

# Segmentation et caractérisation des bifurcations artérielles rétiniennes dans des images 2D d'optique adaptative

Iyed TRIMECHE<sup>1,2,3</sup>, Florence ROSSANT<sup>1</sup>, Isabelle BLOCH<sup>2</sup>, Michel PAQUES<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>LISITE, Institut Supérieur d'Electronique de Paris (ISEP), Paris, France

<sup>2</sup>LTCl, Télécom Paris, Institut polytechnique de Paris, France

<sup>3</sup>Clinical Investigation Center 1423, Quinze-Vingts Hospital, Paris, France

iyed.trimeche@isep.fr

**Résumé** – Nous présentons une méthode de segmentation des artères rétiniennes dans des images de fond d'oeil de haute résolution, acquises en optique adaptative. Nous étendons notre approche précédente de traitement des branches des vaisseaux rétiniens à la segmentation des bifurcations, ce qui nous permet d'analyser l'intégralité de l'arbre vasculaire. Différents biomarqueurs caractérisant le flux sanguin sont extraits de l'estimation des diamètres des branches aux bifurcations. Les résultats expérimentaux montrent que la précision de notre approche se situe dans la plage de variabilité intra- et inter-utilisateurs, ce qui nous a permis de réaliser une étude préliminaire sur les biomarqueurs extraits.

**Abstract** – The study of vascular morphometry requires segmenting vessels with high precision. Of particular clinical interest is the morphometric analysis of arterial bifurcations in Adaptive Optics Ophthalmoscopy images of eye fundus. In this paper, we extend our previous approach for segmenting retinal vessel branches to the segmentation of bifurcations. This enables us to recover the microvascular tree and extract biomarkers that characterize the blood flow. Segmentation results are shown to be within the range of intra- and inter-user variability, allowing for a preliminary study on biomarkers derived from vessel diameter estimates at arterial bifurcations.

## 1 Introduction

Le syndrome CADASIL est une pathologie rare qui affecte les petits vaisseaux du cerveau, provoquant des troubles du débit sanguin et des accidents vasculaires cérébraux [2]. Notre étude vise à déterminer des biomarqueurs de cette pathologie via l'analyse d'images de haute résolution des vaisseaux rétiniens. En effet, les vaisseaux rétiniens présentent les mêmes caractéristiques structurelles, fonctionnelles et pathologiques que les vaisseaux cérébraux, et ils sont plus facilement observables grâce à leur disposition planaire et aux systèmes dédiés d'imagerie de haute résolution, comme l'optique adaptative (OA) (figure 1). Ainsi, nous pouvons supposer que l'analyse de la morphométrie des vaisseaux rétiniens en OA nous permettra de définir des biomarqueurs pertinents du CADASIL.

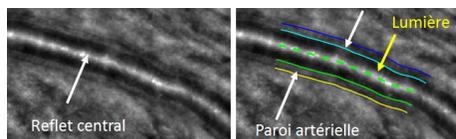


FIGURE 1 – Segmentation d'une artère en OA [5].

Les vaisseaux rétiniens sont des structures arborescentes. Il a été démontré que les diamètres des branches au niveau des bi-

furcations sont liés par des équations mathématiques déduites de principes d'optimalité. Ainsi, la loi de Murray [7] a conduit à la définition de biomarqueurs décrivant la relation entre le diamètre du vaisseau parent et ceux des branches filles dans une bifurcation. L'estimation de ces biomarqueurs par l'imagerie rétinienne a révélé des écarts par rapport à l'optimalité de Murray, dus à des troubles de la circulation sanguine dans certaines pathologies : accidents vasculaires cérébraux [10], diabète [6], hypertension artérielle [3].

Cependant la plupart des études sont faites en rétinographie classique [3, 6], donc sur des images de faible résolution (10 à 20  $\mu\text{m}/\text{pixel}$ ). De plus, les diamètres sont généralement estimés à partir de quelques points définis manuellement [6], donc avec une précision et une reproductibilité limitées. L'OA offre une résolution d'image beaucoup plus élevée (1 à 2  $\mu\text{m}/\text{pixel}$ ) et des estimations de biomarqueurs potentiellement plus précises. Celles-ci nécessitent une segmentation des segments vasculaires. Pour cela, dans [1], une interpolation par spline est appliquée sur des points de contrôle placés manuellement sur les bords de la lumière du vaisseau, approche peu reproductible. Nous avons proposé une méthode automatique (AOV) pour segmenter les branches des vaisseaux [5], mais qui ne traite pas correctement les bifurcations, nécessaires pour déterminer la zone d'estimation des diamètres et leurs valeurs précises.

Nous proposons une méthode semi-automatique de segmentation des bifurcations artérielles dans des images 2D d'OA

\* Cette étude a été partiellement financée par l'Agence Nationale de la Recherche ANR-16-RHUS-0004 (RHU TRT cSVD).

(section 2), qui complète nos travaux antérieurs [5], permettant une estimation précise des diamètres des branches aux bifurcations et ainsi le calcul de biomarqueurs. Puis nous présentons des résultats expérimentaux de biomarqueurs extraits de cas sains et pathologiques (CADASIL, diabète) (section 3).

## 2 Segmentation des bifurcations

Notre algorithme AOV de segmentation des branches des vaisseaux en OA [5] exploite des connaissances a priori sur la géométrie des vaisseaux et les niveaux de gris dans les images. Les branches sont détectées par leur reflet central. La paroi artérielle est délimitée par quatre courbes approximativement parallèles à une ligne de référence commune placée sur le reflet central (figure 1). Ces courbes sont automatiquement initialisées par une procédure de suivi, et cette segmentation initiale est affinée à l'aide d'un modèle de contours actifs avec une contrainte de parallélisme [9], permettant une meilleure robustesse au bruit et au manque de contraste. Néanmoins, les bifurcations ne sont pas correctement traitées : les contours se croisent à la bifurcation ou ne se joignent pas, et ils ne suivent pas précisément les bords de la lumière (figure 2a). De plus, la localisation automatique des branches des vaisseaux via les reflets centraux n'est pas assez fiable. Par conséquent, nous proposons une nouvelle approche, en trois étapes : (1) une étape manuelle où l'utilisateur définit les trois branches impliquées dans la bifurcation en plaçant des points sur les reflets centraux ; (2) la segmentation automatique des branches par l'algorithme AOV (figure 2a) ; (3) la segmentation automatique de la bifurcation qui constitue la contribution principale de cet article. Ainsi, l'intervention manuelle est limitée à une étape d'initialisation très simple, et la segmentation de la bifurcation elle-même est entièrement automatique, permettant une estimation fiable et reproductible des biomarqueurs.

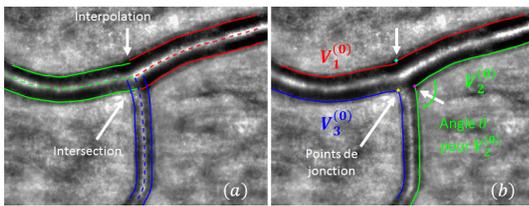


FIGURE 2 – Initialisation du modèle de contour actif. (a) Segmentation initiale des branches des vaisseaux obtenue par AOV (étapes 1 et 2). (b) Courbes  $V_i^{(0)}$  résultantes.

La figure 2a montre les trois paires de courbes délimitant la lumière des branches des vaisseaux (les parois extérieures ne sont pas utilisées ici), obtenues par AOV. Dans un premier temps, les bords de la bifurcation, notés  $V_i^{(0)}$ , sont reconstitués (figure 2b) par détection des points d'intersection ou par interpolation linéaire. Les emplacements des points d'intersection ou de reconnexion sont appelés points de jonction. Cette nouvelle configuration, encore imprécise à ce stade, sert d'initialisation à un modèle de contours actifs dont le but est d'affi-

ner la segmentation autour des points de jonction, là où elle est approximative. Pour cela, nous proposons la fonctionnelle d'énergie suivante :

$$E(V_i) = \int_0^1 -|\nabla I(V_i(s))| + \alpha(s) |V_i'(s)|^2 + \varphi(s) |V_i(s) - V_i^{(0)}(s)|^2 ds \quad (1)$$

où  $I$  est l'image traitée,  $V_i$  l'un des trois contours paramétrés par  $s$  et  $V_i^{(0)}$  le contour initial correspondant. Le premier terme de l'équation 1 attire  $V_i$  vers les forts gradients de l'image  $I$ . Les deux autres termes sont des termes de régularisation, dont le but est d'obtenir une courbe lisse proche de l'initialisation au niveau des branches et qui suit précisément les bords de la bifurcation autour du point de jonction, là où la segmentation doit être affinée. L'originalité de l'approche proposée consiste à déterminer automatiquement les pondérations  $\alpha(s)$  et  $\varphi(s)$  qui permettent de réaliser cet objectif en s'adaptant à la géométrie de chaque bifurcation traitée. Pour le premier terme de régularisation [4], on souhaite une forte régularisation loin du point de jonction (bords assez droits) et une régularisation plus faible au niveau du point de jonction, d'autant plus faible que l'angle entre les courbes reconnectées est petit (aigu), afin d'éviter les raccourcis (figure 2b). Le second terme de régularisation impose que la courbe reste proche de l'initialisation, et cette contrainte doit être forte au niveau des branches et relâchée au niveau du point de jonction. Les pondérations proposées suivent un profil défini par la fonction  $f_p^{(s_0, \delta)}(s)$  suivante, paramétrée par la position  $s_0$  du point de jonction et une marge  $\delta$  (figure 3) :

$$f_p^{(s_0, \delta)}(s) = \max\left(\frac{1}{1+\exp(-(s-s_0-\delta))}, \frac{1}{1+\exp(-(s_0-s-\delta))}\right) \quad (2)$$

où  $\delta = \min(d_{b1}, d_{b2})$  avec  $d_{b1}$  et  $d_{b2}$  les diamètres moyens des deux branches impliquées dans le contour traité  $V_i(s)$ . La valeur de  $\varphi$  est simplement donnée par  $\varphi(s) = \varphi_0 f_p^{(s_0, \delta)}(s)$  et  $\varphi_0 = 10$ .

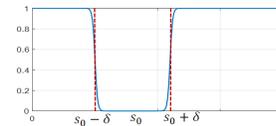


FIGURE 3 – Fonction  $f_p^{(s_0, \delta)}(s)$  paramétrée par  $s_0$  et  $\delta$ .

Le deuxième poids  $\alpha(s)$  suit un profil similaire (figure 4b) mais il évolue entre une valeur maximale fixe  $\alpha_{high}$  et une valeur minimale  $\alpha_{min}$  calculée à partir de l'angle  $\theta$  formé par les deux bords initiaux au point de jonction (figure 2b) :

$$\alpha(s) = \alpha_{min} + (\alpha_{high} - \alpha_{min}) f_p^{(s_0, \delta)}(s), \quad (3)$$

$$\alpha_{min}(\theta) = \alpha_{low} + (\alpha_{high} - \alpha_{low}) \frac{1}{1+\exp(-\gamma(\theta-\theta_{med}))}$$

avec  $\gamma = 0.1$ ,  $\alpha_{low} = 10$ ,  $\alpha_{high} = 75$ ,  $\theta_{med} = 115^\circ$ . Ainsi, la valeur  $\alpha_{min}$  varie entre  $\alpha_{low}$  et  $\alpha_{high}$ , avec des valeurs élevées pour les angles plats et des valeurs faibles pour les angles aigus (figure 4a). Le poids  $\alpha(s)$  suit le profil  $f_p^{(s_0, \delta)}$  afin de moduler la régularisation en fonction de la distance à la bifurcation (équation 3). La figure 4b montre le profil  $\alpha(s)$  finalement obtenu pour les trois courbes délimitant la bifurcation de

l'exemple de la figure 2b. Plus l'angle est aigu, plus la contrainte est relâchée à la bifurcation.

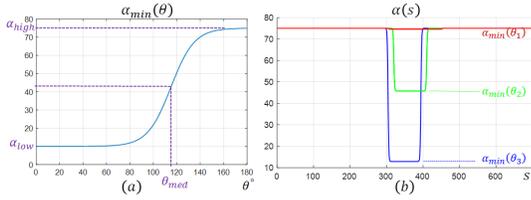


FIGURE 4 – Calcul de  $\alpha(s)$ . (a) Détermination de  $\alpha_{min}$  en fonction de l'angle à la bifurcation. (b) Profils  $\alpha(s)$  pour les trois contours de la figure 2b.

La fonctionnelle d'énergie  $E(V_i)$  (équation 1) est classiquement minimisée en résolvant numériquement l'équation d'Euler-Lagrange associée [4]. Le modèle de contour actif est appliqué sur les trois courbes  $V_i(s)$  indépendamment, conduisant à une segmentation précise et régulière de la bifurcation (figure 5) et respectant la segmentation initiale des branches. Cinq paramètres définissent les poids :  $\varphi_0$ ,  $\alpha_{low}$ ,  $\alpha_{high}$ ,  $\theta_{med}$  et le facteur  $\gamma$  qui fixe la pente de  $\alpha_{min}(\theta)$ . Nous les avons ajustés empiriquement sur un sous-ensemble de cinq images, représentatif des angles et des diamètres de notre base de données, par simple observation du comportement du modèle. Nous nous sommes assurés que le modèle est robuste en vérifiant que la segmentation finale ne varie pas significativement si nous bougeons légèrement un paramètre.

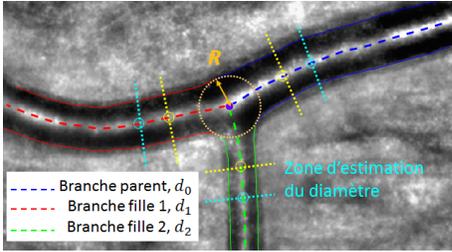


FIGURE 5 – Segmentation finale et estimation des diamètres.

### 3 Etudes expérimentales

Nous avons constitué une base de données d'images d'OA de 23 sujets de contrôle, 28 patients diabétiques et 25 patients atteints de CADASIL, afin de réaliser une étude statistique préliminaire de la morphométrie aux bifurcations pour ces pathologies. Plusieurs images du fond d'œil ont été acquises, par suivi d'une artère principale émergeant du disque optique jusqu'à la 6e bifurcation. Les diamètres des branches vont de 90  $\mu\text{m}$  à 20  $\mu\text{m}$ .

**Mesures des biomarqueurs.** La morphométrie de la bifurcation artérielle peut être évaluée grâce aux biomarqueurs dérivés de la loi de Murray [7]. Le plus connu est le coefficient de jonction  $x$ , défini par :

$$d_0^x = d_1^x + d_2^x \quad (4)$$

où  $d_0$  est le diamètre du vaisseau parent et  $d_1$  et  $d_2$  ceux des branches filles. Il vaut  $x = 3$  pour une bifurcation optimale. La résolution de l'équation 4 peut conduire à des valeurs négatives de  $x$ , sans interprétation physiologique. Pour cette raison, un autre biomarqueur a été proposé, le coefficient de branchement défini par :

$$\beta_{measured} = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2} = \frac{1 + \lambda^2}{(1 + \lambda^x)^{2/x}} \quad (5)$$

où  $\lambda = d_2/d_1$  ( $d_2 < d_1$ ). Le coefficient de branchement optimal  $\beta_{optimal}$  est donné par l'équation 5 pour un coefficient de jonction  $x = 3$ . On calcule finalement l'écart  $\beta_{dev}$  au coefficient de branchement optimal :

$$\beta_{dev} = \beta_{optimal} - \beta_{measured} \quad (6)$$

Considérant le plus grand cercle inscrit dans la bifurcation, de rayon  $R$ , on estime les diamètres des trois branches en calculant la valeur médiane des diamètres mesurés sur la zone comprise entre  $2R$  et  $3R$  du centre du cercle [8] (figure 5). La figure 6 montre les biomarqueurs obtenus sur notre base de données. Les résultats sur les sujets diabétiques et de contrôle sont cohérents avec [6]. On note un écart  $\beta_{dev}$  négatif pour les sujets CADASIL, ce qui indique une augmentation de la résistivité au flux en aval de la bifurcation. Cette différence entre les sujets normaux et les sujets CADASIL est statistiquement significative (selon un test de Student).

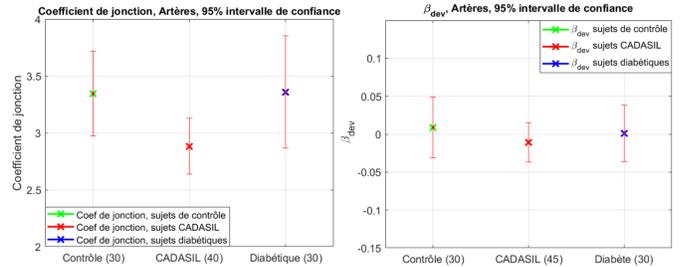


FIGURE 6 – Résultats sur les biomarqueurs : moyenne et intervalle de confiance à 95%.

**Evaluation quantitative.** Dix images représentatives des cas rencontrés en routine clinique ont été sélectionnées par un ophtalmologue pour l'évaluation quantitative. Trois ophtalmologues (experts :  $Exp_j$ ,  $j = 1, 2, 3$ ) ont segmenté manuellement ces images, cinq d'entre elles ont été traitées deux fois par chacun. Notons  $V_i^{(Seg)}$  et  $V_i^{(Ref)}$  deux segmentations distinctes du contour  $V_i$ , où  $V_i^{(Ref)}$  est choisi comme référence et  $V_i^{(Seg)}$  comme segmentation à évaluer. La précision de la segmentation est donnée par l'erreur quadratique moyenne (MSE) entre  $V_i^{(Ref)}$  et  $V_i^{(Seg)}$ , calculée sur une région circulaire centrée sur la bifurcation et de rayon  $4R$ . On note  $\delta d_{0,1,2}$  les différences mesurées sur les diamètres, sans distinction de branche,  $\delta \beta_{dev}$  et  $\delta x$  les différences mesurées sur les biomarqueurs, moyennées sur les images de la base d'évaluation pour fournir une valeur moyenne et un écart-type montrant la variabilité des paramètres

déduits des deux segmentations impliquées. La table 1 (haut) montre la variabilité intra-expert, évaluée sur les cinq images segmentées deux fois. L'expert  $Exp_3$ , qui a obtenu les résultats les plus stables pour les biomarqueurs, a été choisi comme référence pour l'étude inter-experts et logiciel/expert, réalisée sur les dix images dans cette table (bas).

TABLE 1 – Variabilité intra-expert (haut), et inter-expert et logiciel/expert (bas).

	MSE (pixels)	$\delta d_{0,1,2}$ (pixels)	$\delta \beta_{dev}$	$\delta x$
$Exp_1$	$2.43 \pm 0.90$	$+0.84 \pm 2.22$	$0.00 \pm 0.09$	$-0.10 \pm 0.49$
$Exp_2$	$2.80 \pm 0.99$	$-0.62 \pm 3.98$	$0.00 \pm 0.11$	$+0.41 \pm 1.24$
$Exp_3$	$2.04 \pm 0.96$	$-1.18 \pm 2.09$	$+0.01 \pm 0.02$	$+0.07 \pm 0.11$
<i>Seq/Ref</i>	MSE	$\delta d_{0,1,2}$	$\delta \beta_{dev}$	$\delta x$
$Exp_1/Exp_3$	$2.65 \pm 1.48$	$+0.06 \pm 4.51$	$-0.04 \pm 0.07$	$-0.44 \pm 1.20$
$Exp_2/Exp_3$	$3.25 \pm 1.84$	$+0.52 \pm 6.15$	$0.00 \pm 0.18$	$-0.40 \pm 2.24$
<i>Logiciel/Exp_3</i>	$3.22 \pm 1.21$	$+2.78 \pm 2.95$	$+0.02 \pm 0.06$	$+0.11 \pm 0.38$

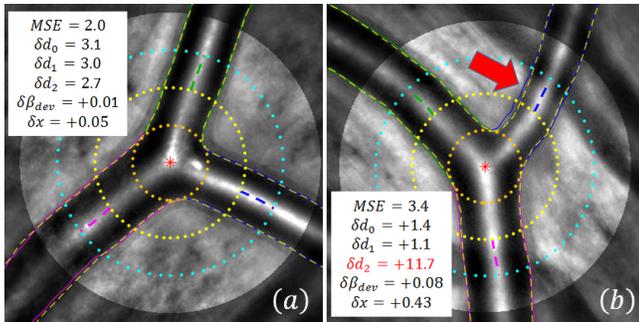


FIGURE 7 – Deux exemples de segmentation et d'estimation de biomarqueurs (segmentations manuelles en pointillés jaunes).

La méthode proposée conduit à des valeurs de MSE similaires à la variabilité inter-experts et légèrement supérieures à la variabilité intra-expert. Cela démontre une bonne précision de notre méthode de segmentation. Pour les diamètres, les erreurs d'estimation sont cohérentes avec le MSE mais on peut noter un biais positif qui révèle une légère sur-segmentation, avec toutefois un écart-type inférieur à celui de l'évaluation inter-experts. La précision sur les deux biomarqueurs est très bonne, similaire à la précision intra-expert et meilleure que la précision inter-experts. Cependant, ces erreurs sont assez importantes compte tenu des écarts moyens mesurés entre les trois populations (figure 6), en particulier pour  $\beta_{dev}$ . Ce biomarqueur est toujours calculable mais peut être plus sensible à l'imprécision de la segmentation que le coefficient de jonction. La figure 7 montre deux exemples. Dans le cas (b), le flou sur la branche fille 2 conduit à une imprécision sur la localisation des bords, et donc à des différences significatives entre les estimations manuelles et automatiques de  $d_2$  et des biomarqueurs. Cette étude montre la difficulté d'estimer les biomarqueurs caractérisant les bifurcations artérielles, malgré la haute résolution de l'OA. La principale limite est due au flou dans les images, lorsque la bifurcation n'est pas exactement dans le plan focal, ce qui entraîne une incertitude dans la délimitation de la lumière, même pour les médecins.

## 4 Conclusion

Nous avons proposé une méthode de segmentation des bifurcations artérielles dans les images d'OA, reposant sur la pondération adaptative de deux termes de régularisation pour tenir compte de la géométrie spécifique de chaque bifurcation et conserver la segmentation initiale là où elle est fiable. La méthode ne nécessite qu'une étape manuelle simple d'initialisation des trois reflets centraux et elle est ainsi reproductible. L'évaluation quantitative a démontré une bonne précision de l'approche proposée, les valeurs de MSE étant comprises dans la plage de variabilité inter-experts. Les résultats préliminaires sont aussi prometteurs sur les biomarqueurs extraits de ces segmentations. Les travaux futurs visent à évaluer automatiquement la fiabilité des estimations de diamètre, afin d'éliminer les valeurs biaisées de biomarqueurs et de mieux caractériser la pathologie CADASIL. De plus, il est maintenant possible de considérer l'arbre vasculaire dans son ensemble, afin d'analyser la circulation sanguine de manière plus globale.

## Références

- [1] S. Arichika, A. Uji, S. Ooto, Y. Muraoka, and N. Yoshimura. Comparison of retinal vessel measurements using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography. *Japanese J. of Ophthalmology*, 60(3) :166–171, 2016.
- [2] H. Chabriat, A. Joutel, M. Dichgans, E. Tournier-Lasserre, and M.-G. Boussier. Cadasil. *Lancet Neurol.*, 8(7) :643–653, 2009.
- [3] N. Chapman, N. Witt, X. Gao, A.A. Bharath, A.V. Stanton, S.A. Thom, and A.D. Hughes. Computer algorithms for the automated measurement of retinal arteriolar diameters. *British Journal of Ophthalmology*, 85(1) :74–79, 2001.
- [4] M. Kass, A. Witkin, and D. Terzopoulos. Snakes : Active contour models. *Int. J. of Computer Vision*, 1(4) :321–331, 1988.
- [5] N. Lermé, F. Rossant, I. Bloch, M. Paques, E. Koch, and J. Benesty. A fully automatic method for segmenting retinal artery walls in adaptive optics images. *Pattern Recognition Letters*, 72 :72–81, 2016.
- [6] T. Luo, T. J. Gast, T. J. Vermeer, and S. A. Burns. Retinal vascular branching in healthy and diabetic subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(5) :2685–2694, 2017.
- [7] C. D. Murray. The physiological principle of minimum work : I. the vascular system and the cost of blood volume. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 12(3) :207–214, 1926.
- [8] S. Ramcharitar, Y. Onuma, J.-P. Aben, C. Consten, B. Weijers, M.-A. Morel, and P. W Serruys. A novel dedicated quantitative coronary analysis methodology for bifurcation lesions. *EuroIntervention*, 3(5) :553–557, 2008.
- [9] F. Rossant, I. Bloch, I. Ghorbel, and M. Paques. Parallel double snakes. Application to the segmentation of retinal layers in 2D-OCT for pathological subjects. *Pattern Recognition*, 48 :3857–3870, 2015.
- [10] N. W. Witt, N. Chapman, S. A. McG. Thom, A. V. Stanton, K. H. Parker, and A. D. Hughes. A novel measure to characterise optical diameter relationships at retinal vascular bifurcations. *Artery Research*, 4(3) :75–80, 2010.