

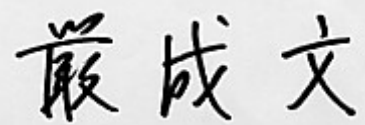
國立中山大學機械與機電工程學系

專題報告書

三維 CT 影像冠狀動脈鈣化自動標註

專題組員	貢獻範圍	貢獻比例
B083022014 吳怡萱	人工標註，分析實驗結果，成果報告	25%
B083022020 唐若婷	人工標註，分析實驗結果，成果報告	25%
B083022051 李奕勳	建立與修改模型	25%
B083022053 黃啟桓	程式撰寫	25%

指導教授：嚴成文 教授

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature consists of three Chinese characters: '嚴', '成', and '文' (Yan Chengwen), written in a cursive, calligraphic style.

(一) 摘要

造成心血管疾病的主因為冠狀動脈鈣化，通常以標準劑量電腦斷層掃描影像(Standard-Dose Computed Tomography, SDCT)為醫師判斷依據。然而，其花費金額較高且輻射劑量高易對身體造成不良影響。而低劑量電腦斷層掃描影像(Low-Dose Computed Tomography, LDCT)為檢查肺炎、肺癌常用之輔助影像，其掃描出來的畫質較 SDCT 低，不易用於檢驗心臟。

本專題基於人工智慧的影像辨識技術作為研究基礎，利用DeepMedic作為自動辨識系統，對LDCT進行特徵學習與辨識，可快速的簡易判斷該病患是否有冠狀動脈鈣化及其嚴重程度，以協助醫師進行初期診斷。以SDCT最佳化模型訓練與LDCT影像端預處理(如:切割、高斯模糊濾波)為主要研究方向，調整各項訓練參數與模組，觀測與探討其影響並藉由設計實驗進一步驗證。根據實驗結果歸結提高辨識準確度的辦法，以追求最佳的訓練效果與模型性能。

(二) 前言

2.1 研究背景

心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)長年高佔台灣十大死因第二名，僅次於癌症，在這之中其主因為冠狀動脈鈣化(Coronary Artery Calcification, CAC)，鈣化現象通常在動脈粥狀硬化早期就會發生，血管狹窄程度將與鈣化程度成正比。因此當冠狀動脈鈣化越嚴重，發生冠心病(Coronary Artery Disease, CAD)的可能性就越大。

冠狀動脈遍布於心臟表面，主要是提供心肌血液氧氣使心臟能正常收縮與舒張，並將加壓的血液透過血管輸送到全身各器官。位置起於主動脈根部，其中包含三條主要的動脈，右冠狀動脈、左前降支動脈及左迴旋支動脈，如圖 2.1。

冠狀動脈鈣化是由血管上堆塊，也就是脂肪沿血管壁沉積所造成，其累積到一定的程度時，血管壁將增厚造成粥狀動脈硬化，而血管將會部份或完全阻塞，使供給心肌的氧氣和養分減少，引起心臟不適，如圖 2.2。

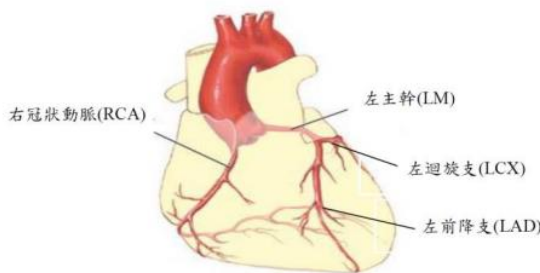


圖 2.1 心臟及冠狀動脈立體示意圖[1]

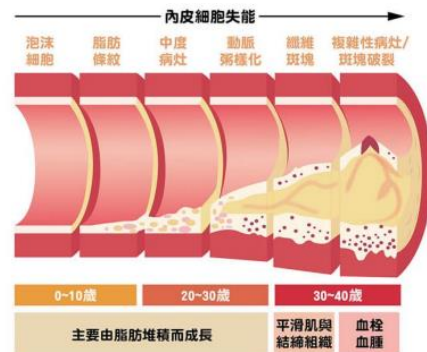


圖 2.2 粥狀動脈硬化情形[2]

冠心病在臨床上可分為為心絞痛與心肌梗塞，研究所關注的是心肌梗塞的問題。心肌梗塞發生情形有兩種。一為冠狀動脈發生堵塞，造成血液與養分不

易通過因此導致心臟缺氧引發心絞痛，進而發生心臟肌肉壞死，出現急性心肌梗塞、心臟衰竭甚至猝死的現象；二為瓣膜出現鈣化、增厚的情形，使原本防止血液倒流的功能失效，無法完全撐開及閉合，造成血液從心臟輸出時就變得困難。[3]

許多患者在六、七十歲就開始有冠狀動脈與瓣膜鈣化的狀況但未被發現，等到七、八十歲時出現症狀，已相當嚴重。雖然目前醫療體系越來越進步，不再對這些疾病束手無策，常見的治療方式有藥物治療、心導管治療或是心臟血管繞道手術，但侵入式治療並不是我們所樂見的。

一般檢查 CAC 最直接的方式就是照射標準劑量電腦斷層掃描(SDCT)就能清楚地看到硬化情形，但有研究指出，經常重複接受電腦斷層掃描的輻射線 X 光的檢查者有一定程度的罹癌風險，所以醫生在判斷是否做電腦斷層掃描時，除非是冠狀動脈心臟病的高危險群，否則不輕易讓患者使用，因此更難以在發生初期時及早診斷。而低劑量電腦斷層掃描(LDCT)為輻射量較低的電腦斷層掃描，所使用的輻射劑量指有標準劑量的 1/4，已廣泛地用於早期肺癌篩檢上，但相較於標準劑量影像較模糊且雜訊也多。

2.2 研究動機

通常在做胸部低劑量電腦斷層掃描檢查肺癌時也會掃描到心臟區域，故本計畫以「預防勝於治療」作為出發點，目標是透過深度學習的方法研究低劑量電腦斷層掃描影像，先將影像還原到與標準劑量相當的清晰度，並分析心臟冠狀動脈鈣化的情形，以協助醫師對患者進行初期評估，使病人也只需做一次低劑量電腦斷層掃描就能同時檢查兩個部位，不只降低輻射劑量的危害、減少醫療成本及時間，還達到「及早發現、及早治療」的效果。

(三) 文獻探討

3.1 卷積神經網路

卷積神經網路(Convolution Neural Network, CNN)是各種深度學習模型中，最具代表性的人工神經網路，許多影像辨識的模型都是以 CNN 的架構為基礎再進行延伸。CNN 的概念圖，如圖 3.1。

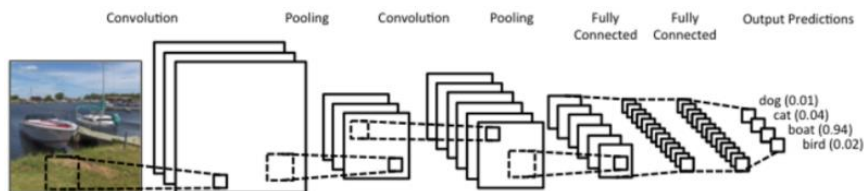


圖 3.1 卷積神經網路概念圖

3.2 高斯濾波[4]

高斯濾波，也叫高斯模糊，是圖像處理軟體中廣泛使用的處理效果，通常用它來減少圖像雜訊以及降低細節層次。高斯濾波對於圖像來說就是一個低通濾波器，可用於電腦視覺演算法中的預先處理階段，以增強圖像在不同比例大小下的圖像效果。

從數學的角度來看，圖像的高斯濾波過程就是圖像與常態分布做卷積。由於常態分布又叫作「高斯分布」。圖像與圓形方框模糊做卷積將會生成更加精確的焦外成像效果。

高斯濾波在二維空間的定義為：

$$G(u, v) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} e^{-\frac{u^2+v^2}{2\sigma^2}}$$

其中 r 是模糊半徑($r^2 = u^2 + v^2$)， σ 是常態分布的標準偏差。

分布不為零的像素組成的卷積矩陣與原始圖像做變換。每個像素的值都是周圍相鄰像素值的加權平均。原始像素的值有最大的高斯分布值，所以有最大的權重，相鄰像素隨著距離原始像素越來越遠，其權重也越來越小。這樣進行模糊處理比其它的均衡模糊濾波器更高地保留了邊緣效果。

以下圖 3.2 為例，利用左邊清晰原圖先轉換成中間雜訊圖，再將雜訊圖做高斯模糊處理，生成右圖。本專題以此概念將中間雜訊圖視為 LDCT，高斯濾波後可以有效去除雜訊。



圖 3.2 原圖(左)、雜訊圖(中)和高斯濾波結果圖(右)

3.3 二值化(Binarization)

二值化是圖像分割的一種最簡單的方法。二值化可以把灰度圖像轉換成二值圖像。把大於某個臨界灰度值的像素灰度設為灰度極大值，把小於這個值的像素灰度設為灰度極小值，從而實現二值化。

3.4 連通元件標計法(8-connected-components，又稱九宮格法)[5]

針對二值化後的影像去分區塊，每一個區塊給一個標籤，把所有相鄰區塊標示為同一個標籤，最後計算出整張影像每個像素是屬於哪個標籤，如果出現像素太少的標籤，就很有可能就是雜訊，在最後判斷為雜訊時就可以將此標籤上的所有像素都清除。

3.5 DeepMedic[6]

DeepMedic 是一個以多重尺度的 3D Deep Convolution Neural Network 為基礎的 3D 影像分割的軟體，此系統目前在掃描腦部的領域已有優異的表現，常被應用於診斷腦部腫瘤、腦部缺血性中風等腦部受損患者。

本研究採用 DeepMedic 自動標註鈣化系統，以深度學習的方式利用三維醫學影像分割分析鈣化情形，改善以往半自動計算鈣化分數[8]所需大量人力選取鈣化

區域。從篩選 HU 值大小可去除不必要的雜訊，使影像分為四大類，分別為背景、骨頭、冠狀動脈鈣化以及瓣膜鈣化部分，在這之中取最大連接物件只保留所需的冠狀動脈鈣化範圍套用於鈣化分數計算系統中，並依影像掃描的切片厚度做校正就可得到所要結果。相較過去使用的機器學習，利用深度學習的方式能更自動化且效果更好。

3.6 冠狀動脈鈣化分數評估

冠狀動脈得評估方法最早是由 Agatston[7]所提出，因此冠狀動脈鈣化分數又稱為 Agatston score，其分數高低對應相關風險如表 3.1 所示。

鈣化分數	鈣化斑塊程度	CAD 可能性	冠心病風險
0	無	極低	極小
0~10	微小	極低	小
11~100	輕度	低	中
101~400	中度	低~中	中高
401~1000	廣泛	中~高	高
>1000	非常廣泛	高	極高

表 3.1 鈣化分數對應相關風險

3.6.1 計算 Agatston score 之要點：

- (1) 鈣化物質於攝影像中的 HU 值會大於 130，故以 HU 值 130 為分界，凸顯可能的鈣化區域。
- (2) 鈣化有可能分布在不同部位，選出第 i 個鈣化區域，為我們所關心發生在冠狀動脈區域的鈣化，將其設定為 Region of interest(ROI)。
- (3) 區域中最大的 HU 值決定 CT_i^{max} ，也決定權重值 w_i ，ROI 的面積為 A_i ，兩者相乘可計算出 Agatston score (CS_i)，如下方公式。

$$CS_i = w_i \times A_i$$

其中

$$w_i = 1 \text{ if } 130 \text{ HU} \leq CT_i^{max} < 200 \text{ HU}$$

$$w_i = 2 \text{ if } 200 \text{ HU} \leq CT_i^{max} < 300 \text{ HU}$$

$$w_i = 3 \text{ if } 300 \text{ HU} \leq CT_i^{max} < 400 \text{ HU}$$

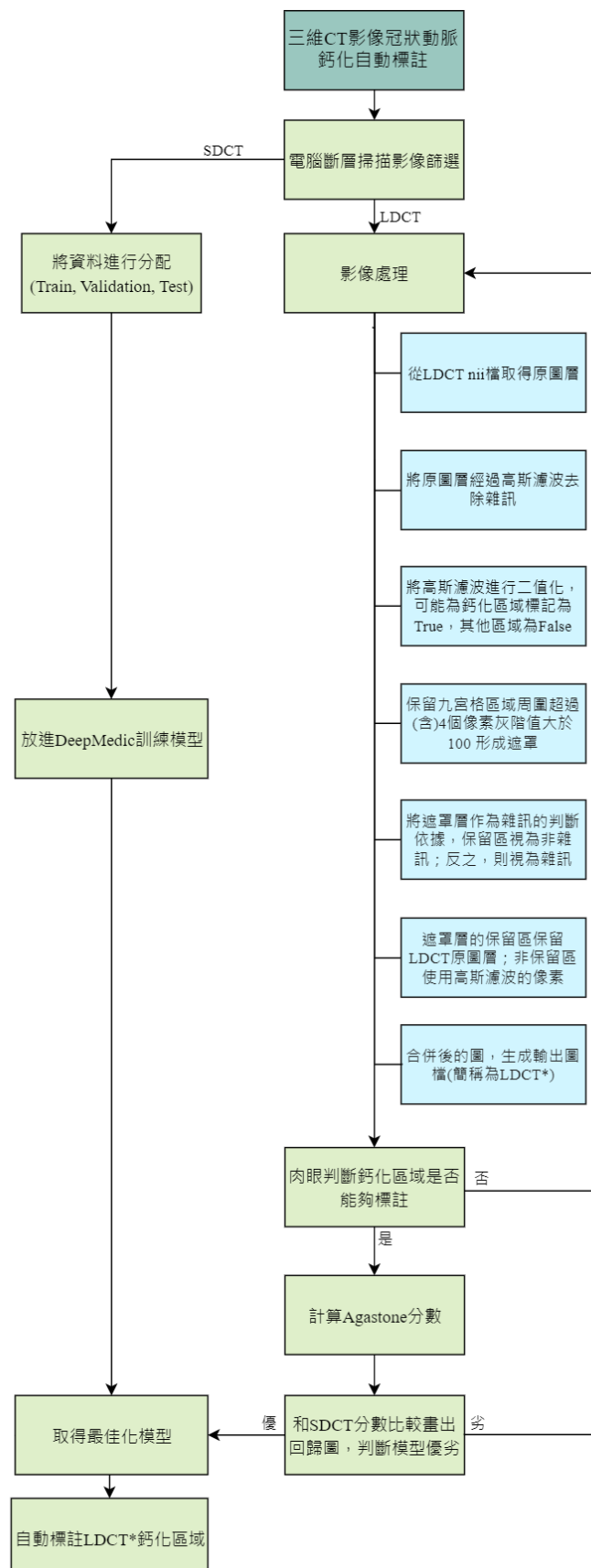
$$w_i = 4 \text{ if } 400 \text{ HU} \leq CT_i^{max}$$

- (4) 將所有 ROI(整個心臟冠狀動脈)的 Agatston score 相加可得 Total Calcium Score (TCS)，如下方公式。

$$TCS = \sum_{all \text{ ROIs}} CS_i$$

(四) 研究方法及步驟

4.1 本研究流程圖



4.2 電腦斷層掃描影像篩選

本研究之電腦斷層掃描影像資料將由高雄榮民總醫院提供，資料分為兩個不同項目做處理與訓練。(1)全部的 SDCT 影像，資料數較多，將其進行最佳化模型訓練；(2)成對的 LDCT 與 SDCT 影像，由於影像資料數不足以訓練足夠好的模型，我們採用先將 LDCT 其進行高斯模糊處理，再與成對影像進行比較。

在篩選資料的過程中，由於許多資料的完整度不足，其影像有過度模糊或過度曝光的現象，或是也有些病人的安裝心臟支架情形過度嚴重，導致人工點選鈣化區域做黃金標準時造成判斷誤差。因此將這些資料經過人工篩選後：

- (1) 全部的 SDCT 有 1608 筆，共 88716 張。
- (2) 完整成對資料有 300 筆。標準劑量電腦斷層掃描影像共有 17693 張；低劑量電腦斷層掃描影像共有 21419 張。

4.3 高斯濾波架構

- (1) LDCT圖檔可分為原圖層以及遮罩層(Mask)兩種。
- (2) 將LDCT的原圖層nii檔經過高斯濾波(設定 $\sigma = 2$, kernel_size = 5)做雜訊去除。
- (3) 再將遮罩層進行二值化(以灰階值 0~255而言，閾值設定為100)，使灰階值100~255 (很大可能為鈣化區)的數值調整為True，其他區域為False，方便九宮格判斷。
- (4) 以該點九宮格區域周圍超過(含)4個數值為True。其意義在於 "保留九宮格區域周圍超過(含)4個像素灰階值大於100的灰階值" 所形成的遮罩。
- (5) 形成的遮罩層將作為雜訊的判斷，保留區視為非雜訊；反之非保留區則視為雜訊。
- (6) 遮罩層的保留區保留LDCT圖檔的原圖層；非保留區使用高斯濾波的像素。使得關注的"可能鈣化區"原圖被保留，不在意的區域也可以進行消除雜訊。
- (7) 生成輸出圖檔(簡稱為LDCT*)。

4.4 人工標註驗證

使用LIFEX[9]此軟體做人工繪製血管位置。標註方法如下所述，從第一張影像開始看，能先看到綠色動脈漸漸往右上方移動，再黃色動脈往左上方與紅色動脈會合。最後會觀察到紅色動脈從右上方出現往左下方與黃色動脈會合。

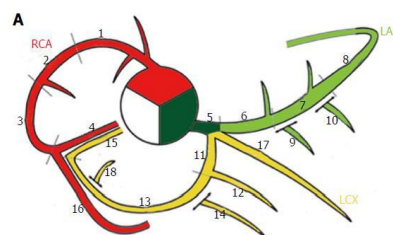


圖4.1冠狀動脈標註示意圖

接著將人工標註過後的LDCT*利用文獻探討中介紹到的Agastone Score計算，比較LDCT*與SDCT鈣化分數，判斷高斯濾波模型成效優劣再進行修正。

圖5.2為將300筆LDCT*進行人工標註與SDCT鈣化分數的結果比較回歸線圖，紅色直線表斜率為1的直線，藍色直線表回歸線，藍色區間表95%信賴區間，可以看出結果圖雖然不如SDCT完美但回歸線斜率幾乎為一。另外，我們將鈣化分數高於1000的嚴重患者全部視為1000以降低離群值對數據的影響。

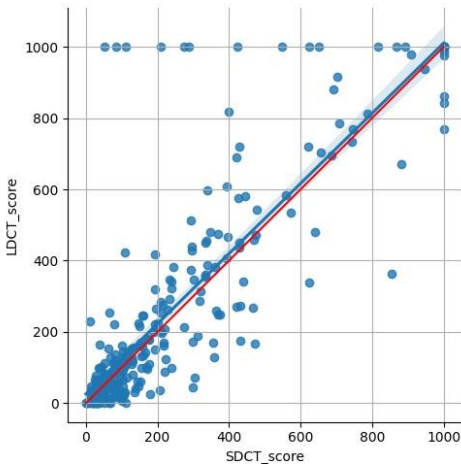


圖4.2、LDCT*與SDCT鈣化分數比較回歸線圖

4.5 DeepMedic訓練

本研究將總共1608筆的SDCT資料數，分為訓練資料1220筆、驗證資料149筆以及測試資料239筆，放進DeepMedic中訓練。從測試結果可得如下表4.1所示，模型在自動標註鈣化區域所算出的分數與SDCT分數接近，在鈣化分數較大時(大於10)基本上誤差不大，皆可以到達八九成以上的正確率，但在104筆分數為0的測試資料中，僅有40筆鈣化分數被判斷為0，甚至有7筆被判斷為100以上。顯示模型在判斷鈣化分數低的情況下，友鈣化分數超高的情況，推測可能計算到支架或雜訊，此部分仍有改善的空間。

預測分數 真實分數	0	1~10	11~100	101~400	401~1000	1000 以上
0	40(38.5%)	37(35.6%)	20(19.2%)	5(4.8%)	2(1.9%)	0(0%)
1~10	0(0%)	12(54.5%)	7(31.8%)	3(13.6%)	0(0%)	0(0%)
11~100	0(0%)	1(2%)	43(86%)	6(12%)	0(0%)	0(0%)
101~400	0(0%)	0(0%)	0(0%)	37(97.4%)	1(2.6%)	0(0%)
401~1000	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	15(100%)	0(0%)
1000 以上	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	10(100%)

表4.1、標準劑量電腦斷層掃描測試資料的預測與真實分數比較表

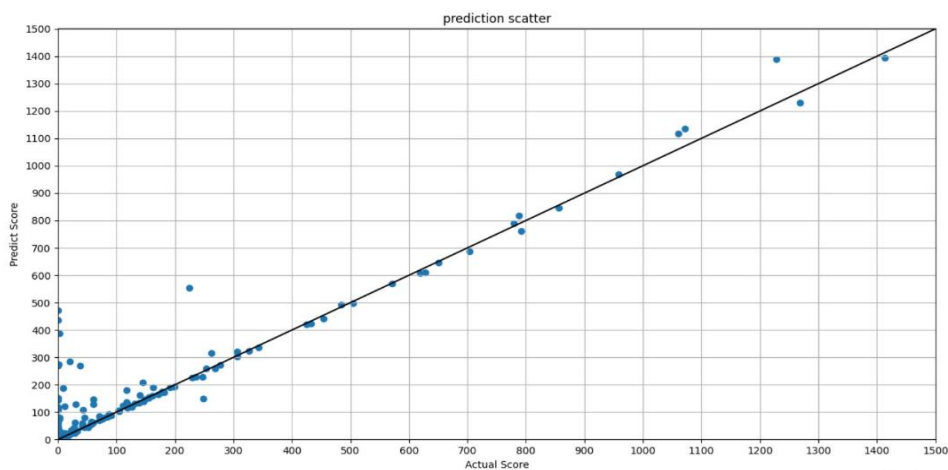


圖4.3、測試資料的預測與真實分數比較圖

由以上圖4.3散佈圖結果可知，此自動鈣化系統整體的正確性，相關係數高達0.9886，雖然在計算分數上有些許誤差，但對於整體計算鈣化能夠自動化有著突破性的發展，可以減少原本需大量人工標註的時間。

4.6 LDCT*自動鈣化標註

使用 4.5 中訓練出的最佳化模型，將經過高斯濾波後的 300 筆 LDCT*代入此模型中進行鈣化區域判斷並與所對應的 SDCT 分數做比較。

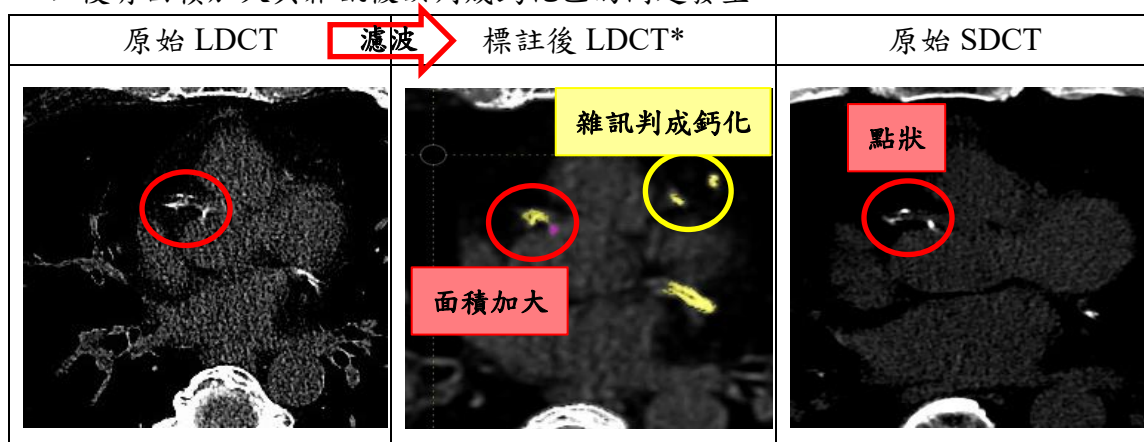
(五) 研究結果與討論

5.1 分析高斯濾波轉換影像結果

5.1.1 案例分析

以案例 15197827 為例分析，經計算後的 SDCT 鈣化分數為 1471，LDCT*鈣化分數為 2504；計算鈣化面積大小，SDCT 鈣化區面積為 149，LDCT*鈣化區面積為 383。

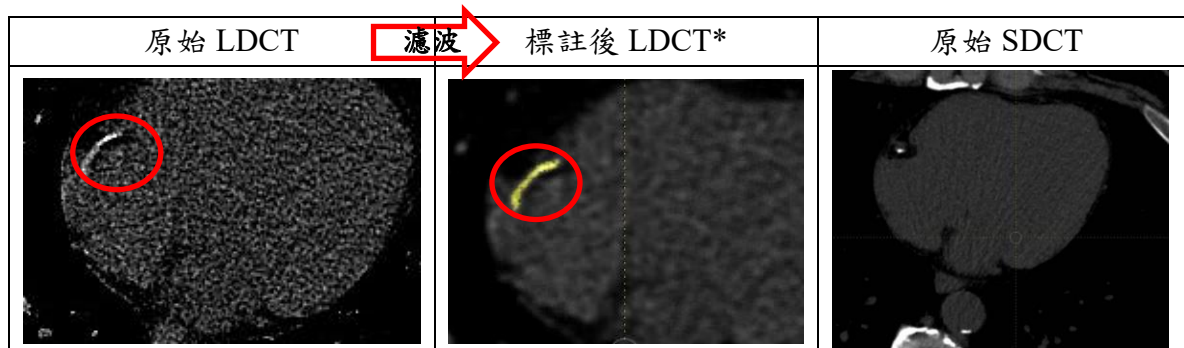
可以看出和原始 SDCT 與 LDCT 相比，此案例在濾波後的 LDCT*經人工標註後有面積加大與雜訊被誤判成鈣化區的問題發生。



以案例 16385210 為例分析，經計算後的 SDCT 鈣化分數為 894，LDCT*鈣化分數為 1545；計算鈣化面積大小，SDCT 鈣化區面積為 121，LDCT*鈣化區

面積為 233。

比較原始 LDCT 與標註後 LDCT*，可發現標註後 LDCT*因濾波中使用的連通原理導致鈣化區面積加大，因此被誤判成鈣化區。再和原始 SDCT 相比，由於切片密度的不同，在原始 SDCT 並沒有看到相同的區域出現雜訊。



5.1.2 總結

以相同方法分析其餘案例，造成鈣化分數誤差的原因可分為以下幾點：

- (1) 切片密度問題: SDCT 和 LDCT 切片密度不同，同一鈣化區域在 LDCT 可能有 5 張，但在 SDCT 只有 2 張，造成誤差。
- (2) 濾波問題: LDCT 本身鈣化區不易判斷又經濾波導致鈣化區模糊而因此被微幅加大，當 SDCT 鈣化區是由多個小鈣化區組成且在鄰近區域，LDCT 在濾波後由於高斯模糊導致被鈣化區面積被加大。
- (3) 人工標註的失誤: 在不同人判斷 LDCT*可能導致雜訊與鈣化區的判斷不同。
- (4) 本身 SDCT 分數有誤: 標準 SDCT 在早期標註時出現失誤，需再經過修正。

5.2 鈣化評估

鈣化評估將以不同系統下所判斷出的結果與黃金標準 Agatston 分數做比較，以便觀察研究成果是否如預期。

(六) 結論

本研究針對兩個方向進行研究，(1)將資料量多的 SDCT 進行最佳模型訓練，此訓練相關係數高達 0.9886 (2)將資料量少的 LDCT 進行影像處理，再將影像放回最佳化模型進行鈣化分數的預測，此訓練目前結果不盡理想，但原本 LDCT 雜訊多，人工不可標註，經過本專題影像處理後再配合人工標註，經過多次嘗試後，相關係數達到 0.846。目前結果對於協助醫師診斷冠狀動脈鈣化仍有些不足，且由於本專題可使用的資料較少，加上資料深度分布差異問題複雜，所以尚未針對此問題進行深度分析，故未來可朝這些方向繼續深入研究。

(七) 致謝

感謝嚴成文教授百忙之中仍每週撥空與我們專題小組開會，在我們專題遇到瓶頸時，給予專業研究建議與方向。

感謝劉欣哲學長、蔡孟哲學長以及實驗室所提供的資源及協助，從初期訓練環境的建置相關資料、研究相關文獻、程式碼與訓練硬體支援、在本專題研究遭遇困難時的方向引導與指證，使本專題能夠順利進行，在此特別致謝。

(八) 參考文獻

- [1] Kamnitsas, K., Ledig, C., Newcombe, V., Simpson, J. P., Kane, A. D., Menon, D. K., Rueckert, D., & Glocker, B. (2017). Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation. *Medical image analysis*, 36, 61–78.
- [2] 彭幸茹、許嘉真 (2017)。心血管專題有關血管的二三事。
檢自：<https://heho.com.tw/archives/1808>
- [3] 衛生福利部國民健康署(2004)。認識冠心病。
檢自：<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=632&pid=1188>
- [4] 台部落(2018)。圖像處理之均值濾波，高斯濾波(高斯模糊)，中值濾波，雙邊濾波
檢自：<https://www.twblogs.net/a/5bb29e4d2b71770e645df36a>
- [5] 拿著放大鏡看自己(2014)。影像處理:Component Labeling(標號)。
檢自：<http://mermerism.blogspot.com/2014/05/component-labeling.html>
- [6] DeepMedic 官方網站。
檢自：<https://deepmedic.org/>
- [7] Agatston, A. S., Janowitz, W. R., Hildner, F. J., Zusmer, N. R., Viamonte, M. Jr., & Detrano, R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*, 15(4), 827-832
- [8] 張達人 (2009)。電腦斷層影像之冠狀動脈鈣化特徵分析。國立中山大學機械與機電工程研究所碩士論文，已出版，高雄。
- [9] LIFEX 官方網站。
檢自：<https://www.lifexsoft.org/>