

Simulation und Evaluation tiefenbildgebender Verfahren zur Prädiktion atmungsbedingter Organ- und Tumorbewegungen

Maximilian Blendowski, Matthias Wilms, René Werner, Heinz Handels

Institut für Medizinische Informatik, Universität zu Lübeck
blendows@informatik.uni-luebeck.de

Kurzfassung. Lokalisationsunsicherheiten von Tumoren und umliegender Risikostrukturen durch Atembewegungen stellen ein zentrales Problem bei der Bestrahlung von abdominalen und thorakalen Tumoren dar. Moderne Ansätze zur Kompensation der Atembewegung werden in der Regel durch externe Atemsignale gesteuert, die ein Surrogat der inneren Tumor- und Organbewegung darstellen. Unter der Annahme eines Wirkungszusammenhangs zwischen Surrogatsignal und interner Bewegung lassen sich patientenspezifische Korrespondenzmodelle trainieren, um die internen Bewegungen zu prädiktieren. In diesem Beitrag wird der Einfluss der Dimensionalität des Surrogats auf die Genauigkeit der Prädiktion von Organ- und Tumorbewegungen mit Hilfe eines multivariaten linearen Modells untersucht. Hierzu wird die externe Verfolgung der Brustwandbewegung durch tiefenbildgebende Verfahren simuliert und das resultierende Signal als mehrdimensionales Surrogat aufgefasst. Resultate auf der Basis von 10 Lungentumorpatienten zeigen, dass durch den Einsatz von mehrdimensionalen externen Atemsignalen (Linien- und Regionenabtastungen) im Vergleich zu eindimensionalen Signalen eine signifikante Verbesserung der Prädiktionsgenauigkeit erreicht wird.

1 Einleitung

Atmungsbedingte Bewegungen stellen eines der Hauptprobleme bei der Strahlentherapie abdominaler und thorakaler Tumoren dar. Moderne Ansätze zur Kompensation der Atembewegung (z.B. Gating und Tumortracking) werden in der Regel durch externe Atemsignale gesteuert [1]. Unter der Annahme einer Korrelation lassen sich patientenspezifische Korrespondenzmodelle zwischen extern beobachtetem Atemsignal (Surrogat) und der internen Organ- und Tumorbewegungen trainieren, die zur Bewegungsprädiktion eingesetzt werden können. Die Bewegungen des Tumors und umliegender Risikoorgane sind durch ihre Dreidimensionalität und ggf. lokal auftretende Deformationen komplexer Natur. Daher stellt sich die Frage, ob die Nutzung einfacher eindimensionaler Surrogate (z.B. Spirometer-Daten oder Bauchgurtmessungen) sinnvoll ist oder ob mehrdimensionale Signale, die beispielsweise durch tiefenbildgebende Sensorsysteme erfasst werden können [2], präzisere Bewegungsvorhersagen für die relevanten internen Strukturen ermöglichen.

In diesem Beitrag wird deshalb der Einfluss der Dimensionalität des Surrogats auf die Genauigkeit der Prädiktion von Organ- und Tumorbewegungen im Kontext der Strahlentherapie von Lungentumorpatienten untersucht.

2 Material und Methoden

Die externe Verfolgung der Brustwandbewegung wird durch tiefenbildgebende Verfahren (z.B. Linienscanner und Time-of-Flight-Kameras) anhand von 4D-CT-Datensätzen simuliert und als mehrdimensionales Atemverlaufssignal aufgefasst. Um den Zusammenhang zwischen den komplexen internen Bewegungsmustern und dem Surrogat mathematisch zu beschreiben, wird – durch die Korrelationsbetrachtungen in [3] motiviert und von uns in [4] vorgeschlagen – ein (multi-)lineares Korrespondenzmodell eingesetzt, dessen Parameter mit Hilfe einer multivariaten linearen Regression (MLR) geschätzt werden. Die Repräsentation der internen Bewegungen erfolgt hierbei durch nicht-lineare, diffeomorphe Transformationen, um die Topologie der anatomischen und pathologischen Strukturen zu erhalten. Der Einfluss von verschiedenen Abtastmustern (einzelne Punkte, Linien und Regionen) und -positionen der Brustwandbewegung auf die Präzision der surrogatbasierten Bewegungsprädiktion wird anhand von 10 4D-CT-Datensätzen untersucht.

2.1 Framework zur surrogatbasierten Bewegungsvorhersage

Es seien $(I_j)_{j \in \{1, \dots, n_{ph}\}}$ 3D-CT-Bilddaten $I_j : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ ($\Omega \subset \mathbb{R}^3$) eines aus n_{ph} Phasen bestehenden 4D-CT-Datensatzes gegeben, wobei j die Atemphase bezeichne. Zusätzlich liegen jeweils die phasenweise korrespondierenden n_{sur} -dimensionalen externen Atemsurrogate $(\xi_j)_{j \in \{1, \dots, n_{ph}\}}$ mit $\xi_j \in \mathbb{R}^{n_{sur}}$ vor. Durch Anwendung eines diffeomorphen Registrierungsverfahrens [5] liegen die Informationen über die Bewegungen der einzelnen Punkte interner Strukturen zwischen einer Referenzatemphase I_{ref} und der Phase I_j in Form nicht-linearer Transformationen $\varphi_j : \Omega \rightarrow \Omega$ vor, die auf Basis des Log-Euclidean-Frameworks durch stationäre Geschwindigkeitsfelder v_j mit $\varphi_j = \exp(v_j)$ beschrieben werden.

Sowohl die Geschwindigkeitsfelder v_j als auch die korrespondierenden Atemsurrogatsmessungen ξ_j werden als Zufallsvariablen $\mathbf{V}_j \in \mathbb{R}^{3m}$ (mit m als Anzahl der Bildvoxel) bzw. $\mathbf{Z}_j \equiv \xi_j$ aufgefasst. Diese werden in den Matrizen $\mathbf{V} = (\mathbf{V}_1^c, \dots, \mathbf{V}_{n_{ph}}^c)$ bzw. $\mathbf{Z} = (\mathbf{Z}_1^c, \dots, \mathbf{Z}_{n_{ph}}^c)$ zusammengefasst, wobei $\mathbf{V}_j^c = \mathbf{V}_j - \bar{\mathbf{V}}$ bzw. $\mathbf{Z}_j^c = \mathbf{Z}_j - \bar{\mathbf{Z}}$ mittelwertzentriert sind.

$$\hat{\mathbf{V}} = \bar{\mathbf{V}} + \mathbf{B}(\hat{\mathbf{Z}} - \bar{\mathbf{Z}}) \quad (1)$$

gibt an, wie sich das vorherzusagende Geschwindigkeitsfeld $\hat{\mathbf{V}}$ (Regressand) aus einer Messung des Surrogatsignals $\hat{\mathbf{Z}} \equiv \hat{\xi}$ (Regressor) linear berechnet. Die Koeffizienten der Schätzmatrix \mathbf{B} ergeben sich unter Verwendung des Kleinst-Quadrat-Ansatz beim Training des Korrespondenzmodells durch

$$\mathbf{B} = \arg \min_{\mathbf{B}'} \text{tr} \left[(\mathbf{V} - \mathbf{B}'\mathbf{Z})(\mathbf{V} - \mathbf{B}'\mathbf{Z})^T \right] = \mathbf{V}\mathbf{Z}^T (\mathbf{Z}\mathbf{Z}^T)^{-1} \quad (2)$$

Nahezu unvermeidbare lineare Abhängigkeiten innerhalb des multidimensionalen Atemsignals bereiten Probleme beim Invertieren der Matrix \mathbf{ZZ}^T , da diese fast nie vollen Rang besitzt. Um die Invertierbarkeit zu gewährleisten, wird eine Tikhonov-Regularisierung angewandt, d.h. \mathbf{ZZ}^T wird durch $\mathbf{ZZ}^T + \gamma\mathbf{I}$ approximiert (Regularisierungsparameter $\gamma > 0$ heuristisch gewählt).

2.2 Simulation der Tiefenbildgebung

Da für diesen Beitrag keine realen Tiefenbildgebungsdaten vorlagen, wurden punkt-, linien- und regionenweise Abtastungen der sich hebenden und senkenden Brustwand aus den 4D-CT-Daten der Patienten simuliert. Im Falle der Regionenabtastung werden von einer gegebenen Sensormatrixposition oberhalb des Patienten in anterior-posteriorer Richtung für jede Atemphase j Strahlverfolgungen durchgeführt, bis subvoxelgenau der Luft-Gewebe-Übergang (Schwellwert: -500 HU) für die äquidistant verteilten Abtastpunkte innerhalb einer zwischen den Patienten anatomisch vergleichbaren Region of Interest (ROI) bestimmt ist (Abb. 1a). Auf die Daten der Matrix wird ebenfalls zur Abtastung cranio-caudal-verlaufender Linien und einzelner Punkte zurückgegriffen (Abb. 1b,c).

2.3 Bilddaten und Experimente

Für die Evaluation des Einflusses der Dimensionalität der als Surrogat genutzten Brustwandbewegung und der Position des Abtastmusters auf die Vorhersagegenauigkeit des linearen Korrespondenzmodells stehen 10 thorakale 4D-CT-Datensätze von Lungenkrebspatienten zur Verfügung (10-14 Atemphasen, durchschnittliche Auflösung $512 \times 512 \times 270$ Voxel, Voxelgröße von ca. $1 \times 1 \times 1.5$ mm³). Ausgehend von der endinspiratorischen Atemphase (EI) als Referenz soll die interne Bewegung zwischen EI und der endexpiratorische Phase (EE) vorhergesagt werden. Hierzu werden verschiedene Modelle generiert, die sich durch das simulierte Surrogatsignal und die internen Bewegungsinformationen unterscheiden.

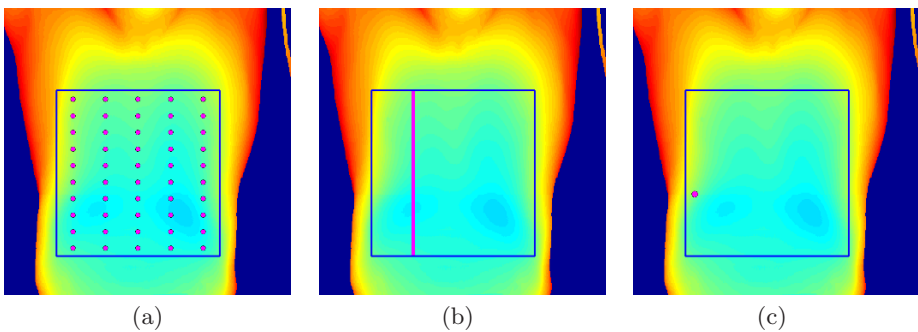


Abb. 1. Illustration der Simulation der verschiedenen Abtastmuster der Brustwandbewegung: (a) Regionenabtastung (b) Linienabtastung (c) Punktabtastung. Die blaue Box veranschaulicht die genutzte ROI.

Tabelle 1. Prädiktionsergebnisse der verschiedenen Surrogate für die Tumorschwerpunktsbewegung (COM-D) und die gesamte Lunge (TRE), siehe Text für Erläuterungen. Die Ergebnisse sind gemittelt über alle Patienten angegeben als $\mu \pm \sigma$. Zum Vergleich enthält die Tabelle zusätzlich die Abweichungen ohne Bewegungsschätzung und der Inpatienten-Registrierung zwischen der Referenzphase EI und der vorherzusagenden Phase EE.

Bewegungsschätzung	COM-D [mm]	TRE [mm]
ohne Bewegungsschätzung	6.93 ± 6.06	6.80 ± 1.80
Inpatienten-Registrierung	0.90 ± 0.50	1.37 ± 0.16
Surrogatbasierte Bewegungsprädiktion; Surrogat =		
$\xi^{\text{sternum,point}}$	3.83 ± 5.04	4.21 ± 1.87
$\xi^{\text{opt,point}}$	3.89 ± 4.05	4.00 ± 1.60
$\xi^{\text{sternum,line}}$	1.59 ± 1.24	1.81 ± 0.25
$\xi^{\text{opt,line}}$	1.36 ± 1.00	1.73 ± 0.20
$\xi^{\text{ROI,50}}$	1.36 ± 1.24	1.81 ± 0.26
$\xi^{\text{ROI,100}}$	1.32 ± 1.16	1.77 ± 0.24
$\xi^{\text{ROI,150}}$	1.37 ± 1.26	1.75 ± 0.22

Für das Training der Modelle werden die Informationen der EE-Phase sowie ihre beiden benachbarten Phasen nicht berücksichtigt (Leave-Out-Test). Als vorherzusagende interne Bewegungsinformation (Regressand) wird sowohl die komplette Lungenbewegung (inkl. Tumor) als auch der Tumorschwerpunkt betrachtet. Auf Seiten des Atemverlaufssignals (Regressor) werden flächenweise Abtastungen mit 50/100/150 Samplingpunkten generiert ($\xi^{\text{ROI,50/100/150}} \in \mathbb{R}^{50/100/150}$). Die maximale Anzahl der Abtastpunkte wird hier auf 150 beschränkt, um die Berechnung von \mathbf{B} im Speicher des genutzten Testsystems zu gewährleisten (Intel W3520, 2.67GHz, 24GB RAM). Weiterhin werden neben manuell über dem Sternum platzierten Punkt- und Linienabtastungen ($\xi^{\text{sternum,point}} \in \mathbb{R}$ bzw. $\xi^{\text{sternum,line}} \in \mathbb{R}^{75}$) auch vorausgewählte Punkte und Linien genutzt, für die die Residuen zum Training der Matrix \mathbf{B} nach Gleichung (2) minimiert werden ($\xi^{\text{opt,point}} \in \mathbb{R}$ bzw. $\xi^{\text{opt,line}} \in \mathbb{R}^{75}$). Insgesamt ergeben sich so für jeden Patienten 14 Modellkonfigurationen. Zur Beurteilung der Prädiktionsergebnisse der gesamten Lungenbewegung wird der Target-Registration-Error (TRE) basierend auf manuellen Landmarkenkorrespondenzen ermittelt (70 manuell gesetzte Landmarken pro Patient und Phase). Im Fall der Tumorschwerpunkte werden die Abweichungen anhand des euklidischen Abstandes der prädikierten von der realen Punktposition ausgewertet (COM-D).

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Experimente sind in Tab. 1 und in Abb. 2 dargestellt. Bezüglich des Einflusses der Dimensionalität liefern mehrdimensionale Surrogate für beide Regressanden präzisere Bewegungsvorhersagen als eindimensionale. Im Ge-

gensatz zur Tumorschwerpunktsbewegung als Regressand sind die Unterschiede bei der Bewegungsvorhersage für die gesamte Lunge zwischen dem Einsatz ein- und mehrdimensionaler Atemverlaufssignalen signifikant (zweiseitiger, gepaarter t-Test; $p < 0.05$). Rein quantitativ wird für die Tumorschwerpunktsbewegung durch ein flächenbasiertes Atemverlaufssignal mit 100 Samplingpunkten die genaueste Vorhersage erzielt ($\xi^{\text{ROI},100}$). Eine weitere Dimensionserhöhung auf 150 Samplingpunkte verringert jedoch im Mittel die Vorhersagegenauigkeit wieder (Unterschied nicht signifikant; $p = 0.65$). Im Fall der gesamten Lunge als Regressand wird die mittlere Genauigkeit der flächenbasierten Abtastungen knapp durch eine Linienabtastung unter Vorauswahl ($\xi^{\text{opt,line}}$) übertroffen. Zusammenfassend lässt sich hier allerdings kein signifikanter Einfluss der verschiedenen mehrdimensionalen Abtastmuster auf die Präzision der Bewegungsvorhersagen feststellen (z.B. TRE: $\xi^{\text{opt,line}} \leftrightarrow \xi^{\text{ROI},150}$; $p = 0.54$). Weiterhin ergibt sich bei beiden Versuchsreihen (COM-D und TRE) keine signifikante Verbesserung der Genauigkeit durch eine zeitintensive Vorauswahl der Punkt- oder Linienposition gegenüber der patientenindividuell festen Sternumposition. Die Rechenzeit für die Prädiktion liegt im Maximum ($\xi^{\text{ROI},150}$) bei circa 1 Sekunde, wobei die Implementierung bislang nicht laufzeitoptimiert ist.

4 Diskussion

In diesem Beitrag wurde der Einsatz von tiefenbildgebenden Verfahren zur surrogatbasierten Prädiktion von atmungsbedingten Organ- und Tumorbewegungen untersucht und der Einfluss der Dimensionalität (Punkte, Linien und Regionen)

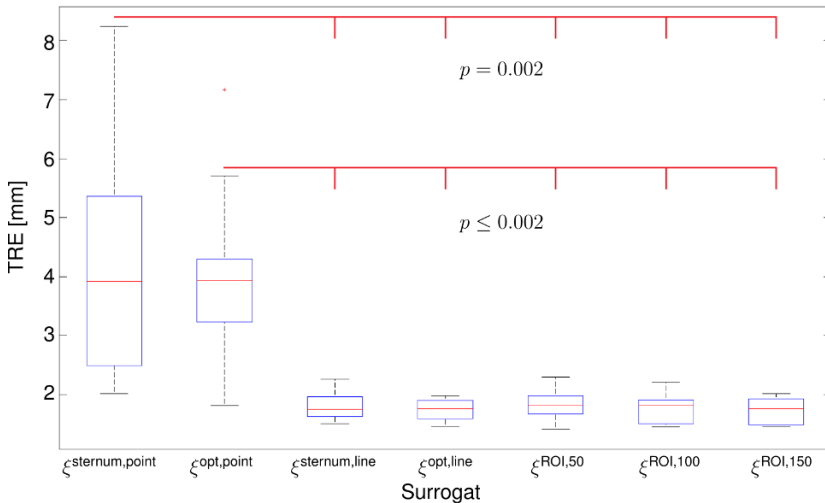


Abb. 2. Darstellung der TRE-Werte der verschiedenen Atemsurrogate bei Betrachtung der gesamten Lunge als Regressand. Es ergaben sich die aufgeführten, signifikanten Unterschiede zwischen den ein- und mehrdimensionalen Signalen.

sowie der Position des Abtastmusters der Brustwandbewegung auf die Präzision der Bewegungsprädiktion evaluiert. Die Resultate zeigen, dass durch den Einsatz von mehrdimensionalen, externen Atemsignalen im Vergleich zu eindimensionalen Signalen eine signifikante Verbesserung der Prädiktionsgenauigkeit erreicht werden kann. Es lässt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Nutzung eines Linienscanners und der Abtastung der kompletten Brustwand feststellen. Weitere Dimensionserhöhungen gehen nicht beliebig mit einer stetigen Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit einher, sondern erhöhen vor allem den Speicherbedarf. So ergibt die Erhöhung der Dimensionalität des abgetasteten Signals zwar prinzipiell mehr Freiheitsgrade beim linearen Korrespondenzmodell, führt aber durch die lineare Abhängigkeit der Bewegung der einzelnen Oberflächenpunkte eher zur Zunahme von redundanten Informationen. Eine Dimensionsreduktion z.B. per Hauptkomponentenanalyse könnte daher Gegenstand zukünftiger Betrachtungen im Rahmen des vorgestellten Frameworks sein. Weiterhin zeigt sich, dass die berechnungsintensive Vorauswahl der Abtastpositionen nicht in einer signifikant verbesserten Prädiktion der internen Strukturen resultiert.

Die Ergebnisse dieses Beitrags illustrieren das Potential der Bewegungsprädiktion anhand von zeitlichen Oberflächenabtastungen der Brustwand in Kombination mit einem linearen Korrespondenzmodell. Für weitere Aussagen über die Prädiktionsgenauigkeit sind allerdings noch umfangreiche Studien mit realen Daten notwendig, insbesondere im Hinblick auf die intra- und interfraktionelle Variabilität der Bewegungsmuster.

Danksagung. Die präsentierte Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert (DFG, HA-2355/9-2).

Literaturverzeichnis

1. Keall P, Mageras G, Balter J, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM TG 76. *Med Phys.* 2006 Oct;33(10):3874–900.
2. Schaller C, Penne J, Hornegger J. Time-of-flight sensor for respiratory motion gating. *Med Phys.* 2008 Jul;35(7):3090–3.
3. Fayad H, Pan T, Clement JF, et al. Technical Note: Correlation of respiratory motion between external patient surface and internal anatomical landmarks. *Med Phys.* 2011 Jun;38(6):3157–65.
4. Werner R, Wilms M, Ehrhardt J, et al. A diffeomorphic MLR framework for surrogate-based motion estimation and situation-adapted dose accumulation. In: *Image-Guidance and Multimodal Dose Planning in Radiation Therapy, a MICCAI Workshop - MICCAI 2012*; 2012. p. 42–9.
5. Schmidt-Richberg A, Ehrhardt J, Werner R, et al. Diffeomorphic diffusion registration of lung CT images. In: *Workshop Medical Image Analysis for the Clinic: A Grand Challenge - MICCAI 2010*; 2010. p. 55–62.