

Automatisierte Quantifizierung der retinalen Gefäßkrümmung

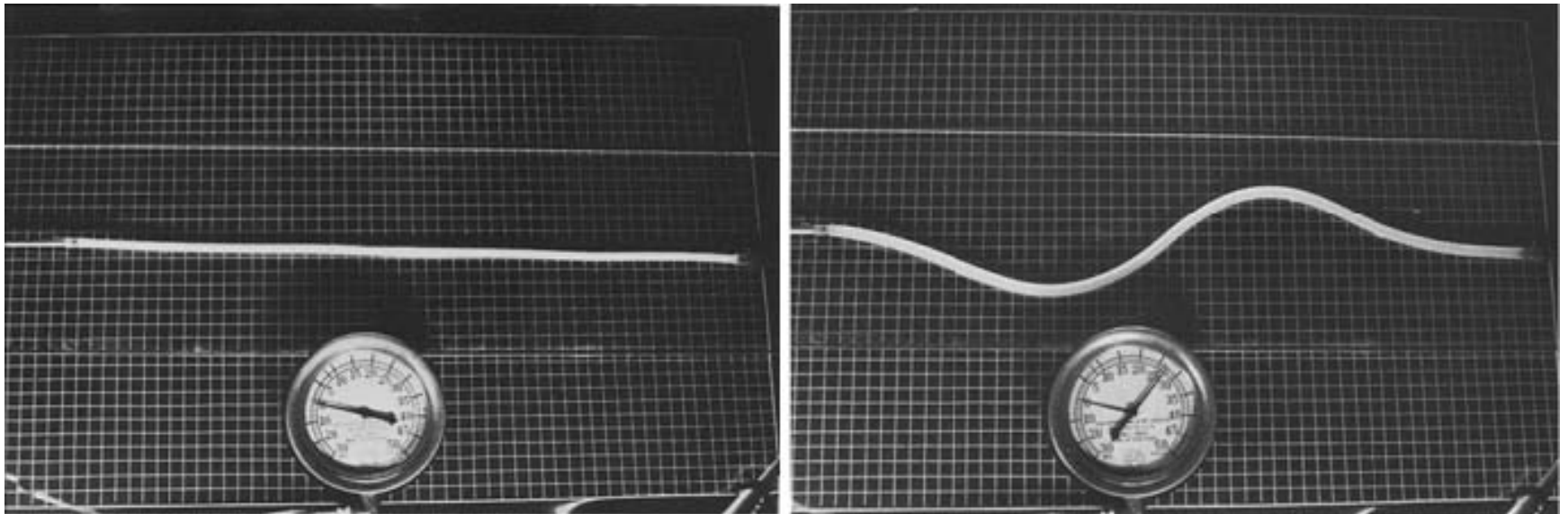


Dennis Toddenroth, Prof. Dr. Hans-Werner Hense

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

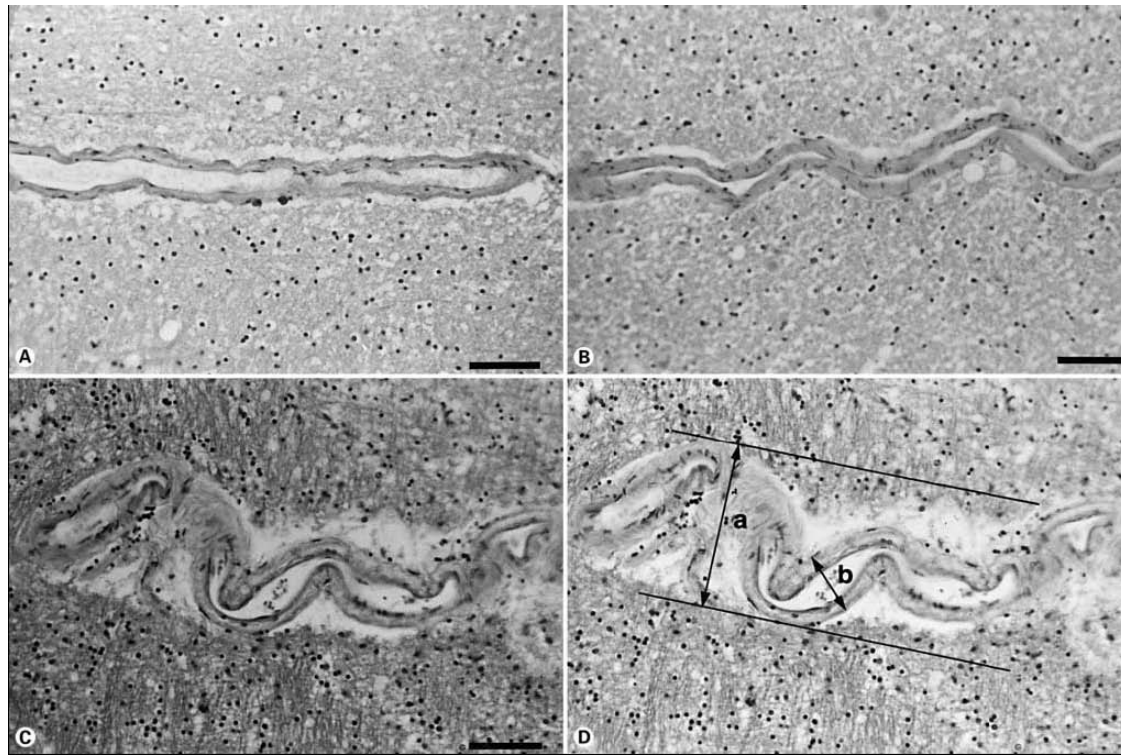
Korreliert die Krümmung retinaler Arterien mit dem Blutdruck?

Elastische Verformung durch transmuralen Druck:



Korreliert die Krümmung retinaler Arterien mit dem Blutdruck?

Intrazerebrale Arteriolenveränderung bei arterieller Hypertonie:



Die Spiegelung des Augenhintergrundes bei arterieller Hypertonie

Hypertensive Retinaveränderungen erlauben Rückschlüsse auf hypertonieassoziierte Hirnläsionen.

Der Wert der Ophthalmoskopie in der Routinediagnostik der Hypertonie ist umstritten (ein signifikanter Zusammenhang konnte für das subjektiv erfasste Vorliegen verstärkter „*Tortuosity*“ nicht nachgewiesen werden).

Problematisch: geringe Sensitivität, grobe ordinalskalierte Quantifizierung und hohe Untersucherabhängigkeit („*A major concern is the large interobserver variability in assessing the retinal photographs.*“).

Ziel: Objektive Quantifizierung der Gefäßkrümmung durch Bildanalyse

„Image Processing may be used to allow the clinician to measure what he/she wants to measure in an image. [...] Image Processing [...] can offer objectivity when subjectivity may be an issue.“

Versuch einer objektiven softwaregestützten Erfassung der Krümmung retinaler Blutgefäße als rationalskaliertes Merkmal

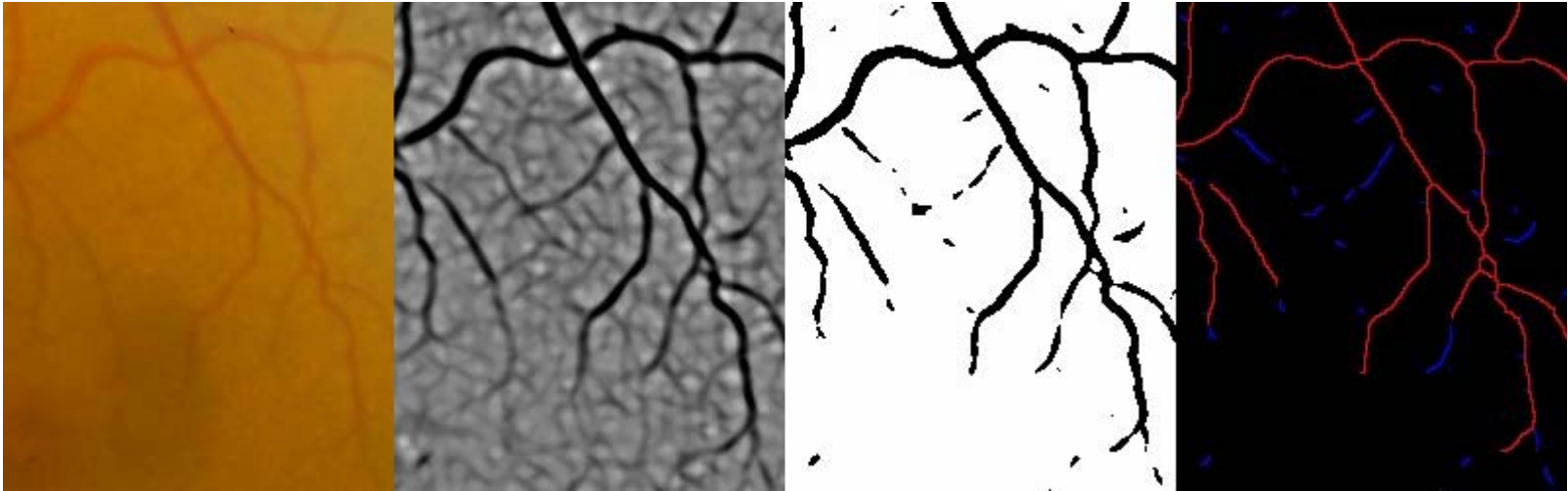
Kein neuer Ansatz: Eine Methode der softwaregestützten Quantifizierung der Gefäßkrümmung wurde in Zusammenhang mit der Retinopathie Frühgeborener beschrieben. Der vorgestellte Algorithmus ist in Teilschritten daran orientiert.

Anwendung der Methode auf Ophthalmoskopien aus der MARS-Studie

Die Methode wird auf Bildmaterial von einem aus den Teilnehmern der MARS-Studie rekrutierten Patientenkollektiv im Alter von 60 bis 80 Jahren angewandt. Ausgewertet wurden Ophthalmoskopien, bei denen während der Befundung keine höhergradigen Pathologien dokumentiert wurden (448 Netzhautabbildungen von n=156 Patienten).

Der Zusammenhang zwischen einerseits den berechneten mittleren Krümmungswerten und andererseits den Blutdruckwerten sowie den HbA1c-Werten (Marker der Erkrankungsschwere bzw. des Therapieerfolges bei Diabetes mellitus, soweit vorliegend) wird überprüft.

Überblick über Verarbeitungsschritte der Gefäßerkennung



von links nach rechts:

- nativer Augenhintergrund
- maximale Flächenkrümmung nach Gauß-Filterung
- nach Binarisierung mit variablem Schwellenwert
- nach Skeleton-Erzeugung und Pruning

Lineare Abbildungsstrukturen entsprechen topografisch Konvexität

In der Höhenstufenrepräsentation der gefilterten Abbildung bilden die Blutgefäße „Bergrücken“, welche nach oben hin konvex sind (vgl. Ridge/Valley-Detektion).

Erfassung der Konvexität als „Gradient der Gradienten“
(Analysis: „Ableitung der Ableitung“)

| | | |
|---|---|----|
| 1 | 0 | -1 |
| 2 | 0 | -2 |
| 1 | 0 | -1 |

| | | | | |
|----|---|---|---|----|
| -1 | 0 | 2 | 0 | -1 |
| -2 | 0 | 4 | 0 | -2 |
| -1 | 0 | 2 | 0 | -1 |

Sobel-Operator zur horizontalen Gradientendetektion (links);
Differenz zweier horizontal verschobener Faltungskerne als
Ausgangspunkt für Experimente (rechts)

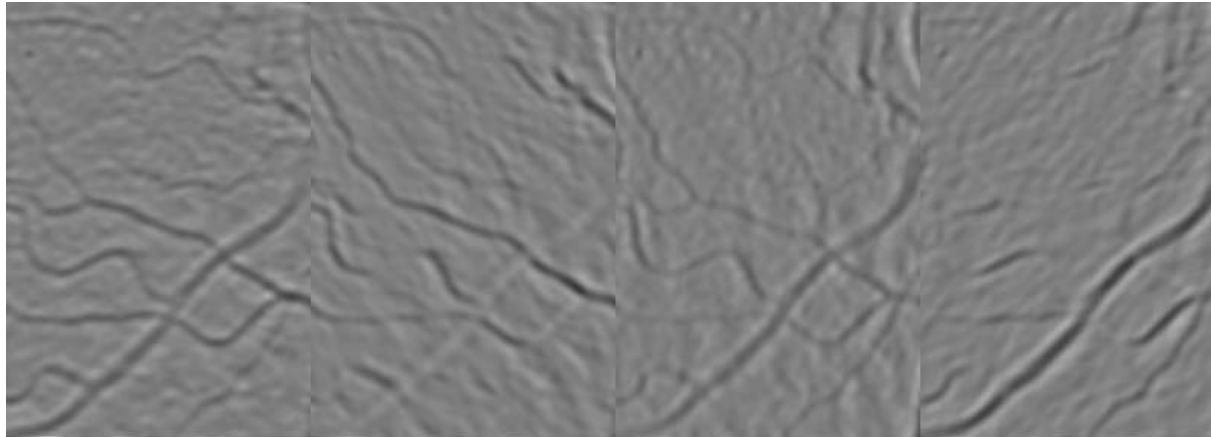
Mittels Operator erfasste Konvexität in vier Richtungen

| | | |
|----|----|----|
| -1 | -2 | -1 |
| 1 | 6 | 1 |
| -1 | -2 | -1 |

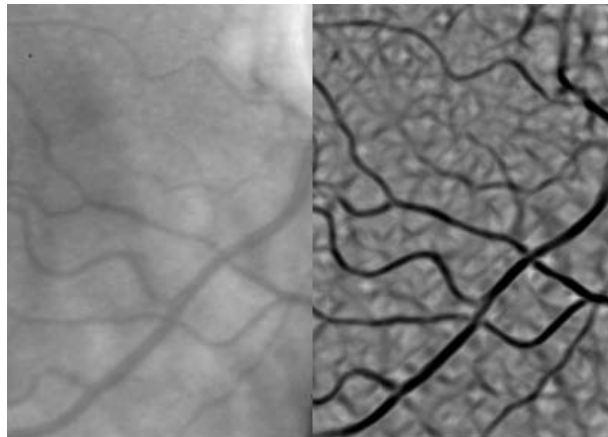
| | | |
|----|----|----|
| 1 | -1 | -2 |
| -1 | 6 | -1 |
| -2 | -1 | 1 |

| | | |
|----|---|----|
| -1 | 1 | -1 |
| -2 | 6 | -2 |
| -1 | 1 | -1 |

| | | |
|----|----|----|
| -2 | -1 | 1 |
| -1 | 6 | -1 |
| 1 | -1 | -2 |



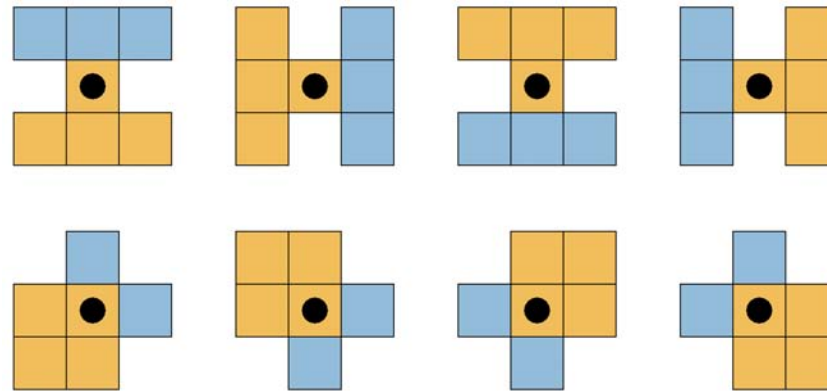
vor Gauß-Filterung



Maximum der
Operatorausgaben

Skelettierung durch Hit-or-Miss-Transformation

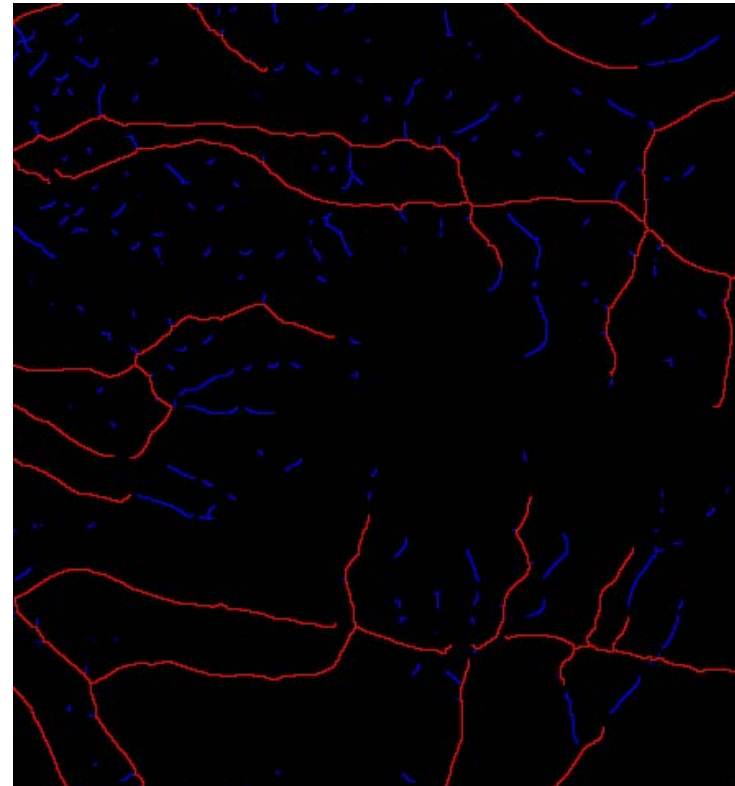
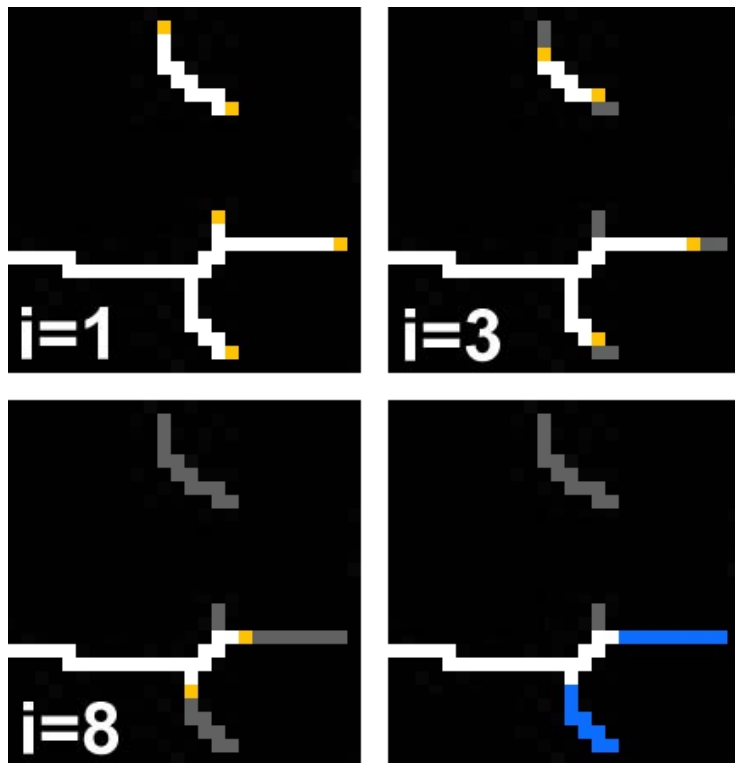
Nach Binarisierung werden die Gefäßverläufe auf eine Dicke von einem Pixel verdünnt (Skelettierung durch Homotopic Thinning). Anschließend können Aufzweigungen und Überkreuzungen leichter identifiziert werden.



Hit-or-Miss-Operatoren „nagen“ bis zum Eintritt von Stabilität unter Erhalt der Gefäßkontinuität an randständigen Skelettpixeln. Resultat ist ein vierfach verbundenes Skeleton.

Verkürzungsfreies Pruning

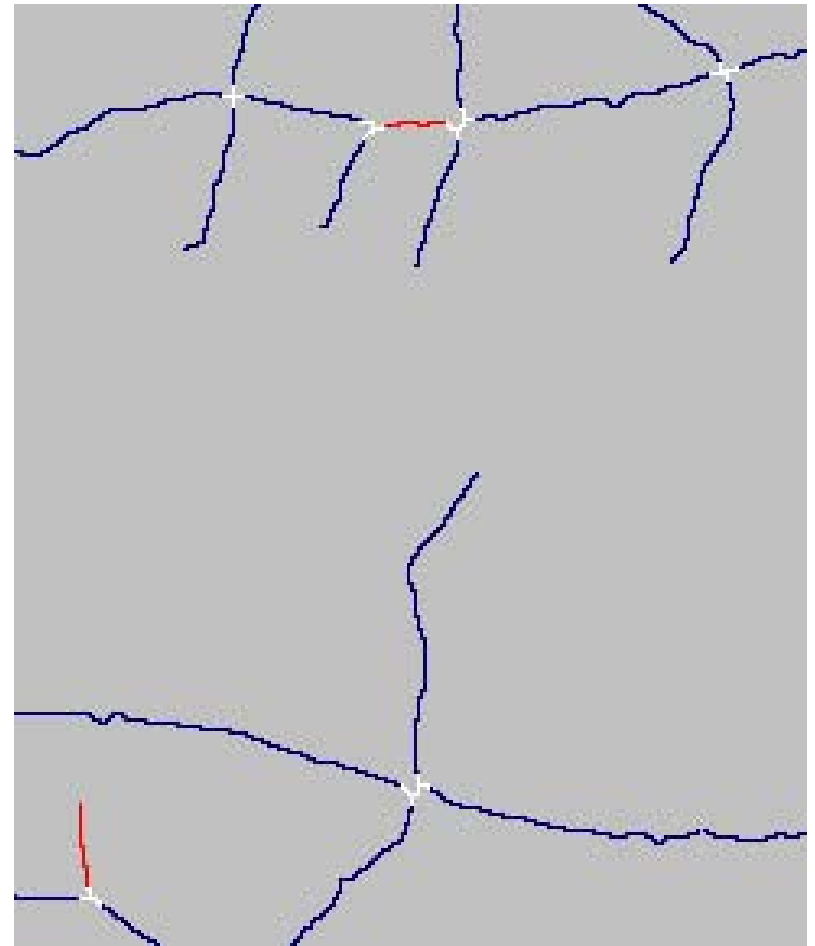
Das Skeleton enthält auch aus wenigen Pixeln bestehende Abschnitte (durch Signalrauschen und Auflösungsgrenze). Ziel: Beschränkung auf Abschnitte mit Mindestgröße ohne Gefäßverkürzung. Im letzten Iterationsschritt eliminierte Skelettpixel dienen als Ausgangspunkte der Rekonstruktion.



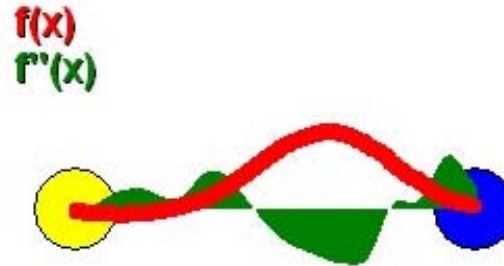
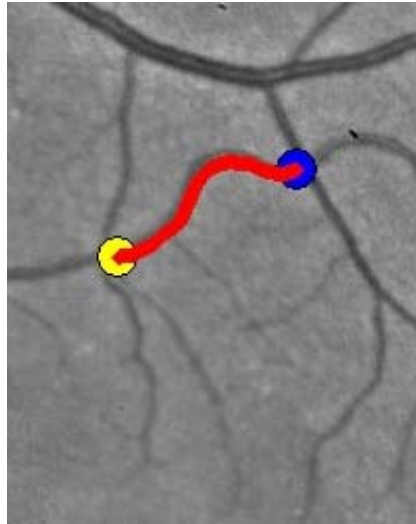
Separierung kreuzungsfreier Gefäßabschnitte

Pixel werden aus dem Skeleton entfernt nach Erkennung von Kreuzungen oder Abzweigungen (weiß) und durch ein anschließendes Pruning (rot).

Die verbleibenden blauen Skelettanteile repräsentieren unverzweigte Gefäßabschnitte.



Funktionsapproximation und Berechnung der zweiten Ableitung



Die Pixelkoordinaten der unverzweigten Skelettabschnitte werden durch Translation und Rotation abgebildet, so dass die beiden Endpunkte auf der x -Achse zu liegen kommen. Aus diesen Stützpunkten wird eine Gefäßverlauf-repräsentierende Funktion interpoliert (rot). Die Krümmung eines Gefäßabschnittes wird berechnet als der Median der Absolutwerte der zweiten Ableitung für mehrere x -Werte.

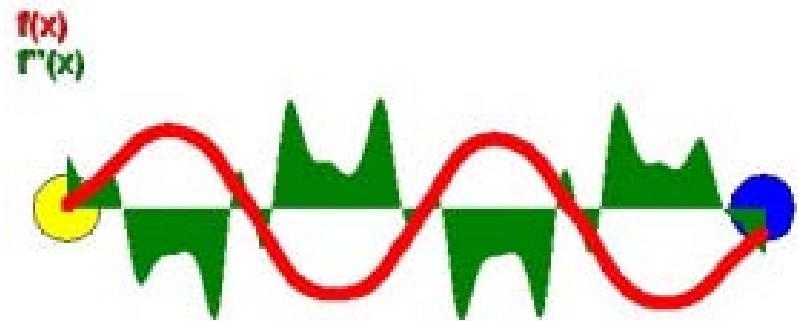
Probleme der Krümmungserfassung

Eine Klassifikation nach Arterien und Venen findet nicht statt.

Mäandernde Gefäßverläufe können durch eine rechtseindeutige Funktion nicht abgebildet werden (bei korrekt erkannten Gefäßen selten). Bei hoher Steigung wird ein durch die Interpolation verursachter Glättungseffekt sichtbar. In diesen Fällen bildet die angenäherte Funktion den Gefäßverlauf nur schlecht ab.

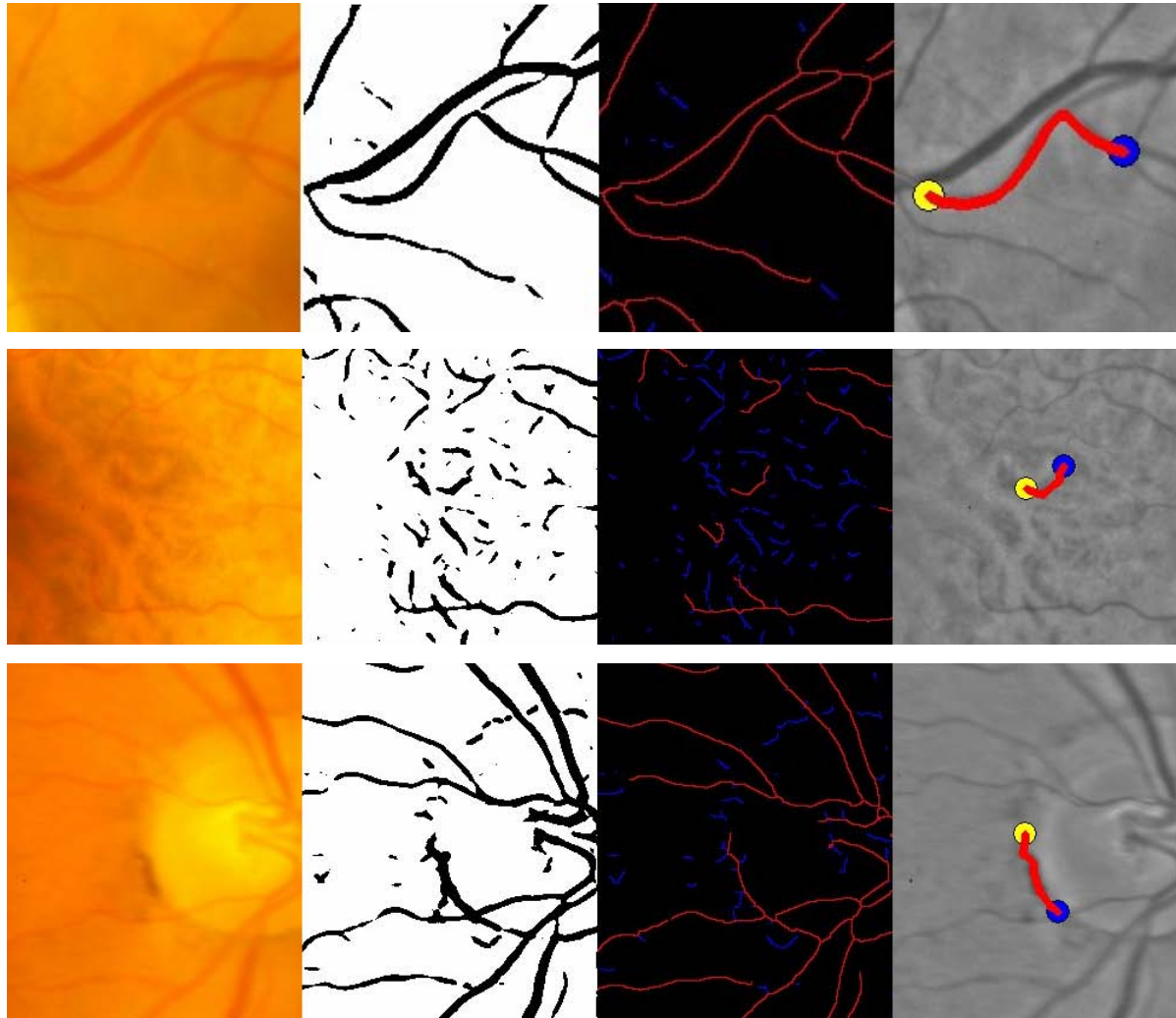


Phantom



Auswertung

Gelegentliche Fehlsegmentierungen



(Gefäßerkennung subjektiv insgesamt zufriedenstellend)

Überprüfung des Zusammenhanges mit klinischen Daten

Die Korrelation der je Auge gemittelten Krümmungswerte zwischen linkem und rechtem Auge betrug 0,56.

Es zeigte sich ein schwacher linearer Zusammenhang zwischen den aus beiden Augen gemittelten Krümmungswerten und den systolischen bzw. diastolischen Blutdruckwerten ($R=0,11$ bzw. $R=0,06$; jeweils nicht signifikant).

Für 145 der 156 Patienten lagen HbA1c-Werte vor, welche ebenfalls leichtgradig mit den gemittelten Krümmungswerten korrelierten ($R=0,08$; nicht signifikant).

Interpretation

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den berechneten Krümmungswerten und den klinischen Parametern „Blutdruck“ und „HbA1c“ kann nicht nachgewiesen werden. Aufgrund potentieller methodischer Schwächen und einer nur mäßigen Blutdruckvarianz im untersuchten Kollektiv erscheint ein Nachweis in weiteren Untersuchungen nicht ausgeschlossen.

Die stärkere Korrelation der Krümmungswerte innerhalb eines Augenpaares weist auf mögliche weitere Einflussgrößen hin. Hier könnten retinale Pigmentunregelmäßigkeiten, der Bildausschnitt (Papillenposition) oder noch unbekanntere Faktoren eine Rolle spielen.

Ausblick

Zu den Ansätzen potentieller methodischer Verbesserungen gehören eine Steigerung der Robustheit gegenüber unregelmäßigem Retinapigment sowie eine automatisierte Klassifikation nach Arterien und Venen.

Unterschiedliche Krümmungsdefinitionen sollten systematisch überprüft werden (Expertenmeinung als alleiniger Goldstandard fraglich).

Insbesondere die kombinierte vollautomatische Erfassung mehrerer Retinamerkmale wie das Verhältnis von Arterien- und Venendurchmesser birgt das Potential einer diagnostischen oder prognostischen Nutzbarkeit.

Literatur

- J A Kylstra, T Wierzbicki, M L Wolbarsht, M B Landers, and E Stefansson. The relationship between retinal vessel tortuosity, diameter, and transmural pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 224(5):477-480, 1986.
- M Hiroki, K Miyashita, and M Oda. Tortuosity of the white matter medullary arterioles is related to the severity of hypertension. *Cerebrovasc Dis*, 13(4):242-250, 2002.
- V I Kwa, J J van der Sande, J Stam, N Tijmes, and J L Vrooland. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology*, 59(10):1536-1540, Nov 2002.
- B J van den Born, C A Hulsman, J B Hoekstra, R O Schlingemann, and G A van Montfrans. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ*, 331(7508):73-73, Jul 2005.
- M Petrou. Image Processing for Medicine. In 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), 2005.
- C Heneghan, J Flynn, M O'Keefe, and M Cahill. Characterization of changes in blood vessel width and tortuosity in retinopathy of prematurity using image analysis. *Med Image Anal*, 6(4):407-429, Dec 2002.
- A Wachter, Y Sun, B Dasch, K Krause, D Pauleikhoff, and H W Hense. Münster age and retina study (MARS). Association between risk factors for arteriosclerosis and age-related macular degeneration. *Ophthalmologe*, 101(1):50-53, Jan 2004.
- X Jiang. Folien zur Vorlesung Mustererkennung im Sommersemester 2005 der WWU. <http://cvpr.uni-muenster.de/teaching/ws05/bildanalyseWS05/script/BA-Kap05-3.pdf>
- P Soille. *Morphological Image Analysis. Principles and Applications*. Springer, Berlin Heidelberg, 1999.
- L D Hubbard, R J Brothers, WN King, L X Clegg, R Klein, L S Cooper, A R Sharrett, M D Davis, and J Cai. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*, 106(12):2269-2280, Dec 1999.