动脉粥样硬化是心血管疾病（CVDS）的主要原因。血管内超声（IVUS）是用于诊断CVD的常见成像模型。然而，辅助心脏病学家需要一个用于IVUS图像分割的有效分析仪。在这项研究中，开发了一种端到端的深度学习卷积神经网络，用于自动检测IVUS图像中的介质-外膜边界，腔内区域和钙化斑块。从18名患者的共有713个灰度IVUS图像被用作拟议的深度学习模型的训练数据。该模型由三个修改的U-Net构建并与级联网络的概念组合，以防止由于斑块区域外的像素的干扰检测钙化的错误。测试了具有各种特性的三个损失函数（Dice, Tversky, and focal loss）以确定所提出的模型的最佳设置。通过分析precision–recall曲线来评估深学习模型的功效。然后比较预测ground truth结果的平均精度（AP），骰子评分系数，精度，灵敏度和特异性。使用留一交叉验证验证所有训练过程。实验结果表明，提出深度学习模型在为所有损失函数分割中外膜和腔内区域，所有测试度量高于0.90。为了定位钙化组织，当将focal函数施加到所提出的模型时，获得了最佳结果，AP为0.73;然而，当使用focal函数时，预测功效受斑块区域内钙化组织的比例的影响。与商业软件相比，所提出的方法在一些特殊情况下在分段IVUS图像中表现出高精度，例如暗影伪影或侧血管围绕着目标血管时。

高血压、糖尿病和吸烟是动脉粥样硬化的主要危险因素，动脉粥样硬化是心血管疾病的主要原因。动脉粥样硬化是脂肪、胆固醇和其他物质的积聚，并通过缓慢的过程形成。随着时间的推移，这种斑块会增厚动脉壁，使管腔区域变窄[1]。因此，冠状动脉内血管壁结构成像对于评估诊断、治疗和预后过程中斑块的进展或消退至关重要[2]。冠状动脉造影和血管内超声(IVUS)是诊断冠心病的常用影像手段。血管造影术是使用插管法进行冠状动脉内成像最常用的方法，它与X射线检查一起进行[3]，后者提供动脉管腔大小的信息，但不能提供动脉结构或斑块成分的信息[4]。血管内超声是血管造影的一个有价值的辅助手段，因为它能实时提供动脉壁和斑块的形态和病理信息[3]。斑块负荷位于血管壁的介质-外膜边界和管腔边界之间。一般来说，介质-外膜边界的检测没有腔内边界那么困难，因为介质层由平滑的细胞组成，在IVUS图像中显示为一个暗环。相比之下，区分内膜层略微困难，因为在内腔内的红细胞散射较大。因此，介质-外膜边界和管腔边界的自动估计对于在 IVUS 诊断过程中评估狭窄程度和管腔区域至关重要 [4]。

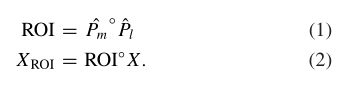
通常，四种斑块类型——钙化、坏死核心、纤维组织和纤维脂肪组织——可以在静脉超声图像中识别[5]。Mintz [6]发现，在这些类型的斑块中，钙化对冠状动脉疾病的进展和治疗有重大影响。许多冠状动脉内影像学研究集中在钙和冠状动脉粥样硬化之间的关系。稳定的冠状动脉病变比不稳定的病变含有更多的钙。此外，钙的量可能影响经皮冠状动脉介入治疗的治疗策略和成功[6]。因此，需要钙化的自动表征来辅助诊断和治疗。当前的商业IVUS成像系统使用内置软件来表征斑块成分，例如虚拟组织学IVUS (VH-IVUS)(美国加州圣地亚哥飞利浦火山公司)。在VH-IVUS中，分析从血管壁反向散射的超声信号，以表征斑块成分[6]，[8]。然而，VH-IVUS是一个离线软件程序，实现起来非常耗时。此外，使用心电图的R波同时选通VH-IVUS图像帧，并且几乎96%的VH-IVUS图像帧被丢弃，大大降低了纵向分辨率[7]。因此，在临床操作中使用内置软件(如VH-IVUS)并不完全方便，图像标注必须由心脏病专家或放射科医生手动进行，这是一个耗时的过程。有时，观察者之间和观察者内部的差异会在手动标记过程中出现。因此，在过去的十年中，许多基于图像处理的技术已经被开发出来，用于在灰度IVUS图像中识别介质-外膜和管腔区域。Katouzian等人[4]将这些方法归纳和分类为几种类型，包括边缘跟踪[9]–[11]、活动轮廓[12]–[14]、概率[15]–[17]和多尺度扩展[18]–[20]技术。

由于硬件设备的进步，人工智能技术已经被提议作为许多医学图像分析应用中的辅助工具，特别是在使用机器或深度学习获得的图像分割中[7]，[21]，[28]。一些研究已经将人工智能技术用于IVUS图像分析。例如，Taki等人[7]实现了几种纹理分析方法，从IVUS图像中提取手工制作的特征，并通过使用支持向量机和纠错输出代码对斑块的类型进行分类。Su等人[21]采用具有自动编码器结构的人工神经网络，通过使用成像的结构特征来分割灰度IVUS图像中的介质-外膜层和管腔。在这两个基于机器学习的研究中，模型训练都需要手动特征提取过程。相比之下，深度学习可以自动提取图像模式，而不需要特征提取或用户交互。Yang等人[28]采用完全卷积网络，从公开可用的IVUS数据库中的图像自动描绘管腔和介质-外膜边界；然而，没有进行斑块表征。

基于对斑块区域特征和钙化组织影响的讨论，本研究提出了一个端到端的深度学习模型，该模型由三个改进的U-Nets组成，用于同时分割介质——外膜层和管腔区域，最重要的是，用于在灰度IVUS图像中定位钙化斑块。该模型采用了U-Net架构作为基线，在此基础上应用了级联网络的概念。此外，本研究通过将不同的损失函数应用于不平衡数据来评估它们，以在所提出的用于IVUS图像的深度学习方法中搜索主导因素。

**图像采集和预处理：**医学数字成像与通信(DICOM) IVUS图像由台湾Show Chwan纪念医院使用配备固态IVUS换能器的IVUS成像系统(Philips V olcano，Inc .)采集(合成孔径3.5 f，中心频率20 MHz鹰眼铂金ST，飞利浦V olcano，Inc .)。在手动注释之前，图像标记和振铃伪像已被移除，以防止检测错误。整个数据集包含从18名患者(56%男性，33%女性，11%未知)获得的713幅灰度IVUS图像。动脉壁结构和钙位置的注释由两名心脏科医生进行，他们对每个患者的临床情况视而不见。使用Labelbox (Labelbox，旧金山，加利福尼亚州，美国)注释了三个目标:介质-外膜边界、管腔区域和钙位置。图1显示了手动注释:原始灰度IVUS图像[图1(a)]；被介质-外膜层包围的区域，用蓝色表示[图1(b)]；内腔区域，用红色表示[图1(c)]；以及斑块区域内钙化组织的位置，用黄色表示[图1(d)]。所有人工注释都被用作所提出的深度卷积神经网络(CNN)的基础事实。标签的大小与原始IVUS帧的大小相同:500×500像素。图像和标签的像素值从[0，255]归一化到[0，1]，并调整到224 × 224，以创建训练数据。

**深度学习模型：**网络的整体流程和细节如图2所示。介质——外膜、管腔和钙区域的检测是由深度CNN进行的，其灵感来自于U-Net和级联网络概念[24]，[32]。这个模型被设计成有两个阶段。第一阶段是分段阶段，在图2中表示为“媒体块”和“内腔块”。在该阶段，从输入图像中提取斑块负荷区域，这些区域直接连接到具有相同网络结构的两个中枢神经系统。该体系结构由多组层操作组成。一个层操作包含一个内核大小为3 × 3、步长为1的卷积操作，后面是一个校正线性单元(ReLU)和一个批处理归一化层。内核大小为2 × 2、步长为2的最大池层将要素图下采样至输入分辨率的一半。经过四层运算后，特征图通过转置卷积进行上采样，其核大小为2×2，步长为2。随后，将特征图与从下采样部分获得的特征连接起来。级联的要素图将被传递到与下采样部分相同的操作层。在最后一层，通过使用核大小为1 × 1的卷积层和sigmoid激活来排列每个类的像素概率，特征维数从32减少到1。输出称为概率图，像素值在0–1的范围内。第一阶段的网络为相应的中层外膜和管腔提供了像素级概率。这些概率图使用预先定义的阈值转换成二进制掩码，该阈值设置为0.1

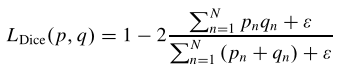


使用(1)合并介质-外膜和管腔掩模，其中分别表示介质-外膜和管腔掩模。符号表示哈达玛产品操作。合并的感兴趣区域仅用于从静脉超声图像中保留斑块区域。在(2)中，X代表输入IVUS图像，该图像是通过使用ROI掩模的哈达玛乘积运算获得的，并且仅由来自斑块负荷内部的图像信息组成。

第二阶段是定位阶段，在图2中表示为“钙化块”。在这个阶段，该网络用于定位斑块负荷X\_ROI内的钙化组织。除了在每个层操作中卷积操作的运行次数之外，网络体系结构类似于第一阶段中使用的网络体系结构。层操作由两个卷积组成，随后是同层实现。每个类同时训练三个网络结构。

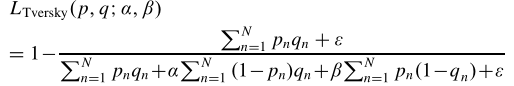
网络负责输出训练目标的概率图，损失函数用于计算地面真实掩膜和概率图之间的差异。然后，通过使用网络神经元之间的梯度下降，这种差异被用于调整权重。为了确定所提出的深度学习模型的最有效损失函数并确保其收敛性，本研究选择了三个损失函数，因为它们能够处理类不平衡:Dice loss, Tversky loss,and focal loss.

Dice Loss:骰子损失是骰子得分系数(DSC)的倒数，用于衡量模型预测和地面真实之间的相似性。该功能已广泛用于图像分割任务[33]，[34]。骰子损失的公式可以表示如下:



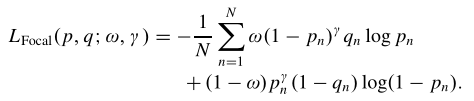
其中p和q分别代表概率图和地面真实掩模的矩阵；n和N分别指像素的位置和像素的总数；ε是一个小常数，以防止除以0的数值问题。

Tversky Loss:Tversky损失是由Salehi等人提出的[35]，可表述如下:



其中α和β分别是假阳性(FPs)和假阴性(FNs)的罚控权重，α+β = 1。该函数的特性类似于骰子损失的特性；然而，在Dice损失中，FPs和FNs具有相同的权重，因为损失是DSC的倒数，DSC是精度和灵敏度的调和平均值。特维斯基损失强调不平衡数据集中对FPs和FNs的影响，并使用超参数α和β来处理这些问题。在这项研究中，α和β分别设为0.3和0.7。

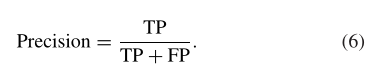
Focal loss:焦点损失函数表示如下，是用于不平衡图像分割任务的修正像素交叉熵损失[36]:



在此功能中，为了防止主要背景类或简单训练示例压倒检测器，加权因子ω和调制因子(1pn)γ被添加到交叉熵中。此外，ω是范围[0，1]内的预定义常数；和(1pn)γ用于增加硬分类示例的权重，其中功率γ是范围[0，5]内的聚焦参数。在本研究中，与其他超参数设置相比，根据所提出模型的高性能，ω被设置为0.25，r被设置为0.1。

通过计算精度，灵敏度，特异性和DSC来评估三个损耗函数应用于IVUS时所提出的模型的性能。真正的阳性数量（TPS;正确预测的前景像素），真正的否定（TNS;正确预测的背景像素），FPS（识别为背景的对象像素），并且首先获得FNS（背景像素，但被分割为目标对象）混乱矩阵。

精度表示正确预测的正像素的数量与预测正像素总数的比率







因为在一些IVUS图像中没有钙化斑块（在约22％的数据中获取的数据中），可能发生了一些零分割的实例。因此，我们为此特殊情况定义精度和灵敏度的值。

当TPS，FPS和FNS的所有值为0时（表示缺少测试前景和预测的前景类），精度和灵敏度都是1。

当TPS和FPS的数量为0时（表示不存在测试前景类），精度为1并且使用（7）计算灵敏度。

当TPS和FNS的数量为0时（表示不存在预测的前景类），使用（6）测量精度，灵敏度为1。

使用（8）直接计算特异性，因为该度量不受分割零的影响。 DSC测量输出预测和地面真相面具之间的相似度。使用两个数学集x和y评估该度量，其分别表示预测分割和地面真理。度量标准也可以以TPS，FPS和FN的数量的形式表示

骰子评分系数（x，y）



DSC在[0,1]范围内。如果预测值更接近地面真理，则DSC更接近1.此外，分析了精密召回曲线（PR曲线），获得了平均精度（AP），用于比较模型的分割性能地面真相面具。

将各种损耗函数应用于提议的CNN时的学习程序都是相同的。训练图像在每个时期的224×224像素的图像分辨率下送入神经网络，并且在每个时期中的批量大小为10。 ADAM优化方法[37]用于训练过程，初始学习率为0.01。当验证损失的价值融合时，学习率降低了一半，之后继续进行培训。保留了具有最低验证损耗的网络，并使用此网络使用测试图像计算输出性能。两个阶段在本研究中同步地进行训练，并且在第一和第二阶段使用相同的丢失功能。

选择留一交叉验证方法来验证提出的CNN。在数据集中，图像基于它们的主题分隔图像，使得没有来自来自相同主题的帧在另一个图像组中出现。该验证方法将整个培训过程分成N迭代，其中N代表了本研究中为18的主体的数量。在每个验证迭代中，选择一个图像组作为测试集，并选择其余17个组作为训练集。然后培训并单独评估十八深度学习模型。将结果平均以获得最终的测试结果。

使用Python编程语言版本2.7中的OpenSource Tensorflow Platform [38]版本1.9.0，实现了深度学习模型。拟议的模型在八个NVIDIA GeForce GTX 1080TI显卡（NVIDIA，USA）的配置中培训，每个都有11 GB的内存。

图3示出了具有由所提出的深度学习模型与三个损耗功能进行的预测的三个典型预测结果。该图显示了地面真相掩模和VH-IVUS图像。除了灰度IVUS和VH-IVUS图像之外的所有图像都是颜色编码的：绿色（羽毛区域），黄色（钙化斑块负荷的位置）和蓝色（斑块区域中的其他软组织）。每种情况（案例1-3）都显示出不同的钙化斑块负担。案例1表现出最钙化的斑块，其位于内腔周围。壳体2中的钙化斑块组织的量小于情况1.壳体3是动脉壁不存在钙化或任何其他病变的特殊条件。每种情况都属于不同的主题。使用具有各种损耗功能的建议的深度学习模型，从图像中精确地检测到媒体 - 外膜层和腔。最重要的是，即使冠状动脉癌的量显着变化，所提出的深度学习模型也精确标记了钙化组织。然而，对于一些VH-IVUS图像，例如对于案例1，对媒体外来层层进行误差，影响钙化分类。实际上，图3中的壳体3的图像是来自临床医生的观点的“差”IVUS图像。因为与它们相比，介质 - 外膜边界和周围组织之间的灰度水平的变化与其中1和2的情况相比，这使得分段更加困难。

使用诸18次迭代之后使用诸如休假的深度学习模型的训练后的骰子损失，TVERSKY丢失和焦损进行的图像分割的PR曲线。4;通过平均来自每个训练迭代的所有18个PR曲线来构造曲线，并且从PR曲线计算AP。所提出的模型在检测到所有损耗功能的媒体 - 去世层和内腔区域的检测中实现了大于0.95的AP，如图4（a）和（b）所示。然而，使用所提出的模型和骰子损失（0.587）和TVERSKY损失（0.601）获得的APS略低于使用据综合损耗（0.731）在钙化检测中获得的AP，如图4所示。4 （C）。

对于IVUS图像分割的模型的定量分析总结在表I中。测量指标是DSC，精度，灵敏度，标准偏差。在检测到介质和腔区，大多数度量DSC，精度，灵敏度和特异性）高于0.93，标准偏差低于0.06。用于定位斑块区域内的钙化组织的DSC，精度，敏感性和AP低于检测介质 - 外膜层和腔内区域的AP。特异性的所有值为0.99±0.01，因为计算采用预测的否定作为基线，以获得真实背景像素的诊断能力（分子和分母类似）。

因为斑块区域内的钙化组织的比例可能影响钙化斑块检测，所以我们在斑块区域中测试了不同量的钙化的深度学习模型（表II）。在测试之前，计算每个图像的斑块区域中钙化组织的比例。从0％〜40％的钙化比例分为三个水平：0％至10％，> 10％和≤30％，> 30％。对于所有情况下，对于三种损耗功能，检测介质复位层和腔内区域的DSC，精度，灵敏度和特异性值仍然高于0.90。用于定位钙化组织的平均DSC和精度随着所有损耗函数的钙化组织的比例而增加，这暗示了更高比例的钙化导致所提出的模型的更高精度。

VH-IVUS是一种标准的软件程序，用于分析临床应用中的IVUS图像。然而，VH-IVUS结果有时会使心脏病学家混淆，特别是当图像包含阴影伪影或其他侧血管时。图5显示了两个例例，作为示例;比较了原始灰度IVUS图像，地面真理图像，VH-IVUS图像，以及在使用焦损时所提出的深度学习模型的图像结果。所提出的模型仍然提供了比VH-IVUS的介质-外膜边界，内腔区域和钙化斑块的位置的更准确的预测，因为当IVUS图像包含伪像时，在诸如暗影区域中的造影区域时进行了不正确的检测和壳体2中的侧血管。