

Tumor-Wachstumsmodellierung als parametrisches Bildregistrierproblem

Stefan Becker, Jan Ole Jungmann, Andreas Mang, Thorsten M. Buzug

Institut für Medizintechnik, Universität zu Lübeck
buzug@imt.uni-luebeck.de

Kurzfassung. In der vorliegenden Arbeit stellen wir ein neues Modell zur Kopplung des Tumormasseeffektes an die, der Wachstumsmodellierung unterliegende, anisotrope Reaktionsdiffusionsgleichung vor. Die Gleichung wird auf einem hochaufgelösten Voxelgitter diskretisiert. Eine Modellierung der Anisotropie des Diffusionsprozesses ermöglicht die Integration von Diffusions-Tensor-Bildgebungsdaten. Die raumfordernde Wirkung des Tumors wird als parametrisches Bildregistrierproblem aufgefasst. Hierbei wird die resultierende Verteilung der Tumorzellkonzentration in die zu optimierende Zielfunktion integriert. Erste qualitative Ergebnisse zeigen, dass eine Minimierung der aufgestellten Zielfunktion zu einer plausiblen Modellierung des Masseffektes führt.

1 Einleitung

Die Progression von primären Hirntumoren bleibt bis dato weitestgehend ungeklärt. Es gibt derzeit noch keine quantitativen Verfahren, die es erlauben, die räumlich heterogenen Muster der Tumorprogression, die Affinität von Gewebe zur Infiltration oder die Bildung eines Rezidives abzubilden.

Die aggressivste Manifestation primärer Hirntumoren, das *Glioblastom multiforme* (GBM), weißt, auch bei Einsatz modernster Therapieverfahren, eine sehr schlechte Prognose auf. Die Progression des GBM basiert auf drei Prozessen: (i) der Proliferation, (ii) der malignen Transformation und (iii) der Migration von kanzerösen Zellen in gesundes Gewebe. Vor allem der diffuse Charakter des GBM stellt ein fundamentales Problem für die Therapie dar, da die Konzentration von migrierten Tumorzellen meist unterhalb des Detektionsschwellwertes moderner bildgebender Verfahren liegt. Diese Eigenschaft ist insbesondere problematisch, falls Tumorzellen natürliche Pfade höherer Diffusivität finden.

Mit der mathematischen in-silico Modellierung der Progression von Tumoren steht uns ein vielseitiges Werkzeug zur Verfügung, welches das Verständnis des Einflusses unterschiedlicher Parameter auf den Krankheitsverlauf potenziell verbessern kann [1]. Ein zuverlässiges Modell würde unter anderem Aussagen über die raum-zeitliche Progression des Tumors zulassen, die Schätzung der Migration von kanzerösen Zellen ermöglichen und die Planung von räumlich variierenden Therapieverfahren erlauben.

2 Stand der Forschung und wesentlicher Beitrag

Die mathematische Beschreibung von Tumorwachstum kann prinzipiell in zwei Gruppen unterteilt werden: diskrete Modelle [2] und auf einer partiellen Differentialgleichung (DGL) basierende, kontinuierliche Modelle [3, 4, 5]. Aktuelle diffusionsbasierte Verfahren verwenden entweder isotrope Diffusionskoeffizienten für die weiße und graue Hirnmasse [5, 6] oder anisotrope Tensoren innerhalb der weißen Hirnmasse [4, 7]. Die mechanische Kopplung der Elastizität des neuronalen Gewebes an den Diffusionsterm erfolgt typischerweise über ein lokales Druckfeld, welches als eine parametrisierte Funktion der Zelldichte aufgefasst werden kann [4, 5], oder wird völlig vernachlässigt [3]. Neuere Arbeiten basieren auf simpleren Wachstumsmodellen und stellen den Masseeffekt in den Vordergrund [8]. Diese Vereinfachung ist dadurch motiviert, dass die Modellierung in ein Framework zur räumlichen Normalisierung von pathologischen Daten integriert wird [9]. In einer aktuellen Arbeit [5] werden die Modellparameter einer vereinfachten isotropen Reaktionsdiffusionsgleichung aus patientenindividuellen, longitudinalen Bilddaten bestimmt. Das entstehende inverse Optimierungsproblem verwendet als Randbedingung die das Modell beschreibenden partiellen DGLs.

Der wesentliche Beitrag der vorgestellten Arbeit ist (i) die Lösung der anisotropen Reaktionsdiffusionsgleichung auf einem hochaufgelöstem Voxelgitter und (ii) die Einbettung der Zellkonzentration in die Zielfunktion eines parametrischen Bildregistriermodells. Dieser Ansatz ermöglicht die Approximation der raumfordernden Wirkung von nicht-konvexen, multifokalen Tumoren basierend auf einer exakt modellierten Reaktionsdiffusionsgleichung.

3 Material und Methoden

3.1 Wachstumsmodell

Sei die Dimension $d \in \mathbb{N}$, die Domäne $\Omega =]0, 1[^d \subset \mathbb{R}^d$, der Lösungsraum $\Psi = \Omega_T \times [0, \tau]$, $\Omega_T \subset \Omega$ und der Wertebereich $\Xi \in \mathbb{R}$ gegeben, dann beschreibt die skalare Funktion $c: \Psi \rightarrow \Xi$, $(\mathbf{x}, t) \mapsto c(\mathbf{x}, t)$, $c \in [0, 1]$ die relative Konzentration von Tumorzellen an der Position \mathbf{x} zum Zeitpunkt $t \in [0, \tau]$. Hiermit ergibt sich die zu lösende partielle DGL zu

$$\partial_t c(\mathbf{x}, t) = \mathcal{D}(c(\mathbf{x}, t)) + \mathcal{P}(c(\mathbf{x}, t)) = \nabla(\underline{\mathbf{D}}\nabla c(\mathbf{x}, t)) + \rho c(\mathbf{x}, t) \quad \text{in } \Psi. \quad (1)$$

$\mathcal{D}(c(\mathbf{x}, t))$ beschreibt die Diffusion und $\mathcal{P}(c(\mathbf{x}, t))$ die exponentielle Zunahme der Zellkonzentration (Proliferation). Entsprechend ist die Lösung der Reaktionsdiffusionsgleichung (1) auf einen hochaufgelöstem d -dimensionalen Subraum $\Omega_T \subset \Omega_B$ innerhalb des Gehirns Ω_B beschränkt. Über die Proliferationsrate ρ und den Diffusionstensor $\underline{\mathbf{D}}$ lässt sich der Grad des Tumors modifizieren [6].

Um einer Ausbreitung der Tumorzellen außerhalb des Gehirnes vorzubeugen, führen wir die Randbedingung $\partial_t c(\mathbf{x}, t) = 0$ für alle $\mathbf{x} \in \partial\Omega_B$ ein. Weiter initialisieren wir c mit dem Startwert $c(\mathbf{x}_S, 0) = c_0$ in $\Omega_B \times [0, \tau]$. Die Werte für

\underline{D} variieren zwischen grauer ($\Omega_g \subset \Omega_B$) und weißer ($\Omega_w \subset \Omega_B$) Hirnmasse wie folgt [4]:

$$\underline{D} = \begin{cases} \alpha \underline{D} & \forall \mathbf{x} \in \Omega_w \text{ (anisotrop)} \\ \beta \max(\underline{D}) & \forall \mathbf{x} \in \Omega_g \text{ (isotrop)} \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases} \quad (2)$$

3.2 Parametrisches Deformationsmodell und Kopplung

In der vorliegenden Arbeit verzichten wir bewusst auf die Verwendung eines rechenaufwändigen, physikalischen Modells und approximieren die Deformation über eine Linearkombination von 1D kubischen B-Splines $\beta_s, s \in [0, 1, 2, 3]$ [10]. Die Grundidee der sog. Free-Form Deformation (FFD) ist es, den Lösungsraum über ein Gitter ψ von Kontrollpunkten $\{\phi_{i,j,k}\}$ zu parametrisieren. Die Verrückung $\varphi : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ eines Punktes $\mathbf{x} = (x, y, z)$ ergibt sich zu

$$\varphi(\mathbf{x}) = \sum_{l=0, m=0, n=0}^{3,3,3} \beta_l(u(\mathbf{x})) \beta_m(v(\mathbf{x})) \beta_n(w(\mathbf{x})) \phi_{i+l, j+m, k+n}. \quad (3)$$

Dabei sind die Indizes i, j und k der Gitterpunkte $\{\phi_{i,j,k}\}$ gegeben durch $i = \lfloor x/\delta_x^\psi \rfloor, j = \lfloor y/\delta_y^\psi \rfloor, k = \lfloor z/\delta_z^\psi \rfloor$ mit den relativen Koordinaten $u = x/\delta_x^\psi - i, v = y/\delta_y^\psi - j, w = z/\delta_z^\psi - k$. Die Kopplung von φ und c erfolgt durch die Minimierung der Zielfunktion

$$\mathcal{J}(\varphi; c) = c(\mathbf{x}, t) + \lambda \mathcal{S}(\varphi) \xrightarrow{\varphi} \min, \quad \lambda \in \mathbb{R}. \quad (4)$$

Analog zu Rueckert et al. [10] ist \mathcal{S} ein, über den Lagrange-Multiplikator λ gewichteter, Strafterm. Dieser bestraft singuläre Verrückungen und ist über die Frobenius-Norm $\|\cdot\|_F$ der Hesse-Matrix $H(\varphi)$ definiert durch

$$\mathcal{S}(\varphi) = \int_{\mathbb{R}^d} \|H(\varphi)\|_F^2 d\mathbf{x}. \quad (5)$$

3.3 Bilddaten und Parameterwahl

Die Gewebeinformationen liefert der auf dem synthetischen MNI Datensatz [11] (Auflösung $\delta_x, \delta_y, \delta_z = 1$ mm) basierende Atlas. Die lokalen Diffusionstensoren werden einem DTI-Datensatz¹ entnommen und mit Hilfe der frei erhältlichen *MedINRIA* Software [12] räumlich normalisiert.

Zur Lösung von (1) verwenden wir ein Spacing von $0.5 \times [\delta_x, \delta_y, \delta_z]$. Weiter verwenden wir folgende Parameter: Startwert $c_0 = 1$, Diffusionskoeffizienten $\alpha = 0.2$ und $\beta = 0.01$ [4], Zellvermehrungsrate $\rho = 0.012$ [3]. \mathbf{x}_S wird interaktiv bestimmt. Für den Lagrange-Multiplikator λ in (4) wählen wir einen Wert von 0.1 bei einem äquidistanten Gitterabstand von $\delta_x^\psi, \delta_y^\psi, \delta_z^\psi = 10$ mm. Für die Optimierung von (4) wird ein Gradienten-Abstiegsverfahren verwendet.

¹ <http://gforge.inria.fr>

4 Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden erste qualitative Ergebnisse der vorgestellten Kopplung der Reaktionsdiffusionsgleichung an ein parametrisches Deformationsmodell dargestellt. Abb. 1(a)-(c) zeigt neben der Deformation die zugrunde liegende Zellkonzentration $c \in \Xi$ zu unterschiedlichen Iterationsschritten n . Entsprechend ist in Abb. 1(d)-(f) die Volumenänderung des Tumors anhand der Jacobi-Determinanten abgebildet (rot/blau: Volumenzunahme/-abnahme). Gut zu erkennen ist der diffuse Charakter des Tumors, sowie die damit verbundene, weitreichende Infiltration des Gewebes (blauer Bereich). Besonders auffällig manifestiert sich der Masseffekt nahe des linken Ventrikels sowie im Bereich der Großhirnrinde.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein deterministisches Diffusions-Proliferations-Modell vorgestellt, das die Kopplung der Reaktionsdiffusionsgleichung an die raumfordernde Wirkung des Tumors über die Beschreibung des Problems als Bildregistrierungsaufgabe ermöglicht. Es wurde gezeigt, dass der vorgestellte Ansatz es generell erlaubt, den Masseffekt lokal plausibel zu approximieren. Desweiteren eignet sich das entwickelte Verfahren insbesondere zur Modellierung der raumfordernden Wirkung von nicht-konvexen, multifokalen Tumoren. Die Formulierung der Zielfunktion ermöglicht voraussichtlich eine direkte Integration

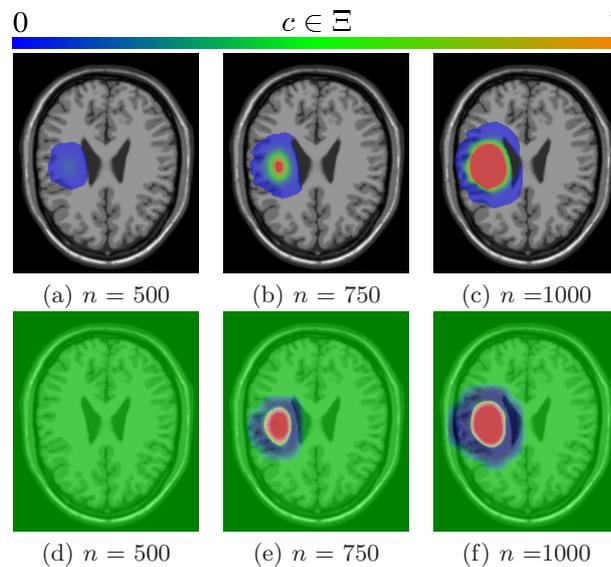


Abb. 1. Zeitverlauf der Modellierung. Darstellung (axialer Schnitt) der berechneten Deformation unter Einblendung der Konzentrationsverteilung $c \in \Xi$ (a)-(c) und der Volumenveränderung des Tumors (d)-(f). n markiert den jeweiligen Iterationsschritt.

der Methode in einen kombinierten Ansatz aus Tumorwachstumsmodellierung und Bildregistrierung [9].

Es besteht kein Zweifel, dass die vorgestellte Arbeit eine Machbarkeitsstudie darstellt. Die Validierung eines auf der Reaktionsdiffusionsgleichung basierenden Tumorwachstumsmodells gestaltet sich schwierig, ist immer noch aktueller Gegenstand der Forschung [1] und verbleibt auch in der vorgestellten Arbeit zunächst ungelöst.

Durch die Verwendung eines grob aufgelösten FFD-Gitters können sich leichte Deformationen am Schädel ergeben (vgl. Abb. 1(f)). Daher wollen wir uns zukünftig mit physikalisch motivierten Ansätzen zur Gewebedeformation befassen. Das hier vorgestellte Verfahren soll mit diesen Ansätzen, unter verschiedenen Gesichtspunkten, verglichen werden. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt werden wir auf die Lösung des inversen Problems legen. Dieses erlaubt eine direkte Adaption des Modells an patientenspezifische Daten [1, 5].

Literaturverzeichnis

1. Angelini ED, Clatz O, Mandonnet E, et al. Glioma dynamics and computational models: A review of segmentation, registration, in silico growth algorithms and their clinical applications. *Curr Med Imaging Rev.* 2007;3(4):262–276.
2. Kansal AR, Torquato S, Harsh GR, et al. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *J Theor Biol.* 2000;203(4):367–382.
3. Swanson KR, Bridge C, Murray JD, et al. Virtual and real brain tumors: Using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *J Neurol Sci.* 2003;216:1–10.
4. Clatz O, Sermesant M, Bondiau PY, et al. Realistic simulation of the 3-D growth of brain tumors in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation. *Trans Med Imaging.* 2005;24(10):1334–1346.
5. Hogeia C, Davatzikos C, Biros G. An image-driven parameter estimation problem for a reaction-diffusion glioma growth model with mass effects. *J Math Biol.* 2008;56(6):793–825.
6. Swanson KR, Alvord EC, Murray JD. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell Prolif.* 2000;33(5):317–329.
7. Jbabdi S, Mandonnet E, Duffau H. Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med.* 2005;54(3):616–624.
8. Zacharaki EI, Hogeia CS, Biros G, et al. A comparative study of biomechanical simulators in deformable registration of brain tumor images. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2008;55(3):1233–1236.
9. Zacharaki EI, Shen D, Lee SK, et al. ORBIT: A multiresolution framework for deformable registration of brain tumor images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008;27(8):1003–1017.
10. Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, et al. Nonrigid registration using free-form deformations: Application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging.* 1999;18(8):712–721.
11. Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, et al. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEE Trans Med Imaging.* 1998;17(3):463–468.
12. Yeo BTT, Vercauteren T, Fillard P, et al. DTI registration with exact finite-strain differential. In: *Biomedical Imaging: From Nano to Macro; 2008.* p. 700–703.