

指导教师：_____ 杨涛 _____

提交时间：_____ 2016/3/20 _____

CVPR2015 Paper

Translation

No: _____ 01 _____

姓名：_____ 周润亚 _____

学号：_____ 2013302594 _____

班号：_____ 10011306 _____



重症监护时微血管内血液流速的实时可视化分析

作者：刘超

埃尔南多·戈麦斯

斯里尼瓦沙纳拉辛汉

阿图尔 杜布洛斯基

迈克尔·平斯基

布赖恩

苏克布朗

摘要

在危重病人的诊断和治疗过程中微循环监控起着重要的作用。侧流暗场（SDF）成像设备已经用于可视化，并支持监测微血管的血流。但是，由于毛细血管的嵌入，等离子体的透明度，成像噪声和功能缺乏等诸多问题的存在，从而难以凭借 SDF 视频取得可靠的生理数据。

因此，迄今为止微循环的视频已经在巨额的投资下被临床专家进行手动分析。在本文中，我们提出了一个可以自动分析的过程框架。它包括视频稳定，增强和微血管提取的阶段，并以此自动估算的微血流量的数据。我们在得出结论之前已经严谨地记录了测试动物诱导出血前期，中期和后期的血液微循环状况，用以研究液体复苏的效果。这种方法将微循环的测量和临床经验相结合，它很可能发展为危重病医学的有效工具。

1. 简介

微循环发生在部分组织内循环系统中，包括毛细血管等细胞吸收营养物质和氧、除去二氧化碳和废物的交

换场所。微循环的监控有助于血管疾病的诊断和心肺功能不全患者的监测。侧流暗场（SDF）视频成像已被开发为浅表性微血管流量的实时可视化无创成像方法。然而，目前对这些视频的分析局限于人工或半手工操作和粗采样技术，这使得微循环状态和响应定量分析具有一定难度并受主观因素影响。我们的目标是解决这一点。图 1（a）所示是一个便携式 SDF 成像装置。如图 1（c）所示，照射是由排列成环状的绿色发光二极管（LED）提供。照明的波长（ $\lambda = 530$ 纳米）有利于血红细胞对光线的最大化吸收。该组织中光线经过毛细血管的散射和反射返回相机，使得毛细管在较亮背景下显现出暗色的曲线结构。LED 和透镜系统会被光学隔离，以防止由 LED 产生的光线影响成像。

尽管微循环成像技术经过了优化，如图 1（b）所示，从 SDF 视频获取生理功能仍然不容易，以测血流速为例，有以下几个原因：

（1）表面散射：光从毛细管回到摄像机的过程中，散射会提高所观察到的血管的亮度，从而降低了图像的对比度；

（2）散焦：毛细管位于组织内不同的深度，而照相机的景深是固定的，以获得所需放大倍率。因此视野中的一些毛细管显得模糊不清，使得估算其特征更加困难；

(3) 传感器噪声进一步降低了图像的质量;

(4) 质地限制:

我们关注的低直径毛细管仅属于图像中的一小部分, 其他大部分是质地松散的组织结构, 此外, 毛细血管血浆是透明的, 进一步弱化了其纹理结构, 因此传统的基于纹理图像的特征提取方法很可能会失败;

(5) 拍摄中发生传感器位移:

由心脏的跳动、个体的呼吸、观察设备的移动引起的运动都将改变监控区域。

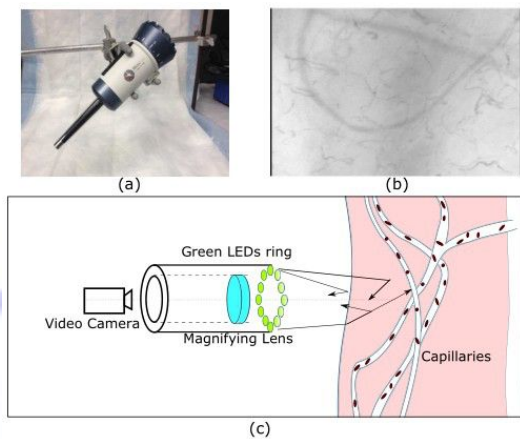


图 1: 侧流暗场成像 [6]

(a) 用于微循环监测的手提式 SDF 成像装置。

(b) 微循环的视频中的一帧画面。

(c) 发光二极管, 透镜系统的排列和光学隔离, 优化光照促进红细胞的吸收。由于设备散焦、次表面散射、光传感器的噪声、传感器漂移和组织纹理有限, 很难从 SDF 视频提取生理逻辑特征。

在本文中, 我们提出了一个终端到终端的, 微循环的自动化实时分析框

架。其中包括血管检测, 心率、呼吸频率、血液流速估计, 以及出血和修复阶段中流量的分布随着时间的变化。我们使新的研究成果应用于重症监护, 有助于找出心率和呼吸周期与血液流动分布的关联, 同时研究临床护理中干预措施和协议的实时影响。相对而言, 前期的工作大部分要么显然是非实时的人工交互, 要么只收集到对 SDF 视频无用的高品质二维图像或三维体积。

我们的方法的基本原理是, 迅速地提取有助于诊断的信息而非刻板照搬, 使用户能够参考实时微循环流量测定信息, 最终及时做出临床诊断。为此, 我们提出了一个由多个阶段组成的框架, 包括视频的的稳定, 增强, 微血管提取和 根据 SDF 视频对微血流量统计信息的自动估计。

我们已经在重症监护实验中对不同健康状况的受试者的血液微循环进行了认真分析研究了。在实验中, 健康的猪被麻醉并诱导其慢出血 (20 毫升/分钟) 约 2 小时。然后受试者用过液体复苏增大血管张力。全程通过捕获实验的不同阶段的微循环的影像来监控微管血流量变化。我们利用 SDF 成像设备收集了 18 头猪的 96 个出血/复苏阶段的视频。

然后, 我们用之前的方法提取视频中的生理信息。其结果是, 所提取的微循环功能信息, 与临床专家的判断一致。

2. 相关工作

基于微循环血流测量的图像已经供激光散斑进行研究 [1, 2]。最近, 基于激光散斑的皮肤灌注测量在 [12] 中被提出。这类方法利用复杂的斑点图案取代血液微循环的图像或视频。在 SDF 成像系统 [6], 分析血液微循环时毛细管的标记通常是手工完成 [4]。

通过使用滤波器 [17, 10], 强度分布 [14, 11], 或经过修正的回归量 [13], 图像中的血管通常被检测为中心线结构 [14, 17, 13, 9, 11]。然后, 用水平集方法更精确地定位中心线 [8, 18]。

在 [15] 中, 研究分析了各种光流算法。结果表明, 通过应用于一个含非定域项的目标, 经典光流方案取得了较好的实验结果。对于可变形物体的运动, 运动估计的优化问题通常的解决策略有反向合成图像对齐算法 [10], 基于下降方向的监督学习和数据驱动的下降 [16]。对我们来说, 高频的噪音, 易变形的血流模式, 过细的血管, 使得跟踪以帧为基础的流动非常困难。为了获得更明显, 更容易发现动作, 视频移动放大方法已经在 [20] 提出。扩展已提出要么降低经过放大的运动视频的噪音 [20], 要么使其达到实时运行速度 [19]。因为对 SDF 视频的高频噪音而言, 直接采用以上的任何方法也可能将噪音放大。

3. 从视频提取微血管

SDF 图像的对比度被表面散射和传感器噪声大大削弱。这使得难以从视频中的任意一帧检测到毛细血管。一

种方案是从最小熵的图像检测毛细血管, 即在帧间像素值在该像素位置被设置为最小强度。但是, 由于心跳, 呼吸和传感器的位置漂移引发的运动使输入视频并不稳定。因此, 在提取血管骨架以前我们需要先稳定视频。

3.1. 视频稳定

由心跳, 呼吸和传感器的位置漂移引发的运动被消除后, 稳定化的视频将凸显毛细血管中的血流。为了提高效率, 我们立足于用模板匹配帧之间的匹配补丁使动作稳定。微循环的视频必须仔细捕获, 以避免传感器相对于主体的不必要的运动, 保证帧到帧的变化是有限且平滑的。因此, 在不同帧补丁之间的一致性可以被估计。此外, 基于补丁的稳定化方法, 可能收获在一帧中由组织的变形引入的补丁运动的变化。

由于视频实际上在许多帧的大部分地区都没有纹理, 我们需要选择最佳的补丁在稳定化过程中达到效果。在我们的实验中, 我们选择了强度的方差高于预先设定的阈值的补丁, 使得所选择的补丁有足够纹理方便匹配。我们使用本地仿射模型来处理由心跳和呼吸引发的组织的非刚性运动。

3.2. 血管骨架提取

视频稳定后, 我们记录可以提取血管骨架的帧。然而, 如图 2 中的第一列所示, 由于表面散射和成像噪声, 单个帧的对比度过低以致无法提取血管区段。更糟的是, 一旦透明血浆流

经毛细血管会导致血管在帧的某些部分看不见。因此，我们首先需要血管清晰的图像。鉴于含红血细胞的毛细血管通常在图像中较暗，我们可以在所有帧中选取各像素的极小值以实现血管清晰化。此方法仅当血管的所有像素中至少存在一帧有红血细胞通过时才行有效。由于微循环视频（20秒）的持续时间足够血红细胞通过帧中的所有活性血管，因此这个假设在大多数情况下都成立。

然后强化的图像通过对其施加非线性扩散滤波器去噪。它不仅降低了成像噪声，同时在画质无损的情况下保留了边缘，也使沿边缘之间的结构的部分图像更加平滑。这益于血管部分具有平滑的外观，使它们能够更容易地被检测到。经滤波器增强的图像示于图 2 的第二列中。

为了检测血管骨架，我们首先估计血管增强图像中每个像素的海森矩阵。然后沿着对应于海森矩阵最大绝对特征值的特征向量的方向提取每个像素的轮廓。如果该像素轮廓在中间有一个槽，并朝向该槽的两侧延伸，它将被选择为一个血管骨架像素。为了找到具有这种轮廓的血管骨架像素，我们使用在文献[14]提到的方法来找到曲线结构的中心线。

设向量 $n = (n_x, n_y)$ 是对应于海森矩阵最大绝对特征值的特征向量的单位方向向量。像素延 n 对 x 的二阶泰勒展开由下式给出：

$$p(t) = r + r_n t + \frac{1}{2} r_{nn} t^2$$

(1)

其中， $p(t)$ 是在 $\mathbf{x} + t\mathbf{n}$ 位置的像素亮度； r ， r_n 和 r_{nn} 分别是在 \mathbf{x} 处的像素亮度，在 \mathbf{n} 方向上的一阶导数和二阶导数。对于横穿血管的轮廓，槽的中心在轮廓一阶导数的零交叉点上：

$$t = -\frac{r_n}{r_{nn}} = -\frac{\nabla \mathbf{r}^T \mathbf{n}}{\mathbf{n}^T H \mathbf{n}}$$

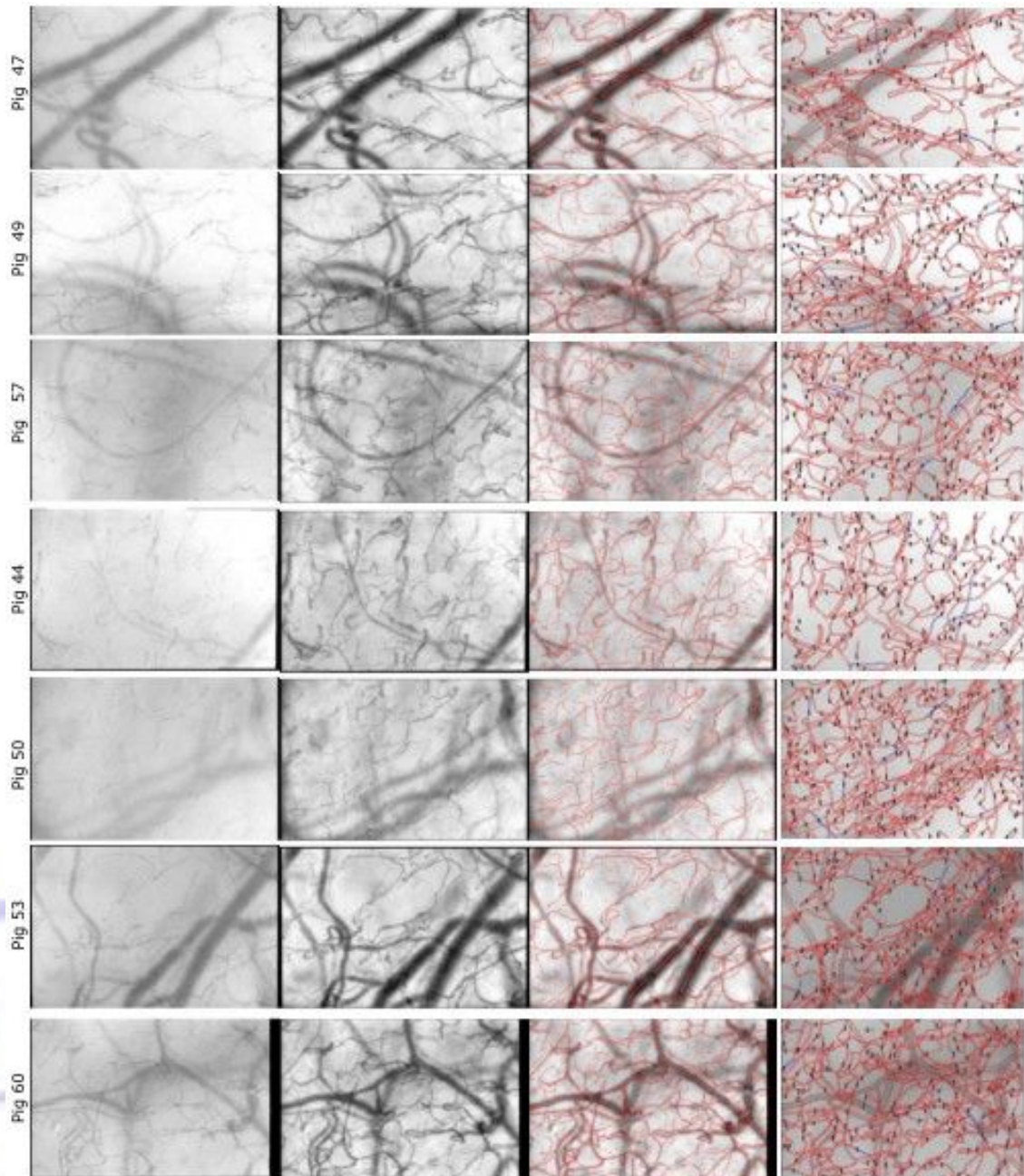
(2)

其中， $\nabla \mathbf{r}$ 为在 \mathbf{x} 点图像的梯度。在图像坐标中， \mathbf{x} 距零交叉点的偏移量是 $(p_x, p_y) = (tn_x, tn_y)$ ，带入方程 2 中估

算出的 t 。像素 \mathbf{x} 如果满足 $|p_x| \leq \frac{1}{2}$ 且

$|p_y| \leq \frac{1}{2}$ 那么该像素在血管骨架上。为了消除由成像噪声引入的对血管的错误检测，我们使用海森矩阵的最大特征值来筛选检测到的血管骨架。

骨架提取的示例结果如图 2 所示。与专家手动标记血管相比，我们的血管骨架提取方法已经可以标记大部分的血管。尽管仍然存在一些错漏检测，我们的主要目标已经基本达成，即提取重要生理特征的统计信息，而非分析某条独立的血管。因此，所获得的骨架可作为可靠输入应用到后续处理步骤。



稳定视频的第一帧 去噪后最小化的图像 检测到的血管骨架 人工标记的血管

图 2： 从最小化的图像帧中提取血管骨架。

第一列：稳定视频的第一帧。由于等离子体的表面散射和透明性，很难从一个独立的图像中检测出毛细血管。

第二列：图像去噪后用最小化方法处理所有的 N 帧图像（在此实验中， $n = 200$ ）。处理后的图像不仅对比度增强而且血管容易被探测到，因此这样的血管骨架提取方法可行。

第三列：提取血管骨架。

第四列：手工绘制血管。各行的索引和状态：猪 44，复苏前，猪 50，复苏前；猪 53，基本结束；猪 60，基本结束。

3.3. 比较

我们比较了自己的方法和其他血管提取方法的性能优劣。对于血管骨架的提取,我们的方法产生了 87.90% 的查全率和 0.65% 的误报率。相比之下,在最小帧上应用 EF 滤波器[5],随后采用自适应阈值法的处理方法得到的是 51.86% 的准确率和 0.36% 的误报率。在最小帧上应用 2D OOF 过滤器[9],随后采用自适应阈值法的处理方法得到的是 70.79% 的准确率和 1.29% 的误报率。值得注意的是,当被用于次表面散射未经消除的原始视频时,上述这些技术的表现会更糟。

4. 视频生理检测

心跳和呼吸速率可以从视频稳定化过程获得。所有生理检测数据和微循环血流参数可以进一步应用于辅助诊断和病人监护。据观察微循环摄像机放置的位置也将影响心跳和呼吸引发的运动,所监测到的运动可以用于引导临床医师来确定目标组织的诊断位置。此外,尽管心脏和呼吸速率的专门监测已存在于临床实践中,但是它们的变化否以及如何影响生理组织血液流量仍未可知。在视觉上对生命体征直接估计提供了机会,不论是在一个活受试者身上同时精确地研究这些相互作用和流量信息,还是对于更深层面的临床知识。

我们观察到的运动分解为基于他们的心跳和呼吸频率的运动。更具体地说,是运动组件的呼吸作用。[.1,.5]

赫兹频率范围的平均观察运动的傅里叶变换的补丁 un-stabilized 视频;心跳是[运动组件。[.5,.5]赫兹频率范围。在这些频率范围,心跳和呼吸运动的频率决定的频率大小的最大值在傅里叶域中发生。频率的大小取决于主体的地位和视频的位置。对于 42 号猪,如图 3(a) 所示,观察到大多数的运动是由心跳引发。对于 44 号猪出血后期而言,呼吸和心跳运动同样重要。对于 44 号猪出血之前,传感器漂移主导观察到的运动,而另两个因素很稳定。这最后的观察具有重要的实际意义,因为对于从 SDF 成像中提取可靠的生理信息的视频来说,显然完美固定主要组织中的传感器探头没有必要。

在我们进行视频的稳定化之后,我们就可以用骨骼来鉴别个体的血管组织并且估计出血流速度了。虽然我们目前已经拥有了放大后的血管图,要从视频影像里计算血流的速度还是很困难,因为图像的噪声太大以至于整体的信噪比依然太低。为了让血流的速度能够更加清晰地被检测到,我们使用[20]中提到的动作放大的方法。为了实现影像放大的目的,我们通常会在一个给定的范围内放大每一个频率元素。这种方法是基于视频中的一个特定点作者重复性运动的前提,频率大小的改变量取决于运动经过该点的速度。之后,通过放大与之相关的频率组件,我们就可以实现动作的放大。图 4 展示了原始视频和放大后视频的首帧。血浆和血细胞的对比我们

在影像放大过程中进行了强调。另外，图像的背景噪声也在此过程中被放大了，因为噪声的频率和血流的频率范围发生了重叠。

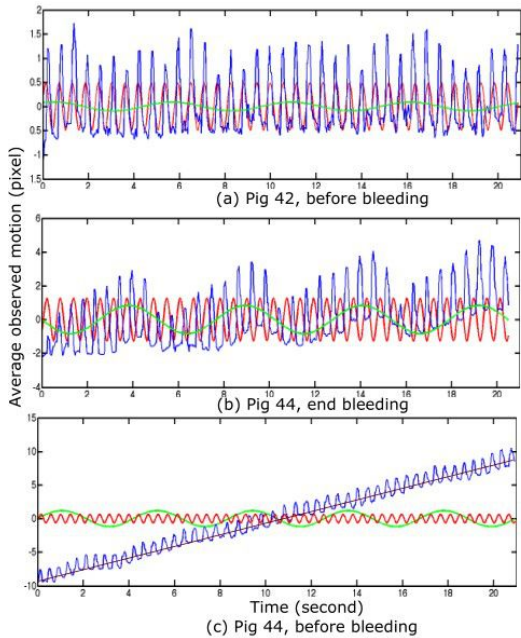
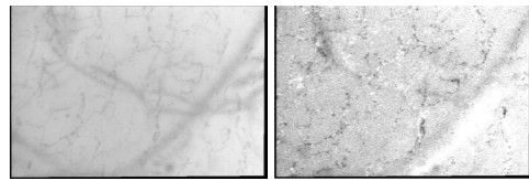


图 3: 我们通过提取运动帧中的心跳和呼吸运动周期估计心跳速率和呼吸速率。(a) 在基线 (在出血前) 的 42 号猪。大多数观察到的运动源于心脏跳动。(b) 44 号猪, 出血末期。显然有心跳引起的运动和呼吸运动。(c) 44 号猪, 基线。在 (c), 传感器位置漂移 (棕色线) 占平均观测到的运动的主导地位, 但生理成分仍能清楚识别。

血流的速度可以在影像放大过程中测算出来, 利用血管的结构。不同形状和尺寸的血管以及个体心理的变化, 都会造成血流速度的巨大变化。在我们的实验过程中, 这样会使得可见流方法很难精确地工作。图 5 展示了一个例子。对于一个动作被放大的影像, 我们用特定的颜色来标记那些

用文献[15]中提到的方法得到的可见流, 如图 5(c)和图 5(d). 与之相对应的血管放大图是图 5(a). 因为图像的背景噪声, 加之血流的难以追踪, 产生的可见流非常不稳定, 这就使得这种方法非常不稳定。



(a) 原始视频 (b) 运动放大视频

图 4: 原始视频和运动放大视频的第一帧 原始视频中的干扰也随着血流的放大而放大

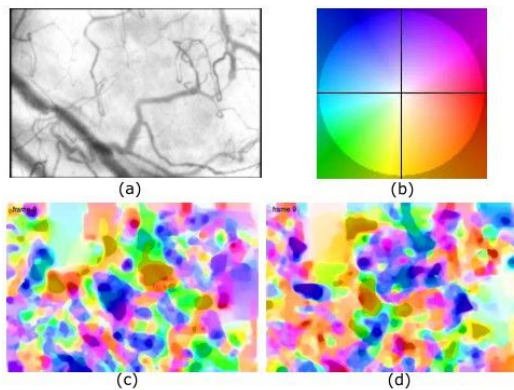


图 5: 使用光学的方法[15]估计血流速度。(a) 血管增强图象。(b) 光环表明了光流的方向和强度 (c) 第 8 帧的光流的颜色编码。(d) 第 9 帧的光流的颜色编码。

因为微循环过程中毛细血管的直径是非常小的, 所以在视频中血流的动作变化可以相对近似地认为是一种一维运动。因此血流速度可以用 EPI(Epipolar-Plane Image) 方法得到。因为血管中血流的速度近似是恒定的, 所以我们在 EPI 图像中可以将

其看作是条纹进而进行放大，我们在图 6(b)中展示了这一活动。基于傅立叶变换的特性，对一个模式在图像域中进行特定角度的变换将会使得频率域中产生相同角度的变换。因此，我们可以在 EPI 图像的频域中预测血流的速度。这种方法将原始图像中的线条进行匹配，这样就能使下一时刻的惯性达到最小。这是一个标准的惯性最小化问题。如果您对此感兴趣，请参阅相关的资料。我们在图 6(d)中展示了通过最佳的角度匹配得到的频域线条，用绿色表示。根据 FT 的变换规则，EPI 图像中比较好的方向就是频域中的方向顺时针转 90 度得到的结果，我们在图 6(b)中展示了相关的结果。由于通常的血流速度波动，EPI 图像中存在许许多多的变换模式，即便如此，我们上文中提到的方法还是可以进行变换，这样就可以预测血流的速度。

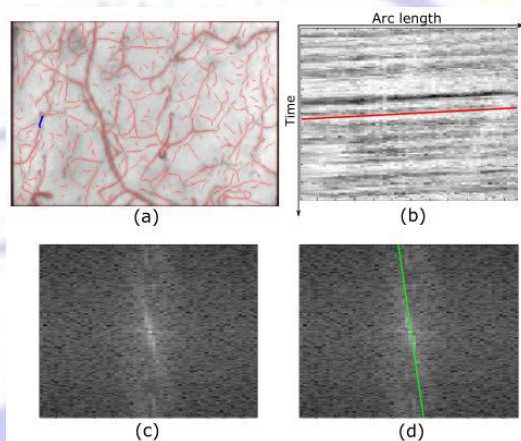


图 6: 血流速度估计。(a) 经提取的血管骨架。被估计速度的血管部分被标记为蓝色。(b) 图 (a) 中蓝色的血管部分的 EPI 图像。(c) EPI 图像的傅立叶变换。(d) 傅立叶变换的主方向被标为绿色。在 EPI 图像中相应 (b) 的

主方向被绘制成红色。

在我们的实验过程中，提出的方法比可见流方法更加高效，因为我们的方法考虑到了更多的连续帧，而可见流方法通常只会考虑到两个帧。我们的方法不是测量特定的一帧，而是测量多个帧的平均血流速度，这样通常能够减小图像噪声的影响。通过不同的均值，我们可以控制血流速度预测值的分辨率。我必须提到的一点是在我们的影像中帧间噪声限制了预测过程中的最小时间尺度。

5. 关键的健康示例研究

本节我们将会将所有预测到的血流速度关联到血液中的待测对象的状态和相位，以便评估我们所用方法的稳定性以及临床可用性，而且观测尺度也会在整个被检测的视域内

该研究的过程展示在图 7 中。所有的实验都按照 NIH 指导进行，基于 IACUCU 协议进行。YD 实验小猪(平均重量 30.6kg)在实验前需要绝食。此外，还要进行麻醉和外科相关的准备工作，这些流程在文献[7]中提到了。

简言之，我们进行了全身麻醉和局部气管麻醉，动脉和中央静脉血管被保留，实验动物会有 30 分钟时间用于稳定化。在此期间，SDF 探测器会被固定到一个钳子上，之后被伸进待测小猪的嘴，以此来探测舌部的微循环。为了得到一个长时间有效的稳定图像，并且人工误差最小，以及比较好

的虚拟化效果，我们进行了健康分析。使用这些基于最佳焦距和照明的方法来可视化毛细管的数量最多的参考帧，这在文献 3 中被提到。

在基线末期，初始影像会被收集。所有的影像都会被分割成时长 20s，每秒 10 帧的小视频。之后，实验小猪会被以 20ml/min 的速度放血，直到动脉的压力降到 30mmHg。一旦降到这个水平，我们就停止放血过程，之后，再进行第二个影像的录制工作。小猪会在这种低血压状态保持 90min，我们会录制 60min 的低血压状态影像，之后在保持 90min。之后我们 Hextend 使实验小猪回复正常的体液压力。最后，我们在进行视频的录制。然后将待测小猪以模式化的方式按照之前缩描述的那样进行进一步的体力复苏，如果心脏血液输出量小于基准水平和去甲肾上腺素，另外，如果在另外的 120min 内，待测小猪的平均动脉压小于基准水平，我们就进行最终的结果影像拍摄。因为大多数动物在 90min 的处理之前都会变得情绪不稳定，并且在之后不能存活 120min，还有一些动物没有放血前和放血后这两中时间点内拍摄到的视频。

但从所观察到过程以及结果，结合生理学现有知识的角度看，由于出血过程中造成的血压下降，一般而言，在血液流动的还原速度方面我们可以做一些工作。

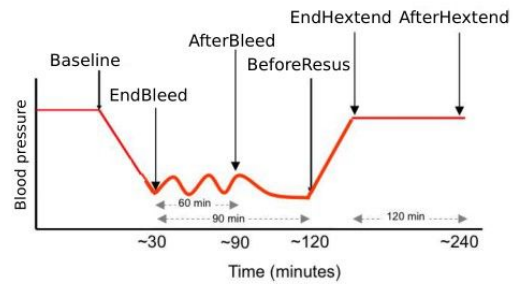


图 7: 实验程序的设置。在实验中，18 只健康的猪已被麻醉和进行流血实验 2 小时。然后被液体复苏扩张血管。一个 20 秒的视频记录了微循环实验的各个阶段以监测微血流的变化。

这一点应该体现的是血液流动速度分布的速度的下限值的偏移量。尽管体力回复过程应该是可以明显地导致微循环中血流速度的提升，然而体力回复和动脉血压之间的关系还是很复杂，我们难以完全理解其中的机理。我们可以预测到如果体力回复过程有效的话，那么微循环中的血流速度应该恢复到基准水平。

从以上方法中的相关影像得到的血流速度的预测是比较稳定的。5 只实验小猪的实验结果展示在图 8 中。为了得到更好的虚拟会效果，我们在右边的列中只展示了三个最终的阶段。对于编号为 40 和 60 的小猪，在进行放血之后，由于血液压力下降，并且小猪的生命迹象减弱，导致了毛细血管的萎缩。这个结果被展示在了图像中，是用绿色的曲线表示的，为了和最低值作对比。另外，与放血刚刚完成的状态进行比较，低速血流的毛细血管数目在进行体力回复过程之

后出现了下降。从生理学的角度来看，这是符合预期结果的，表明在实验小猪休克期间被关闭的毛细血管在此时重新被打开。另外，了解这种机制我们需要学习所有动物在出血之后的个体反应，因为不通动物的血液压力是不一样的。44号小猪是534ml，而60号小猪是760ml，值得一提的是，这个结果分别表示了他们总的血液容量的23%和36.7%。这个结果分析也表明了44号小猪为什么会在比较低的血流速度下有相对更低的毛细血管增加量，因为60号小猪的状况更加稳定，因此反应更小，伤害也更小。

对于47号小猪，血流速度在放血之前和之后的变化量相比于44和60号小猪来说更小。这是因为在基准水平线上，更多的组织血液压力在影像录制阶段被引入到结果中，这样就使得血流在这一阶段更加平稳。我们的方法在录制过程中反映了这样的人工误差。对于55号小猪，我们只能记录5个阶段，因为它在中途夭折了。

6. 结论

我们针对实时处理微循环影像这一课题提出了一个多阶段的框架。包括影像稳定化，图像增强，微型导管的展开。我们用这些方法在录制的SDF视频中进行血流速度的自动预测。我们用我们的方法对实验动物的各个阶段进行分析，包括放血之前，之后以及体力恢复阶段。结果表明，通过使

用图像扩充和持续性的影像采样技术，我们可以实现可靠的实时微循环影像处理，尽管我们在微循环血流的量化方面还面临许多挑战。在这种分析中所述的参数表示应大幅IM-新指标证明SDF成像的效用评估微循环与疾病及其治疗的变化。在未来，我们将会改进SDF成像设备，这样就能够得到更加可靠的，噪声更小的数据。此外，在未来的研究中，我们将会研究本地化的特征，包括本地血流速度的变化，以及血流的间歇性，以此来提升我们这个框架的功能性与临床上的可用性。

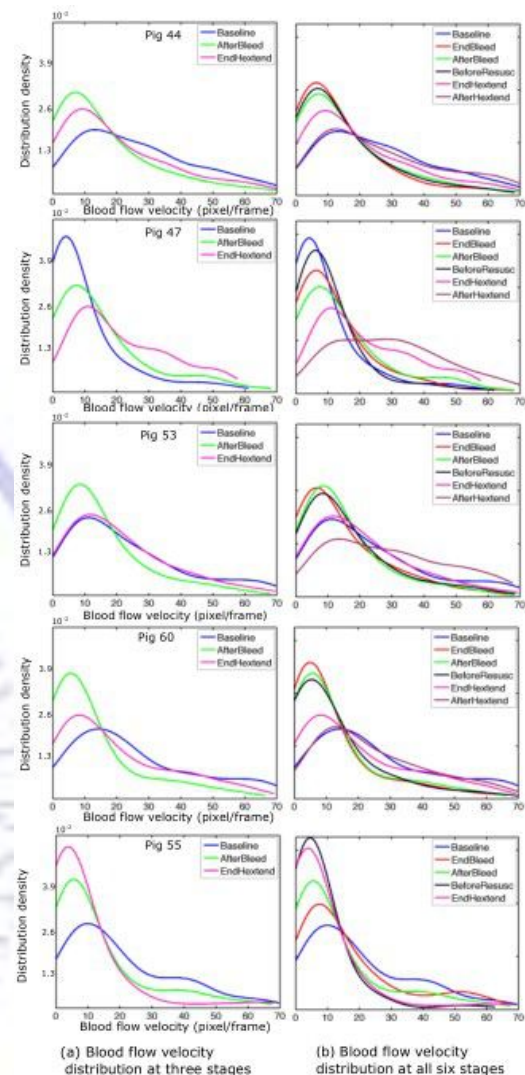


图 8: 猪在不同阶段的血流速度分布估计。对于每一个图表, X 轴是在每帧的像素里血流速度; Y 轴是与血管分布密度相应的流速。(a) 血流速度分布在三个关键阶段: 基线, 出血和复苏后的终点。(b) 血流速度分布的所有六个阶段。阶段注释: 基线 (蓝) -恰在出血过程之前; 底线 (红色) -出血结束时; 出血后期 (绿色) -底线后 60 分钟; 复苏前期 (黑色) -在复苏前, 底线后 90 分钟, 属于复苏前的过程; EndHextend (紫色) -结束复苏的过程; AfterHextend (黄色) -EndHextend120 分钟后。开始出血后血流速度降低。

7. 文献库

这份论文得到了 NSF 奖, 编号 0964562 和 1320347。NIH 批准号为 1K12HL109068-02 和 1R01GM082830-01A2, 还有 Veterans Affairs Merit Award, 编号为 1I01BX000566, 以及 Department of Defense grant DM102439。

参考文献

[1] J. D. Briers and S. Webster. Laser speckle contrast analysis (LASCA): a non-scanning, full-field technique for monitoring capillary blood flow. *J. Biomed. Opt.*, Apr. 1996. 2
 [2] H. Cheng, Q. Luo, Q. Liu, Q. Lu, H. Gong, and S. Zeng. Laser speckle imaging of blood flow

in microcirculation. *Phys. Med. Bio.*, 2004. 2
 [3] D. De Backer, S. Hollenberg, C. Boerma, P. Goedhart, G. B. uchele, G. Ospina-Tascon, I. Dobbe, and C. Ince. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Critical Care*, 11(5):R101, 2007. 7
 [4] J. G. Dobbe, G. J. Streekstra, B. Atasever, R. van Zijderveld, and C. Ince. Measurement of functional microcirculatory geometry and velocity distributions using automated image analysis. *Medical & biological engineering & computing*, 46(7):659 - 670, Apr. 2008. 2
 [5] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, and M. A. Viergever. Multiscale vessel enhancement filtering. *MIC-CAI*, pages 130 - 137, 1998. 3
 [6] P. T. Goedhart, K. M. R. Bezemer, J. Merza, and C. Ince. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *In Optics Express*, pages 1 - 14, Dec. 2007. 1, 2

- [7] H. Gomez, J. Mesquida, L. Hermus, P. Polanco, H. Kim, S. Zenker, A. Torres, R. Namas, Y. Vodovotz, G. Clermont, J. Puyana, and M. Pinsky. Physiologic responses to severe hemorrhagic shock and the genesis of cardiovascular collapse: can irreversibility be anticipated? . *Journal of Surgical Research*, Nov. 2012. 1, 7
- [8] M. S. Hassouna and A. A. Farag. MultiStencils Fast Marching Methods: A Highly Accurate Solution to the Eikonal Equation on Cartesian Domains. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 29(9):1563 - 1574, 2007. 2
- [9] M. W. Law and A. C. Chung. Three dimensional curvilinear structure detection using optimally oriented flux. *Proceedings of European Conference on Computer Vision (ECCV)*, pages 368 - 382, 2008. 2, 3
- [10] I. Matthews and S. Baker. Active appearance models revisited. *International Journal of Computer Vision*, 60(2):135 - 164, Nov. 2004. 2
- [11] A. M. Mendonca and A. Campilho. Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 25(9):1200 - 1213, 2006. 2
- [12] G. Satat, C. Barsi, and R. Raskar. Skin perfusion photography. In *Proceedings of IEEE International Conference on Computational Photography (ICCP)*, pages 1 - 8, 2014. 2
- [13] A. Sironi, V. Lepetit, and P. Fua. Multiscale Centerline Detection by Learning a Scale-Space Distance Transform. In *Proceedings of IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pages 2697 - 2704, 2014. 2
- [14] C. Steger. An Unbiased Detector of Curvilinear Structures. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, pages 1 - 13, Feb. 1998. 2, 3
- [15] D. Sun, S. Roth, and M. J. Black. Secrets of Optical Flow Estimation and Their Principles. *Proceedings of IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pages 1 - 8, Mar. 2010. 2, 5, 6

- [16] Y. Tian and S. G. Narasimhan. Globally Optimal Estimation of Nonrigid Image Distortion. *International Journal of Computer Vision*, 98(3):279 - 302, July 2012. 2
- [17] E. Turetken, C. Becker, P. Glowacki, F. Benmansour, and P. Fua. Detecting Irregular Curvilinear Structures in Gray Scale and Color Imagery Using Multi-directional Oriented Flux. In *Proceedings of IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pages 1553 - 1560. IEEE, Nov. 2013. 2
- [18] R. Van Uitert and I. Bitter. Subvoxel precise skeletons of volumetric data based on fast marching methods. *Medical Physics*, 34(2):627, 2007. 2
- [19] N. Wadhwa, M. Rubinstein, F. Durand, and W. T. Freeman. Riesz pyramids for fast phase-based video magnification. In *Proceedings of IEEE International Conference on Computational Photography (ICCP)*, pages 1 - 10, 2014. 2
- [20] H.-Y. Wu, M. Rubinstein, E. Shih, J. Guttag, F. Durand, and W. Freeman. Eulerian video magnification for revealing subtle changes in the world. *ACM Transactions on Graphics (TOG)*, 31(4):1 - 8, July 2012. 2, 5