

Approximation des Tumormasseeffekts mittels direkt-manipulierender Free-Form Deformation

Stefan Becker, Andreas Mang, Thorsten M. Buzug

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

Kurzfassung. In der vorliegenden Arbeit wird ein neuartiger Ansatz zur Approximation des Masseffekts von primären Hirntumoren beschrieben. Die Progression des Tumors wird mittels einer deterministischen Reaktionsdiffusionsgleichung modelliert. Die Beschreibung der raumfordernden Wirkung des Tumors erfolgt über die Kopplung der resultierenden Verteilung der Tumorzellkonzentration mit einem parametrischen Deformationsmodell, das auf der direkt-manipulierenden Free-Form Deformation basiert. Zur Generierung räumlicher Korrespondenzen wird die raumzeitliche Entwicklung der Isofläche des Tumorkernvolumens zwischen zwei Simulationsschritten mittels Landmarken verfolgt. Die Deformationen von rigiden Strukturen, wie z.B. des Schädels, wird durch starre Landmarken unterbunden. Eine Adaption der Landmarkenverteilung während des Tumorwachstums erlaubt das nachträgliche Hinzufügen neuer Landmarken. Erste qualitative Ergebnisse zeigen, dass das beschriebene Modell eine plausible Approximation der durch die Ausbreitung des Tumors hervorgerufenen raumfordernden Wirkung erlaubt.

1 Einleitung

Das Glioblastom Multiforme stellt die häufigste und aggressivste Manifestation primärer Hirntumoren beim Menschen dar. Trotz stetiger Bemühungen, Behandlungsmethoden zu verbessern, kommen heute gängige Therapien an ihre Grenzen und verbleiben in den meisten Fällen palliativ.

An dieser Stelle setzt die mathematische Modellierung der raumzeitlichen Entwicklung von Tumoren an. Ein zuverlässiges Modell würde eine Schätzung der weiteren Tumormigration erlauben, folglich Aussagen über den patientenindividuellen Verlauf zulassen und eine weitere Verbesserung der Therapieplanung ermöglichen. Die Modellierung des expansiven Verhaltens des Tumors und die Integration funktioneller Atlanten könnte weitere Aufschlüsse über mögliche Dysfunktionen während der Tumorprogression geben und somit eine Risiko-Nutzen-Analyse medizinischer Interventionen erlauben.

2 Stand der Forschung und wesentlicher Beitrag

Die Modellierung der Progression von Hirntumoren ist ein aktives Forschungsgebiet. Die mechanische Kopplung des expansiven Verhaltens des Tumors geschieht

typischerweise mittels eines lokalen Druckfeldes als parametrisierte Funktion der Zelldichte [1, 2] oder wird völlig vernachlässigt [3]. In einer aktuellen Arbeit [2] werden die Modellparameter einer vereinfachten isotropen Reaktionsdiffusionsgleichung aus patientenindividuellen, longitudinalen Bilddaten bestimmt. Das entstehende inverse Problem verwendet als Randbedingung die das Modell beschreibenden partiellen Differentialgleichungen. In [4] wird die Kopplung des expansiven Verhaltens des Tumors an die zugrunde liegende Reaktionsdiffusionsgleichung mittels einer globalen Thin-Plate-Spline-Interpolationsstrategie vorgenommen. Landmarken, die auf der Tumoroberfläche verteilt werden, und deren raumzeitliche Evolution definieren die benötigten Korrespondenzen. Die Deformation rigider Strukturen wird durch starre Landmarken unterbunden. In [5] wird der Masseffekt durch eine lokale Deformationsstrategie mittels der Free-Form Deformation durch Optimierung einer Zielfunktion approximiert. Hierbei sind Deformationen rigider Strukturen möglich.

Der wesentliche Beitrag der vorliegenden Arbeit liegt in einer Verbindung der Modelle zur Beschreibung des Tumormasseeffekts aus [4] und [5]. Dazu wird eine auf der Free-Form Deformation basierende, adaptive Erweiterung, die so genannte direkt-manipulierende Free-Form Deformation, zur Beschreibung des expansiven Verhaltens des Tumors vorgeschlagen, die eine Modellierung lokaler Deformationen erlaubt. Das in [4] vorgestellte adaptive Landmarkenschema ermöglicht eine direkte Kopplung der Deformation an die berechnete Zellkonzentration. Durch die Verwendung von starren Landmarken wird eine Deformation rigider Strukturen unterbunden.

3 Material und Methoden

3.1 Wachstumsmodell

Das verwendete mathematische Modell für die Progression des Tumors basiert auf dem in [5] vorgestellten Ansatz. Hierbei wird die raumzeitliche Veränderung der Tumorzellkonzentration auf Basis einer kontinuierlichen Reaktionsdiffusionsgleichung beschrieben. Es werden zwei wesentliche Prozesse des Tumorstwachstums modelliert, nämlich (i) die anisotrope, gewebeabhängige Diffusion maligner Zellen in das umliegende Gewebe und (ii) die Proliferation neuer Tumorzellen. Die Gewebeinformationen liefert der auf dem synthetischen MNI-Datensatz basierende Atlas [6].

3.2 Parametrisches Deformationsmodell

In diesem Abschnitt soll näher auf das verwendete Deformationsmodell eingegangen werden. Zur Beschreibung der Deformation wird dabei eine von Hsu et al. [7] vorgestellte Erweiterung der Free-Form Deformation (FFD), die so genannte direkt-manipulierende Free-Form Deformation (DMFFD), genutzt.

Sei $T: \Omega \rightarrow \mathbb{R}^3$, $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ ein gegebenes Templatebild, welches das zu deformierende Hirn abbildet und sei $\mathbf{x} = (x_1, x_2, x_3)^T$, $\mathbf{x} \in \Omega$. Analog zur FFD wird der

Lösungsraum über ein äquidistantes Gitter $G \in \mathbb{R}^{n \times 3}$ von $n \in \mathbb{N}$ Kontrollpunkten $\{g_{k_1, k_2, k_3} \in \mathbb{R}^3 : k_i \in \mathbb{Z}, i \in \{1, 2, 3\}\}$ mit Gitterabstand $\delta \in \mathbb{R}^+$ parametrisiert. Eine Linearkombination zwischen kubischen B-Splines $\beta_p, p \in \{0, \dots, 3\}$ und den Kontrollpunkten erlaubt es, eine räumliche Abbildung $\varphi: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$, $\mathbf{x} \mapsto \varphi(\mathbf{x})$ zu definieren, welche die neue Position $\mathbf{y} = \varphi(\mathbf{x})$ eines Punktes $\mathbf{x} \in \Omega$ beschreibt. Hiermit ergibt sich

$$\mathbf{y} = \sum_{l_1, l_2, l_3=0}^{3,3,3} \prod_{i=1}^3 \beta_{l_i}(u_i(x_i)) g_{k_1+l_1, k_2+l_2, k_3+l_3} \quad (1)$$

wobei $u_i \in \mathbb{R}$, $u_i = x_i/\delta - [x_i/\delta]$ und $k_i \in \mathbb{Z}$, $k_i = [x_i/\delta] - 1$ In Matrixform ist (1) gegeben durch $Y = B(G + \Delta G)$ und

$$\Delta Y = B \Delta G \quad (2)$$

Hierbei bezeichnet $\Delta G \in \mathbb{R}^{n \times 3}$ die Gitterknotenverrückung und $\Delta Y \in \mathbb{R}^{m \times 3}$ die Positionsänderung der m Punkte des diskreten Bildes in die drei Raumrichtungen. Die Zeilen der Matrix $B \in \mathbb{R}^{m \times n}$ beinhalten die Werte der Basisfunktionen β_p für die Gitterknoten in Abhängigkeit von der relativen Position eines Punktes \mathbf{x} innerhalb des Gitters und bestimmen somit den Einfluss eines Gitterknotens auf die neue Position eines Punktes.

Ausgehend von der Verrückung ΔG der Gitterknoten werden somit bei der FFD Punktverrückungen ΔY erzeugt. Die DMFFD kehrt diesen Prozess um, indem einzelne Werte für ΔY vorgegeben werden. Gl. (1) zeigt, dass die Verrückung eines Punktes über die Verrückung ΔG der 64 benachbarten Gitterknoten definiert ist. Diese 64 Verrückungen müssen bei der DMFFD bestimmt werden. Sollten mehr Verrückungen von Punkten vorgegeben sein, gilt es entsprechend, ΔG für alle beeinflussten Gitterknoten zu finden. Die Lösung dieses unterbestimmten linearen Gleichungssystem ist ein Standardproblem aus der numerischen Mathematik. In der vorliegenden Arbeit wird zur Lösung ein Gradientenabstiegsverfahren verwendet [8]. Die berechnete Gitterknotenverrückung, die (2) für vorgegebene ΔY mit kleinen ΔG erfüllt, kann im Anschluss genutzt werden, um den Masseffekt zu approximieren. Sollte das Residuum der Lösung über einer Schwelle $\epsilon \in \mathbb{R}^+$ liegen, wird ΔG verworfen, da physikalisch inkorrekte Deformationen auftreten würden.

3.3 Kopplungsmodell

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, werden zur Approximation des Masseffekts mittels DMFFD Punktverrückungen ΔY benötigt, die das expansive Verhalten des Tumors beschreiben. Dazu wird ein in [4] detailliert vorgestellter Ansatz verwendet. Die räumliche Verschiebung von Landmarken auf der Isofläche des Tumorkernvolumens wird genutzt (weiße Quadrate in Abb. 1 (a)), um somit korrespondierende Landmarken P^j und P^{j+1} zu den Zeitpunkten j und $j+1$ zu gewinnen. Ausgehend vom Masseschwerpunkt des Tumorkernvolumens werden diese Landmarken entlang gleichmäßig verteilter, radialer Linien

l verschoben. Die Landmarkenverrückungen zwischen zwei aufeinander folgenden Zeitpunkten entsprechen den vorzugebenden Punktverrückungen ΔY . Sie werden zur Bestimmung der Gitterknotenverrückung ΔG genutzt und erlauben somit eine Approximation des Masseffekts.

Zur Unterdrückung von Deformationen rigider Strukturen werden zusätzlich starre Landmarken eingeführt (grüne Quadrate in Abb. 1 (a)), die gleichmäßig auf rigiden Strukturen (z.B. Schädel) verteilt werden. Eine nachträgliche Verfeinerung der Landmarkenverteilung sichert eine dichte Abtastung der Tumorbefläche und eine damit einhergehende gute Approximation des Masseffekts. Schematisch ist die Landmarkendynamik zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten in Abb. 1 (a) dargestellt.

3.4 Modellparameter

Initial wird der Lösungsraum über ein äquidistantes Gitter mit $\delta = 10$ mm parametrisiert. Daneben werden 1733 Landmarken gleichmäßig auf den Schädel und 42 Landmarken auf der Oberfläche der Tumorkernvolumens verteilt. Die Verrückungen dieser Landmarken bestimmen die Parameter zur Berechnung der Gitterknotenverrückung. Zur Beschleunigung des Verfahrens zur Bestimmung von ΔG können einzelne starre Landmarken aus der Berechnung ausgeschlossen werden, wenn die 64 benachbarten Gitterknoten nicht durch die Verrückung von Tumorlandmarken beeinflusst werden.

4 Ergebnisse

Erste qualitative Ergebnisse des vorgestellten, parametrischen Deformationsmodells zur Approximation des Masseffekts werden in Abb. 1 dargestellt. Diese zeigt neben dem Originalbild (Abb. 1 (b)) auch die deformierten Bilder (Abb. 1(c, d)) zu zwei späteren Zeitpunkten, wobei die simulierte Tumorzellverteilung überlagert wurde. Niedrige Tumorzellkonzentrationen (blau eingefärbte Bereiche) können somit mit dem diffusen Charakter des Tumors assoziiert werden, während hohe Zellkonzentrationen (rot eingefärbte Bereiche) das Tumorkernvolumen kennzeichnen. Der Masseffekt manifestiert sich besonders auffällig

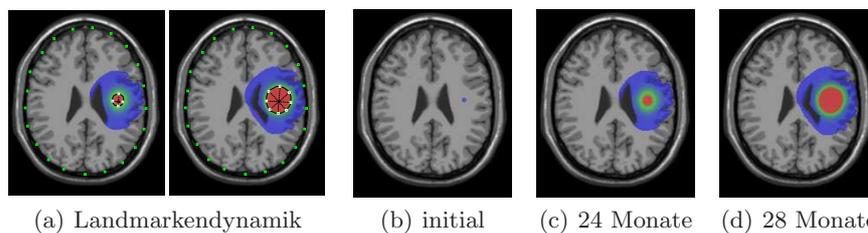


Abb. 1. Illustration der Landmarkendynamik (a) und Ergebnisse der Modellierung (c, d) unter Einblendung der Tumorzellkonzentration zu verschiedenen Zeitpunkten.

am rechten Ventrikel sowie im Bereich der Großhirnrinde. Die Anzahl der Landmarken ist zum Ende der Simulation von anfänglich 42 auf 217 Landmarken angestiegen.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein parametrisches Deformationsmodell zur Kopplung der Reaktionsdiffusionsgleichung an die raumfordernde Wirkung des Tumors vorgestellt. Es wurde gezeigt, dass eine Beschreibung des expansiven Verhaltens des Tumors durch die Verfolgung der raumzeitlichen Evolution des Tumorkernvolumens mittels Landmarken und deren Integration in das vorgestellte Modell es generell erlaubt, den Masseffekt lokal plausibel zu approximieren. Die Verwendung von Landmarkenverrückung ermöglicht eine direkte Kopplung an das expansive Verhalten des Tumors. Die Integration von starren Landmarken erlaubt eine adaptivere Steuerung des Deformationsverhaltens von rigiden Strukturen, als es durch die Optimierung der Gitterknotenverrückung anhand der Tumorzellkonzentration [5] möglich wäre. Ein Ansatz, wie er in [9] vorgestellt wird, erlaubt voraussichtlich eine direkte Integration der Methode in ein kombiniertes Verfahren aus Tumorwachstumsmodellierung und Bildregistrierung.

Es besteht kein Zweifel daran, dass die vorgestellte Arbeit eine Machbarkeitsstudie darstellt. Eine exakte Validierung anhand von Patientendaten ist schwierig umzusetzen. Erste Ansätze für eine qualitative Evaluierung befinden sich aber im Aufbau.

Literaturverzeichnis

1. Bondiau PY, et al. Biocomputing: numerical simulation of glioblastoma growth using diffusion tensor imaging. *Phys Med Biol.* 2008;53(4):879–93.
2. Hogeia C, et al. An image-driven parameter estimation problem for a reaction-diffusion glioma growth model with mass effects. *J Math Biol.* 2008;56(6):793–825.
3. Konukoglu E, et al. Image guided personalization of reaction-diffusion type tumor growth models using modified anisotropic eikonal equations. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2009;(accepted).
4. Becker S, et al. An adaptive landmark scheme for modeling brain deformation in diffusion-based tumor growth. In: *Proc World Congr Med Phys Biomed Eng.* vol. 25/IV; 2009. p. 41–4.
5. Becker S, et al. Tumor-Wachstumsmodellierung als parametrisches Bildregistrierproblem. In: *Proc BVM.* Heidelberg, Springer; 2009. p. 197–201.
6. Collins DL, et al. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1998;17(3):463–8.
7. Hsu WM, et al. Direct manipulation of free-form deformations. In: *Proc SIGGRAPH;* 1992. p. 177–84.
8. Meister A. *Numerik linearer Gleichungssysteme. Eine Einführung in moderne Verfahren.* 3rd ed. Vieweg+Teubner Verlag; 2008.
9. Tustison NJ, et al. Directly manipulated free-form deformation image registration. *IEEE Trans Image Process.* 2009;18(3):624–35.