Detektion von Leukozyten
mit Hilfe neuronaler Strukturen

U. Schreiner (1,2), M. Egmont-Petersen (1), T. Lehmann (2),
S. C. Tromp (3), D.W. Slaaf (1), T. Arts (1)

(1) Institut für Biophysik, Universität Maastricht
(2) Institut für Medizinische Informatik, RWTH Aachen
(3) Institut für Physiologie, Universität Maastricht

Email: uwe@vaire.imib.rwth-aachen.de

Zusammenfassung. Die Bestimmung der Anzahl und Geschwindigkeit von Leukozyten in Venolen ermöglicht Rückschlüsse auf den Aktivierungszustand des Immunsystems. In diesem Beitrag werden neuronale Netze zur Detektion von Leukozyten in Sequenzen von Mikrozirkulationsaufnahmen eingesetzt. Das Training der Netze erfolgt mit synthetischen Leukozytenbildern, die über ein stochastisches Modell gewonnen werden. Künstliche Zellenmuster bieten eine wesentlich bessere Anpassungsfähigkeit an neues Bildmaterial, als dies reales Bildmaterial ermöglicht. Um die Leistungsfähigkeit des Zellenmodells zu überprüfen, werden Netze mit echten und synthetischen Datensätzen trainiert. Dabei erzielen Netze auf Basis synthetischer Zellenmuster in fast allen Netzkonfigurationen bessere Ergebnisse als solche, die mit echten Zellenbildern trainiert wurden.

Schlüsselwörter: Neuronale Netze, Klassifikation, Leukozytenverfolgung, modellbasierte Bildverarbeitung

1 Einleitung

Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener chemischer Substanzen auf das Immunsystem werden weiße Blutkörperchen in Videosequenzen erkannt und verfolgt. Hierzu wird eine automatische Auswertungsmethode vorgestellt. Dabei werden mehrschichtige Perzeptronen zur Zellenerkennung eingesetzt. Sie erhalten die Intensitäten eines diskreten Bildausschnittes als Eingabe und berechnen die Wahrscheinlichkeit, mit der das Fenster eine Leukozytenzelle enthält.

Neben der Topologie haben die Trainingsdaten entscheidenden Einfluß auf die Klassifikationseingenschaften des Netzes. In dieser Arbeit wird ein stochastisches Modell präsentiert, mit dem synthetische Trainingsdaten generiert werden können. Als Grundlage dienen Bilder, die mit einem Intravitalmikroskop aufgenommen wurden (Abb. 1). Sie enthalten eine Venole, in der sich Leukozyten (weiße Blutkörperchen) und die sehr viel kleineren Erythrozyten (rote Blutköperchen). Die Venole kann aus den Bildsequenzen leicht extrahiert werden [1].

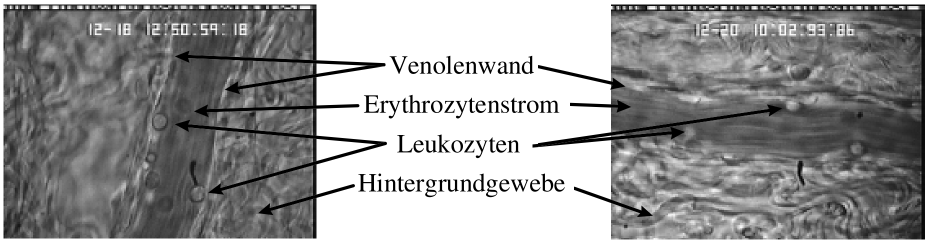

Abb. 1. In den Mikrozirkulationsaufnahmen sind die Leukozyten, die an der Venolenwand entlangrollen, deutlich erkennbar. Die roten Blutkörperchen sind erheblich kleiner und bewegen sich viel schneller, so daß sie als Strömungsmuster dargestellt werden.

2 Zellenmodell

Ein Leukozytenbild (Abb. 2a) kann durch wenige charakteristische Parameter beschrieben werden. Die oftmals ellipsenförmigen Zellen besitzen Dimensionsparameter, die ihre räumliche Ausdehnung und Lage in einem Bild charakterisieren: die Breite λ_1 (Länge der 1. Hauptachse), die Höhe λ_2 (Länge der 2. Hauptachse) sowie der Rotationsparameter α, der die Lage einer Ellipse im Raum beschreibt (Abb. 2b). Die Grauwerte eines Leukozyts weisen eine räumliche Intensitätsverteilung auf. Weiterhin hat ein Zellenbild eine Innen- und Außentextur. Die Zellenmembran wird von einem Schatten umgeben, der im folgenden als *Furche* bezeichnet wird. Innerhalb dieser Furche weisen die Intensitäten sowohl eine Längsverteilung (entlang der Ellipse) als auch eine Querverteilung (von innen nach außen) auf.

Die synthetische Erzeugung von Zellenmuster basiert auf folgendem mathematischen Modell. Das Zellenprofil wird zunächst über die Ellipsenfunktion

$$\boldsymbol{c}^T \boldsymbol{M} \boldsymbol{c} = 1, \qquad \text{mit} \quad \boldsymbol{M} = \begin{bmatrix} a & o/2 \\ o/2 & k \end{bmatrix} \tag{1}$$

mit dem Koordinatenvektor $\boldsymbol{c}^T=(x,y)$ erzeugt. Die Eigenwerte der Matrix $\boldsymbol{M}$ bestimmen die Längen λ_1 und λ_2 einer Ellipse. Der Rotationswinkel α wird über die Eigenvektoren der Matrix beschrieben. Deren Parameter haben die Form

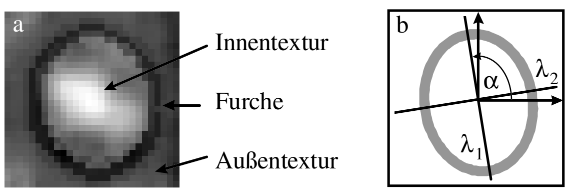

Abb. 2. Das Bild einer Zelle hat eine Innen- und Außentextur, die durch die Furche getrennt werden. Die Form kann als Ellipse modelliert werden

$$a = \lambda_1 \cos(\alpha)^2 + \lambda_2 \sin(\alpha)^2 \tag{2}$$

$$k = \lambda_1 \sin(\alpha)^2 + \lambda_2 \cos(\alpha)^2 \tag{3}$$

$$o = 2\cos(\alpha)\sin(\alpha)(\lambda_1 - \lambda_2) \tag{4}$$

Der Intensitätsverlauf der Furche wird durch die Funktion

$$s \cdot \tanh(d - t(\phi)) - u \cdot \tanh(d - 1) \tag{5}$$

bestimmt. Dabei stellen die Parameter s und u Kontrastmaße zur Beschreibung der mittleren Intensität innerhalb und außerhalb der Zelle dar, während d den radialen Abstand zum Zellenmittelpunkt beschreibt. Kombiniert man die Furchenfunktion (5) mit einem Ellipsenmodell, so kann ein zweidimensionaler Verlauf definiert werden:

$$\begin{aligned} &e(x, y, x_0, y_0) = \\ &s \tanh\{a(x - x_0)^2 + k(y - y_0)^2 + o(x - x_0)(y - y_0) - t(\phi)\} - \\ &u \tanh\{a(x - x_0)^2 + k(y - y_0)^2 + o(x - x_0)(y - y_0) - 1\} \end{aligned} \tag{6}$$

Der Parameter $t(\phi)$ ermöglicht die Variation der Furchentiefe und -breite entlang der Winkel ϕ, $0 \leq \phi < 2\pi$. Damit liefert die Furchenfunktion (6) ein zweidimensionales Zellenbild (Abb. 3).

Zur Erzeugung synthetischer Texturen wird die Autokorrelationsfunktion 120 extrahierter Texturen im Fourierraum berechnet. Hierzu werden die extrahierten Muster in den Fourierraum transformiert und deren Powerspektren gemittelt. Zur Textursynthese wird die gemittelte Autokorrelation mit zufällig erzeugtem weißen Rauschen gestört und in den Ortsraum zurücktransformiert.

Die Erzeugung synthetischer Furchenverläufe erfolgt analog, mit dem Unterschied, daß hier eine eindimensionale Autokorrelationsfunktion berechnet wird. Für die Hintergrundtextur zeigt sich die Methode der Autokorrelation jedoch als unzureichend, da die Frequenzinformationen in Fließrichtung zu gering sind. Daher werden

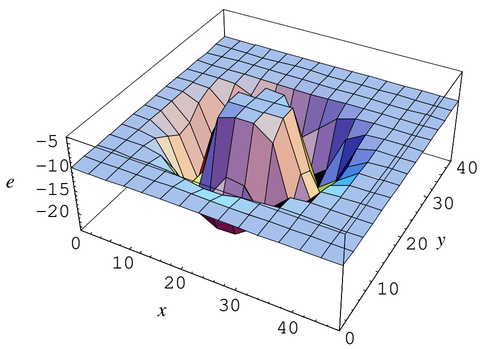

Abb. 3. Das synthetische Zellenbild enthält eine Zelle, die durch eine Furche begrenzt wird. Die Zelle als auch der Hintergrund enthalten noch keine Texturen.

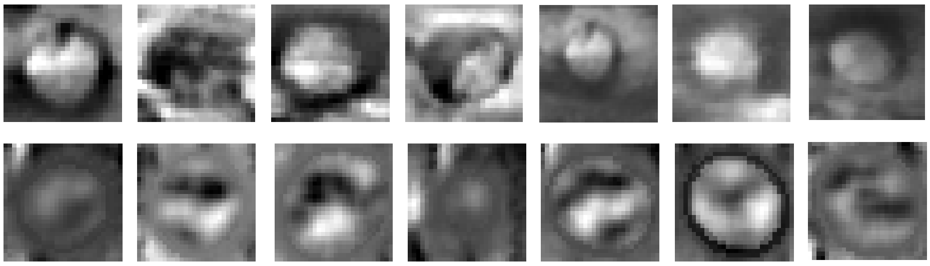

Abb. 4. Die obere Reihe zeigt reale Zellenmuster, mit denen der Trainingssatz für echte Zellen erstellt wurde. Dagegen sind in der unteren Zeile synthetisches Zellenmuster dargestellt. Diese dienten als Grundlage für die Erstellung des synthetischen Trainingsdatensatzes.

echte Hintergrundmuster aus verschiedenen Sequenzenbilder ausgeschnitten, um einen zufällig gewählten Winkel rotiert und dem Zellenbild hinzugefügt.

Alle Modellparameter sowie die zwei Autokorrelationsfunktionen (Furche und Zellentexturen) werden auf Basis 120 manuell extrahierter Zellenbildern bestimmt. Die Parameter eines künstlich generierten Zellenbildes werden zufällig gewählt und dienen zur Definition der Klasse der Leukozyten eines Trainingsdatensatzes (Abb. 4).

3 Training der Netze

Das Verhältnis der Klassen Zellenmuster und Hintergrund innerhalb des Trainingsdatensatzes muß sich an den *a priori* Wahrscheinlichkeiten dieser Klassen innerhalb realer Bilder (Abb. 1) orientieren, da nur so eine optimale Trennung erreicht werden kann [2]. Hier ist P(Hintergrund) wesentlich größer als P(Zelle).

Es werden Netze mit einer versteckten Schicht und sechs bis zwölf versteckten Knoten verwendet. Das Training der Netze erfolgt mit Backpropagation bei eine Trainingsrate von 0,0001, einem Momentum von 0,5 und einer maximal 3000 Iterationsschritten.

Als Ausgabe erzeugt das Netz ein sogenanntes Klassifikationsbild, das über einen Schwellwert binarisiert wird. Es enstehen zusammenhängende Regionen zu denen mit Hilfe eines Nachbarschaftskriterium (8er Nachbarschaft) die Schwerpunkte berechnet werden. Diese Punkte markieren nun die vom Netz ermittelten Leukozytenpositionen.

4 Ergebnisse und Ausblick

Die Bewertung der Netze, auf Basis synthetischer sowie mit echter Zellenmustern erfolgt mit ROC-Kurven. Als Vergleichsmaß wurden die Integrale unter den ROC-Kurven berechnet (Abb. 5). Das Netz mit dem größten Integral eignet sich dabei am

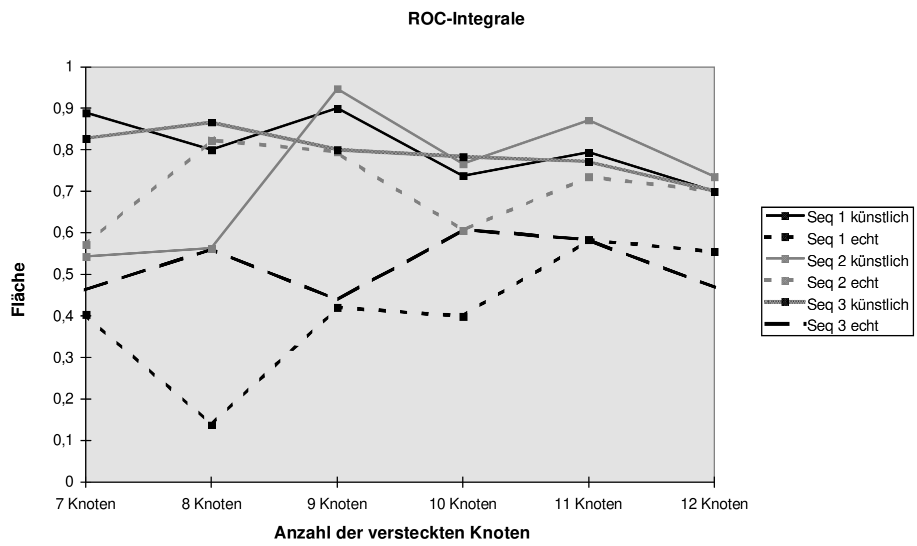

Abb. 5. Die Klassifikationseigenschaften der trainierten Netze werden mit drei neuen Sequenzen getestet. Die Netze auf Basis synthetischer Zellenmuster weisen fast durchgehend bessere Ergebnisse auf.

besten für die Detektion von Leukozyten. Hierbei zeigt das Netz mit neun versteckten Knoten die besten Klassifikationseigenschaften.

Durch die Klassifikation mit neuronalen Netzen, die auf Basis synthetisch generierter Daten trainiert wurden, ist es möglich, die Zellen auch visuell zur verfolgen. Das Verfahren kann um die automatische Verfolgung erweitert werden [3]. Hierzu können zeitvariante Informationen aller Sequenzenbilder ausgenutzt werden. Nicht nur für die Erkennung von Leukozyten, sondern auch für die Detektion von Rötgenmarkern [4], ist das Training mit teilweise modellgenerierten Objekten erfolgreich.

5 Literatur

1. Sato Y, Zoroofi RA, Harada N, Tamura S, Shiga T: Automatic extraction and measurement of leukocyte motion in microvessels using spatiotemporal image analysis. IEEE Trans. Biomedical Engineering 44(4):225-236, 1997.
2. Wolpert DH, Macready WG: No free lunch theorems for search. Technical Report SFI-95-02-010, The Santa Fe Institute, 1995
3. Anderson JA: Introduction to neural networks. MIT Press, Cambridge, 1995
4. Egmont-Petersen M, Arts T: Detection of implanted markers in radiographic image sequences. S.209-214. In: Lehmann T, Scholl I, Spitzer K (Hrsg.): Bildverarbeitung für die Medizin. Verlag der Augustinus Buchhandlung, Aachen, 1996