

# Analyse und Modellierung der atmungsbedingten Lungenbewegungen in 4D-CT-Bilddaten zur verbesserten Strahlentherapie von Lungentumorpatienten

H. Handels<sup>a</sup>, R. Werner<sup>a</sup>, R. Schmidt<sup>b</sup>, J. Ehrhardt<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Informatik, D-20246 Hamburg, Martinistraße 52

<sup>b</sup> Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, D-20246 Hamburg, Martinistraße 52

## 1. Einführung

Neue Entwicklungen in der medizinischen Bildgebung haben die Möglichkeit eröffnet, Bewegungen von Organen und Tumoren in räumlich-zeitlichen Bildfolgen, auch 4D-Bilddaten genannt, zu erfassen. Räumlich-zeitliche Bildfolgen bestehen aus einer Folge dreidimensionaler Bilddatensätze, die zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen wurden. Sie bilden die Grundlage für eine quantitative Analyse und Visualisierung von Bewegungsvorgängen im menschlichen Körper.

In der Strahlentherapie ist bei der Behandlung von Lungentumorpatienten die atmungsbedingte Tumorbewegung von besonderer Bedeutung, da es Ziel der strahlentherapeutischen Behandlung ist, eine hohe Strahlendosis im (bewegten) Tumor zu konzentrieren und das umliegende Gewebe sowie Risikoorgane (wie z. B. das Herz oder die Speiseröhre) weitgehend zu schonen.

Bei der aktuell eingesetzten Bestrahlungstechnik erfolgt die Bestrahlungsplanung zumeist anhand eines statischen 3D-Datensatzes des Patienten, der möglichst in Atemmittellage generiert wird. Die Bewegung des Tumors wird bei der Bestrahlungsplanung nur indirekt dadurch berücksichtigt, dass um den zu bestrahlenden Tumor erweiterte Sicherheitssäume gelegt werden und eine hohe Strahlendosis in dem so markierten erweiterten Bereich appliziert wird. Werden die Sicherheitssäume groß gewählt, wird zwar eine hohe Dosis im atmungsbewegten Tumor konzentriert, jedoch erfährt auch das umliegende Gewebe hohe Strahlendosen. Hierdurch wird eine erhöhte Gewebeschädigung hervorgerufen und die Wahrscheinlichkeit von

Komplikationen erhöht. Da Lungentumorpatienten häufig nicht in der Lage sind, den Atem längere Zeit anzuhalten und somit Breath-Hold-Techniken (zum Beispiel [1, 2]) nur eingeschränkt eingesetzt werden können, ist die explizite Berücksichtigung der Tumorbewegungen bei freier Atmung zur Verbesserung der strahlentherapeutischen Behandlung von Lungentumorpatienten wünschenswert. Eine Möglichkeit, die Tumorbewegung zu verfolgen, besteht darin, fluoroskopische Röntgenbilder in verschiedenen Atemphasen zu generieren. Da der Tumor hier nur kontrastarm dargestellt werden kann, werden den Patienten zumeist Goldmarker implantiert, die in den fluoroskopischen Bildern gut sichtbar sind (zum Beispiel [3]). Der Einsatz der Fluoroskopie hat jedoch den Nachteil, dass nur ein projektives Abbild der Bewegung erfasst wird, so dass die reale dreidimensionale Tumorbewegung nur eingeschränkt wiedergegeben wird. Zudem ist ein operativer Eingriff zur Implantation der Goldmarker notwendig.

Ansätze zur weitergehenden Berücksichtigung der Tumor- und Organbewegungen bei freier Atmung benötigen Wissen über deren räumlich-zeitliches Verhalten, das aus 4D-MR- oder 4D-CT-Bilddaten extrahiert werden kann. Dieses Wissen kann beispielsweise zur modellgestützten Vorhersage der Tumorbewegung bei der Gating-Bestrahlungstechnik genutzt werden, bei der der atmungsbewegte Tumor nur in einer ausgewählten Atemphase, die zu einer spezifischen Tumorposition korreliert, bestrahlt wird.

In dem nachfolgend vorgestellten Ansatz werden atmungsbedingte Bewegungen von Tumoren und Organen in räumlich und zeitlich hochaufgelösten 4D-CT-Bilddaten von Lungentumorpatienten untersucht. Die entwickelten Methoden und Techniken haben das Ziel, die atmungsbedingten Bewegungsmuster in 4D-Bilddaten weitgehend automatisiert zu analysieren und für die Therapieplanung wesentliche Aspekte der räumlich-zeitlichen Bewegungsmuster einerseits zu quantifizieren und andererseits zu visualisieren.

## 2. Bilddatenerfassung und Generierung von (3D+t)-Bilddaten

Mit modernen Mehrzeilen-CT-Scannern kann ein Körpervolumen in verschiedenen Phasen der Atmung erfasst werden. Limitierungen treten dadurch auf, dass hier zwar mehrere Schichten gleichzeitig aufgenommen werden können, jedoch das in einer Rotation des Scanners erfasste Volumen zu klein ist, um den gesamten Thorax zu überdecken und somit die Bewegung der gesamten Lunge und des Tumors zu erfassen.

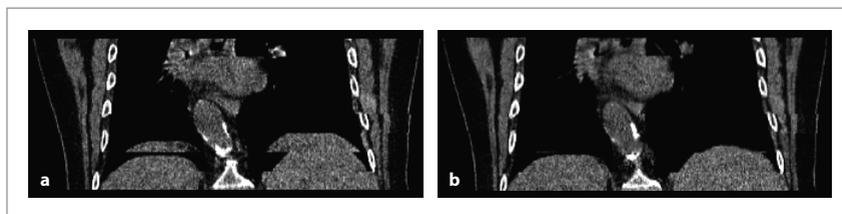
Bei unseren Untersuchungen wurde in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Daniel Low, Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University St. Louis, ein

16-Zeilen-CT im Cine-Modus eingesetzt, um bei freier Atmung der Patienten einen ausgewählten Körperabschnitt zu scannen. Die so in einer Atemphase erhaltenen 16 Bilder á 512 x 512 Voxel bilden ein Segment. Jedes Schichtbild eines Datensegments hat eine räumliche Auflösung zwischen  $0,78 \times 0,78 \times 1,5 \text{ mm}^3$  und  $0,975 \times 0,975 \times 1,5 \text{ mm}^3$ . Durch sukzessives Verschieben des CT-Tisches an verschiedene Couchpositionen werden aneinander angrenzende Segmente generiert, die in ihrer Gesamtheit den gesamten Thorax überdecken. Für jede Couchposition wurden 15 bis 25 Segmente während freier Atmung in verschiedenen Atemphasen aufgezeichnet. Pro Patient waren zwischen 16 und 19 Couchpositionen zur Aufnahme von Thorax und oberem Abdomen notwendig. Zu jedem Segment wurde parallel mit einem digitalen Spirometer das Atemzugvolumen gemessen und erfasst, ob es während der Ein- oder Ausatemungsphase aufgenommen wurde. Hieraus resultieren insgesamt bis zu 6.000 Bilder pro Untersuchung mit zugehörigen Atemzugvolumina.

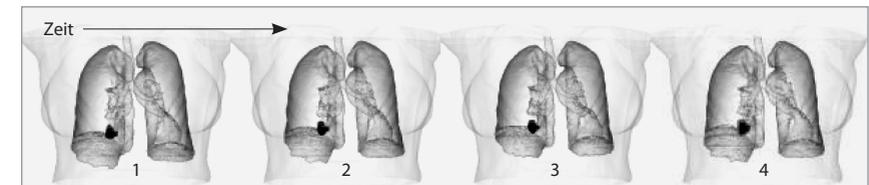
Zur Generierung von 3D-Bilddaten in verschiedenen Atemphasen wurde am Institut für Medizinische Informatik in Hamburg ein neues Verfahren zur Optischen Fluss(OF)-basierten Rekonstruktion von 4D-CT-Bilddaten entwickelt [5–7]. Im Vergleich zu der zumeist verwendeten Rekonstruktionsmethode [4] wird durch das OF-basierte Rekonstruktionsverfahren die Erzeugung von zeitlichen 3D-Bildfolgen aus den zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen CT-Datensegmenten mit reduzierten Artefakten und somit in deutlich erhöhter Qualität ermöglicht (vgl. Abb.1).

Mit Hilfe des OF-basierten Rekonstruktionsverfahrens werden aus den aufgenommenen Datensegmenten und den zugehörigen Atemzugvolumina zeitlich äquidistante 3D-Bildvolumina über den gesamten Atemzyklus generiert. Die so erhaltenen (3D+t)- bzw. 4D-Bilddaten sind mit 14 Zeitpunkten und  $512 \times 512 \times 272$  Voxeln pro Zeitpunkt sowohl zeitlich wie räumlich sehr hoch aufgelöst und bilden eine ausgezeichnete Grundlage für die Analyse und Vorhersage räumlich-zeitlicher Bewegungsabläufe.

XXXXXX



**Abb. 1** Koronares Schichtbild aus einem 4D-CT-Datensatz, der mit dem Standardverfahren [4] (a) und mit der OF-basierten Methode (b) rekonstruiert wurde [6].

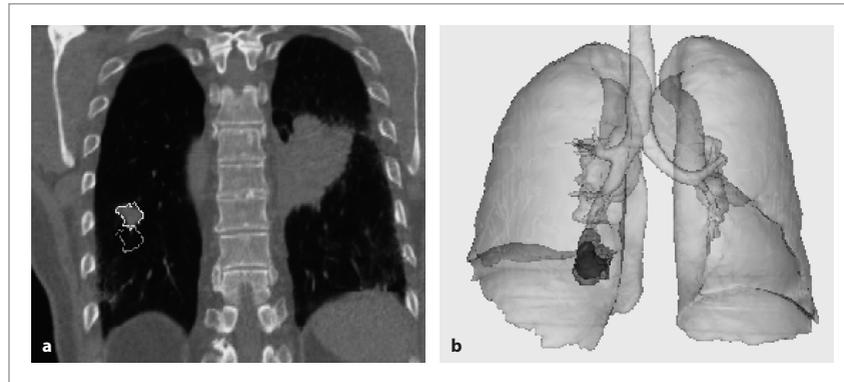


**Abb. 2** 3D-Visualisierung des Tumors, der Lungenflügel, des Bronchialbaumes und der Hautoberfläche in vier verschiedenen Atemphasen.

### 3. Modellierung und Analyse der Tumor- und Organbewegung

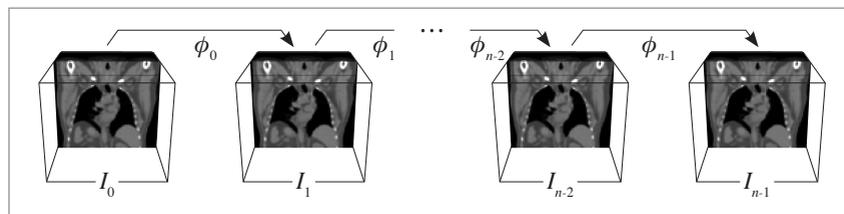
In einem Vorverarbeitungsschritt werden zunächst Tumoren und relevante anatomische Strukturen wie Lungen, Haut, Bronchialbaum etc. in den zu verschiedenen Atemphasen vorliegenden 3D-Datensätzen segmentiert. Hierbei werden Standard-Segmentierungsverfahren wie beispielsweise das Region-Growing-Verfahren zur Segmentierung der beiden 3D-Datensätze in den Phasen maximaler Ein- und Ausatmung angewandt. Zur Reduktion der Interaktionszeiten bei der Segmentierung der umfangreichen 4D-Bilddaten werden nachfolgend die zu zwei Zeitpunkten vorliegenden Segmentierungen unter Verwendung strukturerehaltender Interpolationstechniken automatisch auf die 3D-Datensätze der übrigen Atemphasen übertragen [8]. Die so erhaltenen Segmentierungsergebnisse werden abschließend interaktiv von medizinischen Experten korrigiert. Nachfolgend kann die Bewegung des Tumors und der Organe in computergenerierten 3D-Videsequenzen dargestellt werden (vgl. Abb. 2).

Von besonderem medizinischem Interesse ist die Analyse der atmungsbedingten Tumormobilität. Der Einfluss der atembedingten Tumorbewegung kann auf verschiedene Arten veranschaulicht werden. Die Lageveränderung des Tumors kann in ausgewählten Schichtbildern visualisiert werden, indem die in maximaler Ein- und Ausatemungsphase extrahierten Tumorkonturen in einem CT-Bild überlagert dargestellt werden (Abb. 3a). Einen umfassenderen visuellen Eindruck von dem Ausmaß der Tumorbewegung erhält man, wenn das vom Tumor während des gesamten Atemzyklus überdeckte Volumen in Relation zu seinem originären Volumen dreidimensional visualisiert wird (Abb. 3b). In dem in Abb. 3 dargestellten Fall ist das vom Tumor atmungsbedingt überdeckte Volumen mehr als doppelt so groß wie das originäre Tumolvolumen, das in Atemmittellage gemessen wurde. Darüber hinaus können auf der Grundlage der mit konstantem zeitlichen Abstand generierten 3D-Bilddaten Schätzungen für die Aufenthaltswahrscheinlichkeit des Tumors während der Atmung voxelbezogen berechnet und visualisiert werden.



**Abb. 3** Darstellung der Tumorkonturen in den Phasen maximaler Ein- und Ausatmung, dem CT-Bild der Phase maximaler Ausatmung überlagert (a). 3D-Darstellung des originären Tumolvolumens in Atemmittellage (dunkelgrau) und dem während des Atemzyklus vom Tumor überdeckten Volumen (hellgrau+dunkelgrau) (b).

Die Analyse der Lungenbewegung ist in der strahlentherapeutischen Anwendung von besonderem Interesse, da die lokale Lungenbewegung die Bewegung der Lungentumoren stark beeinflusst und somit Rückschlüsse auf das Bewegungsverhalten von mitbewegten Tumoren in unterschiedlichen Lungenregionen erlaubt. Die patientenindividuelle Modellierung und lokale Analyse der Lungenbewegung in Raum und Zeit bildet die Grundlage für die Extraktion und Visualisierung qualitativer und quantitativer Aspekte der Tumor- und Organbewegungen. Mit Hilfe von nichtlinearen Registrierungsverfahren wird in dem segmentierten 4D-Bilddatensatz das Bewegungsfeld der Lunge approximiert [8, 9]. Hierbei werden sukzessive jeweils zwei zeitlich aufeinander folgende 3D-Bilddatensätze nichtlinear zueinander registriert, wodurch die korrespondierenden Voxel in den beiden Datensätzen bestimmt werden



**Abb. 4** Sukzessive nichtlineare Registrierung zeitlich benachbarter 3D-Datensätze ( $I_n$ ) zur Schätzung des 3D-Bewegungsvektorfeldes [8].

und somit eine Schätzung der Voxelbewegung möglich wird (vgl. Abb. 4). Als Registrierungsverfahren wird eine auf den optischen Fluss basierte Registrierung verwendet [7], die eine Variante der dämonenbasierten Registrierung [10] bildet.

Es werden Abbildungen  $\phi_i(\vec{x}) = \vec{x} + \vec{u}_i(\vec{x})$  ( $i = 0, \dots, n-1$ ) bestimmt, durch die die dreidimensionalen Bewegungen eines Voxels von der Position  $\vec{x}$  zur Position  $\phi_i(\vec{x})$  zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten beschrieben werden. Diese bilden eine modellhafte Beschreibung der komplexen räumlich-zeitlichen Bewegungen der einzelnen Voxel und somit der Bewegungen der im Bilddatensatz dargestellten Organe und Tumoren.

Die so ermittelten 3D-Bewegungsfelder werden insbesondere dazu verwendet, Approximationen der 3D-Trajektorien von selektierten Punkten und Landmarken zu berechnen. Insbesondere können voxelbezogen die Längen der Verschiebungsvektoren zwischen verschiedenen Atemphasen ermittelt und zur Charakterisierung der lokalen Lungenbewegung herangezogen werden. Die Länge der Verschiebungsvektoren zwischen der Phase maximaler und minimaler Einatmung gibt Aufschluss darüber, wie stark sich lokale Lungenregionen während der Atmung bewegen. Zur Visualisierung der räumlichen Verteilung der lokal variierenden Stärke der Lungenbewegungen wird diese Parameterinformation auf das Oberflächenmodell der Lunge projiziert und hier farb- oder grauwertcodiert dargestellt (vgl. Abb. 5). So können insbesondere sich stark bewegenden Lungenbereiche leicht erkannt werden.

Von besonderem Interesse ist die Analyse der 3D-Trajektorien der Tumormassenzentren, durch die eine quantitative Beschreibung der Tumormobilität möglich wird. Hierbei werden die Tumorbewegungen durch die Trajektorien der Tumormassenzentren im Raum modelliert. Hieraus können zum einen die Längen der Trajektorien



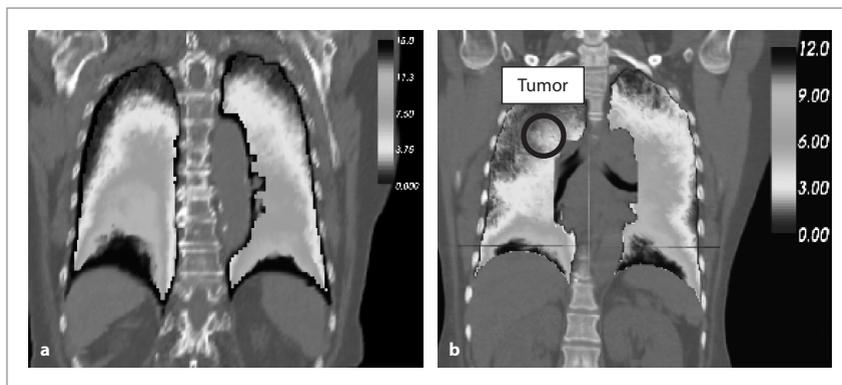
**Abb. 5** Grauwertcodierte Visualisierung der lokalen Bewegungsamplituden während des Atemzyklus auf der Lungenoberfläche, die zum Zeitpunkt maximaler Ausatmung generiert wurde. Dunkle Punkte repräsentieren stark bewegte Voxel, während helle Bereiche nur geringe Bewegungsamplituden aufweisen.

ermittelt werden, die ein Maß für die Stärke der Tumorbewegung darstellen. Zur differenzierten Analyse der Bewegung in verschiedenen Raumrichtungen werden die dreidimensionalen Trajektorien in drei zueinander orthogonale Richtungen (superior-inferior (oben-unten, SI), anteroposterior (Brusthebung und -senkung, AP) und lateral (rechts-links, RL)) projiziert. Hieraus können dann verschiedene quantitative Parameter wie z. B. die maximale Verschiebung zur Charakterisierung der Bewegung in den drei Raumrichtungen extrahiert werden.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Die entwickelten Analyse- und Visualisierungsmethoden ermöglichen neue Einsichten in das räumlich-zeitliche Verhalten von atmungsbewegten Tumoren und Organen. Durch die Modellierung der Voxelbewegungen durch 3D-Bewegungsvektorfelder wird die Lungenbewegung in verschiedenen Regionen beschrieben.

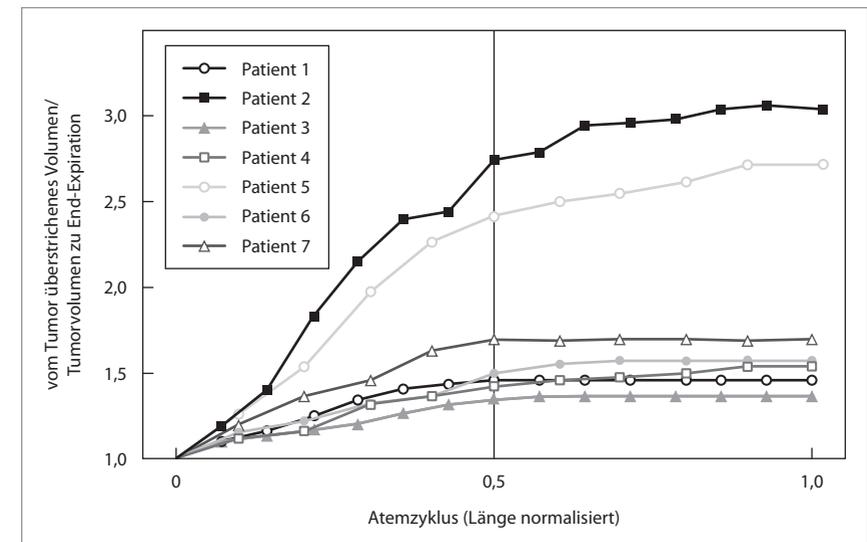
Diese Analyseverfahren eröffnet die Möglichkeit, das Bewegungsverhalten der Lunge in verschiedenen Regionen zu analysieren. Insbesondere kann hierdurch untersucht werden, welche Regionen sich nur geringfügig bewegen, so dass hier eine tumorspositionsabhängige Definition von Sicherheitssäumen durchgeführt werden kann. Die Analyse der Lungenbewegungen bildet zugleich die Grundlage, um bei Tumoren, die das Bewegungsverhalten der Lungen nur geringfügig beeinflussen, grundlegende Erkenntnisse über die zu erwartende Tumormobilität und ihre interindividuelle Vari-



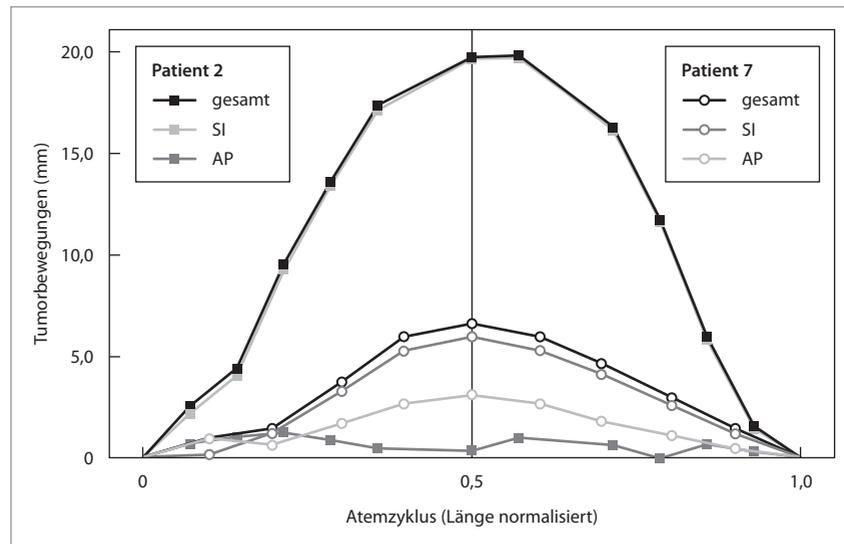
**Abb. 6** Grauwertcodierte Darstellung der Amplitude der 3D-Voxelbewegung zwischen der Phase maximaler Ein- und Ausatmung in zwei 2D-Schichtbildern aus zwei verschiedenen Patientendatensätzen mit einem kleinen (a) und einem großen (b) Lungentumor.

ation bei Patienten mit unterschiedlichen Atmungsmustern (Bauchatmung, Brustatmung etc.) in verschiedenen Lungenbereichen zu gewinnen.

Neben der in Abb. 5 dargestellten lokalen Bewegung der Lungenoberfläche ist ein Einblick in das Bewegungsverhalten im Innern der Lunge von Interesse, das anhand der hier geschätzten 3D-Bewegungsfelder möglich wird. In grau- oder farbcodierten Darstellung werden hier die Bewegungen von Voxeln zwischen der maximalen Einatmungs- und der maximalen Ausatmungsphase dargestellt und somit die maximalen Bewegungen entlang der Trajektorien im geschätzten Bewegungsfeld visualisiert (vgl. Abb. 6). In Abb. 6a kann ein häufig auftretendes Bewegungsmuster in beiden Lungenflügeln beobachtet werden, bei dem von den Lungenspitzen bis zur Lungenbasis (von oben nach unten) die Bewegung sukzessive stärker wird bis sie schließlich im Bereich des Zwerchfells maximal wird. Dieser Verlauf ist zwar auch bei dem in Abb. 6b dargestellten Patienten zu beobachten, jedoch ist auffällig, dass sich der linke und rechte Lungenflügel asymmetrisch verhalten. Die Ursache für dieses asymmetrische Bewegungsverhalten ist darin zu sehen, dass dieser Patient im rechten Lungenflügel einen großen Tumor aufweist, der das Bewegungsverhalten des rechten Lungenflügels stark beeinflusst.



**Abb. 7** Normierte Darstellung des vom Tumor überdeckten Volumens bei sieben Patienten in den verschiedenen Atmungsphasen beginnend bei der Phase maximaler Ausatmung (0) bis hin zur Phase maximaler Einatmung (0,5) und zurück (1) [9].



**Abb. 8** Bewegungsamplituden zweier Lungentumorpatienten dargestellt in den verschiedenen Atemphasen beginnend bei der Phase maximaler Ausatmung (0) bis hin zur Phase maximaler Einatmung (0,5) und zurück (1).

Die quantitative Analyse der Tumormobilität zeigt, dass das durch die Tumorbewegung überdeckte Volumen bei sukzessiver Berücksichtigung der Atemphasen tendenziell wächst. In Abb. 7 ist für sieben Lungentumoren das Wachstum des vom Tumor überdeckten Volumens in den verschiedenen Atemphasen dargestellt. Während für die Patienten 2 und 5 das vom Tumor überdeckte Volumen während des gesamten Atemzyklus sukzessive ansteigt, ist für die übrigen Patienten nach dem Durchschreiten der Phase maximaler Einatmung (0,5) nur noch ein geringer Anstieg des überdeckten Volumens zu beobachten. Dies bedeutet anschaulich, dass bei den Patienten 2 und 5 der Tumor bei der Aus- und der Einatmung teilweise unterschiedliche Voxel überdeckt und somit die Tumorbewegungen Hysteresen während des Atemzyklus durchlaufen.

Für eine weitergehende quantitative Analyse des räumlichen Bewegungsverhaltens der Tumoren wird die 3D-Trajektorie des Tumormassenzentrums in drei zueinander orthogonalen Richtungen projiziert. Hierbei treten die stärksten Bewegungen zu meist entlang der Körperachse (SI) und senkrecht zum Brustkorb (AP) auf (vgl. Abb. 8). Der in Abb. 8 betrachtete Lungentumor von Patient 2, welcher in der Nähe des Zwerchfells liegt, weist Amplituden mit höchsten Ausschlägen in Richtung der Kör-

perachse (SI) auf. Demgegenüber sind die Bewegungen des Tumors des Patienten 2, welcher in der Nähe des Brustkorbs auftritt, senkrecht zum Brustkorb am stärksten ausgeprägt.

#### 4. Zusammenfassung

Die Analyse und Visualisierung der Organ- und Tumorbewegungen in 4D-Bilddaten eröffnen neue Möglichkeiten für ein tieferes Verständnis der komplexen räumlich-zeitlichen Bewegungsmuster der menschlichen Atmung. Darüber hinaus ist die Analyse und Modellierung der Bewegungen wesentlich für eine Verbesserung der strahlentherapeutischen Behandlung von Lungentumorpatienten. Bei dem im Rahmen dieses Beitrages präsentierten Analyseverfahren wird unter Verwendung von nichtlinearen Registrierungsalgorithmen das 3D-Bewegungsfeld der Organe und Tumoren voxelbezogen geschätzt, wodurch eine modellbasierte Beschreibung der komplexen räumlich-zeitlichen Bewegungsmuster möglich wird.

Die vorgestellten Modellierungs- und Analysemethoden ermöglichen die quantitative Beschreibung der Tumorbewegungen sowie die Charakterisierung lokaler Bewegungen in verschiedenen Regionen der Lunge. Darüber hinaus bilden sie eine Grundlage für die modellbasierte Vorhersage von Tumor- und Organbewegungen und eröffnen hierdurch neue Möglichkeiten für eine Berücksichtigung der atmungsbedingten Tumor- und Organbewegungen in der Strahlentherapie.

**Schlüsselwörter:** 4D-Bildverarbeitung, Bewegungsanalyse, nichtlineare Registrierung, Tumormobilität, Strahlentherapie

#### 5. Literatur

- [1] Rosenzweig K, Hanley J, Mah D, Mageras G, Hunt M, Toner S, Burman C, Ling CC, Mychalczak B, Fuks Z: The deep inspiration breath-hold technique in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (2000), 81–87.
- [2] Wong J, Sharpe M, Jaffray D, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, Martinez AA: The use of active breathing control (abc) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (1999), 911–919.
- [3] Schweikard A, Glosser G, Bodduluri M, Murphy MJ, Adler JR: Robotic motion compensation for respiratory movement during radiosurgery. *Comput Aided Surg* 5 (2000), 263–277.

- [4] Low DA, Nystrom M, Kalinin E, Parikh P, Dempsey JF, Bradley JD, Mutic S, Wahab SH, Islam T, Christensen G, Politte DG, Whiting BR: A method for the reconstruction of four-dimensional synchronized CT scans acquired during free breathing. *Med Phys* 6 (2003), 1254–1263.
- [5] Handels H, Werner R, Frenzel T, Säring D, Lu W, Low D, Ehrhardt J: Generation of 4D CT Image Data and Analysis of Lung Tumour Mobility during the Breathing Cycle. *Stud Health Tech Inf*, 124 (2006), 977–982.
- [6] Ehrhardt J, Werner R, Frenzel T, Säring D, Lu W, Low D, Handels H: Optical Flow based Method for Improved Reconstruction of 4D CT Data Sets Acquired During Free Breathing. *Med Phys* 34 (2007), 711–721.
- [7] Werner R, Ehrhardt J, Frenzel T, Säring D, Lu W, Low D, Handels H: Motion Artifact Reducing Reconstruction of 4D CT Image Data for the Analysis of Respiratory Dynamics. *Meth Inform Med* 46 (2007), 254–260.
- [8] Ehrhardt J, Werner R, Frenzel T, Lu W, Low D, Handels H: Analysis of Free Breathing Motion Using Artifact Reduced 4D CT Image Data. In: Pluim PW, Reinhardt JM (eds.): *Image Processing, SPIE Medical Imaging 2007*, Vol. 6512, San Diego 2007, 1N1–1N11.
- [9] Handels H, Werner R, Frenzel T, Säring D, Lu W, Low D, Ehrhardt J: 4D Medical Image Computing and Visualization of Lung Tumor Mobility in Spatio-temporal CT Image Data. *Int J Med Inf*, 76S (2007), 433–439.
- [10] Thirion JP: Image Matching as a Diffusion Process: An Analogy with Maxwell's Demons. *Med Imag Ana* 2 (1998), 243–260.