

Robert BIEDA, Krzysztof JASKOT, Marcin JAWORSKI  
Politechnika Śląska, Śląski Uniwersytet Medyczny

## WSTĘP DO TRÓJWYMIAROWEJ ILOŚCIOWEJ ANALIZY NACZYŃ SIATKÓWKI

**Streszczenie.** W artykule przedstawiono wstęp do ilościowej analizy naczyń krwionośnych siatkówki. Analiza wykorzystuje system aktywnego konturowania w celu wyodrębnienia naczyń krwionośnych pozyskanych w czasie skanowania urządzeniem Angio-OTC.

## INTRODUCTION TO THE THREE-DIMENSIONAL QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE RETINAL VESSELS

**Summary.** The article presents an introduction to the quantitative analysis of the retinal blood vessels. The analysis uses an active contouring system to isolate the blood vessels obtained during scanning with the Angio-OTC device.

### 1. Wstęp

Zastosowanie badań Angio-OCT w praktyce klinicznej uznano za przełomowe, pozwalające na przyspieszenie diagnostyki chorób siatkówki już na poziomie poradni. Istotną cechą jest szybkość badania i jego nieinwazyjność. Obecnie badanie staje się podstawowym leczeniem w praktyce klinicznej, pozwalającym na prowadzenie diagnostyki i monitorowanie efektów leczenia. Bardzo dużą pomocą byłaby możliwość ilościowej analizy konfokalnej zmian neowaskularnych w siatkówce ludzkiego oka. Powinno to dać możliwość podjęcia decyzji terapeutycznych oraz ustalenia rokowań leczenia, które opierają się na podstawie wyników ilościowej analizy zmian neowaskularnych. Skany wykonane przez urządzenie Angio-OCT (koherentna optyczna tomografia oka) są poddawane ocenie przez lekarza [6]. Nie istnieją metody pozwalające na automatyzację tego procesu oraz ich ilościowy opis. Aktualnie nowaskularyzacja naczyń siatkówki (CNV) jest oceniana w trzech wymiarach. Zaproponowane parametry, które zostaną przeanalizowane: objętość – trzy wymiary (szerokość, długość oraz wysokość), fraktal (samopodobieństwo całej zmiany CNV), liczba połączeń pomiędzy naczyniami, indeks połączeń (liczba połączeń na jednostkę objętości), gęstość naczyń oraz ocena pojemności naczyń. Wyniki proponowanego zastosowania automatycznej oceny naczyń krwionośnych pozwoliłyby na poszerzenie wiedzy na temat zmian CNV, ich zmian w trakcie leczenia oraz reakcję na terapię anti-VEGF. W praktyce klinicznej, zastosowanie może być podstawą do wybrania konkretnego leku anti-VEGF, który mógłby zapewnić szybszą i zrównoważoną reakcję. Dotąd nie przeprowadzono trójwymiarowej oceny ilościowej CNV, z wyjątkiem jednego urządzenia, w którym analizowano obszar zmiany, gęstość naczyń

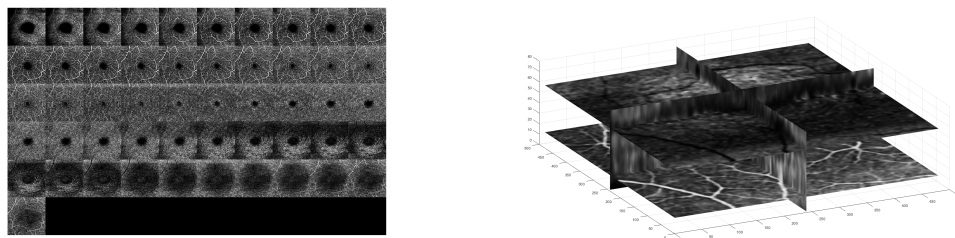
w jednowarstwowym dwuwymiarowym skanowaniu Angio-OCT. Istnieje jeden raport, który opisuje dwuwymiarowe ilościowe oceny CNV próbek histologicznych w warunkach *in vitro*.

Naczynia, które widzimy to płynące erytrocyty. Wiązka światła na nie padająca ulega odbiciu. Wiemy, że płynie ponieważ urządzenie wykonuje serię skanów tego samego obszaru. Prowadzi to do sytuacji, że artefakty ruchowe są tak samo oznaczane przez Angio-OCT – jako białe linie. Angio-OCT nie pozwala zobaczyć naczyń, tylko ruch erytrocytów, który zwykle odbywa się w naczyniu. Ruch aby został zarejestrowany musi być odpowiednio szybki. W naszych badaniach używamy maszyny OCT w technologii Swept-Source, której wiązka światła ma długość 1050 nm [5]. Angio-OCT pozwala na ocenę unaczynienia siatkówki bez wykorzystywania kontrastu, jak przy angiografii fluorescencyjnej lub indocyjaninowej. U niektórych kontrast może dawać poważne powikłania – silne uczulenie, badanie też jest dłuższe i bardziej skomplikowane niż Angio-OCT. Angio-OCT pozwala na przestrzenną (3D) analizę siatkówki. Niniejsza praca jest wstępem do automatyzacji procesu oceny jakości naczyń krwionośnych oka. W celu realizacji takiego zadania musimy odpowiednio przetworzyć dane medyczne (obrazy) otrzymane w trakcie badania tak aby było możliwe wyodrębnienie naczyń krwionośnych głównych oraz pomniejszych, które również występują w oku.

## 2. Algorytm segmentacji o aktywnym konturze - poszukiwanie naczyń krwionośnych

Analizowane dane medyczne składają się z sekwencji  $N$  obrazów/warstw o rozmiarze  $R \times C$  pikseli (ang. picture element). Poziom jasności danego piksela określa charakter naczynia w badanym obszarze oka. Punkty/piksele o dużym natężeniu jasności należą do poszukiwanych obszarów naczyń krwionośnych oka. Przykładowa sekwencja obrazów OCT pokazana została na rysunku 1.

W procesie analizy dane obrazowe można traktować jak paczkę/objętość sygnału/obrazu trójwymiarowego (3D) powstałego przez złożenie w odpowiedniej, następującej po sobie, kolejności warstw obrazów 2D. W tak powstałym obrazie 3D, w którym woksel (ang. volumetric picture element) stanowi trójwymiarowy odpowiednik piksela, punkt o współrzędnych przestrzennych  $(x, y, z)$  ma wartość odpowiadającą poziomowi natężenia jasności identyczną jak w przypadku pojedynczego obrazu 2D (warstwicy). Przykładowa wizualizacja wolumetrycznego sygnału OCT (obrazu 3D)  $u(x, y, z) : \Omega \subset \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^+$  badanego obszaru pokazany został na rysunku 1.



Rys. 1. Sekwencja obrazów OCT i wizualizacja wolumetrycznego sygnału OCT

Proces wyodrębnienia naczyń krwionośnych można zdefiniować jako proces wyznaczenia granicy pomiędzy obszarami/objętościami naczyń krwionośnych (zwanymi dalej obiektami) oraz obszaru/przestrzeni pomiędzy nimi (zwanej dalej tłem). Tak zdefiniowany problem sprowadza się do rozwiązania zagadnienia procesu segmentacji sygnału 3D w problemie dwuklasowym: klasa pierwsza to obiekt druga to tło.

W prezentowanym rozwiązaniu wykorzystano modyfikację metody aktywnego konturu z propozycją jej rozszerzenia na sygnał 3D. Algorytmy aktywnego konturowania są szczególnym wariantem algorytmów segmentacji, w których proces wyznaczenia granicy pomiędzy obiektem i tłem jest efektem ewolucji/deformacji konturu, który pod wpływem oddziaływania różnego rodzaju sił związanych z informacją w przetwarzanym obrazie przemieszcza się w jego dziedzinie. Proces deformacji konturu jest procesem iteracyjnym, w którym z dyskretnym krokiem iteracji (sztucznego czasu) krzywa konturu dopasowywane się do granic obszarów poszukiwanych obiektów. Algorytmy te mają szczególnie zastosowanie w przypadku obrazów, w których informacja o granicy pomiędzy obszarem i tłem jest niejednoznaczna, silnie zaszumiona lub częściowo nie istnieje, a algorytmy splotowe nie pozwalają uzyskać zadowalających wyników.

Algorytmem wyjściowym jest algorytm zbiorów poziomicowych Chan-Vese [1, 2, 3, 8]. W algorytmie tym proces segmentacji obrazów 2D sprowadza się do minimalizacji funkcjonału energii zdefiniowanych z wykorzystaniem informacji zawartej w obrazie cyfrowym:

$$\begin{aligned}
 E(C, m_1, m_2) = & \lambda_1 \int_{\text{inside}(C)} |u(x, y) - m_1|^2 dx dy \\
 & + \lambda_2 \int_{\text{outside}(C)} |u(x, y) - m_2|^2 dx dy \\
 & + \mu \cdot \text{Length}(C) + v \cdot \text{Area}(\text{inside}(C))
 \end{aligned} \tag{1}$$

W procesie tym krzywa konturu  $C : \Omega \subset \mathbb{R}^2$  (ang. contour) dopasowuje się do obrazu wyznaczając granice pomiędzy obszarem obiektu (wnętrze krzywej  $C$ ) a tłem (zewnątrze krzywej  $C$ ). W odróżnieniu od klasycznych metod aktywnego konturowania [4, 7] kontur  $C$  w algorytmie Chan-Vese może się dzielić oraz łączyć w procesie iteracyjnego dopasowywania. Cecha ta pozwala na wydzielenie obiektów w obrazie o danej cesze (poziomie jasności, kolorze, teksturze) przy braku spełnienia warunku powierzchniowej spójności obszarów segmentowanych. W przypadku segmentacji obrazu OTC w reprezentacji 3D kontur  $C$  wyznaczający granicę pomiędzy obiektem i tłem staje się powierzchnią/powłoką  $S : \Omega \subset \mathbb{R}^3$  (ang. surface), jego długość polem powierzchni natomiast pole powierzchni objętością obszaru określonego jako obiekt/naczynie krwionośne:

$$\begin{aligned}
 E(S, m_1, m_2) = & \lambda_1 \int_{\text{inside}(S)} |u(x, y, z) - m_1|^2 dx dy dz \\
 & + \lambda_2 \int_{\text{outside}(S)} |u(x, y, z) - m_2|^2 dx dy dz \\
 & + \mu \cdot \text{Area}(S) + v \cdot \text{Volume}(\text{inside}(S))
 \end{aligned} \tag{2}$$

Powłoka/powierzchnia  $S$  może być opisana w przestrzeni  $\Omega$  jako zbiór poziomicowy

$\phi : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ :

$$\begin{cases} S = (x, y, z) \in \Omega : \phi(x, y, z) = 0 \\ \text{inside}S = (x, y, z) \in \Omega : \phi(x, y, z) > 0 \\ \text{outside}S = (x, y, z) \in \Omega : \phi(x, y, z) < 0 \end{cases} \quad (3)$$

w którym poziomica  $\phi(x, y, z) = 0$  jest poszukiwaną powierzchnią wyznaczającą granicę pomiędzy obiektem a tłem w analizowanym obrazie 3D. Wykorzystując powyższą definicję zbioru poziomowego poszczególne składowe funkcjonału (2) można zdefiniować w następujący sposób:

1. Wartość wariancji cechy/poziomu jasności wewnątrz powłoki/powierzchni (miarę jednolitości obszaru ograniczonego granicą  $\phi(x, y, z) = 0$ ) można wyrazić w następujący sposób:

$$\begin{aligned} \int_{\text{inside}(S)} |u(x, y, z) - m_1|^2 dx dy dz &= \int_{(x,y,z):\phi(x,y,z)>0} |u(x, y, z) - m_2|^2 dx dy dz \\ &= \int_{\Omega} |u(x, y, z) - m_2|^2 \mathbf{1}(\phi(x, y, z)) dx dy dz \end{aligned} \quad (4)$$

gdzie  $\mathbf{1}(\phi(x, y, z))$  jest jednowymiarową funkcją Heaviside'a (skoku jednostkowego):

$$\mathbf{1}(\sigma) = \begin{cases} 1 : \sigma \geq 0 \\ 0 : \sigma < 0 \end{cases} \quad (5)$$

2. Podobnie wariancję/zmienność cechy obszaru zewnętrznego można przedstawić następująco:

$$\begin{aligned} \int_{\text{outside}S} |u(x, y, z) - m_2|^2 dx dy dz &= \int_{(x,y,z):\phi(x,y,z)<0} |u(x, y, z) - m_2|^2 dx dy dz \\ &= \int_{\Omega} |u(x, y, z) - m_2|^2 (1 - \mathbf{1}(\phi(x, y, z))) dx dy dz \end{aligned} \quad (6)$$

W powyższych zależnościach wartości  $m_1$  oraz  $m_2$  oznaczają odpowiednio wartości średnie poziomu cechy wewnątrz oraz na zewnątrz powłoki granicznej i określone są zależnościami:

$$\begin{aligned} m_1 &= \frac{\int_{\Omega} u(x, y, z) \mathbf{1}(\phi(x, y, z)) dx dy dz}{\int_{\Omega} \mathbf{1}(\phi(x, y, z)) dx dy dz}, \\ m_2 &= \frac{\int_{\Omega} u(x, y, z) (1 - \mathbf{1}(\phi(x, y, z))) dx dy dz}{\int_{\Omega} (1 - \mathbf{1}(\phi(x, y, z))) dx dy dz} \end{aligned} \quad (7)$$

3. Powierzchnia powłoki rozdzielającej obszar obiektu (naczyni krwionośnych) oraz tła może być określona w następujący sposób:

$$\text{Area}(S) = \int_{\Omega} |\nabla \mathbf{1}(\phi(x, y, z))| dx dy dz = \int_{\Omega} \delta(\phi(x, y, z)) |\nabla \phi(x, y, z)| dx dy dz \quad (8)$$

gdzie  $\delta(\phi(x, y, z))$  jest jednowymiarową deltą Diraca (dystrybucja impulsu Diraca):

$$\delta(\sigma) = \frac{d\mathbf{1}(\sigma)}{d\sigma} = \begin{cases} \infty & : \sigma = 0 \\ 0 & : \sigma \neq 0 \end{cases} \quad (9)$$

4. Ostatni czynnik składowy energii (2) definiuje objętość wewnątrz powłoki ograniczającej przestrzeń obiektu:

$$Volume(inside(S)) = \int_{\Omega} \mathbf{1}(\phi(x, y, z)) dx dy dz \quad (10)$$

Uwzględniając powyższe definicje wykorzystujące zbiór poziomicowy (3) zależność funkcyjną (2) można przedstawić następująco:

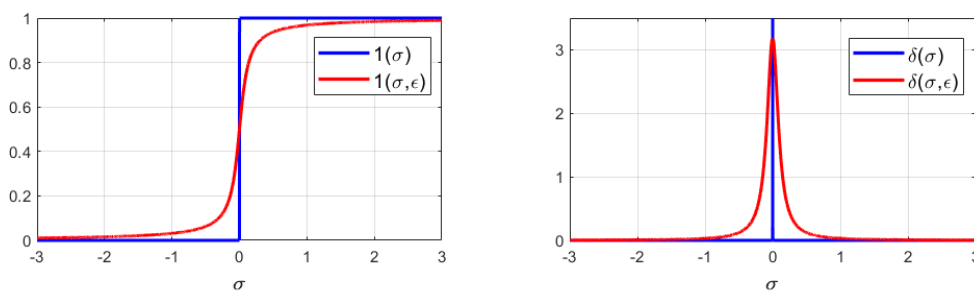
$$\begin{aligned} E(\phi, m_1, m_2) = & \lambda_1 \cdot \int_{\Omega} |u(x, y, z) - m_1|^2 \mathbf{1}(\phi(x, y, z)) dx dy dz \\ & + \lambda_2 \cdot \int_{\Omega} |u(x, y, z) - m_2|^2 (1 - \mathbf{1}(\phi(x, y, z))) dx dy dz \\ & + \mu \cdot \int_{\Omega} \delta(\phi(x, y, z)) |\nabla \phi(x, y, z)| dx dy dz + v \cdot \int_{\Omega} \mathbf{1}(\phi(x, y, z)) dx dy dz \end{aligned} \quad (11)$$

dla którego funkcje aktywujące  $\mathbf{1}$  oraz  $\delta$  podane regularyzacji przyjmują postać [1, 2, 3, 8]:

$$\mathbf{1}(\sigma, \epsilon) = \mathbf{1}_{\epsilon}(\sigma) = \frac{1}{2} + \frac{1}{\pi} \arctan\left(\frac{\sigma}{\epsilon}\right) \quad (12)$$

$$\delta(\sigma, \epsilon) = \delta_{\epsilon}(\sigma) = \frac{1}{\pi} \frac{\epsilon}{\epsilon^2 + \sigma^2} \quad (13)$$

Łatwo można zauważyć, że  $\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \mathbf{1}(\sigma, \epsilon) = \mathbf{1}(\sigma)$  oraz  $\lim_{\epsilon \rightarrow 0} \delta(\sigma, \epsilon) = \delta(\sigma)$ . Przykładowe przebiegi funkcji aktywujących pokazane zostały na rysunku 2. Tak zdefiniowany funk-



Rys. 2. Przykładowe przebiegi funkcji aktywujących

cjonal pozwala znaleźć powłokę graniczną pomiędzy obiektem i tłem w analizowanym sygnale 3D jako rozwiązanie problemu minimalizacji:

$$\phi_{opt} : \min_{\phi, m_1, m_2} E(\phi, m_1, m_2) \quad (14)$$

Minimalizacja funkcyjną energii (11) związana jest z iteracyjnym procesem ewolucji/deformacji powłoki granicznej  $\phi$ . Proces ewolucji jest reprezentowany jako zmienność powierzchni/powłoki  $\phi(x, y, z) = \phi(x, y, z, t)$  w dziedzinie sztucznego czasu  $t$ .

Wykorzystując rachunek wariacyjny dla tak zdefiniowanego funkcjonału (11) równane różniczkowe Eulera-Lagrange'a przyjmuje następującą postać:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi(x, y, z, t)}{\partial t} = \delta_\varepsilon(\phi(x, y, z, t)) & \left[ -\lambda_1 \cdot (u(x, y, z) - m_1)^2 \right. \\ & \left. + \lambda_2 \cdot (u(x, y, z) - m_2)^2 + \mu \cdot \operatorname{div} \left( \frac{\nabla \phi(x, y, z, t)}{|\nabla \phi(x, y, z, t)|} \right) - v \right] \end{aligned} \quad (15)$$

z warunkami brzegowymi:

$$\phi(x, y, z, 0) = \phi_0(x, y, z), \quad \frac{\delta_\varepsilon(\phi)}{|\nabla \phi|} \frac{\partial \phi}{\partial \vec{n}} = 0 \quad (16)$$

Odpowiednio wartości średnie  $m_1$  oraz  $m_2$  przyjmują wówczas postać:

$$m_1 = \frac{\int_\Omega u \cdot \mathbf{1}_\varepsilon(\phi) dx dy dz}{\int_\Omega \mathbf{1}_\varepsilon(\phi) dx dy dz}, \quad m_2 = \frac{\int_\Omega u \cdot (1 - \mathbf{1}_\varepsilon(\phi)) dx dy dz}{\int_\Omega (1 - \mathbf{1}_\varepsilon(\phi)) dx dy dz} \quad (17)$$

Do rozwiązania równania (15) zastosowano algorytm iteracyjny bazujący na skończonym przybliżeniu różniczki [1, 2, 3, 8].

### 3. Wyniki

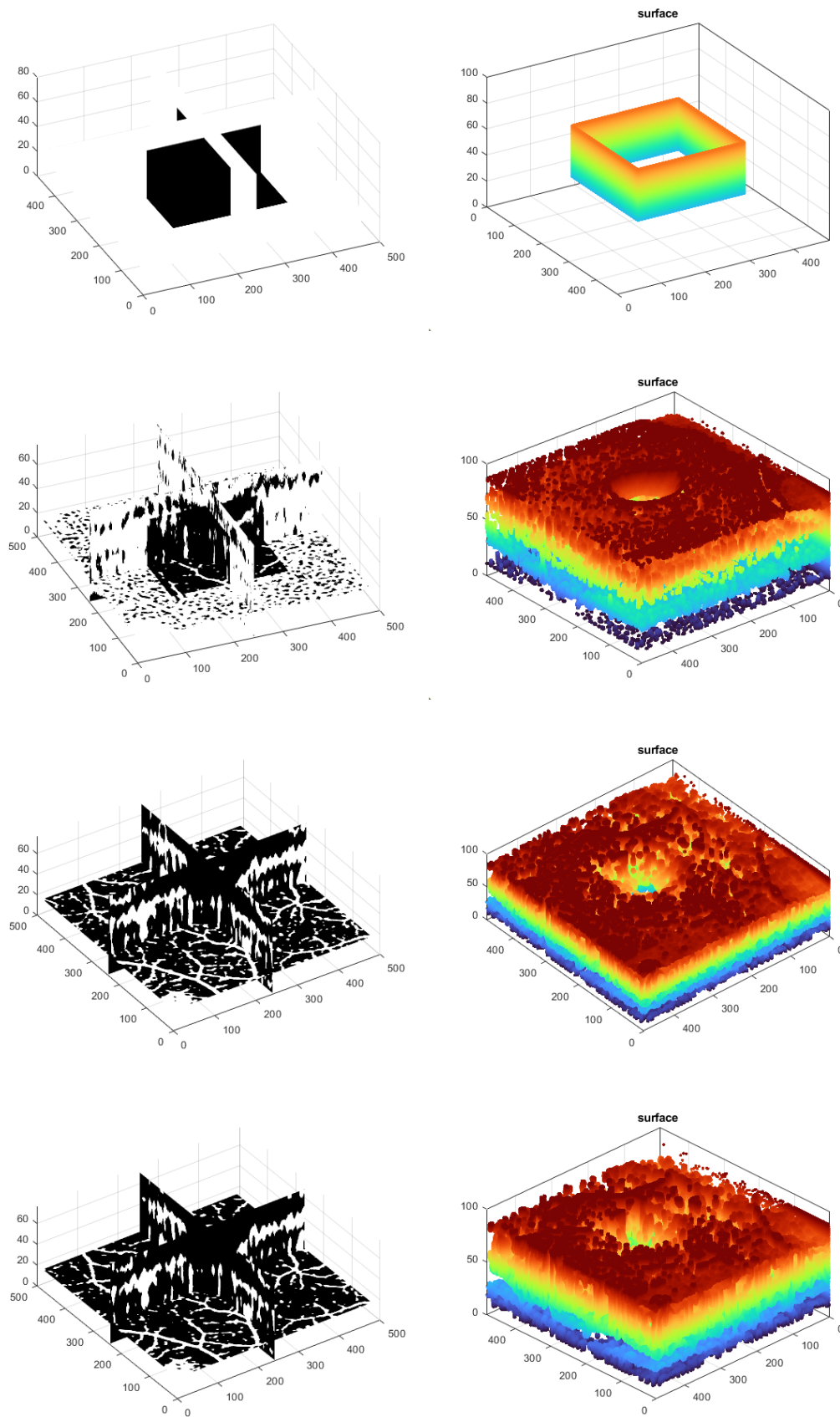
Przykładowy efekt ewolucji powłoki rozgraniczającej obszary obiektu i tła pokazany został na rysunku 3. Natomiast na rysunku 4 przedstawiono zastosowanie opisanej metody do wyodrębnienia poszczególnych naczyń krwionośnych ze zdjęć otrzymanych w trakcie badania Angio-OCT. Możliwość prezentacji głównych naczyń krwionośnych w różnych rzutach pozwala na lepszą ocenę stanu zmian chorobowych w oku pacjenta. Tak wyodrębnione naczynia pozwolą na ich ilościową ocenę na podstawie opracowanych wskaźników jakości, które zostaną przygotowane po szczegółowych konsultacjach z lekarzami specjalistami.

### 4. Podsumowanie

Wyniki proponowanej wstępnej analizy naczyń krwionośnych oraz opracowanie ilościowej ich oceny pozwolą poszerzyć wiedzę na temat zmian CNV, ich zmian w trakcie leczenia oraz odpowiedzi na terapię anti-VEGF. W praktyce klinicznej wyniki badań mogą poszerzyć możliwości analizy ilościowej zmian CNV. Ponadto mogą być również podstawą do pogłębienia wiedzy z zakresu patofizjologii chorób siatkówki w celu stworzenia nowych narzędzi diagnostycznych i predykcyjnych. Zebranie odpowiedniej bazy deep learningowej pozwoli zautomatyzować cały proces i zaproponować najlepsze statystycznie skuteczne leczenie przez aplikację. Ilościowa analiza CNV umożliwi lepszą ocenę skuteczności leczenia przez okulistów. Warto zauważyć, że można zbadać wszystkie struktury naczyniowe siatkówki. Należą do nich zmiany w sieci naczyniowej w przebiegu retinopatii cukrzycowej i angiopatii nadciśnieniowej, jaskry i zmian nowotworowych. Wszystkie warunki wymiany i zmiany naczyniowe, które można opisać ilościowo, a nie jakościowo, poprawią precyzję diagnozy i monitorowania efektów leczenia. Proponowana analiza trójwymiarowa przyczyni się do istotnej poprawy jakości wyników analizy ilościowej zmian.

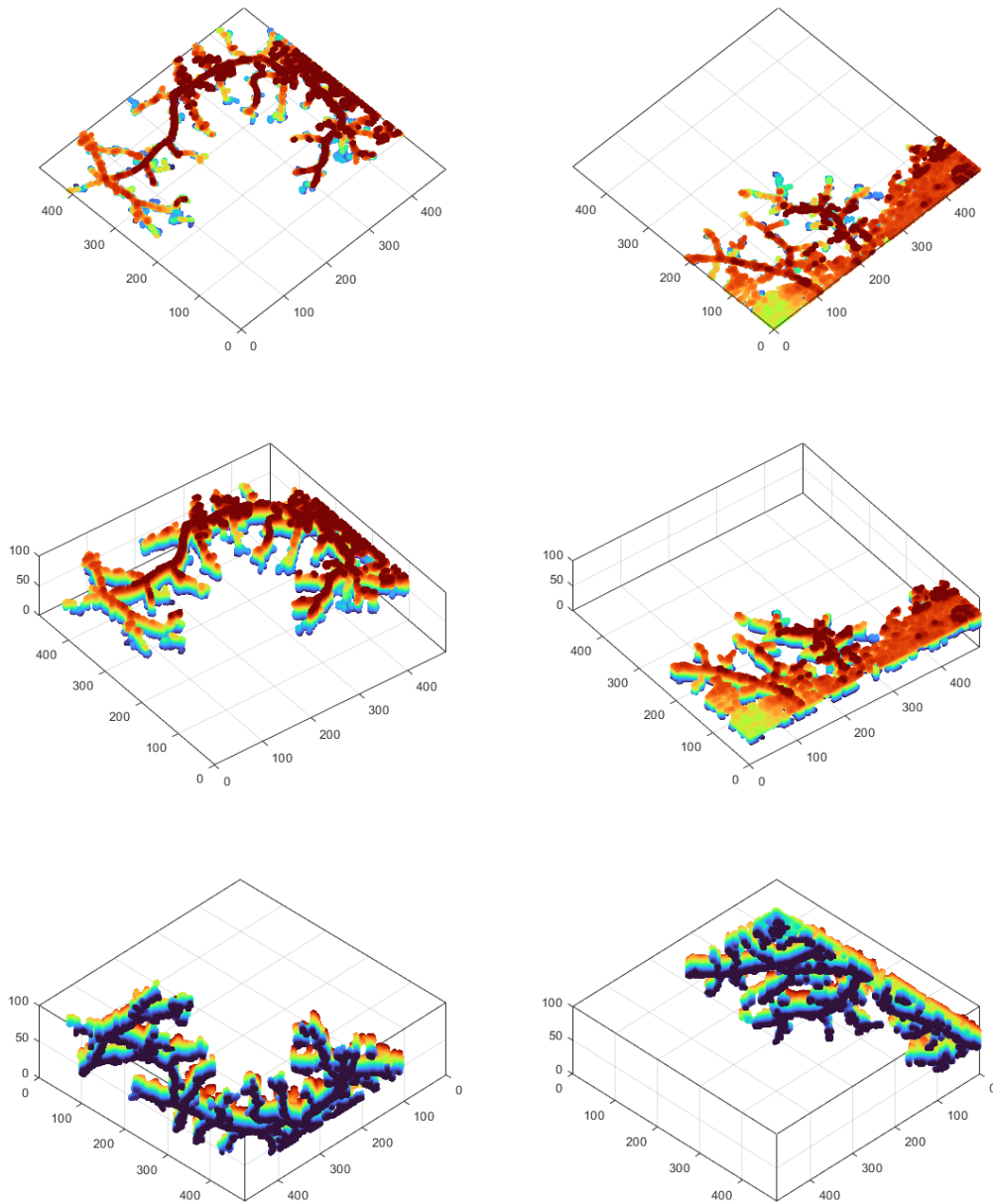
## LITERATURA

1. Chan T. F, B. Yezrielev Sandberg, Luminita A. Vese.: Active Contours without Edges for Vector-Valued Images, *Journal of Visual Communication and Image Representation*, Volume 11, Issue 2, 2000, Pages 130-141, ISSN 1047-3203.
2. Chan T. F., Vese L. L. A.: Active contours without edges, *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 10, no. 2, pp. 266-277, Feb. 2001, doi: 10.1109/83.902291.
3. Getreuer P.: Chan-Vese Segmentation, *Image Processing On Line*, 2 (2012), pp. 214–224.
4. Kass, M.; Witkin, A.; Terzopoulos, D.: Snakes: Active contour models, *International Journal of Computer Vision*. 1 (4), 1988.
5. Pellegrini M., et al.: Swept-Source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma: An Analysis of 22 Consecutive Cases. *Retina*, 2018.
6. Wojtkowski M.: High-speed optical coherence tomography: basics and applications, *Appl. Opt.*, 49 (16), D30-D61 (2010).
7. Xu C., Prince J.L.: Gradient Vector Flow: A New External Force for Snakes”, *Proc. IEEE Conf. on Comp. Vis. Patt. Recog. (CVPR)*, Los Alamitos: Comp. Soc. Press, pp. 66–71, June 1997.
8. Ye Yuan, Chuanjiang He, “Adaptive active contours without edges, *Mathematical and Computer Modelling*”, Volume 55, Issues 5–6, 2012, Pages 1705-1721, ISSN 0895-7177.



Rys. 3. Efekt ewolucji powłoki rozgraniczającej obszary obiektu i tła





Rys. 4. Przykładowe naczynia krwionośne, które zostały znalezione przy użyciu opisanej metody