

管状神经元分割的像素嵌入方法

Huayu Fu, Jiamin Li,
Haozhi Qu, Xiaolin Hu, and Zengcai Guo

Tsinghua University
fuh22@mails.tsinghua.edu.cn

摘要 神经元拓扑结构的自动分割对于处理大规模神经成像数据至关重要，因为它可以大大加速神经元注释和分析。然而，神经元分支的复杂形态以及纤维之间的遮挡对基于深度学习的分割提出了重大挑战。为了解决这些问题，我们提出了一种改进的框架：

首先，我们介绍一个输出像素级嵌入向量的深度网络，并设计相应的损失函数，使学习到的特征能够有效区分遮挡区域内的不同神经连接。其次，在此基础上，我们开发了一个端到端的管道，直接将原始神经图像映射为 SWC 格式的神经结构树。最后，鉴于现有的评估指标无法全面捕捉分割准确性，我们提出了一种新的拓扑评估指标，以更适当地量化神经分割和重建的质量。

我们在 fMOST 成像数据集上的实验表明，与几种经典方法相比，我们的方法显著降低了神经元拓扑重构的错误率。代码和数据集已发布在 https://github.com/FullIs-Cool/embed_net。

Keywords: 纤维阻塞分割 · 神经结构树重建 · 像素嵌入 · 连接性评估

1 介绍

自动分割和单个神经元的三维重建是解析大脑微观连接组和功能网络的关键。单个神经元的树突和轴突的形态，以及其突触的空间分布，决定了该神经元的输入-输出模式。高精度的形态重构使详细的大脑连接组得以组装，从而揭示感觉、运动和认知回路的拓扑组织 [1,2]。

荧光微光学切片断层成像 (fMOST) [3] 结合了精密机械切片和高灵敏度荧光成像技术，实现了全脑、单细胞分辨率 ($0.35 \times 0.35 \times 1.0 \mu\text{m}$ /体素)。在武汉 OE-Bio BioMap5000 等平台上，fMOST 高度自动化，但一个鼠脑可以生成大约 16TB 的图像数据——远超手动追踪能力。即使使用半自动工具 [4]，注释吞吐量仍落后于数据采集速度，使得标记成为大规模定量分析的主要瓶颈。

最近, 基于深度学习的自动神经元重建方法已经出现 [5,6,7]。然而, 由于两个基本挑战, 全自动且高保真的重建仍然难以实现。图 1 说明了这两个挑战。首先, 纤维交叉和自缠绕: 树突和轴突经常在长距离内围绕自身或与其他神经元的结构相交, 这种情况与标准 3D 实例分割中的遮挡不同。图像体积中重叠的分支常常导致两分类语义分割网络合并无关的纤维, 产生融合边界并引起拓扑错误。其次, 边缘模糊性和低信噪比: 在 fMOST 下, 神经突直径仅跨越几个像素, 并受到光学衍射、不均匀荧光标记和背景噪声的影响, 从而形成几个像素宽的灰度过渡区。这种模糊的边缘妨碍了准确分割, 并经常在骨架提取过程中产生断点或虚假连接。

这些限制制约了现有方法在全脑数据集中的适用性, 并阻碍了重建结果满足神经解剖学和连接组学研究中对准确性和完整性的双重要求。

为了解决这些挑战, 我们提出了一种基于像素级嵌入的端到端重建框架。我们的网络为每个体素输出一个高维特征向量, 从而使嵌入空间中的距离自然地分离不同的纤维片段, 并避免二值分割中分支合并的问题。随后的一个图基后处理模块进一步优化了交叉和不连续位置处的连接。认识到神经元形态学中连通性的重要性, 我们还引入了一个多尺度连通性评估指标, 与单一贝蒂数量度不同, 它在各个尺度上量化连接错误。使用该指标进行的实验表明, 我们的方法显著减少了连通性误差。

我们的主要贡献如下:

1. 我们将神经元重建重新表述为像素嵌入问题, 并设计了一种专门用于纤维分离的判别性嵌入损失。
2. 我们开发了一个端到端的重建管道, 将原始 fMOST 体积直接转换为 SWC 格式的神经元树。
3. 我们提出了一种由图拓扑驱动的连接性指标, 该指标在多个尺度上量化连接误差, 从而提高重构神经元的生物学可信度。

2 相关工作

3D 神经元重建方法。自 Peng 等人于 2010 年发布 V3D (现为 Vaa3D) 以来 [8], 该平台已成为大规模 3D 生物图像可视化和分析的领先工具。Vaa3D 支持平滑、实时浏览 TB 级多分辨率数据集, 完全满足全脑高分辨率可视化的需要。基于 Vaa3D, V3D-Neuron 插件引入了多种自动追踪算法。例如, APP2 (All-Path Pruning) 算法采用灰度加权距离变换结合前向传播来组装

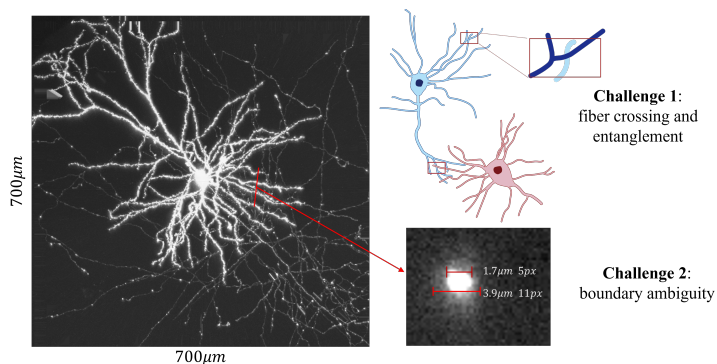


图 1: 挑战

树状拓扑结构。UltraTracer 方法基于最大似然估计, 通过统计建模完成重建 [9]。2019 年, Li 等人 [10] 提出了 G-Cut 算法, 该算法利用量化神经纤维生长方向特征和图搜索策略提供重叠神经分支的全局最优分割。

手动、专家指导的标注仍然是准确神经元形态重建的金标准。工程优化显著提高了标注效率。在 2017 年, Gou 等人 [11] 开发了快速神经元追踪器 (FNT), 将整个追踪过程整合进一个与人类标注逻辑相一致的软件套件中, 从而生成了迄今为止最大的包含 6,357 个小鼠前额叶皮层投射神经元的数据集 [12]。最近, Gapr 软件 [4] 引入了进一步的改进, 包括支持多用户、多设备标注和基于 U-Net 的人工智能辅助。

基于深度学习的方法。Ronneberger 等人 [13] 首次引入了 U-Net 架构, 以解决具有小前景和严格准确性要求的生物医学分割任务。Çiçek 等人 [14] 将 U-Net 扩展到体积数据 (3D U-Net)。后续的工作提出了诸如 U-Net++ [15]、注意力 U-Net [16] 和 ResUNet [17] 等变体, 通过修改的主干网络、优化的跳跃连接或注意力模块来增强特征提取。

鉴于血管和神经突起的管状几何结构, 已经探索了专门的卷积操作: Yu 等人 [18] 使用空洞卷积来扩大感受野; Dai 等人 [19] 引入了可变形卷积以自适应地捕捉几何形变; Qi 等人 [20] 设计了动态蛇形卷积用于平滑曲线建模。这些模块被整合到 U 型主干网络中, 创建了如 D-UNet [21]、DeUNet [22] 和 DCU-net [23] 等网络, 在视网膜和心肌血管的公共数据集上展示了显著改进。

其他研究集中于为管状结构分割定制的损失函数。Shit 等人 [24] 提出了 cDICE 相似度量以增强管状识别。王等人 [25] 引入了 Deep Distance

Transform (DDT), 一种几何感知分割框架。尽管这些方法强调连续性约束, 但提取骨架中的不准确性和偏移可能削弱它们的效果。利用持久同调, King 等人 [26] 制定了一个拓扑损失函数, 在训练过程中强制执行拓扑相似性以恢复碎片区域的连续性。

3 方法论

3.1 像素嵌入 U-Net

基于 Ronneberger 等人的 3D U-Net 架构, [14], 我们修改了最终层以生成每个体素的 n 维嵌入。具体来说, 我们将原来的单通道 $1 \times 1 \times 1$ 卷积替换为具有 n 个输出通道的 $1 \times 1 \times 1$ 卷积。编码器-解码器主干的其余部分保留了其四层对称 U 形结构, 从而保持了 3D U-Net 在前景/背景二值分割方面的优势。

我们的模型采用双分支输出:

分割分支: 保持原有的前景/背景分类任务, 使用二元交叉熵损失进行训练以确保准确的编码和解码。

嵌入分支: 为每个体素输出一个 n 维特征向量, 并采用度量学习损失来鼓励同一纤维段内的向量紧密聚类以及不同段之间的清晰分离。

如图 2 (a) 所示, 该网络实现了一个可微映射

$$\begin{aligned} f_{\theta}: \mathbb{R}^{H \times W \times D} &\longrightarrow \mathbb{R}^{n \times H \times W \times D}, \\ \mathbf{X} &= f_{\theta}(\mathbf{V}), \quad \mathbf{X} \in \mathbb{R}^{n \times H \times W \times D}, \quad \mathbf{x}_i \in \mathbb{R}^n \quad \text{for each voxel } i. \end{aligned} \quad (1)$$

其中 $\mathbf{v}_i$ 表示第 i 个输入体素, 而 $\mathbf{x}_i$ 是其对应的 n 维嵌入。完整的输出集 $\{\mathbf{x}_i\}$ 因此为后续神经元分割和连接性分析提供了高度判别性的表示。

3.2 基于局部向量聚类的判别损失

为了有效地在高维嵌入空间中分离交织和重叠的神经突段, 我们适应了 De Brabandere 等人提出的判别损失函数 [27], 并结合了神经纤维的长程连续性和局部遮挡特性。关键思想是: 首先, 使用先验的真实标签来定位发生重叠的小块区域; 然后, 在每个小块内, 将每个微段视为独立实例并对其嵌入向量施加聚类约束。

我们的局部判别损失包含四项:

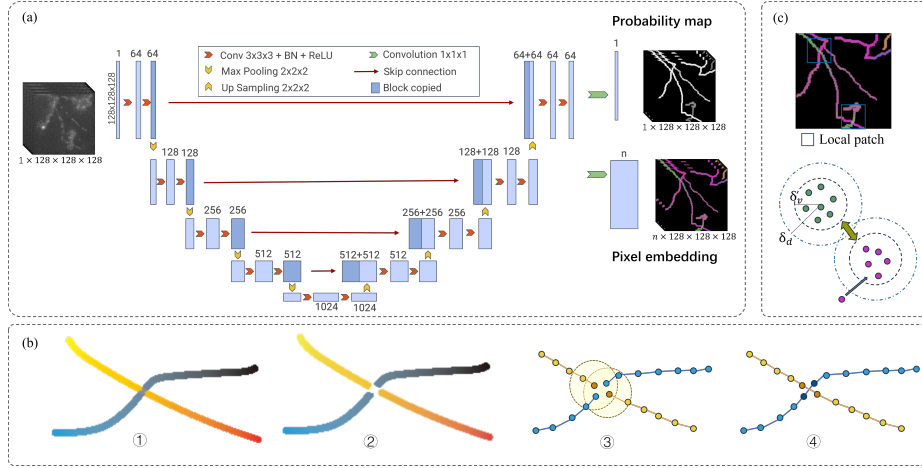


图 2: (a) 使用像素嵌入的模型结构示意图。(b) 生成 SWC 的后处理。(c) 局部视野内的嵌入向量聚类

- (i) 方差项 L_{var} (簇内紧致度)
- (ii) 距离项 L_{dist} (簇间分离)
- (iii) 连续项 L_{con} (沿纤维的光滑性)
- (iv) 正则化项 L_{reg} (嵌入范数惩罚)

令 δ_v 和 δ_d 分别为类内和类间边界。我们用 C_k 表示局部区域 k 中的实例数量，用 S_c 表示属于实例 c 的体素集合，并用 μ_c 表示这些体素嵌入向量的质心。方差项衡量了每个体素的嵌入与其实例质心之间的距离，强制执行 $\|x_i - \mu_c\| \leq \delta_v$ 以确保簇内紧致性。距离项通过要求 $\|\mu_c - \mu_{c'}\| \geq 2\delta_d$ 确保不同实例的质心在嵌入空间中充分分离。如图 2(c) 所解释的。

$$L_{\text{var}}^{(k)} = \frac{1}{C_k} \sum_{c=1}^{C_k} \frac{1}{|S_c|} \sum_{i \in S_c} [\|x_i - \mu_c\| - \delta_v]_+^2, \quad (2)$$

$$L_{\text{dist}}^{(k)} = \frac{1}{C_k(C_k - 1)} \sum_{\substack{c_A, c_B=1 \\ c_A \neq c_B}}^{C_k} [2\delta_d - \|\mu_{c_A} - \mu_{c_B}\|]_+^2, \quad (3)$$

其中， $\|\cdot\|$ 表示欧几里得范数和 $[x]_+ = \max(0, x)$ 。上标 k 索引块。

为了确保每个神经突起上的平滑变化，令 $A(x_i)$ 是 x_i 的 26 邻域中的嵌入向量集合。连续性项是

$$L_{\text{con}} = \frac{1}{2|\{x_i\}|} \sum_{x_i} \frac{1}{|A(x_i)|} \sum_{x'_i \in A(x_i)} [\|x'_i - x_i\| - \delta_v]_+^2. \quad (4)$$

为了防止特征爆炸，我们添加一个正则化项：

$$L_{\text{reg}} = \frac{1}{|\{x_i\}|} \sum_{x_i} \|x_i\|^2. \quad (5)$$

在训练过程中，我们还包括分割头的二元交叉熵损失 L_{bce} 。总损失是

$$L_{\text{total}} = \frac{1}{N_{\text{patch}}} \sum_{k=1}^{N_{\text{patch}}} (\alpha L_{\text{var}}^{(k)} + \beta L_{\text{dist}}^{(k)}) + \gamma L_{\text{con}} + \eta L_{\text{reg}} + \xi L_{\text{bce}}, \quad (6)$$

其中 $\alpha, \beta, \gamma, \eta, \xi$ 是加权超参数，而 N_{patch} 是局部补丁的总数。这种设计确保交叉纤维在局部上能够很好地分离，同时保持每个神经元嵌入的整体平滑性和紧凑性。

3.3 神经纤维骨架的后处理方法

在神经形态学研究中，骨架表示封装了神经过程的基本拓扑信息。具体而言，在每条神经突上放置一系列节点，并且它们的父子关系定义了一个树结构。SWC（标准化线框容器）格式 [28] 广泛用于 3D 神经元形态的定量描述。每个 SWC 记录包含七个字段：节点索引、类型、三维坐标、半径和父节点索引，从而完整地编码了神经元的空间连接性。与详细的几何网格相比，骨架更直接反映了分支模式和层级等拓扑特征，使其在形态测量分析中特别有价值。

为了从学习到的嵌入中重构神经元，我们首先应用重新训练的分割网络来获得一个二值前景掩码，并为每个体素计算一个 n 维嵌入向量。接下来，我们在每对相邻的前景体素之间施加一个嵌入距离阈值 ϵ ：如果它们之间的欧几里得距离超过 ϵ ，则认为该链接是一个跨纤维断裂。这一标准将前景掩码划分为一系列微段。然后我们对这些片段执行 3D 并行细化 [29] 以提取一个一像素宽的骨架。

为了恢复真实的神经元交叉点和小间隙的连续性，我们检查每个骨架节点的邻域：任何两个相邻骨架体素之间的嵌入距离低于 ϵ 都会被重新连接。最后，在所得连通图上进行广度优先搜索 (BFS) 得到完整的树结构。图 2(c) 说明了从嵌入场到最终骨架的整个流程，包括交叉点处的“跳跃连接”策略。

4 实验

4.1 连通性评估算法

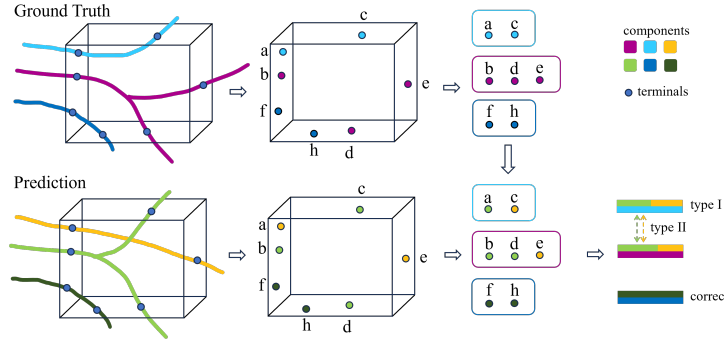


图 3: 连接性评估算法的示意图

在神经连接组学中，我们的重点不在于微观分支的细节，而在于神经纤维的投射方向和全局连接性。如图 3 所示，两个重建可能具有相同的贝蒂数，但却表现出明显不同的连接模式——这些差异单一标量拓扑度量无法捕捉。

为此，我们提出一个多尺度连通性评估管道：

端点提取。在真实值和预测的 SWC 树上，识别所有位于体积边界或分支末端的节点。这些构成了终端节点集。

2. **真实成分划分。**使用真实 SWC 树的连通性图，将其末端节点划分成连通子集。每个子集代表边界处单个神经突起的投影。同样地，根据预测的 SWC 连通性划分预测的末端节点。

3. **终端配对。**通过欧几里得空间中的最近邻匹配，在预测终端和真实终端之间建立一对一的对应关系。

4. **错误分类。**— 类型 I (断开)。如果来自单一真实组件的终端与两个或更多不同的预测组件中的终端配对，这表明出现了一个错误断开——即一个真实的连接被错误地切断。— II 型 (过连接)。如果单个预测组件包含与两个或多个不同真实组件配对的终端，这表明出现了虚假合并——即应该保持分离的纤维被错误地连接在一起。组件在图 3 中用不同的颜色表示。通过统计这两种类型的误差，我们实现了对连通性保真度的精细、规模感知量化，克服了传统单一值拓扑指标的局限性。

4.2 实验结果

数据集。

我们构建了一个内部的 fMOST 神经成像数据集。Ai166 报告基因系小鼠与层特异性 Cre 驱动器杂交，稀疏地标记了前额叶皮层 [30] 的 I – V 层中的锥体神经元。然后在 BioMap5000 fMOST 系统（武汉 OE-Bio）上以 $0.35 \times 0.35 \times 1.0 \mu\text{m}$ 体素分辨率进行了全脑成像 [3]。从三只小鼠中，我们随机抽取了 180 个表现出强荧光的子体积，捕捉到了细胞体、树突和轴突。使用 Fast Neuron Tracer (FNT) 软件 [11]，专家注释员手动在每个子体积内放置骨架节点。每个区域随后被划分为 128^3 体素块，并通过随机旋转和镜像翻转进行数据增强，生成了包含 33,000 个完全标注的 128^3 样本的数据集用于训练和评估。

基准模型。

为了评估我们嵌入网络提供的拓扑保真度，我们将之与三种标准的 U-Net 变体进行了比较：传统的 3D U-Net、U-Net++[15] 和注意力 U-Net[16]。所有网络都共享相同的通道配置以确保公平对比。本研究检验了一个假设，即仅提高纯二值分割的准确性无法在没有嵌入式表示的情况下带来可比较的拓扑重建增益。

实现细节。

我们从三个维度监控性能：(1) 分割质量—准确率、精度、召回率和 F1 分数；(2) 重叠度量—Dice 系数和交并比 (IoU)；(3) 拓扑连通性—我们提出的骨架连通性评估。数据集被划分为 80%/20% 的训练集和验证集。所有模型均使用 Adam 优化器进行训练，初始学习率为 1×10^{-4} ，并且其余超参数保持相同。

结果。

表 1 总结了四个模型的分割和重叠指标。由于我们的嵌入网络基于相同的 3D U-Net 骨干进行前景提取，其分割指标与普通的 3D U-Net 相同。U-Net++ 在我们的数据集上表现不佳，而注意力 U-Net 在 Dice 中提高了 5.2%，在 IoU 中提高了 3.4%。然而，由于真实标签掩模是从注释的 SWC 骨架派生而来，即使基线 U-Net 已经实现了接近理想的分割——因此进一步提升对下游骨架提取带来的好处有限。

表 2 报告了连接性错误的数量。对于类型 I（断连）错误，所有良好分段的模型都接近零计数，而 U-Net++ 由于分割中断表现出较高的类型 I 错误率。对于类型 II（过连接）错误，我们的嵌入网络将错误数量减少了近 50%，相比于最佳基线。总体而言，在几乎不增加计算复杂度或参数数量的情况下，我们方法显著减少了断连和过连接错误。

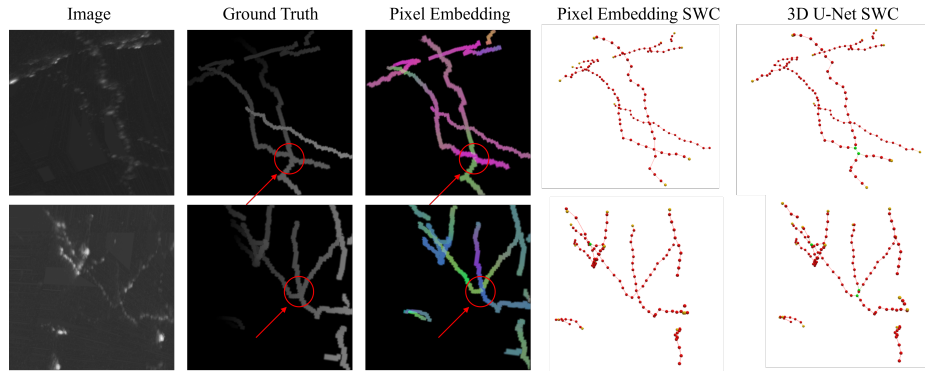


图 4: 结果演示。第一列：原始输入图像（实际输入是一个 3D 体积；此处显示为 2D 投影）。第二列：真实值——为了可视化 3D 结构，不同深度以不同的灰色阴影渲染。第三列：预测的向量场，高维嵌入映射到颜色空间中。第四列：由我们的方法预测的 SWC 节点连接性。第五列：由 U-Net 基线预测的 SWC 连接性；相互连接的分支点用绿色突出显示。

表 1: 语义分割性能比较

	Accuracy	Precision	Recall	F1-score	Dice	IoU
Ours	99.93%	85.74%	95.35%	85.53%	0.8553	0.8170
3D U-Net	99.93%	85.74%	95.35%	85.53%	0.8553	0.8170
U-Net++	99.94%	82.89%	74.25%	73.76%	0.7376	0.6208
Att U-Net	99.98%	91.22%	92.84%	90.76%	0.9076	0.8515

表 2: 模型间连接性能的比较

	correct	typeI	typeII	typeI/correct	typeII/correct
Ours	15 .2	0.03	1.62	2.0×10^{-3}	0 .106
3D U-Net	13.7	0.006	3.18	4.4×10^{-4}	0.232
U-Net++	13.6	3.3	1.97	0.24	0.145
Att U-Net	14.3	0.006	2.56	4.2×10^{-4}	0.179

表 3: 模型参数量和推理时间（在 NVIDIA A800 80 GB Tensor Core GPU 上运行）

	Params	Inference time(s)
Ours	90.4M	0.054
3D U-Net	90.3M	0.039
U-Net++	104.8M	0.152
Att U-Net	91.4M	0.068

5 结论

本研究系统优化了 fMOST 成像下自动神经元重建中的连接性错误。我们首先介绍了一个输出像素级嵌入向量的深度网络，并设计了一种判别损失函数，以确保在重叠和遮挡区域中，不同的神经纤维能够在高维特征空间中得到有效分离。在此模型基础上，我们开发了一条端到端的重建管道，可将原始体积数据直接转换为 SWC 格式的骨架树。为了克服传统度量方法在评估结构保真度方面的局限性，我们提出了一种新的拓扑评价指标，能够在多个尺度和维度上量化分割和重建质量。实验结果表明，我们的方法显著减少了连接性错误。然而，在纤维极度缠绕的情况下，当前基于 U-Net 的架构仍然不足，这突显了开发更创新算法以进一步增强重建鲁棒性的需求。

参考文献

1. Lichtman JW and Sanes JR. Ome sweet ome: what can the genome tell us about the connectome? *Current Opinion in Neurobiology*, 18(3):346–353, 2008.
2. Seung HS. *Connectome: how the brain's wiring makes us who we are*. Houghton Mifflin Harcourt, Boston, 2012.
3. Xiaojun Wang, Hanqing Xiong, Yurong Liu, Tao Yang, Anan Li, Fei Huang, Fangfang Yin, Lei Su, Ling Liu, Ning Li, Longhui Li, Shenghua Cheng, Xiaoxiang Liu, Xiaohua Lv, Xiuli Liu, Jun Chu, Tonghui Xu, Fuqiang Xu, Hui Gong, Qingming Luo, Jing Yuan, and Shaoqun Zeng. Chemical sectioning fluorescence tomography: high-throughput, high-contrast, multicolor, whole-brain imaging at subcellular resolution. *Cell Reports*, 34(5):108709, 2021.
4. Lingfeng Gou, Yanzhi Wang, Le Gao, Yiting Zhong, Lucheng Xie, Haifang Wang, Xi Zha, Yinqi Shao, Huatai Xu, Xiaohong Xu, and Jun Yan. Gapr for large-scale collaborative single-neuron reconstruction. *Nature Methods*, 21(10):1926–1935, 2024.
5. zhou Z, Kuo HC, Peng H, and Long F. Deepneuron: an open deep learning toolbox for neuron tracing. *Brain Informatics*, 5:3, 2018.
6. Callara AL, Magliaro C, Ahluwalia A, and Vanello N. A smart region-growing algorithm for single-neuron segmentation from confocal and 2-photon datasets. *Front Neuroinform*, 14, Mar 2020.
7. Li S, Quan T, Zhou H, Huang Q, Guan T, Chen Y, Xu C, Kang H, Li A, Fu L, Luo Q, Gong H, and Zeng S. Brain-wide shape reconstruction of a traced neuron using the convex image segmentation method. *Neuroinformatics*, 18(2):199–218, 2020.
8. Hanchuan Peng, Zongcai Ruan, Fuhui Long, Julie H. Simpson, and Eugene W. Myers. V3D enables real-time 3d visualization and quantitative analysis of large-scale biological image data sets. *Nature Biotechnology*, 28(4):348–353, Apr 2010.
9. Hanchuan Peng, Zhi Zhou, Erik Meijering, Ting Zhao, Giorgio A Ascoli, and Michael Hawrylycz. Automatic tracing of ultra-volumes of neuronal images. *Nature Methods*, 14(4):332–333, 2017.
10. Rui Li, Muye Zhu, Junning Li, Michael S. Bienkowski, Nicholas N. Foster, Hanpeng Xu, Tyler Ard, Ian Bowman, Changle Zhou, Matthew B. Veldman, X. William Yang, Houri Hintiryan, Junsong Zhang, and Hong-Wei Dong. Precise segmentation of densely interweaving neuron clusters using g-cut. *Nature Communications*, 10(1):1549, 2019.

11. Liangjie Gou. Fast neurite tracer (version 1.0). GNU Free Documentation License v1.2+, 2017. Version 1.0, released 2017-02-24.
12. Le Gao, Sang Liu, Lingfeng Gou, Yachuang Hu, Yanhe Liu, Li Deng, Danyi Ma, Haifang Wang, Qiaoqiao Yang, Zhaoqin Chen, Dechen Liu, Shou Qiu, Xiaofei Wang, Danying Wang, Xinran Wang, Biyu Ren, Qingxu Liu, Tianzhi Chen, Xiaoxue Shi, Haishan Yao, Chun Xu, Chengyu T. Li, Yangang Sun, Anan Li, Qingming Luo, Hui Gong, Ninglong Xu, and Jun Yan. Single-neuron projectome of mouse prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 25(4):515–529, Apr 2022.
13. Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, and Thomas Brox. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In Nassir Navab, Joachim Hornegger, William M. Wells, and Alejandro F. Frangi, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*, pages 234–241, Cham, 2015. Springer International Publishing.
14. Özgün Çiçek, Ahmed Abdulkadir, Soeren S. Lienkamp, Thomas Brox, and Olaf Ronneberger. 3d u-net: Learning dense volumetric segmentation from sparse annotation. In Sebastien Ourselin, Leo Joskowicz, Mert R. Sabuncu, Gozde Unal, and William Wells, editors, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016*, pages 424–432, Cham, 2016. Springer International Publishing.
15. Zongwei Zhou, Md Mahfuzur Rahman Siddiquee, Nima Tajbakhsh, and Jianming Liang. Unet++: A nested u-net architecture for medical image segmentation. In Danail Stoyanov, Zeike Taylor, Gustavo Carneiro, Tanveer Syeda-Mahmood, Anne Martel, Lena Maier-Hein, João Manuel R.S. Tavares, Andrew Bradley, João Paulo Papa, Vasileios Belagiannis, Jacinto C. Nascimento, Zhi Lu, Sailesh Conjeti, Mehdi Moradi, Hayit Greenspan, and Anant Madabhushi, editors, *Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support*, pages 3–11, Cham, 2018. Springer International Publishing.
16. Ozan Oktay, Jo Schlemper, Loic Le Folgoc, Matthew Lee, Mattias Heinrich, Kazunari Misawa, Kensaku Mori, Steven McDonagh, Nils Y Hammerla, Bernhard Kainz, et al. Attention u-net: Learning where to look for the pancreas. *arXiv preprint arXiv:1804.03999*, 2018.
17. Foivos I. Diakogiannis, François Waldner, Peter Caccetta, and Chen Wu. Resunet-a: A deep learning framework for semantic segmentation of remotely sensed data. *ISPRS Journal of Photogrammetry and Remote Sensing*, 162:94–114, 2020.
18. Fisher Yu, Vladlen Koltun, and Thomas Funkhouser. Dilated residual networks. In *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pages 636–644, 2017.

19. Jifeng Dai, Haozhi Qi, Yuwen Xiong, Yi Li, Guodong Zhang, Han Hu, and Yichen Wei. Deformable convolutional networks. In *2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pages 764–773, 2017.
20. Yaolei Qi, Yuting He, Xiaoming Qi, Yuan Zhang, and Guanyu Yang. Dynamic snake convolution based on topological geometric constraints for tubular structure segmentation. In *2023 IEEE/CVF International Conference on Computer Vision (ICCV)*, pages 6047–6056, 2023.
21. Qiangguo Jin, Zhaopeng Meng, Tuan D. Pham, Qi Chen, Leyi Wei, and Ran Su. Dunet: A deformable network for retinal vessel segmentation. *Knowledge-Based Systems*, 178:149–162, 2019.
22. Shunjie Dong, Zixuan Pan, Yu Fu, Qianqian Yang, Yuanxue Gao, Tianbai Yu, Yiyu Shi, and Cheng Zhuo. Deu-net 2.0: Enhanced deformable u-net for 3d cardiac cine mri segmentation. *Medical Image Analysis*, 78:102389, 2022.
23. Xin Yang, Zhiqiang Li, Yingqing Guo, and Dake Zhou. Dcu-net: a deformable convolutional neural network based on cascade u-net for retinal vessel segmentation. *Multimedia Tools and Applications*, 81(11):15593–15607, May 2022.
24. Suprosanna Shit, Johannes C. Paetzold, Anjany Sekuboyina, Ivan Ezhov, Alexander Unger, Andrey Zhylka, Josien P. W. Pluim, Ulrich Bauer, and Bjoern H. Menze. cldice - a novel topology-preserving loss function for tubular structure segmentation. In *2021 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pages 16555–16564, 2021.
25. Yan Wang, Xu Wei, Fengze Liu, Jieneng Chen, Yuyin Zhou, Wei Shen, Elliot K. Fishman, and Alan L. Yuille. Deep distance transform for tubular structure segmentation in ct scans. In *2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pages 3832–3841, 2020.
26. James R. Clough, Nicholas Byrne, Ilkay Oksuz, Veronika A. Zimmer, Julia A. Schnabel, and Andrew P. King. A topological loss function for deep-learning based image segmentation using persistent homology. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 44(12):8766–8778, 2022.
27. Bert De Brabandere, Davy Neven, and Luc Van Gool. Semantic instance segmentation with a discriminative loss function. In *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR) Workshops*, pages 7–9, 2017.
28. Giorgio A. Ascoli, David E. Donohue, and Maryam Halavi. NeuroMorpho.Org: A central resource for neuronal morphologies. *Journal of Neuroscience*, 27(35):9247–9251, 2007.
29. Kálmán Palágyi and Attila Kuba. A 3d 6-subiteration thinning algorithm for extracting medial lines. *Pattern Recognition Letters*, 19(7):613–627, 1998.

30. Marijke B. Veldman, Christine S. Park, Charles M. Eyermann, et al. Brainwide genetic sparse cell labeling to illuminate the morphology of neurons and glia with cre-dependent MORF mice. *Neuron*, 108:111–127.e116, 2020.