基于条件生成对抗网络的多模态MRI配准图像生成

中山大学 瞿毅力 苏琬棋 邓楚富 王莹 卢宇彤 陈志广 肖侬

## 摘要

## 介绍

1. **研究背景、目的和意义**

随着深度学习的发展，越来越多的领域开始采用深度神经网络来进行图像处理任务。然而，深度神经网络的训练需要大量的数据，但在很多领域，数据集的构建是十分困难的。因此图像合成技术在很多领域的图像智能处理场景中都有重要的用途，例如医学影像、生物细胞影像等。

在医学影像智能处理中，医学影像有很多的模态，例如核磁共振影像（MRI）、超声波、CT等等。如今在MRI和CT两种模态上的智能医学影像处理研究越来越多。MRI可以再细分出T1、T2、T1w、T2w等不同对比度的子模态，CT也可以根据不同的照射剂量得到不同的子模态图像。当同一个病人的同一个部位通过不同的成像技术得到不同的模态时，如果成像位置和视角一致的则被认为这些模态是配准的。相较于单模态数据，配准的多模态影像数据能提供更多的信息，可以支撑更多更复杂的应用场景，满足深度神经网络的训练数据的需求，有助于提供更加高效可靠的智能诊断服务。然而，医学影像收集十分困难，尤其是罕见病，使得医学影像数据集都是稀缺和小型的，这使得很多的训练任务无法实现。自然，配准的多模态影像数据则更为稀缺。因此，通过应用图像合成技术扩展数据集，从已有的单模态图像转换为配准的多模态图像、从随机噪声生成配准的多模态医学影像，有着广泛的用途和深远的意义。

1. **研究现状**

**GAN在医学影像处理中的研究现状**

生成对抗网络（GAN）[25]在提出后，经过了快速的的发展：CycleGAN[6]实现了不成对的图像到图像转换， StarGAN[13]和ContrastGAN[5]更进一步实现了多域图像到图像转换，DistGAN[9]在网络中应用了距离约束，AttentionGAN[10]在网络中应用了注意力机制，最近的ModularGAN[1]将网络模块化为多个部件。此外还有ConditionalAN[27]、Augmented CycleGAN[7]、AugGAN[8]等许多研究从各个角度对GAN进行了发展。

另一方面，由于医学影像数据集存在样本少，样本标签更少的现实境况，越来越多的研究更倾向于无监督或自监督训练[2,3,34,40,44,62]、弱监督训练[33,67]或者合成数据[4,42,43,44]进行辅助训练。于是，GAN在医学影像处理中得到了越来越多的应用。当前，GAN在医学影像中应用广泛，包括医学影像重建[61,65]、分割[2,3,21,42,46,47,48,56]、合成[4,41,43,44]、转换[2,20,35,36,40]、超分辨率[14,15]等。这些研究能帮助医生对病人进行更高效或更精准的诊断，但在医疗诊断中往往包括多项医学影像处理任务，而当前的大多数研究的模型仅能实现一项任务的处理，而多个系统的组合使用又会带来其他的代价。随着在多域图像到图像转换的GAN模型的发展[1,5,6,13]，研究者们开始基于GAN对医学影像处理的多项任务的组合学习进行尝试[2]，这对我们研究带来了启示。

**医学影像分割的研究现状**

图像语义分割是计算机视觉领域的一个基本任务，在FCN[68]提出后得到了快速发展。在医学影像处理任务中，分割任务也是一个经典的任务。在U-Net[51]提出后， V-Net[50]进一步发展了U-Net的编码-解码结构，DeepNAT[53]用于神经解剖学中的分割任务，DeepOrgan[55]采用多级深度卷积网络用于自动胰腺分割，SegAN[48]使用对抗网络来实现分割。不论是在脑[54,60]、前列腺[59]、胰腺[55]等不同的部位中，不论是在GAN[3,21,42,46,47,48,56]、FCN[50,51,52,53,54,55,59,60,61,63,64,67,68]等不同的网络类型中，也不论是在有监督训练[50,51,53,54,55,56,59,60,61]、无监督训练中[2,3]、合成数据辅助训练[42,,46,47,48]等不同的学习方式中，还是在CT[2]、MRI[59,61]、病理图片[64,67]等不同模态的数据中，深度神经网络在医学影像分割任务中得到了广泛的应用和发展，两者相互促进，成为了当前的热点研究领域之一。在最新的一些基于GAN的研究中，研究者将医学影像分割任务与其他生成任务组合以起到互相促进的作用，例如将分割与模态转换结合[3]、分割与数据合成结合[42]、分割与重建[21]、分割与检测[60]、分割与量化[63]等，多项任务组合训练或许会成为趋势。

**医学影像合成的研究现状**

医学影像的合成研究包含了模态之间的转换。在计算机视觉中，图像到图像的转换被公式化为使用编码器解码器CNN[27,28,29,30,31,32]的像素到像素的映射。在GAN之前，一些研究使用图字典映射[22]、稀疏编码[33,34]，CNN [36]等探索了医学影像的跨模态转换。当前在许多研究中使用GAN能产生更高质量的转换结果[1,5,6,13]。由于医学影像模态的多样性，不同模态数据之间的转换可以在诊断和治疗中减少给医生和病人带来不必要的代价[2,20,22,40]甚至提高治疗的可行性[22]，例如病人辐射剂量的减少，同时不同模态数据之间的转换可以很好的缓解数据样本稀少的难题[4]。得益于GAN的强大能力，目前，采用GAN实现跨模态医学影像转换成为主流[2,20,35,36,40]。一般的转换基于成对的数据，最近也有研究从不成对的跨域数据中学习[2]。最近的研究有将像素到像素的GAN应用于脑部MRI到CT图像的转换[20,40]、基于CycleGAN[6]的心脏MRI到CT图像的相互转换与分割[2]等。对于多模态的合成，[\*]实现多输入多输出的MRI合成，但对输入的多模态数据要求配准。基于此，[+]改进实现存在缺失或未配准的多输入合成模型，能够从其输入的任何子集执行MRI图像合成，但限制了输出为单一模态，且模型不可扩展。[-]应用GAN合成脑肿瘤图像实现数据增强和数据匿名化，但需要额外训练解剖结构分割网络，且要求数据集带有病灶分割标签，模型泛化能力弱。另外，有研究基于变分自编码器（VAE）的思想实现血管注释图的随机生成，进而合成彩色视网膜图像[41]。在当前的这些医学影像合成的研究中，大多仅探索了两个不同模态之间的转换[2,20,22,34,35,36,40]，多对多映射的研究还很稀少[\*,-]，而在医学影像处理领域之外，GAN在人像和自然场景的多对多映射已经有了进展[1,5,13,27]，因此在医学影像中多对多映射是一个极有吸引力的问题。

综上所述，目前研究人员对医学影像处理的研究大多为基于MRI、CT数据进行二域合成，依赖于配准的训练数据和人工设计的复杂网络，方案往往难以扩展为多模态，且对合成数据的评价依赖于经验医师的人工视觉效果评估，缺乏一个客观的评价方法。对于多对多映射、多模态的无监督学习、多模态扩展、多任务结合、合成数据可用性等问题，也没有形成相对完备的解决方案，而解决这些问题正是本项目的立足之处。

1. **创新点和贡献介绍**

我们设计了一种基于生成对抗网络的多模态配准图像生成的方法，采用无监督学习方法，训练数据无需配准，可以接收一个符合我们设计规范的随机输入，进而生成一组有标签的多模态配准图像。

本项目基于生成对抗网络合成医学影像，其创新性体现在以下三个方面：

（1）结构特征图的提取与随机生成

本研究针对医学影像提出解剖结构特征的提取方法，对于无解剖结构分割标签的数据集，可直接从任意模态的真实影像提取得到结构特征用以辅助生成对抗网络更易学习生成逼真的合成影像，无需额外训练解剖结构分割网络，不带来额外参数，计算开销小；再从随机噪声生成结构特征图，可以使生成的结构特征图以及从结构特征图生成的医学影像保持多样性。以上创新技术

（2）带标签多模态配准影像的合成

（3）病灶有效性和数据可用性的客观验证方法

## 方法

1. **整体架构和模块划分**

我们的方法包括结构特征图生成训练阶段、多模态MRI生成训练阶段、数据生成阶段、病灶信息检测阶段、合成数据有效性测试阶段。

结构特征图生成训练阶段我们将获得一个结构特征图生成器，能从随机的正态分布矩阵生成结构特征图。该阶段我们训练的模型模包括一个结构特征图编码器、一个结构特征图解码器和一个结构特征图鉴别器。

多模态图生成训练阶段我们产出一个条件生成器，其以结构特征图为输入，能根据不同的独热条件向量生成不同模态的MRI，并且可在结构特征图上添加病灶标签使得生成的MRI具有对应的病灶信息。该阶段我们训练的模型模块包括一个结构特征与病灶标签融合图编码器、一个病灶标签解码器、一个MRI编码器、一个MRI解码器、一个MRI鉴别器和一个MRI编码鉴别器。。

在数据生成阶段，我们使用前两个阶段产出的模型先从随机正态分布矩阵生成足量的结构特征图再随机添加病灶标签，最后生成配准的多模态MRI，构建出一个合成数据集。

在病灶信息检测阶段，我们根据真实的数据为每个模态的MRI单独训练一个病灶分割网络，并在真实数据集中进行分割能力测试。然后我们使用训练好的分割器对合成数据集中的MRI进行分割，将分割结果与添加的病灶标签比对评估，以此检验生成的MRI中包含了我们预期的病灶信息。该阶段我们训练的模型包括每个模态的MRI的病灶分割器。

合成数据有效性测试阶段中，我们使用由不同比重的合成数据和真实数据构建的数据集来对病灶信息检测阶段中的病灶分割网络进行训练，训练充分后再在真实测试数据集上进行分割能力测试，对比各项测试结果，以验证合成数据在模型训练中的可用性。该阶段我们训练的模型包括每个模态的MRI的基于不同数据比重的病灶分割器。

随机结构特征图训练过程可用公式表示为：

,

🡪

生成训练的同步辅助训练过程可用公式表示为：

,

( ,

,

,

,

( ,

输入随机选取的图像n及其对应分割标签，输入随机的分割标签L，生成训练过程可用公式表示为：

,

，

,,

,

,

,

,

上述公式中，、、、、、、、、、、、分别对应X、Y两个模态的原始图像、重建图、转换图、循环转换图、生成图和生成转换图，、、、分别表示模态X、Y的编码器与解码器，、、、、、表示对、、、、、通过对应编码器、分别编码之后得到的特征结果。、、表示由结构特征提取方法对任意模态图n、、提取得到的结构特征图、X模态生成结构特征图、Y模态生成结构特征图，表示由掩模提取方法提取得到的掩模，、、、分别表示结构特征解码器、掩模解码器、分割标签解码器、随机输入编码器。

、表示对通过编码器编码得到的特征结果，、表示从正态分布随机获取到的矩阵，表示加入噪声后的正态分布矩阵，、表示分别对、通过进行解码得到的重建结构特征图、随机结构特征图，、表示分别对、通过进行解码得到的重建掩模、随机掩模，表示由和分割标签图L融和得到的特征标签图，表示对通过编码器编码得到的特征结果，、、、、表示分别对、、、、通过解码器解码得到的X模态分割标签图、Y模态分割标签图、重建分割标签图、X模态生成分割标签图、Y模态生成分割标签图。

另外前面训练方法已提到的是结构特征图鉴别器、是结构特征鉴别器、、表示的是模态X、Y的鉴别器，是多个模态共用的特征鉴别器。

1. **结构特征图提取方法**

对一张真实图像，用算子提取得到结构图，对结构图进行一系列操作得到最小值图和最大值图，两者加和得到结构特征图，具体算法见如下伪码：

算法1 结构特征图提取

1:输入一张真实图像，beta为元素阈值

2:f1 = reduce\_min(sobel(n))  
3:f2 = reduce\_max(sobel(n))  
4:f1 = mean(f1) - f1  
5:f2 = f2 - mean(f2)  
6:f1 = ones \* (f1 > beta)  
7:f2 = ones \* (f2 > beta)  
8:f = f1 + f2  
9:f = ones \* (f > 0.)

1. **随机结构特征图的生成训练**

这一部分可独立训练，训练完成后，生成的随机结构特征图用于进一步生成一组有分割标签的配准的多模态数据。从标准正态分布解码得到随机结构特征图的具体处理过程如下：

1. 每次随机选择一个模态，从这个模态中获取一张图n，用结构特征提取方法得到结构特征图，用掩模提取方法得到对应掩模；
2. 用编码器对结构特征图进行编码获得及，从正态分布的获取随机噪声，由三个编码求得；
3. 用解码器对解码得到重建的结构特征图；
4. 用解码器对解码得到重建的掩模；
5. 随机生成符合正态分布的矩阵；
6. 用解码器对解码得到生成的随机结构特征图；
7. 用解码器对解码得到生成的掩模；
8. 结构特征图鉴别器分别对和进行鉴别，将前者鉴别为真，后者鉴别为假；
9. 结构特征鉴别器分别对和进行鉴别，将前者鉴别为假，后者鉴别为真。

在训练过程中，我们希望随机正态分布矩阵解码出结构特征图更逼真，所以通过鉴别器对原图提取的结构特征及掩模与随机正态分布矩阵解码的结构特征及掩模进行对抗学习，此外，还添加了编码特征的GAN，通过结构特征鉴别器对真实结构特征图编码结果与服从标准正态分布的矩阵进行对抗学习，以此使得编码器能够将结构特征图编码为服从标准正态分布的结果。

1. **结构图与肿瘤标签的融合方法**

通过（5）我们可以得到从标准正态分布随机生成的结构特征图，然后我们随机选择分割标签图，将包含5个类别的分割标签图转为独热矩阵，得到一个通道数与类别数量一样的多维标签矩阵，每个通道中仅有部分像素有效，其余部分为填充的0，这些非0像素区域与分割标签图中的各个分割区域是配准的。最后，我们将这个被分割后的多维标签矩阵与结构特征图一起在通道维度进行堆叠，得到一个融合了两个输入源的输入矩阵作为最终输入。

1. **多模态MRI生成训练**

以两模态为例，由符合规范的随机输入生成配准的、模态的图像的具体生成训练过程如下：

1. 每次随机选择一个模态，从这个模态中获取一张图n及其对应的分割标签图，用结构特征提取方法得到结构特征图，用掩模提取方法得到对应掩模；
2. 利用分割标签图去除提取得到结构特征图的肿瘤信息,得到无肿瘤信息的结构特征图；
3. 将结构特征图与随机输入的分割标签图L通过方法（6）融合得到；
4. 将送入随机编码器编码为；
5. 将分别送到模态的解码器、模态的解码器和分割标签图的解码器，分别解码出模态的生成图、模态的生成图、重建分割标签图；
6. 再分别用（3）中的结构特征提取方法从模态的生成图和模态的生成图中提取出特征图、；
7. 用模态的编码器对模态的生成图进行编码得到；
8. 由解码器解码得到；
9. 由解码器解码得到；
10. 对模态做同样的操作，用编码器对生成图进行编码得到；
11. 送到解码器解码得到；
12. 送到解码器解码得到。
13. 模态X鉴别器分别对和进行鉴别，将前者鉴别为真，后者鉴别为假。
14. 模态Y鉴别器分别对和进行鉴别，将前者鉴别为真，后者鉴别为假。
15. 特征鉴别器分别对、和进行鉴别，将鉴别为假，后二者鉴别为真。

在以上图像生成训练过程中，由于结构特征图是从随机图像n中提取的，提取出的结构特征有可能包含肿瘤结构信息，会干扰与随机标签L中的肿瘤信息，影响融合后生成的图像，所以需要在与随机标签L融合前消除肿瘤信息,得到无肿瘤信息的结构特征图，使生成图像的肿瘤信息只来源于标签L。

在训练过程中我们通过设计损失函数作为模型的学习准则，约束模型的优化方向。

* + 1. 使得结构特征图编码服从正态分布的对抗性损失

其中，为各项损失的权重，0和1表示真实与否。

* + 1. 使得结构特征图中间编码结果服从正态分布的自监督损失
    2. 使得随机正态分布矩阵解码出结构特征图更逼真的对抗性损失
    3. 结构特征图和掩模两次重建融合后与原始结构特征图和掩模的两两自监督一致性损失
    4. 使得通过随机结构特征图生成的X、Y模态图更逼真的对抗性损失

* + 1. 使得对随机结构特征图编码结果更加趋近于真实模态图编码结果的对抗性损失，以降低解码器解码难度，保证解码器能顺利解码出模态图
    2. 输入的结构特征图的重建自监督损失
    3. 与输入的结构特征图融合后输入的肿瘤分割标签图的重建自监督损失

* + 1. X、Y模态图分割训练的有监督损失

公式⑨中的、为输入的X、Y模态图各自对应的分割标签。

* + 1. 生成的X模态与Y模态图进行转换得到的转换图与生成图的自监督损失
    2. 限制像素生成范围为脑主体掩膜的范围的监督损失
    3. X模态与Y模态图进行重建得到的重建图与原图的自监督损失
    4. 与X模态与Y模态图进行转换得到的循环转换图与原图的有监督损失
    5. 通过解码器生成X模态与Y模态图的编码与X模态与Y模态图经过编码器得到的编码的自监督语义一致性损失
    6. X模态与Y模态图编码的有监督语义一致性损失

上述公式中，为各项损失的权重。系统网络总损失是由生成器总损失和鉴别器总损失构成：

1. **辅助的模态重建和模态转换训练**

模态数量为C时，对任意一个模态m，我们一共进行C-1次模态转换、一次模态重建。模态转换时，编码器将m模态的MRI编码得到语义特征图codem ，然后我们将其与不同的条件向量连接，通过解码器解码出全部的模态。当解码还原到m模态本身时，即是该模态的模态重建。对所有通过模态转换得到的转换图，我们全部采用编码器进行再编码，将全部再编码得到的语义特征图均与m模态的条件向量进行连接，最后再用解码器全部解码得到循环重建的m模态的MRI。注意，模态重建得到的重建图无需再编码和循环重建。模态重建的循环重建都是自监督训练。真实模态图与模态转换的道德转换图分别作为鉴别器的正样本和负样本，通过鉴别器提供的对抗性损失实现无监督训练。

在上述过程中，原始输入模态m对应的病灶标签labelm 作为病灶还原训练的监督标签。具体来说，上述过程中由原始输入的m模态的MRI得到的一个经过编码得到语义特征图和C-1个经过再编码得到的语义特征图，全部通过病灶解码器生成病灶标签图，labelm 作为监督标签。

训练采用的学习率、优化方法等超参数设置均可根据任务实际情况自由配置。

1. **构建合成数据集**

我们通过训练好的结构特征图解码器即可从随机生成的正太分布矩阵生成无限的结构特征图，然后，我们再将随机生成的结构特征图和随机选择的病灶信息标签融合，通过多模态生成模型即可生成配准的多模态影像，选取的病灶信息标签就是生成的多模态影像的病灶标签。由此，我们可以从随机矩阵构建带有病灶标签的多模态配准影像数据集。

1. **病灶分割网络训练**

为了验证合成数据病灶信息来源于随机输入的病灶标签且与其保持一致，我们根据真实的数据为每个模态单独训练一个病灶分割网络，并在真实数据集中进行分割能力测试。然后我们使用训练好的分割器对合成数据集中的影像进行分割，将分割结果与输入的病灶标签比对评估，以此检验生成的影像中包含了预期的病灶信息。

为了验证合成数据病灶信息来源于随机输入的病灶标签且与其保持一致，我们根据真实的数据为每个模态单独训练一个病灶分割网络，并在真实数据集中进行分割能力测试。然后我们使用训练好的分割器对合成数据集中的影像进行分割，将分割结果与输入的病灶标签比对评估，以此检验生成的影像中包含了预期的病灶信息。

## 实验

1. **数据集与数据预处理**
2. **训练设置**
3. **病灶检测实验**
4. **合成数据可用性验证实验**

## 结果

1. **实验量化结果**
2. **实验可视化结果**

## 结论与未来工作

## 致谢

NSCCGZ

## 参考文献