Fallstricke von Formaten wie *Analyze* und *DICOM* zu vermeiden [39]. Jede *MINC*-Datei stellt einen einzelnen multidimensionalen Datensatz, der alle Metadaten enthält, die zu seiner vollständigen Beschreibung erforderlich sind. In den darauf folgenden Jahren wurden viele zugehörige Tools zu Bildverarbeitung und -visualisierung veröffentlicht. Jedoch wurde die Entwicklungsarbeit an *MINC-1* 2006 mit der Version 1.5.1 eingestellt. Wie der Name *MINC* bereits sagt, basiert *MINC-1* auf dem Network Common Data Format (NetCDF)-Datenformats, was zu Problemen bei der Speicherung von Multi-Gigabyte-Datensätzen führte.

2003 wurde eine umfassende Überarbeitung der Bibliothek vorgenommen und mündete in *MINC-2*. Das Hauptziel bestand darin, ein Format zu schaffen, das die Stärken des ursprünglichen *MINC*-Formats und gleichzeitig ein zukünftiges Wachstum in Größe und Komplexität von Neuroimaging-Daten zu ermöglichen. Eine wesentliche Änderung besteht darin, dass *MINC 2.0* auf *HDF5* aufbaut und nicht mehr auf NetCDF. Das

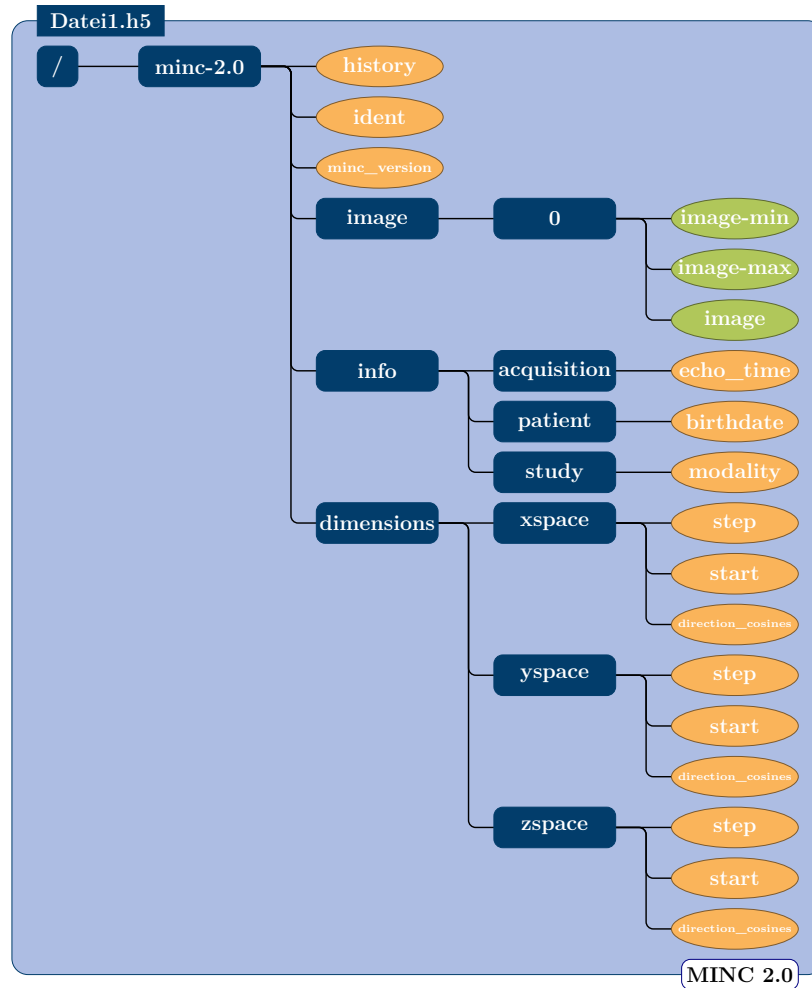


Abb. 2.25: Innere Struktur von MINC 2.0. Man kann die *HDF5*-Eigenschaften *Gruppen*, *Attribut* und *Datensatz* erkennen.

inhärente hierarchische Format von *HDF5*, in dem rekursiv Reihen von Gruppen gebildet werden können [36], nutzt *MINC 2.0* voll aus, um die Flexibilität zu maximieren und die Koexistenz mehrerer Datenobjekte mit expliziten Beziehungen zu ermöglichen. Hiermit verfügt *MINC* weiterhin über ein erweiterbares Format, das die Erstellung eines umfangreichen und flexiblen Metadatensatzes mit beliebigem Layout und beliebiger Größe ermöglicht (siehe Abbildung 2.25).

2.3 Speicherinfrastruktur des *Jülich Supercomputing Centre*

Das Jülich Supercomputing Centre (JSC) am Forschungszentrum Jülich (FZJ) betreibt für seine Nutzer die vielseitige Speicherinfrastruktur *Jülich Storage Cluster (JUST)*. Dieses Cluster stellt leistungsstarke und hochkapazitive Speicherressourcen für die Nutzung der High Performance Computing-Systeme (HPC) bereit. Zusätzlich wurden Speicher- und Managementdienste hinzugefügt, die über den Bereich des Hochleistungsrechnens hinausgehende Anforderungen erfüllen. *JUST* besteht aus mehreren Speicherebenen mit unterschiedlichen Leistungs- und Funktionseigenschaften, um den gesamten Lebenszyklus der Daten abzudecken.

Alle von JUST bereitgestellten Dateisysteme basieren auf IBM Storage Scale (früher *General Parallel File System* (GPFS)) - einer hoch skalierbaren parallelen Dateisystemtechnologie.

Die HPC-fokussierten Dateisysteme befinden sich auf so genannten Building Blocks, bei denen zwei Server mit 4 oder 6 JBoDs mit Festplatten verbunden sind, die von der GPFS Native RAID-Erweiterung von Spectrum Scale verwaltet werden. Dabei wird die Declustered-RAID-Technologie genutzt, um nicht nur einen hervorragenden Durchsatz, sondern auch eine vollständige Datenintegrität, schnellere Rebuild-Zeiten und einen verbesserten Datenschutz zu gewährleisten.

kalte Daten In der Datenverarbeitung bezieht sich der Begriff *kalte Daten* (cold data) auf Daten, die selten oder überhaupt nicht abgerufen werden. Diese Daten haben in der Regel eine niedrige Zugriffsfrequenz, werden jedoch aus Gründen der Compliance, zur Archivierung oder als Backup aufbewahrt. Da kalte Daten nicht häufig adressiert werden, können sie auf kostengünstigeren Speichermedien wie Magnetbändern oder langsameren Festplatten gespeichert werden, um die Gesamtkosten der Datenspeicherung zu reduzieren.

heiße Daten Im Gegensatz dazu bezieht sich der Begriff *heiße Daten* (hot data) auf Daten, die häufig abgerufen und aktiv genutzt werden. Diese Daten haben eine hohe Zugriffsfrequenz und erfordern daher schnelle und leistungsfähige Speichermedien wie *Solid State Drive* (SSD) oder schnelle Festplatten. Heiße Daten werden oft in Echtzeitverarbeitungssystemen, Datenbanken oder anderen Anwendungen mit schnellem Datenzugriff verwendet.

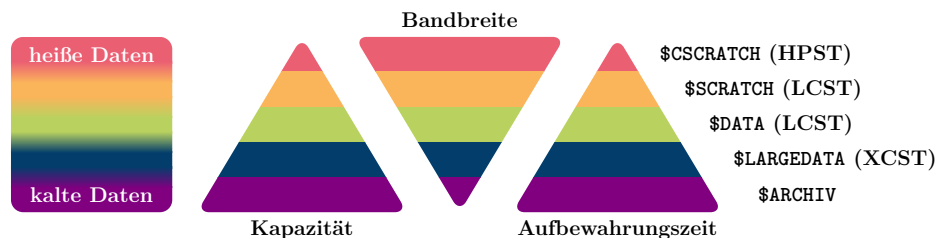


Abb. 2.26: Verhältnis von Kapazität, Bandbreite und Aufbewahrungszeit auf dem hierarchischen Speichersystem JUST

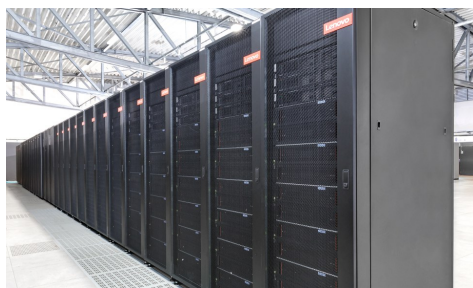
Die Unterscheidung zwischen kalten und heißen Daten ist wichtig, um die Speicherinfrastruktur und Ressourcen entsprechend den Anforderungen und Kosten zu optimieren (siehe Abbildung 2.26). Eine effiziente Datenverwaltung ermöglicht Unternehmen ihre Speicherressourcen besser zu nutzen und Kosten zu minimieren, insbesondere wenn große Mengen an Daten verarbeitet werden müssen.

Neben den Supercomputing-Systemen haben mehrere dedizierte Clustersysteme und das Datentransfersystem *Jülich Data Access Server* (JuDAC) Zugriff auf den durch *Remote-GPFS-Cluster-Mounts* realisierten Speicherzugriff. Für ausgewählte Projekte mit besonderen Anforderungen werden dedizierte Verzeichnisse per *Network File Service* (NFS) unter Verwendung der *GPFS Cluster Export Service* (CES) Funktionalität exportiert. Das 3D-PLI-Projekt der Arbeitsgruppe *Faserbahnarchitektur* um Markus Axer gehört zu diesen ausgewählten Projekten. Das INM-1 besitzt einen direkten Leszugriff auf den XCST-Teil von JUST.

Das *Extended Capacity Storage TIER* (XCST) ist ein spezielles Speichersystem (siehe Abbildung 2.27a), das den Fokus auf einer hohen Kapazität und nicht die höchste

Priorität auf die Zugriffszeit bzw. Geschwindigkeit legt. Das XCST besitzt 8 General Parallel File System (GPFS) building blocks, die jeweils zwischen 10 *PB* und 14 *PB* Speicherbereich zur Verfügung stellen. Die Gesamtspeicherkapazität von 94.6 *PB* brutto wird für verschiedene Dateisysteme genutzt - unter Anderem für *\$LARGEDATA* auf dem das 3D-PLI-Projekt seine Daten ablegt.

Die unverarbeiteten Rohbilder aus verschiedenen bildgebenden Geräten werden nach der Verarbeitung nicht mehr benötigt. Dennoch sollten sie für spätere Verarbeitungsdurchläufe gesichert werden. Es handelt sich bei den Rohbilder also um typische *kalte Daten*. Für die Archivierung solcher Daten stellt das JUST-Cluster mehrere Bandbibliotheken zur Verfügung (siehe Abbildung 2.27b). Die Speicherung auf Magnetbändern ist die kosteneffizienteste Technologie, hat aber den Nachteil einer sehr hohen Latenzzeit. Die Benutzerdaten in den GPFS-Archivdateisystemen der High Performance Computing (HPC)-Systeme werden vom *Hierarchical Storage Manager* (HSM) durch *IBM Storage Protect* (ISP) automatisch auf Band migriert. Die Auswahlkriterien für die Migration sind Alter und Größe einer Datei.



(a) Das Speichersystem Extended Capacity Storage TIER (XCST)



(b) Eine der Bandbibliotheken zur Archivierung von Daten

Abb. 2.27: Speicherinfrastruktur *Jülich Storage Cluster* des JSC

Das JUST-System beinhaltet insgesamt vier Bibliotheken mit einer Gesamtkapazität von 347 *PB*, die auf zwei unterschiedliche Standorte im Jülich Supercomputing Centre verteilt sind. Die Daten von den $\approx 37\,400$ Magnetbänder können über 110 Bandlaufwerke beschrieben und ausgelesen werden. Hierfür nimmt das jeweilige Robotersystem die gewünschte Kassette, befördert sie zu einem freien Bandlaufwerk und legt sie ein. Das Bandlaufwerk spult dann an die entsprechende Stelle auf dem Magnetband. Erfahrungen zeigen, dass dieser Vorgang zwischen 30 Sekunden und einer Minute pro Datei benötigt. Wenn die entsprechende Stelle gefunden wurde, können die Daten mit einer Geschwindigkeit von $300 - 400 \frac{MB}{s}$ ausgelesen werden.

2.4 Supercomputing-Architekturen im *Jülich Supercomputing Centre*

Bei der Beschaffung neuer Produktionssysteme versucht das JSC auf die Anforderungen der Anwender einzugehen. Um ein bestmögliches Preis-Leistungs-Verhältnis zu erreichen, liegt der Fokus auf der Auswahl und optimalen Integration der am besten geeigneten Standardkomponenten. Neue Konzepte und Technologien werden zunächst in Prototypen getestet. Sobald sie sich bewährt haben werden sie in der nächsten Generation von Großseriensystemen eingesetzt. Zu diesem Zweck wurden am JSC eine Reihe kleiner bis mittelgroßer Computersysteme betrieben. Beispiele hierfür sind das Quantum Chromodynamics Parallel Computing on the Cell - 3rd generation (QPACE3)-System

für die Lattice-QCD-Gemeinschaft [40], die beiden Pilotsysteme JURON und JULIA für das Human Brain Project [41, 42], die Dynamical Exascale Entry Platform (DEEP)-Prototypen [43] oder auch Jülich Dedicated GPU Environment (JuDGE), der für die neurowissenschaftliche Forschung zur Verfügung gestellt wurde. JuDGE war ein IBM iDataPlex Cluster mit 206 Rechenknoten. Jeder Rechenknoten verfügt über 2 Intel Xeon X5650 (Westmere) 6-Core 2.66 GHz Prozessoren, 2 NVIDIA Tesla M2050 oder M2070 (Fermi) GPUs und 96 GB Hauptspeicher. Dies führt zu einem Gesamtsystem mit 2472 Kernen, 412 Grafikprozessoren, 19.8 TB Hauptspeicher und 239 Teraflops Spitzenleistung [44].

Auf der Grundlage der mit den Prototypen gesammelten Erfahrungen wird das Design der JSC-Produktionssysteme gewählt.

2.4.1 Parallele-Supercomputer-Strategie

Im Jahr 2004 errichtete das JSC einen modernen Computerraum für sein neues Jülich Multi Processor (JuMP)-System: einen IBM p690 Cluster mit insgesamt 1312 Prozessoren und 5 Terabyte internem Speicher (128 Gigabyte pro Knoten). JuMP erreichte zunächst eine maximale Leistung von 5.6 TFlop/s (zum Zeitpunkt seiner Einweihung war JuMP damit die Nummer 21 in der TOP-500-Liste [45]) und wurde später auf eine Gesamtleistung von 9 TFlop/s. Doch schon recht früh während der Laufzeit von JuMP erkannte das JSC-Team, dass bei der gegebenen Anzahl von Nutzern und der zugewiesenen Rechenzeit eine weitere Steigerung der Rechenleistung auf JuMP die Gesamteffizienz sogar verringert hätte. Der Grund dafür war, dass viele Anwendungen bei einer sehr großen Anzahl von Prozessen nicht gut skalieren. Nutzer solcher Software hätten nicht von Richtlinien profitiert, wie die, dass Aufträge mit sehr großen Prozessorzahlen bevorzugt werden. Als Lösung wurde die Dual-Supercomputer-Strategie [46] entwickelt. Sie bestand darin, zwei große HPC-Systeme gleichzeitig zu betreiben: ein hochflexibles Allzweck-Cluster (für Anwendungen mit geringer/mittlerer Skalierbarkeit) und ein massiv-paralleles System (für hochskalierbare Anwendungen).

Die Realisierung des dualen Konzepts begann 2005/2006 mit der Installation von Jülicher Blue Gene/L (JuBL), einem 46 TFlop/s-System mit 16384 Prozessoren. Vor der Abnahme des Systems musste die Skalierbarkeit eines Codes nachgewiesen werden (bis zu einem Minimum von 1024 Prozessoren). Gleichzeitig investierte das JSC stark in personelle Ressourcen, um Schulungen und Support für die Benutzer anzubieten, damit die Anwendungen skaliert und das JuBL-Portfolio erweitert werden konnte. Dies führte zu einer erheblichen Verbesserung der Skalierbarkeit für mehrere Anwendungen, von denen einige bis zur vollen Maschine reichten.

In vielen Fällen stand das wissenschaftliche Problem jedoch im Widerspruch zu einer massiv parallelen Ausführung des Codes und lief auf dem JuMP-Cluster wesentlich effizienter. Diese Erkenntnis bestätigte, wie wichtig es ist, die duale Hardwarestrategie fortzusetzen und die beiden Zweige des Clusters regelmäßig und schrittweise aufzurüsten und zu modernisieren, wobei jedes System eine Lebensdauer von etwa fünf Jahren erreicht (siehe Abbildung 2.28).

General purpose Zweig Das JuMP-System wurde 2009 durch *Jülich Research on Petaflop Architecture* (JuRoPA) ersetzt, ein großes Cluster-System welches zusammen mit dem HPC-FF-System die Leistung von JuMP um mehr als das 25-fache erhöht. Dieser Cluster wurde von JSC zusammen mit Partnern aus der Industrie entwickelt und gebaut. Als Betriebssystem lief die Software ParaStation, die gemeinsam von ParTec

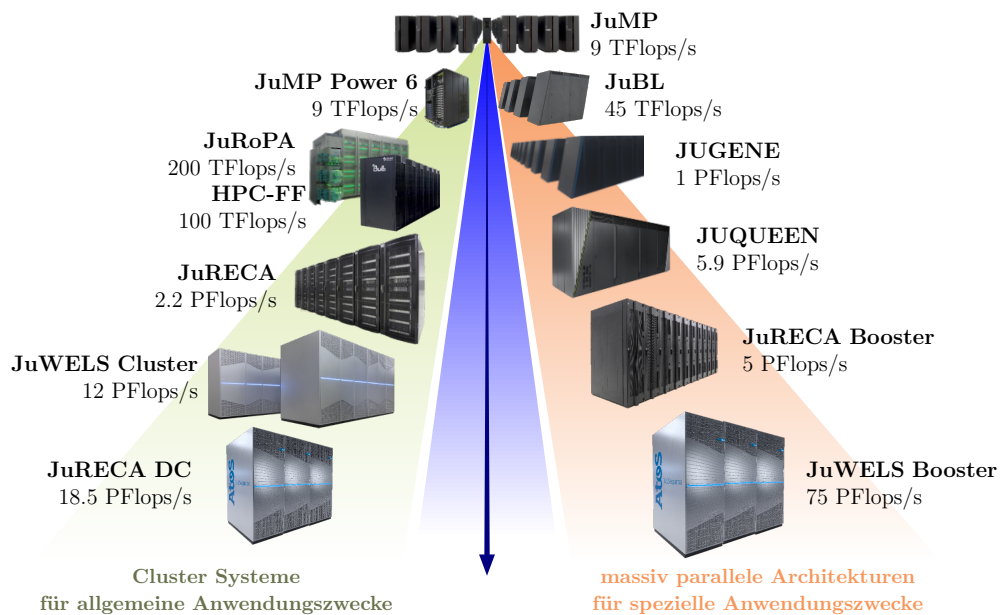


Abb. 2.28: Die Parallel-Supercomputer-Strategie des JSC. Es werden zwei Stränge der Supercomputerbeschaffung verfolgt. Zum einen der Zweig der massiv parallelen Architekturen für spezielle hochskalierende Anwendung und der *general purpose* Zweig mit Cluster Systemen für allgemeine Anwendungszwecke.

(einem Münchner Softwareunternehmen) und JSC entwickelt wurde. Mit einer Spitzenleistung von etwa 300 TFlop/s und 79 Terabyte Hauptspeicher war das Tandem Jülich Research on Petaflop Architecture (JuRoPA) und High Performance Computer für Fusionsforschung (HPC-FF) zum Zeitpunkt der Inbetriebnahme der 10. schnellste Computer der Welt. JuRoPA wurde im Juli 2015 durch den 2.2 PFlop/s Jülich Research on Exascale Cluster Architectures (JuRECA)-Cluster ersetzt.

Massiv-paralleler Zweig Angesichts des Erfolgs von JuBL und um der großen Nutzernachfrage gerecht zu werden, stellte das JSC bereits Ende 2007 das System Jülich Blue Gene/P (JUGENE) seinen Nutzern zur Verfügung. JUGENE war zum Zeitpunkt der Installation mit 222.8 TFlop/s Spitzenleistung der zweitschnellste Computer der Welt [47]. Nach einer späteren Erweiterung erreichte JUGENE eine Spitzenleistung von 1 PFlop/s und wurde bis 2012 in Betrieb gehalten.

Zu diesem Zeitpunkt wurde das System Jülich Blue Gene/Q (JUQUEEN) [48] installiert. Mit fast 6 PFlop/s Leistung, fast einer halben Million Prozessoren (28 672 Knoten mit je 16 Kernen) und 448 Terabyte Hauptspeicher (16 GB pro Knoten) war JUQUEEN zum Zeitpunkt der Installation das schnellste System in Europa. Dieses wassergekühlte System gehörte auch zu den energieeffizientesten Supercomputern der Welt, mit einem Leistungsverhältnis von etwa 2 GFlop/s pro Watt.

Vergabe von Rechenzeit Außerhalb von Testsystemen wird die Rechenzeit auf den Superrechnern des JSC über Vergabeverfahren zugeteilt. Für den Zugang von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die dem FZJ angegliedert sind, auf JuRECA ist beispielsweise die VSR-Kommission zuständig. Sie ist verantwortlich für das vergleichende Peer-Review-Verfahren und die Zuteilung der Ressourcen für VSR-Rechenzeitprojekte.

Zugriff auf die Supercomputer Der Zugriff auf die Superrechner des JSC erfolgt jeweils über dedizierte Login-Knoten, die zum Schreiben und Kompilieren von Anwendungen sowie zur Vor- und Nachbearbeitung von Simulationsdaten verwendet werden können. Der Zugriff auf die Rechenknoten im System wird durch den *Workload Manager* Slurm (*Simple Linux Utility for Resource Management*) [49] gesteuert. Slurm ist ein freier und erweiterbarer *Open-Source-Ressourcenmanager* und ein *Batch-System*, was weltweit auf Clustern unterschiedlicher Größe eingesetzt wird.

2.4.2 Grid-Middleware UNICORE

Die Grid-Middleware *Uniform Interface to Computing Resources* (UNICORE) wurde für den einheitlichen Zugriff auf HPC-Systeme mit unterschiedlichen Ressourcen-Management-Systemen zur Planung und Batch-Verarbeitung von Berechnungsaufgaben entwickelt. Ein Rechenjob ist eine Arbeitsbeschreibung, die zur Ausführung einer Softwareanwendung auf einer oder mehreren Rechenressourcen führt. Traditionell spielt die Sicherheit eine wichtige Rolle innerhalb von HPC-Infrastrukturen, daher verfügt Uniform Interface to Computing Resources (UNICORE) über ein starkes Sicherheitsmodell. Benutzer müssen sich mit elektronischen Zertifikaten, die dem X.509-Standard entsprechen, authentifizieren, bevor sie Zugang zu einem System erhalten. Neben der Auftragsausführung ermöglicht UNICORE auch den Zugriff auf und das Verschieben von Daten auf entfernten Speichersystemen. Darüber hinaus unterstützt UNICORE die Ausführung von Workflows, d.h. von mehreren Aufgaben, die in einer vordefinierten Reihenfolge ausgeführt werden sollen, da nachfolgende Aufgaben auf die Ausgabedaten der vorherigen Aufgaben angewiesen sind.

Der grafische UNICORE Rich Client (URC) bietet einen intuitiven Zugang zu UNICORE-Sites und ermöglicht die Übermittlung von Einzelaufträgen sowie die grafische Bearbeitung, Übermittlung und Überwachung von Workflows [50]. Die vollautomatische Ausführung von Workflows ist zu einem wichtigen Paradigma in verschiedenen wissenschaftlichen Bereichen geworden, da langwierige, rechenintensive Aufgaben von einem Endbenutzer unbeaufsichtigt durchgeführt werden können. Mit dem URC und seinen grafischen Benutzeroberflächen können Anwendungen bequem parametrisiert und aus der Ferne in einer Grid-Infrastruktur ausgeführt werden. Das URC kann mit sehr geringem Aufwand um maßgeschneiderte Benutzeroberflächen für zusätzliche Softwareanwendungen erweitert werden.

Vergleich mit anderen Ansätzen Es gibt viele verschiedene Software-Tools für die Erstellung und Ausführung von Arbeitsabläufen. Mehrere dieser Werkzeuge wurden auch für die Interaktion mit Grid-Diensten entwickelt oder erweitert. Im Gegensatz zum URC führen einige von ihnen Workflows auf dem Client-Rechner aus und rufen Remote-Dienste auf, um bestimmte Aufgaben innerhalb des Workflows zu bearbeiten. Dieser Ansatz hat einen großen Nachteil: Der Client-Computer muss während der Ausführung des Workflows online bleiben, was lange dauern kann.

Wie die meisten anderen Grid-Workflow-Tools modelliert UNICORE Workflows als Graphen, wobei die Knoten Aufgaben darstellen und die Kanten den Kontrollfluss, d.h. die Reihenfolge der Ausführung, bestimmen. URC unterstützt die wiederholte Ausführung von Workflow-Teilen innerhalb von Schleifen. Das URC verfügt über eine einfache, auf wissenschaftliche Anwendungen zugeschnittene Benutzeroberfläche, die den Benutzer mit High-Level-Beschreibungen und Validierung der Eingabeparameter führen.

Workflow-Verarbeitung UNICORE bietet ein leistungsstarkes System für die unbeaufsichtigte Ausführung wissenschaftlicher Workflows auf entfernten Computersystemen. Es verfügt über einen speziellen Workflow-Dienst, der sich um die Workflow-Ausführung kümmert. Der Nutzer kann einen Workflow einreichen, offline gehen und später zurückkommen, um die Ergebnisse zu überprüfen. Die wiederholte Ausführung von Workflow-Teilen innerhalb von Schleifen und die Verschachtelung von Schleifen sind möglich. Für den angemessenen Umgang mit Fehlern auf Anwendungsebene können Exit-Codes der Anwendung ausgewertet werden. Das System ist in Anlehnung an eine serviceorientierte Architektur (SOA) konzipiert.

An der Ausführung eines Workflows in UNICORE sind die *Workflow Engine*, der *Service Orchestrator* und die *UNICORE Atomic Services (UAS)* (siehe Abbildung 2.29).

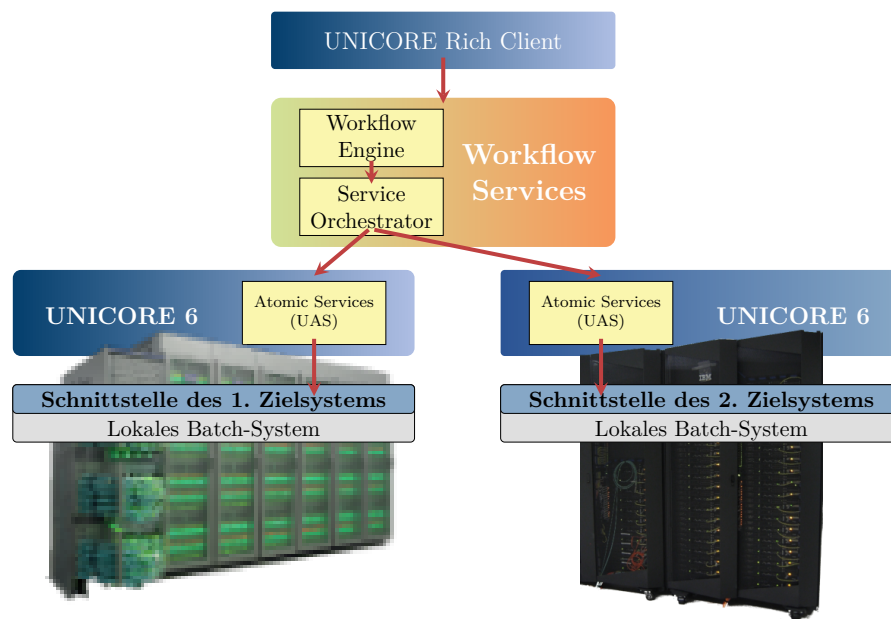


Abb. 2.29: Aufbau des UNICORE Workflow-Systems. Der Workflow wird im *UNICORE Rich Client* implementiert. Über die *Workflow Services* werden die Aufträge dann an die *UNICORE Atomic Services* der entsprechenden Zielsysteme verteilt, die die einzelnen Job-Aufrufe dann an das lokale Batch-System schicken.

Die *Workflow Engine* nimmt eingehende Workflow-Anträge entgegen, listet bereits eingereichte Workflows auf, verarbeitet den Workflow-Graphen sukzessive, extrahiert eingebettete Aufträge aus der Workflow-Beschreibung und leitet sie an den *Service Orchestrator* weiter. Der *Service Orchestrator* empfängt Aufträge von der *Workflow Engine*, wählt geeignete Zielsysteme für die Aufträge aus, reicht sie ein und überwacht ihre Ausführung. Zusätzlich informiert der *Service Orchestrator* die *Workflow Engine* über Erfolg oder Misserfolg der Aufträge. Die *UAS* bilden eine Reihe von Diensten, die für die Übermittlung einzelner Aufträge und die Verarbeitung der Aufträge nötig sind.

3 Ergebnisse

3.1 Spezielles Datenformat für die Verarbeitung von 3D-PLI-Daten

Bei datengetriebenen Projekten besteht eine große Herausforderung darin, die erzeugten Daten so zu konvertieren und abzuspeichern, dass sie von einem Speichersystem aufgenommen und auch jederzeit wieder abgerufen werden können. Dazu wird in diesem Abschnitt eine Abschätzung über die Anzahl und Größe der im Rahmen eines typischen 3D-PLI-Projektes erzeugten Daten gegeben. Mit Hilfe der technischen Spezifikationen der *Tape Library* des JUST-Systems, auf dem die 3D-PLI-Rohdaten archiviert werden, wird die Rückholzeit von den Bändern berechnet. Es folgt eine Abwägung verschiedener Neuroinformatik-Dateiformate und es wird ein speziell auf die Speicherung der 3D-PLI-Daten auf der JUST-Infrastruktur zugeschnittene *HDF5*-Format beschrieben.

Anzahl und Größe der durch 3D-PLI-Polarimeter erzeugten Daten

Die genaue Größe des menschlichen Gehirns kann variieren, aber im Durchschnitt hat das Gehirn eines erwachsenen Menschen ein Volumen von etwa $1\,400\text{ cm}^3$. Die Länge des Gehirns beträgt etwa 14 cm , die Breite etwa 15 cm und die Höhe etwa 11 cm .

Aufgrund des eingeschränkten Sichtfeldes des LMP-1-Mikroskops ($2.7 \times 2.7\text{ mm}^2$) wird ein ganzer Hirnschnitt kachelweise mit überlappenden Inhalten digitalisiert. Für einen koronalen menschlichen Hirnschnitt entstehen somit bis zu $90 \times 60 = 5\,400$ einzelne Bilder. Jedes Bild beinhaltet 2048×2048 Pixel mit jeweils einer Genauigkeit von 16 bit . Eine typische 3D-PLI-Aufnahme umfasst nicht nur eine, sondern neun vollständige Aufnahmen, wobei sich der lineare Polarisator zwischen 0° und 160° um den stationären Schnitt dreht. Diese neun Bilder beinhalten alle Informationen für eine Kachel.

$$\begin{aligned} 1 \text{ Bild} &= 2\,048 \cdot 2\,048 \cdot 16 \text{ bit} \\ &= 67\,108\,864 \text{ bit} = 8 \text{ MByte} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1 \text{ Kachel} &= 9 \text{ Bilder} = 9 \cdot 8 \text{ MByte} \\ &= 72 \text{ MByte} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} 1 \text{ Schnitt} &= 90 \cdot 60 \text{ Kacheln} \\ &= 5\,400 \text{ Kacheln} = 5\,400 \cdot 72 \text{ MByte} \\ &= 388\,800 \text{ MByte} = 379.7 \text{ GByte} \end{aligned}$$

Insgesamt umfasst der erfasste Rohdatensatz eines solchen koronalen Schnittes knapp 380 GByte.

Bei einer Dicke von $60\text{ }\mu\text{m}$ pro Schnitt kann ein menschliches Gehirn in 3 500 Schnitte zerlegt werden. Somit ergibt sich ein Gesamtspeicherbedarf der unverarbeiteten Auf-

nahmebilder für ein menschliches Gehirn von

$$\begin{aligned}
 1 \text{ Gehirn} &= 3\,500 \text{ Schnitte} \\
 &= 3\,500 \cdot 379.7 \text{ GByte} \\
 &= 1.27 \text{ PByte}
 \end{aligned}$$

Im Gegensatz zum LMP-1 deckt eine Aufnahme des LMP-3D eine knapp doppelt so große Teilfläche eines Gehirnschnitts ab (siehe dazu Seite 14). Unter Berücksichtigung des Überlapps sowie neun verschiedener Polarisationswinkel ρ erzeugt das LMP-3D bei einer flachen Messung (ohne Kippwinkel) bis zu 21 600 Einzelbilder. Mit der Möglichkeit der schrägen Illumination durch die Aparaturblende werden vier weitere Komplettscans durchgeführt. Insgesamt wird eine flache Messung sowie vier unterschiedliche Bilder mit schräger Durchleuchtung aufgenommen, was eine Gesamtzahl von bis zu 108 000 Aufnahmen / Dateien pro Gehirnschnitt entspricht.

Beim LAP wird der gesamte Gehirnschnitt in einem Bild (*one shot*) aufgenommen. Es wird immer eine flache Messung sowie vier Messungen mit unterschiedliche Kippungen des Gehirnschnitts erzeugt. Unter Berücksichtigung der neun verschiedenen Polarisationswinkel ρ werden für jede Ausrichtung eines Gehirnschnitts 45 Aufnahmen getätigt.

Alle 3D-PLI-Polarimeter erzeugen ausschließlich TIFF-Bilder. In den Anfängen des 3D-PLI-Projektes wurden diese TIFF-Bilder über das Dateisystem durch Verzeichnisse und Dateinamen strukturiert. Beispielsweise wurden die Bilder eines Gehirnschnitts in einem eigenen Verzeichnis zusammengefasst. Die benötigten Meta-Daten wurden mit in den Dateinamen aufgenommen. Durch dieses Vorgehen wurde relativ schnell die Maximallänge von 256 Zeichen von Dateipfaden unter dem Windows-Betriebssystem erreicht. Mit der Einführung des LMP-1, wurden innerhalb kürzester Zeit so große Datenmengen generiert, dass die Daten auf das JUST-System des JSC ausgelagert und die Verarbeitung auf Superrechnern durchgeführt werden musste.

Zeiten für das Auslesen von 3D-PLI-Daten aus dem JUST-Archiv

Für das Archiv-System ist es ohne Probleme möglich, die große Anzahl an Daten auf seinen Bandsystemen aufzunehmen. Sollte man die mit dem LMP-1 erzeugten Bilder eines menschlichen Gehirnschnitts noch einmal benötigen, so berechnet sich die Dauer des Auslesens aus dem Archiv bei einer durchschnittlichen Rückholgeschwindigkeit von $350 \frac{\text{MByte}}{\text{s}}$ für jeden Schnittdatensatz über

$$\begin{aligned}
 \frac{\text{Speicherbedarf für einen Schnitt}}{\text{Rückholgeschwindigkeit}} &= \frac{379.7 \frac{\text{GByte}}{\text{Schnitt}}}{350 \frac{\text{MByte}}{\text{s}}} \\
 &= 1\,110.86 \frac{\text{s}}{\text{Schnitt}} \\
 &= 18.5 \frac{\text{min}}{\text{Schnitt}}
 \end{aligned}$$

Der Datentransfer für ein gesamtes Gehirn würde sich damit auf gut 45 Tage belaufen. Für das LMP-3D würde aufgrund der vier schrägen Illuminationen die Rückholzeit

für einen Schnitt 41.1 Minuten und für ein gesamtes Gehirn 100 Tage in Anspruch nehmen. Diese Werte sind akzeptabel, da es nur sehr selten vor kommt, dass man Rohdaten noch einmal neu verarbeiten möchte.

Bei der Berechnung wurde aber nicht die Latenz, also die Zeit zwischen der Anfrage an eine Datei und dem tatsächlichen Datentransfer berücksichtigt. Auch wenn die Latenz stark von der Auslastung der *Tape Library* durch andere Nutzer abhängt, kann man aufgrund der Herstellerangaben und aus Erfahrung sagen, dass sie zwischen 30 Sekunden und 1 Minute pro Datei (Inode) liegen. Selbst wenn man den optimalen Wert von 30 Sekunden zugrunde legt, summiert sich die Gesamtlatenz - reine Wartezeit - beim LMP-1 auf knapp 17 Tage für einen Schnitt:

$$\begin{aligned} \frac{\text{Anzahl Dateien}}{\text{Schnitt}} \cdot \frac{\text{Latenzzeit}}{\text{Datei}} &= 48\,600 \cdot 30 \frac{s}{\text{Schnitt}} \\ &= 16.875 \frac{d}{\text{Schnitt}} \end{aligned}$$

Die Latenz für einen Schnitt ist schon sehr hoch, wäre aber auch noch akzeptabel. Sollte man jedoch ein gesamtes Gehirn noch einmal aus dem Archiv benötigen, so würde sich dieser Vorgang auf knapp 162 Jahre akkumulieren. Für Daten aus dem LMP-3D summieren sich die Zeiten auf 37.5 Tage pro Schnitt und 332.5 Jahre für ein gesamtes Gehirn. Es ist also praktisch nicht möglich, ein gesamtes Gehirn aus dem Archiv auszulesen.

Wenn man Aufnahmen der Polarisationsmikroskope in Einzeldateien abspeichert, hat die reine Rückholgeschwindigkeit nur einen Einfluss von 0.076% an der Gesamtzeit für das Auslesen der 3D-PLI-Daten aus dem Archiv. Nur mit einer Reduzierung der Gesamtlatenz ist es möglich, die Rohdaten in einer akzeptablen Zeit aus dem Archiv auszulesen. Da die Latenz pro Datei (Inode) fest ist, kann also alleine die Reduzierung der Anzahl der Dateien pro Schnitt die Gesamtauslesezeit erheblich reduzieren.

Die geringste Rückholzeit aus dem JUST-Archiv erhält man mit der Reduzierung der Anzahl von Dateien auf das absolute Minimum (siehe Tabelle 3.1). Wenn man die Rohdaten eines gesamten menschlichen Gehirns aus dem LMP-1 in einer einzigen Datei abspeichert, würde sich die Rückholzeit auf akzeptable 45 Tage reduzieren. Der Speicherbedarf für diese Datei von $\approx 1.3 \text{ PByte}$ überschreitet die Kapazität der Kassetten in der *Tape Library*. Aus diesem Grund verteilt das System die Daten auf mehrere Kassetten. Für das Holen und Einlegen der Kassetten in die Bandlaufwerke akkumuliert sich die Latenz auf 1.1 Stunden, was aber zu vernachlässigen ist.

Das JUST-Archiv ist nicht in der Lage, nur Teile von Dateien zur Verfügung zu stellen. Dies hat bei der Speicherung aller Daten in eine Datei zur Folge, dass für einzelne Schnitte immer die gesamte Datei aus dem Archiv zurückgespielt werden muss. Für viele Analysen werden nur einzelne oder eine Gruppe von wenigen Schnitten benötigt. Es bietet sich also an, die Daten so abzuspeichern, dass auch die schnittweise Rekonstruktion möglichst wenig Zeit in Anspruch nimmt. Dies wird erzielt, wenn die Bilddaten in Dateien schnittweise zusammengefasst werden. Die Zeit für die Rekonstruktion der Bilddaten eines gesamten Gehirns verlängert sich so nur marginal auf 46.2 Tage beim LMP-1 und 106.1 Tage beim LMP-3D. Dafür können einzelne Schnitte innerhalb von 19 Minuten beim LMP-1 und 43.6 Minuten beim LMP-3D aus dem Archiv ausgelesen werden.

	LAP	LMP-1	LMP-3D
Speicherbedarf (pro Schnitt)	360 MByte	379.7 GByte	843.8 GByte
Speicherbedarf (Gesamtgehirn)	1.2 TByte	1.3 PByte	2.8 PByte
Abspeicherung in Einzelbildern	Anzahl Dateien (pro Schnitt)	45	48 600
	Anzahl Dateien (Gesamtgehirn)	157 500	170 100 000
	kumm. Latenz (pro Schnitt)	22.5 Minuten	16.9 Tage
	Datentransfer (pro Schnitt)	1.0 Sekunden	18.5 Minuten
	Gesamtrückholzeit (pro Schnitt)	22.5 Minuten	16.9 Tage
	kumm. Latenz (Gesamtgehirn)	54.7 Tage	161.8 Jahre
	Datentransfer (Gesamtgehirn)	1.0 Stunden	45.0 Tage
	Gesamtrückholzeit (Gesamtgehirn)	54.7 Tage	161.9 Jahre
schnittweise Abspeicherung	Anzahl Dateien (pro Schnitt)	5	1
	Anzahl Dateien (Gesamtgehirn)	17 500	3 500
	kumm. Latenz (pro Schnitt)	150.0 Sekunden	30.0 Sekunden
	Datentransfer (pro Schnitt)	1.0 Sekunden	18.5 Minuten
	Gesamtrückholzeit (pro Schnitt)	2.5 Minuten	19.0 Minuten
	kumm. Latenz (Gesamtgehirn)	6.0 Tage	1.2 Tage
	Datentransfer (Gesamtgehirn)	1.0 Stunden	45.0 Tage
	Gesamtrückholzeit (Gesamtgehirn)	6.1 Tage	46.2 Tage
Abspeicherung in einer Gesamtdatei	Anzahl Dateien (Gesamtgehirn)	1	1
	kumm. Latenz (pro Schnitt *)	30 Sekunden	1.1 Stunden
	Datentransfer (pro Schnitt *)	1.0 Stunde	45.0 Tage
	Gesamtrückholzeit (pro Schnitt *)	60.5 Minuten	45.0 Tage
	kumm. Latenz (Gesamtgehirn)	30 Sekunden	1.1 Stunden
	Datentransfer (Gesamtgehirn)	1.0 Stunden	45.0 Tage
	Gesamtrückholzeit (Gesamtgehirn)	60.5 Minuten	45.0 Tage

Tabelle 3.1: Übersicht über mögliche Abspeicherungsalternativen mit der entsprechenden Zeit, die für die Rekonstruktion aus dem JUST-Archiv benötigt wird. Bei der Abspeicherung der Bilddaten in einer Gesamtdatei muss immer die gesamte Datei aus dem Archiv zurückgespielt werden. Somit sind die Rückholzeiten in diesem Fall für einen Schnitt (grau markiert) gleich denen für ein gesamtes Gehirn. Die gelb markierten Zeiten gehören zu den in der 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline implementierten Abspeicherungsalternativen.

Um die Konsistenz über alle Polarimeter des 3D-PLI-Verfahrens einzuhalten, werden auch die LAP-Bilder schnittweise für jede Kippung in jeweils einer *HDF5*-Datei abgespeichert. Da die Rückholzeit von 60.5 Minuten für alle LAP-Bilder eines gesamten Gehirns überschaubar ist und um die Anzahl der Inodes möglichst gering zu halten, werden alle schnittweisen LAP-*HDF5*-Dateien zu einer tar-Datei zusammengefasst, bevor Sie auf dem JUST-System archiviert werden.

Anforderungen an ein geeignetes Datenformat

Für die schnittweisen Bilddaten des 3D-PLI-Verfahrens wird ein Dateiformat benötigt, welches große Bilddaten aufnehmen kann. Hierbei müssen die folgenden Kriterien erfüllt werden:

- Die 3D-PLI-Polarimeter nehmen zweidimensionale Bilder mit unterschiedlichen Winkeln der Polarisatoren auf. Um diese Bilder übersichtlich abzuspeichern, muss das Dateiformat die Speicherung einer Art von dreidimensionalen Bilder unterstützen.
- Das Dateiformat sollte die Möglichkeit der Speicherung vieler Metadaten zu den verschiedenen Aufnahme aber auch für das Provenance Tracking bieten. Das Auslesen dieser zusätzlichen Daten sollte ohne weitere Software möglich sein.
- Mit Blick auf die Verarbeitung der Rohdaten auf Supercomputern ist es unumgänglich, dass das Dateiformat ein paralleles Lesen und Schreiben ermöglicht.

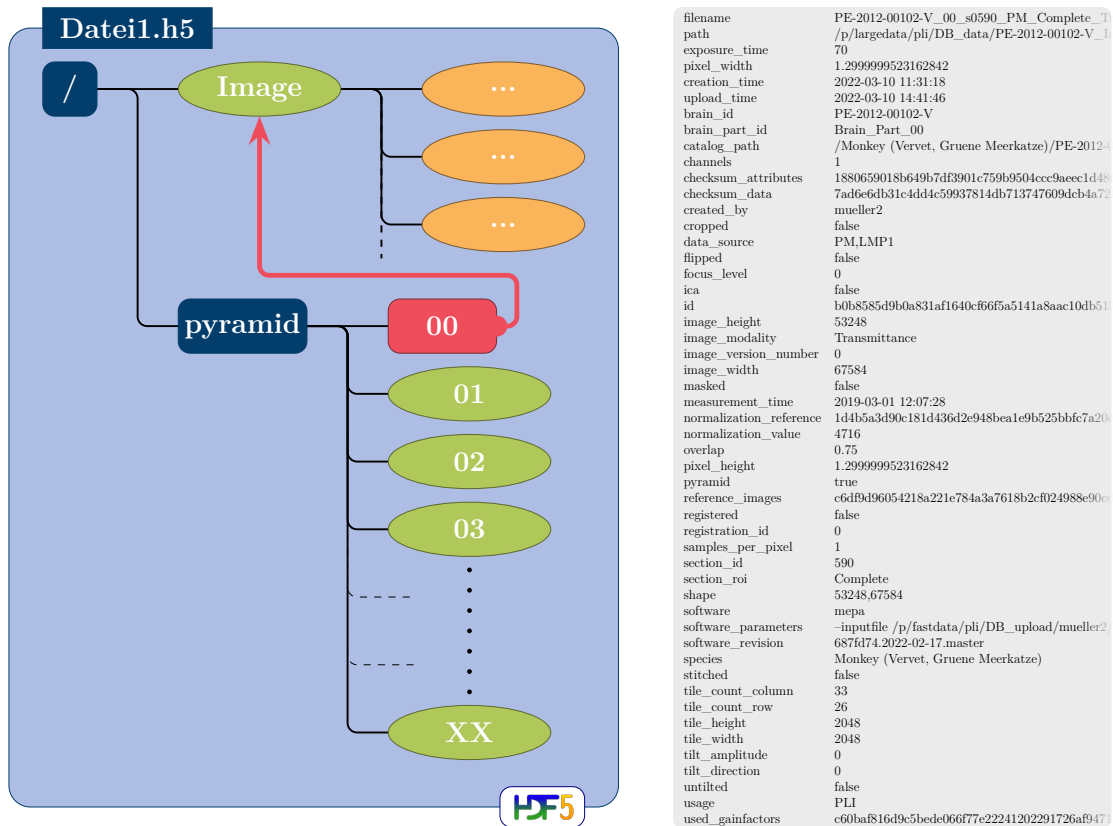
	Erscheinungsjahr	Dateien pro 3D-Bild	Umfang an Metadaten	Provenance Tracking möglich	Lesbarkeit	paralleles I/O möglich
<i>Analyze 7.5</i>	1986	zwei	gering	gering	gering	nein
<i>TIFF</i>	1986	viele	mittel	mittel	gering	nein
<i>DICOM</i>	1992	viele	hoch	gering	gering	nein
<i>MINC 2.0</i>	1992	eine	hoch	hoch	hoch	ja
<i>HDF5</i>	1997	eine	hoch	hoch	hoch	ja
<i>NIfTI</i>	2001	eine	mittel	mittel	gering	nein
<i>BigTIFF</i>	2007	eine	mittel	mittel	gering	nein

Tabelle 3.2: Merkmale von verschiedenen Neuroinformatik-Datenformaten. Die Tabelle zeigt eine kurze Zusammenfassung der für das 3D-PLI-Verfahren wichtigsten Merkmale von verschiedenen Neuroinformatik-Datenformaten im Vergleich zu *TIFF*, *BigTIFF* und *HDF5*.

Der Vergleich der Datenformate in Tabelle 3.2 zeigt, dass ausschließlich die beiden Formate *MINC* (basierend auf *HDF5*) und *HDF5* alle Voraussetzungen für das 3D-PLI-Verfahren erfüllen. Auch wenn *MINC 2.0* speziell für Neuroinformatik-Daten entwickelt wurde, hat es doch durch seine vorgegebene innere Struktur (siehe Kapitel 2.2) einige Einschränkungen. Aus diesem Grund wurde *HDF5* als Datenformat ausgewählt und eine eigene innere Struktur des Datencontainers entwickelt, die in folgendem Abschnitt erläutert wird.

Aufbau der inneren Struktur von *HDF5*-Dateien für das 3D-PLI-Verfahren

In der *HDF5*-Datei (siehe Abbildung 3.1a) befindet sich direkt unter dem Wurzelverzeichnis der Datensatz mit dem Namen **Image**, der alle Kacheln nebeneinander als ein Gesamtbild aufnimmt. Unter diesem Datensatz werden alle Metadaten abgelegt. Für die Metadaten gibt es keine vordefinierte Anzahl oder Formate, da diese zwischen den unterschiedlichen Modalitäten sehr variieren. Aus diesem Grund werden die Vorgaben der zu erwartenden Attribute für die verschiedenen Modalitäten über eine separate JSON-Datei zur Verfügung gestellt. Ein Beispiel für die Metadaten eines Transmittanzbildes ist in Abbildung 3.1b dargestellt.



(a) Schematische Darstellung des Aufbaus von *HDF5*-Dateien für das 3D-PLI-Verfahren

(b) Ausschnitt der Metadaten des Transmittanzbildes aus Abbildung 3.8a

Abb. 3.1: Spezifikation für 3D-PLI-Daten im *HDF5*-Format. Wie in (a) dargestellt, enthält die 3D-PLI-*HDF5*-Datei unter dem Wurzelverzeichnis einen Datensatz mit allen Attributen. Zusätzlich gibt unter dem Wurzelverzeichnis die Gruppe **pyramid**, die den Datensatz in unterschiedlichen Auflösungen beinhaltet. Die erste Ebene (00) ist dabei nur ein Link auf den Originaldatensatz im Wurzelverzeichnis. Ein Beispiel für die unter dem Datensatz abgespeicherten Metadaten ist in (b) dargestellt.

Das Bild eines kompletten menschlichen Gehirnschnitts mit einer Auflösung im Mikrometerbereich ist so groß, dass es ohne Skalierung nicht visualisiert werden kann. Gleichzeitig kann es sinnvoll sein, eine gewisse Vorverarbeitung auf einer geringeren Auflösung durchzuführen. Bei der Skalierung der Bilder ist darauf zu achten, dass die Berechnung eines Mittelwerts von Pixeln je nach Modalität falsche Werte erzeugt. Beispielsweise ist bei der Bestimmung des Mittelwerts von Richtungen darauf zu achten, dass nicht das arithmetische Mittel aller Richtungswinkel, sondern der zirkuläre Mittelwert [51] bestimmt werden muss (siehe Abbildung 3.2b).

Aufgrund dieser Schwierigkeiten werden auch Skalierungen der Bildinformationen

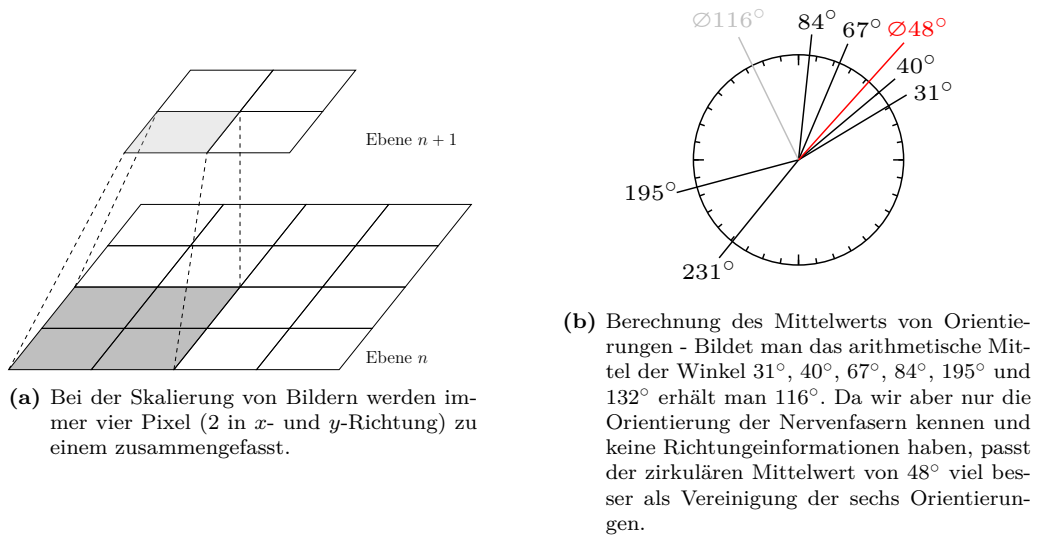


Abb. 3.2: Skalierung von 3D-PLI-Bildern. Zur nächst geringeren Auflösung immer vier Pixel zu einem zusammengefasst (a). Wie die Pixel zusammengefasst werden ohne falsche Informationen zu erzeugen, muss bei jeder Modalität einzeln entschieden werden. Für Orientierungsinformationen muss beispielsweise der zirkuläre Mittelwert gewählt werden (b).

unter `/pyramid/<level>` mit in die *HDF5*-Datei aufgenommen. Die erste Ebene (00) ist eine Verknüpfung mit dem Originalbild, und jede folgende Ebene wird um den Faktor 2 in x - und y -Richtung herunter skaliert (siehe Abbildung 3.2). Durch diese zusätzlichen Informationen steigt der Speicherbedarf um maximal ein 33%:

$$\begin{aligned}
 1 + \frac{1}{4} + \frac{1}{16} + \frac{1}{64} + \dots &= \sum_{i=0}^{\infty} \frac{1}{4^i} \\
 &= \sum_{i=1}^{\infty} \left(\frac{1}{4}\right)^{i-1} \\
 &= \frac{1}{1 - \frac{1}{4}} \\
 &= \frac{4}{3}
 \end{aligned}$$

Dieser zusätzliche Speicherbedarf ist akzeptabel, da es die Verarbeitung für den Nutzer erheblich erleichtert und Skalierungsfehler vermieden werden.

3.2 Vollautomatische und parallele 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline

Die händische Verarbeitung der einzelnen Schnitte der kompletten 3D-PLI-Analyse (siehe Kapitel 2.1.5) birgt die Gefahr, dass menschliche Fehler entstehen, die erst spät oder gar nicht erkannt werden. Gleichzeitig verlangsamt sich die Gesamtverarbeitungszeit, da ein jeweils nächster Analyse-Schritt erst dann gestartet wird, wenn ein Nutzer festgestellt hat, dass der vorherige Schritt fertig berechnet wurde.

3.2.1 Automatisierung mit dem *Framework* UNICORE

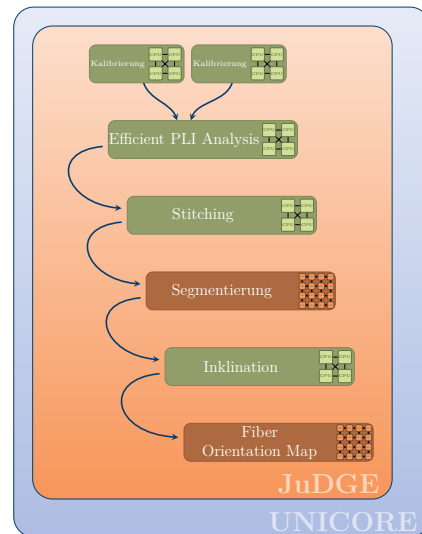
Ein erster Ansatz für eine vollautomatische und parallelisierte 3D-PLI-Analyse-Pipeline wurde entwickelt, um moderne Supercomputing-Infrastrukturen effizient zu nutzen, mit dem Hauptziel, die komplexen Datenanalysen und das Hochleistungsrechnen in einer einfach zu bedienenden Weise zu kombinieren und so in einem automatisierten Arbeitsablauf zu kumulieren [52–55].

Um die 3D-PLI-Pipeline zusammenzustellen und zu optimieren, wurde die UNICORE-Plattform verwendet (siehe Abbildung 3.3). Dieses Framework ermöglicht verteiltes Rechnen und macht Datenressourcen nahtlos und sicher in Netzwerken und im Internet verfügbar [56]. Die Implementierung von UNICORE bringt sowohl für Entwickler als auch für Benutzer Vorteile mit sich. In der Phase der Entwicklung einer neuen Software für die Pipeline muss beispielsweise eine sorgfältige Parameteroptimierung vorgenommen werden. Ein strukturierter Aufruf der Software mit einem iterierenden Parametersatz ist mit dem URC von UNICORE einfach zu bewerkstelligen.

Darüber hinaus kann auch ein ungeschulter Neurowissenschaftler komplexe Datenanalysen und Routinedatenproduktionen durchführen, ohne alle Details über die verschiedenen Eingaben, Aufrufe und Anforderungen der einzelnen Softwarepakete des Arbeitsablaufs zu kennen. Die Anzahl der vom Benutzer zu deklarierenden Variablen kann auf ein Minimum reduziert werden und die Umwandlung des Rohdatensatzes in eine FOM erfolgt automatisch. Dadurch werden Bedienungsfehler im Vergleich zu manuellen Aufrufen einzelner Softwarepakete deutlich minimiert.



(a) Der Supercomputer-Prototyp Jülich Dedicated GPU Environment (JuDGE) am JSC



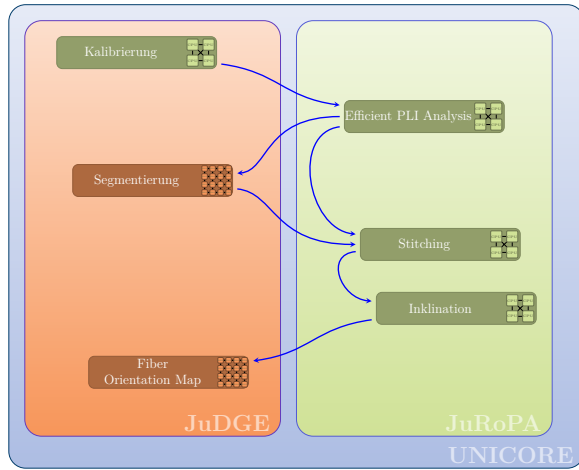
(b) Die von UNICORE gesteuerte 3D-PLI-Pipeline auf dem Prototypsystem JuDGE.

Abb. 3.3: Eine erste vollautomatische 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline. Die Ausführung der einzelnen parallelen Berechnungen auf JuDGE (a) wird von dem UNICORE-System gesteuert und kontrolliert (b). Die grün hinterlegten Analyse-Schritte werden auf CPUs und die braun hinterlegten auf GPUs ausgeführt.

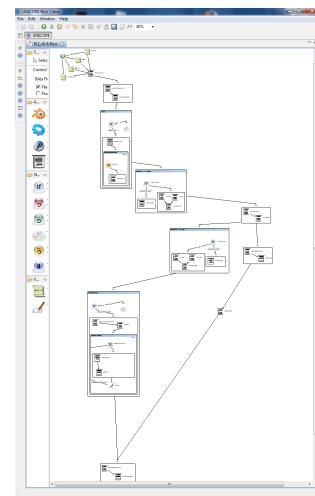
Im Allgemeinen wird die Parallelisierung auf der Ebene der implementierten Algorithmen, der Verarbeitungsstrategien und der Pipeline selbst durchgeführt. Während die individuelle Parallelisierung der Algorithmen eine entwicklerspezifische Aufgabe ist, können die beiden letztgenannten Arten der Parallelisierung von UNICORE durchgeführt werden, ohne dass tiefe Kenntnisse im Umgang mit Supercomputern erforderlich sind.

Einzelne Anwendungen wie die Bildsegmentierung oder die Bestimmung der Faserorientierungen wurden hinsichtlich der internen Nutzung von Central Processing Unit (CPU)s oder Graphics Processing Unit (GPU)s oder einer hybriden Nutzung beider Einheiten optimiert. Andere Anwendungen ermöglichen es zudem, Bilder oder sogar Bildpixel unabhängig voneinander zu verarbeiten und können daher parallel behandelt werden. Die Kalibrierungsprozedur ist beispielsweise ein geeigneter Kandidat, um pixelweise per Farming angewendet zu werden.

Die optimale Performance individueller Algorithmen kann nur erreicht werden, wenn man die spezifischen Eigenschaften verschiedener Supercomputer (z.B. GPU bei JuDGE vs. schnellere CPU bei JuRoPA) ausnutzt. Gerade die Stitching-Anwendung und die zentrale Bildanalyse EPA können die schnelleren CPUs des JuRoPA-Systems ausnutzen. Durch die Nutzung der UNICORE-Plattform ist die Verteilung von einzelnen Arbeitsaufträgen auf verschiedene Rechnersysteme ohne weitere Implementierungen möglich (siehe auch Abbildung 3.4).



(a) Schematische Darstellung der 3D-PLI-Analyse-Pipeline verteilt auf die beiden Superrechnern JuDGE und JuRoPA



(b) Umsetzung der 3D-PLI-Analyse-Pipeline im UNICORE Rich Client

Abb. 3.4: 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline auf zwei Superrechnern. Implementierung der 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline auf JuDGE und JuRoPA mit Hilfe von UNICORE. In (a) erkennt man die schematische Darstellung der Pipeline, die im UNICORE Rich Client (b) umgesetzt wurde.

In der gegebenen Konstellation ist es möglich, die Daten aus dem GPFS-Dateisystem von JuRECA direkt in den Lustre-Speicher von JuRoPA zu kopieren, anstatt die Daten per UDP-based File Transfer Protocol (UFTP) zu übertragen [57]. Trotz dieser effizienten Möglichkeit, Daten zwischen den Rechnersystemen zu kopieren, ist zu berücksichtigen, dass ein großer Teil des Geschwindigkeitszuwachses aufgrund der parallelen Verarbeitung durch den Datentransfer zwischen den Systemen wieder verbraucht wird.

Der Ansatz der Automatisierung und Optimierung der 3D-PLI-Analyse-Pipeline mit UNICORE beschleunigt die Verarbeitung von einzelnen hochau aufgelösten Hirnschnitten auf wenige Stunden, im Vergleich zu mehreren Tagen oder gar Wochen bei der händischen Ausführung der sequentiellen Analysen.

3.2.2 Automatisierung auf einem heterogenen Supercomputer

Mit der Einführung des Supercomputersystems JuRECA im Jahr 2015 steht für das 3D-PLI-Projekt ein heterogener Supercomputer mit schnellen CPUs und GPUs zur Ver-

fügung. Somit ist es möglich, alle Analyse-Schritte auf **einem** System durchzuführen, was den zeitintensiven Prozess des Kopierens der erforderlichen Daten zwischen verschiedenen Rechnersystemen eliminiert. Die 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline mit ihren voneinander abhängigen Analyse-Schritten kann komplett von JuRECAs *Workload Manager* Slurm gesteuert werden, was dazu führt, dass die UNICORE-Plattform nicht mehr benötigt wird. Daraus ergibt sich der folgende Datenfluss:

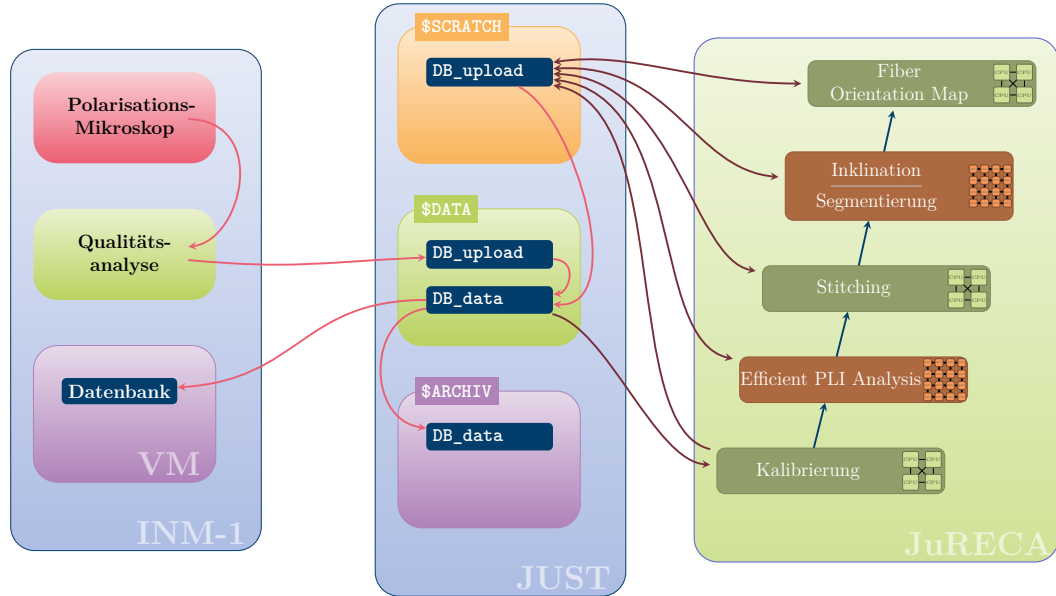


Abb. 3.5: Datenfluss des 3D-PLI-Verfahrens mit Rekonstruktions-Pipeline. Die 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline wird vom *Workload Manager* Slurm mit Hilfe von bedingten Job-Aufrufen ausgeführt. Die Nutzung der UNICORE-Plattform ist damit nicht mehr nötig.

Die durch das 3D-PLI-Verfahren erzeugten Daten durchlaufen zunächst eine Qualitätsanalyse. Hierbei wird initial analysiert, ob die Bildaufnahme fehlerhaft war. Ist das nicht der Fall, werden die Daten aus dem TIFF-Format ins *HDF5*-Format konvertiert und anschließend in das Verzeichnis `DB_upload` unter `$DATA` von JUST transferiert. Sobald der Kopiervorgang vollständig abgeschlossen ist und somit alle Daten eines Schnittes korrekt vorliegen, werden diese nach `DB_data` verschoben. Der gesamte Datentransfer (siehe Abbildung 3.5) ist über einen *cronjob* komplett automatisiert, so dass keine händische Interaktion hierfür nötig ist.

Dem 3D-PLI-Projekt steht nur eine begrenzte Rechenzeit auf dem JuRECA-System zur Verfügung. Um diese Rechenzeit kontrolliert in Anspruch zu nehmen, muss der Start der 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline händisch durch einen Nutzer initiiert werden. Mit dem Start der Pipeline übernimmt Slurm die komplette Steuerung der voneinander abhängigen Bearbeitungsaufträge.

Die Kalibrierung liest die Rohdaten (siehe Abbildung 3.6) von `DB_data` auf `$DATA` ein, verarbeitet sie und schreibt die Ergebnisse in das Verzeichnis `DB_upload` auf `$SCRATCH`. Aus diesem Verzeichnis können alle weiteren Prozesse die Zwischenergebnisse der Vorgängerprozesse auslesen und ihre eigenen Ergebnisse abspeichern.

Nachdem die 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline fehlerfrei abgearbeitet wurde, werden alle Modalitäten zu den entsprechenden Rohdaten in das Verzeichnis `DB_data` auf `$DATA` verschoben. Die Rohdaten selber werden nach der Prozessierung nicht mehr benötigt. Um alle Ergebnisse reproduzieren zu können, werden diese nicht gelöscht, sondern durch ein Verschieben in `DB_data` auf `$ARCHIV` auf den Bandsystemen von

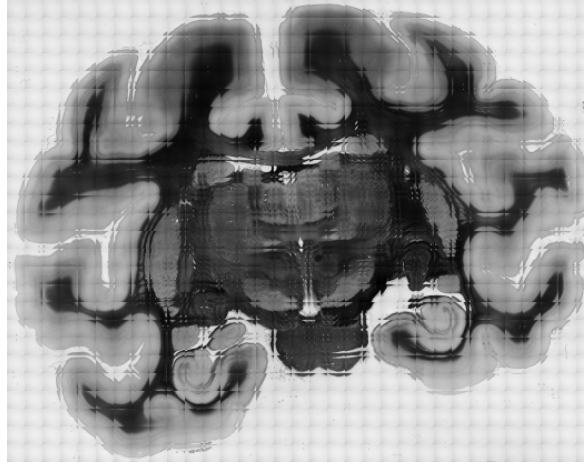


Abb. 3.6: Ein aus 33×26 Kacheln zusammengesetztes Rohbild. Es sind gut die Helligkeitsverläufe der einzelnen Kacheln sowie der Überlapp zu benachbarten Kacheln zu erkennen. Ein Rohdatensatz besteht aus 9 dieser Bilder mit jeweils unterschiedlichen Winkeln des Polarisationsfilters.

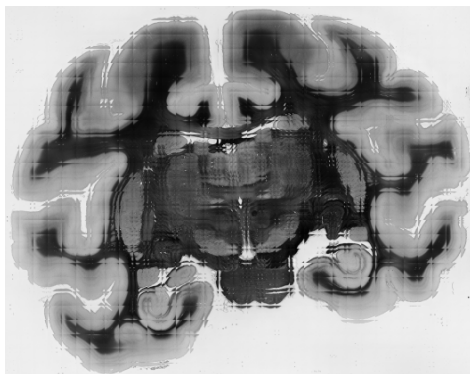
JUST archiviert.

Regelmäßig werden die Meta-Daten aller sich in DB_data auf \$DATA befindenden Bilddaten mit einer Datenbank synchronisiert. Dies bietet den Nutzern eine schnelle und einfache Möglichkeit, einen Überblick über die vorhandenen Bilder zu erlangen.

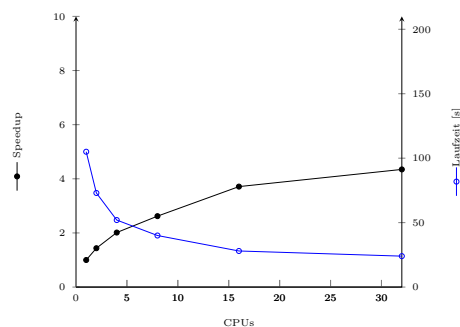
Ergebnisse der einzelnen 3D-PLI-Analyseschritte

Kalibrierung Basis für die Kalibrierung ist die Bestimmung der *Gainfaktoren*. Hierfür werden 60 Leerbilder mit 18 unterschiedlichen Polarisationswinkeln ρ erzeugt. Für jeden Winkel wird ein Durchschnittsbild über die 60 Leermessungen erzeugt. Mit Hilfe der damit vorliegenden 18 Durchschnittsbildern wird die mittlere Helligkeit I_{ref} (aller Pixel aller Winkel) und damit die *Gainfaktor* für alle Pixel bestimmt.

Da man davon ausgehen kann, dass sich die Lichtverteilung nur sehr langsam verändert, wird die Aufnahme der Leerbilder in regelmäßigen Abständen von wenigen Wochen wiederholt. Die Berechnung der *Gainfaktoren* passiert asynchron zur schnittweisen Analyse. Es werden also gleiche *Gainfaktoren* für unterschiedliche Schnitt-Analysen herangezogen.



(a) Man kann im Ergebnisbild gut erkennen, dass die einzelnen Kacheln keine Helligkeitsverläufe mehr haben.



(b) Laufzeit- und Speedup-Kurve für die Berechnung der Kalibrierung auf unterschiedlich vielen CPUs

Abb. 3.7: Ergebnis der Kalibrierung eines Gehirnschnittes mit 858 Kacheln. (siehe Abbildung 3.6)

Die Kalibrierung jeder einzelnen Kachel eines Gehirnschnitts besteht ausschließlich aus der pixelweisen Multiplikation der *Gainfaktoren* mit den Intensitätswerten der Rohdaten. Diese Berechnung benötigt nur wenige Sekunden bis Minuten für einen gesamten Hirnschnitt (siehe 3.7b). Da nur eine einzige Multiplikation pro Pixel durchgeführt wird, fällt der größte Teil der Laufzeit auf *Input and Output* (I/O). Eine Verteilung auf weitere CPUs oder GPUs würde keine Beschleunigung hervorbringen.

Mutli-GPU Effiziente PLI Analyse (MEPA) Für jedes Pixel liegt ein *Stack* von neun Helligkeitswerten vor. Für diese Werte wird eine Fourier-Analyse durchgeführt, um die einzelnen Charakteristika *Direktion*, *Transmittanz* und *Retardierung* ihres sinusförmigen Intensitätsverlaufs zu extrahieren. Die Berechnungen der Fourier-Analysen von verschiedenen Pixeln sind unabhängig voneinander und ausreichend komplex, um sie auf GPUs auszulagern. Aus diesem Grund wurde die EPA-Software in MEPA umgeschrieben, welche die Nutzung von GPUs ermöglicht (siehe Abbildung 3.8d).

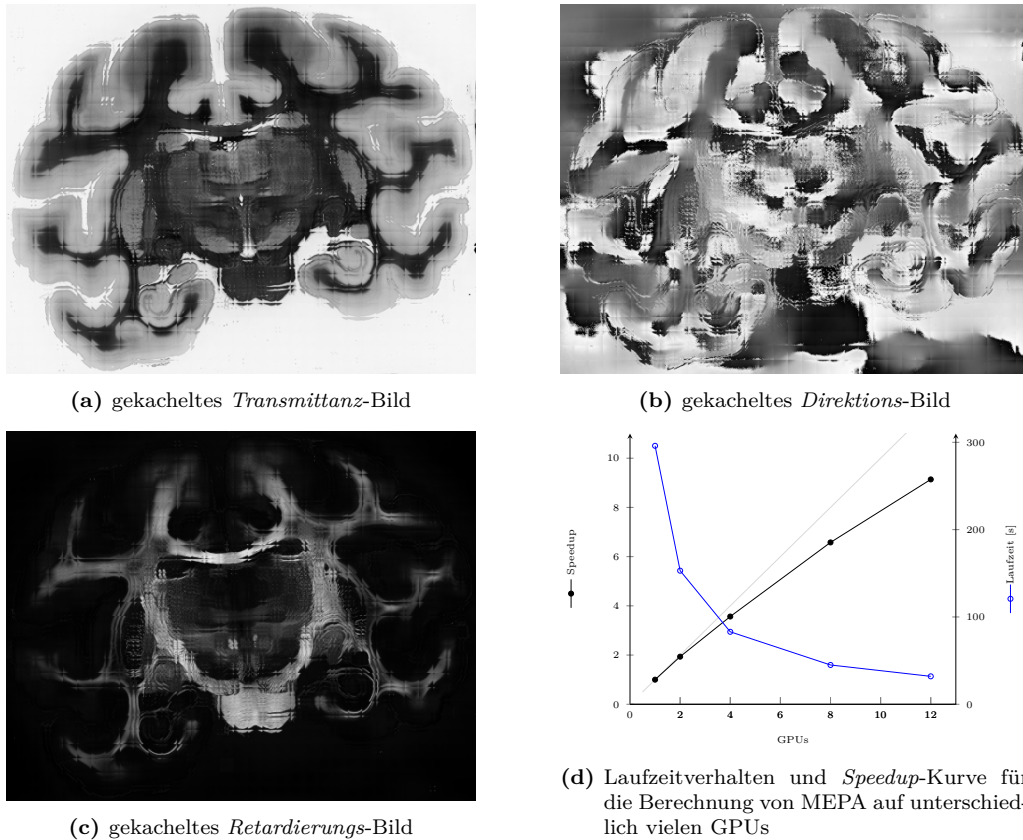


Abb. 3.8: Beispiel-Gehirnschnitt aus Abb. 3.7 in drei Modalitäten. Das Ergebnis von MEPA sind die drei Modalitäten *Transmittanz* (a), *Direktion* (b) und *Retardierung* (c).

Stiching Das *Stiching* wird in die beiden Teile *Positionsberechnung* und *HDF5-Erzeugung* aufgeteilt.

Bei der *Positionsberechnung* (`Stitching_computePositions`) wird für jede Kachel die relative Positionierung zum linken bzw. oberen Nachbarn berechnet. Die absoluten Positionen werden aus diesen Werten über ein lineares, überbestimmtes Gleichungssystem berechnet, was parallel gelöst werden muss. Zur parallelen Lösung eines solchen Gleichungssystems müssten die gesamten Daten auf die GPUs verschoben werden, was

im Verhältnis zum Rechenaufwand einen nicht unerheblichen Zeitaufwand mit sich bringt. Dieser Aufwand ist größer als die durch eine schneller Berechnung auf GPUs gewonnene Zeit. Somit wird die Berechnung auf CPUs durchgeführt.

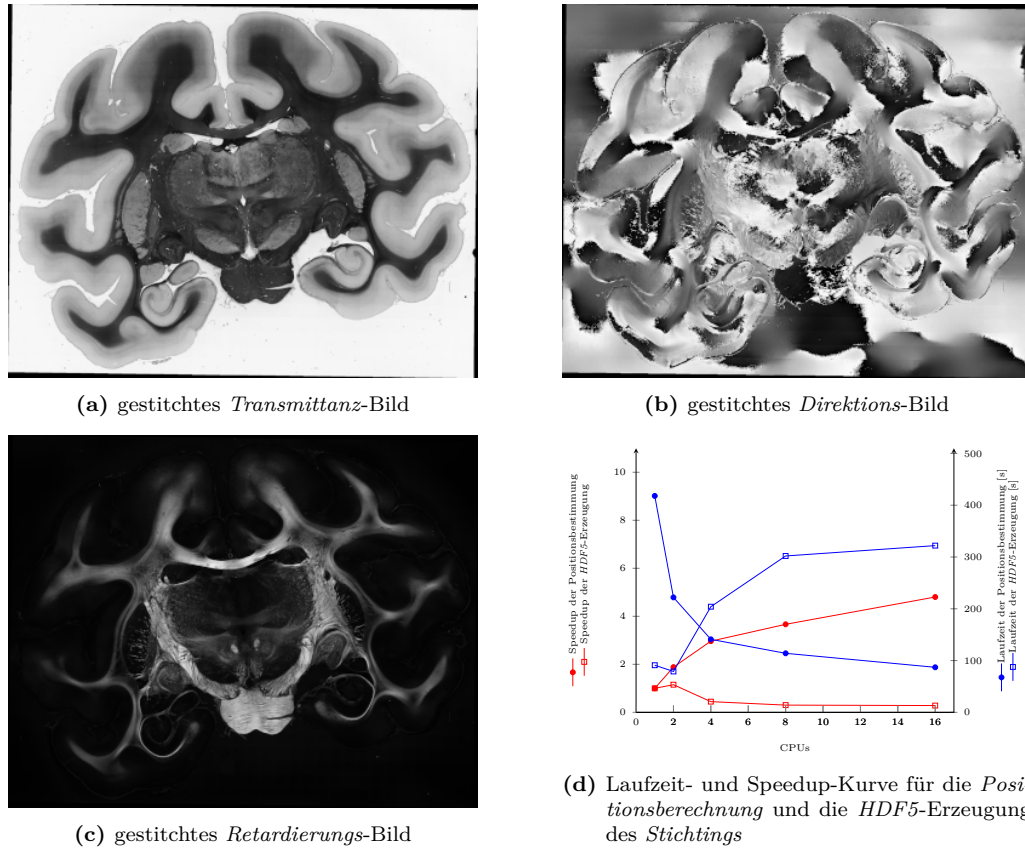
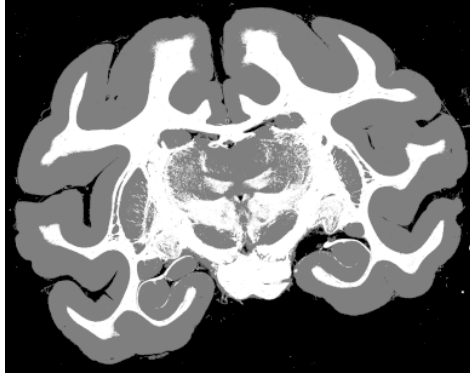


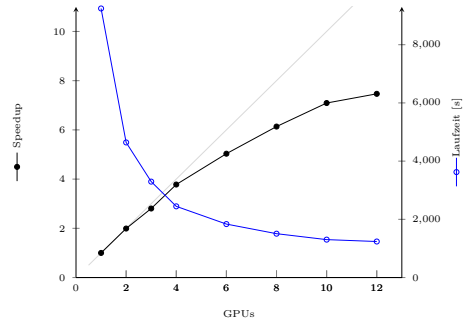
Abb. 3.9: Gesamtbilder der zusammengefügt Modalitäten aus Abb. 3.8. Die drei Modalitäten aus Abbildung 3.8 wurden mit Hilfe des Stitching-Verfahrens zu ungekachelten Bildern zusammengesetzt.

Nachdem die absolute Position einer jeden Kachel berechnet wurde, müssen sie alle in ein gemeinsames Bild in eine *HDF5*-Datei geschrieben werden (*Stitching_createHDF*). Hierbei handelt es sich um reines Input and Output (I/O). Da kontinuierlich Daten auf verschiedene *Dataspaces* geschrieben werden, ist diese Bearbeitung durch das Dateiformat und -system limitiert. Dies kann man auch sehr gut am Laufzeitverhalten bzw. der *Speedup*-Kurve in Abbildung 3.9d ablesen. Die Nutzung von mehr als einer CPU hat zur Folge, dass die Laufzeit langsamer wird. Die Schreibprozesse blockieren sich gegenseitig. Aus diesem Grund wird die *HDF5*-Erzeugung des *Stichtings* in der automatisierten 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline nur von einem Prozess durchgeführt.

Segmentierung & Inkliniation Die Segmentierung und die Inkliniation besitzen teilweise gleiche Funktionalitäten, weshalb sie zu einem Programm zusammengefasst wurden. Dieses Vorgehen erhöht die Wartbarkeit der beiden Module und reduziert gleichzeitig die I/O-Last bei der Ausführung. Durch eine zweistufige Parallelisierung, in der die Bilddaten gleichmäßig auf die vorhandenen CPUs verteilt werden und datenparallele Bereiche mit Hilfe der Schnittstellentechnologie *Compute Unified Device Architecture* (CUDA) auf die GPUs ausgelagert werden, wird ein annehmbares Laufzeitverhalten erreicht (siehe Abbildung 3.10b).



(a) Maskierung des Hintergrunds sowie der grauen und weißen Substanz im Gehirnschnitt aus Abbildung 3.9



(b) Laufzeit- und Speedup-Kurve für die Masken- und Inklinations-Berechnung

Abb. 3.10: Maskierung zu den in Abbildung 3.9 gestitchten Bildern. Man kann in (a) gut die Abgrenzungen zwischen Hintergrund (schwarz), grauer (grau) und weißer Substanz (weiß) erkennen.

Fiber Orientation Map (FOM) Zur Generierung der abschließenden FOM werden für jedes Pixel die beiden Winkel *Direktion* und *Inklination* zu einem HSV-Wert zusammengefasst. Ähnlich wie bei der Kalibrierung werden nur wenige Berechnungen pro Pixel durchgeführt. Der Unterschied besteht darin, dass bei etwas höherem Rechenaufwand der I/O wesentlich geringer ist. Es müssen nur zwei anstelle von neun hochauflösenden Bildern eingelesen und nur eines anstelle von neun wieder abgespeichert werden. Dies sorgt für ein wesentlich besseres Laufzeitverhalten bei steigenden CPU-Zahlen (siehe Abbildung 3.11).

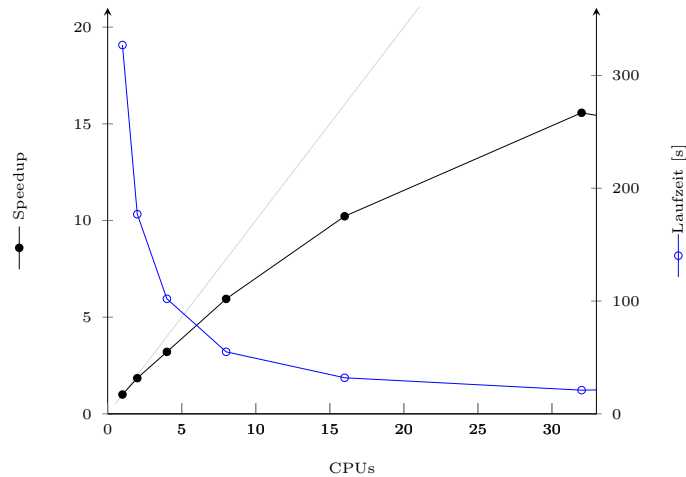


Abb. 3.11: Laufzeit- und Speedup-Kurve für die FOM-Berechnung

Auch diese zweite, auf die neue Supercomputer-Infrastruktur angepasste, 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline für hochauflöste Hirnschnitte reduziert die Verarbeitung auf Minuten bis wenige Stunden. Da nach dem Start der Pipeline keine händischen Eingriffe mehr durchgeführt werden müssen, ist die Fehleranfälligkeit auf ein Minimum reduziert worden. Das Ergebnisbild für den Beispieldatensatz ist in Abbildung 3.12 dargestellt.

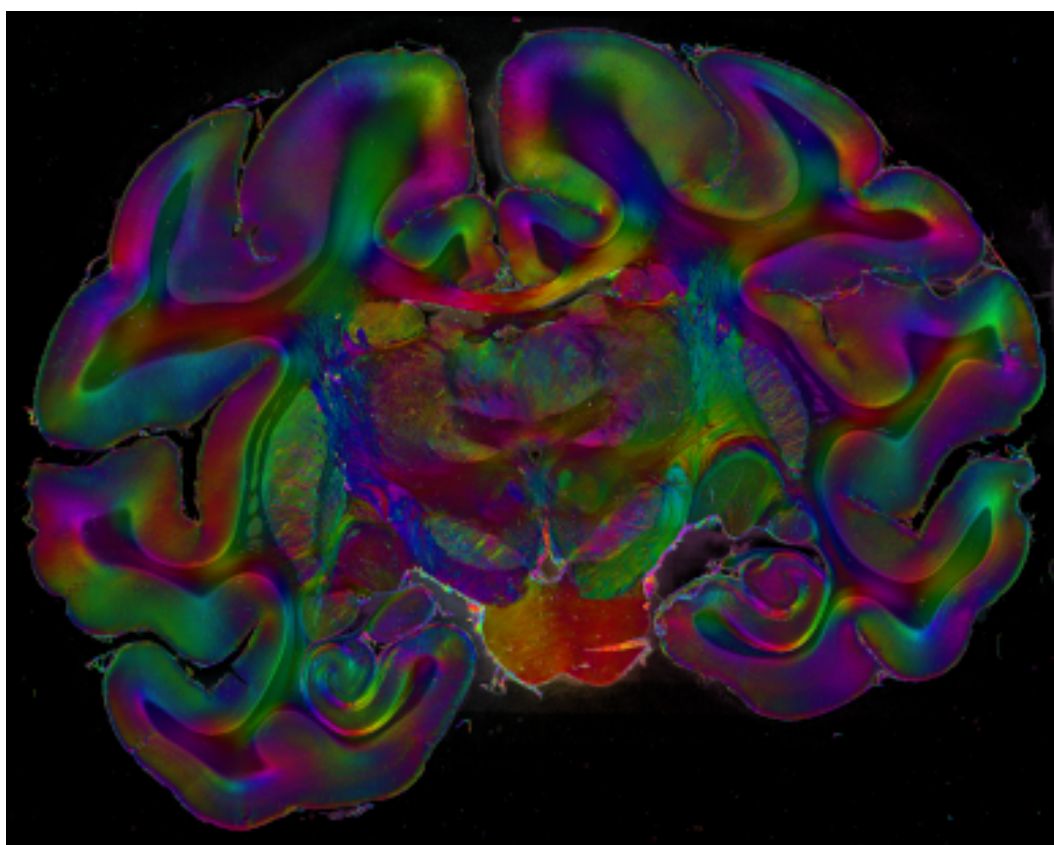


Abb. 3.12: Das Ergebnisbild der 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline

4 Diskussion

Mit dieser Arbeit wird die automatische Analyse von Hochdurchsatz-Mikroskopie-Daten adressiert. Zum ersten Mal konnten wesentliche Einschränkungen der 3D-PLI-Datenanalyse überwunden werden. Hierzu wurde ein Konzept zur Datenhaltung erarbeitet sowie die Analyse-Pipeline so weit beschleunigt, dass sie weniger Zeit als die Bildgenerierung benötigt.

4.1 Konzept zur Datenhaltung

Die bildgebenden Polarimeter des 3D-PLI-Projektes erzeugen einen unglaublichen Umfang von Bilddaten (LAP: 1.2 TByte; LMP-1: 1.3 PByte; LMP-3D: 2.8 PByte) und Dateien (LAP: 157 500; LMP-1: 170 100 000; LMP-3D: 378 000 000) pro menschlichem Gehirn. Ein Ziel dieser Arbeit war es, ein Konzept für die Speicherung der Daten mit Blick auf die Verarbeitung auf den Superrechnern des JSC und der Speicherung auf dem JUST-System zu entwickeln. Die ab Seite 39 beschriebene Datenstruktur, basierend auf dem *HDF5*-Format, ist in der Lage, die unterschiedlichen Modalitäten der Gehirnschnittmessungen aufzunehmen. Die Struktur ist so angelegt, dass die gesamten Bilddaten eines Gehirns des LAP in einer Datei abgespeichert werden. Die Bilddaten des LMP-1 sowie des LMP-3D werden pro Schnitt und Modalität in einer Datei abgespeichert. Auf diese Weise ist es möglich, die Rohdaten auf den Bandsystemen des JUST-Speichersystems des JSC abzuspeichern und auch in akzeptabler Zeit wieder auszulesen.

4.2 Beschleunigung der schnittweisen 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline

Die im Laufe dieser Arbeit erreichte Beschleunigung der schnittweisen 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline basiert auf drei Pfeilern: schnelleren Rechnerkomponenten, der Optimierung und Parallelisierung der einzelnen Analyse-Schritte sowie der Automatisierung der gesamten Rekonstruktions-Pipeline.

schnellere Rechnerkomponenten Innerhalb der letzten Jahre haben sich die Rechnersysteme weiterentwickelt. Zum Einen sind die einzelnen Komponenten schneller geworden. Auf der anderen Seite stehen nun heterogene Systeme wie z.B. JuRECA mit seinen schnellen CPUs und GPUs zur Verfügung.

Optimierung und Parallelisierung der einzelnen Analyse-Schritte Die einzelnen Module der 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline wurden optimiert und durch Parallelisierung an die neuen Rechnersysteme angepasst. Die Speedup-Kurven der einzelnen Module ab Seite 44 zeigen, dass einzelne Module sehr gut skalieren, andere weniger.

Die Rechenzeiten von Kalibrierung, MEPA, Positionsberechnung des Stichings und Generierung der FOM bilden zusammen 11.4% der Gesamtlaufzeit (siehe Abbildung 4.1). Eine Optimierung der Laufzeit dieser Module würde die Gesamtlaufzeit nur bedingt verbessern. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, wird die *HDF5*-Erzeugung bewusst auf nur einer Recheneinheit durchgeführt. Die Erhöhung der Recheneinheiten würde keinen Gewinn erzielen, da sich die Prozesse beim Schreiben in Datei gegenseitig blockieren. Die größte Verbesserung wird erzielt, wenn die Laufzeit für Segmentierung und Inklination (zusammen 72.2% der Gesamtlaufzeit) reduziert wird. Obwohl das Laufzeitverhalten dieses Moduls sehr gut ist, wurde die Beschleunigung nicht weiterverfolgt, da das Ziel, die Gesamtlaufzeit kürzer als die Bildgenerierungszeit zu bringen, bereits erreicht wurde.

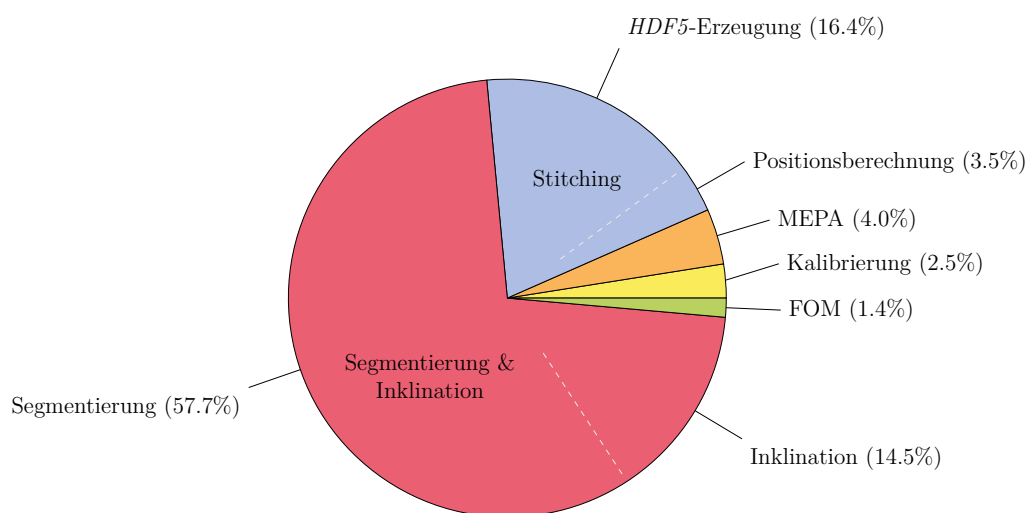


Abb. 4.1: Anteil der einzelnen Rekonstruktionsmodule an der Gesamtrechenzeit. Es ist gut zu erkennen, dass die Segmentierung mit knapp 60% Rechenzeit den mit Abstand größten Anteil an der Gesamtrechenzeit in Anspruch nimmt. Gefolgt von der *HDF5*-Erzeugung des Stichtings sowie der Inklination mit jeweils ca. 15%. Alle anderen Module haben mit jeweils unter 4% nur einen vernachlässigbaren Anteil an der Gesamtlaufzeit.

Automatisierung der gesamten 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline Es wurden Automatisierungen für die aktuellen Supercomputerkonstellationen implementiert, wodurch es neurowissenschaftlichen Nutzern ohne tiefgreifende Kenntnisse in der Nutzung von Superrechnern möglich ist, die 3DPLI-Rekonstruktions-Pipeline zu starten.

Durch diese Automatisierung wurde die Gesamtzeit reduziert, da Verzögerungen durch menschliche Interaktion beseitigt wurden. Darüber hinaus werden menschliche Fehler minimiert oder können sogar vollständig ausgeschlossen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine äußerst robuste 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline entwickelt. Ihre Robustheit manifestiert sich in verschiedenen Aspekten.

Die gesamte Pipeline wird kontinuierlich überwacht. Diese Überwachung gewährleistet, dass potenzielle Probleme frühzeitig erkannt und behoben werden können.

Des Weiteren zeichnet sich die Pipeline durch ihre hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit aus. Sie ist in der Lage, die Rekonstruktionsaufgaben innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden auszuführen. Damit werden die Bilddaten schneller verarbeitet, als sie produziert werden.

Die 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline zeichnet sich dadurch aus, dass Abbrüche in der Verarbeitung äußerst selten vorkommen. Dadurch wird die Zuverlässigkeit der Rekonstruktionsprozesse erheblich erhöht.

Darüber hinaus ist die Pipeline durch ihren modularen Aufbau robust gegenüber Softwareentwicklungen und Veränderungen. Dies ermöglicht es, die Pipeline kontinuierlich zu verbessern und neueste Entwicklung schnell zu integrieren.

Nicht zuletzt ist die Pipeline auch robust gegenüber neuen Rechnerarchitekturen. Sie kann schnell an neue Hardwareumgebungen angepasst werden. Dies hat sich während der Hardwareänderungen im Laufe der letzten Jahre gezeigt. Eine Umstellung von UNICORE auf den *Workload Manager* Slurm bestätigt dies. Dadurch wird sichergestellt, dass die Pipeline auch in zukünftigen Rechner- und Datenumgebungen effizient betrieben werden kann.

Die Qualität der gesamten 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline wird auch durch die wissenschaftlichen und technischen Gutachten der jährlichen Rechenzeit- und Datenprojektanträge nachgewiesen.

Die vorliegende Arbeit ist die erste datengetriebene Pipeline auf Supercomputern im neuronalen Bereich und Grundlage für alle neuroanatomischen Studien in verschiedenen Spezies mit dem Ziel der Konnektivitätsanalyse auf der Mikrometerskala mittels 3D-PLI (z.B. Taube [58], Affe [59], Ratte [60], Mensch [61–63]).

4.3 Ausblicke

Die schnittweisen Ergebnisse dieser Arbeit sind Grundlage und Vorbereitung für weiterführende Fragestellungen wie beispielsweise die 3D-Rekonstruktion. Damit könnten

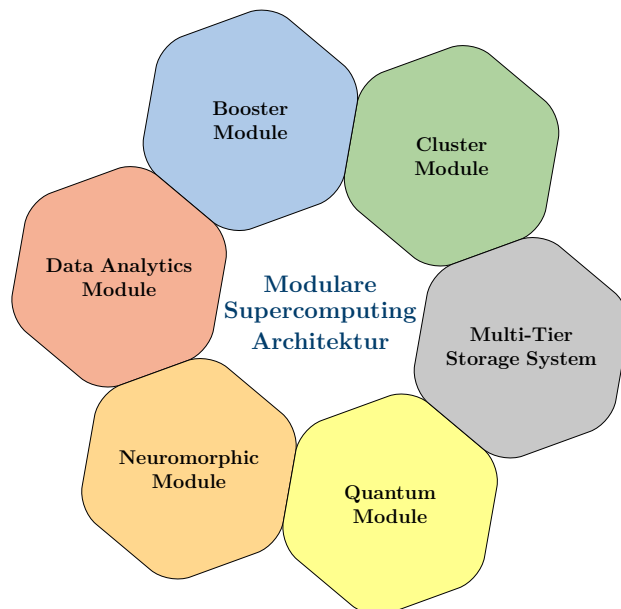


Abb. 4.2: Skizze einer modularen Supercomputing-Architektur. Rechenmodule mit unterschiedlichen Hardware- und Leistungsmerkmalen werden miteinander verbunden. Damit können Anwendungen und Arbeitsabläufe immer mit dem genau passenden System ausgeführt werden.

die Datensätze atlasfähig gemacht werden. Darauf aufbauende Analysen wie beispiels-

weise die Extraktion von neuronalen Netzen mittels Traktographie sind denkbar. Das bedingt, dass noch mehr Daten vorgehalten werden müssen, aber vor allem auch, dass viel mehr Rechenzeit investiert werden muss. In diesem Zusammenhang wird das neuartige Konzept der modularen Supercomputing-Architektur des JSC von entscheidender Bedeutung sein. Die modulare Supercomputer-Architektur (siehe Abbildung 4.2) verbindet Rechenmodule mit unterschiedlichen Hardware- und Leistungsmerkmalen miteinander, um ein einziges heterogenes System zu schaffen [64]. Jedes Modul ist ein paralleles, gebündeltes System von potenziell großer Größe. Ein föderiertes Netzwerk verbindet die modulspezifischen Verbindungen. Dieser Ansatz bringt erhebliche Vorteile für heterogene Anwendungen und Arbeitsabläufe, da jeder Teil auf einem genau passenden System ausgeführt werden kann.

Die 3D-PLI-Rekonstruktions-Pipeline ist bereits jetzt auf eine solche Art von Supercomputer vorbereitet. Sie kann damit Vorbild für weiterführende Ansätze sein.

5 Literaturverzeichnis

- [1] F. A. Azevedo, L. R. Carvalho, L. T. Grinberg, J. M. Farfel, R. E. Ferretti, R. E. Leite, W. J. Filho, R. Lent & S. Herculano-Houzel. “Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain”. In: *Journal of Comparative Neurology* 513.5 (2009), S. 532–541. DOI: <https://doi.org/10.1002/cne.21974>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cne.21974>.
- [2] S. Herculano-Houzel. “The Human Brain in Numbers: A Linearly Scaled-up Primate Brain”. In: *Frontiers in human neuroscience* 3 (Nov. 2009), S. 31. DOI: 10.3389/neuro.09.031.2009.
- [3] L. Squire, D. Berg, F. Bloom, S. Du Lac, A. Ghosh & N. Spitzer. “Fundamental Neuroscience: Fourth Edition”. In: (Nov. 2012). DOI: 10.1016/C2010-0-65035-8.
- [4] M. Axer & K. Amunts. “Scale matters: The nested human connectome”. In: *Science / Science now* 378.6619 (2022), S. 500–504. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.abq2599. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/911177>.
- [5] *BigBrain Project*. 2023. URL: <https://bigbrainproject.org> (besucht am 22.02.2022).
- [6] K. Amunts, C. Lepage, L. Borgeat, H. Mohlberg, T. Dickscheid, M.-É. Rousseau, S. Bludau, P.-L. Bazin, L. B. Lewis, A.-M. Oros-Peusquens, N. J. Shah, T. Lippert, K. Zilles & A. C. Evans. “BigBrain: An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model”. In: *Science* 340.6139 (2013), S. 1472–1475. DOI: 10.1126/science.1235381. URL: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1235381>.
- [7] O. Bücker. “Von der Kachel zum Volumen - (Nerven-)Fasern auf der Spur”. In: Jahresabschlusskolloquium des JSC, Jülich (Germany). 2015. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/280945>.
- [8] T. Dziedzic, A. Balasa, M. Jeżewski, Ł. Michałowski & A. Marchel. “White matter dissection with the Klingler technique: a literature review”. In: *Brain Structure and Function* 226 (Jan. 2021). DOI: 10.1007/s00429-020-02157-9.
- [9] I. Zemmoura, B. Serres, F. Andersson, L. Barantin, C. Tauber, I. Filipiak, J.-P. Cottier, G. Venturini & C. Destrieux. “FIBRASCAN: A novel method for 3D white matter tract reconstruction in MR space from cadaveric dissection”. In: *NeuroImage* (Sep. 2014). DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.016.
- [10] F. Zhang, A. Daducci, Y. He, S. Schiavi, C. Seguin, R. E. Smith, C.-H. Yeh, T. Zhao & L. J. O'Donnell. “Quantitative mapping of the brain’s structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review”. In: *NeuroImage* 249 (2021), S. 118870–118870. URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:233387752>.

- [11] M. S. Jeurissen B Descoteaux M & L. A. “Diffusion MRI fiber tractography of the brain”. In: *NMR Biomed* 32 (2019).
- [12] J. Beaujoin, N. Palomero-Gallagher, F. Boumezbeur, M. Axer, J. Bernard, F. Poupon, D. Schmitz, J.-F. Mangin & C. Poupon. “Post-mortem inference of the human hippocampal connectivity and microstructure using ultra-high field diffusion MRI at 11.7 T”. In: *Brain structure & function* 223.5 (2018), S. 2157–2179. ISSN: 1863-2661. DOI: 10.1007/s00429-018-1617-1. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/843575>.
- [13] A. Yendiki, M. Aggarwal, M. Axer, A. F. D. Howard, A.-M. v. C. van Walsum & S. N. Haber. “Post mortem mapping of connectional anatomy for the validation of diffusion MRI”. In: *NeuroImage* 256 (2022), S. 119146. ISSN: 1053-8119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2022.119146. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/910601>.
- [14] M. Axer, S. Strohmer, D. Gräbel, O. Bückner, M. Dohmen, J. Reckfort, K. Zilles & K. Amunts. “Estimating Fiber Orientation Distribution Functions in 3D-Polarized Light Imaging”. In: *Frontiers in neuroanatomy* 10 (2016), S. 40. ISSN: 1662-5129. DOI: 10.3389/fnana.2016.00040. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/808906>.
- [15] P. A. Tipler. *Physik*. Hrsg. von P. A. Tipler. 3. dt. Aufl. Aus dem Amer. übers. Heidelberg; Berlin; Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 1994. ISBN: 3-86025-122-8.
- [16] G. Göthlin. *Die doppelbrechenden Eigenschaften des Nervengewebes, ihre Ursachen und ihre biologischen Konsequenzen: Mit 3 Taf. und 1 Fig. im Texte*. Svenska Vetenskapakademiens Handlingar. Almqvist & Wiksell, 1913. URL: <https://books.google.de/books?id=9y-uMQAACAAJ>.
- [17] X.-R. Huang & R. Knighton. “Microtubules Contribute to the Birefringence of the Retinal Nerve Fiber Layer”. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 46 (Jan. 2006), S. 4588–93. DOI: 10.1167/iovs.05-0532.
- [18] F. O. Schmitt & R. S. Bear. “The Ultrastructure Of The Nerve Axon Sheath”. In: *Biological Reviews* 14.1 (1939), S. 27–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1939.tb00922.x>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-185X.1939.tb00922.x>.
- [19] M. Menzel, K. Michielsen, H. Raedt, J. Reckfort, K. Amunts & M. Axer. “A Jones matrix formalism for simulating three-dimensional polarized light imaging of brain tissue”. In: *Journal of The Royal Society Interface* 12 (Okt. 2015). DOI: 10.1098/rsif.2015.0734.
- [20] M. Menzel. “Finite-difference time-domain simulations assisting to reconstruct the brain’s nerve fiber architecture by 3D polarized light imaging”. Dissertation. Jülich: RWTH Aachen University, 2018, ix, 296 S. ISBN: 978-3-95806-368-6. DOI: 10.18154/RWTH-2018-230974. URL: <https://publications.rwth-aachen.de/record/750948>.
- [21] E. Hecht. *Optics*. Always learning. Pearson, 2016. ISBN: 9781292096933. URL: <https://books.google.de/books?id=Bv1RrgEACAAJ>.
- [22] TAORAD GmbH. *TAORAD - Polarized Light Microscopy*. URL: <https://www.taorad.com> (besucht am 23.03.2024).

- [23] S. Lucksch. “Optimierung und Parallelisierung der Software simPLI zur Simulation von 3D-Polarized-Light-Imaging Messungen”. Masterarbeit, FH Aachen, Campus Jülich, 2016. Masterarbeit. Jülich: FH Aachen, Campus Jülich, 2016. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/819319>.
- [24] J. Dammers, M. Axer, D. Gräbel, C. Palm, K. Zilles, K. Amunts & U. Pietrzyk. “Signal enhancement in polarized light imaging by means of independent component analysis”. In: Bd. 49. Orlando, Fla.: Academic Press, 2010, S. 1241–1248. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.059. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/7896>.
- [25] M. Axer, K. Amunts, D. Grässel, C. Palm, J. Dammers, H. Axer, U. Pietrzyk & K. Zilles. “A novel approach to the human connectome: Ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain”. In: *NeuroImage* 54.2 (2011), S. 1091–1101. ISSN: 1053-8119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.075>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191001178X>.
- [26] A. Westhoff, O. Bückner, M. Axer & J. Grotendorst. “GPU-accelerated Segmentation of High-resolution Human Brain Images Acquired with Polarized Light Imaging”. In: Bernstein Conference on Computational Neuroscience 2013, Tübingen (Germany), 24 Sep 2013 - 27 Sep 2013. Sep. 2013. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/141331>.
- [27] A. Lührs, M. Axer, O. Bückner & J. Grotendorst. “Hybrid parallelization of a seeded region growing segmentation of brain images for a GPU cluster”. In: 1st HBP School, Alpbach (Austria), 8 Sep 2014 - 14 Sep 2014. Sep. 2014. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/172448>.
- [28] A. Lührs, O. Bückner & M. Axer. “Towards Large-Scale Fiber Orientation Models of the Brain – Automation and Parallelization of a Seeded Region Growing Segmentation of High-Resolution Brain Section Images”. In: *Brain-Inspired Computing*. Bd. 10087. Lecture Notes in Computer Science. International Workshop on Brain-Inspired Computing, Cetraro (Italy), 6 Jul 2015 - 10 Jul 2015. Cham: Springer International Publishing, Juli 2016, S. 28–42. ISBN: 978-3-319-50861-0 (print). DOI: 10.1007/978-3-319-50862-7_3. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/824919>.
- [29] A. Müller. “Optimierung und Parallelisierung der Inklinationsberechnung von Nervenfasern im PLI-Rekonstruktionsworkflow”. Seminararbeit an der FH Aachen. 2014.
- [30] R. Robb, D. Hanson, R. Karwoski, A. Larson, E. Workman & M. Stacy. “Analyze: A Comprehensive, operator-interactive software package for multidimensional medical image display and analysis”. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 13.6 (1989), S. 433–454. ISSN: 0895-6111. DOI: [https://doi.org/10.1016/0895-6111\(89\)90285-1](https://doi.org/10.1016/0895-6111(89)90285-1). URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0895611189902851>.
- [31] D. Bidgood & S. Horii. “Introduction to the ACR-NEMA DICOM standard”. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 12 (Apr. 1992), S. 345–355. DOI: 10.1148/radiographics.12.2.1561424.
- [32] R. Cox, J. Ashburner, H. Breman, K. Fissell, C. Haselgrove, C. Holmes, J. Lancaster, D. Rex, S. Smith, J. Woodward & S. Strother. “A (sort of) new image data format standard: NiFTI-1”. In: Bd. 22. Jan. 2004.

- [33] A. Corporation. *TIFF*. Juni 1992. URL: <https://www.itu.int/itudoc/itu-t/com16/tiff-fx/docs/tiff6.pdf> (besucht am 27.03.2024).
- [34] W. Kowalk. *Rechnernetze*. März 2002. URL: <https://www.itu.int/itudoc/itu-t/com16/tiff-fx/docs/tiff6.pdf> (besucht am 27.03.2024).
- [35] J. V. Damme. *The BigTIFF File Format - breaking the 4 gigabyte boundary*. URL: <https://www.awaresystems.be/imaging/tiff/bigtiff.html> (besucht am 06.03.2024).
- [36] *Hdf5 homepage*. 2024. URL: <http://www.hdfgroup.org/HDF5>.
- [37] A. Müller. “Vereinigung der Richtungsinformationen von Nervenfaserverläufen aus PLI-Bildern zur Überbrückung verschiedener Skalen”. FH Aachen Campus Jülich, Bachelorarbeit, 2015. BA. FH Aachen Campus Jülich, 2015, S. V, 45. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/279010>.
- [38] M. Folk & E. Pourmal. “HDF5 Data Model, File Format and Library – HDF5 1.6”. In: (Jan. 2007).
- [39] McConnell Brain Imaging Centre - Montreal Neurological Institute - McGill University. *MINC - Medical Image NetCDF*. URL: <https://www.mcgill.ca/bic/software/minc> (besucht am 06.03.2024).
- [40] *QPACE3 - Quantum Chromodynamics Parallel Computing on the Cell*. Okt. 2020. URL: <https://www.fz-juelich.de/en/ias/jsc/systems/prototype-systems/qpace3> (besucht am 06.03.2024).
- [41] *JURON (IBM-NVIDIA pilot)*. März 2020. URL: https://hbp-hpc-platform.fz-juelich.de/?page_id=1073 (besucht am 06.03.2024).
- [42] *JULIA (Cray pilot)*. März 2020. URL: https://hbp-hpc-platform.fz-juelich.de/?page_id=1063 (besucht am 06.03.2024).
- [43] *DEEP system*. Apr. 2023. URL: https://www.fz-juelich.de/en/ias/jsc/systems/prototype-systems/deep_system (besucht am 06.03.2024).
- [44] In: *Innovatives Supercomputing in Deutschland (inSiDE)* 1.9 (2011), S. 92–93. URL: http://inside.hlr.de/_old/htm/Edition_01_11/article_23.html (besucht am 06.03.2024).
- [45] Top500. The List. *TOP500 List - June 2004*. Juni 2004. URL: <https://www.top500.org/lists/top500/list/2004/06/> (besucht am 06.03.2024).
- [46] T. Lippert. “Recent Developments in Supercomputing”. In: *NIC Series Volume 39 : NIC Symposium 2008, Gernot Münster, Dietrich Wolf, Manfred Kremer (Editors), chapter 1, p. 1-8, Jülich : John von Neumann Institute for Computing, 2008. ISBN: 978-3-9810843-5-1*. Bd. 39. NIC series. Jülich: John von Neumann Institute for Computing, 2008, S. 1–8. ISBN: 978-3-9810843-5-1. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/61205>.
- [47] Top500. The List. *TOP500 List - November 2007*. Nov. 2007. URL: <https://www.top500.org/lists/top500/list/2007/11/> (besucht am 06.03.2024).
- [48] M. Stephan & J. Docter. “JUQUEEN: IBM Blue Gene/Q Supercomputer System at the Jülich Supercomputing Centre”. In: *Journal of large-scale research facilities JLSRF* 1 (Juni 2015). DOI: 10.17815/jlsrf-1-18.
- [49] SchedMD. *Slurm Workload Manager - Documentation*. Jan. 2024. URL: <https://slurm.schedmd.com> (besucht am 22.03.2024).

- [50] B. Demuth, B. Schuller, S. Holl, J. Daivandy, A. Giesler, V. Huber & S. Sild. “The UNICORE Rich Client: Facilitating the Automated Execution of Scientific Workflows”. In: *2010 IEEE Sixth International Conference on e-Science*. 2010, S. 238–245. DOI: 10.1109/eScience.2010.42.
- [51] S. R. Jammalamadaka & A. SenGupta. *Topics in Circular Statistics*. Bd. 5. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2001. ISBN: 9789812779267. DOI: 10.1142/9789812779267. URL: <http://dx.doi.org/10.1142/9789812779267>.
- [52] O. Bücker & A. Lührs. “Automation and Parallelization of a Polarized Light Imaging Workflow”. In: CEA-JSC-Workshop, Jülich (Germany), 28 Apr 2014 - 29 Apr 2014. Apr. 2014. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/185691>.
- [53] O. Bücker & A. Lührs. “Automation and Parallelization of a Polarized Light Imaging Workflow”. In: INM-Seminar, Jülich (Germany). 2014. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/185695>.
- [54] O. Bücker, S. Köhnen, A. M. Huynh, G. Tabbi, A. Lührs, A. Giesler, B. Hagemeyer, K. Amunts, T. Lippert & M. Axer. “Automation and parallelization of a 3D Polarized Light Imaging workflow”. In: 22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), Genf (Switzerland), 26 Jun 2016 - 30 Jun 2016. Juni 2016. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/809716>.
- [55] K. Amunts, O. Bücker & M. Axer. “Towards a multiscale, high-resolution model of the human brain”. In: *Brain-Inspired Computing*. International Workshop, BrainComp 2013, Cetraro (Italy), 8 Jul 2014 - 11 Jul 2014. Springer, Juli 2014, S. 213. DOI: 10.1007/978-3-319-12084-3_1. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/172245>.
- [56] A. Streit, S. Bergmann, R. Breu, J. Daivandy, B. Demuth, A. Giesler, B. Hagemeyer, S. Holl, V. Huber, D. Mallmann, A. Memon, M. Memon, R. Menday, M. Rambadt, M. Riedel, M. Romberg, B. Schuller & T. Lippert. “UNICORE 6-A European grid technology”. English. In: *High Speed and Large Scale Scientific Computing*. Advances in Parallel Computing. Netherlands: IOS Press BV, 2009, S. 157–173. ISBN: 9781607500735. DOI: 10.3233/978-1-60750-073-5-157.
- [57] D. Bush. *UFTP - Encrypted UDP based FTP with multicast*. Dez. 2023. URL: <http://uftp-multicast.sourceforge.net/> (besucht am 10.03.2024).
- [58] M. Stacho, C. Herold, N. Rook, H. Wagner, M. Axer, K. Amunts & O. Güntürkün. “A cortex-like canonical circuit in the avian forebrain”. In: *Science* 369.6511 (2020), eabc5534. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.abc5534. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/875386>.
- [59] H. Takemura, N. Palomero-Gallagher, M. Axer, D. Grässel, M. J. Jorgensen, R. Woods & K. Zilles. “Anatomy of nerve fiber bundles at micrometer-resolution in the vervet monkey visual system”. In: *eLife* 9 (2020), e55444. ISSN: 2050-084X. DOI: 10.7554/eLife.55444. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/885688>.
- [60] N. Schubert, M. Axer, M. Schober, A. M. Huynh, M. Huysegoms, N. Palomero-Gallagher, J. G. Bjaalie, T. B. Leergaard, M. E. Kirlangic, K. Amunts & K. Zilles. *Wistar rat brain fibre orientation model*. 2019. DOI: 10.25493/F9RX-65U. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/888055>.

- [61] M. Zeineh, N. Palomero-Gallagher, M. Axer, D. Gräbel, M. Goubran, A. Wree, R. Woods, K. Amunts & K. Zilles. “Direct Visualization and Mapping of the Spatial Course of Fiber Tracts at Microscopic Resolution in the Human Hippocampus”. In: *Cerebral cortex* 27.3 (2017), S. 1779–1794. ISSN: 1460-2199. DOI: 10.1093/cercor/bhw010. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/829625>.
- [62] M. Axer & K. Amunts. “Scale matters: The nested human connectome”. In: *Science / Science now* 378.6619 (2022), S. 500–504. ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.abq2599. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/911177>.
- [63] S. Caspers, M. Axer, D. Gräbel & K. Amunts. “Additional fiber orientations in the sagittal stratum—noise or anatomical fine structure?” In: *Brain structure & function* 227 (2022), S. 1331–1345. ISSN: 0044-2232. DOI: 10.1007/s00429-021-02439-w. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/906629>.
- [64] E. Suarez, N. Eicker & T. Lippert. “Modular Supercomputing Architecture: from Idea to Production; 3rd”. In: *Contemporary High Performance Computing: From Petascale toward Exascale, Volume 3*. Bd. 3. FL, USA: CRC Press, 2019, S. 223–251. ISBN: 9781138487079. URL: <https://juser.fz-juelich.de/record/862856>.
- [65] Jülich Supercomputing Centre. “JURECA: Data Centric and Booster Modules implementing the Modular Supercomputing Architecture at Jülich Supercomputing Centre”. In: *Journal of large-scale research facilities* 7.A182 (2021). DOI: 10.17815/jlsrf-7-182. URL: <http://dx.doi.org/10.17815/jlsrf-7-182>.

6 Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne viele Personen, denen ich an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank aussprechen möchte, nicht möglich gewesen.

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Univ.-Prof. Dr. med. Katrin Amunts für ihre unermüdliche Anleitung, Ermutigung und fachliche Expertise während der gesamten Entstehung dieser Dissertation bedanken.

Zusätzlich möchte ich mich bei meinem Co-Betreuer Prof. Dr. Dr. Thomas Lippert bedanken, der mich zu dieser Arbeit ermutigt und diese ermöglicht hat.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Betreuer und Mentor, Prof. Dr. Markus Axer, dessen konstruktives Feedback und moralische Unterstützung mich durch die Höhen und Tiefen dieses Forschungsprojekts begleitet hat.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Kollegen Andreas Müller für die vielen Diskussionen und Umsetzungen bedanken. Seine Ideen und Vorschläge haben diese Arbeit maßgeblich geprägt.

Ich möchte mich ebenfalls bei den Kollegen des INM-1 für die vielen angeregten und konstruktiven Diskussionen bedanken. Ihre Unterstützung und ihr Verständnis während dieser intensiven Zeit haben mir sehr geholfen. Sie haben die vielen Neuerungen annehmen und mit den Umsetzungen arbeiten müssen.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Familie für ihre bedingungslose Liebe, Unterstützung und Ermutigung. Ihre Geduld und ihr Glaube an mich haben mir die nötige Stärke gegeben, um durchzuhalten und meine Ziele zu erreichen.

Nicht zuletzt möchte ich allen danken, die in irgendeiner Weise dazu beigetragen haben, dass diese Dissertation Realität geworden ist. Ihre Beiträge sind unermesslich wertvoll und werden stets geschätzt.

Abschließend bedanke ich mich für die Rechenzeit auf dem Supercomputer JuRECA [65] am Forschungszentrum Jülich unter der Projektnummer CJINM11.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung und Ermutigung.

Vobis omnibus ex toto corde meo gratias ago.

Ich danke euch allen von ganzem Herzen.