

Rekonstruktion zerebraler Gefässnetzwerke aus in-vivo μ MRA mittels physiologischem Vorwissen zur lokalen Gefässgeometrie

Markus Rempfler^{1,2}, Matthias Schneider^{2,3}, Giovanna D. Ielacqua⁴,
Xianghui Xiao⁵, Stuart R. Stock⁶, Jan Klohs⁴, Gábor Székely²,
Bjoern Andres⁷, Bjoern H. Menze^{1,8}

¹Departement für Informatik, TU München

²Institut für Bildverarbeitung, ETH Zürich

³Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich

⁴Institut für Biomedizinische Technik, Universität und ETH Zürich

⁵Advanced Photon Source, Argonne National Laboratory, USA

⁶Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago IL, USA

⁷Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken

⁸Institute for Advanced Studies, TU München

markurem@vision.ee.ethz.ch

Kurzfassung. In diesem Beitrag adressieren wir die Rekonstruktion zerebrovaskulärer Netzwerke mit einem Ansatz, der es erlaubt, Vorwissen über physiologisch plausible Strukturen zu berücksichtigen und gegenüber Bildinformation abzuwägen. Ausgehend von einem überkonnektierten Netzwerk wird in einer globalen Optimierung – unter Berücksichtigung von geometrischer Konstellation, globaler Konnektivität und Bildintensitäten – das plausibelste Netzwerk bestimmt. Ein statistisches Modell zur Bewertung geometrischer Beziehungen zwischen Segmenten und Bifurkationen wird anhand eines hochaufgelösten Netzwerks gelernt, welches aus einem μ CT (Mikrocomputertomographie) eines zerebrovaskulären Korrosionspräparats einer Maus gewonnen wird. Die Methode wird experimentell auf in-vivo μ MRA (Magnetresonanzmikroangiographie) Datensätze von Mausgehirnen angewandt und Eigenschaften der resultierenden Netzwerke im Vergleich zu Standardverfahren diskutiert.

1 Einleitung

Das Rekonstruieren von Gefässnetzwerken aus in-vivo Datensätzen ist eine herausfordernde Aufgabe: Die Netzwerke zeigen eine hohe Variabilität feiner Strukturen, die sich bei den μ MRA Aufnahmen von Mäusen, welche in diesem Beitrag betrachtet werden, nahe an der unteren Auflösungsgrenze befinden.

Viele existierende Methoden zur Gefässsegmentierung basieren auf lokalen Massen der Tubularität wie [1], gefolgt von Entscheidungsalgorithmen verschiedenster Art. Die resultierenden Segmentierungen können anschliessend skelettonisiert werden, beispielsweise mittels [2], um die Netzwerkstruktur zu erhalten. Alternativ können Trackingalgorithmen, wie ausführlich reviewt in [3,4], direkt

genutzt werden um einzelne Gefäße zu extrahieren. Derartig rekonstruierte Gefäßnetzwerke sind jedoch oftmals unzureichend hinsichtlich ihrer Konnektivität und verlangen nach applikationsspezifischem Postprocessing. So sind in-fill Methoden zur Korrektur fehlender lokaler Verbindungen nicht ungewöhnlich, wie beispielsweise in [5] vorgeschlagen. Lediglich in wenigen Ansätzen wird das Netzwerk als Gesamtes, unter Berücksichtigung dessen physiologischer Eigenschaften und Konnektivität, in die Rekonstruktion einbezogen: In [6] werden Annahmen über Gefäßradien in eine Optimierung integriert, die sich auf Gefäßbäume beschränkt. Währenddessen findet sich eine generellere Formulierung zur Rekonstruktion von kurvenförmigen Strukturen in [7]. Dabei wird ein überkonnektierter Graph erstellt um daraufhin mittels integer programming den Subgraph zu bestimmen, der die unterliegende Struktur am besten repräsentiert. Dazu wird ein Pfadklassifikator trainiert, der die lokale Kohärenz der Pfade evaluiert und diese entsprechend gewichtet.

Im diesem Beitrag verfolgen wir den Ansatz, geometrisch-physiologisches Vorwissen, das typisch für zerebrale Gefäßnetzwerke ist, in eine globale Optimierung im Stil von [7] zu integrieren, wodurch es möglich wird, *Evidenz* für Gefäße im Bild mit *Prior* über deren Form und Konnektivität in einer globalen Optimierung abzuwägen. Wir präsentieren damit eine Fortsetzung der Arbeit aus [8], mit einer verfeinerten Formulierung und einer erweiterten Diskussion der Experimente.

2 Material und Methoden

2.1 Segmentierung

Um eine initiale Segmentierung der Gefäßstrukturen zu erhalten, wird als erster Schritt eine Filterbank von Steerable Filter Templates (SFT) auf das Bildvolumen I angewandt, gefolgt von einem Random Forest (RF) zur Klassifikation, wie vorgeschlagen in [9]. Die resultierende *Confidence map* $P(I)$ beschreibt für jedes Voxel v die Wahrscheinlichkeit $p_v \in [0, 1]$ zu einem Gefäß zu gehören und kann schliesslich durch setzen eines Thresholds bei θ in eine binäre Segmentierung überführt werden.

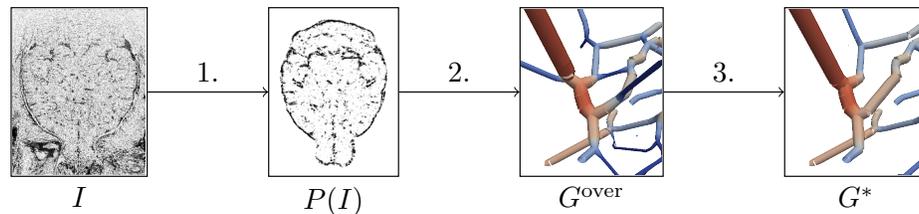


Abb. 1. Workflow: 1. Segmentierung des Bildvolumens I , 2. Konstruktion des überkonnektierten Netzwerkgraphs G^{over} aus $P(I)$, 3. Optimierung des Netzwerks: Der optimale Subgraph G^* wird unter Berücksichtigung von physiologischem Prior über die Struktur angrenzender Segmente sowie Evidenz aus I bestimmt.

Mehrfaches Anwenden verschiedener Thresholds $\{\theta_i\}$ auf $P(I)$, jeweils gefolgt von einer Skeletonisierung mittels Distance-ordered homotopic thinning (DOHT) [2] führt zu einem Set von Graphen, die anschliessend in einen *überkonnektierten* Graphen $G^{\text{over}}(\{\theta_i\})$ zusammengeführt werden. Dieser bildet die Grundlage für den folgenden Optimierungsprozess, indem er verschiedene Segmente (von unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit gemäss $P(I)$, d.h. mit unterschiedlicher Evidenz) vorschlägt, die in der finalen Rekonstruktion des Netzwerks vorkommen können.

2.2 Optimierung der Netzwerke

Ausgehend vom überkonnektierten Graphen $G^{\text{over}}(\{\theta_i\})$, wird nun versucht, den Subgraph G^* zu bestimmen, der das unterliegende Gefässnetzwerk am besten repräsentiert unter Berücksichtigung von Evidenz im Bildvolumen sowie geometrisch-physiologischer Vorinformation über die Netzwerkstruktur. Wir formulieren dies als diskrete Optimierung, ähnlich wie [7], wozu für alle Segmente e_i in G^{over} eine binäre Variabel $x_i \in \{0, 1\}$ eingeführt wird. Der optimale Subgraph G^* und damit das rekonstruierte Netzwerk wird schliesslich durch das Set dieser Variablen, $X = \{x_i\}_{i=1}^N$, repräsentiert, wobei $x_i = 1$ bedeutet, dass die entsprechende Verbindung e_i in G^* enthalten ist. G^* ergibt sich dann durch optimieren von:

$$\min \alpha \sum_{x_i \in X} w_i x_i + \sum_{\substack{x_i, x_j \in X: \\ e_i, e_j \text{ adjacent}}} w_{ij} x_i x_j + \sum_{\substack{x_i, x_j, x_k \in X: \\ e_i, e_j, e_k \text{ adjacent}}} w_{ijk} x_i x_j x_k, \quad (1)$$

$$\text{s.t. } \mathbf{Ax} \geq \mathbf{b}, \quad (2)$$

$$x_i \in \{0, 1\} \quad \forall x_i \in X, \quad (3)$$

wobei w_i das Gewicht für einzelne Segmente ist, w_{ij} das Gewicht für zwei fortführende Segmente und w_{ijk} das Gewicht für mögliche Bifurkationen. $\alpha > 0$ ist ein Parameter, der es erlaubt, den Fokus auf dem Evidenz-Term anzupassen. Das Set von Bedingungen $\mathbf{Ax} \geq \mathbf{b}$ dient dazu, die Lösung auf konnektierte Netzwerke zu beschränken.

Wahl der Gewichte. Die Kostenfunktion (1) kann als Kombination eines Evidenz-Terms, $\alpha - \log P(I, G | \mathbf{X} = \mathbf{x})$, sowie eines geometrisch-physiologischen Prior-Terms, $\alpha - \log P(\mathbf{X} = \mathbf{x} | \Theta)$, interpretiert werden. Entsprechend ergeben sich die folgenden zwei Arten von Gewichten für die jeweiligen Terme:

Evidenz. Die Gewichte w_i der ersten Summe von (1) erlauben es, einzelne Gefässsegmente zu bewerten und damit die Evidenz für Gefässe im Bildvolumen zu berücksichtigen. Sie sind daher wie folgt definiert:

$$w_i = -\log \frac{P(x_i = 1 | I_i)}{P(x_i = 0 | I_i)} = -\log \frac{p_i}{1 - p_i}, \quad (4)$$

wobei $P(x_i = 1 | I_i) = p_i$ die lokale Konfidenz gemittelt entlang des Segments e_i gemäss dem RF ist.

Prior. Die zwei letzteren Summenterme gewichten jeweils aneinandergrenzende Paare von Segmenten, sowie Triplets von Segmenten, die eine mögliche Bifurkation bilden. Anders als in [8] definieren wir diese als:

$$w_{ij} = -\log \frac{P(\gamma_{ij}|\text{continue}, \Theta) P(\text{continue}|\Theta)}{P(\gamma_{ij}|\text{terminate}, \Theta) P(\text{terminate}|\Theta)}, \quad (5)$$

$$w_{ijk} = -\log \frac{P(\gamma_{ijk}|\text{branch}, \Theta) P(\text{branch}|\Theta)}{P(\gamma_{ijk}|\text{terminate}, \Theta) P(\text{terminate}|\Theta)} - w_{ij} - w_{ik} - w_{jk}, \quad (6)$$

wo $P(\gamma_{ij}|\text{continue}, \Theta)$ die Wahrscheinlichkeit darstellt, bei einem kohärenten Paar e_i und e_j die geometrischen Features γ_{ij} zu beobachten, und analog dazu ist $P(\gamma_{ijk}|\text{branch}, \Theta)$ die Wahrscheinlichkeit bei einer Bifurkation γ_{ijk} anzutreffen. Sie werden mittels einem parametrischen Modell Θ berechnet. γ_{ij} respektive γ_{ijk} sind in diesem Fall Gefässradien und Winkel der involvierten Segmente. Durch Berücksichtigen der Priors $P(\text{continue}|\Theta)$, $P(\text{branch}|\Theta)$ und $P(\text{terminate}|\Theta)$ sowie der Annahme von $P(\gamma|\text{terminate}, \Theta) \sim \text{uniform}$, lassen sich die Gewichte schliesslich direkt, d.h. ohne Parametertuning der zwei Divisoren, bestimmen.

2.3 Experiment

Datensätze. Bei den verwendeten Datensätzen handelt es sich um vier μ MRA Volumen ($248 \text{ px} \times 248 \text{ px} \times 109 \text{ px}$, $60 \mu\text{m}$ isotropes Voxelspacing) sowie ein hochaufgelöstes μ CT ($1024 \text{ px} \times 1024 \text{ px} \times 1857 \text{ px}$, $5.8 \mu\text{m}$ isotropes Voxelspacing) eines Korrosionspräparats des vaskulären Netzwerks eines Mausgehirns.

Preprocessing & Lernen des physiologischen Priors. Alle Datensätze werden als erstes durch das Segmentierungsframework (siehe Abschnitt 2.1) verarbeitet. Parameter der Filterbank und des RF werden in einer leave-one-out Crossvalidation bestimmt. Da der hochaufgelöste μ CT Datensatz mit der Standardmethode (i.e. einfaches Thresholding gefolgt von DOHT) zuverlässig zu einem Gefässnetzwerk verarbeitet werden kann, führen wir an diesem eine statistische Auswertung der geometrischen Beziehungen zwischen den Gefässsegmenten durch und fitten das parametrische Modell Θ (siehe Abschnitt 2.2).

Rekonstruktion zerebraler Gefässnetzwerke von μ MRA Bilddaten. Als Kern des Experiments wird die beschriebene Methode zur Netzwerkrekonstruktion mittels diskreter Optimierung auf die vier in-vivo μ MRA Datensätze angewandt um ihren Mehrwert gegenüber Standardverfahren zu ermitteln. Als Vergleichsbasis werden dazu Netzwerke mittels einfachem Thresholding und gefolgerter Skeletonisierung durch DOHT (fortan als *Alternativmethode* bezeichnet) erzeugt. Zur Evaluation werden makroskopische Eigenschaften (relatives Gefässvolumen, mittlere Distanz zum nächsten Gefäss) berechnet, die über die Plausibilität der Gefässnetzwerke Auskunft geben. Ausserdem wird der Dice Score der gerasterten Netzwerke gegenüber manuellen Annotationen auf jeweils drei zentralen Slices ausgewertet.

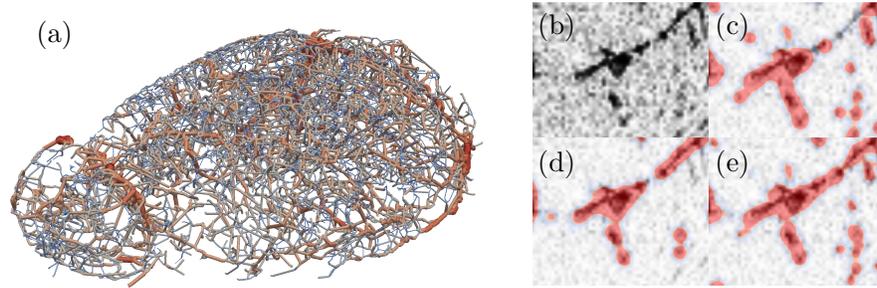


Abb. 2. (a) Rekonstruiertes Gefässnetzwerk eines Mausgehirns resultierend aus Optimierung. Die geschätzten Gefässdurchmesser sind entsprechend farbkodiert. (b) Originaler Bildausschnitt. (c) Rasterisiertes Netzwerk erzeugt durch Alternativmethode mit $\theta = 0.5$ und (d) Alternativmethode mit $\theta = 0.9$. (e) Optimiertes Netzwerk G^* .

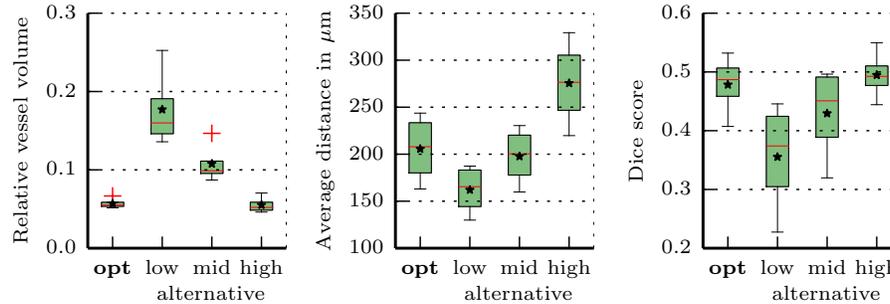


Abb. 3. Vergleich der makroskopischen Eigenschaften der Gefässnetzwerke aus der vorgestellten Methode (opt) sowie der Alternativmethode mit verschiedenen Parametrisierungen (low: $\theta = 0.2$, mid: $\theta = 0.5$, high: $\theta = 0.9$). Boxplots (median in rot, mean: \star) zeigen Statistiken für alle vier Datensätze.

3 Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt eine Visualisierung eines ganzen Netzwerks. Detailansichten der gerasterten Netzwerke sind als Overlay (rot) zum originalen Bildausschnitt gegeben. Quantitative Resultate in Form von makroskopischen Eigenschaften der Netzwerke, rekonstruiert mittels der vorgestellten Optimierung sowie der Alternativmethode unter verschiedener Parametrisierung, finden sich in Abb. 3.

4 Diskussion

Die diskutierte Methode zur Gefässnetzwerkrekonstruktion wurde auf den in-vivo μMRA Datensätzen angewandt, wobei der physiologische Prior über plausible Konstellationen von Gefäßsegmenten automatisch von dem hochauflösten μCT Datensatz gelernt werden konnte. Die verfeinerte Formulierung führt

zu äquivalenten Resultaten verglichen mit [8], benötigt aber weniger Feintuning der Gewichte. Die Auswertung der makroskopischen Kennzahlen sowie des Dice Scores weisen darauf hin, dass sich die optimierten Netzwerke jeweils im physiologisch-plausibleren Bereich befinden, während alle Alternativen mindestens in einem Mass unplausible Werte, d.h. ein zu grosses Gefässvolumen, zu grosse Lücken oder einen wesentlich tieferen Dice Score aufweisen. Ferner adressiert die diskutierte Methode den Aspekt, dass es sich um ein verbundenes Netzwerk handelt – eine Eigenschaft die von höchster Bedeutung ist, wenn das Resultat beispielsweise für Simulationen weiterverwendet werden soll. Es wird jedoch auch deutlich, dass während der Konstruktion des Graphen G^{over} , z.B. bei Radius-schätzungen von kleinen Gefässen, noch Verbesserungspotenzial besteht (vgl. Abb. 2c-e). Für zukünftige Arbeiten wird es interessant sein, diese Konstruktion zu verfeinern, komplexere Formen des physiologischen Priors zu testen, oder die Vorhersage struktureller Information (z.B. arteriell/venös) zu integrieren.

Acknowledgements. This research was supported by the TU München - IAS (funded by the German Excellence Initiative and the EU 7th Framework Programme under grant agreement n291763, the Marie Curie COFUND program of the the EU), by grants from the EMDO foundation, SNSF grant 136822, and the NCCR Co-Me supported by the SNSF. Use of the Advanced Photon Source was supported by the US Department of Energy, Office of Science, Office of Basic Energy Sciences, under Contract No. DE-AC02-06CH11357.

Literaturverzeichnis

1. Frangi AF, Niessen WJ, Vincken KL, Viergever MA. Multiscale vessel enhancement filtering. In: MICCAI 1998. vol. 1496 of LNCS. Springer; 1998. p. 130–137.
2. Pudney C. Distance-ordered homotopic thinning: a skeletonization algorithm for 3D digital images. *CVIU*. 1998;72(3):404–413.
3. Kirbas C, Quek F. A review of vessel extraction techniques and algorithms. *ACM Computing Surveys*. 2004;36(2):81–121.
4. Lesage D, Angelini E, Bloch I, Funka-Lea G. A review of 3D vessel lumen segmentation techniques: Models, features and extraction schemes. *Medical Image Analysis*. 2009 Dec;13(6):819–845.
5. Schneider M, Hirsch S, Weber B, Székely G, Menze BH. TGIF: Topological Gap In-Fill for Correction of Vascular Connectivity – A Generative Physiological Modeling Approach. In: MICCAI 2014. LNCS. Springer; p. 89–96.
6. Jiang Y, Zhuang ZW, Sinusas AJ, Staib LH, Papademetris X. Vessel connectivity using Murray’s hypothesis. In: MICCAI 2011. vol. 14; 2011. p. 528–36.
7. Türetken E, Benmansour F, Andres B, Pfister H, Fua P. Reconstructing loopy curvilinear structures using integer programming. In: *Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, 2013 IEEE Conf. IEEE; 2013. p. 1822–1829.
8. Rempfler M, Schneider M, Ielacqua GD, Xiao X, Stock SR, Klohs J, et al. Extracting Vascular Networks under Physiological Constraints via Integer Programming. In: MICCAI 2014. vol. 8674 of LNCS. Springer; 2014. p. 505–512.
9. Schneider M, Hirsch S, Weber B, Székely G, Menze BH. Joint 3-D vessel segmentation and centerline extraction using oblique hough forests with steerable filters. *Medical Image Analysis*. 2015;19(1):220–249.