

基于超高分辨率 OCT 图像的视网膜层状结构研究

徐肃仲, 黄胜海, 马庆凯, 朱德喜, 沈梅晓

作者单位: (325027) 中国浙江省温州市, 温州医科大学眼视光学院

作者简介: 徐肃仲, 毕业于温州医科大学眼视光专业, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼前后段 OCT 的临床应用及视光学方面。

通讯作者: 沈梅晓, 毕业于温州医科大学眼科学专业, 博士, 讲师, 研究方向: 眼前段及眼后段 OCT 技术的研发及临床应用。

shenmxiao7@hotmail.com

收稿日期: 2014-04-10 修回日期: 2014-07-14

Study on intra-retinal layers imaged with ultra-high resolution optical coherence tomography

Su-Zhong Xu, Sheng-Hai Huang, Qing-Kai Ma, De-Xi Zhu, Mei-Xiao Shen

School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Mei-Xiao Shen. School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, Zhejiang Province, China. shenmxiao7@hotmail.com

Received: 2014-04-10 Accepted: 2014-07-14

Abstract

• To evaluate the automated segmentation algorithm for detection of intra-retinal layers to process images obtained from ultra-high resolution optical coherence tomography (OCT). Graph theory and the shortest path search based on dynamic programming were applied to automatically segment the 8 intra-retinal layers. We experimentally verified the accuracy and reliability of the algorithm. The results showed that the intra-retinal layer boundaries between automated and manual segmentations matched well. The algorithm successfully segmented the intra-retinal layers in glaucoma, high myopia, and retinitis pigmentosa patients. The proposed automatic segmentation for intra-retinal layers provides a promising tool for quantitative analysis in clinical diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: optical coherence tomography images; intra-retinal layers; image segmentation; shortest path

Citation: Xu SZ, Huang SH, Ma QK, et al. Study on intra-retinal layers imaged with ultra-high resolution optical coherence tomography. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(8):1494-1497

摘要

基于超高分辨率光学相干断层扫描(OCT)图像提出了视网膜层次自动分割的方法。利用图论和基于动态规划的

最短路径算法, 自动寻找出准确的视网膜八层结构, 验证了算法的准确性和可靠性。自动和手动探测视网膜各层边界的结果具有较强的可比性, 同时此算法适用于青光眼、高度近视眼、视网膜色素变性等患者黄斑区视网膜层状结构的分割。视网膜层状结构自动分割方法为临床诊断和治疗提供了定量分析的工具。

关键词: 光学相干层析图像; 视网膜层状结构; 图像分割; 最短路径

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.35

引用: 徐肃仲, 黄胜海, 马庆凯, 等. 基于超高分辨率 OCT 图像的视网膜层状结构研究. *国际眼科杂志* 2014;14(8):1494-1497

0 引言

光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)技术是近十余年迅速发展起来一种新的高分辨率医学图像成像技术, 能非侵入、无接触地对活体内部进行形态学检测^[1,2], 获得生物组织内部微结构的横断面图像, 已经在许多专业领域中获得应用, 尤其是眼科的应用最为成功。目前出现的频域 OCT 可以达到 3~7 μm 的轴向分辨率, 使得视网膜 10 层结构可以清晰显示, 同时扫描速度的提高减少了由于眼球移动产生伪迹而造成的显示图片与本身结构的不同, 扫描图像清晰, 以至于诸如小血管、感光细胞内外节分界都变得清晰可见, 目前许多研究表明视网膜各层结构的变化与许多疾病的进展有关。最初视网膜分层的算法都是基于图片本身强度的变化^[3-5], 这些算法缺点是要求视网膜层次都必须具有较强的强度(如感光细胞层和色素上皮层)或者边缘具有较大的对比度(如内界膜), 但是对于其他变化不明显的层次(如内丛状层和内核层之间的边界)探测都不是很理想, 存在较多的错误。本文提出一种新的基于图论和动态规划的最短路径算法, 能够快速探测出视网膜的 8 层结构, 并根据内界膜边界特征进行配准, 实现对视网膜各层厚度的三维重建, 并通过实验对该算法进行了验证。

1 视网膜超高分辨率 OCT 图像的获取

图 1 为视网膜超高分辨率 OCT (ultra-high resolution, UHR-OCT) 图像, 该图像由实验室自行搭建的超高分辨率 OCT 系统获取。该系统成像原理及性能在之前发表的文献中已报道^[6,7], 在本文中简单描述如下, 中心波长为 840nm, 带宽为 100nm 的光源, 设置扫描的速度为 24000A/s, 扫描的范围达到 15°~20°, 在眼睛上汇聚光线的能量为 750 μW , 放射状扫描可以在 3s 内获得 32 幅围绕黄斑中心凹的图片。每一幅图片宽度为 1365 个像素(2mm), 深度为 2048 个像素(8mm), 即横向的分辨率可以达到 3.9 μm /像素点, 纵向的分辨率可以达到 1.5 μm /像素点。

2 视网膜 OCT 图像的分层算法

整个视网膜分层算法(图 2)的流程大致分为轴向梯度图像的获取和利用最短路算法寻找边界。在读入原始的图片后,首先对图片进行简单的平滑,然后得到轴向梯度图像,利用基于图像强度的方法寻找出近似的内界膜层和视网膜色素上皮层,然后在这两层的基础上,通过对每条边界给予一定条件的限制,从而在前一次探测的边界基础上,依次找出各条边界。

2.1 视网膜层状结构的分割 从组织病理切片上,视网膜可分成 10 层,而视网膜 OCT 图像上个别层次之间的难以分辨,本研究探测出了 8 层视网膜的结构。依次如图 3 所示,内界膜(internal limiting membrane, ILM)、神经纤维层(nerve fiber layer, NFL)、神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)和内丛状层(inner plexiform layer, IPL)、内核层(inner nuclear layer, INL)、外丛状层(outer plexiform layer, OPL)、外核层(outer nuclear layer, ONL)、外界膜(external limiting membrane, ELM)、感光细胞层内节(photoreceptor inner segment, IS)、感光细胞层外节(photoreceptor outer segment, OS)、视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)。其中 ILM, ELM 没有厚度, IS, OS 层在组织病理切片上合称为感光细胞层,图 3 中所示的 Choroid 为脉络膜。

本文采用基于图论和动态规划的最短路径算法理论来处理视网膜层次分割^[8]。根据图像性质,关于边的权重表示两个节点之间的长度,对于两个更亮的像素点之间的区域,更有可能是需要寻找的边界,它们之间的长度应该越短,即权重应该越小,因此我们采用如下权重表达式:

$$w_{ab} = 2 - w_a - w_b + w_{\min} \quad \text{公式 1}$$

其中 w_{ab} 表示节点 a 与节点 b 之间的权重, w_a 表示梯度图像 a 点亮度值, w_b 表示梯度图像 b 点的亮度值, w_{\min} 为极小值。 w_a 和 w_b 取值 0 ~ 1, w_{\min} 取为 1×10^{-5} 。考虑到视网膜 OCT 图像各层的边界都是左右方向相对水平边界,所以在不考虑上下两个节点不存在连接的情况下,可以使用动态规划的优化算法寻找最短路径。我们采用公式 2 的状态转移方程,即表示对于大小为 $m \times n$ 的图片,对于任意一个 i 行 j 列的节点 n_{ij} ,其起点到节点 n_{ij} 之间的最短路径长度 $d_j(i)$,

$$d_j(i) = \min_{i=2 \dots m-1} \left\{ \begin{array}{l} d_{j-1}(i-1) + w(n_{i-1,j-1}, n_{ij}) \\ d_{j-1}(i) + w(n_{i,j-1}, n_{ij}) \\ d_{j-1}(i+1) + w(n_{i+1,j-1}, n_{ij}) \end{array} \right\}, j = 2, 3 \dots n \quad \text{公式 2}$$

其中 $d_j(i)$ 表示起点到 n_{ij} 最短路径的长度,初始化起点到第一列路径的长度均为 w_{\min} , $w(n_{i-1,j-1}, n_{ij})$ 表示节点 $n_{i-1,j}$ 到 n_{ij} 之间的权重,依次从第一列到最后一列,取出最后一列最小值,便可以得到整个图片的最短路径。

最短路径算法根据梯度图像上值的变化寻找两点之间的最短路径,但临床医生判断边界的时候倾向于使用平滑的曲线,所以对分割的曲线进行适当的平滑。本文使用简单移动平均算法对获得曲线进行平滑。

$$y'_i = \frac{y_i + y_{i-1} + \dots + y_{i-n+1}}{n}, i > n \quad \text{公式 3}$$

其中 y_i 为曲线平滑前第 i 列的值, y'_i 为曲线平滑前第 i 列的值。前面 n 个值以相同权重作为第 i 列的新值, n 值取的越大,所取得的曲线更加平滑。根据实验室获得图片的分辨率,本研究取 n 值为 51。根据图 2 所示流程,可以获

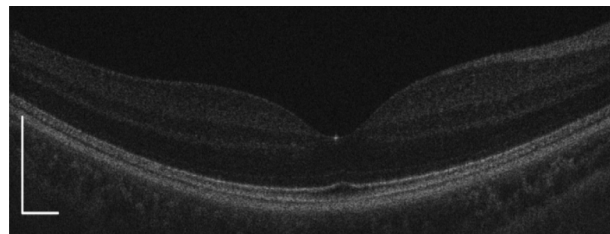


图 1 UHR-OCT 获取横向扫描视网膜黄斑区图像。



图 2 视网膜分层的流程。

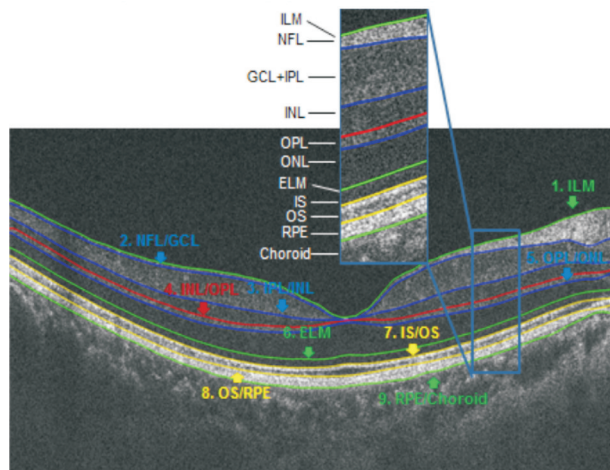


图 3 视网膜十层结构。

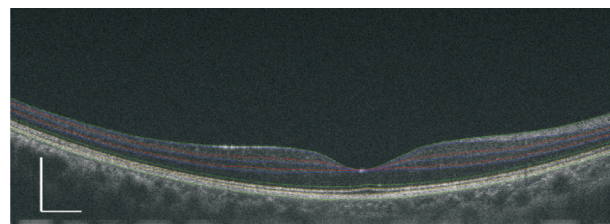


图 4 正常人视网膜 OCT 图像自动分层结果。

得视网膜黄斑区图像(图 1)的各层的分层结果,如图 4 所示。

2.2 厚度三维重建 频域 OCT 图像扫描速度很快,但在拍摄 OCT 的时候人眼仍会有轻微的移动,包括前后左右平移、旋转以及扭曲。相对整个三维扫描所占的时间,每幅 B-Scan 图片的相对很少,可以认为图片的扭曲变化很小,故暂时不予以考虑,主要考虑扫描过程发生的水平、前后的移动及图像的旋转。因而需要对各幅图像进行配准。由于仅使用黄斑中心凹作为特征点进行配准,无法考虑到图像的转动情况,同时图像自身转动也会导致黄斑中心凹位置变得不准确。考虑到黄斑中心处的凹陷近似成圆形,可以近似认为黄斑中心处内界膜的形态保持一定。坐标变换 P 可以表示为:

$$\begin{cases} x' = \cos(\theta)(x - c_x) - \sin(\theta)(y - c_y) + \Delta x \\ y' = \sin(\theta)(x - c_x) + \cos(\theta)(y - c_y) + \Delta y \end{cases} \quad \text{公式 4}$$

其中 (x', y') 为变换后的坐标点, $(\Delta x, \Delta y)$ 为偏移的量, (c_x, c_y) 为旋转中心, θ 为图像 I_i 旋转的角度。参考图像特征与配准图像特征的距离 D 可以表示为:

$$D = \sum_{i=1}^m \sqrt{(x_i - x'_i)^2 + (y_i - y'_i)^2} \quad \text{公式 5}$$

表1 水平扫描方向自动探测和手工判断差异 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

视网膜边界	自动与手工1	自动与手工2	自动与手工3	自动与平均
ILM	2.25±0.70	2.09±0.42	2.49±0.61	2.28±0.51
NFL/GCL	3.79±2.19	2.51±0.98	3.38±1.58	2.79±0.94
IPL/INL	5.65±2.49	4.80±2.59	5.78±2.67	4.31±1.57
INL/OPL	3.83±1.65	3.17±0.86	3.83±1.07	3.61±0.83
OPL/ONL	3.84±1.18	3.74±1.57	3.63±1.54	3.74±1.79
ELM	4.53±1.65	3.04±0.79	3.96±1.19	3.53±0.90
IS/OS	1.63±0.62	1.85±0.40	2.41±0.70	1.96±0.39
OS/RPE	3.60±0.94	3.05±1.04	6.37±1.66	4.34±0.90
RPE/Choroid	2.66±0.67	2.85±0.56	3.84±0.82	2.41±0.37

距离 D 越小,参考图像特征与配准图像特征之间的相似度就越大,即配准参数的值为取得最小的距离值 $\min D$ 时的参数。本研究使用模拟退火的方法求取最优解。图像配准后利用各层边界数据进行线性插值,并进行适当的平滑,以获得整个三维厚度数据。

3 算法可靠性验证

3.1 自动探测与手动探测的比较 利用自动探测的算法分别寻找出10个健康受试者共20只眼睛黄斑区的OCT图像,与手工判断的结果进行比较,图5中显示右眼的横向扫描OCT图像。图中“*”为手工判断的结果,实线为自动判断的结果,可以看到图中自动与手动结果较好的重叠在一起。通过比较自动和手动结果之间的差异,横向扫描的水平方向上1.63~6.37 μm ,各个层次的自动与手动探测边界的 t 值-2.083~2.113, P 值0.067~0.263,说明手动与自动探测边界之间均无统计学差异,说明各层手动与自动探测边界之间均非常好的重叠在一起(表1)。

3.2 算法的可靠性 自动分层算法应用于探测青光眼、高度近视眼、视网膜色素变性患者的眼底黄斑区OCT图像,自动探测及手工判断的结果如下(图6)所示,可以看到两者的结果高度一致,说明算法具有很强的可靠性,适合于不同眼病状态的视网膜图像分层。

3.3 视网膜各层厚度三维重建 图7展示了正常人和青光眼患者视网膜各层进行三维厚度重建结果,分别显示了正常人和青光眼患者的各层的厚度图,以不同的颜色表示厚度,从蓝色到红色依次变厚,右边的颜色条表示对应的厚度值。如图所示,青光眼患者的神经纤维层、神经节细胞层-内丛状层和感光细胞层OS与正常人相比可能较薄。

4 讨论

视网膜成像及视网膜各层细微结构的厚度量化对许多眼底疾病的早期诊断以及疗效监测具有重要的意义。随着OCT硬件技术的快速发展,不断提高的轴向分辨率可以提供更精细的视网膜图像,如Wojtkowski等^[9]研制了分辨率约为2 μm 的眼底UHR-OCT系统。本文研究小组采用自行搭建的3 μm UHR-OCT系统也获得了精细的视网膜图像^[10]。目前商业上已经出现可以获得轴向分辨率达3 μm 的UHR-OCT设备,如Copernicus HR SOCT^[11],尽管这些OCT系统可以获得高清的视网膜图像,但仍缺少可以自动量化视网膜各个亚层次细微结构厚度的图像处理方法,这也在一定程度上限制了UHR-OCT在临床上的应用。在本研究中,我们提出了基于图论和动态规划的最短路径算法,应用于OCT黄斑区视网膜图像,实现视网膜8

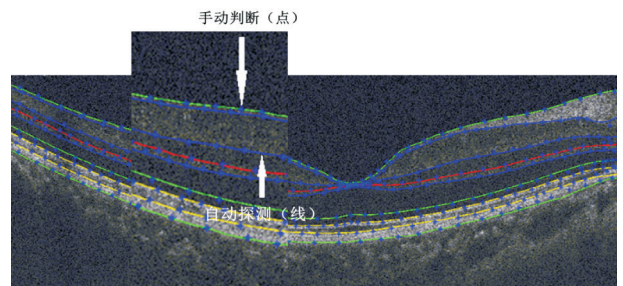


图5 自动和手动结果比较。

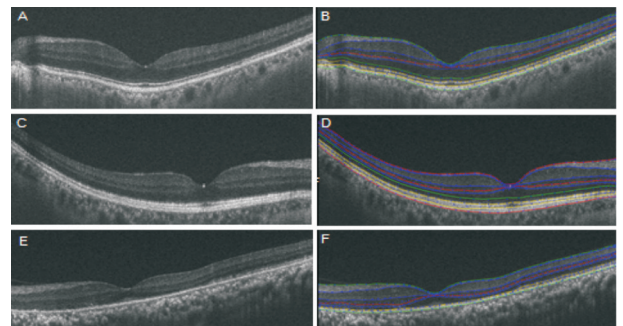


图6 本文提出的自动分割算法对不同疾病的超高分辨率OCT视网膜图像探测结果 A:青光眼;C:高度近视;E:视网膜色素变性(感光细胞层大面积病变);B,D,F:自动分层的结果(彩色线条所示)及手动分层结果(蓝色星号所示),具有高度一致性。

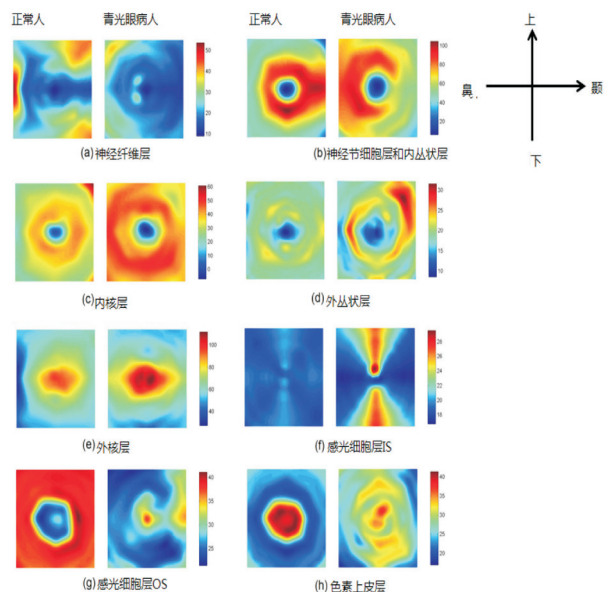


图7 本文所提算法对青光眼患者和正常人的三维厚度重建。

层结构的自动探测。通过自动分层和手工方法获取的边界位置比较和分析,验证了该视网膜细微结构分层方法的准确性。本文结果提示基于最短路径算法的视网膜分层算法在提取视网膜边界信息上就有很强的准确性。

目前在临床上,有些 OCT 设备可以提供黄斑区的 RNFL、GCC 等厚度分析,但提供的结构信息很有限,且很多是基于手动分析。手动分析方法存在一定的主观性、任意性及耗时等局限,而本文所提的自动图像处理方法可以较好地解决这些问题,同时本文采用最短路径的算法,较好地避免了因噪声、血管或和其他因素等导致的因不连续边缘而带来的影响,保证了良好的执行速度和可靠性。我们还提出了利用内界膜黄斑中心凹区域作为特征的配准算法,在分层的基础上实现各层厚度的三维重建。

5 结论

视网膜层状结构自动分割方法为临床诊断和治疗提供了定量分析的工具。本研究提供了客观以及定量分析视网膜细微层状结构的方法,有一定潜力应用于辅助临床诊断或研究中。

参考文献

- 1 Huang D, Swanson EA, Lin CP, *et al.* Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-1181
- 2 黎晓新, 陈玮志. 频域光相干断层扫描: 眼底影像检查技术的新时代. *中华眼底病杂志* 2009;25(3):161-163
- 3 Ishikawa H, Stein DM, Wollstein G, *et al.* Macular segmentation with

- optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):2012-2017
- 4 Cabrera Fernández D, Salinas HM, Puliafito CA. Automated detection of retinal layer structures on optical coherence tomography images. *Optics Express* 2005;13(25):10200-10216
- 5 Chiu SJ, Li XT, Nicholas P, *et al.* Automatic segmentation of seven retinal layers in SDOCT images congruent with expert manual segmentation. *Optics Express* 2010;18(18):19413
- 6 Chen Q, Wang J, Tao A, *et al.* Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):1988-1993
- 7 Wang Y, Jiang H, Shen M, *et al.* Quantitative analysis of the intraretinal layers and optic nerve head using ultra-high resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2012;17(6):0660131
- 8 Shi J, Malik J. Normalized cuts and image segmentation. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2000;22(8):888-905
- 9 Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, *et al.* Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2005;112(10):1734-1746
- 10 Zhu D, Shen M, Jiang H, *et al.* Broadband superluminescent diode-based ultrahigh resolution optical coherence tomography for ophthalmic imaging. *J Biomed Opt* 2011;16(12):126006
- 11 Gonzalez - Meijome JM, Cerviño A, Carracedo G, *et al.* High-resolution spectral domain optical coherence tomography technology for the visualization of contact lens to cornea relationships. *Cornea* 2010;29(12):1359-1367