

# MDLMA - Multimodale Datenanalyse mit Multi-Task Deep Learning - Teilprojekt C - Abschlussbericht

**FKZ:** 031L0202C

**Laufzeit des Vorhabens:** 01.01.2020 - 30.06.2023

**Berichtszeitraum:** 01.01.2020 - 30.06.2023

**Förder-Programm:** Digitalisierung und künstliche Intelligenz

**Vorhaben:** CompLS - Runde 2 - Verbundprojekt: MDLMA - Multimodale Datenanalyse mit Multi-Task Deep Learning - Teilprojekt C

**Autor:** Frank Schlünzen, Deutsches Elektronensynchrotron DESY

## Aufgabenstellung

Wissenschaftliches Ziel dieses Projekts war es, neue Methoden für Deep Learning in der biomedizinischen Bildgebung zu entwickeln. Die Methoden sollten es erlauben große, multi-modale Datensätze zu analysieren. Im Gegensatz zu üblichen Ansätzen, die Modalitäten unabhängig voneinander prozessieren, sollten in diesem Ansatz semantische Komponenten in einem neuronalen Netz kombiniert werden, um so eine schnellere und sehr viel genauere Analyse der tomographischen Bilddaten zu erlangen.

Die tomographischen Bilddaten wurden aus biomedizinischen Untersuchungen gewonnen. Verschiedene Knochen-Implantate wurden mit Synchrotron Strahlung durchleuchtet um dadurch Erkenntnisse zum Zustand der Knochenimplantate zu gewinnen. Das zielt insbesondere auf Knochenimplantate ab, die vom Körper langsam abgebaut und durch körpereigenes Knochenmaterial ersetzt werden, was viele Vorteile für den Heilungsprozess zum Beispiel nach einer Fraktur mit sich bringt. Die tomographischen Daten wurden teilweise durch histologische Untersuchungen ergänzt, und die Kombination dieser sehr unterschiedlichen Daten (Modalitäten) kann helfen den Abbauprozess besser zu verstehen.

Für die quantitative Analyse des Prozesses ist es unerlässlich eine äußerst präzise Segmentierung der tomographischen Aufnahmen durchzuführen. Nur wenn man die Grenzflächen zwischen Knochen, Implantat, korrodiertem Implantat und dem umgebenen Gewebe genau bestimmt, kann man quantitative Aussagen treffen zum Beispiel über die Geschwindigkeiten von Implantat-Abbau, Knochenregeneration und Diffusion des Materials.

Vor Beginn des Projektes war die Ermittlung solcher Parameter eine langwierige Prozedur, die sehr viel manuelle, zeitaufwändige Bearbeitung der Segmentierungen erforderte. Trotz hohen Aufwandes war die Genauigkeit der Segmentierung nicht befriedigend.

Der Fokus unseres Teilprojektes (031L0202C) lag im Wesentlichen auf drei Aspekten

- Data Lifecycle Management: Implementierung einer Plattform, die es erlaubt Daten nachhaltig zu managen, zu visualisieren und in AI Workflows zu integrieren
- Methoden zur Segmentierung entwickeln und auf unserer HPC-Plattform – nutzerfreundlich – zur Verfügung zu stellen.
- Die Implementierungen eines “Unified Frameworks” für die multi-modale Analyse auf unserer HPC-Plattform – nutzerfreundlich – zur Verfügung zu stellen.

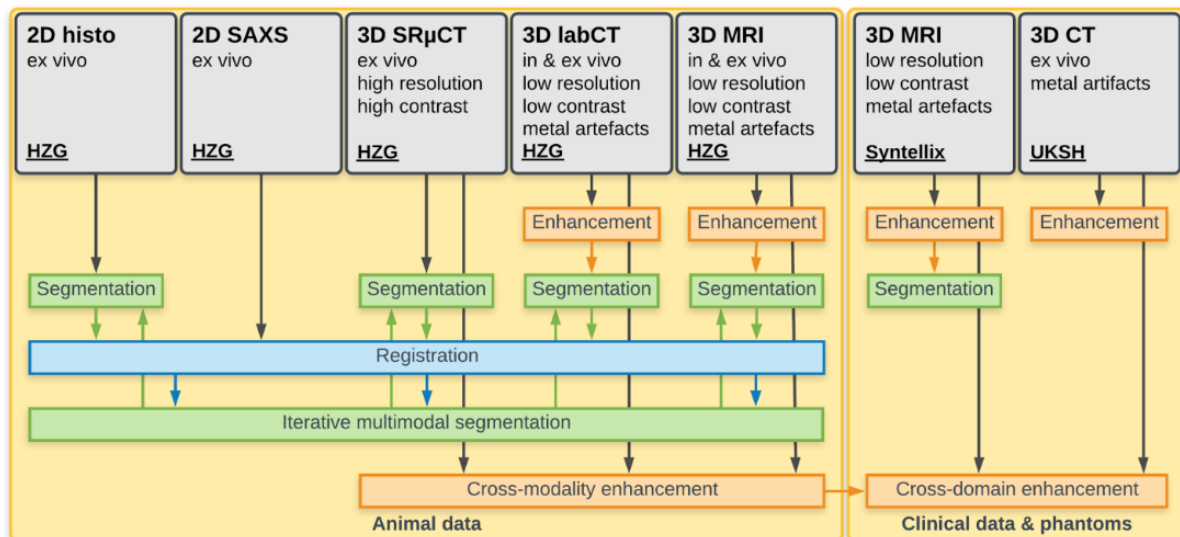


Abbildung 1: Überblick über die verschiedenen Datenquellen und Methoden

Das Projekt war in sechs technische Arbeitspakete aufgeteilt, die verschiedene Aspekte des Vorhabens beleuchten sollten:

- **WP1:** Daten-Aufbereitung und Integration in eine geeignete Datenbank
- **WP2:** Methoden zu Bildbearbeitung zur Verbesserung der Prozessierung
- **WP3:** Methoden zur robusten, präzisen Segmentierung
- **WP4:** Registrierung von multi-modalen Datensätzen
- **WP5:** Multi-task-Learning zur Integration der verschiedenen Methoden
- **WP6:** Unified framework zur Generalisierung

Wir werden im Folgenden die Aufgaben und Ergebnisse aus dem Teilprojekt 031L0202C detaillierter darstellen.

## 1. Daten-Aufbereitung

Vor Beginn des Projektes lagen die Synchrotron-Daten, die an Petra-3 gemessen wurden, unstrukturiert auf einem Netzwerk-Dateisystem. Das Auffinden der Daten basierte im Wesentlichen auf einer Suche über das Dateisystem, und ein Zugriff von außerhalb oder das Teilen der Daten war kaum möglich. Die Annotierung der Daten war eher spärlich und Provenienz-Information nur schwierig zu ermitteln. Es gab also einen starken Bedarf für eine strukturierte Datenorganisation, die den gesamten Data-Lifecycle abbildet.

In der Frühphase des Projektes haben wir verschiedene Datenkataloge evaluiert, und uns für SciCat [SciCat] entschieden. SciCat hat einige vorteilhafte Eigenschaften:

- SciCat ist eine kollaborative Entwicklung von mehreren europäischen und US-amerikanischen Synchrotron- und Neutronen-Quellen. SciCat ist daher sehr genau auf diese Umgebungen zugeschnitten. Der kollaborative Charakter gewährleistet eine nachhaltige Entwicklung.
- SciCat hat ein sehr flexibles Datenmodell. Abgesehen von einigen festgelegten Metadaten können beliebige Metadaten und „assets“ ergänzt werden.
- SciCat unterstützt föderiertes AAI und auch eine föderierte Suche, die unter anderem der Indizierung in OpenAire [openaire][federated search] dient.

Wir haben also – in enger Zusammenarbeit mit HEREON – eine SciCat-Instanz [scicat-mdlma] für dieses Projekt implementiert, und alle relevanten Daten in die Datenbank importiert und sorgfältig annotiert. Im Zuge dieses Prozesses wurden viele Daten gleichförmig normalisiert, also zum Beispiel die Größe der zu segmentierenden Bereiche und deren dynamische Bereichen angeglichen, was die Prozessierung mit ML-Algorithmen sehr stark vereinfacht.

DICOM_PhotometricInterpretation	MONOCHROME2
DICOM_Modality	CT
DICOM_SoftwareVersions	syngo CT VB10A
DICOM_PixelSpacing	[0.1171875, 0.1171875]
DICOM_PatientSex	0
DICOM_RequestedProcedureCodeSequence	[(0008, 0100) Code Value SH: 'C705R' (0008, 0102) Coding Scheme Designator SH: 'L' (0008, 0104) Code Meaning LD: 'CT Hand/Handgelenk re']
DICOM_SeriesNumber	7
DICOM_Rows	512
DICOM_SamplesPerPixel	1
DICOM_ImageType	[ORIGINAL; PRIMARY; AXIAL; CT_SOM5 SPI]
DICOM_BitsAllocated	16

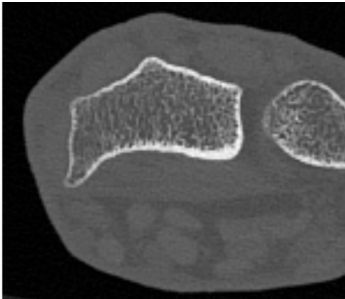


Abbildung 2: Screenshot eines individuellen, annotierten Datensatzes aus dem Datenkatalog

Es sind zurzeit 3401 Datensätze in der Datenbank erfasst. Wir werden den Datenbestand und die SciCat-Umgebung langfristig vorhalten und weiter ergänzen. Inzwischen wurde eine Stelle für SciCat-Entwicklung und Datenhandling geschaffen, und etliche Kollegen beteiligen sich an Entwicklungen für den Daten-Ingest und die Integration mit reproduzierbaren Workflows. Zudem ist SciCat die für DAPHE4NFDI [daphne4nfdi] vorgesehene Umgebung, wozu dieses Projekt nicht unwesentlich beigetragen hat. Die Erfahrungen mit SciCat sind auch in die *Leaps Data Strategy* [leaps-data-strategy], die einen Rahmen für die in LEAPS [leaps] organisierten europäischen Photonen-Quellen definiert. Eine nachhaltige Entwicklung und Verfügbarkeit ist also gewährleistet.

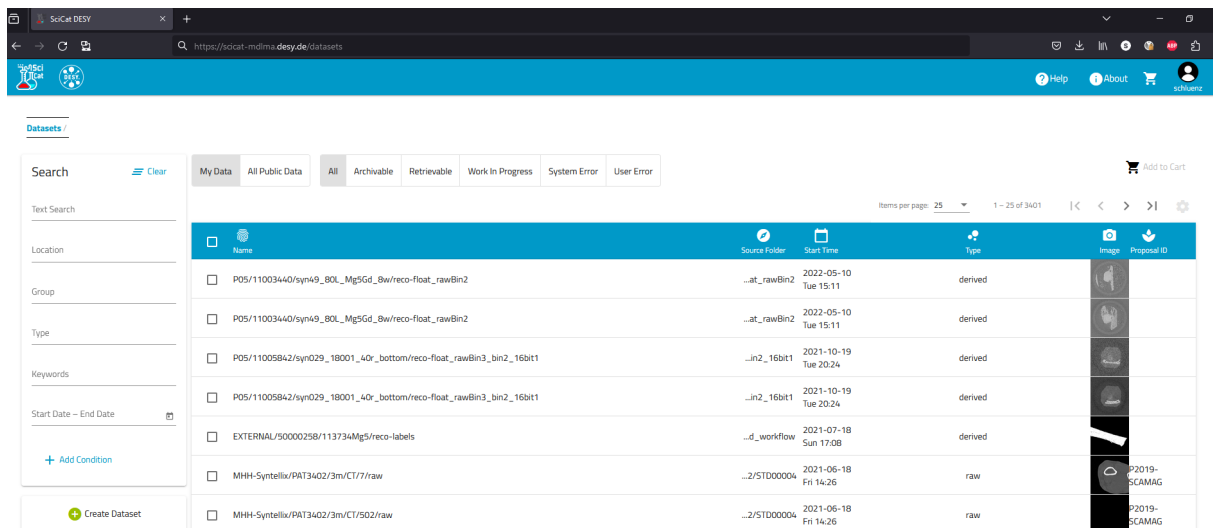


Abbildung 3: Screenshot des MDLMA-SciCat-Frontends.

Die SciCat-Instanz ist unter <https://scicat-mdlma.desy.de> erreichbar und unterstützt föderierte Anmeldungen. Dieses Datenrepositorium erfüllt demnach die meisten der FAIR-Kriterien, was eine ganz wesentliche Verbesserung bedeutet.

Unseren Beitrag an diesem Arbeitspaket hatten wir mit 2 Personenmonaten taxiert. Der tatsächliche Aufwand war höher als ursprünglich erwartet, was aber unseres Erachtens durch die erzielten Ergebnisse mehr als gerechtfertigt erscheint. Alle unsere Ziele wurden erreicht.

## 2. Methoden zu Bildbearbeitung zur Verbesserung der Prozessierung

Unsere Beteiligung an diesem Arbeitspaket war mit 1PM recht überschaubar. Wir haben uns daher darauf konzentriert einige der häufiger genutzten Werkzeuge auf dem HPC-Cluster anzubieten:

- denoiseq: eine multi-task DL-Methode die Noise-Reduzierung mit Segmentierung kombiniert [denoiseq]
- divnoising: eine DL-Methode zur Noise-Reduzierung zur Unterstützung der Segmentierung [divnoising]
- noise2inverse: eine sehr performante CNN-basierte Methode zur Noise-Reduzierung [noise2inverse]
- tomopy: ein generisches Werkzeug für die Prozessierung und Rekonstruktion von Röntgen-Tomogrammen. Darin sind enthalten sind auch klassische Methoden für die Bild-Bearbeitung (Filter, Denoising, u.a.) [tomopy]

Die Werkzeuge sind alle in sehr einfacher Art und Weise auf der MDLMA-Compute-Instanz zu nutzen. Ebenso sind Jupyter-Kernel verfügbar, so dass man die Methoden mit minimalen Vorkenntnissen direkt nutzen kann. Detailliertere Informationen finden sich in unser MDLMA-Dokumentation [image-

handling]. Wir beabsichtigen das Portfolio an Werkzeugen kontinuierlich zu ergänzen und aktualisieren.

Der Aufwand übersteigt sicher die dafür veranschlagten 1PM. Da die Werkzeuge für alle Imaging-Beamlines an Petra-3 und deren Nutzer bereitgestellt werden, sehen wir den Aufwand als voll gerechtfertigt an. Gleichzeitig sichert eine breite Nutzerschaft die Nachhaltigkeit der Implementierungen.

### 3. Segmentierung

Die hochgenaue Segmentierung großer 3D-Volumina von Synchrotronstrahlungs-Mikrotomogrammen (SR $\mu$ CT) mit hoher Auflösung, die unter geringem Kontrast, hoher räumlicher Variabilität und Messartefakten leiden, übersteigen leicht die Kapazitäten herkömmlicher Segmentierungsmethoden, einschließlich der manuellen Segmentierung durch menschliche Experten. Die quantitative Charakterisierung der Osseointegration und des räumlich-zeitlichen Biodegradationsprozesses von Knochenimplantaten erfordert eine zuverlässige und sehr präzise Segmentierung.

Die manuelle Segmentierung vollständiger Datensätze durch Experten, die mit den experimentellen Methoden und deren Limitierungen (wie zum Beispiel Artefakten) bestens vertraut sind, ist eine extrem zeitaufwändige Angelegenheit und kann nur in sehr seltenen Fällen für ausgewählte Datensätze durchgeführt werden. Für die Evaluierung von neuen Methoden ist die Existenz solcher Referenz-Datensätze jedoch von großer Bedeutung, da die „ground-truth“ andernfalls nicht bekannt ist. Aus diesem Grund hat der Projekt-Partner Hereon ausgewählte Datensätze mit unterschiedlichen Materialien und Degradations-Stadien (mühevoll) erstellt.

Auf der Basis dieser Referenzdaten konnten wir U-Net, eine Standard-Anwendung in diesem Umfeld, für die Implantat-Datensätze so weit optimieren, dass die Resultate den Experten-Segmentierungen mindestens gleichwertig sind, bei drastischer Reduzierung des zeitlichen Aufwands [sun1,sun2].

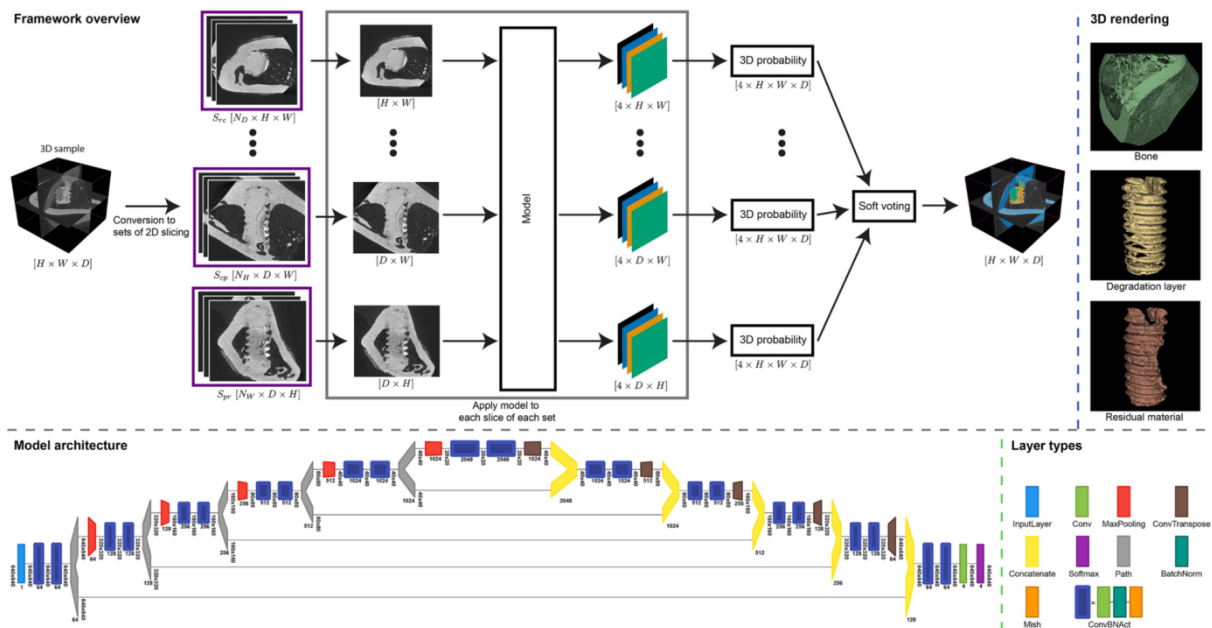


Abbildung 4: Überblick über das Segmentierungssystem für hochauflösende Synchrotron-Strahlungs-Mikrotomogramme. Oben ist die gesamte Segmentierungspipeline dargestellt: 1. Konvertierung von 3D-Tomogrammen in 2D-Schichten. 2. Verarbeitung der Schichtdatensätze durch unser Modell. 3. Soft Voting wird verwendet, um die mehrachsige Vorhersage zur endgültigen Segmentierung zu verschmelzen. Rechts oben: 3D-Rendering der resultierenden. Unten: Unsere endgültige U-Netz-Modellarchitektur und die Legende der Ebenen

Dafür wurde eine Serie von Hyperparametern optimiert, und eine Segmentierung in neun statt der üblichen drei Ebenen durchgeführt. Die neun Segmentierungen ergeben für jeden einzelnen Voxel also neun – im Idealfall identische – Klassifizierungen. Die neun Ergebnisse werden über ein „Soft-Voting“ verfahren miteinander kombiniert, wobei die Wahrscheinlichkeiten für die Klassifizierungen direkt mit einfließen.

Dieses Verfahren ergibt unmittelbar eine Metrik für die Genauigkeit einer Segmentierung, mit der kombinierten Wahrscheinlichkeitsverteilung der Klassifizierung als Maßzahl.

Die nachfolgende Abbildung zeigt beispielhaft die Segmentierungen für die semi-automatische Segmentierung, die Experten-Segmentierung und die mit Scaling-the-U-Net (SUN) gewonnene Segmentierung. Die Unterschiede sehen auf den ersten Blick nicht besonders gravierend aus.



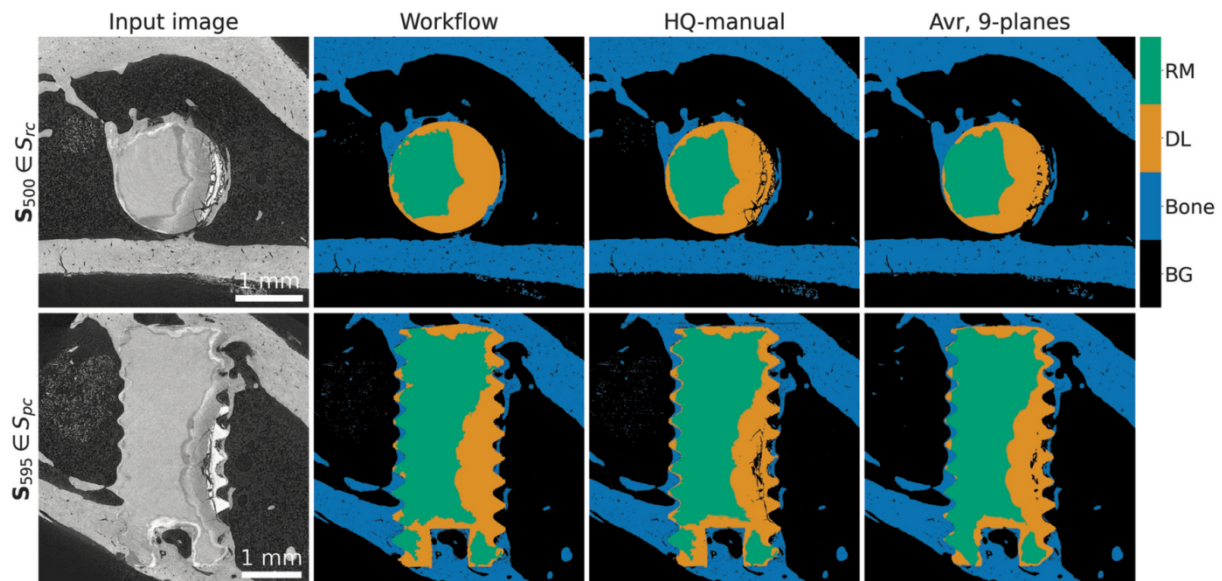


Abbildung 5: Vergleich der Segmentierung für den semi-automatischen Workflow, die manuelle Segmentierung durch Experten (HQ-manual) und die SUN gewonnene Segmentierung. RM (residual material) bezeichnet das nicht-degradierte Implantant, DL (degradation layer) das korrodierte Implantant, Bone den Knochen und BG den Hintergrund.

Besonders auffällig ist, dass der semi-automatische Workflow dazu neigt, kleine Brüche in den Implantaten, also Hintergrund, als Implantat-Material zu identifizieren, was zu einer Überschätzung des Implantat-Volumens führt. Eine detaillierte Betrachtung offenbart darüber hinaus in einigen Regionen deutliche Unterschiede, wobei die SUN-Segmentierung – subjektiv – das beste Ergebnis liefert.

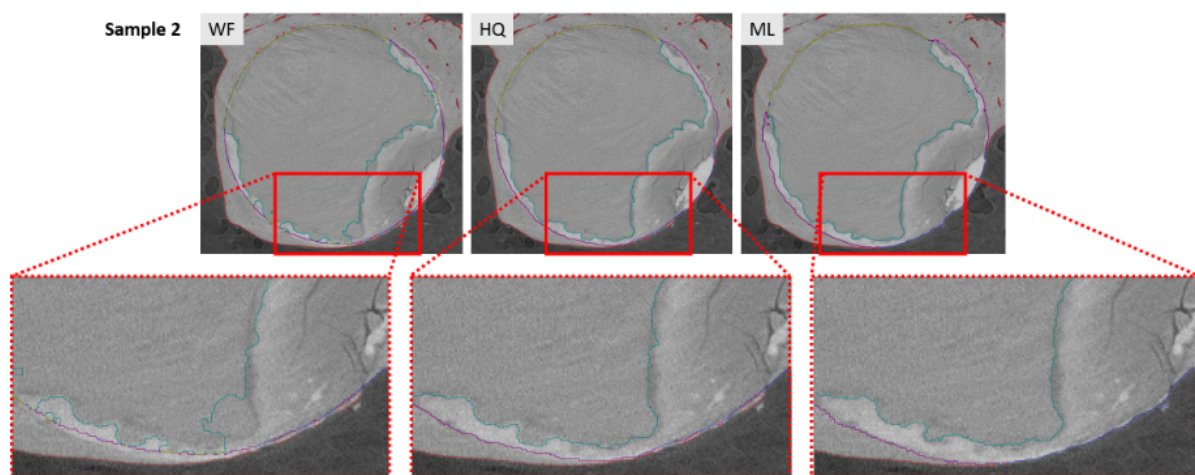


Abbildung 6: Details der Segmentierungen. Die Workflow (WF) Segmentierung weist deutliche Fehler auf. Die HQ- und SUN-Segmentierungen (ML) weisen nur minimale



*Unterschiede auf, wobei die SUN-Segmentierung die Grenzflächen genauer abzubilden scheint.*

Die geringen Unterschiede haben einen signifikanten Einfluss auf die quantitativen Degradations-Parameter [sun1]. Die Ergebnisse wurden im Detail veröffentlicht [sun1,sun2], der code ist frei verfügbar [sun-code], und auf der MDLMA-Compute-Plattform sowohl als conda-Environment als auch im JupyterHub als Kernel implementiert.

Natürlich gab es während des Projektes andere bemerkenswerte Entwicklungen im Bereich der AI-basierten Segmentierung. Neben dem bereits erwähnten denoiseSeg ist nnunet zu nennen [nnunet], das gute Ergebnisse für viele Segmentierungs-Probleme liefert. nnunet ist ebenfalls auf dem Cluster als conda-environment und Jupyter-Kernel angeboten wird. Ein genauer Vergleich von SUN und nnunet steht noch aus. Prinzipiell lässt sich das 9-Ebenen-Prinzip von SUN auch mit nnunet realisieren. Es bleibt zu ermitteln, ob dies vergleichbare Ergebnisse liefert.

Ansätze wie “segment anything” [s-a-m] gehen mehr in die Richtung von “foundation models”, die weniger spezialisiert sind. Tests mit den verfügbaren Daten haben erwartungsgemäß keine brauchbaren Ergebnisse geliefert, da die Datenbasis für solche Ansätze nicht ausreicht.

Ilastik [ilastik] ist eine weitere Segmentierungs-Anwendung, die eine vollständigere Prozessierungs-Pipeline implementiert. Ilastik lässt sich problemlos auf dem Cluster nutzen, eine entsprechende Installation ist vorhanden. Interessanter ist allerdings web-ilastik, dass sich prinzipiell in ein Dashboard-Framework einbetten ließe, was wir im Anschluss an dieses Projekt untersuchen werden.

Im Rahmen von MDLMA wurde ebenfalls eine neue, *active learning* basierte Methode implementiert, die den Durchsatz der semantischen Segmentierung noch einmal deutlich beschleunigt [Kazimi, spie-ai]. Aktives Lernen ist eine Methode, die dabei hilft, die zu annotierenden Images geschickt auszuwählen, um die Leistung des Deep-Learning-Modells bei minimalem manuellem Annotierungsaufwand zu maximieren. Es handelt sich um einen iterativen Prozess, in dem ein Experte Images annotiert, und damit iterativ ein Deep Learning Modell trainiert. Das trainierte Modell und eine Acquisitions-Funktion werden dann verwendet, um neue, nicht annotierte Images danach einzustufen, wie sehr sie die Vorhersageleistung des Modells beeinflussen können, wenn sie annotiert und in den Trainingssatz aufgenommen würden. Die Anzahl der damit zu annotierenden Images kann auf diese Weise drastisch reduziert werden.

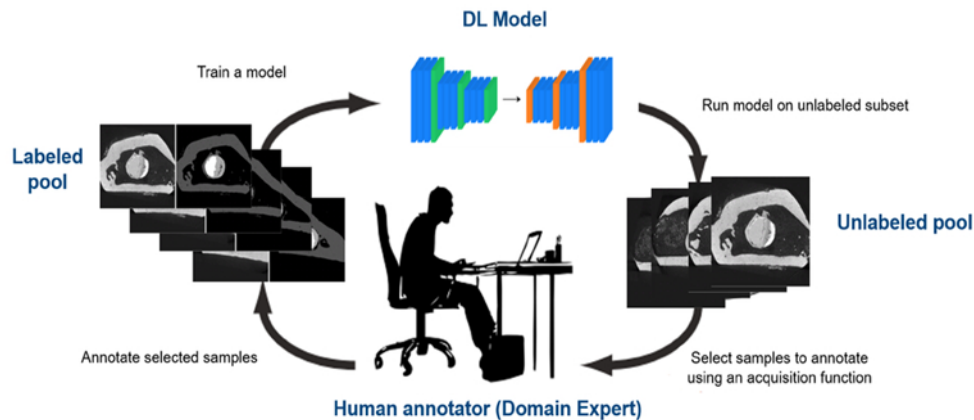


Abbildung 7: Iteratives Modell für active learning unterstützte Segmentierung

Es gibt hauptsächlich zwei Ansätze für die Einstufung der nicht-annotierten Images. Der erste basiert auf dem Unsicherheits-Sampling, bei dem das trainierte Modell und die Erfassungsfunktion verwendet werden, um Images zu finden, bei denen das Modell am unsichersten ist, d. h. der vorhergesagte Vertrauenswert ist niedrig. Der zweite Ansatz basiert auf dem Diversity Sampling, bei dem das Ziel darin besteht, Images zu finden, die die Vielfalt im Datensatz repräsentieren.

Die Performanz der Methode hängt zu einem gewissen Grad von der Wahl der Erfassungsfunktion (acquisition function) ab. Es wurden einige verschiedene Funktionen evaluiert und eine Funktion (coreset) ermittelt, die robust verlässliche Segmentierung für ein breites Spektrum unterschiedlicher Datensätze liefert.

Die entwickelten Methoden sind vollständig als Module für alle Nutzer der Tomographie-Beamlines verfügbar, und werden routine-mäßig für die Analyse von tomographischen und histologischen Daten verwendet. Die Effektivität der von uns implementierten Methoden spiegelt sich auch in der Vielzahl von Publikationen wider, die in den letzten 2 Jahren zum Thema “degradable bone implants” veröffentlicht werden konnten (siehe Liste der Publikation).

Wir hatten unseren Aufwand für dieses Arbeitspaket mit 8 Personenmonaten abgeschätzt. Letztlich waren die Entwicklungen aufwändiger als ursprünglich angenommen. Die Ergebnisse sind unseres Erachtens mehr als hinreichend um den Aufwand zu rechtfertigen.

## 4. Registration

Ko-Lokalisierung und Bildregistrierung spielen eine wichtige Rolle bei der Analyse von Daten, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder mit verschiedenen Modalitäten Zeitpunkten oder mit verschiedenen Modalitäten aufgenommen wurden. Die multi-modale Registrierung, d. h. der

Abgleich von Bildern aus verschiedenen Scanner-Typen, ist eine besondere Herausforderung, da es keine direkte Möglichkeit gibt, das Aussehen zu vergleichen, um eine nichtlineare Transformation zu optimieren. Darüber hinaus reagiert der Prozess empfindlich auf große anfängliche Fehlausrichtungen und kann zeitaufwändig sein, insbesondere bei großen und hochauflösenden Bildern. Insbesondere die Registrierung von 2D histologischen Schnitten auf 3D-Synchrotron-Tomographie-Daten ist eine Herausforderung.

Unsere Beteiligung an diesem Arbeitspaket mit 1 Personenmonat war minimal. Wir haben uns daher primär auf die Implementierung und Integration verschiedener Ansätze auf der Compute-Plattform konzentriert. Dies umfasst zum einen die MDLMA-Entwicklungen wie `convexAdam` [`convexAdam`] und `virtual-histology` [`histology`], aber schließt auch alternative Methoden wie `deepreg` [`deepreg`] und `SAM` [`SAM`] ein. Letzteres hat sich insbesondere bewährt um "landmarks" zwischen Datensätzen unterschiedlicher Modalität zu überlagern.

`Virtual-histology` ist ein Werkzeug um tomographische 3D-Datensätze in 2D-histologische Schnitte zu transformieren. Die Registrierung kann dann zum Beispiel mit `Voxelmorph` [`voxelmorph`] erreicht werden, das auch in der Lage ist, Deformationen zu transformieren.

Alle Methoden sind als Module auf dem Cluster verfügbar, siehe <https://mdlma.desy.de/registration/> für eine Liste der Implementierungen.

Der Aufwand bewegte sich grob im abgeschätzten Rahmen.

## 5. Multi-task learning

Der Schwerpunkt des Arbeitspaketes lag auf der Integration mehrerer komplementärer Aufgaben der biomedizinischen Bildanalyse. Die gemeinsame Nutzung zugrunde liegender Konzepte wie Anatomie und Form nutzt und gleichzeitig die Unterschiede zwischen Eingabe- und Ausgabebereich entkoppelt.

Dazu sollten mehrere Teilaufgaben implementiert werden, die es ermöglichen, komplementäre Annotierungen für Bildsegmentierung, Registrierung und Bildverbesserung zu verwenden. Generell lässt sich feststellen, dass viele Arbeitspakete in diesem Projekt ähnliche CNN-Architekturen (multi-scale U-Net) oder eine iterative Verfeinerung der Bildanalyseschritte verwenden.

Unsere Beteiligung an diesem Arbeitspaket mit 2 Personenmonaten war wiederum recht klein. Wir haben uns daher primär auf die Implementierung und Integration verschiedener Ansätze auf der Compute-Plattform konzentriert.

Neben den MDLMA-Entwicklungen wie `convexAdam` und `Active Learning` mit `HRNET` sind `denoiseg` (kombiniertes Denoising und Segmentierung) und `SAM` (multi-modal landmark matching) im Portfolio. Alle Implementierungen sind auf dem Cluster als Module verfügbar. Untersuchungen von Projektpartner Hereon haben gezeigt, dass sich ein echtes multi-task-Modell nicht

erfolgsversprechend implementieren lässt. Eine multi-task Registrierung und Segmentierung zum Beispiel von histologischen Schnitten und tomographischen Rekonstruktion war also nicht erfolgreich. Die beste Lösung ist daher bislang jene mit virtual-histology, die aus einer tomographischen Rekonstruktion histologische Schnitte generiert, wobei die Registrierung der histologischen auf den virtuellen Schnitten in einem separaten Schritt erfolgt. Das ist mit den implementierten Methoden problemlos möglich.

Der Aufwand bewegte sich grob im abgeschätzten Rahmen.

## 6. Unified framework

Das Hauptziel des vereinheitlichten Frameworks war es, Wissenschaftlern und Anwendern aus dem Bereich der Bildverarbeitung eine schnelle und effiziente Anwendung von Deep-Learning-Methoden für die Bildverarbeitung und -analyse zu ermöglichen, um sich auf wissenschaftliche Probleme statt auf Implementierungsfragen zu konzentrieren. Während in der ersten Stufe der Fokus auf Bildverbesserung, Segmentierung und Registrierung für spezifische Probleme lag, war die Idee des Unified Frameworks, eine modalitäts- und domänenunabhängige Implementierung bereitzustellen, die eine einfache Integration von zusätzlicher Aufgaben und Domänenexpertenwissen ermöglicht. Besonderes Augenmerk lag dabei auf Multi-Task-Ansätzen um mehrere Verarbeitungsschritte gleichzeitig und/oder in einer iterativen, alternierenden Weise zu lösen. Unsere Aufgabe war dabei die Integration und Implementierung der Multi-Task-Ansätze auf der MDLMA-Compute-Plattform. Da die Multi-Task-Ansätze nicht von durchbrechenden Erfolgen gekrönt waren, haben wir zumindest eine Plattform geschaffen, die eine „schnelle und effiziente Anwendung von Deep-Learning-Methoden für die Bildverarbeitung und -analyse“ ermöglicht.

Wir haben auf dem Cluster eine Umgebung geschaffen, die praktisch alle Komponenten integriert. Das MDLMA Framework besteht zunächst aus sehr kleinen Zahl von Python-Umgebungen, die sich einfach initialisieren lassen:

```
module load mdlma/unified-framework
```

setzt eine Umgebung auf, die folgende MDLMA-Komponenten beinhaltet:

- convexAdam zur Registrierung
- SUN für die Segmentierungen
- Active Learning mit HRNET für die Sparsizität der Segmentierung
- virtual histology für die Registrierung von histologischen Schnitten auf 3D tomographischen Rekonstruktionen

Zur Unterstützung sind weitere Module integriert:

- nnunet für Segmentierungen

- SAM/SAM++ für multi-modale Registrierung
- Voxelmorph für das deformations-behaftete Alignment
- PyG für Graph Neural Networks [pyg]
- histolab für die Präprozessierung von Daten histologischer Schnitte [histolab]

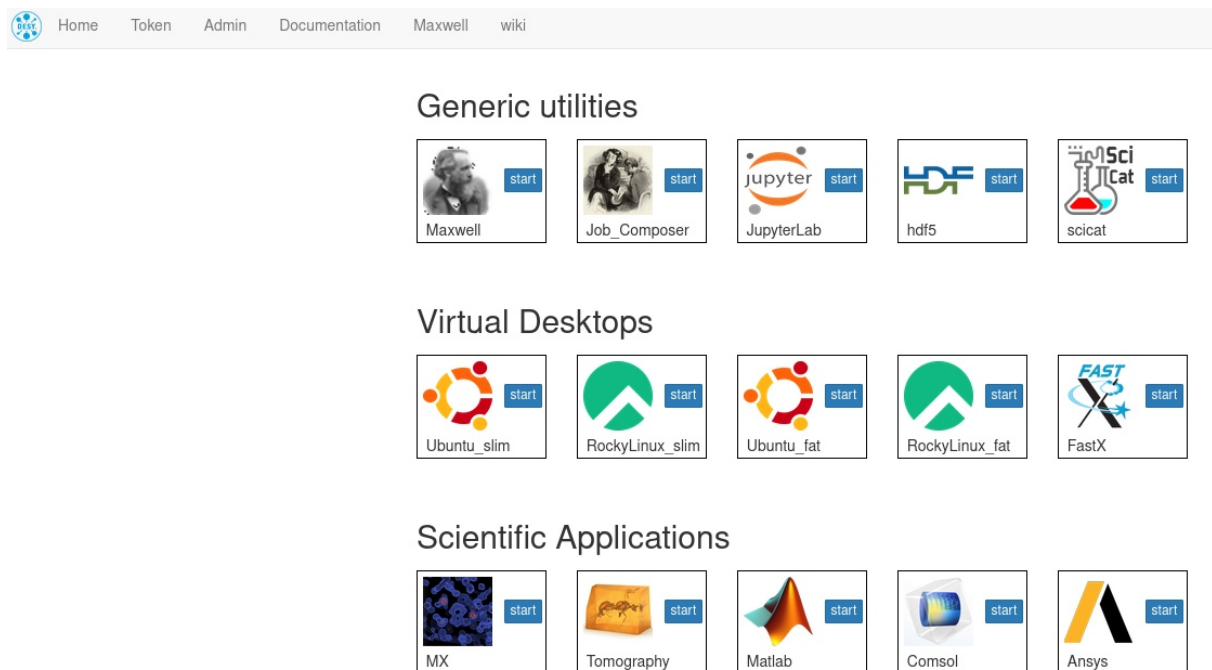
Kern-module wie

- tensorflow
- torch
- scikit-learn

sind als unterliegende Basis naturgemäß ebenfalls integrale Bestandteile.

Ein iterativer Workflow mit Denoising, Segmentation, Registration lässt sich vollständig abbilden. Durch die Integration der Komponenten kann man die Umgebung uneingeschränkt in Jupyter-Notebooks oder Batch-Jobs nutzen. Der Teil der manuellen Annotation, oder manuellen Korrektur von annotierten Bereichen, lässt sich hierbei nicht direkt integrieren.

Aus diesem Grund haben wir ein Dashboard-Framework implementiert, das die Funktionalität entsprechend erweitert. Das Dashboard-Framework verwendet eine modifizierte Version eines JupyterHubs. Nutzer bekommen eine Zahl vorkonfigurierter Anwendungen, die als SLURM-Batch-Jobs auf einem Compute-Cluster instanziiert werden. Der batch-job läuft vollständig im Kontext des Nutzers, hat also die Berechtigungen des Nutzers – wie zum Beispiel den Zugriff auf eigene Daten – ohne irgendwelche besonderen Rechte zu benötigen.



*Figure 8 Snapshot des Dashboard Frameworks mit ausgewählten, vorkonfigurierten Anwendungen*

Das ist zum einen sehr komfortabel, da der Dienst keine Rechte wie Posix-ACLs abbilden muss, und zum anderen vergleichsweise sicher, da zu keinem Zeitpunkt SuperUser-Rechte im Spiel sind. Die JupyterHub-Instanz dient dann nur als Gateway/Proxy und zur Verwaltung der Anwendungen. Dieses Gateway erlaubt es fast beliebige Web-Anwendungen, die innerhalb des Batch-Jobs laufen, dem Nutzer zu präsentieren. Wir haben einige dieser Web-Anwendungen als streamlit-Apps implementiert. Streamlit-Apps sind im Wesentlichen Javascript-dekorierte Python-Anwendungen, was es erlaubt schon existierenden Python-Code wissenschaftlicher Anwendungen ohne große Anpassungen einzubetten.

Eine der streamlit-Apps („Maxwell“ in dem Dashboard-Snapshot) vereinigt verschiedene Funktionalitäten:

- Überblick über verfügbare Ressourcen (compute, storage, licenses, etc)
- Überblick über alle Batch-Jobs des Nutzers
- Überblick über alle Messzeiten des Nutzers an Petra-3, FLASH und EuXFEL
- Eine Schnittstelle zum SciCat-Datenkatalog
- Einen Job-Composer, der es erlaubt vorkonfigurierte Batch-Jobs zu erstellen. So kann ein Nutzer mit minimalen Aufwand und Know-How einen Tomographie-Workflow erstellen und rechnen lassen.

- Eine Job-View, die die Ergebnisse eines Batch-Jobs visuell aufbereitet, und es erlaubt diese direkt und interaktiv zu visualisieren. Das können z.B. logfiles, dynamisch generierte Graphen (wie in der nachfolgenden Abbildung) oder 3-D views auf biologische Strukturen oder tomographische Rekonstruktionen sein.

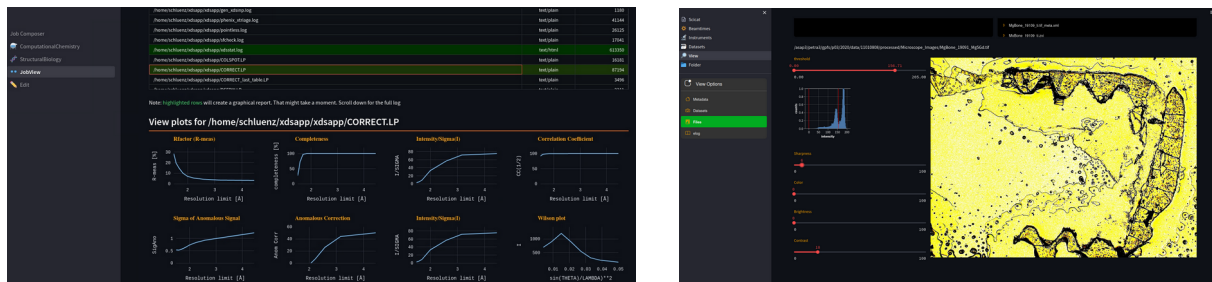


Abbildung 9 Links: graphisch aufbereitete logfiles des Jobs-Views; rechts: interaktive Visualisierung eines tomographischen Schnittes

Eine weitere Anwendung („Tomography“ im Dashboard-Snapshot) erlaubt es interaktiv manuell zu segmentieren und iterativ in eine ML-Pipeline zu schicken. Diese ML-Pipeline kann fast beliebig konfiguriert werden, also alle MDLMA-Komponenten zum Denoising, Segmentation, Registration und Alignment nutzen. Die iterative ML-Pipeline verwendet mlexchange [mlexchange] als Framework. Mlexchange ist genau für diesen Anwendungsfall konzipiert, und der visuelle Teil der Pipeline ließ sich problemlos in unser Dashboard-Framework einbetten. Prinzipiell sind alle Komponenten einsatzbereit, die volle Integration erfordert jedoch noch eine Anpassung von mlexchange, die zurzeit noch in Arbeit ist. Mlexchange verwendet Docker-Sockets für die Kommunikation zwischen den einzelnen Komponenten, was nicht mit unserem Rechte-Modell einhergeht und die Verwendung von alternativen Container-Engines (apptainer, podman) zumindest erschwert. Die Umstellung auf Unix-Sockets sollte dieses Problem in sehr naher Zukunft eliminieren.



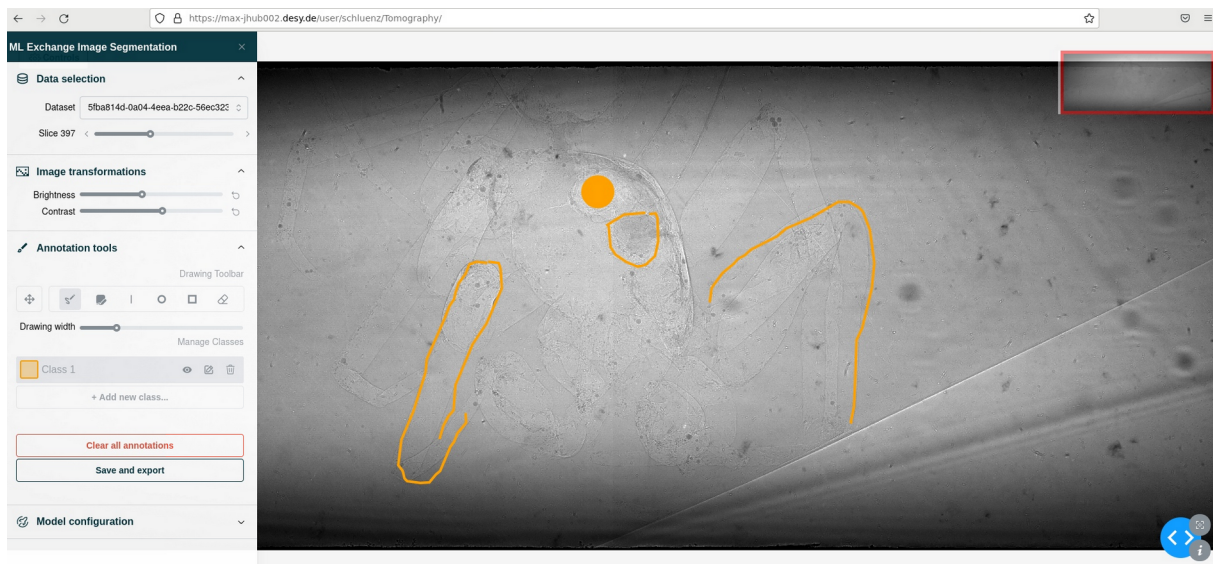
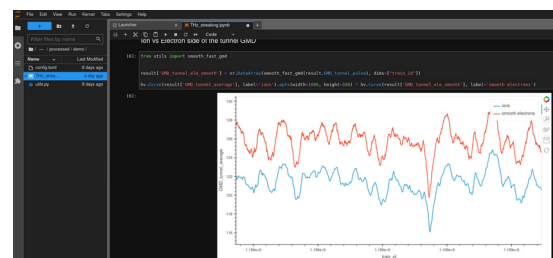
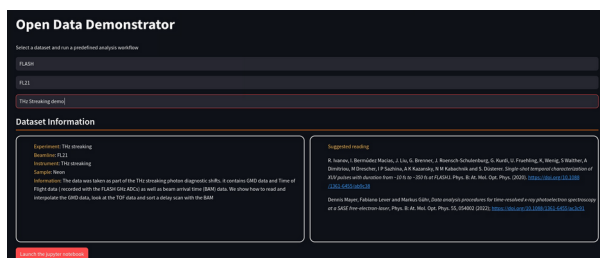


Abbildung 10 Ansicht des mlexchange basierten Annotierungs-Modules anhand einer tomographischen Rekonstruktion einer in Bernstein eingeschlossenen Spinne. Datensätze auswählen und mittels Jupyter-Notebooks prozessieren kann. Die Anwendung kommt – ähnlich wie ein binderHub [binder] – ohne Authentifizierung aus. Aus Sicherheitsgründen läuft die streamlit-App daher in einem Container. Nach Auswahl eines Datensatzes wird ein Jupyter-Singleuser-Services auf einem remote-Knoten instanziiert, der wiederum in einem Container läuft, und ausschließlich Zugriff auf den gewählten Datensatz, den Jupyter-Kernel und das Jupyter-Notebook hat. Diese Anwendung hat sich gut bewährt, und soll in Zukunft produktiv angeboten werden. Damit ergibt sich auch die Möglichkeit, tomographische Referenzdaten und die zugehörigen Prozessierungs-Workflows öffentlich anzubieten, zum Beispiel für Tutorien oder Citizen Science Anwendungen.



Unser Aufwand für das Deployment und Beteiligung an der Entwicklung des Frameworks war mit 8 Personenmonaten veranschlagt, was im Wesentlichen mit dem tatsächlichen Aufwand

übereinstimmt,. Das Dashboard-Framework ist weit über den MDLMA-Anwendungsfall nutzbar. Wir werden das Dashboard-Framework und die Integration mit mlexchange langfristig weiter verfolgen.

## 7. Management

Wir hatten keinen Anteil am Projekt-Management, sahen aber Bedarf an einer Plattform, die es ermöglichte Methoden, Ergebnisse und Publikationen wirksam öffentlich zu präsentieren. Wir haben daher eine Web-Plattform aufgesetzt, die primär der Dokumentation des Teilprojektes dient, und Ergebnisse des Projektes dokumentiert und aufbereitet (<https://mdlma.desy.de>). Die Web-Seiten werden über gitlab-Pages automatisch generiert und langfristig kontinuierlich aktualisiert.

Im Rahmen des Projektes wurde ein Compute-Node erworben und den Projektpartnern zur Verfügung gestellt. Der Compute-Node hatte eine Verfügbarkeit von 99.97% (21593 von 21600 Stunden). Die Auslastung betrug etwa 99.6%. Die Auslastung durch die Projektpartner war etwas geringer. Das ist unserem kooperativen Modell geschuldet, das es den Projektpartnern erlaubte modernere Hardware (Quad-A100) parallel zu dem Compute-Node zu nutzen. Die Nutzung durch die Projektpartner überstieg jene eines einzelnen Compute-Nodes um ein Vielfaches.

## Zusammenfassung

Unser Teilprojekt war erfolgreich an der Entwicklung von neuen Methoden und Anwendungen insbesondere für die Segmentierung und Integration der einzelnen Komponenten beteiligt. Das Dashboard-Framework als Rahmen für ein Unified Framework hat großes Nachnutzungspotential über den speziellen Anwendungsfall hinaus. Das MDLMA-Projekt hat die Implementierung von SciCat als Standard-Datenkatalog in DAPHNE4NFDI befördert, da sich die MDLMA-SciCat-Instanz als eine exzellente Meta-Datenquelle bewährt hatte. Die Nachhaltigkeit fast aller Entwicklungen ist sicher gewährleistet. Der Erfolg des Projektes lässt sich auch an der Vielzahl der Publikationen ableiten, die von den Entwicklungen profitiert haben. Ohne das MDLMA-Projekt wären diese Entwicklungen nicht möglich gewesen. Insofern halten wir unsere Arbeiten in diesem Projekt für notwendig als auch angemessen.

## Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Für das MDLMA-Teilprojekt C (Förderkennzeichen 031L0202C) wurden €275.534,00 bewilligt. Die Ausgaben beliefen sich auf €275.298,23. Die Ausgaben schlüsseln sich wie folgt auf:

Personalkosten	€168.063,39
Sachkosten (GPU-Rechner)	€48.877,92
Verwaltungskosten	€58.356,92
Gesamtkosten	€275.298,23

## Publikationen des Teilprojektes

Artificial intelligence for synchrotron-radiation tomography: Julian P. Moosmann et al., *Proc. SPIE PC12655, Emerging Topics in Artificial Intelligence (ETAI) 2023, PC1265502*, doi: 10.1117/12.2675628

An active learning approach for the interactive and guided segmentation of tomography data: Bashir Kazimi et al., *SPIE Optical Engineering + Applications*, doi: 10.1117/12.2637973

Scaling the U-net: segmentation of biodegradable bone implants in high-resolution synchrotron radiation microtomograms: Ivo M. Baltruschat et al., *Sci Rep*, doi: 10.1038/s41598-021-03542-y

Verbesserung des 2D U-Nets für die 3D Mikrotomographie mit Synchrotronstrahlung mittels Multi-Axes Fusing: Ivo M. Baltruschat et al., *Bildverarbeitung für die Medizin*, doi: 10.1007/978-3-658-36932-3\_28

Reconstruction, processing and analysis of tomography data at the Hereon beamlines P05/P07 at PETRA III (Conference Presentation): Julian P. Moosmann et al., *SPIE Optical Engineering + Applications*, doi: 10.1117/12.2637973

Leveraging Jupyter on Maxwell HPC: joyful, visual and green computing: Frank Schlünzen et al., *Digital total* – <https://www.conferences.uni-hamburg.de/event/387/contributions/1492/attachments/612/1137/Digital-Maxwell.pdf>

A dashboard framework for high performance computing and open science, F.Schlünzen et al., to be published.

## Referenzen

[convexAdam]: <https://github.com/multimodalllearning/convexAdam>

[daphne4nfdi]: <https://www.daphne4nfdi.de/>

[deepreg]: <https://github.com/DeepRegNet/DeepReg>

[denoiseg]: <https://mdlma.desy.de/applications/denoiseg.html>

[divnoising]: <https://mdlma.desy.de/applications/divnoising.html>

[federated search]: <https://data.panosc.eu/>

[histolab]: <https://github.com/histolab/histolab>

[histology]: <https://gitlab.desy.de/MDLMA/histology>

[ilastik]: <https://mdlma.desy.de/applications/ilastik.html>

[image-handling]: <https://mdlma.desy.de/image-handling/>

[Kazimi]: Bashir Kazimi et al., *An active learning approach for the interactive and guided segmentation of tomography data*, SPIE Optical Engineering + Applications

[leaps-data-strategy]: Götz, A. et al., *LEAPS data strategy*. *Eur. Phys. J. Plus* **138**, 617 (2023).

[leaps]: <https://leaps-initiative.eu/>

[mlexchange]: <https://github.com/mlexchange/mlex>

[nnunet]: <https://mdlma.desy.de/applications/nnunet.html>

[noise2inverse]: <https://mdlma.desy.de/applications/noise2inverse.html>

[openaire]: <https://www.openaire.eu/>

[pyg]: [https://github.com/pyg-team/pytorch\\_geometric](https://github.com/pyg-team/pytorch_geometric)

[SAM]: <https://github.com/alibaba-damo-academy/self-supervised-anatomical-embedding-v2>

[s-a-m]: <https://github.com/facebookresearch/segment-anything>

[SciCat]: <https://scicatproject.github.io/>

[scicat-mdlma]: <https://scicat-mdlma.desy.de/>

[spie-ai]: Moosmann J.P. et al., *Artificial intelligence for synchrotron-radiation tomography*, *Proc. SPIE PC12655, Emerging Topics in Artificial Intelligence (ETAI) 2023*

[sun1]: Baltruschat, I.M. et al., *Scaling the U-net: segmentation of biodegradable bone implants in high-resolution synchrotron radiation microtomograms*. *Sci Rep* **11**, 24237 (2021)

[sun2]: Ivo M. Baltruschat et al., *Abstract: Verbesserung des 2D U-Nets für die 3D Mikrotomographie mit Synchrotronstrahlung mittels Multi-Axes Fusing*, [https://doi.org/10.1007/978-3-658-36932-3\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-658-36932-3_28)

[sun-code]: [https://gitlab.desy.de/helmholtz-imaging/scaling\\_the\\_u-net](https://gitlab.desy.de/helmholtz-imaging/scaling_the_u-net)

[tomopy]: <https://mdlma.desy.de/applications/tomopy.html>

[voxelmorph]: <https://github.com/voxelmorph/voxelmorph>

## Publikationen in 2022/23 die von MDLMA profitieren konnten

Sandra Sefa et al., *Multiscale morphological analysis of bone microarchitecture around Mg-10Gd implants*, *Bioactive Materials*, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.07.017>

Diana C. Martinez et al., *In vitro and in vivo degradation behavior of Mg-0.45Zn-0.45Ca (ZX00) screws for orthopedic applications*, *Bioactive Materials*, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.05.004>

Jonathan Espiritu et al., *Detailing the influence of PEO-coated biodegradable Mg-based implants on the lacuno-canalicular network in sheep bone: A pilot study*, *Bioactive Materials*, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.02.018>

Tamadur Albaraghtheh et al., *Utilizing Computational Modelling to Bridge the Gap between In Vivo and In Vitro Degradation Rates for Mg-xGd Implants*. *Corrosion and Materials Degradation*. 2023; 4(2):274-283. <https://doi.org/10.3390/cmd4020014>

Romy Marek et al., *Degradation behavior and osseointegration of Mg-Zn-Ca screws in different bone regions of growing sheep: a pilot study*, *Regenerative Biomaterials*, Volume 10, 2023, rbac077, <https://doi.org/10.1093/rb/rbac077>

Berit Zeller-Plumhoff et al. *Oxygen-sensitive nanoparticles reveal the spatiotemporal dynamics of oxygen reduction during magnesium implant biodegradation*. *npj Mater Degrad* **6**, 95 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41529-022-00302-9>

Tamadur Albaraghtheh et al., *In silico studies of magnesium-based implants: A review of the current stage and challenges*, *Journal of Magnesium and Alloys*, <https://doi.org/10.1016/j.jma.2022.09.029>

Sandra Sefa et al., *Assessing the long-term in vivo degradation behavior of magnesium alloys-a high resolution synchrotron radiation micro computed tomography study*, *Frontiers in Biomaterials Science*, <https://doi.org/10.3389/fbiom.2022.925471>

Nicole G. Sommer et al., *Implant degradation of low-alloyed Mg-Zn-Ca in osteoporotic, old and juvenile rats*, *Acta Biomaterialia*,

Diana Krüger et al., *High-resolution ex vivo analysis of the degradation and osseointegration of Mg-xGd implant screws in 3D*, Bioactive Materials, <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.10.041>

Alexander Hermann et al., *Combining peridynamic and finite element simulations to capture the corrosion of degradable bone implants and to predict their residual strength*, International Journal of Mechanical Sciences, <https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2022.107143>

Willumeit-Roemer et al, *Ex-situ and in-situ imaging of Mg implants to model degradation and tissue remodelling*, In: *Tissue Engineering Part A* (Vol. 28, pp. S8-S8).

Berit Zeller-Plumhoff et al., *Computational modelling of magnesium degradation in simulated body fluid under physiological conditions*, Journal of Magnesium and Alloys, <https://doi.org/10.1016/j.jma.2021.11.014>

Regine Willumeit-Römer et al., *The Comparability of In Vitro and In Vivo Experiments for Degradable Mg Implants*. In: Maier, P., Barela, S., Miller, V.M., Neelameggham, N.R. (eds) *Magnesium Technology 2022. The Minerals, Metals & Materials Series*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92533-8\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92533-8_3)

# MDLMA - Multimodale Datenanalyse mit Multi-Task Deep Learning - Teilprojekt C - Kurzbericht

**FKZ:** 031L0202C

**Laufzeit des Vorhabens:** 01.01.2020 - 30.06.2023

**Förder-Programm:** Digitalisierung und künstliche Intelligenz

**Vorhaben:** CompLS - Runde 2 - Verbundprojekt: MDLMA - Multimodale Datenanalyse mit Multi-Task Deep Learning - Teilprojekt C

**Autor:** Frank Schlünzen, Deutsches Elektronensynchrotron DESY

## 1. Aufgabenstellung

Wissenschaftliches Ziel dieses Projekts war es, neue Methoden für Deep Learning in der biomedizinischen Bildgebung zu entwickeln. Die Methoden sollten es erlauben große, multi-modale Datensätze zu analysieren. In diesem Projekt sollten semantische Komponenten in einem neuronalen Netz kombiniert werden, um so eine schnellere und sehr viel genauere Analyse der tomographischen Bilddaten zu erlangen.

Die tomographischen Bilddaten wurden aus biomedizinischen Untersuchungen gewonnen. Verschiedene Knochen-Implantate wurden dafür mit Synchrotron Strahlung durchleuchtet um Erkenntnisse zum Zustand der Knochenimplantate zu gewinnen. Das zielt insbesondere auf Knochenimplantate ab, die vom Körper langsam abgebaut und durch körpereigenes Knochenmaterial ersetzt werden, was viele Vorteile für den Heilungsprozess zum Beispiel nach einer Fraktur mit sich bringt. Die tomographischen Daten wurden teilweise durch histologische Untersuchungen ergänzt, und die Kombination dieser sehr unterschiedlichen Daten (Modalitäten) kann helfen den Abbauprozess besser zu verstehen.

Für die quantitative Analyse des Prozesses ist es unerlässlich eine äußerst präzise Segmentierung der tomographischen Aufnahmen durchzuführen. Nur wenn man die Grenzflächen zwischen Knochen, Implantat, korrodiertem Implantat und dem umgebenen Gewebe genau bestimmt, kann man quantitative Aussagen treffen zum Beispiel über die Geschwindigkeiten von Implantat-Abbau, Knochenregeneration und Diffusion des Implantat-Materials.

Vor Beginn des Projektes war die Ermittlung solcher Parameter eine langwierige Prozedur, die sehr viel manuelle Bearbeitung der Segmentierungen erforderte. Trotz hohen Aufwandes war die Genauigkeit der Segmentierung nicht befriedigend.

Der Fokus unseres Teilprojektes (031L0202C) lag im Wesentlichen auf drei Aspekten



- Data Lifecycle Management: Implementierung einer Plattform, die es erlaubt Daten nachhaltig zu managen, zu visualisieren und in AI Workflows zu integrieren
- Methoden zur Segmentierung entwickeln und allen Nutzern zur Verfügung zu stellen.
- Die Implementierungen eines “Unified Frameworks” für die multi-modale Analyse auf unserer HPC-Plattform – nutzerfreundlich – zur Verfügung zu stellen.

## 2. Die wesentlichen Ergebnisse

Zu Beginn des Projektes wurde eine Datenkatalog [1] aufgesetzt, und mit einem vollständigem Satz von Metadaten befüllt. Der Datenkatalog ist mittlerweile auch die in DAPHNE4NFDI etablierte Data-Lifecycle-Plattform, und auch dadurch eine nachhaltige Lösung.

Im weiteren Verlauf des Projektes wurden AI-basierte Methoden zur Segmentierung und Verbesserung der tomographischen 3-D Rekonstruktionen entwickelt. Der Fokus lag dabei – aus erwähnten Gründen – auf der Genauigkeit der Segmentierung. Die dabei erzielten Ergebnisse [2-4] übertrafen die bislang verwendeten Methoden deutlich an Präzision, und generieren Segmentierungen in deutlich kürzerer Zeit für ein breites Spektrum unterschiedlicher Implantate. Die Methoden haben zu einer Zahl von neuen Ergebnissen beigetragen [5].

Wir haben ein relativ breites Spektrum an Methoden und Anwendungen auf der MDLMA-Compute-Plattform installiert, die fast alle im Rahmen des Projektes relevante Anwendungsfälle wie Segmentierung, Registrierung, multi-modale Analyse und Bildbearbeitung (u.a. Denoising) abdecken [6]. Alle Entwicklungen des Projektes stehen selbstverständlich allen Nutzern der Tomographie-Beamlines und vergleichbaren Experimenten zur Verfügung. Es war uns wichtig, den Nutzern einen möglichst unkomplizierten Zugang zu den Methoden zur Verfügung zu stellen. Wir haben daher ein Dashboard Framework [6-8] entwickelt, das vor-konfigurierte Anwendungen und komplexe Workflows sehr nutzerfreundlich abbildet, u.a. konnte eine MLexchange [9] basierte iterative ML-Pipeline mit interaktiver Visualisierung und Annotation integriert werden.

[1] Katalog: <https://scicatproject.github.io/>; MDLMA-Instanz: <https://scicat-mdlma.desy.de/>

[2] An active learning approach for the interactive and guided segmentation of tomography data: Bashir Kazimi et al., *SPIE Optical Engineering + Applications*, doi: 10.1117/12.2637973

[3] Scaling the U-net: segmentation of biodegradable bone implants in high-resolution synchrotron radiation microtomograms: Ivo M. Baltruschat et al., *Sci Rep*, doi: 10.1038/s41598-021-03542-y

[4] Verbesserung des 2D U-Nets für die 3D Mikrotomographie mit Synchrotronstrahlung mittels Multi-Axes Fusing: Ivo M. Baltruschat et al., *Bildverarbeitung für die Medizin*

[5] Siehe <https://mdlma.desy.de/>

[6] Artificial intelligence for synchrotron-radiation tomography: Julian P. Moosmann et al., *Proc. SPIE PC12655, Emerging Topics in Artificial Intelligence (ETAI) 2023*, PC1265502, doi: 10.1117/12.2675628

[7] Leveraging Jupyter on Maxwell HPC: joyful, visual and green computing: Frank Schlünzen et al., *Digital total* – <https://shorturl.at/ouvE4>

[8] A dashboard framework for high performance computing and open science, F.Schlünzen et al., to be published.

[9] <https://github.com/mlexchange/mllex>