

# Segmentierung von Hepatozellulären Karzinomen mit Fuzzy-Connectedness

Andrea Schenk<sup>1</sup>, Sarah Behrens<sup>1</sup>, Stephan A. Meier<sup>2</sup>,  
Peter Mildenerger<sup>2</sup> und Heinz-Otto Peitgen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MeVis, Centrum für Medizinische Diagnosesysteme und Visualisierung, Bremen

<sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Radiologie, Klinikum der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Email: andrea.schenk@mevis.de

**Zusammenfassung.** Die Segmentierung von hepatozellulären Karzinomen nach Chemoembolisation stellt eine große Herausforderung an die Bildverarbeitung dar. CT-Aufnahmen sechs Wochen nach dieser Therapie sind die Grundlage für die angestrebte Volumetrie der Raumforderungen. In diesen Bildern stellen sich die mit Lipiodol und Mitomycin behandelten Tumore als inhomogene, kräftig kontrastierte Herde dar, während gleichzeitig neue Metastasen mit nur geringer Kontrastierung entstanden sein können. Ein neuer, auf Basis der Fuzzy-Connectedness beruhender Algorithmus zeigt in einer ersten Studie durch seine Fähigkeit, Grauwertinformationen mit Kriterien zu lokalen Zusammenhängen zu kombinieren, gute Ergebnisse. Vergleiche mit dem Goldstandard, der manuellen Kontureinzeichnung auf Schichten, zeigen eine Übereinstimmung in der Größenordnung der Interobserver-Variabilität. Wesentliches Merkmal des neuen Verfahrens ist die stark erhöhte Reproduzierbarkeit, sowohl zwischen verschiedenen Benutzern als auch zwischen mehreren Segmentierungen eines Anwenders. Dies, zusammen mit der kürzeren Interaktionszeit macht das Verfahren anwendbar für die klinische Routine.

## 1 Einleitung

Die Segmentierung von Raumforderungen in der Leber zur Volumenbestimmung geschieht im klinischen Alltag selten und dann meist nur durch manuelles Einzeichnen. Ursache dafür ist neben dem Fehlen von geeigneten Software-Werkzeugen vor allem die schlechte Abgrenzbarkeit vieler Tumoren zum umgebenden Leberparenchym. Insbesondere bei hepatozellulären Karzinomen (hepatocellular carcinoma, HCC) nach Chemoembolisation ist eine computergestützte Extraktion schwierig. Dies hat seine Ursache in der zusätzlichen Gabe des Kontrastmittels Lipiodol, das sich insbesondere in aktiven Tumorzellen anreichert. Damit ist nach einigen Wochen, in denen das Lipiodol in den gesunden Parenchymzellen abgebaut wird, eine diagnostische Beurteilung der Raumforderungen möglich. Auf der anderen Seite bewirkt es eine sehr inhomogene Darstellung dieser Tumore. Eine weitere Schwierigkeit für die Segmentierung entsteht durch die Anforderung, auch neu aufgetretene HCC-Herde, die im Zeitraum zwischen

Chemoembolisation und Aufnahme entstanden sind, zu erfassen. Diese Raumforderungen sind nur schwach mit dem Kontrastmittel Imeron, welches u.a. zur Hervorhebung der Lebergefäße verabreicht wird, angereichert, nicht aber mit dem wesentlich kontraststärkeren Lipiodol.

Das Ziel des hier vorgestellten Projektes ist daher nicht die Entwicklung einer vollautomatischen Segmentierungsmethode, sondern die Entwicklung und Validierung eines kontrollierbaren Verfahrens, das zusätzlich die Möglichkeiten der benutzergesteuerten Korrektur und Nachbearbeitung bietet. Die Hauptaspekte liegen dabei in einer Steigerung der Reproduzierbarkeit und einem Zeitgewinn gegenüber einer manuellen Segmentierung und Volumetrie.

## 2 Stand der Forschung

Während sich zahlreiche Artikel mit der bildgebenden Diagnostik der verschiedenen Raumforderungen innerhalb der Leber beschäftigen (z.B. [1,2]), existiert nur wenig Literatur zur Volumetrie von Leberherden. Vereinzelt wurden Vergleiche zwischen ein-, zwei- und dreidimensionalen Vermessungen gemacht, wobei alle Methoden durch manuelles Einzeichnen von Durchmessern oder Flächen realisiert werden [3]. Für die dreidimensionale Volumetrie werden die Flächeninhalte der auf Schichtbildern eingezeichneten Läsionsbereiche mit der Schichtdicke gewichtet und addiert („Sum of Area“-Verfahren).

Aus der Sicht der Bildverarbeitung können homogene, zum Teil gut abgrenzbare Läsionen, wie z.B. einige Arten von Lebermetastasen, mit bekannten Verfahren wie Region-Growing oder der Wasserscheidentransformation segmentiert werden. Dagegen ist die Definition von HCCs nach Chemoembolisation mit ihren starken Inhomogenitäten durch ein automatisches Verfahren problematisch. Veröffentlichungen über spezielle Ansätze finden sich in der Bildverarbeitungsliteratur nicht, in medizinischen Artikeln werden nur die oben erwähnten manuellen Verfahren zur Vermessung dieser Tumoren genannt.

## 3 Methoden

Lipiodol-angereicherte Raumforderungen lassen sich durch den starken Kontrast zur Umgebung, der in wesentlichen Anteilen vorhanden ist, gut erkennen. Gleichzeitig gibt es aber HCC-Anteile, die sich wenig bzw. aufgrund einer Nekrose sogar negativ vom Parenchym abheben. Damit ergibt sich, dass ein rein auf Grauwerten basierendes Verfahren nicht praktikabel ist. Aus diesem Grund wurde der lokale Zusammenhang, der die konvexe bis rundliche Form der Raumforderungen berücksichtigt, als Kriterium in das Segmentierungsverfahren integriert. Ein Algorithmus, der Bildeigenschaften wie Grauwerte und Kanten und gleichzeitig einen lokalen Zusammenhang zwischen Bildpunkten berücksichtigt, ist die von Udupa 1996 eingeführte Fuzzy-Connectedness [4].

*Theorie der Fuzzy-Connectedness.* Ausgehend von Kriterien zu Grauwerten und 3D-Nachbarschaft wird zwischen zwei Bildpunkten ein Fuzzy-Zusammenhang definiert und bewertet. Für einen Saatknoten werden alle

möglichen Pfade zu allen anderen Bildpunkten betrachtet. Die Stärke eines Pfades definiert sich dabei über den niedrigsten Fuzzy-Zusammenhangswert, der zwischen den Bildpunkten des Pfades auftritt. Die Fuzzy-Connectedness oder der Zugehörigkeitswert zwischen einem beliebigen Bildpunkt und dem Saatpunkt errechnet sich als Wert des stärksten Pfades, der die beiden Punkte verbindet. Details des Algorithmus, Möglichkeiten zu den Kriterien für Bildeigenschaften und Nachbarschaftsbeziehungen sowie verschiedene Erweiterungen finden sich beispielsweise in [4,5,6].

*Interaktion und Erweiterungen der Fuzzy-Connectedness.* Das von uns erweiterte und auf der Theorie der Fuzzy-Connectedness beruhende Verfahren zeigt nach dem Setzen eines Saatpunktes in einer Läsion und wenigen Sekunden Rechenzeit einen Segmentierungsbereich an. Dabei werden ausgehend von dem gewählten Saatpunkt alle Verbindungen über benachbarte Bildpunkte betrachtet und für jeden Bildpunkt die Fuzzy-Connectedness bestimmt. Die Ermittlung der Fuzzy-Connectedness pro Bildpunkt erfolgt in unserer Implementierung mit absteigender Zugehörigkeit, so dass der Algorithmus bei einem vorgegebenen Wert oder bei Erfüllung eines Überlaufkriteriums stoppen oder auch manuell durch den Benutzer abgebrochen werden kann.

Die Kriterien für die Fuzzy-Connectedness sind bei der Segmentierung von Lipidolherden fest gewählt, während die Parameter bei den neueren Metastasen anhand einer Referenzläsion und durch Eingabe eines Durchmessers „gelernt“ werden. Da diese Herde nur schwach kontrastiert sind und sich damit sehr schwer vom Leberparenchym abgrenzen lassen, geht hier ein zusätzliches Distanzmaß, das die Entfernung vom vorgegebenen Mittelpunkt bestimmt, in die Kriterien der Fuzzy-Connectedness mit ein.

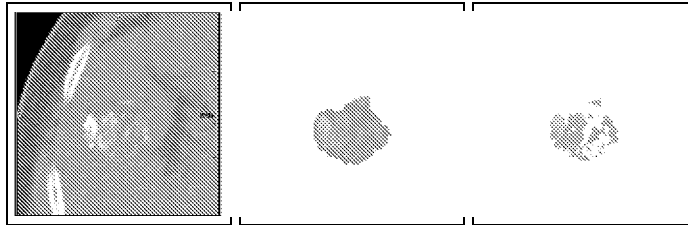
Das nach der Berechnung angezeigte Segmentierungsergebnis kann anhand des Zugehörigkeitswertes nachträglich durch den Benutzer verkleinert oder vergrößert werden. Zusätzlich werden für die Integration von nicht kontrastierten Läsionsbereichen Nachverarbeitungsmethoden angeboten. Damit ist es möglich, potenzielle Löcher zu schließen, eine konvexe Hülle der segmentierten Region zu berechnen oder diese morphologisch zu erweitern (Abb. 1). Die Auswahl der Nachbearbeitungswerkzeuge ist dem Benutzer überlassen.

## 4 Material und Evaluierung

Für die klinische Evaluierung wurden an der Universitätsklinik Mainz CT-Daten von Patienten, die mit Chemoembolisation behandelt werden, akquiriert. Für die Auswertungen wird jeweils der Datensatz der arteriellen Phase verwendet. Ziel einer klinischen Studie mit über 50 Datensätzen ist der Vergleich der neuen Methode mit dem manuellen Einzeichnen durch mehrere Experten. Neben einem Volumenvergleich steht hier insbesondere eine Betrachtung über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die Geschwindigkeit der Auswertung im Mittelpunkt.

Da möglichst viele Daten für die klinische Studie genutzt werden sollen, standen für die hier vorgestellte erste Auswertung des Verfahrens nur wenige Da-

**Abb. 1.** Ausschnitt aus einer Computertomographie mit inhomogen kontrastiertem HCC (links). Segmentierungsergebnis mit Fuzzy-Connectedness (Mitte) und nach Nachverarbeitung mit einem morphologischen Filter (rechts).



tensätze zur Verfügung. Diese Vorstudie wurde bei MeVis an sechs Datensätzen von jeweils zwei Personen durchgeführt. Zusätzlich lagen für den Vergleich mit dem Goldstandard von drei Datensätzen manuelle Segmentierungen von jeweils zwei Radiologen vor. Als Vergleichsmaß wurde nicht das Volumen herangezogen sondern der wesentlich genauere „Similarity Index“ verwendet [7], der die übereinstimmenden Bildpunkte ins Verhältnis zu der Anzahl der Voxel der zu vergleichenden Segmentierungsergebnisse setzt.

## 5 Ergebnisse

Tests an verschiedenen Datensätzen haben sowohl in der Klinik als auch bei MeVis gezeigt, dass das neue Verfahren der manuellen Segmentierung vergleichbare Ergebnisse liefert, dies aber bei wesentlich geringerem Aufwand und in kürzerer Bearbeitungszeit als mit der manuellen Segmentierung. In der Vorstudie konnten die folgenden Ergebnisse gezeigt werden. Die Abweichungen zwischen den manuellen Segmentierungen und dem Verfahren der Fuzzy-Connectedness lag im Mittel bei 15,7% während die Abweichung zwischen den beiden manuellen Segmentierungen 14,9% betrug. Diese letzte Zahl zeigt die Schwierigkeit bei der Definition der Raumforderungen. Die gute Reproduzierbarkeit der computergestützten Volumetrie zeigt sich an einer Interobserver-Variabilität von 8,2% und an einer Intraobserver-Variabilität von nur 5,6%. Genauere Aussagen sind erst nach Abschluss der größeren klinischen Studie möglich. Mit den Ergebnissen der Vorstudie bestehen jedoch gute Aussichten, das Verfahren für die klinische Routine einzusetzen und damit den Therapieerfolg nach Chemoembolisation besser zu beurteilen zu können.

## 6 Diskussion

Die bisherigen Auswertungen der Vergleichsstudie ergeben eine positive Bewertung des neuen Verfahrens und seiner Benutzbarkeit. Eine detaillierte Beurteilung hinsichtlich des klinischen Einsatzes wird sich nach der Auswertung aller bislang akquirierten Daten und zusätzlicher Daten aus nachfolgenden Untersuchungen ergeben. Aus klinischer Sicht wird es durch eine schnelle computergestützte Segmentierung und Volumetrie möglich, ein zusätzliches Kriterium zur

Therapiebeurteilung in der klinischen Routine zu etablieren. Ein wichtiges Kriterium ist hierbei die Eigenschaft der Fuzzy-Connectedness, dass die segmentierte Region unabhängig vom gewählten Saatpunkt ist, solange dieser zur Region gehört. Damit sind gegenüber der herkömmlichen Auswertung die Ergebnisse weniger vom Benutzer abhängig, und ermöglichen durch die erhöhte Reproduzierbarkeit eine bessere Verlaufskontrolle nach Chemoembolisation und damit eine Entscheidungsgrundlage für weitere Therapieschritte.

Während die in der Studie verwendeten Parameter für die Lipiodolherde fixiert wurden, um so ein möglichst benutzerunabhängiges Segmentierungsergebnis und damit eine relativ hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurden die Parameter für die neuen Metastasen anhand einer Referenzläsion erlernt. Diese Lernfunktion wird auch im Rahmen anderer Fragestellungen, wie z.B. der Segmentierung von Gefäßen, zur Initialisierung der Fuzzy-Connectedness-Parameter verwendet.

## 7 Danksagung

Diese Arbeit entstand im Rahmen des Verbundprojektes VICORA, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderkennzeichen 01EZ0010). Für die Mitarbeit an der Vorstudie danken wir unserem Kollegen Dr. Holger Bourquain.

## Literaturverzeichnis

1. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB et al.: Focal Liver Lesions: Pattern-based Classification Scheme for Enhancement of Arterial Phase CT. *Radiology* 215:746-751, 2000.
2. Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W: Bildgebende Diagnostik des hepatozellulären Karzinoms, Untersuchungstechnik, Ergebnisse und Indikationsstellung. *Radiologe* 41:895-905. Springer, 2001.
3. Prasad, SR, Jhaveri KS, Saini S et al.: CT Tumor Measurement for Therapeutic Response Assessment: Comparison of Unidimensional, Bidimensional, and Volumetric Techniques – Initial Observations. *Radiology* 225:416-419, 2002.
4. Udupa JK, Samarasekera S: Fuzzy Connectedness and Object Definition: Theory, Algorithms, and Applications in Image Segmentation. *Graphical Models and Image Processing* 58 (3): 246-261, 1996.
5. Nyúl LG, Falcao AX, Udupa JK: Fuzzy-Connected 3D Image Segmentation at Interactive Speeds. *Procs. of SPIE Medical Imaging, Image Processing* 3979:212-223, 2000.
6. Udupa JK, Saha PK: Multi-Object Relative Fuzzy Connectedness and its Implications in Image Segmentation. *Procs. of SPIE Medical Imaging, Image Processing* 4322:204-213, 2001.
7. Zijdenbos AP, Dawant BM, Margolin RA, Palmer AC: Morphometric Analysis of White Matter Lesions in MR Images: Method and Validation. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 13 (4):716-724, 1994.