基于眼球特征提取的甲状腺眼病预测方法研究

丛志洋¹,鲁 婷²,范璟源²,宋雪霏^{3,4},王 慧^{3,4},周 雷^{1*}

1上海理工大学健康科学与工程学院,上海

²上海交通大学医学院,上海

3上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科,上海

4上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室,上海

收稿日期: 2022年9月26日; 录用日期: 2022年12月6日; 发布日期: 2022年12月16日

摘要

目的:眼球突出度的计算对甲状腺相关性眼病(Thyroid-Associated Ophthalmopathy, TAO)诊断非常有 价值,但受限于传统眼球突出度测量工具的缺陷和眼科医生主观上的诊断差异,从CT影像中提取的多种 特征对TAO进行预测可以避免上述误差。方法:使用深度学习方法建立眼球分割模型,从CT影像中分割 出眼球,设计算法进行自动化测量眼球突出度,对眼球分割结果进行影像组学特征提取,利用不同特征 组合对TAO进行预测,并观察比较结果差异。结果:眼球分割模型在测试集上的分割Dice系数为0.935, 使用自动算法测量的眼球突出度与提取的眼球影像组学特征结合共同预测TAO的准确率优于单独使用眼 球突出度或单独使用眼球组学特征对TAO进行预测的准确率。结论:自动化眼球突出度测量与影像组学 特征结合高于单项指标预测效能,基于眼球影像特征提取对预测TAO的结果证明CT影像上不能被眼科医 生直接发现的影像组学特征信息对预测结果有正面作用。

关键词

甲状腺眼病,深度学习,CT影像,眼球突出度,影像组学特征

Research on Prediction Method of Thyroid-Associated Ophthalmopathy Based on Eyeball Feature Extraction

Zhiyang Cong¹, Ting Lu², Jingyuan Fan², Xuefei Song^{3,4}, Hui Wang^{3,4}, Lei Zhou^{1*}

¹School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai ²School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai

³Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai

*通讯作者。

文章引用:丛志洋, 鲁婷, 范璟源, 宋雪霏, 王慧, 周雷. 基于眼球特征提取的甲状腺眼病预测方法研究[J]. 软件工程 与应用, 2022, 11(6): 1288-1296. DOI: 10.12677/sea.2022.116132

⁴Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai

Received: Sep. 26th, 2022; accepted: Dec. 6th, 2022; published: Dec. 16th, 2022

Abstract

Objective: The calculation of proptosis is very valuable for the diagnosis of Thyroid-Associated Ophthalmopathy (TAO), but limited by the insufficiency of traditional tools for measuring exophthalmos and the subjective diagnostic differences of ophthalmologists. The various features extracted from CT images in this paper are useful for TAO to make predictions. Methods: A deep learning method was used to establish an eyeball segmentation model, and the eyeballs were segmented from CT images. An algorithm was designed to automatically measure the exophthalmos, and extract the features of eyeball segmentation results. Different feature combinations were used to predict TAO, and then observed and compared the difference in results. Results: The segmentation dice of the eye segmentation model on the test set was 0.935. The combination of the exophthalmos measured by the automatic algorithm and the extracted radiomic features together predicted the accuracy of TAO better than the exophthalmos or the radiomic features alone. Conclusion: The combination of automated proptosis measurement and radiomic features is higher than the prediction performance of a single index, and the prediction of TAO based on feature extraction proves that the radiomic features information on CT images that cannot be directly discovered by ophthalmologists has a positive effect on the prediction results.

Keywords

Thyroid-Associated Ophthalmopathy, Deep Learning, CT Image, Exophthalmos Proptosis, Radiomic Features

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc. This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0). http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

CC ① Open Access

1. 引言

TAO 是眼眶疾病的主要类型之一[1],我国 TAO 规范化诊疗发展较晚,尚不具有符合循证医学原则、 经随机对照临床试验验证的诊疗规范。TAO 患者生活质量得分低于糖尿病、肺气肿、心力衰竭患者,给 患者家庭和社会带来了沉重的负担[2]。众多 TAO 患者出现突眼症状,主要是指眼球向前移位突出,出 现异常突出的状况,而对于眼球突出度这项重要指标的测量,目前临床使用 Hertel 眼球突出计[3]测量方 法时因患者外眦部水肿、皮肤敏感等局限导致测量位置变化、操作者读数误差、患者配合度等因素的干 扰,存在较大的误差[4]。精确描述眼球位置是选择治疗措施与评估 TAO 的重要指标[5],但目前缺少眼 球突出度自动化测量与 TAO 自动预测的工具。

综上,为了尽可能减少人工工作,本研究基于 CT 影像结合深度学习模型实现了从 CT 影像上自动计 算眼球突出度和提取眼球影像组学特征对 TAO 进行预测。首先,利用眼球分割模型从 CT 影像上精准分 割眼球,自动化眼球突出度计算模型利用眼球分割结果与 CT 原始影像计算眼球突出度,影像组学特征 提取模型从眼球分割结果提取眼球影像组学特征,最后将多种指标输入 TAO 预测模型来进行预测。流程 如图 1 所示。



Figure 1. Research process of thyroid-associated ophthalmopathy prediction method based on eyeball feature extraction 图 1. 基于眼球特征提取的甲状腺眼病预测方法研究流程

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选用的 TAOCT 数据集是来自上海交通大学医学院附属第九人民医院 2020~2021 年之间医院 1521 位 患者脱敏后的连续眼部 CT 扫描影像,其中有 801 位正常人影像,720 位 TAO 患者影像。为了测试对学 习器的泛化误差进行评估,需要使用一个测试集来测试模型对新样本的判别能力,然后以测试集上的"测 试误差"作为泛化误差的近似[6]。在全体数据中随机选出 100 位患者的 CT 影像用来训练眼球分割模型 部分,其中 80 名患者的 CT 影像作为训练集,其余 20 名患者的 CT 影像作为测试集,对于眼球标签的制 作,我们邀请经验丰富的眼科医生数据进行规范化的眼球标注,将其每个扫描序列的眼球区域进行逐层 标注后作为标签通过患者名称与其 CT 影像相对应起来。剩下 1421 名患者的 CT 影像用于 TAO 预测环节。

2.2. 眼球分割

在生物医学图像标注领域,我们总是需要具有相关知识的专家对每一幅图像进行标注,这不仅过程 繁琐且需要花费大量的时间来注释。自动化眼球分割过程可以减少人工操作的繁琐步骤,同时降低时间 成本,同时它可以作为一个辅助角色来减少人工的错误。与繁琐的人工法不同,我们选用深度学习的方 法来解决临床问题[7],实现从 CT 影像中自动提取眼球区域。使用 3D U-Net 网络是一个最初用于开发生 物影响分割的卷积神经网络[8],是生物医学图像分割领域著名的全卷积网络(FCN)之一。它由两部分组 成(图 2),左边是为了捕获特征的下采样路径,由于医学影像体积庞大,我们将原长宽为 512 × 512 的图 像分块输入网络,经过五次卷积和池化,图像尺寸由 128 × 128 × 32 变为 8 × 8 × 2。右边是上采样过程, 通过上采样和反卷积与下采样部分对应的每层特征图进行通道熵的连接,经过 5 次上采样可以得到一个 与输入图像尺寸相同的预测结果。



Figure 2. 3DU-net network structure diagram, the left side is the down sampling process and the right side is the up sampling process 图 2. 3DU-net 网络结构图, 左侧为下采样过程, 右侧是上采样过程

对于眼球的分割结果,在头部横断面扫描影像中,由于眼球外存在少量类似眼球轮廓的区域,分割 网络会将其误判为眼球,发生细微过度分割的情况,为避免多余分割结果减小对实验结果的干扰,我们 设计了以下方法对眼球分割结果进行优化。读取眼球分割结果时对其中每个连通域的体积进行计算,并 按照体积大小为其排序,其中大小排在前两位为所需的眼球区域。保留最大的两个联通域并将其他联通 域清零,最后保留的即为优化后的眼球分割结果(图 3)。



Figure 3. Comparison of eyeball segmentation results before and after optimization: (a) before eyeball segmentation results optimization; (b) after eyeball segmentation results optimization 图 3. 眼球分割结果优化前后对比: (a) 眼球分割结果优化前; (b) 优化后的 眼球分割结果

2.3. 眼球突出度自动测量

眼球突出度指左右眼角膜顶点分别距离两颞侧眶缘最低处连线的垂直距离,即为左右眼球的突出度。 从 CT 扫描序列上精确找到左眼球最凸点 A、右眼球最凸点 B、左颞侧眶缘最低处 C 与右颞侧眶缘最低 处 D (图 3)是计算眼球突出度的关键。首先,对眼球分割结果进行二值化处理,将眼球区域灰度值设为 1, 非眼球区域灰度值设为 0,并进行连通区域分析区分左右眼,对分割结果中左右眼球的两个连通域的位 置信息进行遍历,分别对每个连通域中灰度值为 1 的坐标点的横纵坐标进行求和,求和结果除以像素点 总数,最终得到左右眼球中心点的坐标。分别对左右眼两个联通区域内自上往下第一行灰度值为 1 的像 素点横纵坐标信息求和并除以本行像素点个数,得到左右眼球角膜顶点坐标,即为 A 点、B 点坐标。对 于两颞侧眶缘最低处 C、D 点的位置,通过根据颅骨区域在 CT 影像上的灰度值差异,使用阈值分割[9] 方法提取颅骨。在寻找眼球最凸点的过程中已经获取了眼球的中心点坐标,通过横坐标判断出左右眼中 心点,然后根据坐标的位置,左颞侧眶缘最低处一定会出现在以左眼中心点向上 20 像素向下 30 像素为 边长的向左的正方形区域内,右颞侧眶缘最低处一定会出现在以右眼中心点向上 20 像素向下 30 像素为 边长的向右的正方形区域内,右颞侧眶缘最低处一定会出现在以右眼中心点向上 20 像素向下 30 像素为

通过点到直线的距离公式(1)来测算出眼球最凸点与两颞侧眶缘最低点连线的距离 d,即为左右眼球的突出度,(1)式中 A、B、C 由两颞侧眶缘最低点坐标通过公式(2)、(3)、(4)计算出。在读取 CT 时,我 们已经记录当前扫描序列每像素代表的实际距离(pixel/mm),通过将像素距离与每像素代表的实际距离转换即为眼球突出度,单位为毫米。



Figure 4. Exophthalmos algorithm; (a) The vertical distance from point A and point B to the line between point C and point D is the exophthalmos of the two eyes; (b) In the red box is the most convex area of the search skull 图 4. 眼球突出度算法; (a) A 点、B 点分别到 C、D 两点连线的垂直距离 为两眼突出度; (b)红框内为搜索颅骨最凸点区域

$$d = \frac{|Ax + By + C|}{\sqrt{A^2 + B^2}} \tag{1}$$

$$A = y_2 - y_1 \tag{2}$$

$$B = x_2 - x_1 \tag{3}$$

$$C = -(Ax + By) \tag{4}$$

2.4. 眼球影像组学特征提取

在临床诊断时,眼球突出度是诊断 TAO 的一项重要指标,但单独的使用眼球突出度作为预测标准仍 具有挑战,基于此问题我们从医学影像中挖掘图像特征,对眼球分割结果进行影像组学特征提取,利用 眼球分割结果获取可以被用来辅助预测甲状腺眼病的有价值信息。影像组学通过对现有医学影像进行深 入挖掘和分析,利用不同组织对 X 线能量吸收不同[10],可以将医学影像上不能体现的基因组学信息或 蛋白组学信息通过影像组学特征表达出来[11]。我们使用 Pyradiomics [12]对图像进行组学特征提取,对 每个患者的眼球分割结果提取 107 个维度影像组学特征。从不同的方向来解释 CT 影像的七种放射特征(表 1)。其中,First Order Statistics: 一阶统计量,描述眼球区域内的体素强度分步 Shape-based 特征:基于 2D 形状,由眼球的体积大小,眼球的表面积大小,以及他们的比等特征组成,此外还包括最大 3D 直径, 最大 2D 直径等特征。其余的还包括提取到的纹理特征:如 Gray Level Cooccurence Matrix (GLCM), Gray Level Dependence Matrix (GLDM), Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), Neighbouring Gray Tone Difference Matrix (NGTDM)等 5 个类别。最终每个眼球拥有来自于 7 个不同的非重叠特征组共 107 项特征。

2.5. TAO 分类

选用决策树[13]、随机森林[14]、Adaboost [15]和 MLP [16]四种机器学习方法对 TAO 进行预测,特 征分别使用基于 CT 影像自动化测量的眼球突出度算法计算出的眼球突出度、使用眼球分割结果提取的 影像组学特征和将两者的结合方法,按照来自眼科数据中心是否患有甲状腺眼病的规则[17]进行预测分类, 观察使用不同指标预测的结果准确率,对比不同因素预测的结果。

'able 1. Characteristics and quantity 長 1. 各项特征及其数量				
Feature	Number			
Shape	14			
First Order	18			
GLCM	24			
GLDM	14			
GLRLM	16			
GLSZM	16			
NGTDM	5			

预测所使用的性能评价指标有 Accuracy (Acc)、Precision (Pre)、Sensitivity (Sen)、Specificity (Spe), 其对应公式为(5) (6) (7) (8),通过模型生成的标签和预测概率进行计算。同时引入 ROC 曲线直观显示预 测模型的敏感性特异性变化,ROC 曲线横坐标是假阳性率(False Positive Rate),其公式为(9),纵坐标为 真阳性率(True Positive Rate),其公式为(6)。ROC 曲线下方与坐标轴围成区域的面积称为 AUC (Area under Curve),AUC 越大的分类器预测效果越好。

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$
(5)

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$
(6)

Sensitivity =
$$\frac{TP}{TP + FN}$$
 (7)

Specificity =
$$\frac{TN}{TN + FP}$$
 (8)

$$FPR = \frac{FP}{FP + TN} \tag{9}$$

3. 实验结果与分析

3.1. 眼球分割结果

在眼球分割这个过程中,眼球分割模型经过测试集的的评估,从 CT 影像中提取眼球的 Dice 系数达 到 93.5%。重新设计的自动测量眼球突出度的算法与临床使用 Hertel 突眼计四舍五入的计算方法结果对 比(表 2),表中 OD (Oculus Dexter)代表右眼,OS (Oculus Sinister)代表左眼,自动测量算法直接从 CT 影像上计算距离,减少医生手工测量误差的同时还实现了批量自动测量。

Table 2. Comparison between Hertel exophthalmos meter and automatic algorithm in measuring left and right exophthalmos (unit: mm)

表	2.	Hertel	凸眼	计与自	动算	法测量	左右眼	艮球突出	占度结果	财比(单位:	mm)
---	----	--------	----	-----	----	-----	-----	------	------	-----	-----	-----

患者影像编号	OD (Hertel)	OS (Hertel)	OD (自动算法)	OS (自动算法)
01	20	20	19.45	20.60
02	22	23	23.96	25.21

Continued				
03	22	21	22.57	22.08
04	20	20	21.98	20.01
05	25	25	25.16	25.09
06	15	16	16.86	16.52
07	23	22	23.17	22.94
08	18	18	17.57	18.79
09	24	23	23.93	23.13
10	16.5	16.5	17.48	16.92
11	26	26	25.48	26.86

丛志洋 等

3.2. TAO 预测结果

只使用眼球影像组学特征作为指标对 TAO 进行预测时,决策树预测效果最好,其准确率为 0.80 (表 3);在单独使用眼球突出度作为指标进行预测时,Adaboost 预测效果最好,其准确率为 0.78 (表 4),使用 单一特征进行预测时准确率均未高于 80%。当将眼球突出度与眼球影像组学特征两项结合共同进行预测 时,四种预测方法的结果分别为:决策树准确率为 0.82,随机森林准确率为 0.84、Adaboost 准确率为 0.85、 MLP 的准确率为 0.84,其中除 MLP 方法有两项评价指标结果无提升以外,其他方法的评估指标结果均 高于使用单个特征预测的结果(表 5)。在 TAO 预测结果的 ROC 曲线中(图 5),红色曲线代表眼球突出度 与眼球影像组学特征共同预测的结果,其 AUC 高于使用单个特征进行的预测,说明眼球突出度与眼球影 像组学特征融合来进行预测的方法是有效的。

Table 3. Prediction results using only ocular imaging histologic feature 表 3. 只使用眼球影像组学特征预测结果

评价指标	Accuracy	Precision	Sensitivity	Specificity
决策树	0.80	0.53	0.54	0.76
随机森林	0.76	0.73	0.49	0.91
Adaboost	0.75	0.63	0.63	0.80
MLP	0.74	0.64	0.57	0.82

 Table 4. Prediction results using only exophthalmos

 表 4. 只使用眼球突出度预测结果

评价指标	Accuracy	Precision	Sensitivity	Specificity
决策树	0.72	0.61	0.61	0.79
随机森林	0.78	0.72	0.62	0.87
Adaboost	0.78	0.71	0.71	0.84
MLP	0.77	0.77	0.63	0.90

 Table 5. Joint prediction of ophthalmic imaging features and exophthalmos

 表 5.
 眼球影像组学特征与眼球突出度共同预测结果

评价指标	Accuracy	Precision	Sensitivity	Specificity
决策树	0.82	0.68	0.67	0.83
随机森林	0.84	0.81	0.67	0.91
Adaboost	0.85	0.78	0.79	0.87
MLP	0.84	0.76	0.72	0.88



Figure 5. ROC curve of prediction results; (a) Decision tree; (b) Random forest; (c) Adaboost; (d) MLP 图 5. 预测结果 ROC 曲线; (a) 决策树; (b) 随机森林; (c) Adaboost; (d) MLP

眼球突出度在临床医生诊断时便是一项重要评价指标,眼球突出度这项指标在与眼球组学特征结合 进行分类预测 TAO 的过程中,两只眼球突出度对预测结果的贡献度可达到 11%,在所有特征里排在前位, 贡献度排在第三、四位的特征是 Original Firstorder Mean、Original Firstorder Median,对预测结果的贡献 值分别为 0.04 和 0.02。眼球影像组学特征的加入提升了 TAO 的预测准确率,在临床医生观测不到的眼 眶内部,眼球很有可能已经发生了变化。

4. 讨论

基于上述的分析得出结论,我们自动测量眼球最凸点到眼眶外侧缘颅骨两点连线之间的垂直距离得 到眼球突出度的算法,与临床使用的 Hertel 眼球突出计相比,我们的方法减小了人工误差以及眼眶区域 皮肤、角膜病变对测量结果的影响。与传统的眼球突出度的 CT 测量方法[18]相比,本文设计的自动化测 量眼球突出度方法操作简便,减少了医生逐一手动操作光标的移动易产生的偏差[19],解决了临床繁琐的 操作同时减轻了患者的痛苦,且精度高、自动化程度高,有使用便利度上的优越性,可以实现专用于眼 球突出度的全自动测量,可被推广并应用于临床中,具有较好的前景。若能得到广泛普及,可定义属于 该软件的正常值、异常值范围,具有较高的临床使用价值。未来可以通过进一步完善功能、提高自动化 水平,将其发展为一个可全面提供眼眶各项参数的自动化测量软件。

基于利用 CT 影像计算的眼球突出度结合眼球影像组学特征进行 TAO 预测的结果,从研究结果上证 实了眼球突出度是评价 TAO 的一项重要指标,将其与眼球的影像组学特征结合,对 TAO 预测结果进一 步提升,改进了以往眼科医生通过 CT 影像与临床症状进行诊断可能造成的主观性误差,对未来 TAO 的 早期预测准确率的提升有很大帮助。

参考文献

- Bahn, R.S. (2010) Graves' Ophthalmopathy. New England Journal of Medicine, 362, 726-738. https://doi.org/10.1056/NEJMra0905750
- [2] Smith, T.J. and Hegedüs, L. (2016) Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*, **375**, 1552-1565. https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030
- [3] Nkenke, E., Maier, T., Benz, M., et al. (2004) Hertel Exophthalmometry versus Computed Tomography and Optical 3D Imaging for the Determination of the Globe Position in Zygomatic Fractures. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 33, 125-133. <u>https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0481</u>
- [4] 徐燕琳. Graves 眼病患者用 Hertel 突眼计测量的少见并发症[J]. 国外医学·内分泌学分册, 1990(1): 46.
- [5] 刘大力,段亚东,尹嘉莉,赵维庆.多功能眼科测量尺的设计与应用[J].眼科研究,1998(1):69-70.
- [6] 邹义轩. 基于深度学习的甲状腺眼病图像的分割与检测[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北工业大学, 2020.
- [7] Shen, D., Wu, G. and Suk, H.I. (2017) Deep Learning in Medical Image Analysis. Annual Review of Biomedical Engineering, 19, 221-248. <u>https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044442</u>
- [8] Ronneberger, O., Fischer, P. and Brox, T. (2015) U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: Navab, N., Hornegger, J., Wells, W. and Frangi, A., Eds., *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI* 2015, Springer, Cham, 234-241. <u>https://doi.org/10.1007/978-3-319-24574-4_28</u>
- [9] 冯颖, 邹超洋, 杜娟, S·如凯迦, 李智军. 一种基于连通域分割的棋盘格图像快速特征匹配算法[P]. 中国专利, CN201410267230.4. 2014-10-08.
- [10] 王丹丹, 秦芩, 李芮, 童明辉. 甲状腺相关性眼病影像学研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(11): 1746-1749.
- [11] Kumar, V., Gu, Y., et al. (2012) Radiomics: The Process and the Challenges. Magnetic Resonance Imaging, 30, 1234-1248. https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010
- [12] Van Griethuysen, J.J.M., Fedorov, A., Parmar, C., et al. (2017) Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. Cancer Research, 77, e104-e107. <u>https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0339</u>
- [13] Guo, H. and Gelfand, S.B. (1992) Classification Trees with Neural Network Feature Extraction. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 3, 923-933. <u>https://doi.org/10.1109/72.165594</u>
- [14] Breiman, L. (2001) Random Forests. Machine Learning, 45, 5-32. https://doi.org/10.1023/A:1010933404324
- [15] Freund, Y. and Schapire, R.E. (1997) A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting. *Journal of Computer and System Sciences*, 55, 119-139. <u>https://doi.org/10.1006/jcss.1997.1504</u>
- [16] Tolstikhin, I.O., Houlsby, N., Kolesnikov, A., et al. (2021) Mlp-Mixer: An All-Mlp Architecture for Vision. Advances in Neural Information Processing Systems, 34, 24261-24272.
- [17] Song, X., Liu, Z., Li, L., *et al.* (2021) Artificial Intelligence CT Screening Model for Thyroid-Associated Ophthalmopathy and Tests under Clinical Conditions. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 16, 323-330. <u>https://doi.org/10.1007/s11548-020-02281-1</u>
- [18] 魏楠, 孙丰源, 赵红. 眼球突出度的 CT 测量及其临床意义[J]. 中国实用眼科杂志, 2006, 24(3): 320-322.
- [19] 张明, 鱼博浪, 王泽忠, 王世捷, 王璐. 正常国人眼球突出度的 CT 测量及临床意义[J]. 西安医科大学学报(中文 版), 1999, 20(3): 364-366.