

基于深度学习 OCT 辅助诊断湿性年龄相关性黄斑变性算法的应用

龚雁¹ 顾在旺² 胡衍² 廖燕红¹ 叶婷¹ 刘栋¹ 刘江^{2,3}

¹宁波市眼科医院 315041; ²中国科学院宁波工业技术研究院慈溪生物医学工程研究所 315201; ³南方科技大学计算机科学与技术学院, 深圳 518055

龚雁、顾在旺和胡衍对本文有同等贡献

通信作者: 胡衍, Email: huyan@nimte. ac. cn

【摘要】 目的 探讨基于深度学习光相干断层扫描(OCT)辅助诊断湿性年龄相关性黄斑变性(wAMD)算法的应用价值。**方法** 在仅能提供有无疾病作为标记的前提下,首先基于 ResNet-101 深度模型训练一个深度神经网络来自动判断患者是否患有 wAMD 疾病,其次将基于弱监督深度学习的算法应用于 OCT 图像自动辅助诊断 wAMD 的疾病区域,同时使用热力图为医生诊断疾病区域提供依据。基于弱监督的深度学习,使用了一种新型的网络算法结构应用于眼科 OCT 图像的疾病区域检测中,同时通过改进传统病灶区域生成方式来提高病灶热力图的准确性,通过重新组合神经网络中的权重神经元的数值生成病灶热力图,最后通过计算算法预测正确的结果占有所有预测结果的比重得到最终的算法准确率。**结果** 基于 Resnet 的深度学习算法对于 wAMD 的诊断准确率达到 94.9%,远高于 AlexNet 的 85.3%、VGG 的 88.7% 和 Google-Net 的 89.2%;同时热力图通过不同的颜色为医生提供更方便的辅助诊断依据。**结论** 相比较原始的基于疾病区域标记作为经验知识的分类网络,基于弱监督学习的深度学习算法模型在无需提供疾病区域标记的前提下,不仅在眼底疾病分类上有较好的结果,还能标记潜在的病灶区域,为 wAMD 的诊断提供病灶区域的判断依据。

【关键词】 湿性年龄相关性黄斑变性; 疾病分类; 病灶区域检测; 弱监督深度学习

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (LY19H120001、LQ19H180001); 浙江省医药卫生科技计划项目 (2018KY737); 浙江省中医药科技计划项目 (2018ZA111); 宁波市鄞州区科技局农社类科技计划项目 (鄞科【2017】110号)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.08.014

The application value of deep learning OCT on wet age-related macular degeneration assisted diagnosis

Gong Yan¹, Gu Zaiwang², Hu Yan², Liao Yanhong¹, Ye Ting¹, Liu Dong¹, Liu Jiang^{2,3}

¹Ningbo Eye Hospital, Ningbo 315041, China; ²Cixi Institute of BioMedical Engineering, CNITECH, CAS, Ningbo 315201, China; ³Department of Computer Science and Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China

Gong Yan, Gu Zaiwang and Hu Yan are contributed equally to the article

Corresponding author: Hu Yan, Email: huyan@nimte. ac. cn

【Abstract】 Objective To investigate the application value of deep learning optical coherence tomography (OCT) on wet age-related macular degeneration (wAMD) assisted diagnosis. **Methods** Weakly supervised deep learning algorithms was applied on the premise that only disease or not can be provided as a marker. The OCT image automatically assisted in the diagnosis of diseased areas of wAMD, and thermograms were applied to provide a basis for doctors to detect disease areas. Based on the deep learning of weak supervision, a new network algorithm structure was proposed for detecting disease area in ophthalmic OCT images. At the same time, thermograms were adopted to improve the accuracy of the lesion map, which is the location of the lesion area. This study followed the Declaration of Helsinki. This study protocol was approved by Ethic Committee of Ningbo Eye Hospital (No. 2018-YJ05). Written informed consent was obtained from each subject before entering study cohort. **Results** Resnet-based deep learning algorithm gave a diagnostic accuracy rate of 94.9% for the disease, which was much higher than that of AlexNet

85.3%, VGG 88.7%, and Google-Net 89.2%. The thermograms with different colors provided a more convenient auxiliary diagnosis basis for doctors. **Conclusions** Compared with the original classification network, which needs disease area markers as empirical knowledge, deep learning algorithm model not only provides better results in the classification of retinal diseases, but also marks potential disease areas. The lesion area provides a basis for judging the area of the lesion for the diagnosis of wAMD.

[Key words] Wet age-related macular degeneration; Disease classification; Lesion area detection; Weak supervision deep learning

Fund Program: Zhejiang Natural Science Fund Project (LY19H120001, LQ19H180001); Zhejiang Medical and Health Science and Technology Program (2018KY737); Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science and Technology Project (2018ZA111); Ningbo Yinzhou District Science and Technology Bureau Agricultural and Social Science and Technology Projects (YinKe[2017]No. 110)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.08.014

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 是目前全球老年患者致盲的主要原因之一, 其中湿性年龄相关性黄斑变性 (wet age-related macular degeneration, wAMD) 对视力危害较大。wAMD 是脉络膜毛细血管在黄斑部突破 Bruch 膜进入视网膜色素上皮层下或视网膜神经上皮层下, 形成脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV), 易发生渗漏或出血, 损害患者视力, 甚至致盲^[1-2]。近年来, 随着光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 的发展, 医生通过 OCT 图像可以清楚地观察与视网膜组织结构之间的层次关系。因此, OCT 被广泛应用于 wAMD 患者的诊断、治疗和随访中^[3], 且敏感性和特异性较高。但 1 例患者单次就诊的 OCT 图像多达三四百张, 因此如何充分利用人工智能深度学习分析方法处理这些超大规模的医学图像大数据, 为临床医学中各种重大疾病的筛查、诊断、治疗计划、治疗引导、疗效评估和随访提供科学方法和先进技术, 是当前医学图像分析领域急需解决的重大科学问题和前沿医学影像关键技术。传统基于监督学习的深度学习需要消耗大量的精力和时间标记图像是否患病以及患病区域, 基于这 2 种标注的结果, 算法自动学习和优化, 最终实现疾病区域的辅助诊断功能, 这种算法不仅对医生造成巨大的压力, 而且对于不同的疾病种类和病灶特征, 需要重复上述的标记过程。本研究中采用一种基于弱监督学习的深度学习算法, 在仅依赖图像是否患病的单种标注结果下训练、优化, 最终不仅能辅助诊断疾病, 同时可快速检测病灶区域, 为医生提供医学可解释性依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2018 年 6—12 月在宁波市眼科医院确诊为

wAMD 的患者 22 例 23 眼, 其中男 16 例 17 眼, 女 6 例 6 眼; 年龄 53~80 岁, 平均 (65.2±3.3) 岁。纳入标准: 所有患者裸眼视力好于 0.1, 患眼固视较好, 屈光间质透明。本研究符合赫尔辛基宣言, 并通过宁波市眼科医院伦理委员会审核通过 (审批号: 2018-YJ05), 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

根据医院规定, 每例患者均采用海德堡 Spectralis OCT^{Plus} EDI 模式进行光相干断层线性扫描检测眼底, 并采用日本 TOPCON 的眼底照相机进行眼底照相, 复方托吡卡胺滴眼液点眼扩瞳。所测试的每例患者都有一个完整的 volume, 每个 volume 有 384 张 B 扫描图像, 图像大小为 379×421 的 OCT 扫描图像, 在此数据中划分 80% 为训练集, 20% 为测试集。每张图像在训练和测试的时候, 图像都被重新调整为 448×448 像素的输入。在网络训练过程中, 每张图像经过水平、垂直翻转数据增强操作, 从而达到增加数据集的功能来增强网络的泛化性能, 并防止网络过拟合。计算 wAMD 诊断分类的准确率, 观察生成相应的病灶区域热力图, 从而达到最终检测病灶区域的功能, 提高医学辅助诊断的准确性。

1.2.1 计算 wAMD 诊断分类的准确率 基于 ResNet-101 深度模型, 该模型中卷积模块的参数并不是随机初始化, 而是从 ImageNet 数据库中预训练得到的, 最终只需要通过微调的方式来得到最后全连接层的参数。微调 ResNet 算法使其应用于眼科 OCT 图像 AMD 的分类中, 该算法以前主要应用于计算机视觉的自然场景图像分析^[4]。ResNet 是一种常见深度学习网络框架, 主要包含了 4 个连续的残差连接卷积模块。4 个连续的残差卷积模块能够逐步地提取具有高度概括性的特征, 并不断减少提取到的特征尺寸以减少计算量。在 4 个残差连接卷积模块之后, 全局平均池化

层被用来进一步减少特征的尺寸,最终这些特征被输入全连接层,进行疾病分类^[4]。采用交叉熵损失函数来衡量模型最后的学习性能,并使用随机梯度优化的方式来训练整个网络。全连接层参数的初始学习率设置为 0.001,微调部分的学习率是全连接层初始学习率的 1/10。同时,计算算法预测正确的结果占所有预测结果的比重以得到最终的算法准确率。计算以下 3 种主流方法的准确率,首先测试经典深度卷积神经网络(convolutional neural network, CNN) AlexNet^[5]在数据集上的诊断准确率;VGG(visual geometry group)和 Google-Net 分别代表了深度神经网络的 2 个发展方向,变得更宽和更深^[6-7]。将以上 3 种方法的准确率与本研究采用的 ResNet-101^[8]进行对比。

1.2.2 生成并分析病灶热力图 本研究基于弱监督的学习算法及热力图的方法将病灶区域标记出来,为医生提供可解释性依据。一个特定的热力图映射表示使用的卷积神经网络对于某一类判断的依据,即该区域的特征是此分类结果的主要依据。本研究网络中对卷积产生的特征进行全局平均池化操作,并将这些输入全连接层,最终产生所需的分类结果。因此,在这种简单的连接结构上,可以通过将输出层的权重投影回卷积特征层,通过此种映射,能够在判断结果为有病的图像中找到病灶区域,这种技术称为病灶热力图生成映射。全局平均池化输出的特征平均地分布在最后卷积层的每个单元之上,这些值的加权和用于生成最后输出,计算最后一个卷积层特征的加权和来获得病灶热力图(图 1)。

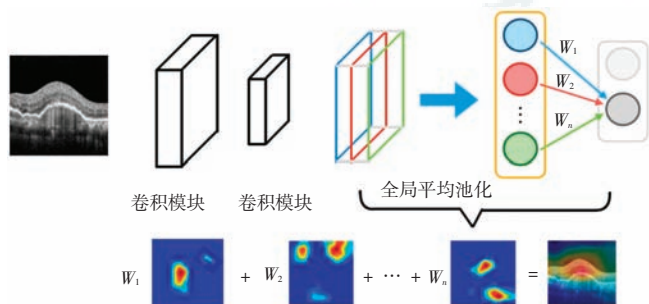


图 1 疾病诊断算法及病灶热力图生成算法流程图

病灶热力图可以表示为对图像中疾病区域患病概率的响应,在生成的热力图中,随着该区域患病可能性的增加,颜色也逐渐从蓝色变成黄色,直至最高的红色。最后,根据病灶热力图自动生成一个包含最多热力值区域的矩阵框,该框即代表了病灶区域所在的位置。

2 结果

2.1 分类准确率

经典深度 CNN AlexNet 的准确率为 85.3%,表明深度学习能够具有较强的学习能力,能够适用于 wAMD 的疾病诊断。VGG 和 Google-Net 诊断准确率分别为 88.7% 和 89.2%,表明加深或加宽网络结构可提升模型的性能。本研究采用的 ResNet-101 诊断准确率为 94.9%,优于以上 3 种学习方法。

2.2 病灶热力图

图 2 表示算法判断为正常的图像所对应的病灶热力图,从图中可以看出,绝大部分区域处于蓝色,代表整张图像无病灶区域。

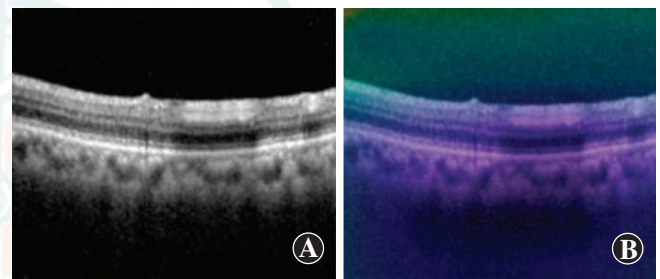


图 2 正常眼底 OCT 图及对应的热力图 A:OCT 图 B:热力图

为了进一步证实 OCT 图像用于 wAMD 诊断的有效性,将患者的彩色眼底照相结果进行对比显示,病灶区域较正常区域红色加深,表示该区域有病灶的可能性较大。此外,基于病灶热力图,该算法在判断图像为患病图像之后,还会自动根据病灶区域生成一个包含病灶热力图的边框,进一步帮助医生快速定位病灶相应位置(图 3)。

3 讨论

传统医学图像分析主要采用边缘检测、纹理特征、形态学滤波以及构建形状模型和模板匹配等方法。这类分析方法通常针对特定任务而设计,被称为手工定制式设计方法。然而,设计一个高效的手动特征提取器需要有专业的相关背景知识,而且针对某一类疾病设计的算法也很难适用于别的疾病。机器学习以数据驱动方式分析任务,能自动从特定问题的大规模数据集中学习相关模型特征和数据特性。与针对特定问题而显式地手工设计模型不同,机器学习方法可直接从数据样本中隐式地自动学习医学图像特征,其学习过程本质上是一个优化问题的求解过程。通过学习,模型从训练数据中选择正确的特征,使分类器在测试新

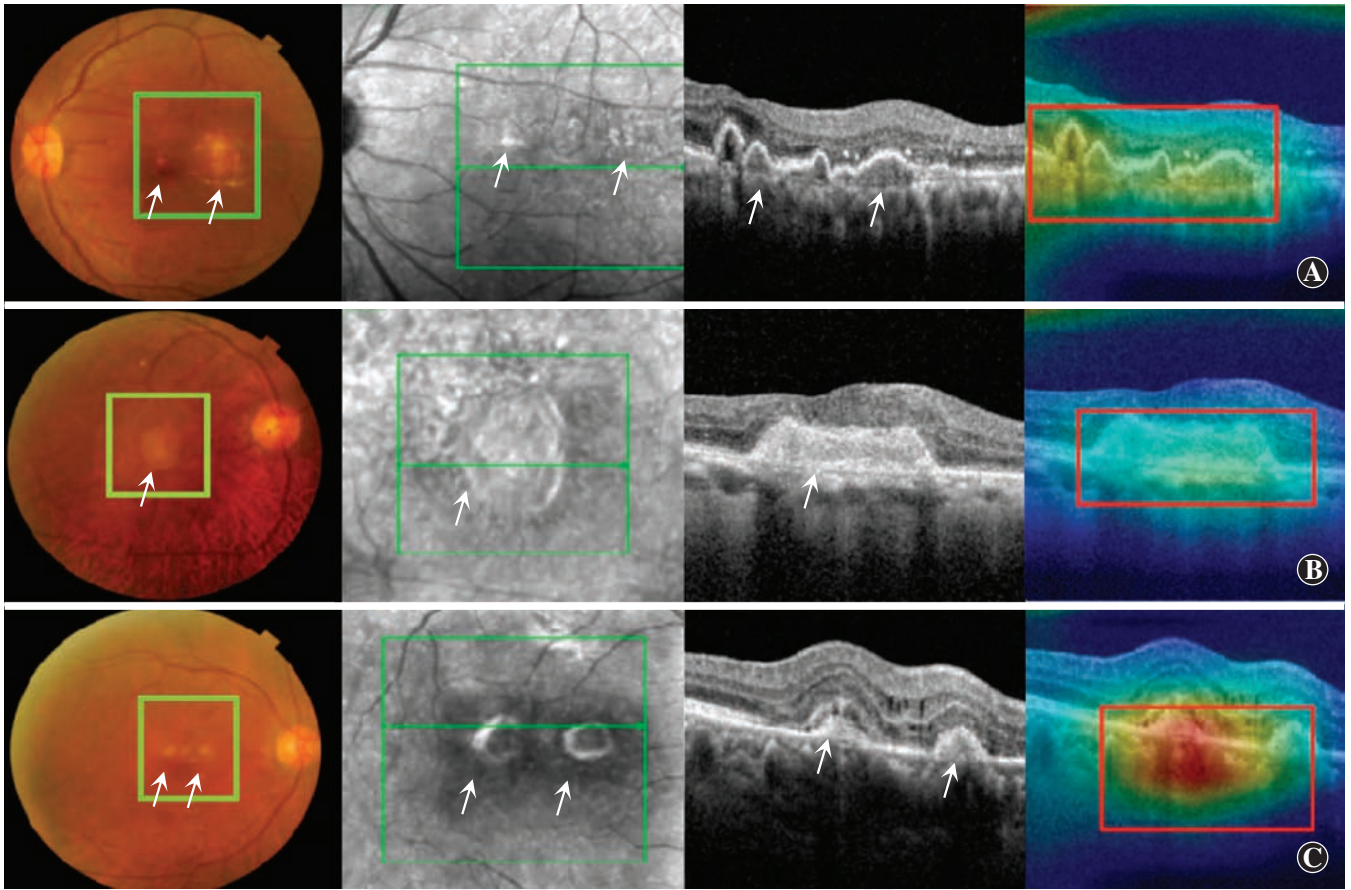


图 3 wAMD 患眼彩色眼底照相、OCT 及对应的热力图结果 每幅图片从左到右依次为彩色眼底照片、扫描激光眼底检查、OCT 及自动生成病灶的热力图,方框内为病灶区域 A:患者 1 左眼表现 可见 CNV 生长于 RPE 光带下(箭头) B:患者 2 左眼表现 可见 CNV 生长于 RPE 光带下(箭头) C:患者 3 右眼表现 可见 CNV 突破 RPE 和脉络膜毛细血管层,光带中断,有弧形高光反射组织通过中断处向视网膜下突起生长(箭头)

数据时做出正确决策。因此,机器学习在医学图像分析中起着至关重要的作用,已经成为一个有重大前景的研究领域。

深度学习是基于神经网络的一种机器学习算法。2006 年,Hinton 首次提出深度学习的概念,随着其设计的 AlexNet 在 2012 年 ImageNet 图像分类比赛中取得了第一名的成绩,深度学习进入了大众视野,并在很多计算机视觉领域中取得了重大进展。基于 CNN 的深度学习在医疗图像处理领域有了广泛而深入的研究。基于深度学习的算法,仅在初期依赖医生提供对病理图像的分类标注结果,然后通过反向传播机制来自动学习病理图像的特征提取,同时基于提取的特征自动训练分类器。最终,训练好的模型在测试使用过程中,能够直接对输入的病理图像进行诊断,这大大减轻了医生的负担。Fu 等^[8] 基于深度学习提出了网络融合的方式来进行青光眼诊断,在 ORIGA 数据集中达到了 90% 的准确率^[9]。Zhou 等^[10] 基于深度学习来解决糖尿病视网膜病变的诊断分级,在 Kaggle 公开的 8

万张糖尿病视网膜病变数据集上也取得了较好的性能。这些算法结果均证明神经网络的方法能够辅助医生对眼底疾病的诊断。在 AMD 诊断方面,Mohammad 等^[11] 通过自动检测分割彩色眼底图像中 Drusen 区域来诊断患者是否患有 AMD。Lee 等^[12] 验证了深度学习能够直接对基于 OCT 图像的 AMD 疾病进行有效分类及诊断。Kermany 等^[13] 基于迁移学习算法来自动学习 OCT 图像,在筛查致盲视网膜疾病 AMD 和糖尿病性黄斑水肿的准确率、敏感性和特异性均在 95% 以上。这些算法结果均证明神经网络的方法能够辅助医生对眼底疾病,尤其是对 AMD 进行诊断。但是,目前这些基于深度学习的眼底疾病诊断分类算法把深度学习当作一个特征提取和结果分类的黑盒子,即把原始数据放进黑盒子后输出一个分类结果。因此,如果能够提供一些可解释的诊断依据,将能够增加算法的可信度。

目前常用的基于深度学习的疾病分类算法可以归纳为一种监督学习算法。此类算法需要输入原始图像

以及对应图像有无疾病的标签分类,然后在此基础上,通过不断地迭代优化训练,最终得到一个智能算法来自动诊断患者是否患有相应的疾病。基于监督学习的疾病分类及病灶定位算法对于数据的需求是非常大的,不仅需要标记这张图像是否患病,还需要标记患病区域^[14]。通过这 2 种医生标注的结果让算法自动学习和优化,最终实现上述功能,这种做法需要耗费大量的精力和时间,此外对于不同的疾病种类和病灶特征,我们还需要重复上述的标记过程。

本研究中采用的是一种基于弱监督学习的深度学习算法^[15],该算法在仅依赖整张图像的标签结果下训练、优化,最终不仅能够进行疾病诊断,还能够检测出病灶区域,即能够基于诊断结果,提供医学可解释的依据,从而达到对眼底图像进行自动分类以及病灶区域检测的目的。具体来说,本算法在 ResNet 的基础上,将全局平均池化之后的特征与卷积模块的特征进行逐位相乘,最终不仅能够判断该图像是否存在眼底疾病特征,还能得到病灶区域热力图,并最终定位到病灶区域,诊断准确率优于其他主流的算法。

本研究结果表明,ResNet 结构对 wAMD 疾病分类效果优于以前的 VGG 和 Google-Net,同时能够较精准地定位病灶区域,表明本研究中采用的基于弱监督学习的疾病分类和病灶检测算法是可行的,同时使用热力图表达疾病区域的相关性可以帮助临床医生快速区分眼底疾病的病灶,可作为临床医师进行临床诊断和随访观察评估治疗效果的有效工具。本研究仍存在一定的局限性,如样本量较小,在具体分型中还需要大样本的研究和分析。

总之,本研究中运用深度学习算法对 wAMD 的 OCT 图像进行分析诊断,同时运用基于弱监督算法,在不依赖医生给予的病灶区域标注的情况下,找到潜在的病灶区域,给临床医生诊断 wAMD 及治疗效果观察提供循证依据。期待下一步进行大样本的研究,更好、更精确地定性分析视网膜结构形态改变,实现无创性定量测量视网膜、脉络膜等多种疾病,给临床工作者和患者提供方便。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106-116 [2019-02-03]. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(13\)70145-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(13)70145-1/fulltext). DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- [2] Cheung CM, Li X, Cheng CY, et al. Prevalence, racial variations, and risk factors of age-related macular degeneration in Singaporean Chinese, Indians, and Malays [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(8): 1598-1603. DOI:10.1016/j.ophtha.2014.02.004.
- [3] Do DV, Gower EW, Cassard SD, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(4): 771-778. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.10.019.
- [4] LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning [J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 436-444. DOI:10.1038/nature14539.
- [5] Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks [J]. *Communicat ACM*, 2017, 60(6): 84-90. DOI:10.1145/3065386.
- [6] KarenS, Andrew Z. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition [J/OL]. *Computer Sci Computer Vision Pattern Recogn*, 2014: 1-14 [2019-02-11]. <http://www.oalib.com/paper/4068791#.XOusGYcSGWg>.
- [7] Gu Z, Cheng J, Fu H, et al. CE-Net: Context encoder network for 2D medical image segmentation [J/OL]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2019 [2019-06-23]. <https://ieeexplore.ieee.org/document/8662594>. DOI:10.1109/TMI.2019.2903562.
- [8] Fu H, Cheng J, Xu Y, et al. Disc-aware ensemble network for glaucoma screening from fundus image [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2018, 37(11): 2493-2501. DOI:10.1109/TMI.2018.2837012.
- [9] Zhang Z, Yin FS, Liu J, et al. ORIGA (-light): an online retinal fundus image database for glaucoma analysis and research [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2010, 2010: 3065-3068. DOI:10.1109/IEMBS.2010.5626137.
- [10] Zhou K, Gu Z, Liu W, et al. Multi-cell multi-task convolutional neural networks for diabetic retinopathy grading [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018, 2018: 2724-2727. DOI:10.1109/EMBC.2018.8512828.
- [11] Mohammad MS, Kumar SS, Mahamud KA, et al. Automated method for the detection and segmentation of drusen in color fundus image for the diagnosis of age-related macular degeneration [J]. *IET Image Process*, 2018, 12(6): 919-927. DOI:10.1049/iet-ipr.2017.0685.
- [12] Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep learning is effective for the classification of OCT images of normal versus age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmol Retina*, 2017, 1(4): 322-327. DOI:10.1016/j.oret.2016.12.009.
- [13] Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning [J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1122-1131. DOI:10.1013/j.cell.2018.02.010.
- [14] Zhao R, Camino A, Wang J, et al. Automated drusen detection in dry age-related macular degeneration by multiple-depth, en face optical coherence tomography [J]. *Biomed Opt Express*, 2017, 8(11): 5049-5064. DOI:10.1364/BOE.8.005049.
- [15] Riccardo G, Anna M, Salvatore R, et al. A survey of methods for explaining black box models [J]. *ACM Computing Surveys*, 2018, 51(5): 1-42. DOI:10.1145/3236009.

(收稿日期:2019-02-19 修回日期:2019-07-04)

(本文编辑:刘艳)