

Modellierung tumorinduzierter Gewebedeformation als Optimierungsproblem mit weicher Nebenbedingung

Andreas Mang¹, Stefan Becker^{1,2}, Alina Toma^{1,2}, Thomas Polzin¹,
Tina A. Schütz^{1,3}, Thorsten M. Buzug¹

¹Institut für Medizintechnik, Universität zu Lübeck (UL)

²Centre of Excellence for Technology and Engineering in Medicine (TANDEM)

³Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences, UL

`mang@imt.uni-luebeck.de`

Kurzfassung. Ein ungelöstes Problem in der nicht-rigiden Bildregistrierung ist die Behandlung von pathologie-bedingten, morphologischen Unterschieden, wie sie beispielsweise bei der räumlichen Normalisierung neuroradiologischer Datensätze, die Tumorpathologie abbilden, auftreten. Mit der vorliegenden Arbeit liefern wir einen Baustein für einen modellbasierten Lösungsansatz. Wir schlagen vor, die entstehenden Irregularitäten durch eine explizite Modellierung der Pathologie zu umgehen. Im Detail stellen wir die Erweiterung eines auf der Formulierung eines Optimierungsproblems basierenden Ansatzes zur Modellierung tumorinduzierter Gewebedeformation vor. Dieser bietet potentiell die Möglichkeit einer direkten Integration in Verfahren der nicht-rigiden Bildregistrierung. Neben einer Darstellung des theoretischen Zusammenhangs mit existierenden Verfahren, zeigen wir experimentell, dass die Hinzunahme einer nicht-linearen Wichtung der Terme des Zielfunktional eine adaptivere Steuerung der resultierenden Deformationsmuster erlaubt.

1 Einleitung

Die nicht-rigide Bildregistrierung [1, 2] ist ein mächtiges und etabliertes Werkzeug zur Analyse medizinischer Bilddaten. Es gilt, eine räumliche Abbildung y zwischen zwei oder mehreren Bildern zu finden, die korrespondierende Strukturen zur Überlagerung bringt. Aus mathematischer Sicht handelt es sich hierbei um ein schlecht gestelltes, inverses Problem. Um den Lösungsraum auf physikalisch plausible Abbildungen zu beschränken und damit einhergehend, Forderungen an die Stetigkeit der Funktion y zu stellen, wird das Zielfunktional typischerweise um einen Regularisierungsterm (Glätter) erweitert [1].

Betrachten wir das Problem der nicht-rigiden Registrierung eines neuroradiologischen Datensatzes, der Tumorpathologie abbildet, mit einem standardisierten Referenzatlas (Anwendungsbeispiele sind die atlasbasierte Segmentierung oder die Generierung statistischer Pathologieatlanten), so sind die genannten Grundvoraussetzungen bzgl. Korrespondenz und Stetigkeit verletzt: Es existiert weder

eine der Pathologie entsprechende, morphologische Struktur im Atlas noch ist die durch den Tumor induzierte Gewebedeformation zwangsweise „glatt“. Aufgrund dieser Irregularitäten sind existierende Registrierverfahren [1, 2] per Definition nicht in der Lage, eine geeignete Abbildung y zwischen den gegebenen Bilddaten zu bestimmen. Es ergibt sich die Forderung nach neuen Lösungsstrategien. Eine naheliegende Vorgehensweise ist, den durch die Pathologie betroffenen Bereich aus der Optimierung des Zielfunktional auszublenzen [3]. Eine kürzlich vorgeschlagene [4], elaboriertere Strategie – die nicht nur eine Lösung für das Korrespondenzproblem bietet, sondern auch die Möglichkeit der Schätzung patientenindividueller Modellparameter erlaubt – ist die explizite Integration eines bio-physikalischen Pathologiemodells [5, 6] in die Registrierung. Wir folgen diesem Ansatz und stellen eine Erweiterung des in [6] vorgestellten Modells vor.

Der wesentliche Beitrag der vorliegenden Arbeit ist (i) die Einführung einer nicht-linearen Wichtung der Terme des Zielfunktional in Abhängigkeit der vorliegenden Zelldichte, (ii) eine explizite Bestrafung der Deformation rigider Strukturen, (iii) eine adaptive Auswertung des Zielfunktional durch eine numerische Integration über das Teilgebiet des Einflussbereiches der einzelnen Parameter des Deformationsmodells und (iv) die Verwendung analytischer Ableitung für die Optimierung des Zielfunktional. Weiter zeigen wir mittels Variationsrechnung den theoretischen Zusammenhang mit existierenden Arbeiten [4].

2 Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten rekapitulieren wir den Ansatz zur Modellierung der raumzeitlichen Dynamik kanzeröser Zellen und berichten über die theoretischen und numerischen Hintergründe des vorgeschlagenen Modells.

2.1 Mathematisches Modell

Wir beginnen mit der Beschreibung des kontinuierlichen Modells für die raumzeitliche Dynamik der Tumorzelldichte. Gesucht wird eine Funktion $\tilde{u} : \Omega_B \times [0, \tau] \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$, $\Omega_B \subset \Omega := (\omega_1^1, \omega_1^1) \times \cdots \times (\omega_d^1, \omega_d^2) \subset \mathbb{R}^d$, $d \in \{2, 3\}$, welche die partielle Differentialgleichung

$$\partial_t \tilde{u}(x, t) = \nabla \cdot (D(x) \nabla \tilde{u}(x, t)) + \rho \tilde{u}(x, t) (1 - \tilde{u}(x, t)), \quad \text{auf } \Omega_B \times (0, \tau] \quad (1)$$

mit den Rand- und Anfangsbedingungen $\partial_{\hat{n}} \tilde{u}(x, t) = 0$ auf $\partial \Omega_B \times (0, \tau]$ und $\tilde{u}(x, 0) = \tilde{u}_S \exp(-\|x - x_S\|_2^2 / (2\sigma^2))$ auf Ω_B (unter der Annahme $\tilde{u} \in C^2(\Omega_B \times (0, \tau), \mathbb{R}_{\geq 0}) \cap C(\Omega_B \times [0, \tau])$) erfüllt. Hierbei repräsentiert Ω_B mit Abschluss $\bar{\Omega}_B := \Omega_B \cup \partial \Omega_B$ das durch das zerebrale Gewebe eingenommene Gebiet, $\rho \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ die Wachstumsrate, $D : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^{d \times d}$ einen linear gewichteten Diffusionstensor, $\hat{n} \in \mathbb{R}^d$ den Normaleneinheitsvektor auf dem Rand $\partial \Omega_B$, $x_S \in \mathbb{R}^d$ den Saatpunkt und $\tilde{u}_S \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ die initiale Zelldichte mit Standardabweichung $\sigma \in \mathbb{R}_{\geq 0}$. Für eine detailliertere Beschreibung verweisen wir auf [6].

Die Modellierung der tumorinduzierten Gewebedeformation erfolgt basierend auf der zu einem diskreten Simulationszeitpunkt $t_j = qj$, $j = 0, \dots, m$,

$q = \tau/m$, vorliegenden Zelldichte \tilde{u} . Für eine anschauliche Beschreibung führen wir die zeitdiskrete Repräsentation $\tilde{u}^j(x) := \tilde{u}(x, t_j)$ unter der Annahme $\tilde{u}^j \in \mathcal{U} := L^2(\Omega, \mathbb{R}_{\geq 0})$ ein. Entsprechend markieren wir im Folgenden alle zu einem diskreten Zeitpunkt t_j ausgewerteten Funktionen mit einem oberen Index j . Die Deformation wird über einen parametrischen Ansatz beschrieben. Die abbildende Funktion $y^j(x; \mu) := y(x; \mu, t_j)$, $y^j \in \mathcal{Y} := C^2(\Omega, \mathbb{R}^d)$ ist gegeben durch

$$y^j(x) = x + \sum_{k_1=0}^v \cdots \sum_{k_d=0}^v \prod_{i=1}^d b_{k_i}(\mu_i) \psi_{l_1+k_1, \dots, l_d+k_d}^j \quad (2)$$

Hierbei ist b_{k_i} eine B-Spline-Basisfunktion des Grades $v \in \mathbb{N}$. Weiter ist $\mu_i = x_i/h_i^G - \lfloor x_i/h_i^G \rfloor$, $\mu_i \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ die relative Position bezüglich des dem Parameter $\psi_l \in \mathbb{R}^d$ zugehörigen Gitterpunktes mit Index $l = (l_1, \dots, l_d) \in \mathbb{Z}^d$, $l_i = \lfloor x_i/h_i^G \rfloor - 1$ innerhalb des Gitters $G = h_1^G G^{m_1^G} \times \dots \times h_d^G G^{m_d^G} \in \mathbb{R}^{d(m_1^G+3) \times \dots \times (m_d^G+3)}$, $G^{m_i^G} = \{l_i \in \mathbb{Z} : -1 \leq l_i \leq m_i^G + 1\}$ mit Zellgröße $h^G = (h_1^G, \dots, h_d^G) \in \mathbb{R}_{>0}^d$.

Die Modellierung der Deformation des zerebralen Gewebes erfolgt über die Formulierung eines Optimierungsproblems. Gesucht wird diejenige Abbildung y^j , welche die Bedingung $\mathcal{J} : \mathcal{Y} \times \mathcal{U} \times \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$, $\mathcal{J}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y^j] := \mathcal{J}[y^j, \tilde{u}^j, \tilde{v}^j]$

$$\mathcal{J}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y^j] = \mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y^j] + \alpha \mathcal{C}_{\tilde{u}}[y^j] \xrightarrow{y^j} \min \quad (3)$$

erfüllt. Hierbei ist $\mathcal{P} : \mathcal{Y} \times \mathcal{U} \times \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$, $\mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y^j] := \mathcal{P}[y^j, \tilde{u}^j, \tilde{v}^j]$, ein Potential, welches die Deformation antreibt, $\mathcal{C} : \mathcal{Y} \times \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$, $\mathcal{C}_{\tilde{u}}[y^j] := \mathcal{C}[y^j, \tilde{u}^j]$ eine weiche Nebenbedingung und $\alpha \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ ein Regularisierungsparameter. Das Potential in (3) ist gegeben durch

$$\mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y^j] = \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\tilde{v}^j(x) - w(\tilde{u}^j(x)) \tilde{u}^j(y^j(x)))^2 dx \quad (4)$$

wobei das nicht-lineare Funktional $w(\tilde{u}^j(x)) = p_1 \exp(-p_2(\tilde{u}^j(x)/\kappa)^{-2} - p_2(2 - (\tilde{u}^j(x)/\kappa)^2)^{-1})$ eine Wichtung (gesteuert durch $p_1, p_2 \in \mathbb{R}_{\geq 0}$, $\kappa \in \mathbb{R}_{>0}$) in Abhängigkeit der vorliegenden Zellkonzentration \tilde{u}^j erlaubt (Abb. 1 (links)); \tilde{v}^j repräsentiert eine ‘Referenzzelldichte’. Basierend auf der Annahme, dass Gewebe nahezu inkompressibel ist [5], wählen wir als weiche Nebenbedingung [7]

$$\mathcal{C}_{\tilde{u}}[y^j] = \int_{\Omega} \beta(x, \tilde{u}(x)) (\log(\det((\partial_{x_{i_2}} y_{i_1}^j(x))_{i_1, i_2})))^2 dx. \quad (5)$$

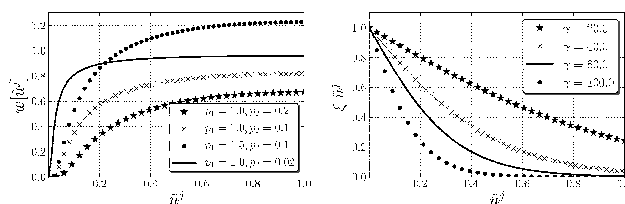


Abb. 1. Wichtung des Potentials \mathcal{P} (links; unterschiedliche Werte für p_1, p_2 ; $\kappa = 1.0$) und der Nebenbedingung \mathcal{C} (rechts; Variation von γ).

Für eine bio-physikalisch plausible Annäherung der Gewebeeigenschaften führen wir das nicht-lineare Wichtungsfunktional $\beta(x, \tilde{u}(x)) = 10^{\zeta(x)} \xi(\tilde{u}^j(x)) = 10^{\zeta(x)} (2 - 2(1 + \exp(-\gamma \tilde{u}^j(x)))^{-1})$ ein, wobei $\zeta : \Omega \rightarrow \{-4, 0\}$, $\zeta(x) = -4$ falls $x \in \Omega_L$ | sonst mit $\Omega_L \subset \Omega$ (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit). Der Trend der Funktion ξ ist für unterschiedliche $\gamma \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ in Abb. 1 (rechts) dargestellt.

Abschließend beleuchten wir die theoretischen Hintergründe des vorgeschlagenen Deformationsmodells (Einer klaren Darstellung wegen verwerfen wir sowohl den oberen Index j als auch die Abhängigkeit der Abbildung y von den Parametern ψ). Bestehende Ansätze [4, 5] modellieren die Gewebedeformation basierend auf einem Kraftfeld $b \propto \nabla \tilde{u}$. Um einen Zusammenhang zu diesen herzustellen, bedienen wir uns der Variationsrechnung: Gegeben sei das Funktional \mathcal{P} , Funktionen $\tilde{u}, \tilde{v} \in \mathcal{U}$, die Abbildung $y \in \mathcal{Y}$ sowie eine Testfunktion $v \in \mathcal{Y}$. Gesucht ist das Gâteaux-Differential $\delta \mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y; v] = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{\varepsilon} (\mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y + \varepsilon v] - \mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y])$ der Funktion $\mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}$ an der Stelle $y \in \mathcal{Y}$ in Richtung der Testfunktion $v \in \mathcal{Y}$. Nutzen wir die Taylor-Entwicklung $\tilde{u}(y(x) + \varepsilon v) = \tilde{u}(y(x)) - \varepsilon \langle \nabla \tilde{u}(y(x)), v(x) \rangle_{\mathbb{R}^d} + \mathcal{O}(\varepsilon^2)$ mit $\varepsilon \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ am Entwicklungspunkt y erhalten wir nach einigen elementaren Umformungen die Gâteaux-Ableitung

$$\delta \mathcal{P}_{\tilde{u}, \tilde{v}}[y; v] = \int_{\mathbb{R}^d} \langle b(x, y(x)), v(x) \rangle_{\mathbb{R}^d} dx \quad (6)$$

Hierbei bezeichnet $b(x, y(x)) = (\tilde{v}(x) - w(\tilde{u}(x)) \tilde{u}(y(x))) w(\tilde{u}(x)) \nabla \tilde{u}(y(x))$ in Analogie zu variationellen Ansätzen aus der Bildregistrierung [1] eine Kraft, womit die Verbindung zu bestehenden Ansätzen [4] hergestellt ist.

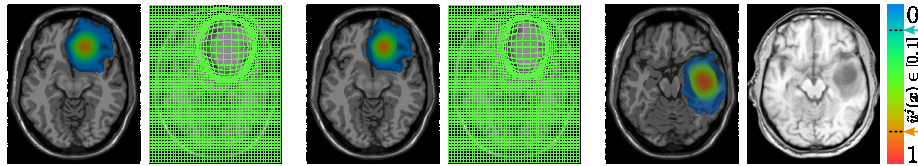
2.2 Numerische Implementierung und Parameter

Für die Diskretisierung des Anfangsrandwertproblems (1) verwenden wir ein Euler-Cauchy-Verfahren. Die Zielfunktion (3) wird über ein Gradientenabstiegsverfahren (Schrittweite: (min., max.) = (0.1, 0.25 $\|h_G\|_2$), max. 20 Iterationen) optimiert. Weiter gilt $\forall x \in \mathbb{R}^d : \tilde{v}^j(x) = 0$. Die experimentell bestimmten (fixen) Modellparameter sind $\kappa = 1.0$, $\gamma = 20$, $\alpha = 0.1$, $\sigma = 2.0$, $\tilde{u}_S = 0.2$, $\rho = 0.012 \text{ d}^{-1}$. Im Gegensatz zu [6] erfolgt die Berechnung der in der Nebenbedingung und der Optimierung auftretenden Ableitungen nicht über eine Approximation durch finite Differenzen sondern mittels analytischer Ausdrücke.

3 Ergebnisse

Ergebnisse für die Modellierung sind in Abb. 2 gezeigt ($d = 2$). Die berechneten Deformationsmuster y^j sind diffeomorph. Die Parameter für die Wichtung des Potentials \mathcal{P} wurden wie in Abb. 2 angegeben variiert ($t_j = 550 \text{ d}$). Neben diesen numerischen Experimenten stellen wir ein weiteres Simulationsergebnis einem Patientendatensatz gegenüber ($t_j = 650 \text{ d}$). Die Abbildungen zeigen jeweils die berechnete Zelldichte \tilde{u}^j und die berechneten Deformationsmuster y^j als Gitter in Überlagerung. Die Farbskala für \tilde{u}^j ist rechts angegeben. Die Pfeile markieren, ab welcher relativen Dichte der Tumor in T1- (orange) und T2-gewichteten (blau) Magnet-Resonanz-Aufnahmen als sichtbar angenommen werden kann.

Abb. 2. Ergebnisse der Modellierung. Links: Wichtung $p_1 = 0.01$, $p_2 = 0.1$; Mitte: Wichtung $p_1 = 0.01$, $p_2 = 0.5$; Rechts: Vergleich zu realen Daten.



4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt Erweiterungen und eine theoretische Einordnung des in [6] beschriebenen Ansatzes vor. Es wurde experimentel gezeigt, dass die Einführung nicht-linearer Wichtungsfunktionale (4), (5) eine sehr viel adaptivere Steuerung der modellierten Deformationsmuster erlaubt. Generell ist festzuhalten, dass das vorgestellte Modell nicht dafür entwickelt wurde, in-vivo beobachtete Deformationsmuster exakt zu reproduzieren, sondern als bio-physikalischer Prior für eine modellbasierte Registrierung von Tumorbilddaten dient. Ein qualitativer Vergleich zu patientenindividuellen Bilddaten zeigt die Plausibilität; eine quantitative Validierung des Modells ist nach dem derzeitigen Stand der Forschung als große Herausforderung zu bewerten. Die Integration des vorgestellten Modells in einen Bildregistrieransatz ist aktueller Gegenstand unserer Forschung und bietet – durch den Vergleich zu existierenden Bildregistrieralgorithmen [1, 2, 3] – die Möglichkeit einer ersten quantitativen Bewertung des vorgestellten Modells.

Literaturverzeichnis

1. Modersitzki J. Numerical Methods for Image Registration. Oxford University Press, New York; 2004.
2. Fischer B, Modersitzki J. Ill-posed medicine: an introduction to image registration. *Inverse Probl.* 2008;24(034008):1–19.
3. Henn S, et al. Lesion preserving image registration with application to human brains. *Pattern Recognit.* 2004;3175:496–503.
4. Hoge C, et al. Brain-tumor interaction biophysical models for medical image registration. *SIAM J Sci Comput.* 2008;30(6):3050–72.
5. Hoge C, et al. A robust framework for soft tissue simulations with application to modeling brain tumor mass effect in 3D MR images. *Phys Med Biol.* 2007;52(23):6893–908.
6. Mang A, et al. Coupling tumor growth with brain deformation: a constrained parametric non-rigid registration problem. *proc SPIE.* 2010;7623:C1–12.
7. Rohlfing T, et al. Volume-preserving nonrigid registration of MR breast images using free-form deformation with an incompressibility constraint. *IEEE Trans Med Imaging.* 2003;22(6):730–41.