

Analyse des artères rétiniennes en optique adaptative

Florence ROSSANT¹, Isabelle BLOCH², Abir AISSA¹, Michel PAQUES³

¹ ISEP, 10 rue de Vanves, 92130 Issy-les-Moulineaux, France

² Sorbonne Université, CNRS, LIP6, Paris, France

³ CIC 1423, Hôpital des Quinze-Vingts, 28 rue de Charenton, 75012 Paris, France

Résumé – Nous présentons une synthèse de nos travaux sur la segmentation et l’analyse d’images de bifurcations artérielles rétiniennes acquises en optique adaptative (OA), en insistant sur nos nouveaux modèles de contours actifs, qui sont au cœur de nos méthodes. De plus, nous avons évalué la précision des segmentations ($mse \sim 1,75 \pm 1,24$) et étudié expérimentalement et théoriquement l’incertitude sur les mesures de biomarqueurs déduits des segmentations. Cela permet de bien définir le cadre d’utilisation de notre logiciel (AOV) pour des études cliniques.

Abstract – We summarize our work on the segmentation and analysis of retinal arterial bifurcation images acquired in adaptive optics (AO), with emphasis on our new active contour models, which are at the core of our methods. In addition, we experimentally evaluated the accuracy obtained on the segmentations ($mse \sim 1,75 \pm 1,24$) and studied experimentally and theoretically the uncertainty on the derived biomarker measurements. This enables us to characterize our software (AOV) for use in clinical studies.

1 Introduction

La rétine humaine, facilement accessible par imagerie, offre une fenêtre d’observation du réseau microvasculaire humain. Ainsi, l’étude de changements dans la vascularisation rétinienne peut aider à prédire des maladies non ophtalmiques telles que le diabète [1] ou l’hypertension cardiovasculaire [2]. Beaucoup de travaux de segmentation ont été menés sur les images standard de fond d’œil (SLO, Fig. 1a). Mais l’analyse de changements morphométriques subtils, ou l’étude de structures micrométriques comme les parois des artères rétiniennes, impose l’utilisation de l’imagerie de haute résolution par optique adaptative (OA, Fig. 1b,c). Actuellement, l’exploitation des images d’OA est souvent limitée à des analyses qualitatives, ou sinon repose sur des mesures manuelles [1] ou sur des segmentations réalisées par interpolation de points définis manuellement [3]. Ces approches ne permettent pas des mesures précises et reproductibles.

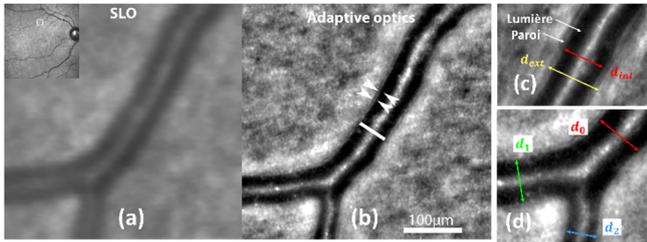


Figure 1 : Images SLO et OA d’une même bifurcation rétinienne artérielle, et définition des diamètres.

Dans cet article, nous présentons notre logiciel AOV de segmentation et d’analyse des artères rétiniennes en OA, fruit de nos travaux antérieurs [4][5][6] et de nouvelles contributions méthodologiques. Nous proposons une étude expérimentale permettant de caractériser les performances de AOV dans ses différents modes d’usage, ainsi qu’une étude théorique de la sensibilité des biomarqueurs aux imprécisions de

segmentation. L’ensemble nous permet de déterminer sous quelles conditions on peut obtenir des mesures fiables et précises pour une étude clinique.

2 Images et biomarqueurs

Les images ont été acquises en optique adaptative avec la caméra rtx1 [7], en illumination infrarouge plein champ, couvrant une zone de $4^\circ \times 4^\circ$. Les dimensions d’un pixel sont d’environ $0,8\mu m \times 0,8\mu m$.

Les biomarqueurs des bifurcations artérielles sont dérivés de la loi de Murray [8] qui stipule que le diamètre d_0 d’une artère mère est relié aux diamètres d_1, d_2 ($d_2 < d_1$) des artères filles par : $d_0^3 = d_1^3 + d_2^3$ (Fig. 1d). Ainsi, l’exposant de jonction est la valeur positive x qui résout l’équation :

$$d_0^x = d_1^x + d_2^x \quad (1)$$

Un autre biomarqueur est le coefficient de branchement β et sa déviation β_{dev} par rapport à l’optimalité, c’est-à-dire la valeur de β pour $x = 3$:

$$\beta = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2} = \frac{1 + \lambda^2}{(1 + \lambda^x)^{\frac{2}{x}}}, \text{ avec } \lambda = \frac{d_2}{d_1} \in]0,1[$$
$$\beta_{dev} = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2} - \frac{1 + \lambda^2}{(1 + \lambda^3)^{\frac{2}{3}}} \quad (2)$$

β_{dev} est toujours calculable, contrairement à x .

De plus, les branches artérielles peuvent être caractérisées par le *wall to lumen ratio*, rapport de l’épaisseur de la paroi sur celle de la lumière (Fig. 1c) :

$$wlr = \frac{d_{ext} - d_{int}}{d_{int}} \quad (3)$$

3 Segmentation

3.1 Modalités d’usage de AOV

Segmenter les artères rétiniennes avec précision est très difficile, à cause du flou, du fond texturé, de la grande variabilité des images et des structures. C’est

pourquoi nous avons développé un environnement logiciel, AOV, dans lequel l'utilisateur peut garder le contrôle sur le traitement. De plus, notre approche repose essentiellement sur des contours actifs paramétriques, faciles à réinitialiser manuellement. Dans le modèle initial [9], une courbe paramétrique $V(s)$ évolue itérativement vers les bords de l'objet à segmenter via la minimisation d'une fonctionnelle d'énergie $E(V)$. Cependant, cet algorithme est sensible à la position initiale de la courbe, car des minima locaux de $E(V)$ peuvent être atteints au lieu de la position recherchée. Pour surmonter ce problème, deux possibilités sont envisagées : trouver des méthodes robustes d'initialisation automatique, et introduire des connaissances *a priori* dans la fonctionnelle d'énergie pour mieux diriger l'évolution de la courbe [10]. C'est pourquoi nous proposons 1/ d'utiliser l'apprentissage profond pour initialiser nos modèles déformables, puisque cette approche permet de faire face aux variabilités sur les données en matière de qualité d'image et de caractéristiques des vaisseaux, et 2/ de définir de nouvelles fonctionnelles d'énergie intégrant des contraintes structurelles pour rendre l'évolution plus robuste au bruit, au flou et aux gradients élevés dans le fond texturé. De plus, nous proposons deux modes d'usage de AOV : un mode entièrement automatique où les contours actifs sont initialisés à partir du masque binaire calculé par un réseau de neurones convolusionnel (U-Net) [6], et un mode semi-automatique où l'utilisateur indique les branches à segmenter en plaçant quelques points sur leur reflet central.

3.2 Segmentation des branches artérielles

Chaque branche artérielle est représentée par cinq courbes paramétriques : le reflet central V^R , les deux courbes internes qui définissent la lumière, $V^{i_{1,2}}$, et les deux courbes qui délimitent les bords externes des parois artérielles, $V^{e_{1,2}}$. Les contours sont définis par leur distance au reflet central V^R (b , le long de la normale N^R à V^R) :

$$\begin{cases} V^{e_{1,2}} = V^R + b^{e_{1,2}} N^R \\ V_b^{i_{1,2}} = V^R + b^{i_{1,2}} N^R \end{cases} \quad \begin{aligned} b^{i_1}, b^{e_1} &> 0 \\ b^{i_2}, b^{e_2} &< 0 \end{aligned}$$

Nous avons amélioré nos précédents modèles [4][10] en introduisant dans la fonctionnelle d'énergie plus de couplages entre les quatre bords des parois. Le modèle générique est défini par :

$$E\{b^i|V^R, b^k, b^l\} = \int_0^1 P(V^R(s), b^i(s)) + \frac{\varphi}{2}(b^i'(s))^2 + \frac{\rho}{2}(b^i(s) - b^k(s))^2 + \frac{\delta}{2}(b^i'(s) - b^l'(s))^2 ds \quad (4)$$

La courbe qui évolue est V^i tandis que les courbes V^R , V^k et V^l sont fixes. Le premier terme est le potentiel image [11] pour attirer la courbe vers les forts gradients de l'image. Les trois autres termes sont des termes de régularisation qui expriment des contraintes structurelles, dans l'ordre : V^i doit rester

approximativement parallèle à V^R puisque la dérivée première au carré de la distance b^i est minimisée, V^i et V^k sont proches, V^i et V^l sont approximativement parallèles. Les paramètres φ , ρ et δ pondèrent l'importance relative des trois contraintes.

Pour la segmentation des bords internes $i_{1,2}$ de chaque branche, on exploite la symétrie par rapport au reflet central et on minimise :

$$E\{b^{i_1}|V^R, -b^{i_2}, -b^{i_2}\} + E\{b^{i_2}|V^R, -b^{i_1}, -b^{i_1}\} \quad (5)$$

Le paramètre ρ impose une certaine symétrie par rapport à la ligne centrale V^R , tandis que le paramètre δ incite les deux courbes opposées à prendre des formes similaires. Expérimentalement, la stratégie suivante s'est avérée très efficace : on impose des contraintes structurelles fortes durant les premières itérations de l'algorithme de minimisation (valeurs élevées des paramètres), puis on les relâche pour laisser les courbes s'ajuster plus finement. Un processus similaire est appliqué pour les contours externes $e_{1,2}$, initialisés à partir des contours internes. Cette fois, on minimise :

$$E\{b^{e_1}|V^R, -b^{e_2}, b^{i_1}\} + E\{b^{e_2}|V^R, -b^{e_1}, b^{i_2}\} \quad (6)$$

De même, cela impose une certaine symétrie des bords externes par rapport à la ligne centrale et un parallélisme des courbes délimitant la paroi artérielle. On applique une stratégie de paramétrisation similaire à celle décrite précédemment. On a alors obtenu la segmentation des branches artérielles de la bifurcation (Fig. 2c).

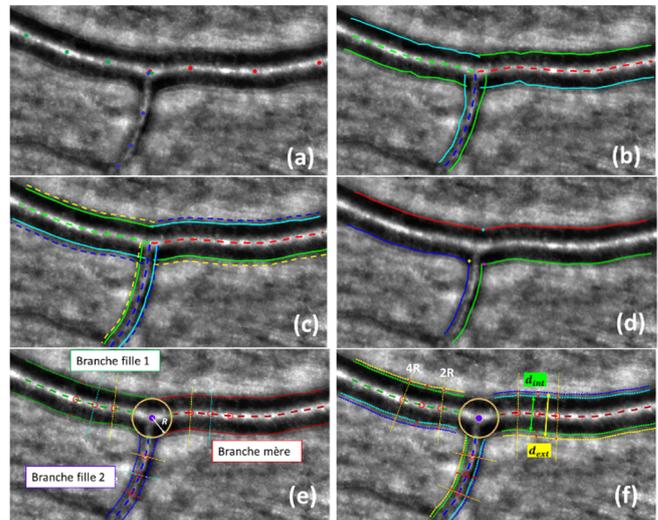
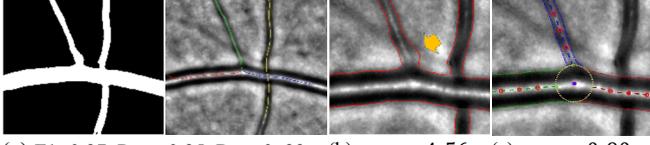


Figure 2 : Principales étapes de segmentation.

Dans le mode automatique de AOV, le masque binaire en sortie du U-Net [6] correspond à la lumière de tous les vaisseaux présents. On extrait la structure de l'arbre vasculaire par analyse du squelette de ce masque, on affine les reflets centraux grâce à un modèle classique [9] de contour actif appliqué sur une image transformée par chapeau haut-de-forme (différence entre l'image et son ouverture par un élément structurant adapté) [4] (Fig. 3a). On initialise les contours internes sur les bords du masque (Fig. 3b) et on applique l'équation (5) pour affiner la segmentation (Fig. 3c). En mode semi-automatique, on initialise les

reflets centraux grâce aux points définis manuellement (Fig. 2a), puis les courbes internes sur des critères locaux de luminance et de gradient (Fig. 2b). Le reste de la segmentation est identique dans les deux modes.



(a) F1=0,97, Prec=0,95, Rap=0,99 (b) mse = 4,56 (c) mse = 0,90
Figure 3 : Segmentation automatique de la lumière.

3.3 Segmentation de la bifurcation

La segmentation des branches ne donne pas un résultat précis à l'endroit de la bifurcation (Fig. 2c). Ainsi on réorganise les bords internes en trois courbes (Fig. 2d) et on applique un nouveau modèle de contour actif [5], pour affiner la segmentation et s'assurer que les contours convergent précisément vers la paroi interne des vaisseaux (Fig. 2e, Fig. 3c).

3.4 Calcul des biomarqueurs

De la segmentation, on estime la position et le rayon R du plus grand cercle inscrit dans la bifurcation. Chaque diamètre interne $d_{0,1,2}$ est estimé par la valeur médiane des mesures locales faites sur un segment de longueur R (Fig. 2e) ; $2R$ pour d_{int} et d_{ext} (Fig. 2f). Les valeurs des biomarqueurs sont alors calculées.

3.5 Supervision

L'utilisateur peut vérifier les résultats de segmentation des branches artérielles. S'il n'est pas satisfait, il réinitialise les modèles en plaçant quelques points sur les interfaces à corriger, puis relance les modèles décrits par les équations (5) ou (6). Ainsi, le résultat est toujours issu de la minimisation du même critère, ce qui assure une bonne reproductibilité. Les étapes de raffinement à la bifurcation et de calcul des biomarqueurs sont toujours automatiques.

4 Robustesse des biomarqueurs

Des erreurs de segmentation induisent des erreurs d'estimation de diamètres et donc des imprécisions sur les biomarqueurs. Nous essayons de les quantifier, afin de donner un intervalle d'erreur pour chaque mesure. Notons $a = d_1/d_0$, $b = d_2/d_0$ les diamètres normalisés. L'exposant de jonction (équation 1), solution de $a^x + b^x - 1 = 0$, a de très mauvaises propriétés, la pente de la fonction $x = R(a, b)$ correspondante étant très forte pour les valeurs usuelles de a et b . En ce qui concerne β_{dev} (équation 2), nous pouvons analyser la fonction $\beta_{dev}(d_0, d_1, d_2)$ mathématiquement. Selon [12], nous définissons l'incertitude composée sur la mesure de β_{dev} comme l'écart-type des erreurs de mesures $\varepsilon_{\beta_{dev}}$:

$$\varepsilon_{\beta_{dev}} = \sum_{i=0}^2 \left(\frac{\partial \beta_{dev}}{\partial d_i} (d_0, d_1, d_2) \right) \varepsilon_{d_i} \quad (7)$$

où ε_{d_i} représente l'erreur sur le diamètre d_i .

En supposant que les erreurs de mesure sur les trois diamètres sont indépendantes et de même écart-type σ_{ε_d} , on peut calculer l'incertitude de mesure sur β_{dev} :

$$u(\beta_{dev}) = \sigma_{\varepsilon_d} \sqrt{\sum_{i=0}^2 \left(\frac{\partial \beta_{dev}}{\partial d_i} (d_0, d_1, d_2) \right)^2} \quad (8)$$

$$\text{avec} \begin{cases} \frac{\partial \beta_{dev}}{\partial d_0} (d_0, d_1, d_2) = \frac{1}{d_0} [-2a^2(1 + \lambda^2)] \\ \frac{\partial \beta_{dev}}{\partial d_1} (d_0, d_1, d_2) = \frac{1}{d_0} \left[2a + \frac{2}{a} \lambda^2 \frac{(1-\lambda)}{(1+\lambda^3)^{\frac{5}{3}}} \right] \\ \frac{\partial \beta_{dev}}{\partial d_2} (d_0, d_1, d_2) = \frac{1}{d_0} \left[2\lambda a - \frac{2}{a} \lambda \frac{(1-\lambda)}{(1+\lambda^3)^{\frac{5}{3}}} \right] \end{cases}$$

Nous avons vérifié ce modèle sur une base de données de 268 bifurcations. Nous avons supposé que les diamètres mesurés sont exacts et nous avons ajouté des erreurs de mesure ε_{d_i} uniformément distribuées sur $[-1,1]$ pixel ($\sigma_{\varepsilon_d} = \sqrt{1/3}$). Pour chaque bifurcation, nous avons mesuré l'écart-type des erreurs résultantes $\varepsilon_{\beta_{dev}}$ et nous avons calculé l'incertitude par l'équation (8). La fig. 4a montre que les deux courbes coïncident.

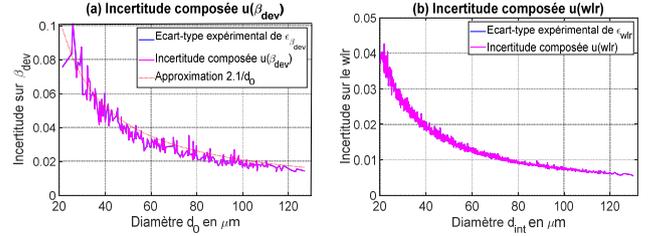


Figure 4 : Sensibilité aux erreurs d'estimation de diamètres (distribution uniforme sur $[-1,1]$).

Nous avons aussi établi expérimentalement que l'intervalle d'erreur élargi est de l'ordre de $\pm 3 u(\beta_{dev})$. Les petites artères ($d_0 < 60 \mu m$) sont beaucoup plus sensibles aux erreurs sur les diamètres (variation $\propto 1/d_0$). Enfin, la résolution des images est cruciale : l'incertitude augmente d'un facteur 10 si l'on travaille en imagerie SLO (Fig.1a) et non en AO (Fig.1b), démontrant l'importance de la haute résolution.

La même étude a été menée pour le wlr (Fig. 4b) :

$$u(wlr) = \frac{\sigma_{\varepsilon_d}}{d_{int}} \sqrt{\left(\frac{d_{ext}}{d_{int}} \right)^2 + 1} \quad (9)$$

Ce biomarqueur est robuste pour $d_{int} \geq 70 \mu m$, avec une erreur de mesure inférieure à 10% en OA. Pour $d_{int} = 20 \mu m$, l'erreur maximale est de l'ordre de 30%.

5 Expérimentations

Nous avons mené une étude expérimentale sur une base de données de 34 images segmentées par deux experts avec AOV dans le mode semi-automatique sous supervision (Tab. 1). Les experts ont validé les mesures qu'ils jugeaient possibles compte tenu de la qualité de l'image à l'endroit de la mesure, et rejeté les autres. La deuxième colonne du tableau indique le nombre de cas pour lesquels les deux experts s'accordent à juger la mesure possible. Les colonnes 3 et 4 montrent les statistiques sur les mesures, et la dernière colonne

l'écart de mesure résultant des segmentations des deux experts. On peut observer un très bon accord sur toutes les mesures de diamètres internes et de biomarqueurs de bifurcation. La différence est plus marquée pour les diamètres externes, les bords externes étant moins contrastés, mais la mesure finale du wlr est très robuste. Les défocalisations locales dans les images d'OA constituent la limite la plus importante.

Tab. 1 : Analyse inter-experts (34 bifurcations)

| Mesure | # | Intervalle ⁽¹⁾ | Stats ⁽¹⁾ | Ecart δ ⁽²⁾ |
|---|----|---------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Caractérisation des bifurcations artérielles | | | | |
| d_0, d_1, d_2 | 86 | [22,66 , 150,07] | 63,91 \pm 29,47 | 0,11 \pm 1,57 |
| x | 20 | [1,88 , 4,95] | 3,23 \pm 0,94 | -0,01 \pm 0,36 |
| β_{dev} | 22 | [-0,27 , 0,23] | 0,02 \pm 0,13 | 0,00 \pm 0,04 |
| Caractérisation des parois artérielles | | | | |
| d_{int} | 55 | [24,72 , 130,13] | 63,49 \pm 27,25 | 0,04 \pm 1,31 |
| d_{ext} | 55 | [38,92 , 152,44] | 84,35 \pm 35,12 | 0,21 \pm 2,70 |
| e | 55 | [4,31 , 24,57] | 4,31 \pm 24,57 | 0,32 \pm 1,68 |
| wlr | 55 | [0,14 , 0,65] | 0,34 \pm 0,10 | 0,00 \pm 0,07 |

Valeurs de diamètres exprimées en μm ⁽¹⁾ ou en pixel⁽²⁾.

Dans un second temps, nous avons considéré une base de 141 images segmentées par l'expert 1 en mode semi-automatique sous supervision, et nous avons utilisé ces segmentations comme référence pour évaluer les différentes étapes des modes automatique et semi-automatique sans supervision (Tab. 2).

Tab. 2. Performances de AOV en mode automatique et semi-automatique sans supervision (141 images).

| | mse ^(a) | δd_0 ^(a) | δd_1 ^(a) | δd_2 ^(a) |
|-------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| U-Net | 3,00 \pm 2,30 | -1,43 \pm 3,26 | -0,68 \pm 2,93 | 1,71 \pm 4,73 |
| Auto. | 1,75 \pm 1,24 | -0,30 \pm 1,98 | -0,20 \pm 2,25 | 1,07 \pm 3,97 |
| Semi-auto. | 1,87 \pm 1,85 | -0,15 \pm 2,10 | 0,22 \pm 2,76 | 2,71 \pm 7,20 |
| | $\delta \beta_{dev}$ | δx | δwlr | |
| U-Net | 0,06 \pm 0,13 | 1,13 \pm 2,46 | - | |
| Auto. | 0,01 \pm 0,08 | -0,13 \pm 2,11 | -0,001 \pm 0,086 | |
| Semi-auto. | 0,03 \pm 0,12 | -0,15 \pm 2,25 | -0,004 \pm 0,091 | |

^(a) Mesures de diamètres et de distances exprimées en pixels.

Les segmentations sont évaluées sur un disque de rayon $3R$ centré sur la bifurcation. Concernant les masques binaires extraits du U-Net, nous obtenons un score $F1 = 0,98 \pm 0,02$ (rappel $0,97 \pm 0,02$, précision $0,98 \pm 0,03$). Mais dans 9% des cas, le mode automatique échoue car on n'a pas obtenu une composante connexe de la bifurcation. De plus, la précision sur les bords n'est pas toujours suffisante (Fig. 3b). Ainsi, le MSE calculé sur les interfaces internes passe de $3,00 \pm 2,30$ à $1,75 \pm 1,24$ après application des contours actifs (équation 5). Les estimations de diamètres sont bonnes, mais l'écart-type est de l'ordre de 3 pixels, un peu supérieur à la variabilité inter-experts, les erreurs les plus importantes étant commises sur les petits vaisseaux. En conséquence, l'écart-type des erreurs de mesure aux bifurcations reste relativement élevé par rapport aux valeurs mesurées, ce qui n'est pas surprenant compte tenu de notre étude sur l'incertitude. Le wlr est en revanche très robuste et précis.

6 Conclusion

AOV constitue un environnement logiciel complet de traitement des images d'OA du réseau vasculaire

rétinien. Les interactions possibles avec l'utilisateur permettent l'exploitation de toute image, quelle que soit sa complexité, dès lors que sa qualité est suffisante. L'avantage du mode semi-automatique est qu'il permet de gérer les cas de croisements artério-veineux complexes, de se focaliser sur une région d'intérêt, et de pallier les cas où le U-Net ne donne pas un masque connexe de la bifurcation. Les segmentations obtenues dans les deux modes d'utilisation sont précises : 70% des branches ne nécessitent aucune correction, avec une erreur de diamètre inférieur au pixel, ce qui allège la tâche de l'expert. Les études théoriques et expérimentales montrent que les biomarqueurs de bifurcation sont très sensibles aux imprécisions de segmentation, surtout pour $d_0 < 70\mu m$. Le wlr est au contraire un biomarqueur très fiable, permettant une interprétation individualisée.

Références

- [1] T. Luo, et al. "Retinal vascular branching in healthy and diabetic subjects." *Investigative ophthalmology & visual science* 58.5 (2017): 2685-2694.
- [2] E. Koch et al. "Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes." *Journal of hypertension* 32.4 (2014): 890.
- [3] S. Arichika, et al. "Comparison of retinal vessel measurements using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography." *Jap. journal of ophthalmology* 60 (2016): 166-171.
- [4] N. Lermé, et al. "A fully automatic method for segmenting retinal artery walls in adaptive optics images." *Pattern Recognition Letters* 72 (2016): 72-81.
- [5] I. Trimeche, et al. "Segmentation of retinal arterial bifurcations in 2D adaptive optics ophthalmoscopy images." *IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, 2019, pp. 1490-1494.
- [6] I. Trimeche, et al. "Fully automatic CNN-based segmentation of retinal bifurcations in 2D adaptive optics ophthalmoscopy images." *IEEE Int. Conf. on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA)*, 2020, pp 1-6.
- [7] Rtx1: <https://www.imagine-eyes.com/products/rtx1/>
- [8] 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 (1926): 207-214.
- [9] M Kass, et al. "Snakes: Active contour models." *Int. journal of computer vision* 1.4 (1988): 321-331.
- [10] F. Rossant, et al. "Parallel Double Snakes. Application to the segmentation of retinal layers in 2D-OCT for pathological subjects." *Pattern Recognition* 48.12 (2015): 3857-3870.
- [11] C. Xu, et al. "Snakes, shapes, and gradient vector flow." *IEEE Trans. on image proc.* 7.3 (1998):359-369.
- [12] H. Castrup. "Estimating and combining uncertainties." 8th Annual ITEA Instrumentation Workshop, Lancaster, CA, USA. 2004.