



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA ELÉCTRICA – PROCESAMIENTO DIGITAL DE SEÑALES

DETECCIÓN AUTOMÁTICA DE PATRONES
RELACIONADOS CON RETINOPATÍA DIABÉTICA
EN IMÁGENES DE FONDO DE OJO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN INGENIERÍA

PRESENTA:
JUAN MARTIN CÁRDENAS ORTÍZ

TUTOR PRINCIPAL
DRA. MARÍA ELENA MARTÍNEZ PÉREZ
IIMAS - UNAM

MÉXICO, D. F. ABRIL DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Fernando Arámbula Cosío

Secretario: Dr. Boris Escalante Ramírez

Vocal: Dra. María Elena Martínez Pérez

1^{er}. Suplente: Dr. Edgar Garduño Ángeles

2^{do}. Suplente: Dr. José Rufino Díaz Uribe

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: IIMAS - UNAM

TUTOR DE TESIS:

Dra. María Elena Martínez Pérez

FIRMA

Agradecimientos

Agradecimientos especiales al Instituto de Oftalmología «Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana», a su director, Dr. Enrique Graue y especialmente al Dr. Francesc March por su apoyo constante y su significativo aporte al desarrollo de este trabajo de Tesis.

Este trabajo de tesis fue posible gracias al apoyo por parte del CONACYT con la beca CVU 376445.

Resumen

En este trabajo de tesis se presenta el desarrollo de un sistema computacional orientado a ayudar en el pre-diagnóstico de retinopatía diabética, una enfermedad progresiva que se desarrolla en pacientes con diabetes mellitus y se caracteriza por la aparición de lesiones vasculares en la retina como incrementos en la permeabilidad y hemorragias intraretinales, acumulación intraretinal de fluidos y líquidos, cierre de vasos sanguíneos, capilares y arteriolas retinales y crecimiento de nuevos vasos sanguíneos dentro y sobre la superficie retinal.

Algunas de estas lesiones son visibles en imágenes de fondo de ojo, que son básicamente imágenes de la retina iluminada con luz blanca y tomadas con una cámara de fondo de ojo. Este procedimiento es una práctica cotidiana en centros especializados de oftalmología, siendo las imágenes analizadas por oftalmólogos expertos en el área.

El objetivo principal de la presente tesis es desarrollar un algoritmo de reconocimiento de imágenes que permita detectar automáticamente diferentes estructuras y lesiones en imágenes digitales de fondo de ojo, específicamente el disco óptico, la mácula, y exudados duros y suaves.

Se plantea primero corregir distorsiones de luminosidad producidas por la naturaleza óptica intrínseca del método de adquisición de imágenes. Estas distorsiones se presentan en la imagen como zonas de mayor luminosidad y contraste que otras con un patrón de variación de baja frecuencia. Su presencia genera mayor dificultad en los procesos posteriores de segmentación y mayor degradación en el rendimiento general del sistema, por tanto es una etapa importante en la configuración del sistema computacional.

Posteriormente se propone realizar la detección del disco óptico y la mácula usando un proceso de aprendizaje supervisado en donde se genera una sub-imagen promedio que contiene las 2 estructuras en un conjunto de imágenes de entrenamiento la cual será contrastada con las imágenes de prueba para determinar la posición más probable de las estructuras dentro de cada imagen.

Finalmente se plantea en el proceso de segmentación de exudados aplicar un algoritmo de mejora de contraste basado en operaciones de morfología matemática el cual resalta todas las estructuras y lesiones brillantes de diferentes tamaños en la imagen para posteriormente mediante umbralización encontrar las zonas de lesión en la imagen de fondo de ojo.

Los resultados obtenidos en la detección del disco óptico, mácula y la segmentación de exudados fueron comparados con las anotaciones manuales por parte de un oftalmólogo experto en el área para determinar numéricamente el rendimiento del sistema. Se reporta una detección del 100 % del disco óptico y para la segmentación de exudados una sensibilidad y una especificidad de 92 %. Estos resultados se consideran de buen rendimiento comparable a diferentes soluciones propuestas alrededor del mundo en esta área.

Índice general

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Descripción del Problema	1
1.1.1. Diabetes Mellitus	1
1.1.2. Retinopatía Diabética	2
1.1.3. Clasificación de la Retinopatía Diabética	4
1.1.4. Patrones de Retinopatía Diabética en imágenes de fondo de ojo	4
1.1.5. Detección Automática de Patrones en Retinopatía Diabética	7
1.1.6. Bases de Datos de Imágenes de Fondo de Ojo relativas a Retinopatía Diabética	8
1.1.6.1. MESSIDOR	8
1.1.6.2. Retinopathy Online Challenge (ROC)	8
1.1.6.3. Proyecto IMAGERET	9
1.2. Objetivos del presente trabajo	11
1.3. Justificación	12
1.4. Metodología	13
1.5. Validación de Resultados	14
1.5.1. Análisis ROC	14
1.6. Estructura de la Tesis	16
2. ESTADO DEL ARTE	17
2.1. Soluciones Algorítmicas Previas	17
2.1.1. Corrección de Iluminación no-uniforme	18
2.1.2. Detección de Disco Óptico	22
2.1.3. Detección de Mácula	23
2.1.4. Segmentación de Exudados	24
2.2. Aplicación en Salud Pública	26
3. MARCO TEÓRICO	29
3.1. Conceptos clínicos relevantes	29
3.1.1. Anatomía del ojo humano	29
3.2. Conceptos relevantes de Procesamiento de imágenes	32
3.2.1. Operaciones Morfológicas	32
3.2.2. Cotejo de plantillas (<i>Template matching</i>)	33
3.2.3. Crecimiento de Regiones	35
3.2.4. Corrimiento de medias	36

4. ILUMINACIÓN NO-UNIFORME	37
4.1. Causas de la iluminación no-uniforme	37
4.1.1. Adquisición de imágenes de fondo de ojo	37
4.1.2. Factores Externos	38
4.2. Modelo propuesto de iluminación	40
4.3. Corrección de iluminación no-uniforme	40
4.3.1. Ajuste polinomio de 3 orden	41
4.3.2. Ajuste con polinomios de Zernike	42
5. DETECCIÓN DE DISCO OPTICO Y MACULA	49
5.1. Detección usando morfología de vasos sanguíneos	49
5.2. Metodología de detección usando cotejo de plantillas	51
5.2.1. Entrenamiento	51
5.2.2. Clasificación	52
6. SEGMENTACIÓN DE EXUDADOS	57
6.1. Segmentación usando Corrimiento de Medias (<i>Mean Shift</i>)	57
6.2. Estrategia de Segmentación Automática de Exudados finalmente utilizada	58
7. RESULTADOS Y VALIDACIÓN	63
7.1. Base de datos de imágenes y herramienta de anotación	63
7.2. Segmentación de exudados	65
7.2.1. Corrimiento de Medias	65
7.2.2. Morfología Matemática	66
7.3. Detección de disco óptico y mácula	69
7.4. Corrección de iluminación no-uniforme	70
8. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN	81
9. TRABAJO FUTURO	83
Bibliografía	85

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción del Problema

1.1.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos que producen hiperglucemia y alteran el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. La hiperglucemia deteriora a diferentes órganos y tejidos y puede llevar a graves complicaciones, incluyendo, entre otras, retinopatía diabética, sobrepeso, insuficiencia renal, coma diabético y muerte, alteraciones en la sensibilidad y la circulación, que puede conducir a hipertensión arterial, cardiopatía e infartos. Existen varios tipos diferentes de DM por la interacción entre genética y factores ambientales. Los principales tipos de diabetes mellitus son:

- Tipo I. Insulinodependiente o autoinmune. En este tipo de DM no se observa producción de insulina debida a la destrucción autoinmune de las células de los Islotes de Langerhans del páncreas. Típicamente se presenta en jóvenes.
- Tipo II. No insulinodependiente. Este tipo de DM se caracteriza por resistencia a la insulina. Los receptores de las células que se encargan de facilitar la entrada de la insulina se encuentran dañados. Comúnmente se presenta en adultos, y se relaciona con la obesidad y los corticoides.
- Gestacional. Se presenta durante el embarazo debido a los cambios en el metabolismo del organismo, por la utilización de energía del feto. Lo que conlleva a tener disminuida la insulina, provocando la enfermedad.

Los efectos de la DM sobre el cuerpo, las complicaciones, secuelas, controles y tratamientos provocan una pesada carga para el individuo, el entorno y el sistema sanitario [Fauci, 2008]. La atención de las complicaciones de esta enfermedad consume actualmente un alto porcentaje de los recursos de los sistemas de salud [Gan, 2006].

La DM afecta actualmente a más de 246 millones de personas en el mundo [Federación Mexicana de Diabetes, A.C., 2009] y se espera que alcance los 333 millones para el

2025 [Federación Mexicana de Diabetes, A.C., 2009]. El Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) de México estima que el gasto anual por diabetes es de 317 millones de dólares (más de 3 mil millones de pesos) y prevé que para el 2025 este gasto será de aproximadamente 320 millones de dólares [Federación Mexicana de Diabetes, A.C., 2009]. México ocupa el noveno lugar de diabetes en el mundo [Gan, 2006].

La DM es un problema de salud pública siendo una de las causas más frecuentes de ausencia e incapacidad laboral y muerte prematura. En promedio los hombres con diabetes mueren a una edad más temprana que las mujeres, que se encuentran más frecuentemente afectadas (67 vs. 70 años respectivamente). En México, 13% de las muertes son provocadas por la diabetes, el grupo de edad con más muertes por diabetes se ubica entre los 40 y los 55 años [Federación Mexicana de Diabetes, A.C., 2009]. En personas de 40 a 59 años, 1 de cada 4 muertes se debe a complicaciones de la diabetes. Actualmente 1 de cada tres muertes en México reporta diabetes como causa secundaria.

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar DM. México se encuentra en segundo lugar de obesidad en el mundo (24.4% prevalencia), después de Estados Unidos [Gan, 2006]. Dos de cada tres mexicanos tienen sobrepeso u obesidad [Federación Mexicana de Diabetes, A.C., 2009]. La obesidad infantil es un problema serio que augura un incremento de los problemas. La prevalencia de obesidad de los 10 a 17 años es de 36.4% en niñas y 35.9% en niños. Estas cifras son alarmantes ya que los niños y adolescentes con sobrepeso tienen 70% probabilidades de mantenerse obesos en su edad adulta y desarrollar DM. Cada kilogramo de exceso de peso aumenta un 5% la prevalencia de DM [Gan, 2006].

La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo por ausencia de políticas de información, prevención y detección precoz. Son imprescindibles actuaciones energéticas en este sentido para controlar la situación en el futuro y evitar los problemas que se relacionan con la DM. En México, la estimación de prevalencia de diabetes fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones de personas (prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años). Se estima que unos 2 millones de personas no han sido diagnosticadas.

1.1.2. Retinopatía Diabética

La *Retinopatía Diabética* (RD) se define por la presencia de una o más lesiones vasculares de la retina en pacientes afectados de diabetes. Estas lesiones se enlistan en la tabla 1.1 [Jelinek y Cree, 2010].

La RD es una enfermedad progresiva, caracterizada por rasgos clínicos secundarios a cambios capilares con cierre de vasos sanguíneos, crecimiento de nuevos vasos en la retina y el iris, incremento de permeabilidad y acumulación de fluidos y lípidos. La fisiopatología de la RD es una microangiopatía (desorden de pequeños vasos sanguíneos, adelgazamiento difuso de la membrana basal de vasos sanguíneos, especialmente en capilares de la piel y riñón [Melloni, 2006]) progresiva de los capilares retinales. Los cambios en etapas tempranas son pérdida de pericitos (una de las células contráctiles de la capa de tejido conjuntivo que rodea los capilares [Melloni, 2006]), adelgazamiento de la membrana basal y aparición de microaneurismas. Existen cambios

en el flujo de sangre en la retina. La barrera interna se rompe manifestándose como una permeabilidad capilar creciente y una hemorragia intraretinal. Los capilares y las arteriolas retinales se cierran (*retinal nonperfusion*). Empieza una proliferación de nuevos vasos sanguíneos, primero dentro de la retina y luego sobre la superficie retinal y sobre la superficie posterior del vítreo acompañado de una proliferación de tejido fibroso. La contracción de este tejido fibroso lleva a complicaciones como hemorragias vítreas y desprendimiento de retina. En las etapas más avanzadas, nuevos vasos sanguíneos crecen en el iris.

Microaneurismas ($\leq 60\mu m$)	Hemorragias Puntuales	Exudados Duros	Anomalías Microvasculares Intra-Retinianas (IRMA)
Arrosariamiento Venoso	Manchas de Algodón	Nuevos vasos sanguíneos sobre o dentro del disco óptico	Nuevos vasos sanguíneos en cualquier parte
Proliferación Fibrosa	Hemorragia Pre-retinal	Hemorragia Vítreas	Desprendimiento de Retina Traccional
Desprendimiento de Retina Regmatógeno	Adelgazamiento Macular Retinal (edema)	Edema Macular clínicamente representativo	Hemorragias Blotchy

Tabla 1.1: Lista de lesiones que se presenta en Retinopatía Diabética

Los microaneurismas (ver figura 1.1(a)) son casi siempre el primer signo clínico de retinopatía diabética, y se ven como puntos profundos intraretinales con diámetros entre 15 a 60 μm . Existe una dinámica continua de microaneurismas, algunos microaneurismas pueden persistir por largos periodos de tiempo antes de, eventualmente, desaparecer. La ruptura de microaneurismas y un incremento en la permeabilidad capilar dan origen a hemorragias intraretinales (ver figura 1.1(d)). Las pequeñas hemorragias intraretinales son un signo típico de retinopatía diabética. Puede ser difícil distinguir clínicamente las pequeñas hemorragias con los microaneurismas, pero esta distinción tiene una importancia clínica reducida y por lo tanto se agrupan en el término general "hemorragias y microaneurismas".

El aumento de permeabilidad capilar da lugar a acumulación intraretinal de fluidos (edema) y lípidos vistos como zonas de acumulación bien definidas de color entre blanco y amarillo llamados exudados duros (ver figura 1.1(b)).

Se generan zonas de cierres de capilares que al fusionarse generan áreas de retina no-perfundida (*non-perfused retina*). El cierre de capilares no es visible sin angiografía fluoresceínica. Cerca de las zonas de no-perfusión pueden crecer vasos de forma irregular llamados Anomalías Microvasculares Intra-Retinianas o IRMA (*Intra-Retinal Microvascular Abnormalities*, ver figura 1.1(e)). Aún no es claro si las IRMA son nuevos vasos sanguíneos o vasos preexistentes anormales. Otra característica asocia-

da con la cerradura de capilares incluye grandes hemorragias intraretinales (*Blotchy Hemorrhages*), dilatación de venas por segmentos o arrosariamiento venoso (*Venous Beading*, ver figura 1.1(f)) y la interrupción del flujo axoplásmico en la capa de fibra nerviosa, visto como zonas blancas, suaves y esponjosas en la parte más interna de la retina, llamados exudados blandos o manchas de algodón (*Cotton Wool Spots*, ver figura 1.1(c)) [Jelinek y Cree, 2010].

El Edema Macular Diabético (EMD) está caracterizado por la acumulación intraretinal de líquidos y lípidos dentro de la mácula y puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad.

1.1.3. Clasificación de la Retinopatía Diabética

La escala internacional de clasificación de RD se basa en patrones observables en una oftalmoscopia con pupila dilatada. Se definen 5 niveles de RD: Ninguna, Leve, Moderada, Severa y Proliferativa; por la presencia de distintas lesiones: Microaneurismas, Hemorragias, Exudados duros, Anomalías Microvasculares Intra-Retinianas (IRMA), dilatación de venas por segmentos o arrosariamiento y presencia de neovasos.

La clasificación de la RD se basa en el Estudio de *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) que es reconocido como el estándar de clasificación en ensayos clínicos y que ha sido modificado por otros autores para la práctica clínica. Una clasificación alternativa propuesta se muestra en la tabla 1.2 [American Academy of Ophthalmology, 2002].

El sistema de clasificación está fundamentado para la comprensión del progreso de la RD, factores de riesgo, resultados visuales y tratamientos en evidencia de los estudios del ETDRS y el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR). Es importante la detección del EMD, cuya sola presencia es una causa importante de pérdida de visión.

El sistema de clasificación es utilizado por oftalmólogos y retinólogos alrededor del mundo para un entendimiento de la retinopatía diabética. Sirve como base para una terminología común para comunicar el estado del paciente entre oftalmólogos y endocrinólogos, expertos en diabetes y médicos de cuidados primarios que controlan la condición sistémica del paciente.

1.1.4. Patrones de Retinopatía Diabética en imágenes de fondo de ojo

Dada la clasificación propuesta por la AAO [American Academy of Ophthalmology, 2002] en imágenes digitales se buscan comúnmente seis patrones específicos relacionados con lesiones debidas a RD, estas son [Rudnicka y Birch, 2000]:

Microaneurismas: Pequeños aneurismas que aparecen como puntos rojos oscuros bien definidos en la imagen [Rudnicka y Birch, 2000], los cuales se muestran en la figura 1.1(a).

Exudados duros: Acumulaciones extracelulares de lípidos. Tienen una apariencia blanco-amarillenta y a menudo presentan un patrón circular alrededor de vasos

Nivel de Severidad de Enfermedad de Retinopatía Diabética	Hallazgos fundoscópicos
Sin Retinopatía Diabética	Sin signos de Retinopatía Diabética
Retinopatía Diabética Leve No-Proliferativa (RDLNP)	Solo Microaneurismas
Retinopatía Diabética Moderada No-Proliferativa (RDMNP)	Más que solo Microaneurismas pero menos que RDSNP
Retinopatía Diabética Severa No-Proliferativa (RDSNP)	Cualquiera de los siguientes hallazgos * Más de 20 Hemorragias Intraretinales en cada uno de los 4 cuadrantes. * Arrosariamiento Venoso pronunciado en dos o más cuadrantes. * IRMA prominente en uno o más cuadrantes. Y sin signos de Retinopatía Diabética Proliferativa
Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)	Uno o más de los siguientes hallazgos: * Neovascularización. * Hemorragia Vítrea/Preretinal.

Tabla 1.2: Escala clínica internacional de severidad de Retinopatía Diabética [American Academy of Ophthalmology, 2002]

rotos. En la figura 1.1(b) se muestra un ejemplo de Exudados Duros.

Exudados Blandos: Son causados por la obstrucción de arterias terminales de la retina. Son superficiales, de color amarillo claro casi blancos, de textura suave y esponjosa con forma de bolitas de algodón, como se muestra en la figura 1.1(c).

Hemorragias Intraretinales: Ocasionadas por un rompimiento de la barrera retinal que permite el paso de elementos celulares de la sangre a través de las paredes de los vasos sanguíneos. Se ven como manchas rojas de tamaño mayor a los microaneurismas como se ve en la figura 1.1(d)

IRMA (Intra-Retinal microvascular abnormalities): Son vasos sanguíneos finos que crecen sin tejido retinal. Se caracterizan por tener un patrón de ramificación aleatorio y desordenado, ángulos de bifurcación grandes y calibre irregular, como se muestra en la figura 1.1(e).

Arrosariamiento Venoso: Venas de calibre irregular con zonas sucesivas de dilatación y estenosis tomando una apariencia característica en forma de rosario. En la figura 1.1(f) se muestra un ejemplo de venas con características de Arrosariamiento.

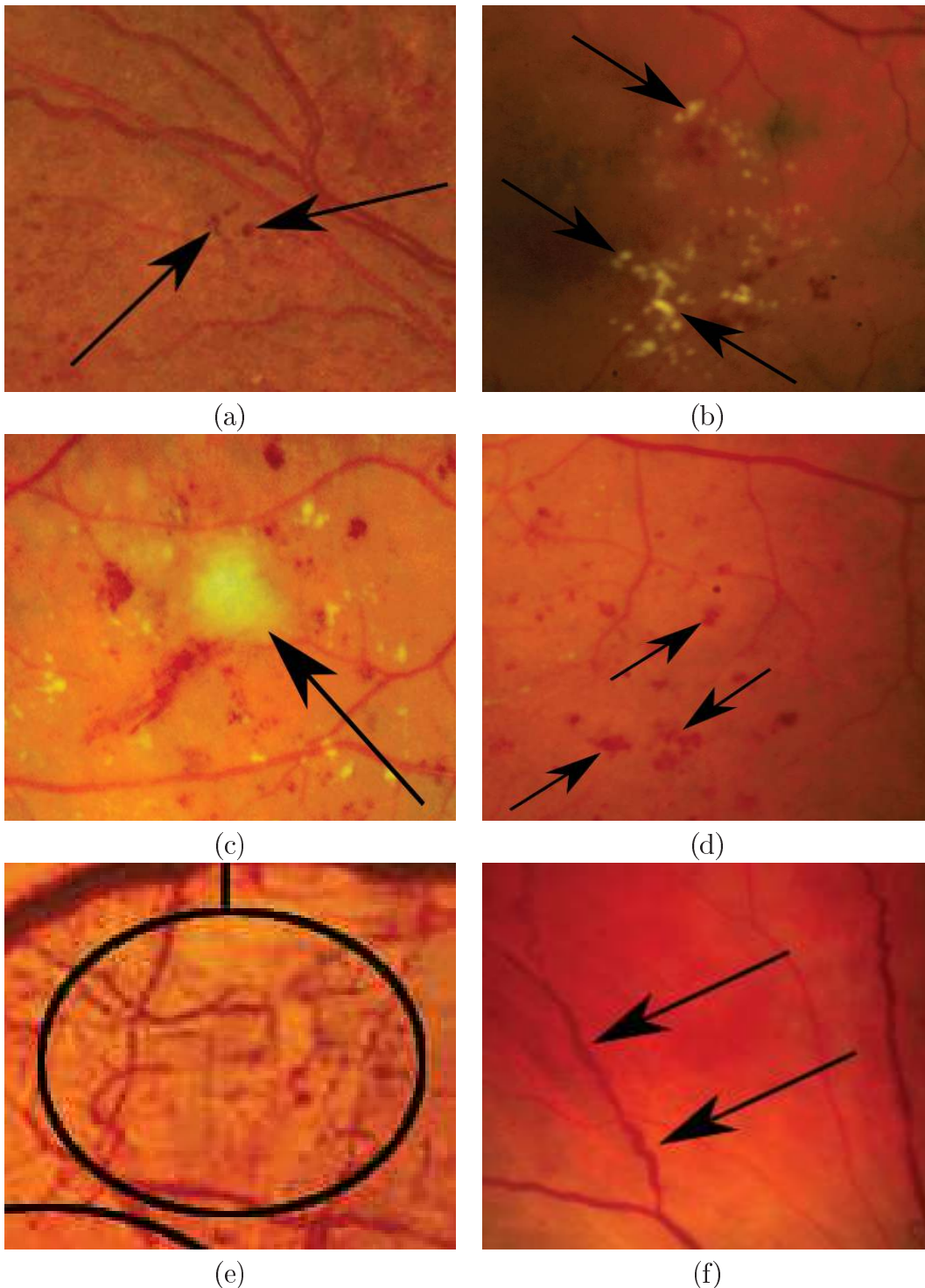


Figura 1.1: Lesiones retinales posibles en pacientes con retinopatía diabética. (a) Microaneurismas. (b) Exudados duros. (c) Exudados blandos. (d) Hemorragias intraretinales. (e) Anormalidades microvasculares intraretinales (IRMA - *Intra-Retinal microvascular abnormalities*). (f) Arrosariamiento venoso (*venous beading*). Imágenes tomadas de DIARETDB1 - Standard Diabetic Retinopathy Database [Kauppi *et al.*, 2007], <http://medbaiya.blogspot.com/2010/07/irmaintraretinalmicrovascular.html> y <http://www.mrcophth.com/guidelinesindiabeticretinopathymanagement/Section2>

1.1.5. Detección Automática de Patrones en Retinopatía Diabética

La detección automática o computarizada de patrones relativos a Retinopatía Diabética (RD) se refiere a sistemas computacionales, algoritmos o software que pretenden extraer información de interés clínico a partir de imágenes digitales de retina. Esta información de interés puede estar clasificada en presencia o ausencia de algunas lesiones características de la RD (véase tabla 1.1), en grado de severidad de la RD (véase tabla 1.2) o en un nivel más general, probabilidad de existencia de RD.

La idea de detección computarizada de patologías en la retina tiene una larga historia, empezando desde 1970 [Jelinek y Cree, 2010]. El primer artículo en segmentación de vasos sanguíneos se publicó por Matsui *et al.* en 1973, sin embargo, la aplicación práctica clínica de tales sistemas permaneció nula por un largo periodo de tiempo. La principal razón radica en que las técnicas usadas para el diagnóstico automático permanecían lejos de los conceptos oftalmológicos. Esencialmente, existía una falta de evidencia científica de categorías y características de la enfermedad y se basaban en conceptos de uno o varios expertos.

El potencial de estos sistemas se empezó a apreciar en la clínica a finales de los 80's y comienzos de los 90's. Entre los hechos de más relevancia está el aumento y aceptación de medicina basada en evidencia que se traduce en diagnósticos clínicos y manejo de la enfermedad basados en estudios científicos bien diseñados y no en tradición oral. Específicamente en oftalmología fueron el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT, 1983-1993) [The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993] y el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* [National Eye Institute (NEI), 1999] los estudios más grandes. Estos ensayos clínicos mostraron que era racional ocuparse de signos tempranos en RD. Por otro lado, el aumento de capacidad de cómputo y el creciente interés en procesamiento digital de imágenes permitieron mejorar técnicas y desempeño de sistemas, aún cuando muchos artículos se presentaban con imágenes de retina escaneados, debido a la gran cantidad de datos históricos.

Finalmente, empezaron a estar disponibles datos clínicos de poblaciones representativas de pacientes, es decir, imágenes de retina con diagnósticos médicos, a grupos de investigación que anteriormente tenían muy poco o nulo acceso a colaboración médica. El pionero fue Hoover [Hoover *et al.*, 2000] quien hizo público un conjunto de 81 imágenes de fondo de ojo en internet para cualquier grupo de investigación interesado. Esta contribución ha permitido progresos enormes en segmentación de vasos sanguíneos y localización de disco óptico, luego mejorada con la base de datos DRIVE [Staal *et al.*, 2004].

Siguiendo esta tendencia muchos otros grupos de investigación han compartido sus conjuntos de imágenes de retina junto con las anotaciones hechas por expertos de manera informal a otros investigadores y grupos de investigación alrededor del mundo. Esta colaboración compartiendo datos clínicos es actualmente un asunto muy importante, y aunque hay muchas ventajas en ella también presenta varios problemas en cuanto a la privacidad del paciente, aspectos legales regulatorios, patentes y

demás.

1.1.6. Bases de Datos de Imágenes de Fondo de Ojo relativas a Retinopatía Diabética

Existen actualmente 3 bases de datos públicas de imágenes de fondo de ojo que presentan patrones de RD con información clínica suministrada por expertos médicos del área. Cada una posee una cantidad diferente de imágenes de distintas calidades y con información diversa para ayudar a centros y grupos de investigación interesados en el desarrollo de herramientas informáticas o sistemas computacionales para la detección automática de patrones de RD en imágenes.

1.1.6.1. MESSIDOR

La base de datos MESSIDOR [Techno-Vision Project, 2004] contiene 1200 imágenes de fondo de ojo a color con 8 bits por pixel, con resoluciones de 1440×960 , 2240×1488 y 2304×1536 píxeles, adquiridas en 3 departamentos oftalmológicos diferentes. Las imágenes están divididas de la siguiente manera: 800 imágenes se tomaron con dilatación de pupila (una gota de *tropicamida* al 0.5%) y 400 imágenes sin dilatación de pupila. Las 1200 imágenes están distribuidas en tres conjuntos, una por departamento oftalmológico y cada conjunto está dividido en 4 subconjuntos cada uno con 100 imágenes en formato *TIFF* y con un archivo en formato *Excel* con el diagnóstico médico por cada imagen.

El diagnóstico médico por imagen se divide en dos, el grado de RD y el riesgo de EMD. La clasificación de grado de RD propuesta se muestra en la tabla 1.3.

Grado	Descripción
0 (Normal)	$(UA = 0) \&\& (H = 0)$
1	$(0 < UA \leq 5) \&\& (H = 0)$
2	$(5 < UA < 15) \ \ (0 < H < 5) \&\& (NV = 0)$
3	$(UA \geq 15) \ \ (H \geq 5) \ \ (NV = 1)$

Tabla 1.3: Grado de RD propuesto por MESSIDOR. UA: Número de Microaneurismas. H: Número de Hemorragias. NV=1/0: Presencia/Ausencia de Neovascularizaciones.

1.1.6.2. Retinopathy Online Challenge (ROC)

La base de datos ROC [Niemeijer *et al.*, 2010] contiene 50 imágenes de entrenamiento y 50 imágenes de prueba tomadas todas de pacientes con diabetes sin conocimiento de RD al momento de la fotografía. Las imágenes fueron seleccionadas de un conjunto de pacientes que presentaron lesiones rojas (microaneurismas y hemorragias)

dentro de un programa de diagnóstico de RD (> 10,000 pacientes) y cada imagen es de un paciente diferente. Las anotaciones son un consenso ponderado de 4 oftalmólogos con entrenamiento especializado en retina. Las anotaciones médicas consisten en la delimitación de un área circular en la imagen correspondiente a la presencia de Microaneurismas y Hemorragias Puntuales, los datos entregados por lesión son el centroide y radio (en píxeles), el tipo de lesión y una probabilidad de existencia en un archivo formato *XML*, como se muestra en la figura 1.2.

La finalidad de esta base de datos es permitir a grupos y centros de investigación



Figura 1.2: Ejemplo de imagen e información proporcionada en la base de datos ROC.

alrededor del mundo desarrollar algoritmos CAD (*Computer Aided detection and Diagnosis*) para la detección automática de RD ofreciendo un conjunto de imágenes de retina con referencias aceptadas internacionalmente por expertos en el área. También pretende realizar una evaluación uniforme y comparable de resultados de diferentes algoritmos CAD y organizar encuentros y talleres en conferencias internacionales para comparar sistemas CAD siguiendo la filosofía de *Desarrollo a través de la competencia*.

1.1.6.3. Proyecto IMAGERET

El principal objetivo del proyecto IMAGERET (IMAGERET - *Optimal Detection and Decision-Support Diagnosis of Diabetic Retinopathy*) es desarrollar nuevo *hardware* y métodos de procesamiento de imágenes novedosos para asistir de forma eficiente y confiable la toma de decisiones en el diagnóstico médico de RD. Dentro del proyecto se han publicado 2 bases de datos de imágenes, DIARETDB0 [Kauppi *et al.*, 2006] y DIARETDB1 [Kauppi *et al.*, 2007].

La base de datos DIARETDB0 consiste en 130 imágenes de fondo de ojo a color de las

cuales 20 son normales y 110 contienen signos de RD. Su distribución no corresponde a una población típica. Las imágenes contienen una cantidad desconocida de ruido y aberraciones ópticas (dispersión, aberraciones laterales y transversales cromáticas, esféricas, curvatura de campo, astigmatismo y distorsión) e información desconocida de precisión fotométrica. La varianza en la apariencia visual entre diferentes patrones encontrados es por tanto máxima. La información clínica proporcionada por expertos en retina incluye solamente presencia o ausencia de Exudados Duros, Blandos, Microaneurismas, Hemorragias y Neovascularización por imagen sin incluir información relativa a la cantidad y/o posición. La base de datos también proporciona para cada imagen una imagen máscara que corresponde a la zona en donde la calidad de la imagen tiene una calidad suficiente para evaluar presencia de lesiones. Un ejemplo de la imagen, junto con su máscara y con la información médica proporcionada se puede ver en la figura 1.3.

La base de datos DIARETDB1 contiene 89 imágenes de fondo de ojo a color de

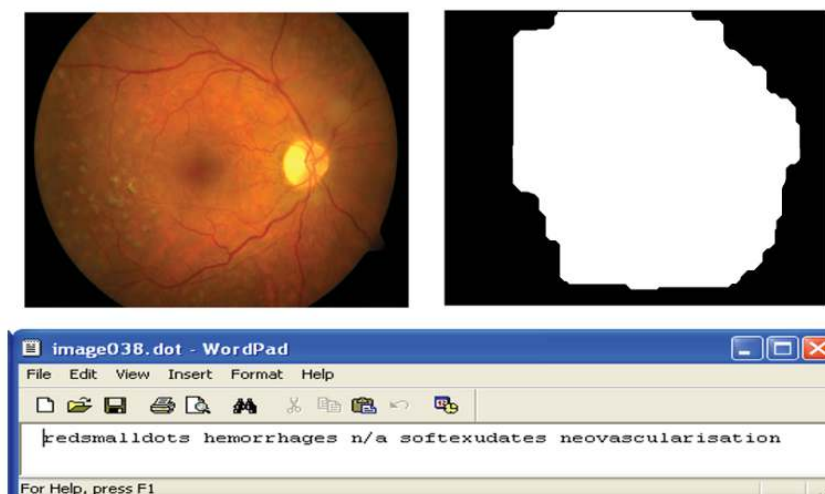


Figura 1.3: Ejemplo de imagen e información proporcionada en la base de datos DIARETDB0. Arriba Izquierda: Imagen de retina. Arriba Derecha: Máscara de zona de calidad aceptable de la imagen. Abajo: Información médica proporcionada.

las cuales 84 contienen por lo menos signos de RD leve no-proliferativa (Microaneurismas) y 5 son consideradas normales (sin lesiones). Las imágenes contienen una cantidad variable de ruido pero las aberraciones ópticas son las mismas. Los datos corresponden a una situación práctica buena (no necesariamente típica) donde las imágenes son comparables y pueden ser usadas para evaluar el desempeño general de métodos de diagnóstico. La información médica reportada (*Ground Truth*) fue realizada por 4 expertos en RD de forma independiente para cada imagen. Para el proceso de anotación de lesiones se les indicó a los expertos marcar las áreas relacionadas con Microaneurismas, Hemorragias y Exudados Duros y Blandos, tomando en cuenta que la delimitación del área sería incorrecta cuando el borde de la misma contuvie-

ra algún pixel perteneciente a la lesión. También se indicó a los expertos reportar el nivel de confianza de cada anotación en tres niveles ($< 50\%$, $> 50\%$, 100%). Debido a este proceso de anotación, se presentaron diferencias significativas entre los reportes de cada experto, por tal razón se fusionaron las diferentes anotaciones para tener una mejor precisión y una supresión de valores atípicos. En la figura 1.4 se muestra un ejemplo de las anotaciones hechas por los expertos para cada tipo de lesión en una sola imagen de retina.

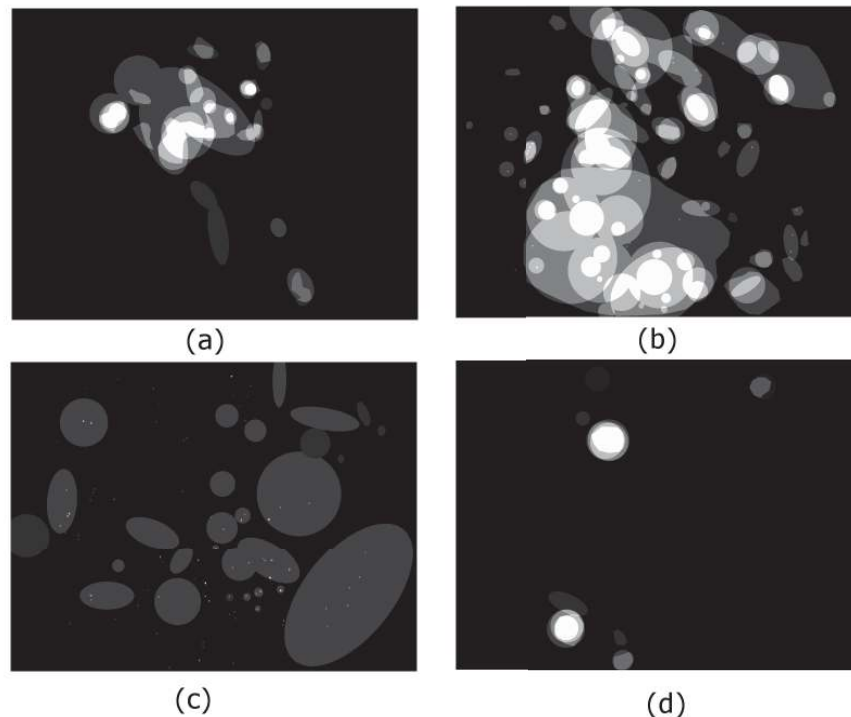


Figura 1.4: Ejemplo de anotaciones médicas de una sola imagen de retina hechas por 4 expertos en la base de datos DIARETDB1. El color indica la cantidad de coincidencias en las anotaciones, indicando las regiones negras que ninguno de los expertos las marcó como lesión y las regiones blancas las zonas donde todos los expertos coincidieron en marcarlas como lesión. (a) Exudados Duros. (b) Hemorragias. (c) Microaneurismas. (d) Exudados Blandos.

1.2. Objetivos del presente trabajo

El propósito principal del presente trabajo de tesis es desarrollar un sistema informático que realice la detección automática de algunos patrones relativos a Retinopatía Diabética, específicamente exudados duros y exudados blandos, así como también la detección y localización del disco óptico y la mácula, de gran

importancia para obtener una referencia dentro de la imagen.

Este trabajo dará pie al inicio de un sistema que en el futuro contará con la detección de microaneurismas y hemorragias con el fin de determinar un nivel de gravedad de RD según la clasificación internacional mostrada en la tabla 1.2.

1.3. Justificación

La *Diabetes Mellitus* es considerada como una de las principales enfermedades del siglo XXI. Este crecimiento es debido en gran parte al aumento en la prevalencia de diabetes tipo 2, donde la secreción de insulina de las células beta del páncreas es inadecuada para las necesidades diarias del cuerpo.

La Retinopatía Diabética (RD) es la complicación más común de la diabetes y es una de las principales causas de ceguera [Fong *et al.*, 2004]. La pérdida de visión severa es debida principalmente por Edema Macular Diabético (EMD) y Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP). Estudios recientes han dado un mejor entendimiento del progreso de la enfermedad y están generando nuevos métodos de tratamiento y prevención. Existen tratamientos muy efectivos y son óptimos cuando la RD es detectada en etapas tempranas, aún cuando el paciente no tiene síntomas. Es por esta razón que los programas de chequeo frecuentes para detección temprana de RD son una parte esencial en la asistencia y atención médica y su uso es generalizado. Muchos tipos de chequeo se han probado siendo la fotografía digital de la retina la preferida actualmente por la comunidad.

La prevalencia de la RD ha sido estudiada recientemente en diferentes regiones geográficas y diferentes grupos étnicos. Existen aún claras diferencias en los datos de prevalencia e incidencia entre diferentes estudios dependiendo de cuando y donde fueron tomados y dependiendo de los métodos usados para la evaluación de RD. La tabla 1.4 muestra la prevalencia de RD por grado de severidad y tipo de diabetes en diferentes países.

En México, la población de personas con diabetes fluctúa entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años). De este gran total, se estima que unos 2 millones de personas no han sido diagnosticadas y, se sabe además que 90% de las personas que padecen diabetes presentan el tipo II de la enfermedad. México ocupa el noveno lugar de diabetes en el mundo [Gan, 2006]. En México, 13 de cada 100 muertes son provocadas por la diabetes, el grupo de edad con más muertes por diabetes se ubica entre los 40 y los 55 años [Federación Mexicana de Diabetes, A.C., 2009]. En personas de 40 a 59 años, 1 de cada 4 muertes se debe a complicaciones de la diabetes. Actualmente 1 de cada tres muertes en México reporta diabetes como causa secundaria.

POBLACIÓN	GRADO RD	DIABETES TIPO I	DIABETES TIPO II
Estados Unidos	Cualquier RD	0 – 84 % (97.5 % 415 años de duración de DM)	7 – 55 %
	RDP	3.8–25 % (430 años de duración de DM)	0.9 – 5 %
	CSMO	6 %	2 – 4 %
Reino Unido	Cualquier RD	33.6 – 36.7 %	21 – 52 %
	RDP	1.1 – 2.0 %	1.1 – 4 %
	CSMO	2.3 – 6.4 %	
Europa	Cualquier RD	16.6 – 76.5 %	32.6 – 61.8 %
	RDP	7.3 – 17 %	3.1 – 15.9 %
	CSMO		5.4 %
Hispanoamérica	Cualquier RD		33.4 – 45 %
	RDP		5.6 – 6.0 %
	CSMO		

Tabla 1.4: Prevalencia de RD por grado de severidad y tipo de diabetes para diferentes países. [Jelinek y Cree, 2010, Cap. 2]

1.4. Metodología

Se propone dividir el sistema en 3 etapas fundamentales. Primero se atacará el problema de la iluminación no-uniforme presente en las imágenes, luego se realizará la detección del disco óptico y la mácula y por último se realizará la segmentación automática de exudados duros y blandos.

Se propone modelar la iluminación no-uniforme en base a 2 fuentes principales: Las aberraciones ópticas propias del sistema de adquisición de imágenes junto con la geometría del ojo humano y los efectos propios de la naturaleza de la luz visible al cruzar diferentes medios ópticos, específicamente, refracción y reflexión.

Con la iluminación no-uniforme corregida se propone detectar el disco óptico y la mácula por medio de un algoritmo de reconocimiento de patrones con aprendizaje supervisado el cual consta de 2 etapas, una etapa de entrenamiento en la cual se genera una sub-imagen promedio de las estructuras de interés y una etapa de prueba donde se busca exhaustivamente la mejor coincidencia de la sub-imagen con la nueva imagen a ser detectada.

Finalmente para la detección de exudados se propone aplicar un algoritmo de mejora de contraste basado en operaciones de morfología matemática para luego aplicar una umbralización que permita encontrar las regiones más brillantes en la imagen.

Es importante resaltar que para una correcta evaluación del desempeño del sistema

se cuenta con un conjunto de imágenes digitales de fondo de ojo tomadas de pacientes reales y seleccionadas por medio de un protocolo definido en bases clínicas que fueron segmentadas manualmente por un oftalmólogo experto en el área. Este conjunto de imágenes constituye nuestro estándar de oro o *Ground Truth* en base al cual realizaremos las comparaciones con los resultados obtenidos del sistema propuesto.

1.5. Validación de Resultados

La validación de los resultados en la detección de patrones entregados por el sistema desarrollado en este trabajo de tesis es fundamental para estimar un nivel de confianza que permitirá, entre otras cosas, tomar decisiones acerca de la implementación de un programa de diagnóstico automático de RD en escenarios reales al futuro.

La evaluación que se realizará será relativa a la exactitud de detección de patrones en cada imagen (clasificación de píxeles en 2 clases: Patrón o No-Patrón). Se presenta a continuación una herramienta de análisis de resultados ampliamente utilizadas en la literatura y específicamente en el área de procesamiento y análisis de imágenes médicas, que nos permitirán validar el desempeño del sistema propuesto.

1.5.1. Análisis ROC

ROC (*Receiver operating characteristic*) o simplemente curva ROC, es un gráfico de la sensibilidad (o tasa de verdaderos positivos) vs. 1-especificidad (o la tasa de falsos positivos) para un sistema clasificador binario a medida que su umbral de clasificación es variado. El análisis ROC provee técnicas para seleccionar posibles modelos óptimos y descartar modelos no-óptimos independientemente del contexto o de la distribución de la clase.

Concepto Básico

Un modelo de clasificación es un mapeo de un conjunto de muestras a un conjunto de clases o grupos. En el caso binario, el resultado de la clasificación puede tomar 2 estados, por ejemplo, positivo (p) y negativo (n). Existen entonces cuatro posibles resultados lógicos del clasificador binario que son: (TP) True-Positive o verdadero positivo cuando el valor de la predicción es p y el valor real es p, (FP) False-Positive o falso positivo cuando el valor de la predicción es p y el valor real es n, (TN) True-Negative o verdadero negativo cuando el valor de la predicción es n y el valor real es n, y finalmente (FN) False-Negative o falso negativo cuando el valor de la predicción es negativo y el valor real es positivo. En la figura 1.5 podemos ver de manera gráfica el concepto de los resultados.

A partir de estos valores se pueden generar una serie de medidas que ayudan a la descripción de la calidad del clasificador:

- Sensibilidad o True Positive Rate (TPR): $TPR = TP/P = TP/(TP + FN)$
- False Positive Rate (FPR): $FPR = FP/N = FP/(FP + TN)$
- Exactitud o Accuracy (ACC): $ACC = (TP + TN)/(P + N)$

		VALOR ACTUAL (VERDADERO)		total
		p	n	
RESULTADO DE LA PREDICIÓN	p'	VERDADEROS POSITIVOS (TP)	FALSOS POSITIVOS (FP)	P'
	n'	FALSOS NEGATIVOS (FN)	VERDADEROS NEGATIVOS (TN)	N'
total		P	N	

Figura 1.5: Posibles resultados en un clasificador binario.

- Especificidad o Specificity (SPC): $SPC = TN/N = TN/(FP + TN) = 1 - FPR$
- Precisión o Positive Predictive Value (PPV) : $PPV = TP/(TP + FP)$
- Negative Predictive Value(NPV): $NPV = TN/(TN + FN)$
- False Discovery Rate (FDR): $FDR = FP/(FP + TP)$

Espacio ROC

El gráfico o espacio ROC está definido por FPR y TPR como ejes X y Y respectivamente en un espacio coordinado como el que se muestra en la figura 1.6. En donde

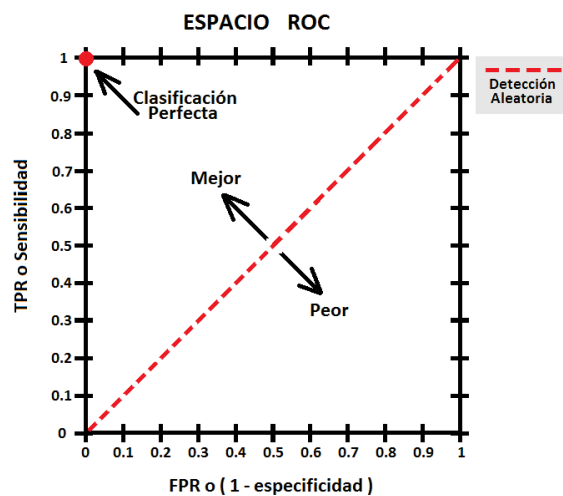


Figura 1.6: Espacio ROC.

el valor óptimo de clasificación se encuentra en la esquina superior izquierda de la gráfica que corresponde al punto de 100 % de verdaderos positivos y 0 % de falsos positivos. La línea recta que va desde el extremo inferior izquierdo hasta el extremo superior derecho de la imagen corresponde a todos los posibles resultados con 50 % de exactitud o el resultado de una clasificación aleatoria.

El análisis ROC aplicado a imágenes médicas, por ejemplo en la detección de masas en imágenes de ultrasonido, se utiliza tomando cada pixel de la imagen procesada como un evento o resultado de un experimento, de modo que cada pixel en la imagen tendrá una de las 4 posibles clasificaciones: TP, FP, TN o FN de acuerdo a una imagen patrón o referencia en la cual un experto ha señalado las regiones que se toman como positivos verdaderos.

1.6. Estructura de la Tesis

En el capítulo ?? se presentará una revisión bibliográfica de soluciones propuestas por diferentes autores en cada una de las etapas planteadas en la presente tesis. Esta reseña permitirá al lector entrar en el contexto histórico y tener una referencia clara acerca de los algoritmos planteados y los desempeños alcanzados por dichos autores en los problemas abordados en este trabajo.

En el capítulo 3 se presentarán de manera teórica los conceptos importantes en las áreas clínica, procesamiento de imágenes y reconocimiento de patrones, que serán necesarios para un mejor entendimiento de la propuesta planteada en el presente trabajo.

En el capítulo 4 se pondrá al lector en el contexto del problema de iluminación no-uniforme, las causas y el modelo sugerido para luego describir en detalle el algoritmo propuesto de la solución para luego en el capítulo 5 exponer al lector la solución propuesta para la detección adecuada del disco óptico y la mácula para terminar la presentación de la solución algorítmica en el capítulo 6 planteando diferentes aproximaciones y la solución final seleccionada para la segmentación automática de exudados duros y suaves en las imágenes digitales de fondo de ojo.

En el capítulo 7 se expondrán los resultados numéricos y gráficos obtenidos en cada una de las etapas del sistema y se realizará una comparación numérica entre las diferentes opciones propuestas para determinar los parámetros que mejor desempeño presentan. Este capítulo presentará los resultados de cada etapa del sistema por separado.

Finalmente en el capítulo 8 se puntualizarán algunas conclusiones derivadas del análisis del presente documento en todas sus dimensiones y se propondrán mejoras y adiciones a esta propuesta para mejorar la robustez, las capacidades y los alcances del sistema expuesto para trabajo futuro.

El autor espera que encuentre en el presente documento de tesis una referencia importante y valiosa en cuanto a la detección de patrones relacionados con retinopatía diabética y que pueda servir para que futuros desarrollos tengan mayor y mejor impacto en la academia y en la sociedad.

Capítulo 2

ESTADO DEL ARTE

2.1. Soluciones Algorítmicas Previas

La contribución del procesamiento de imágenes al diagnóstico de RD puede ser dividido en las siguiente categorías [Walter *et al.*, 2002]:

- Mejora de la imagen.
- Diagnóstico en masa.
- Monitoreo de la enfermedad.

En el mejoramiento de imágenes, se parte del supuesto que las imágenes tomadas en procedimientos médicos estándar son a menudo ruidosas y con poco contraste e iluminación no uniforme. Se requieren pues técnicas para mejorar el contraste y reducción de ruido en las mismas como una ayuda para la interpretación por parte del experto y como un primer paso en el análisis automático de imágenes de fondo de ojo. Algunas técnicas estándar de mejora o aumento de contraste se aplicaron en [Sinthanayothin *et al.*, 1999], [Osareh *et al.*, 2001] y [Goldbaum *et al.*, 1990]. Por otro lado, el chequeo o rastreo en masa para diagnóstico de RD es ciertamente la tarea más importante en la cual el procesamiento de imágenes puede contribuir. Aunque los mecanismos de la RD no están completamente comprendidos, su progreso puede ser inhibido con un diagnóstico y tratamiento tempranos. Aunque la visión se altera normalmente en etapas avanzadas de la enfermedad, muchos pacientes permanecen sin diagnóstico en las etapas tempranas cuando el tratamiento es más efectivo, por tanto, el chequeo en masa de todos los pacientes, incluso los que no tienen impedimentos en la visión, ayudaría a diagnosticar tempranamente la enfermedad para un tratamiento óptimo. Un diagnóstico automático o semi-automático podría tener las siguientes ventajas:

- Reducción de los recursos necesarios en términos de especialistas médicos.
- Reducción del tiempo de diagnóstico.

- Detección automática de patologías como: microaneurismas, exudados duros y suaves, hemorragias y edema.
- Detección del árbol vascular.
- Medidas de las patologías detectadas que son difíciles o que requieren mucho tiempo cuando se hacen manualmente.

En cuanto al monitoreo, para evaluar la evolución de la enfermedad en cada paciente, los especialistas necesitan comparar imágenes tomadas en diferentes exámenes médicos, esto permite:

- Evaluar en cada paciente la eficiencia de los tratamientos oftalmológicos y diabéticos.
- Evaluar la eficiencia de nuevos métodos terapéuticos en una población específica de pacientes.
- Observar el desarrollo de una lesión individual, por ejemplo, en el estudio de las tasas de aparición y desaparición en microaneurismas (*microaneurysm turnover*).

Sin embargo, la comparación de imágenes tomadas en diferentes momentos es una tarea que demanda mucho tiempo y está sujeta a errores humanos debido a las distorsiones entre las imágenes que hace difícil su superposición y la gran cantidad de lesiones que deben ser comparadas, por eso, una solución asistida por computadora para estas tareas es necesaria. Aparte a la detección automática de patologías, esta solución necesita un algoritmo de registro robusto basado en características de la imagen, algunos de estos algoritmos se han propuesto en [Zana, 1999], [Pinz *et al.*, 1998] y [Zana y Klein, 1999].

2.1.1. Corrección de Iluminación no-uniforme

La iluminación inadecuada de la escena así como las condiciones inapropiadas en la captura de la misma, por ejemplo, una posición desajustada del sistema de captura de imagen, pueden introducir distorsiones severas en la imagen digital resultante. Estas distorsiones son percibidas usualmente como variaciones de intensidad lentas en toda la imagen o variaciones repentinas en los bordes de la imagen. Este efecto es llamado comúnmente Intensidad no-homogénea (*intensity inhomogeneity*), Iluminación no-uniforme (*intensity nonuniformity*), Sombreado (*shading*) o campo de sesgo (*bias field*).

Las imágenes de retina son adquiridas con una cámara de fondo de ojo que recibe la luz reflejada de la superficie de la retina y es registrada por un sensor, por ejemplo CCD. A menudo las imágenes obtenidas tienen una iluminación no-uniforme y por lo tanto se presenta variabilidad en la luminosidad y contraste local. Este problema afecta seriamente al proceso de diagnóstico y por supuesto su resultado debido a

que las lesiones en algunas áreas pueden llegar a ser difíciles de reconocer para un observador humano. Por otro lado, diferentes métodos de análisis automático basado en computadora se han propuesto para ayudar al especialista médico para obtener información útil de las imágenes, por ejemplo, cálculo de la tortuosidad de las venas o detección de microaneurismas y exudados. Las imágenes con una alta variabilidad en contraste e iluminación, intra e inter imagen son extremadamente difíciles de analizar con los métodos automáticos propuestos y los resultados pueden ser desastrosos, por lo tanto, un primer paso es la normalización o estandarización de imágenes la cual consiste llevar todas las imágenes a analizar a un valor estándar en contraste y luminosidad para realizar correctamente su análisis y comparación [Grisan *et al.*, 2006].

Para poder realizar una normalización correcta en la luminosidad de la imagen es preciso encontrar primero un modelo adecuado que represente el sesgo o la no-uniformidad presente. La hipótesis que se acepta en general acerca de la no-homogeneidad en la intensidad de la imagen supone que se manifiesta como una función que varía suavemente en el espacio y que altera las intensidades en cada punto en la imagen que de otra manera serían constantes para el mismo tipo de tejido sin importar su posición. En la forma más simple, el modelo asume que la no-homogeneidad de la intensidad es multiplicativa o aditiva, es decir, el campo no-uniforme se multiplica o se suma a la imagen real. En el campo de las imágenes de resonancia magnética se usa con frecuencia el modelo multiplicativo debido a su consistencia con el proceso físico de adquisición y con la sensibilidad en la bobina de recepción [Vovk *et al.*, 2007].

En resonancia magnética (MR - *Magnetic Resonance*), por ejemplo, se han propuesto diferentes modelos de formación de imagen en la literatura, dependiendo de como interactúan la imagen libre de sesgo, $u(x)$, el campo de intensidad no-homogéneo, $b(x)$ y el ruido $n(x)$ [Vovk *et al.*, 2007]. Uno de los modelos propuestos asume que el ruido es aproximado por una función de densidad de probabilidad Gausiana propia del escáner y por tanto independiente del sesgo en la intensidad, por tanto, la imagen adquirida $v(x)$ se modela como:

$$v(x) = u(x)b(x) + n(x) \quad (2.1)$$

En otro modelo solo se considera el ruido biológico que es escalado en intensidad por el campo de sesgo $b(x)$ de forma que la relación señal a ruido (RSR o SNR por sus siglas en inglés) es preservada:

$$v(x) = (u(x) + n(x))b(x) \quad (2.2)$$

El tercer modelo de formación de imágenes está basado en la transformación logarítmica de las intensidades en donde el campo de intensidad no-homogéneo multiplicativo pasa a ser aditivo:

$$\log(v(x)) = \log(u(x)) + \log(b(x)) + n(x) \quad (2.3)$$

En las últimas décadas se han propuesto diversos métodos de corrección de iluminación no-homogénea. En [Vovk *et al.*, 2007] se propone una clasificación macro en

2 grupos llamados *Prospectiva* (futuro, posible) y *Retrospectiva* (retrospectivo, retroactivo). El primero se refiere a la calibración y mejoramiento del proceso físico de adquisición de la imagen mientras que el segundo se centra exclusivamente en la información que provee la imagen adquirida y algunas veces algún tipo de información *a-priori*. La clasificación completa es [Vovk *et al.*, 2007; Kubecka *et al.*, 2010]:

- *Prospectiva*
 - Fantasma.
 - Múltiples bobinas.
 - Secuencias especiales.
- *Retrospectiva*
 - Filtrado.
 - Homomórfico.
 - Máscara *Unsharp* Homomórfica.
 - Ajuste de superficie.
 - Intensidad.
 - Gradiente.
 - Segmentación.
 - Máxima probabilidad (ML, *Maximum likelihood*), Máximo a-posteriori (*MAP*).
 - Algoritmo con lógica borrosa de C-medias.
 - No paramétrico.
 - Histograma.
 - Maximización de alta frecuencia.
 - Minimización de información.
 - Cotejo de histogramas.
 - Otros.

Un operador de corrección de iluminación no uniforme o sombra intenta remover la información del fondo de la imagen. Esto puede hacerse calculando una aproximación del fondo (por ejemplo, con un filtro pasa bajos o el ajuste de un modelo polinomial) y luego realizar una sustracción entre la imagen original y la aproximación encontrada (cuando se asume que la iluminación no uniforme presenta una naturaleza aditiva en la imagen). Para evitar valores negativos usualmente se adiciona una constante de la forma:

$$[SC(f)]_{(x)} = f(x) - [A(f)]_x + c. \quad (2.4)$$

Donde $[SC(f)]_{(x)}$ es la imagen corregida en luminosidad, $[A(f)]_x$ corresponde a la imagen aproximación del fondo y c una constante. En la imagen corregida, los

valores de nivel de gris dependen únicamente en la diferencia entre el valor original y el valor de aproximación [Jasjit S. Suri, 2005].

El efecto de sombreado debido a la iluminación no uniforme es una función que varía lentamente con las coordenadas espaciales, es decir, presenta contenido de bajas frecuencias únicamente, por lo tanto podría ser separado por medio de un filtro pasa bajos.

Es posible realizar este filtrado en el dominio de Fourier, pero ha sido mucho más común hacerlo en el dominio espacial con filtrado de media o mediana con ventanas de gran tamaño. En el pasado se solía preferir el uso del filtro de media, sin embargo, el filtro de mediana presenta mejores resultados en la conservación de bordes y en general produce mejores resultados en imágenes de retina. Ahora que existen diferentes formas de implementación eficiente de este algoritmo, el filtrado de mediana se ha usado más en años recientes [Dougherty, 2011].

El tamaño del *kernel* o ventana del filtro debe ser determinado por factores como la resolución de la imagen, el tamaño de las estructuras presentes en la imagen (vasos sanguíneos, mácula, disco óptico) y el tamaño de las lesiones presentes (exudados, microaneurismas, etc). Si las lesiones o estructuras tienen un tamaño pequeño no importa el tamaño del *kernel* pues en general siempre será más grande que las lesiones, pero de otra forma, si la lesión es de tamaño comparable con el tamaño del *kernel*, por ejemplo, una hemorragia que ocupe una región importante en la imagen de retina, el tamaño del *kernel* se convierte en una variable crucial para la posterior detección automática de lesiones debido a que el filtrado puede confundir la lesión con iluminación no uniforme debido a su tamaño. Por esta razón, en general se necesitan métodos de corrección de iluminación más sofisticados que los descritos para obtener un resultado más confiable.

En [Liu *et al.*, 2009] se propone un modelo de iluminación no uniforme polinomial de naturaleza multiplicativa. Se Realiza un proceso iterativo en el cual, primero en filas y luego en columnas, ajustan el polinomio que mejor se ajusta a un conjunto de puntos sobre una línea, igualmente espaciados en la imagen obtenidos a partir de un filtro de mediana. Estos puntos son actualizados en cada paso eliminando los puntos que presentan un error mayor a un máximo preestablecido. Luego de la eliminación de los puntos de mayor error se repite el ciclo de ajuste. En [Gopal Datt Joshi, 2008] proponen una modificación al algoritmo propuesto por [Foracchia *et al.*, 2005] el cual se basa en un modelo aditivo-multiplicativo de iluminación no uniforme. En concreto, el modelo de imagen resultado la modelan como: $I = U \cdot S_M + S_A$ donde U es la imagen ideal, I es la imagen observada, y S_M y S_A son los componentes aditivo y multiplicativo de la no uniformidad en la iluminación. Proponen calcular la distancia de Mahalanobis para cada píxel en la imagen tomando valores de media y desviación estándar calculados en una ventana de tamaño $w \times w$ para segmentar la imagen en 2 partes: fondo y no-fondo por umbralización con un valor t fijo. Una vez que se tiene la primera segmentación, a la imagen fondo se calcula la media μ y la desviación estándar σ , que son los estimadores de los componentes S_A y S_M respectivamente, para obtener la imagen corregida $U = \frac{I - \mu}{\sigma}$.

2.1.2. Detección de Disco Óptico

El disco óptico se presenta en la imagen de fondo de ojo como una estructura circular brillante de alto contraste con el fondo, como se muestra en la figura 2.1. Varios métodos se han propuesto para la detección del disco óptico en imágenes digitales de fondo de ojo. En [Sinthanayothin *et al.*, 1999] el disco óptico es localizado haciendo uso de su gran variación en niveles de gris, esta aproximación ha mostrado tener buenos resultados cuando hay muy pocas patologías en la imagen (o no hay) debido a que algunos exudados aparecen brillantes, el contorno del disco óptico no es hallado en dicho trabajo. En [Tamura y Okamoto, 1988] y en [Pinz *et al.*, 1998] el contorno del disco óptico es detectado usando la transformada Hough, el gradiente de la imagen se calcula y se determina el círculo que mejor se ajusta a él, esta aproximación requiere de bastante tiempo de procesamiento y requiere que se cumplan algunas condiciones en la geometría del disco óptico que no siempre ocurre. En [Akita y Kuga, 1982] es localizado haciendo un seguimiento de los vasos sanguíneos al origen, el método es ciertamente uno de los métodos más seguros y lógicos para localizar el disco óptico pero depende en gran medida en la detección de vasos sanguíneos, en este caso es recomendable separar las tareas de segmentación para no caer en acumulación de errores y reducir el tiempo de procesamiento, en [Walter y Klein, 2001] un umbral de área es usado para localizar el disco óptico y la transformación *watershed* se usa para encontrar el contorno del mismo. La mayoría de métodos no funcionan bien si el contraste de la imagen es pobre [Pinz *et al.*, 1998].

En [Walter *et al.*, 2002] se propone un método usando filtrado morfológico y la transformación *watershed*, se propone trabajar con el canal de luminancia del espacio de color HLS, la transformación *watershed* se hace ubicando un marcador interno encontrado con los filtros morfológicos y un marcador externo correspondiente a un círculo de radio mayor al diámetro del disco óptico. En [Sánchez *et al.*, 2006] proponen encontrar el centro del disco óptico y luego el borde, para el centro se proponen regiones candidatas con los píxeles más brillantes en intensidad y se aplica un análisis de componentes principales a las regiones para determinar finalmente el centro, y el contorno se encuentra usando el método de *snakes* en un campo de fuerzas externo llamado gradiente vectorial del flujo.

En [Niemeijer *et al.*, 2009] se propone un método de segmentación automática del disco óptico y la fovea definiendo el problema como un problema de regresión. Se utiliza un regresor kNN para predecir la distancia en píxeles al objeto de interés en cualquier posición de la imagen basado en un conjunto de características medidas en esa posición, mezclando aportes de las propiedades de la imagen y aportes derivados de la segmentación de la red vascular en la retina. Se realiza una predicción de la distancia al disco óptico siendo la menor la seleccionada como el centro del mismo. El método es entrenado con 500 imágenes y fue evaluado en 500 imágenes de prueba. Se alcanzó un porcentaje de detección exitoso del 99.4 %.

2.1.3. Detección de Mácula

La mácula se presenta en la imagen de fondo de ojo como una región oscura que no tiene vasos sanguíneos en el centro. La fovea se ubica en el centro de la mácula, con un radio menor y es la parte de la retina que es usada para la visión fina. La aparición de signos clínicos de retinopatía diabética en esta área, llamado maculopatía, se asocia con un alto riesgo de pérdida de visión. La mácula es un área aproximadamente circular y oscura de contraste bajo y puede ser obstruida por exudados o hemorragias, generando como consecuencia que una correlación global como método de búsqueda falle. La fovea se encuentra aproximadamente a 2-2.5 diámetros de disco óptico entre los arcos principales de la red vascular del lado temporal [Li y Chutatape, 2003; Narasimha-Iyer *et al.*, 2007] como se muestra en la figura 2.1. Estas limitaciones en la posición pueden ser usadas para seleccionar un área de búsqueda más pequeña para la mácula y para estimar la posición si falla el algoritmo de búsqueda. La detección de la mácula y la fovea está principalmente determinada por la detección de otras estructuras en la imagen [Tobin *et al.*, 2007].

Qureshi *et al.* [2012] propuso una combinación eficiente de algoritmos para la localización automática del disco óptico y la mácula en imágenes de retina asumiendo que un solo algoritmo no es óptimo para abarcar todas la variabilidad presente en las imágenes. Una mezcla de diferentes algoritmos basados en diferentes principios pueden ser más precisos que cada uno de los algoritmos por si solos. Específicamente para la detección de la mácula el autor propuso una mezcla de 5 estrategias diferentes: basado en la intensidad, basado en la relación espacial con el disco óptico, basado en los arcos principales de la red vascular temporal, basado en operadores morfológicos y *watershed*, y una aproximación basada en umbralización y características morfológicas de regiones conectadas, alcanzando un rendimiento promedio de 96.87 % de éxito en la detección.

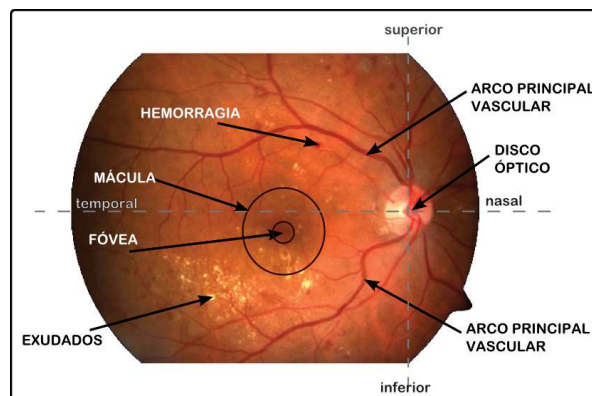


Figura 2.1: Estructuras y lesiones relevantes presentes en la imagen de fondo de ojo

2.1.4. Segmentación de Exudados

En [Mir y Al-Nashash, 2011] se adquieren imágenes en modo RGB y se toma el canal verde para aplicar una cerradura morfológica usando un elemento estructural octagonal para aumentar el contraste entre exudados y el fondo de la imagen, para la extracción de exudados se propone hacer un cociente entre la suma y la resta de los canales verde (que hace énfasis en los exudados) y el canal rojo (que hace énfasis en el fondo). Los exudados pueden ser entonces seleccionados de la imagen resultante a través de una umbralización. Esta aproximación depende en gran medida del valor de umbral seleccionado. En [Sánchez *et al.*, 2006] se propone una solución estadística basada en modelos mixtos (*mixture models*, MM) para realizar una umbralización dinámica que permita separar los exudados duros del fondo. Los MM proveen una técnica estadística para estimar densidades de probabilidad de la misma forma que los histogramas multimodales. El método estándar para obtener el estimado de la máxima verosimilitud es a través del algoritmo iterativo *expectation-maximization* (EM). Cuando los parámetros del MM convergen, la primera componente gaussiana es asociada con los elementos rojos-oscuros, la segunda es asociada con el fondo y la tercera con las regiones claras amarillentas. El valor de umbral encontrado se utiliza para separar exudados duros del fondo.

En [Osareh *et al.*, 2009] se propone una solución usando el método de agrupamiento (o *clustering*) *fuzzy c-means*. Primero se realiza un pre-procesamiento a la imagen, se hace normalización de color y aumento de contraste, luego se realiza una clasificación de la imagen entera en 2 clases: exudado y no-exudado, para esto se utiliza un conjunto de características iniciales como color, tamaño, intensidad de borde y textura para alimentar un algoritmo genético para clasificar las características e identificar el subconjunto que mejores resultados de clasificación tiene. Los vectores de características seleccionados son clasificados usando una red neuronal multicapa. El algoritmo fue probado en una base de datos de 300 imágenes de retina etiquetadas manualmente y se alcanzó una sensibilidad de 96 % y una especificidad de 94.6 %. En [Eswaran *et al.*, 2008] se propone usar el método watershed con marcadores controlados. Primero se realiza un filtro promedio para emborronar objetos pequeños con bajas variaciones de intensidad y resaltar objetos de interés. Se extrae el canal verde en el espacio de color RGB y se aplica una transformación gamma de aumento de contraste. Se calcula el gradiente de la magnitud de la imagen para el algoritmo watershed y se utiliza el concepto de marcadores para controlar la sobre-segmentación. Se utilizan 2 tipos de marcadores, internos (asociados al objeto de interés) y externos (asociados al fondo). Los marcadores internos se obtienen de la imagen gradiente usando la técnica *extended minima transformation*, que realiza el cómputo de las regiones con píxeles más brillantes y los marcadores externos particionan la imagen en regiones en donde cada región contiene un marcador interno. El método se validó en las base de datos DRIVE y STARE, obteniendo una sensibilidad de 94 % y un valor predictivo de 91.9 %. En [Walter *et al.*, 2002] se propone un algoritmo basado en transformaciones morfológicas. Se puede dividir en 2 partes, primero, usando el canal verde del espacio RGB se encuentran candidatos que son regiones que posiblemente contienen exudados, luego se aplican técnicas morfológicas para encontrar los contornos exac-

tos de las regiones. Se eliminan los vasos sanguíneos con una operación morfológica cerradura, se calculan luego las variaciones locales en cada píxel usando una ventana, se aplica una umbralización quedando como resultado objetos brillantes pequeños y bordes de objetos brillantes grandes, se dilatan las regiones candidatas para asegurar que existen píxeles del borde alrededor de las regiones, se descartan las regiones que pertenecen al disco óptico. Se resta una versión dilatada de los candidatos y se aplica una reconstrucción por dilatación.

En [Jaafar *et al.*, 2010] se presenta un método de detección de lesiones claras usando un algoritmo de umbralización adaptativo basado en el algoritmo de división de regiones *pure splitting*. El algoritmo se divide en 4 etapas: pre-procesamiento usando corrección de iluminación en el canal verde del modelo RGB, eliminación del disco óptico, umbralización adaptativa usando el algoritmo de división (*pure splitting*), segmentación gruesa basada en el cálculo de variaciones locales de todos los píxeles de la imagen y finalmente detección de exudados combinando la umbralización adaptativa y la segmentación gruesa. La umbralización adaptativa se basa en la combinación de un umbral local y global. El umbral local se aplica en las sub-imágenes no uniformes del fondo y el umbral global es aplicado a cada sub-imagen uniforme. Usando una referencia clínica de validación (*Ground Truth*) las imágenes con exudados fueron detectadas con una sensibilidad de 91.2 %, una especificidad de 99.3 % y una precisión de 99.5 %. En [Haniza Yazid, 2010] se propone agudizar los bordes para simplificar el proceso de segmentación de exudados duros y suaves a través de reducción de ancho de rampa. Se utilizan las imágenes de la base de datos STARE [Hoover *et al.*, 2000] extrayendo el canal verde. El algoritmo de realce de bordes por reducción de rampa consiste en 2 etapas, primero se obtienen 3 índices de intensidad y 3 índices de gradiente para un píxel dado basado en la intensidad y gradiente de los vecinos, luego basado en los índices se ajusta la intensidad del píxel. La clasificación de los píxeles como lesión no-lesión aún no se realiza.

En [Mansoor *et al.*, 2008] se propone un realce de los exudados usando técnicas de morfología difusa. La imagen de fondo de ojo se convierte primero a escala de grises seguido por una serie de erosiones difusas y dilataciones difusas (operación morfológica cerradura) con un elemento estructural en forma de diamante. Finalmente la imagen resultado es sumada a la imagen original obteniendo como resultado una imagen con lesiones claras realzadas. Se llevaron a cabo experimentos en una base de datos con diversas imágenes con y sin la enfermedad, los experimentos mostraron resultados convincentes y las imágenes fueron realzadas para la examinación clínica. Finalmente en [V. Vijaya Kumari, 2010] se propone una metodología donde se detecta primero los vasos sanguíneos y exudados y luego se sustraen de la imagen original para obtener el disco óptico. Se realiza una dilatación en el canal verde de la imagen a una escala apropiada para eliminar los vasos sanguíneos. Luego se realiza una dilatación con 2 elementos estructurales más grandes que el anterior y los bordes de los exudados se obtienen restando las imágenes dilatadas con las 2 escalas diferentes. Se utiliza un filtro LoG (*Laplacian of Gaussian*) y se realiza un llenado de regiones para buscar regiones con contornos cerrados.

2.2. Aplicación en Salud Pública

Se han puesto en marcha varios esquemas reales experimentales de diagnóstico automático de RD a partir de imágenes digitales de fondo de ojo en grandes poblaciones utilizando algoritmos y técnicas publicadas con un alto grado de sensibilidad y/o especificidad reportados.

Uno de ellos, realizado por Abramoff et al. [Abramoff *et al.*, 2008], tuvo por objetivo evaluar el desempeño de un sistema de detección automática de retinopatía diabética en imágenes digitales de retina basado en algoritmos publicados, sobre una población grande y representativa en los Países Bajos. En total se tomaron fotografías de 5692 pacientes del proyecto de diagnóstico de retinopatía diabética *EyeCheck Project*, tomadas con 3 tipos diferentes de cámaras en 10 centros. El criterio de inclusión de pacientes tomó en cuenta que no hubiera un diagnóstico previo de RD, no hubiera una visita previa al oftalmólogo para un examen de pupila dilatada y que se tuvieran registros de ambos ojos. Uno de tres especialistas evaluó cada examen como: calidad inaceptable, Retinopatía Diabética No-Referible y Retinopatía Diabética Referible. Luego se tomaron los exámenes con una calidad suficiente y se determinó la presencia o ausencia de Retinopatía Diabética Referible. Varios descriptores, como el número y la probabilidad de las lesiones encontradas en las 4 imágenes (lesiones rojas y brillantes), fueron usados para dar un estimado de la probabilidad de RD por examen. En cuanto a la evaluación, usando esta probabilidad de RD por examen junto con el umbral de calidad de la imagen se generó un par sensibilidad/especificidad para crear la curva ROC (véase sección 1.5.1). Como resultados generales se encontró que el área total bajo la curva ROC fue de 0.84 y el NNM (Número de fotografías que se necesitan para descartar falsamente un caso) fue 80 a una sensibilidad de 0.84 y una especificidad de 0.64. Como conclusiones generales el autor plantea que por ahora no es recomendable utilizar un sistema de este tipo para la práctica clínica con completa confianza por varias razones: El NNM fue 80 quiere decir que por cada 80 pacientes se descartaría erróneamente uno con RD; aún se necesitan mejorar los algoritmos de detección, en particular de neovascularización del cual no se habían reportado en la literatura al momento de publicación del estudio; la medida de rendimiento de detección cuando se compara con expertos humanos no se traslada directamente a medidas de rendimiento en grandes poblaciones en parte porque las medidas reportadas en artículos se hacen sobre conjuntos pequeños de imágenes en donde la prevalencia de RD (sobre el conjunto) es muchísimo mayor que la prevalencia real de las poblaciones, generando una medida de rendimiento mayor, por lo que se debe evaluar bien la comparación con bases de datos públicas.

Por otro lado Olson et al. [Philip *et al.*, 2007] realizaron un estudio sobre 6722 pacientes (14406 imágenes) que mostró que la clasificación automática de RD basada en la evaluación de la calidad de la imagen y la detección de microaneurismas puede reducir de forma segura la carga de valoración dentro de los programas de diagnóstico. Particularmente, ellos encontraron que su sistema logró una mayor sensibilidad de detección sobre pacientes que requerían una clasificación completa de la enfermedad sobre los diagnósticos manuales. El sistema automático detectó 97.9% de pacientes

que tenían RD referible, además la especificidad del sistema fue menor que los diagnósticos manuales; la carga de trabajo se redujo considerablemente y se generó un ahorro útil en recursos económicos.

Como conclusión general, se plantea que el análisis automático de imágenes de retina tiene un rol importante en los programas de diagnóstico valoración masiva de RD.

Capítulo 3

MARCO TEÓRICO

3.1. Conceptos clínicos relevantes

3.1.1. Anatomía del ojo humano

(Tomado de [Graue, 2009]) En un corte lateral del globo ocular se distinguen tres capas: una túnica externa más resistente que las otras, formada por colágena donde se localiza hacia adelante la córnea, la cual se prolonga hacia atrás con la esclera, que rodea y protege el globo ocular hasta la salida del nervio óptico; una túnica media, fundamentalmente vascular, que en general se conoce como úvea y que por delante constituye el iris, en su parte intermedia el cuerpo ciliar, y hacia atrás, en contacto con la retina, la coroides; y una túnica interna sensorial, que forma la retina como se puede ver en las figuras 3.1 (a) y (b).

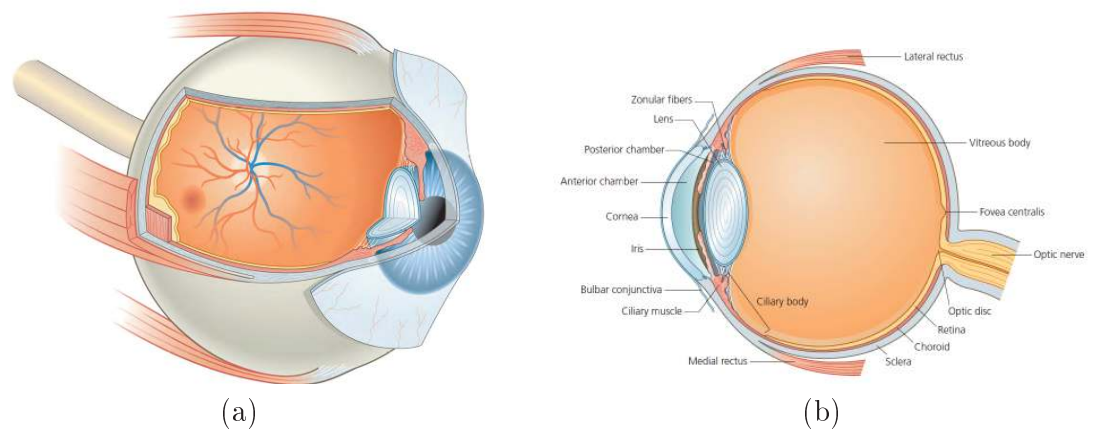


Figura 3.1: (a) Corte en rebanadas del ojo humano. (b) Corte sagital del ojo humano. Tomado de Stein *et al.* [2006]

Dentro del globo se hallan el humor acuoso (que llena el espacio anterior o cámara anterior), el cristalino (situado en la cámara posterior) y una sustancia transparente de consistencia gelatinosa en contacto con la retina que se conoce como humor vítreo.

La **túnica externa** está constituida por la córnea y la esclera.

Córnea

Debido a su índice de refracción y curvatura, la cornea funciona como una lente; de hecho, es la lente más poderosa del sistema óptico ocular. La cornea presenta tres capas: la más anterior es el epitelio corneal, el cual es estratificado no queratinizado con células planas en su superficie y columnares en sus capas profundas; mide de 50 a 90 μm de espesor y su función es preservar el estroma de elementos externos e impedir el paso indiscriminado de lagrима. Para conseguir lo anterior, el epitelio tiene múltiples uniones intercelulares que lo hacen funcionar como una membrana semipermeable. En su superficie tiene micro vellosidades que capturan el moco secretado en la conjuntiva y, así cubierto el epitelio, genera una superficie homogénea que permite que la lágrima se mantenga estable sobre él. En las capas profundas epiteliales se encuentra distribuida una abundante red de terminaciones nerviosas trigeminales que dan a la córnea una gran sensibilidad. El epitelio se nutre de la lágrima; de ella obtiene los elementos proteicos y calóricos para su continua regeneración.

Esclera

La esclera o esclerótica está compuesta por fibras colágenas de distribución irregular y se caracteriza por ser dura, opaca y elástica. Contiene los elementos intraoculares, dando al ojo protección y forma. Inicia en el limbo esclerocorneal y se prolonga hacia atrás hasta la salida del nervio óptico. En este sitio tiene perforaciones que permiten el paso de los axones nerviosos y vasos sanguíneos. A esta región escleral se la conoce como lámina cribosa. En su cara externa tiene fibras elásticas (epiesclera), que se adhieren a una capa fibrosa que las une a la conjuntiva y a las vainas musculares, la cápsula de Tenon. Por dentro está en íntimo contacto con la túnica vascular del globo ocular o coroides. La esclerótica ancla los músculos extrínsecos del ojo; por ella penetran también los vasos sanguíneos de la coroides y los nervios al interior del globo ocular.

La **túnica media** o **úvea** está conformada por tres estructuras: la coroides, el cuerpo ciliar y el iris.

Coroides

Ésta es una capa vascular y pigmentaria. Se inicia en la porción posterior del ojo, donde es más gruesa, y termina hacia la porción media en la región llamada cuerpo ciliar. La coroides se relaciona por fuera con la esclera a través de unas laminillas colágenas dispuestas en forma laxa que constituyen un espacio virtual conocido como supracoroides, en el cual existen fibroblastos y múltiples melanocitos. La supracoroides sirve como punto de fijación a las estructuras esclerales y como pantalla térmica al paso de luz.

Cuerpo ciliar

La prolongación anterior de la coroides está constituida por el cuerpo ciliar; tiene una forma triangular cuyo vértice es el límite anterior de la retina y su base, dirigida anteriormente, se sitúa atrás del iris.

Iris

La porción más anterior de la úvea está constituida por el iris, formado por tejido conjuntivo, abundante pigmento y vasos. Esta membrana divide al ojo en dos compartimientos, uno anterior y otro posterior (cámaras anterior y posterior), que se

continúan a través del espacio redondo que deja el iris y que se conoce como pupila. A través de ésta pasa el humor acuoso de la cámara posterior a la cámara anterior, y de ahí a la malla trabecular para después abandonar el ojo. La pupila regula la cantidad de luz que penetra al interior del ojo. Por detrás del iris se encuentra el cristalino, que en contacto con la superficie posterior (del iris) proporciona consistencia al iris. En el iris se pueden distinguir dos capas: una anterior, constituida por el estroma iridiano, y una posterior, formada por los epitelios pigmentario y no pigmentario. La miosis y la midriasis son los reflejos pupilares que regulan la cantidad de luz que entra en el interior del ojo e indican la integridad de las vías fotomotoras.

La **túnica interna** o **retina** es una capa que abarca toda la parte interna del globo ocular. Hacia adelante se prolonga sobre el cuerpo ciliar en forma de epitelio no pigmentario. La función de la retina sensorial es la de recoger, elaborar y transmitir sensaciones visuales. Esta es la capa del ojo que se fotografía y estudia durante el diagnóstico de la RD.

La retina se encuentra en contacto con la coroides (coriocapilar) por fuera, y por dentro con el vítreo. Hacia el polo posterior se localiza la mácula, una región ovalada de alrededor de 5 mm de diámetro promedio, situada aproximadamente a 4 mm de la porción temporal de la papila óptica (inicio del nervio óptico). La mácula se caracteriza por tener una coloración un poco más amarillenta que el resto de la retina y por la disminución notable del calibre de los vasos retinianos en esa región. Su centro se encuentra a 1.5 diámetros papilares (vista mediante oftalmoscopia). En él se localiza la fovea, una región de 1.5 mm, donde la retina es más gruesa por tener mayor número de células ganglionares. En el centro de la fovea se encuentra la foveola, una depresión central que al oftalmoscopio tiene un color rojizo intenso con un reflejo luminoso. En ella se localizan exclusivamente elementos fotorreceptores (conos) y carece de células ganglionares; es la zona donde se capta la imagen luminosa con mayor precisión, es decir, el área de mejor agudeza visual.

Por fuera de la mácula se encuentra el resto de la retina con elementos ganglionares y vasculares. Las capas retinianas se adelgazan hacia la periferia en la llamada ora serrata, donde los conos, bastones y las neuronas de transmisión desaparecen para dejar su lugar a abundantes células gliales (células del sistema nervioso). En esta región la retina termina en una zona dentada con abundante pigmento; por este aspecto dentado se la conoce como ora serrata. Los remanentes retinianos se prolongan hacia adelante, hacia la pars plana, como epitelios no pigmentarios, carentes ya de cualquier función visual. Histológicamente, la retina se constituye por epitelio pigmentario, fotorreceptores, células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares.

El disco óptico es la porción del nervio óptico vista en las imágenes de fondo de ojo. Está formado por la reunión de todos los axones de las células ganglionares a medida que entran en el nervio óptico. El nervio óptico, más que un nervio es un fascículo de axones que lleva información al sistema nervioso central. Una vez que abandona el globo ocular es recubierto en su trayecto orbitario por una vaina de mielina.

3.2. Conceptos relevantes de Procesamiento de imágenes

3.2.1. Operaciones Morfológicas

Dos de las transformaciones básicas en la morfología matemática son la dilatación y la erosión. En la primera de éstas, un objeto crece uniformemente en su extensión espacial, mientras que en la segunda el objeto reduce su extensión espacial uniformemente. Estas dos operaciones básicas, y otras más, están basadas en transformaciones de tipo interseca o no interseca (hit or miss) cuya definición es como sigue: Se considera un templete de tamaño impar, el cual recorre todas las posiciones definidas por los píxeles de la imagen; si el patrón binario del templete coincide (hit) con el estado (0 ó 1) de los píxeles de la imagen cubiertos por éste, entonces en la imagen de salida el píxel en correspondencia espacial con el centro del templete se pone en un estado binario predeterminado; por el contrario, si el templete no coincide (miss) con el estado de los píxeles de la imagen, el píxel de salida se fija en el estado binario opuesto al predeterminado.

Supóngase ahora que el objeto X y el elemento estructural B están representados como conjuntos en un espacio euclidiano bidimensional y sea B_x la traslación de B de tal manera que su origen se encuentra localizado en x , entonces la erosión de X por B se define como el conjunto de puntos (píxeles) x tales que B_x está contenido en X ; simbólicamente [Chavez, 2010]:

$$\epsilon_B = X \ominus B = \{x | B_x \subseteq X\} = \{x | B + x \subseteq X\} \quad (3.1)$$

La erosión suave de X por B se define como el conjunto de puntos (píxeles) x tales que B_x está contenido en X , simbólicamente [Chavez, 2010]:

$$X \ominus B = \{x | S_x \subseteq X\} = \{x | S + x \subseteq X\}, S \subseteq B_x \quad (3.2)$$

Es decir, en la erosión suave se requiere que solo una parte del elemento estructural esté contenida en el objeto X . A la expresión 3.1 se le conoce también como la erosión dura de X por B .

En forma similar, la dilatación de X por B se define como el conjunto de puntos x tales que B interseca a X ; simbólicamente [Chavez, 2010]:

$$\delta_B = X \oplus B = \{x | B_x \cap X \neq \emptyset\} \quad (3.3)$$

La dilatación suave de X por B se define como el conjunto de puntos x tales que B interseca a X , simbólicamente [Chavez, 2010]:

$$X \oplus B = \{x | B_x \cap X = S\}, S \subseteq B_x \quad (3.4)$$

Es decir, en la dilatación suave se requiere que una parte del elemento estructural interseque al objeto X y no un solo píxel tal como lo establece la definición de dilatación. A la expresión 3.3 se le conoce también como la dilatación dura de X

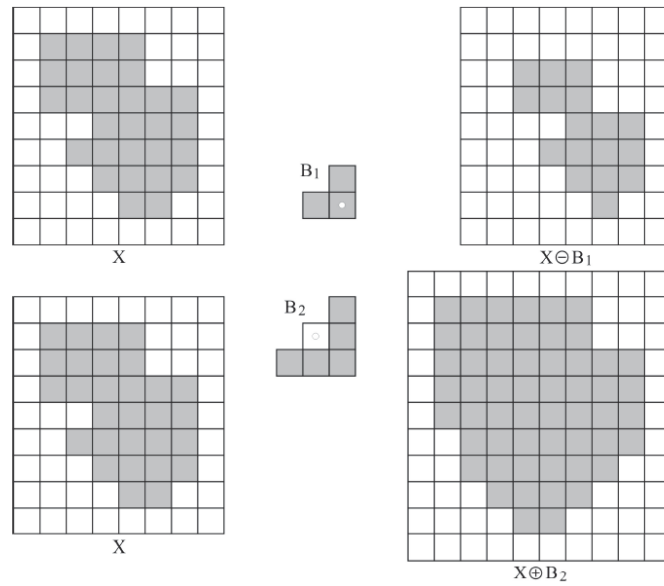


Figura 3.2: Erosión y dilatación del objeto X por los elementos estructurales B_1 y B_2 respectivamente, el origen de éstos se denota con un círculo. Tomado de [Chavez, 2010]

por B . En la figura 3.2 podemos ver un ejemplo de la dilatación y la erosión de un objeto con dos elementos estructurales diferentes.

Ciertas combinaciones de las transformaciones mencionadas presentan propiedades útiles en aplicaciones de la morfología matemática; debido a esto se les asignan nombres particulares. Así entonces, a una erosión seguida de una dilatación se le llama apertura y a una dilatación seguida de una erosión se le denomina cerradura; las definiciones formales son las siguientes: ([Chavez, 2010])

La apertura de X , respecto al elemento estructural B , es el conjunto

$$X \circ B = X_B = (X \ominus B) \oplus B \quad (3.5)$$

La cerradura de X , respecto al elemento estructural B , es el conjunto

$$X \bullet B = X^B = (X \oplus B) \ominus B \quad (3.6)$$

3.2.2. Cotejo de plantillas (*Template matching*)

Aunque la técnica llamada cotejo de plantillas o *template matching* se considera a menudo básica dentro de la gran cantidad de problemas interesantes en visión por computadora [Brunelli, 2009], está relacionada con técnicas nuevas y antiguas en el área.

Los dos términos, plantilla y cotejo, son usados en la vida cotidiana pero mirando más a detalle las definiciones es útil centrarse en el significado técnico [Brunelli, 2009]:

Template/pattern/plantilla:

- Cualquier cosa de moda, formado, o diseñado para servir como un modelo del cual se va a fabricar algo: un modelo, diseño, plan, esquema.
- Algo realizado después de un modelo o prototipo, una copia; una semejanza, una similitud.
- Un ejemplo, una instancia; modelo típico o instancia representativa.

Matching/apareamiento/cotejo:

- Comparación en términos de similitud: examinar la semejanza o diferencia entre.

Una plantilla puede proporcionar cierta variabilidad adicional, es decir, no todas las instancias son completamente iguales. Un ejemplo simple de la variabilidad de las plantillas está relacionado con la suma de ruido aditivo. Otro ejemplo importante es la variación debida a diferentes puntos de vista desde los cuales puede observarse el objeto. Los cambios en iluminación, el sensor óptico o la configuración del sensor pueden causar una variación importante. También, una fuente de variación se deriva de la variabilidad intrínseca entre las diferentes instancias de los objetos de prueba que causa variación en los correspondientes patrones de imágenes: considere por ejemplo la variación entre diferentes rostros, todos poseen la misma estructura pero exhiben marcadas diferencias.

Asumiremos que tenemos disponible un conjunto de patrones o plantillas de referencia y necesitamos decidir cual de estos patrones tiene mayor semejanza a un patrón desconocido o patrón de prueba [Theodoris, 2008]. Estas plantillas pueden ser ciertos objetos en una escena o puede ser una cadena de patrones, como letras formando palabras en un texto escrito, o palabras y frases en un texto hablado.

El primer paso razonable para enfrentar esta tarea es definir una medida o costo relacionado con la similitud o distancia entre los patrones de referencia y el patrón de prueba desconocido.

Asumiremos que tenemos un patrón de referencia expresado como una imagen de tamaño $M \times N$ en forma de arreglo $r(i, j)$, $i = 0, \dots, M - 1$; $j = 0, \dots, N - 1$ y una imagen de tamaño $I \times J$ en forma de arreglo $t(i, j)$, $i = 0, \dots, I - 1$, $j = 0, \dots, J - 1$ donde $M \leq I$, $N \leq J$. El objetivo principal es desarrollar una medida para detectar una sub-imagen de tamaño $M \times N$ dentro de $t(i, j)$ que tenga la mayor similitud con el patrón de referencia $r(i, j)$. En este punto, la imagen de referencia $r(i, j)$ se superimpone sobre la imagen de prueba y es trasladada en todas las posiciones posibles $[m, n]$. Para cada una de las coordenadas $[m, n]$ una medida de disimilitud entre $r(i, j)$ y la sub-imagen $t(i, j)$ de tamaño $M \times N$ se calcula de acuerdo a [Theodoris, 2008] :

$$D(m, n) = \sum_{i=m}^{m+M-1} \sum_{j=n}^{n+N-1} |t(i, j) - r(i - m, j - n)|^2. \quad (3.7)$$

El cotejo de plantillas o *template matching* se realiza al buscar las coordenadas $[m, n]$ para las cuales $D(m, n)$ es mínimo. Podemos expresar la ecuación en una forma más atractiva computacionalmente:

$$D(m, n) = \sum_i \sum_j |t(i, j)|^2 + \sum_i \sum_j |r(i, j)|^2 - 2 \sum_i \sum_j t(i, j)r(i - m, j - n) \quad (3.8)$$

El segundo sumando es constante para un patrón de referencia dado. Asumiendo que el primer sumando no cambia mucho en toda la imagen, es decir, la variación de los niveles de gris de los pixeles dentro de la imagen de prueba es pequeña, el valor mínimo de $D(m, n)$ se alcanza cuando:

$$c(m, n) = \sum_i \sum_j t(i, j)r(i - m, j - n) \quad (3.9)$$

es máximo para todas las coordenadas posibles $[m, n]$. La cantidad $c(m, n)$ no es más que la correlación cruzada entre $t(i, j)$ y $r(i, j)$ calculado en el punto $[m, n]$.

3.2.3. Crecimiento de Regiones

El crecimiento de regiones es un proceso de segmentación contextual tendiente a separar objetos específicos de la imagen. En uno de varios esquemas de este método, a partir de pixeles iniciales adecuadamente escogidos, típicamente un píxel p_j por cada patrón (objeto) g_i de la imagen, se comienza un proceso iterativo que asigna, paso a paso, pixeles vecinos a p_j con propiedades similares a este de acuerdo con un criterio de uniformidad seleccionado; este proceso se continua hasta que tal criterio no se satisface mas. Entonces, en cada zona homogénea de cada objeto de interés se selecciona un píxel representativo a partir del cual se inicia el procedimiento de crecimiento de regiones; la selección de estos pixeles es de gran importancia para el éxito de la segmentación. En el método de crecimiento de regiones se comienza entonces con pixeles sembrados a partir de los cuales se agregan otros pixeles vecinos que tengan propiedades similares de acuerdo con un predicado de uniformidad pre-seleccionado. En este sentido se comienza con subregiones de un solo píxel, a estas se les agregan otros en relación con lo arriba expuesto, de tal manera que tales subregiones crecen espacialmente hasta que el criterio de uniformidad deja de satisfacerse. Debido a este proceso de agregación, este método se le conoce como crecimiento de regiones. Veamos ahora en detalle los pasos del crecimiento de regiones suponiendo cualquier criterio de uniformidad. Los pasos que a continuación se describen se aplicarían a cada subregión considerada.

Sea una imagen g y un píxel $p_{ij}^0 \in g$ y sea $R_0 = \{p_{ij}^0\}$ la subregión inicial, a p_{ij}^0 se le conoce como el píxel sembrado relativo a la subregión R_0 . Definimos ahora a R'_0 como el conjunto de todos aquellos pixeles que no están en R_0 , pero que tienen al menos un vecino con R_0 bajo cierta conectividad. Sea $E(R_0)_v$ el valor del criterio de uniformidad aplicado a una vecindad v de R_0 . Se define ahora a R_1 como aquella región formada conjuntamente por R_0 y por todos los pixeles $p_{kl}^1 \in R'_0$ para los cuales el valor del predicado de uniformidad $E(p_{kl}^1)_v$, evaluado sobre una vecindad v de p_{kl}^1 ,

difiere de $E(p_{ij}^0)_v$ en a lo más una cierta cantidad ϵ llamada umbral, es decir R_1 es el conjunto dado por la ecuación (3.10).

$$R_1 = \{p_{kl}^1 : |E(p_{kl}^1)_v - E(p_{ij}^0)_v| \leq \epsilon\} \quad (3.10)$$

El número real ϵ es referido como el parámetro de uniformidad y es empleado para cuantificar la variación de los valores de las propiedades (espaciales y espectrales) caracterizadas por el criterio de uniformidad E . Una vez que R_1 ha sido determinada, se repite básicamente el paso anterior: R'_1 es ahora la colección de todos los pixeles fuera de R_1 , pero con al menos un vecino con R_1 . Entonces en general la región R_m estaría dada por la ecuación 3.11.

$$R_m = \{p_{kl}^m : |E(p_{kl}^m)_v - E(p_{ij}^0)_v| \leq \epsilon\} \quad (3.11)$$

Nótese que el criterio de uniformidad se prueba con respecto a la vecindad original de R_0 . El proceso se continúa inductivamente hasta que el nuevo conjunto sea igual al anterior: $R_{k+1} = R_k$; en esta etapa el algoritmo termina.

Lo anteriormente descrito es fácilmente generalizable para q regiones iniciales: R_0^q . Es así entonces que un píxel p_{kl} es agregado a la clase t si el predicado de uniformidad se satisface para una vecindad de éste, como se muestra en la ecuación 3.12 [Chavez, 2010].

$$p_{kl} \rightarrow \text{clase } t : |E(p_{kl})_v^t - E(p_{ij}^0)_v^t| \leq \epsilon \quad (3.12)$$

donde $E(p_{ij}^0)_v^t$ es el predicado de uniformidad aplicado a la vecindad v del píxel p_{ij}^0 originalmente sembrado para la clase t .

3.2.4. Corrimiento de medias

El algoritmo de corrimiento de medias o *mean shift* [Fukunaga y Hostetler, 1975] es una técnica de búsqueda no paramétrica de modas que modela un conjunto de vectores de características asociados a los pixeles en la imagen como muestras de una función de densidad de probabilidad (PDF) desconocida y luego intenta encontrar cúmulos o *clusters* en esta distribución [Szeliski, 2011].

La idea principal es agrupar un conjunto de observaciones en diferentes clases, asignando cada observación a la moda más cercana en la dirección del gradiente desde el punto de observación. Dada $f(x)$ la función de densidad de probabilidad (PDF) desconocida que subyace al espacio euclidiano d -dimensional y dados X_i los puntos disponibles (muestras u observaciones) en este espacio, la formulación más sencilla se muestra en la ecuación (3.13) [Jiménez-Alaniz *et al.*, 2006].

$$\hat{\nabla} f(x) \sim M(x) = \frac{1}{n_x} \sum_{\mathbf{X}_i \in S_h(x)} \mathbf{X}_i - x \quad (3.13)$$

donde $S_h(x)$ es una hiperesfera d -dimensional con radio h centrada en x y que contiene n_x puntos. La ecuación 3.13 define una trayectoria desde x hasta un punto estacionario (una moda) de la PDF estimada.

Capítulo 4

ILUMINACIÓN NO-UNIFORME

La iluminación no-uniforme se percibe como una variación suave o de contenido frecuencial bajo en la luminosidad presente en las imágenes de fondo de ojo. Estas imágenes tienen a simple vista regiones con luminosidad alta y regiones con luminosidad baja. Esta característica propia de la adquisición de la imagen genera distractores al momento de utilizar algoritmos automáticos para encontrar lesiones y estructuras, por tanto se convierte en una etapa de pre-procesamiento esencial para la segmentación posterior.

4.1. Causas de la iluminación no-uniforme

Existen diferentes causas de iluminación no-uniforme que se pueden clasificar en 2 grandes grupos. Primero, debido a la naturaleza de la adquisición de las imágenes y segundo por factores externos.

4.1.1. Adquisición de imágenes de fondo de ojo

En el primer caso es necesario analizar el proceso de adquisición de las imágenes de fondo de ojo. En la figura 4.1 se observa un diagrama esquemático que muestra la estructura de una cámara convencional de fondo de ojo. La luz incidente se puede generar bien sea por la lámpara (V) o por el flash electrónico (F). Esta luz es proyectada a través de un conjunto de filtros, luego reflejada en un espejo circular que la proyecta hacia una serie de lentes que enfocan la luz para darle forma de dona o anillo. Esta luz en forma de anillo es reflejada en un espejo con una apertura central en donde, a través de un lente objetivo, sale al exterior para entrar al ojo y se considera luego la luz reflejada en la retina. Suponiendo que el sistema de iluminación y la imagen están correctamente alineadas y enfocadas, la luz reflejada entra a la cámara por el orificio central que genera la luz incidente en forma de dona, continúa a través de un sistema de corrección de astigmatismo y lentes de compensación de dioptrías para llegar finalmente al sistema de cámara reflex.

La luz incidente que llega al ojo se encuentra primero con la córnea (lente mas poderosa del sistema óptico ocular, ver sección 3.1.1), atraviesa el humor acuoso,

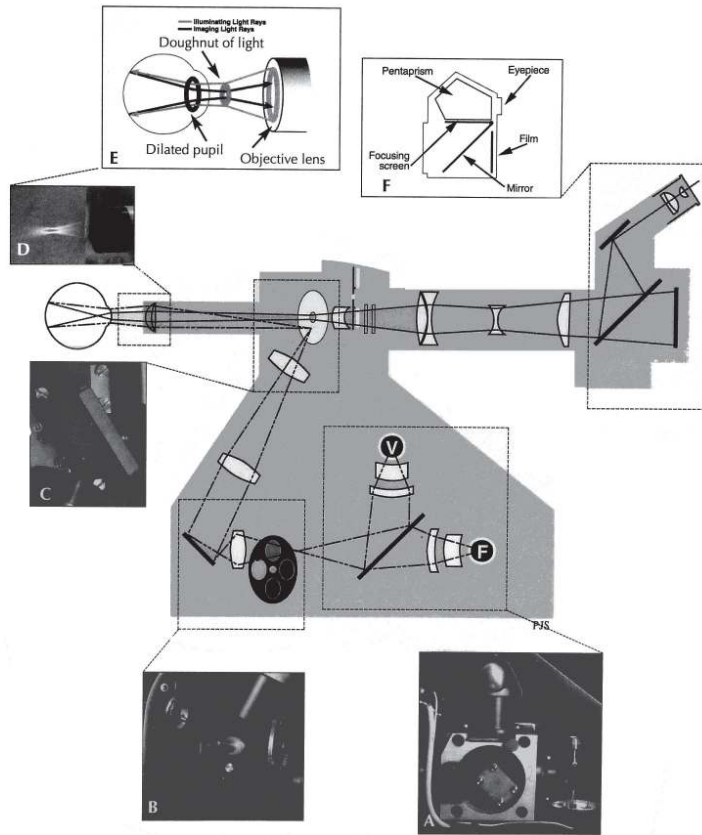


Figura 4.1: Diagrama esquemático de la cámara de fondo de ojo. [Saine y Tyler, 2002]

pasa por el cristalino, por el humor vítreo y finalmente llega a la retina. Esta luz, que es multiespectral, presenta en cada frontera entre 2 medios ópticos diferentes (aire-cornea-humor acuoso- etc.), un pequeño efecto de reflexión y refracción que hace que distorsione la forma inicial incidente. Cuando llega a la retina, se refleja en una superficie no-plana (curva) que no es una superficie definida, brillante o pulida sino un tejido que permite diferentes distancias de penetración de la luz dependiendo de la longitud de onda, como se puede ver en la figura 4.2. Luego de ser reflejada, la luz atraviesa de regreso las diferentes capas del ojo donde se producen otras pequeñas reflexiones y refracciones hasta llegar al lente de la cámara de fondo de ojo.

Todo este proceso físico genera que la distribución de la luz que llega a la retina no sea uniforme que es un punto importante de las causas de la iluminación no-uniforme presente en las imágenes de fondo de ojo.

4.1.2. Factores Externos

Los diferentes factores externos que contribuyen al fenómeno de la no-uniformidad en la luz que capta el sensor óptico se encuentran bien documentados en diferentes

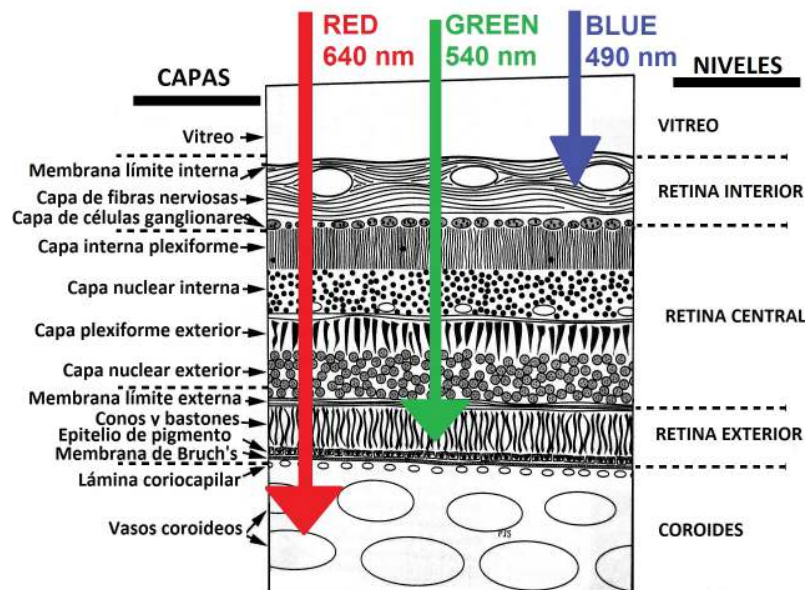


Figura 4.2: Penetración de la luz en las diferentes capas de la retina dependiendo de la longitud de onda [Saine y Tyler, 2002].

fuentes como en Saine y Tyler [2002] y están entre ellos:

- Destreza y experiencia del técnico (cansancio visual, acomodación, ajuste del foco, ajuste de la exposición de luz, alineación con el centro de la pupila).
- Polvo y suciedad en la superficie de la cámara.
- Pestañas y pestañeo.

El mecanismo óptico de la cámara que toma la fotografía puede presentar diferentes configuraciones, por un lado la luz reflejada que llega a la cámara de fondo de ojo podría dividirse en 2 haciendo que un porcentaje vaya a un visor (lente) por el cual está mirando continuamente el técnico y el resto se dirija hacia el sensor electrónico de la cámara digital, o por otro lado podría ser un sistema reflex en el cual un espejo se mueve permitiendo que la totalidad de la luz incidente pase bien sea al visor o al sensor electrónico. El cansancio visual y la acomodación son un factor importante que define la nitidez de las imágenes y que requiere un entrenamiento especial por parte del técnico. Cuando el técnico mira a través del lente, su propio ojo funciona como un sistema óptico que puede corregir algunos errores, como el de enfoque, dando la sensación al técnico de que los parámetros están bien ajustados pero realmente cuando se toma la foto digital el resultado es diferente, es por eso que el técnico debe ser consciente en todo momento de la acomodación propia del ojo humano y tenerlo en cuenta al momento de tomar la fotografía.

Es muy común que en las cámaras de fondo de ojo de hospitales oftalmológicos estén en uso continuo y por tanto pequeñas partículas de polvo se posen en el lente de

la misma, lo que genera pequeñas manchas blancuzcas difuminadas, a veces casi imperceptibles, en las imágenes resultantes. Las pestañas y el pestañeo también juegan un papel importante, y aunque es menos probable que el resto de factores, en ocasiones generan artefactos.

Todos los anteriores factores influyen en el patrón de iluminación no-uniforme presente en las imágenes de fondo de ojo.

4.2. Modelo propuesto de iluminación

Supondremos que el flujo luminoso que llega sensor electrónico proveniente de la retina se puede separar como si viniera de 2 fuentes diferentes de luz, una que proporciona una imagen con sólo los objetos de interés y otra con el patrón de iluminación no-uniforme, de modo que seguiremos el modelo de iluminación propuesto en [Foracchia *et al.*, 2005] en donde la imagen de retina observada I puede ser modelada como:

$$I = f(I^0) = f(I_b^0 + I_f^0) \quad (4.1)$$

donde I^0 es la imagen original, I_b^0 es la imagen original de fondo (*Background*), I_f^0 es la imagen original de primer plano (*Foreground*) y $f(\cdot)$ es la transformación de adquisición. I_f^0 es la imagen con todas las estructuras (vasos sanguíneos, disco óptico y mácula) y lesiones (microaneurismas, exudados, etc) y I_b^0 es la imagen sin ninguna estructura ni lesión pero con el patrón de iluminación no-uniforme. De esta manera, suponiendo $f(\cdot)$ como una función lineal, la imagen de interés o corregida puede ser calculada por medio de:

$$I^0 - I_b^0 = I_f^0 \quad (4.2)$$

4.3. Corrección de iluminación no-uniforme

Para la corrección de la iluminación no-uniforme presente en las imágenes de fondo de ojo se probaron 2 técnicas diferentes, ambas basadas en un modelo de iluminación aditivo intentando estimar la diferencia de luminosidad en diferentes regiones de la imagen para finalmente encontrar una imagen con iluminación uniforme en cualquier punto.

La primera propuesta de solución se basa en la estimación de la no-uniformidad modelándola con un polinomio de tercer orden en 2 dimensiones. Dicha propuesta fue presentada en el 4^o Congreso Internacional en Procesamiento de Imágenes y Telecomunicaciones IPC 2012 en Bydgoszcz, Polonia [Cardenas *et al.*, 2013].

La segunda propuesta de solución supone que el patrón de no-uniformidad, dada la naturaleza de la adquisición de las imágenes, puede ser correctamente modelado por medio de un conjunto de polinomios de Zernike.

4.3.1. Ajuste polinomio de 3 orden

Esta aproximación supone que la imagen de fondo I_b^0 puede ser completamente modelada por un polinomio de tercer orden en el plano, tomando en cuenta que comúnmente el fondo no presenta variaciones de intensidad muy altas. Esta metodología de corrección está dividida en 2 grandes pasos, primero la selección de pixeles correspondientes al fondo y luego el ajuste del polinomio y corrección de la imagen.

Como primer paso, para poder encontrar un estimado de la imagen original de fondo I_b^0 es necesario hacer un muestreo de la imagen para seleccionar ciertos pixeles correspondientes al fondo. Se propuso encontrar una malla no-uniforme sobre la imagen tomando en cuenta los siguientes supuestos:

- Al ubicar una ventana de tamaño h sobre la imagen sin corrección de luminosidad, la moda estadística de los valores de gris presentes dentro de la ventana corresponderá al nivel de gris que más se repite, por tanto, corresponderá al nivel de gris del componente fondo I_b^0 en la imagen.
- Esta ventana de tamaño h deberá ser lo suficientemente pequeña como para que no se vea afectada por la iluminación no uniforme, es decir, el efecto de no uniformidad puede ser despreciado.
- El tamaño h debe ser lo suficientemente grande como para cubrir y sobrepasar el tamaño de las estructuras más grandes presentes en la imagen de forma que la moda estadística efectivamente corresponda al nivel de gris predominante del fondo.

Basados en estos supuestos se propuso el esquema multiescala piramidal mostrado en la figura 4.3. Se realiza una partición (*tessellation*) de la imagen en cuadros empezando por la escala mayor y terminando en la escala menor, seleccionando el nivel de gris final por medio del diagrama de flujo de la figura 4.3(b).

El conjunto de puntos del proceso de muestreo que conforma la malla irregular se muestra en la figura 4.4. Estos puntos corresponden a pixeles del fondo de la imagen, es decir, no pertenecen a ninguna estructura. A partir de este conjunto de puntos se realiza el ajuste de un polinomio en 2 dimensiones de grado 3 como se muestra en la expresión (4.3). El resultado del proceso de obtención del fondo se puede observar en la figura 4.5.

$$a_0 + a_1x + a_2y + a_3x^2 + a_4y^2 + a_5xy + a_6x^3 + a_7x^2y + a_8xy^2 + a_9y^3 \quad (4.3)$$

Finalmente, aplicando el modelo de iluminación aditivo establecido en la ecuación (4.2) se puede encontrar la imagen con iluminación no-uniforme corregida la cual se puede observar en la figura 4.6.

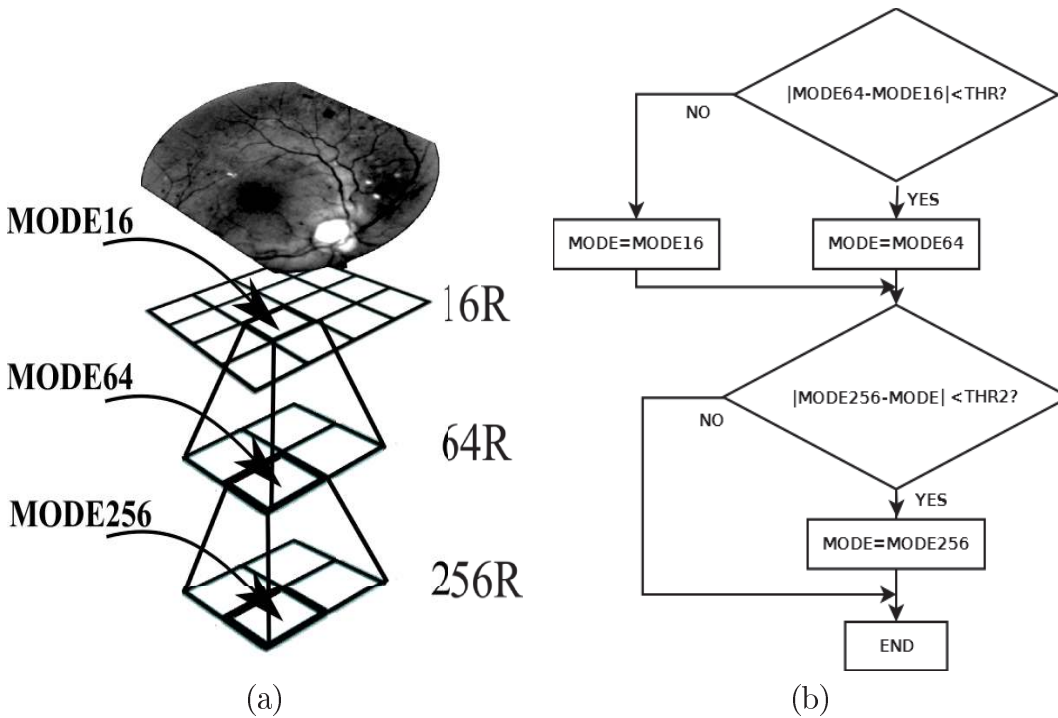


Figura 4.3: (a) Partición de la imagen en 4×4 , 8×8 y 16×6 secciones. (b) Diagrama de flujo correspondiente al proceso de selección de píxeles fondo a partir de las modas calculadas en cada cuadro de partición

4.3.2. Ajuste con polinomios de Zernike

Las aberraciones de frente de onda (*Wavefront aberrations*) en cualquier sistema óptico pueden ser representadas por medio de una serie de términos llamados polinomios de Zernike [Stein *et al.*, 2006]. Estos son una herramienta matemática que permite describir las aberraciones ópticas en el ojo y hace posible distinguir las aberraciones esféricas - cilíndricas (aquellas que son corregidas con gafas o lentes de contacto en la práctica cotidiana) de las aberraciones de alto orden.

En la práctica clínica, la miopía, hipermetropía y el astigmatismo han sido por mucho tiempo los errores refractivos más comunes (aberraciones ópticas de bajo orden) por las cuales los pacientes han recibido siempre gafas y lentes de contacto. Sin embargo, el sistema óptico del ojo humano presenta muchas otras imperfecciones referidas como aberraciones de alto orden. Dentro de estas aberraciones se encuentran las aberraciones esféricas y el coma. Estas aberraciones no han sido tratadas en la práctica clínica porque no pueden ser medidas fácilmente y no hay manera aún de corregirlas ópticamente [Stein *et al.*, 2006]. No obstante, en un ojo humano normal, estas aberraciones ópticas no degradan la calidad de la visión por debajo de 20/20. Con el mejor y mayor entendimiento acerca de la importancia de las aberraciones de alto orden en pacientes con cirugía refractiva láser (*laser refractive*), se han introducido al mercado nuevos instrumentos de medida para ayudar en planeamiento de cirugías de forma más precisa. Estos dispositivos están basados en sistemas bien

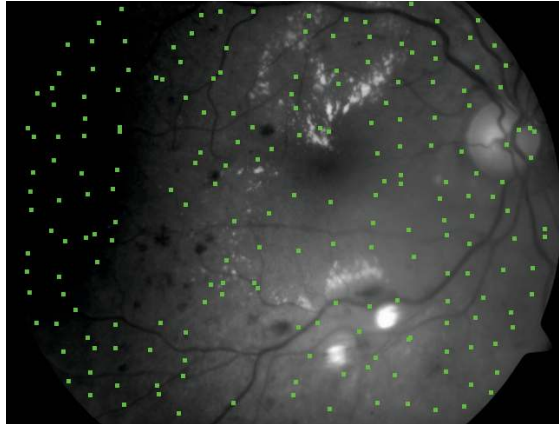


Figura 4.4: Resultado de selección de puntos del fondo.

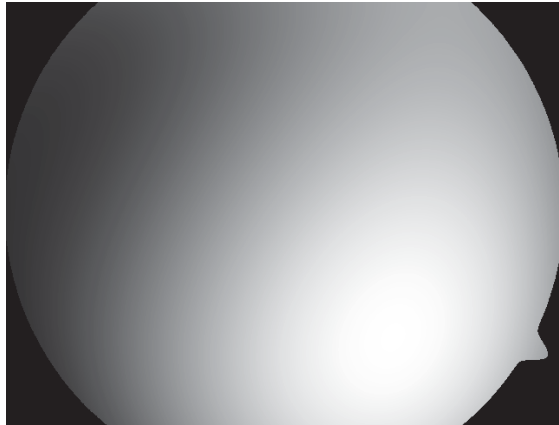


Figura 4.5: Estimación del fondo de la imagen I_b^0 por medio del ajuste de un polinomio de tercer orden.

conocidos usados en ingeniería y física óptica por muchos años. Los sensores de frente de onda o aberrómetros pueden medir las aberraciones del sistema completo del ojo humano [Stein *et al.*, 2006].

Los aberrómetros trabajan sobre el principio de que la luz puede ser definida como una onda electromagnética y que la propagación de esa onda puede ser descrita como un frente de onda. Si el ojo fuera completamente perfecto en términos ópticos (libre de aberraciones) y enfocado hacia el infinito, un frente de onda que entra al ojo saldría sin ningún cambio como un plano. En la presencia de aberraciones (como en el caso de un ojo normal) se registran desviaciones del frente de onda ideal. Las aberraciones de frente de onda del ojo se definen entonces como la desviación del actual frente de onda del frente de onda ideal de referencia [Stein *et al.*, 2006].

Los momentos de Zernike han sido frecuentemente utilizados en un sin número de aplicaciones en procesamiento de imágenes. La función de Zernike de orden (m, n)

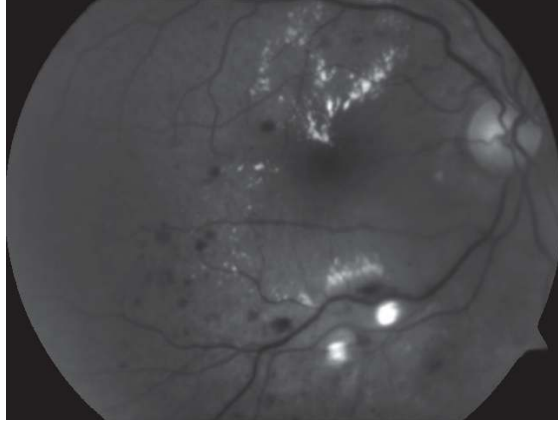


Figura 4.6: Estimación de la imagen de primer plano I_f^0 correspondiente a la imagen con iluminación no-uniforme corregida $I_f^0 = I^0 - I_b^0$.

está definida sobre el círculo unitario como se muestra en la ecuación (4.4) [Liao y Pawlak, 1997].

$$V_{n,m} = R_{m,n}(\rho)e^{jq\theta}, \quad x^2 + y^2 \leq 1, \quad (4.4)$$

donde $\rho = \sqrt{x^2 + y^2}$ es la longitud del vector desde el origen al píxel (x, y) , $\theta = \arctan(y/x)$ es el ángulo entre el vector y el eje x y la función polinomial radial $R_{m,n}$ se muestra en la ecuación (4.5). Esta ecuación presenta 2 parámetros, m y n . El parámetro n representa el orden del polinomio siendo el mayor exponente en la función radial polinomial y está relacionado con el número de picos y valles en un corte meridional de la función, el parámetro m está relacionado con la frecuencia de cambio de la amplitud de la función radial que incrementa, decrementa y cambia de signo entre meridianos. El parámetro n siempre es positivo, el parámetro m varía desde $-n \leq m \leq n$ de dos en dos y ambos parámetros son independientes entre sí.

$$R_{n,m}(\rho) = \sum_{l=0}^{(n-|m|)/2} (-1)^l \frac{(n-l)!}{l! \left(\frac{n+|m|}{2} - l\right)! \left(\frac{n-|m|}{2} - l\right)!} \rho^{n-2l}. \quad (4.5)$$

En la figura 4.7 se puede ver una representación en falso color de los polinomios de Zernike para diferentes valores de m y n . Una imagen $f(x, y)$ puede ser representada por los polinomios de Zernike sobre el disco unitario como se muestra en la ecuación (4.6).

$$f(x, y) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=-n}^n \tau_n A_{n,m} V_{n,m}(x, y) \quad (4.6)$$

donde $n - |m|$ es impar, $\tau_n = \frac{n+1}{\pi}$ es la constante de normalización y $A_{n,m}$ es el momento de Zernike de orden n y frecuencia m dado por la ecuación (4.7).

$$A_{n,m} = \int \int_D f(x, y) V_{(n,m)}^*(x, y) dx dy. \quad (4.7)$$

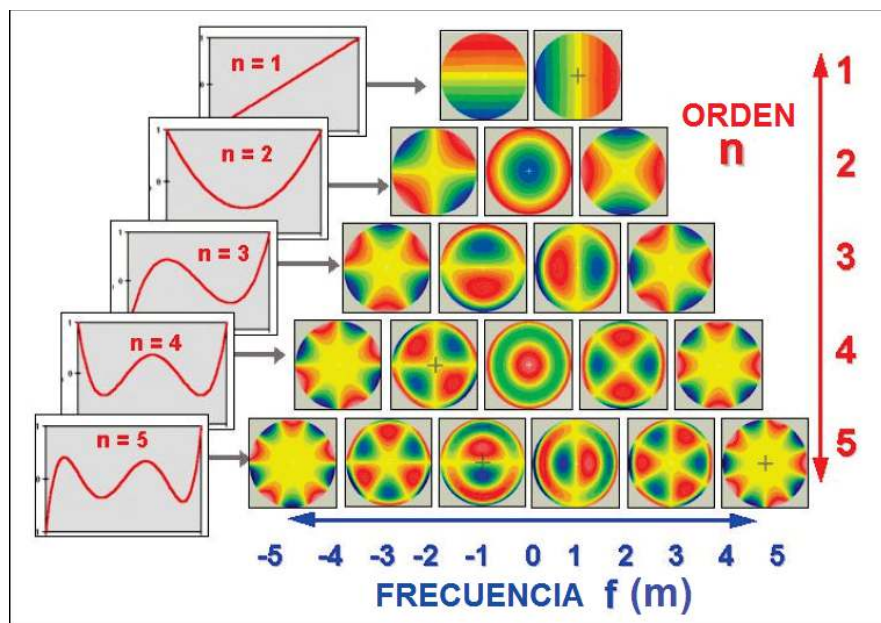


Figura 4.7: Polinomios de Zernike para diferentes parámetros m y n [Tripoli, 2003].

El procedimiento básico del algoritmo de corrección de iluminación no-uniforme usando polinomios de Zernike se muestra en la figura 4.8. La idea fundamental para encontrar el estimado de la imagen de *background* I_b^0 está en hacer una proyección de la imagen de fondo de ojo sobre los polinomios de Zernike o en otras palabras, encontrar un número determinado de momentos de Zernike según la ecuación (4.7) y luego hacer la reconstrucción de la imagen según la ecuación (4.6) basados en la propiedad de ortogonalidad que cumplen los polinomios.

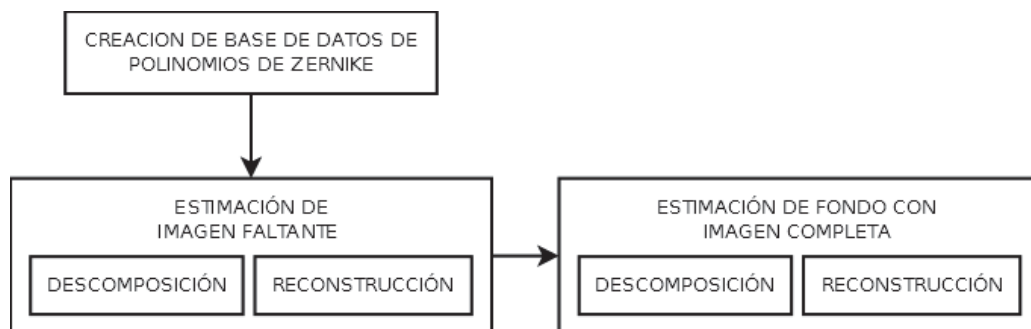


Figura 4.8: Proceso general de corrección de iluminación no-uniforme usando polinomios de Zernike.

Existe una ventaja y una desventaja al hacer la corrección de imágenes de fondo de ojo con polinomios de Zernike, la ventaja es que las imágenes de fondo de ojo son circulares y se ajustan de alguna forma a la definición matemática de los polinomios de Zernike de estar definidos dentro del círculo unitario, por lo tanto ajustamos las coordenadas de la imagen que se analiza para que cumpla esta condición. Por

otro lado, la imagen de fondo de ojo no es completamente redonda sino que tiene dos partes faltantes, las partes superior e inferior del círculo ideal en el cual esta inscrita. Esta característica presenta una desventaja debido a que hay que hacer una estimación lo más aproximada posible de las partes faltantes para obtener una buena representación de la imagen en polinomios de Zernike. Se podría pensar en obviar los segmentos simplemente no tomándolos en cuenta y asignando un valor cero, pero el resultado sería que la estimación de la imagen de *background* I_b^0 presentaría una tendencia a decrementar la luminosidad de las 2 regiones a cero lo cual generaría una imagen de *background* imprecisa.

La solución es crear un estimado de la imagen faltante ajustando un círculo unitario inscrito en la imagen de fondo de ojo, como se muestra en la figura 4.9(a). Este estimado se obtiene, como ya se había dicho, encontrando un número determinado de momentos de Zernike según la ecuación (4.7) y luego hacer una reconstrucción de la imagen usando la ecuación (4.6). Esta estimación del fondo en el círculo unitario inscrito en el círculo se muestra en la figura 4.9(b).

El siguiente paso es hacer una interpolación (en este caso usando el método bicúbico) de la imagen obtenida para hacerla ajustar al tamaño del círculo circunscrito a la imagen de fondo de ojo (círculo de radio mayor en la imagen 4.9(b)). Luego, al sobreponer la imagen de fondo de ojo quedarán los espacios faltantes con esta primera estimación, como se ve en la figura 4.9(c). Ya teniendo una estimación más apropiada de las regiones faltantes se realiza el mismo procedimiento anterior, encontrar un número determinado de momentos de Zernike según la ecuación (4.7) y luego hacer una reconstrucción de la imagen usando la ecuación (4.6) sobre la imagen completa. El resultado se puede ver en la figura 4.9(d).

En el algoritmo 1 se muestra en pseudo-código el algoritmo propuesto para corrección de iluminación usando polinomios de Zernike.

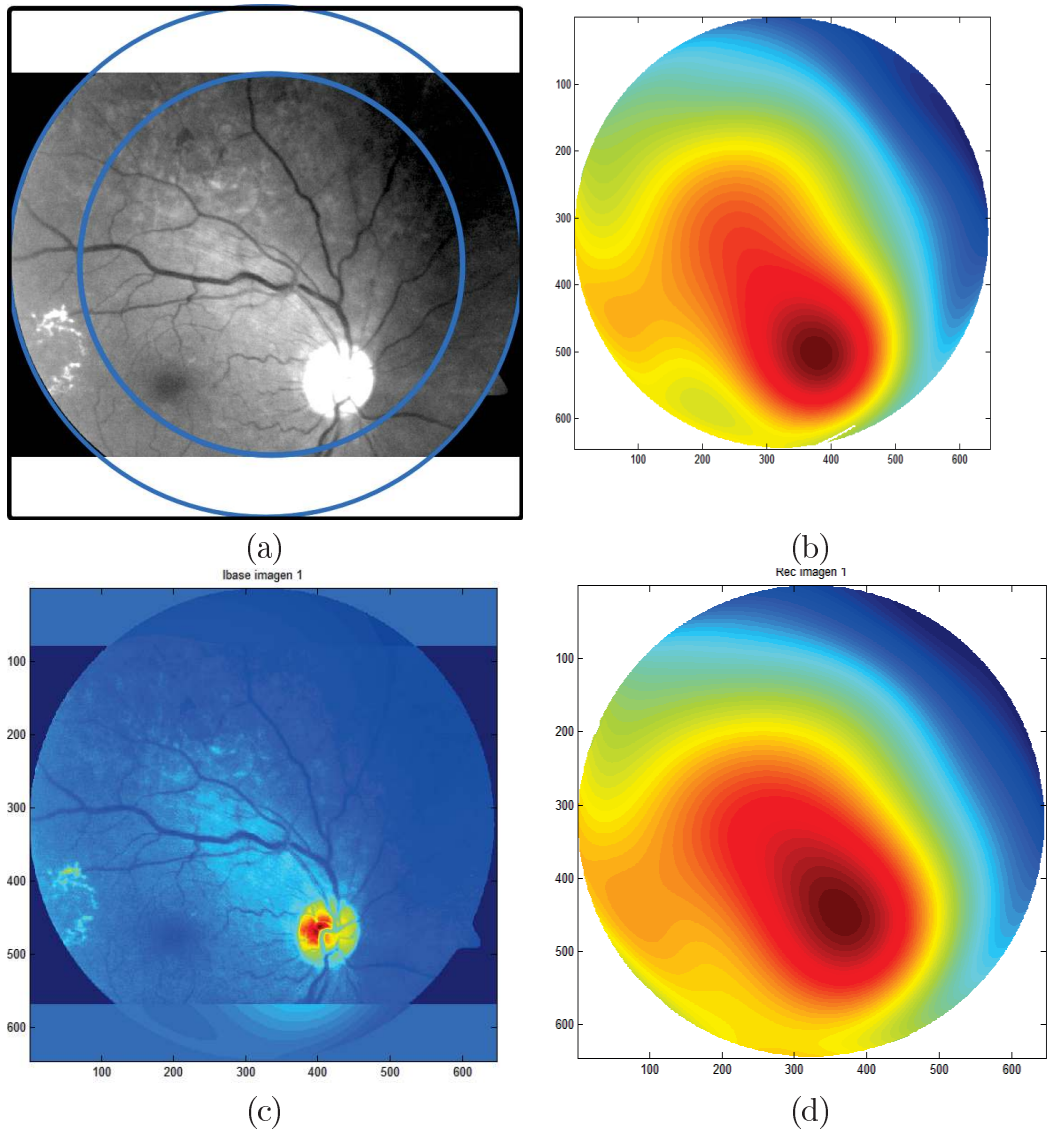


Figura 4.9: (a) Circunferencias circunscrita e inscrita en la imagen de fondo de ojo. (b) Estimación del fondo I_b^0 dentro de la circunferencia inscrita. (c) Imagen de fondo de ojo con las regiones faltantes estimadas superpuestas. (d) Estimación del fondo I_b^0 de la imagen de fondo de ojo completa.

Algoritmo 1 Pseudo-código del algoritmo de corrección de iluminación no-uniforme usando polinomios de Zernike. $I_s(x, y)$ corresponde a la imagen sin corrección de imagen faltante (ver figura 4.9(a)) y $I_c(x, y)$ corresponde a la imagen con la estimación de la parte faltante (ver figura 4.9(c)),

Entrada: Conjunto de polinomios de Zernike para diferentes órdenes y frecuencias.

Entrada: $N \rightarrow$ número de polinomios de Zernike a modelar.

// Estimación de imagen faltante: Cálculo de momentos de Zernike (descomposición). Los momentos de Zernike se calculan sobre el círculo inscrito (interior) de radio unitario en la imagen sin estimación del faltante, ver figura 4.9(a)

1: **para** $i = 1$ hasta N **hacer**

2: $A_i^s = \int \int_D I_s(x, y) V_i^*(x, y) dx dy$

3: **fin para**

// Reconstrucción: Obtener la imagen de fondo I_b^0 basado en los momentos de Zernike calculados $A_{i(n,m)}^s$, ver figura 4.9(b)

4: $I_b^s(x, y) = \sum_{i=1}^N \tau_i A_i^s V_i(x, y)$

5: Interpolar la imagen $I_b^s(x, y)$ para adoptar el tamaño del círculo circunscrito (círculo externo en la figura 4.9(a)) y superponer la imagen original, para obtener la imagen con la estimación de la parte faltante $I_c(x, y)$

// Estimación de la imagen fondo I_b^0 (figura 4.9(d)). Cálculo de momentos de Zernike (descomposición). Los momentos de Zernike se calculan sobre el círculo circunscrito (exterior) de radio unitario en la imagen con estimación del faltante, ver figura 4.9(c)

6: **para** $i = 1$ hasta N **hacer**

7: $A_i^c = \int \int_D I_c(x, y) V_i^*(x, y) dx dy$

8: **fin para**

// Reconstrucción: Obtener la imagen de fondo I_b^0 basado en los momentos de Zernike calculados $A_{i(n,m)}^c$, ver figura 4.9(d)

9: $I_b^0(x, y) = \sum_{i=1}^N \tau_i A_i^c V_i(x, y)$

Capítulo 5

DETECCION DE DISCO OPTICO Y MACULA

El disco óptico aparece en las imágenes de fondo de ojo como una región normalmente más clara que su entorno y representa el nervio óptico. Desde allí emergen las venas y arterias de la retina central que cubren la mayor parte de la retina después de una serie de bifurcaciones. Establecer la posición del disco óptico en las imágenes de fondo de ojo es importante por varias razones. Muchas patologías importantes en la retina pueden tener afectación en el nervio óptico. También, dado que el disco óptico puede ser fácilmente confundido con lesiones como exudados de gran tamaño, su detección es importante para para excluirlo del conjunto de lesiones detectadas en sistemas automáticos. Además, la detección del disco óptico es fundamental para establecer un cuadro de referencia dentro de la imagen de fondo de ojo [Foracchia *et al.*, 2004].

En este capítulo explicaremos la aplicación de dos estrategias diferentes propuestas, la primera usando la morfología de los vasos sanguíneos y la segunda usando el algoritmo de cotejo de plantillas (*template matching*).

5.1. Detección usando morfología de vasos sanguíneos

Esta propuesta de detección se basa en las características morfológicas de la red capilar en la imagen de retina y su patrón de ramificación. Desde el disco óptico se desprenden los principales vasos sanguíneos formando un arco del lado temporal, encerrando el área donde se encuentra la mácula.

Para este propósito se utilizó el algoritmo para detección de vasos sanguíneos RISA (*Retinal Image Multiscale Analysis*) propuesto en [Martinez-Perez *et al.*, 2002, 2007]. Con esta herramienta se segmentaron los vasos sanguíneos de mayor grosor, luego se seleccionó el objeto de mayor área en 8-conectividad y se realizó la búsqueda del centro siguiendo un proceso iterativo sencillo que consistió con encontrar el centro de masa del objeto vaso sanguíneo y eliminar el píxel más lejano usando la distancia

euclidiana como métrica, dentro del conjunto de píxeles del objeto. Al final, el último píxel en ser eliminado se seleccionó como el píxel elegido perteneciente al disco óptico.

En esta primera aproximación, a pesar de que tiene como base un criterio morfológico robusto, los resultados obtenidos no fueron del todo satisfactorios debido a que en la implementación se encontraron varios problemas. El primero es que el centro de masa de la red de vasos sanguíneos no siempre conduce al centro espacial del disco óptico y la segunda es que los resultados de extracción de vasos sanguíneos usando RISA se ven ligeramente afectados en imágenes que poseen una gran cantidad de lesiones (exudados y microaneurismas). En la figura 5.1 se pueden observar dos resultados satisfactorios ((a) y (b)) y dos resultados no-satisfactorios ((c) y (d)). .

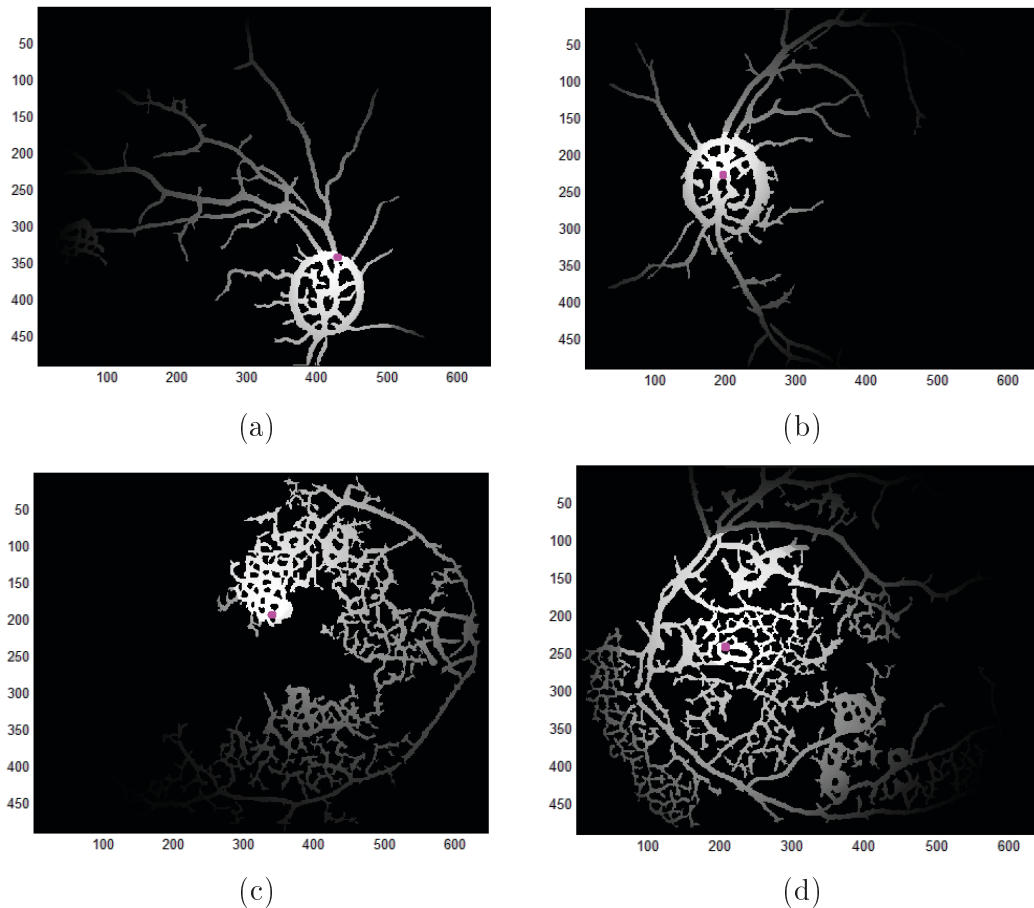


Figura 5.1: Resultados de la localización automática del disco óptico usando la red vascular de la retina. (a) y (b) resultados satisfactorios. (c) y (d) resultados no satisfactorios

5.2. Metodología de detección usando cotejo de plantillas

La estrategia usada en esta metodología es innovadora y simple. Se aplicará un algoritmo de cotejo de plantillas (*template matching*) usando como plantilla no solo la región de disco óptico sino el par «disco óptico - mácula» como una sola estructura. Esta estrategia se basa en el hecho de que el disco óptico y la mácula, a pesar de presentar pequeñas variaciones entre distintos pacientes, se asume en la práctica clínica que sus tamaños y la separación en los mismos es constante. Dentro de la imagen de fondo de ojo, el tamaño y la separación de los mismos podría variar solo si se hace un cambio de cámara de fondo de ojo y se cambia el ángulo de adquisición, lo cual no es nuestro caso.

La idea en general es, a partir de un conjunto de imágenes de entrenamiento que tengan la segmentación manual por parte del experto médico del disco óptico y la mácula, alinear las imágenes y encontrar el patrón (disco óptico-mácula) promedio, que luego se usará para buscarlo en un conjunto de imágenes de clasificación. Esta búsqueda se realizará empleando la correlación como medida de similitud empleando la transformada rápida de Fourier como medio algorítmico para acelerar el proceso de búsqueda.

El resultado estará influenciado por una función de probabilidad espacial que propone que el disco óptico presenta una mayor probabilidad de localización hacia los extremos derecho e izquierdo de la imagen y una menor probabilidad de localización hacia la zona central (horizontal) de la imagen. Esto es debido a que los protocolos de adquisición de imágenes para el tipo de patologías que nos compete establece que la imagen principal de diagnóstico debe ser una imagen de polo posterior en donde se visualicen claramente las principales estructuras (disco óptico, vasos sanguíneos y mácula) estando la mácula hacia el centro de la imagen y el disco óptico hacia los extremos horizontales.

5.2.1. Entrenamiento

El proceso de entrenamiento comienza por obtener los límites (Inferior, Superior, Derecho e Izquierdo) y los centros de masa de cada una de las estructuras (Disco óptico y mácula) así como el punto medio entre los 2 centros de masa en cada una de las imágenes a partir de la segmentación manual o *Ground Truth*. Este punto medio entre los centros de masa (que será llamado en adelante punto de referencia) será usado posteriormente como la referencia en el registro de las imágenes.

Tomando en cuenta que usualmente la mácula aparece por debajo del disco óptico, entre las 2 estructuras se genera un ángulo θ que varía levemente entre diferentes pacientes. Para reducir esa variabilidad, se realizó la rotación de cada imagen sobre el punto de referencia θ grados, de modo que el disco óptico y la mácula resultaron en el mismo nivel vertical (ver figura 5.2).

Haciendo este proceso para cada imagen, se realizó el registro (alineación) de cada una de ellas usando el punto de referencia como punto común y se obtuvo un promedio

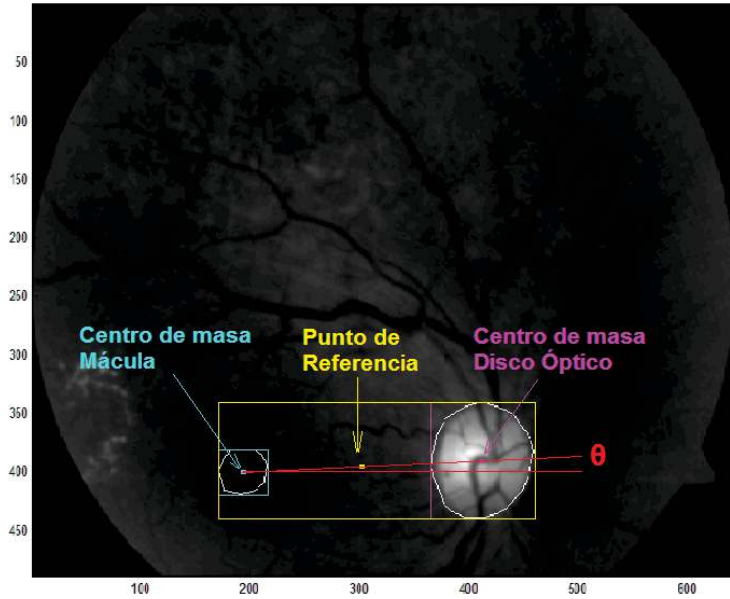


Figura 5.2: Centros de referencia y ángulo de rotación en el proceso de registro de imágenes

de todas las imágenes. El tamaño de la imagen promedio (o imagen patrón) se definió a partir de las coordenadas más externas (de los límites de la segmentación manual) al punto de referencia de todas las imágenes, es decir, se seleccionaron los límites que contuvieran a todos los recuadros disco óptico - mácula en cada imagen, esto se muestra en la figura 5.2.

El resultado de este proceso de registro y obtención de la imagen patrón o *template* se muestra en la figura 5.3(a) en falso color. En la figura 5.3(b) se muestra la distribución de ángulos obtenida de todas las rotaciones. De esta distribución se calcularon los valores medio θ_{mean} y desviación estándar θ_{std} que serán usados en el proceso de búsqueda siguiente.

$$\theta_{mean} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \theta_i, \quad \theta_{std} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (\theta_i - \theta_{mean})^2}. \quad (5.1)$$

En el algoritmo 2 se muestra un pseudo-código del proceso de entrenamiento.

5.2.2. Clasificación

La idea básica del proceso de búsqueda consiste en correlacionar la imagen patrón con la imagen de clasificación, haciendo uso de la transformada rápida de Fourier como medio algorítmico, tanto para un ojo derecho como para un ojo izquierdo y realizar la resta entre las 2, para tres diferentes ángulos lo cual da 6 casos diferentes:

- Imagen patrón normal y en espejo para buscar ojo derecho y ojo izquierdo.

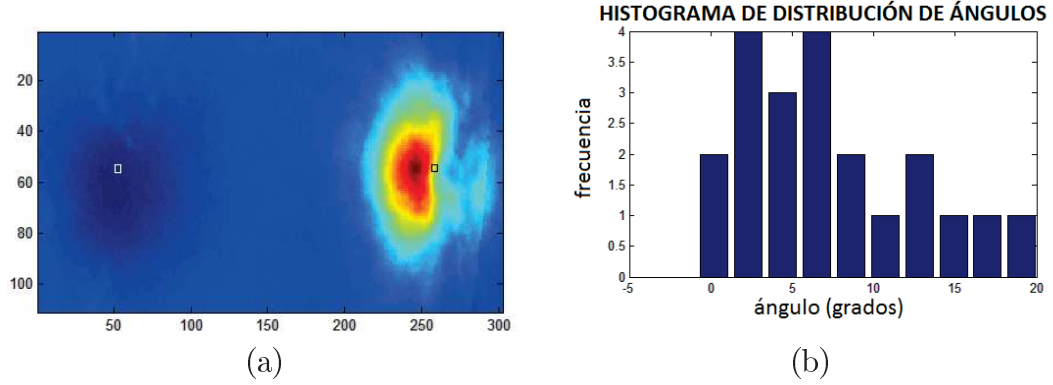


Figura 5.3: (a) Imagen patrón o template resultado del proceso de entrenamiento. Se muestran los centros promedio del disco óptico y mácula y el punto de referencia de registro. (b) Distribución de ángulos de la rotación de imágenes para el registro.

- Tres ángulos diferentes: $\theta_{mean} - \theta_{std}$, θ_{mean} , $\theta_{mean} + \theta_{std}$.

La correlación entre 2 imágenes está definida como:

$$f[m, n] \circ g[m, n] = \sum_{z=-\infty}^{\infty} \sum_{w=-\infty}^{\infty} f[z, w] g^*[m+z, n+w] \quad (5.2)$$

La convolución entre 2 imágenes está definida como:

$$f[m, n] * g[m, n] = \sum_{z=-\infty}^{\infty} \sum_{w=-\infty}^{\infty} f[z, w] g[m-z, n-w] \quad (5.3)$$

la relación entre la correlación y la convolución está dada por:

$$f[m, n] \circ g[m, n] = f[m, n] * g^*[-m, -n] \quad (5.4)$$

y la relación entre la convolución y la transformada de Fourier está dada por el teorema de la convolución:

$$x[n] * g[n] \iff X(e^{jw})G(e^{jw}) \quad (5.5)$$

Dadas 3 imágenes $i[m, n]$ la imagen de búsqueda, $p^d[m, n]$ la imagen patrón de ojo derecho y $p^i[m, n]$ la imagen patrón de ojo izquierdo, y dada una función de rotación espacial $R(i, \theta) = i_\theta$ que aplica una rotación de θ grados respecto al centro de la imagen i , y dadas $\mathbf{I}(jw) = \mathcal{F}\{i[m, n]\}$, donde \mathcal{F} denota la transformada de Fourier, se define la correlación entre las 2 imágenes $i[m, n]$ y $p[m, n]$ como se muestra en la ecuación (5.6).

$$\begin{aligned} i[m, n] \circ R(p[m, n], \theta) &= \sum_{z=-\infty}^{\infty} \sum_{w=-\infty}^{\infty} i[z, w] p_\theta[m+z, n+w] \\ &= i[m, n] * p_\theta^*[-m, -n] \rightarrow \mathcal{F}\{i[m, n]\} \cdot \mathcal{F}\{p_\theta^*[-m, -n]\} \\ &\rightarrow I(jw) \cdot P_\theta^*(jw) \end{aligned}$$

$$(5.6)$$

De esta forma, siendo $\theta_1 = \theta_{mean} - \theta_{std}$, $\theta_2 = \theta_{mean}$ y $\theta_3 = \theta_{mean} + \theta_{std}$ los ángulos correspondientes hallados en el paso anterior, se realizará la búsqueda de la posición más probable de ubicación del disco óptico en las imágenes, como se muestra en la ecuación (5.7).

$$\begin{aligned} Crr_1[m, n] &= (i[m, n] \circ p_{\theta_1}^d[m, n]) - (i[m, n] \circ p_{\theta_1}^i[m, n]) \\ Crr_2[m, n] &= (i[m, n] \circ p_{\theta_2}^d[m, n]) - (i[m, n] \circ p_{\theta_2}^i[m, n]) \\ Crr_3[m, n] &= (i[m, n] \circ p_{\theta_3}^d[m, n]) - (i[m, n] \circ p_{\theta_3}^i[m, n]) \end{aligned} \quad (5.7)$$

El resultado de la correlación para cada uno de los ángulos propuestos se puede interpretar como una función de probabilidad en donde un máximo local/absoluto corresponde con un alto valor de probabilidad de encontrar la imagen patrón en ese punto. Al restar las 2 correlaciones, la interpretación cambia de forma que un máximo local/absoluto corresponde con un alto valor de probabilidad de encontrar la imagen patrón (ojo derecho) en ese punto pero un mínimo local/absoluto corresponde con un alto valor de probabilidad de encontrar la imagen patrón en espejo (ojo izquierdo) en ese punto.

Debido al protocolo de toma de fotografías mencionado en la sección 4.1.1, clínicamente se puede establecer que cuando se toman fotografías del polo posterior existe una mayor probabilidad de encontrar el disco óptico en los extremos horizontales derecho e izquierdo de la imagen siendo menor la probabilidad de encontrarlo hacia el centro horizontal de la imagen, en donde será mayor la probabilidad de encontrar la mácula. Debido a esto se creó una imagen máscara $r[m, n]$ que ponderará el resultado obtenido en la resta de correlaciones haciendo que su valor (absoluto) aumente hacia los extremos horizontales y disminuya hacia el centro, la máscara $r[m, n]$ se muestra en la figura 5.4.

La mayor probabilidad de encontrar un ojo derecho en la posición $[m, n]$ está dada por la ecuación (5.8).

$$[m^d, n^d] = \arg \max_{[m, n]} r[m, n] * Crr_k; k = 1, 2, 3. \quad (5.8)$$

La mayor probabilidad de encontrar un ojo izquierdo en la posición $[m, n]$ está dada por la ecuación (5.9).

$$[m^i, n^i] = \arg \min_{[m, n]} r[m, n] * Crr_k; k = 1, 2, 3 \quad (5.9)$$

y finalmente la elección de búsqueda entre un ojo derecho y un ojo izquierdo estará dada por:

$$[x_{od}, y_{od}] = \begin{cases} [m^d, n^d], & \text{si } |Crr_k[m^d, n^d]| \geq |Crr_k[m^i, n^i]|, \\ [m^i, n^i], & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (5.10)$$

Como paso final, se ajustó el área del disco óptico usando un algoritmo básico de corrimiento de medias (ver sección 3.2.4). En este caso se ajustó una ventana cuadrada

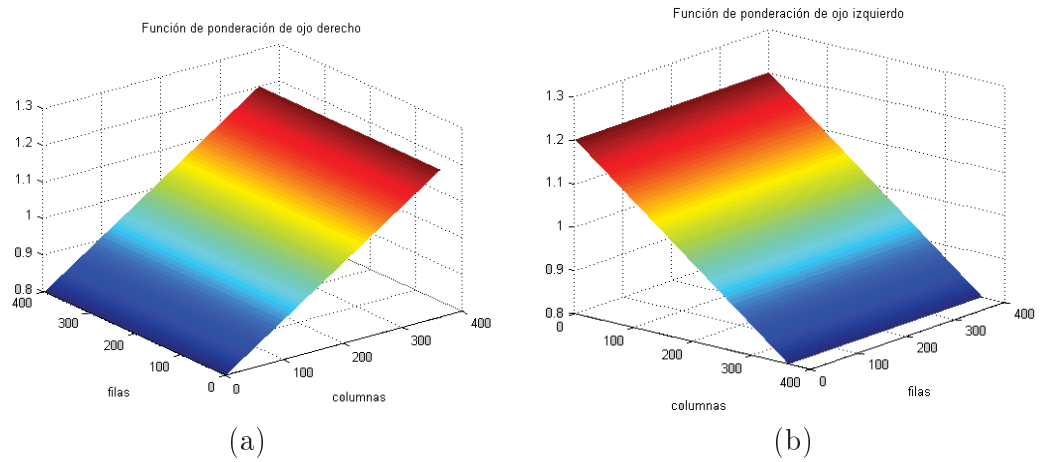


Figura 5.4: Máscara $r[m, n]$ que muestra la ponderación de las probabilidades de encontrar el disco óptico. (a) Ojo derecho. (b) Ojo izquierdo.

de tamaño OD_{radio} inicialmente centrada en el píxel encontrado como perteneciente al disco óptico, donde OD_{radio} representa el valor medio del radio del disco óptico obtenido en el proceso de entrenamiento. Iterativamente, siguiendo el procedimiento de corrimiento de medias, se ajustó la posición del disco óptico hasta quedar cerca del centro real.

En la figura 5.5 se muestra un ejemplo de la detección automática en una imagen que presenta varias regiones que pueden llegar a ser confusas para los algoritmos de localización tradicionales.

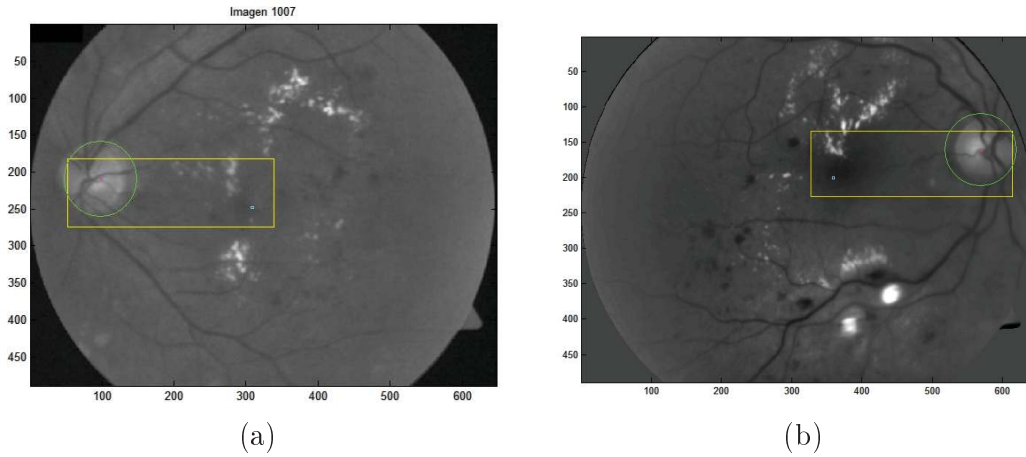


Figura 5.5: Resultados de 2 diferentes imágenes de prueba en donde la detección del disco óptico puede llegar a tener distractores.

Algoritmo 2 Pseudo-código de la fase de entrenamiento en el proceso de detección del disco óptico

Entrada: Conjunto de imágenes de entrenamiento $\{E_1 \dots E_K\}$

Entrada: Conjunto de imágenes segmentadas manualmente por el experto médico $\{GT_1 \dots GT_K\}$

Salida: Imagen patrón I_{patron}

Salida: $[\theta_{mean}, \theta_{std}] \rightarrow$ media y desviación estándar de los ángulos θ_i .

- 1: **para** $i = 1$ **hasta** K **hacer**
 - 2: **si** Disco óptico de E_i está a la izquierda de la mácula de E_i **entonces**
 - 3: $E_i(x, y) = E_i(width - x, y)$ // Hacer el espejo de la imagen de forma que todas las imágenes correspondan a un ojo derecho
 - 4: **fin si**
 - 5: $[w_0, w_1, h_0, h_1]_i \rightarrow$ límites izquierdo, derecho, superior e inferior respectivamente del conjunto disco óptico-mácula .
 - 6: $[centro_i] \rightarrow$ centro geométrico del rectángulo definido por $[w_0, w_1, h_0, h_1]_i$.
 - 7: $[\theta_i] \rightarrow$ ángulo entre el disco óptico y la mácula.
 - 8: Alinear imágenes: Hacer coincidir el centro de I_{patron} con $centro_i$ y sumar.
 - 9: **fin para**
 - 10: $I_{patron} = I_{patron}/K$ // Encontrar el promedio
 - 11: **devolver** $[I_{patron}, media(\{\theta_1 \dots \theta_K\}), desv_est(\{\theta_1 \dots \theta_K\})]$
-

Capítulo 6

SEGMENTACIÓN DE EXUDADOS

En el presente capítulo expondremos dos estrategias diferentes propuestas para la segmentación automática de exudados. La primera basada en el algoritmo de corrimiento de medias (*Mean-Shift*, MS) que fue presentada en el marco de la 4^o Conferencia Internacional en Procesamiento de Imágenes y Comunicaciones llevada a cabo entre el 5 y 7 de septiembre de 2012 en Bydgoszcz, Polonia y la segunda basada en una combinación de aumento de contraste junto con una umbralización.

6.1. Segmentación usando Corrimiento de Medias (*Mean Shift*)

Así como se mostró en la sección 3.2.4, la idea principal del algoritmo es agrupar un conjunto de observaciones en diferentes clases, cada una representada por una moda o cúmulo en el espacio de características. La forma más sencilla se muestra en la ecuación (3.13) pero un estimado mejorado del vector MS puede ser obtenido ponderando cada píxel dentro de la región por una función de confianza de bordes (φ) de modo que los puntos en el espacio de características que se encuentran cerca a un borde (confianza de borde ≈ 1) tienen menos influencia en la determinación del nuevo centro del cúmulo [Hevia-Montiel *et al.*, 2007]. El vector MS modificado que incluye ponderación por confianza de borde se muestra en la ecuación (6.1).

$$M(x) = \frac{1}{\sum (1 - \varphi_i)} \sum_{\mathbf{x}_i \in S_h(x)} (1 - \varphi_i) \mathbf{X}_i - x \quad (6.1)$$

Se usó una métrica euclidiana para controlar la calidad de la segmentación la cual es dependiente de los radios h_s y h_i , que corresponden a los parámetros de resolución en el dominio espacial y de intensidad.

Después de aplicar el procedimiento MS a cada píxel, aquellos puntos que están suficientemente cerca en el dominio conjunto son fusionados para obtener regiones homogéneas en la imagen. El número de cúmulos presente en la imagen se determina automáticamente por el número de modas significativas detectadas.

Después de aplicar la segmentación MS, persisten en la imagen I_{ms} un gran número de regiones (clases o cúmulos) entonces se aplicó un algoritmo de extracción de máximos seguido por un proceso de crecimiento de regiones tomando como semillas los máximos encontrados.

Primero se aplicó un filtro de máximos y mínimos a la imagen segmentada por el procedimiento MS con un tamaño de ventana 7×7 píxeles (este tamaño fue seleccionado de forma heurística) calculando dos imágenes binarias I_{max} e I_{min} obtenidas como el conjunto de píxeles que tienen la misma intensidad en la imagen segmentada por MS y la imagen filtrada de máximos y mínimos respectivamente. Los píxeles correspondientes a las semillas ($I_{semilla}$) para el posterior proceso de crecimiento de regiones fueron seleccionados como aquellos píxeles que pertenecen a la imagen I_{max} , que no pertenecen a la imagen I_{min} y que no pertenecen al disco óptico, así como se muestra en la ecuación (6.2) siendo I_{DO} la imagen máscara correspondiente al disco óptico. En esta primera propuesta de segmentación de exudados se eliminó el disco óptico a mano usando la segmentación manual por parte del experto médico.

$$I_{semilla[x,y]} = I_{max[x,y]} \& (\sim I_{min[x,y]}) \& (\sim I_{DO[x,y]}). \quad (6.2)$$

En el proceso de crecimiento de regiones, cada región con conectividad-8 en la imagen $I_{semilla}$ se tomó como una clase diferente. Se siguió el proceso básico de crecimiento de regiones descrito en la sección 3.2.3, dilatando cada región semilla y evaluando el criterio de uniformidad en un proceso iterativo finalizado en el momento en que el tamaño de la región no cambiara de tamaño. En cada ciclo, cada píxel añadido es comparado con la media de la clase y es aceptado si la distancia no es mayor a un umbral preestablecido (valor empíricamente seleccionado como 10). El criterio de aceptación se muestra en la ecuación (6.3) donde x_i es el píxel añadido y \bar{c}_i es la media actual de la clase. La imagen resultante es dilatada tres veces con un elemento estructural de tamaño 3×3 .

$$|x_i - \bar{c}_i| \leq 10 \quad (6.3)$$

En la figura 6.1 se muestra un resultado de la aplicación del algoritmo propuesto en una imagen de prueba.

6.2. Estrategia de Segmentación Automática de Exudados finalmente utilizada

Esta estrategia de segmentación automática de exudados se llevó a cabo en 2 pasos:

1. Aumento de contraste por medio de un conjunto de operaciones morfológicas *top-hat*.
2. Segmentación de regiones brillantes.

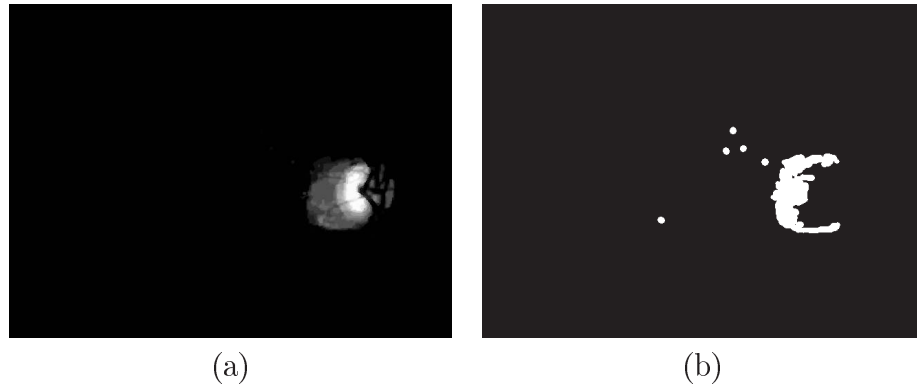


Figura 6.1: Resultado del proceso de segmentación de exudados usando los algoritmos de corrimiento de medias junto con crecimiento de regiones. (a) Imagen original. (b) Resultado de la segmentación.

En la primera parte se realizó un aumento del contraste de la imagen, realzando los elementos brillantes en relación a su entorno de distintos tamaños ayudado por la operación morfológica top-hat.

En morfología matemática, las transformaciones de apertura y cerradura se emplean para eliminar estructuras no deseadas del objeto X y del complemento del mismo. Las operaciones top-hat están diseñadas para recobrar dichas estructuras [Chavez, 2010]. Existen 2 tipos de transformadas top-hat llamadas top-hat blanca y top-hat negro, la primera se define como la diferencia entre la imagen original y su apertura, es decir, $TH_b = f - (f \circ B)(x, y)$ y la segunda se define como la diferencia entre la cerradura y la imagen original, es decir, $TH_n = f - (f \bullet B)(x, y)$, donde f es la imagen de interés, B es el elemento estructural seleccionado, $f \circ B$ corresponde a la apertura de la imagen f por el elemento estructural B y $f \bullet B$ corresponde a la cerradura de la imagen f por el elemento estructural B .

Sobre la imagen corregida en luminosidad I_{corr} (descrita en el capítulo 4.3.2) se aplicó una transformada top-hat blanco con diferentes tamaños de elementos estructurales w , con el fin de resaltar o extraer los elementos brillantes de la imagen de diferentes tamaños. En la figura 6.2 se puede ver un ejemplo de la imagen resultado $I_{corrTHB}^w$ de la operación (escalado para visibilidad) para diferentes tamaños de elemento estructural.

Cada imagen fue escalada entre 0 y 1 y se realizó una suma de las diferentes imágenes en una sola con el fin de ponderar de igual manera las lesiones pequeñas como grandes. Dada la imagen con transformación top-hat blanco con tamaño de elemento estructural w_i y con los niveles de gris normalizados entre 0 y 1, $In_{THB}^w(x, y)$, se define la imagen acumulador como en la ecuación (6.4).

$$A = \sum_W In_{THB}^{w_i}(x, y); w_i \in W = \{2, 5, 10, 20, 50\} \quad (6.4)$$

En la figura 6.3 se muestra un ejemplo de la imagen acumulador para 2 imágenes diferentes.

A partir de la imagen acumulador, se probaron 2 estrategias diferentes para obtener la segmentación de exudados final:

1. Umbral simple basado en la estadística de la imagen.
2. Crecimiento de regiones ponderado por gradiente.

Como primera estrategia se planteó una simple umbralización de la imagen acumulador, tomando el valor de umbral en base a la estadística de la misma. Se calculó la media A_{mean} y desviación estándar A_{std} de la imagen y se tomó el valor de umbral U como el descrito en la ecuación (6.5).

$$U = A_{mean} + k \cdot A_{std} \quad (6.5)$$

donde k es un parámetro variable que definirá la sensibilidad del sistema. En el capítulo 7 se encontrará el valor óptimo de este parámetro haciendo una comparación con un conjunto de valores y encontrando el rendimiento del sistema para cada uno. Como segunda estrategia se planteó un algoritmo de crecimiento de regiones. Se definieron 2 clases, la clase fondo y la clase exudado. Tomando en cuenta que la clase fondo corresponde a una sola región conectada en toda la imagen y la clase exudado se compone de diferentes regiones, se decidió hacer crecer la clase fondo y tomar la clase exudado como el complemento del crecimiento de regiones.

La imagen semilla inicial $I_{semilla}$ se calculó tomando en cuenta la media estadística de los valores de gris de la imagen, de la forma descrita en la ecuación (6.6) dada la imagen original corregida en luminosidad $I_{corr}(x, y)$ y dada la media de la misma I_{corr}^{mean} .

$$I_{semilla}(x, y) = \{i(x, y) | i(x, y) \leq I_{corr}^{mean} \forall i_{x,y} \in I_{corr}(x, y)\}. \quad (6.6)$$

Para el cálculo de la función de pertenencia se tomó en cuenta la imagen de la magnitud del gradiente en cada píxel, determinada a partir de los operadores de derivadas Sobel y fue escalada para variar entre 0.5 y 2. Dadas las clases fondo C_f y exudado C_e , con sus respectivas medias y desviaciones estándar C_f^{mean} , C_f^{std} , C_e^{mean} y C_e^{std} y dada la imagen de magnitud de gradiente I_{grad} , la función de pertenencia a la clase en el proceso iterativo se estableció como se muestra en la ecuación (6.7).

$$I_{corr}(x, y) \in C_f \text{ si } |[I_{corr}(x, y) - C_f^{mean}] \cdot I_{grad}(x, y)| \leq j \cdot C_f^{std}. \quad (6.7)$$

En este caso, la media de la clase fondo C_f^{mean} varió en cada iteración del algoritmo mientras que el valor de la desviación estándar C_f^{std} fue fijo desde el inicio del algoritmo. La configuración propuesta con la ponderación por el gradiente permitió que dentro de regiones homogéneas (bajo gradiente) la clase fondo creciera rápidamente mientras que en regiones donde se aprecia un cambio significativo de intensidad (alto gradiente) la clase fondo no creciera. El valor óptimo del parámetro j se calculó por medio del desempeño completo del sistema y los resultados son presentados en el capítulo 7.

En la figura 6.4 se muestra la imagen original, la semilla inicial, y dos resultados con 2 distintos valores de k para una imagen particular usando el segundo método propuesto de crecimiento de regiones.

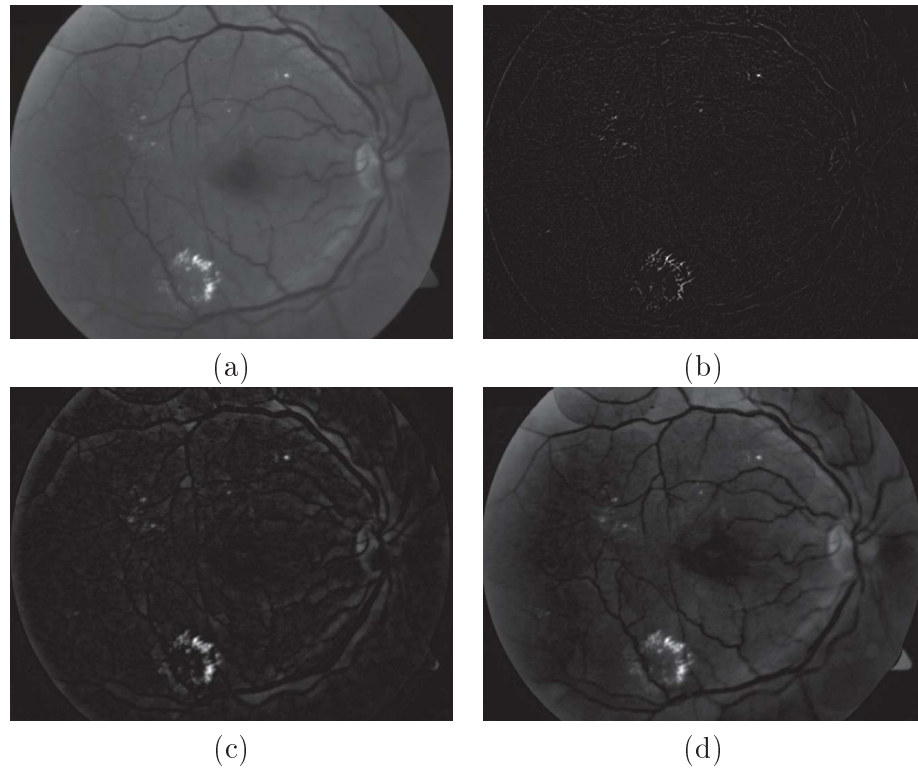


Figura 6.2: Resultado de la aplicación de la transformada *top-hat* blanco sobre la misma imagen con tamaños de elemento estructural diferente. (a) Imagen Original. (b) Transformada *top-hat* con elemento estructural de tamaño 2 píxeles. (c) Transformada *top-hat* con elemento estructural de tamaño 10 píxeles. (d) Transformada *top-hat* con elemento estructural de tamaño 50 píxeles.

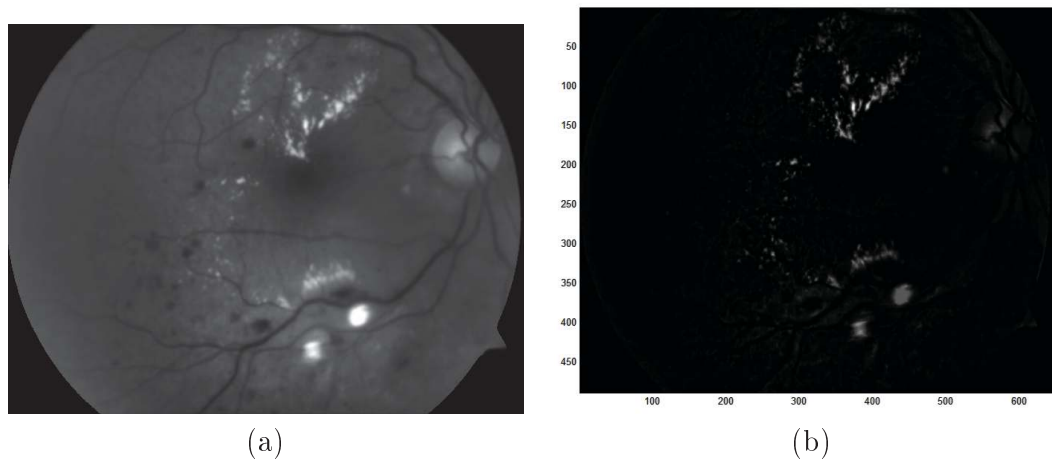


Figura 6.3: Resultado de la imagen acumulador (suma de imágenes con transformada Top-hat blanco para diferentes tamaños de elementos estructurales). (a) Imagen original. (b) Imagen acumulador.

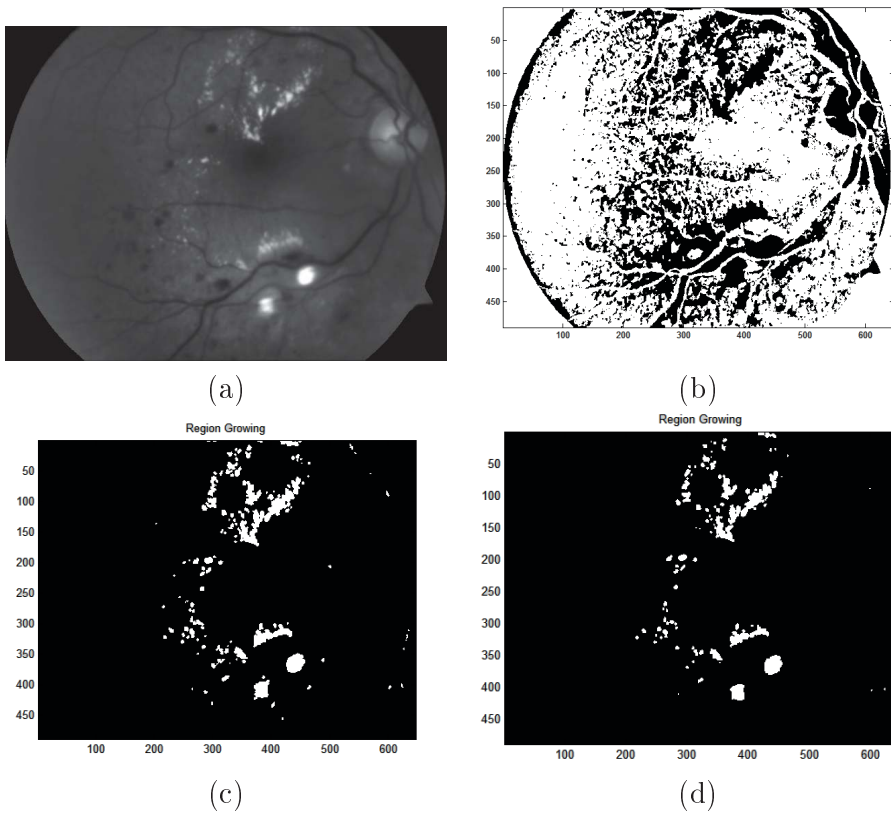


Figura 6.4: Ejemplo de segmentación de exudados usando la estrategia de crecimiento de regiones. (a) Imagen Original. (b) Imagen semilla $I_{semilla}$. (c) Resultado con $k = 3.0$. (d) Resultado con $k = 4.0$

Capítulo 7

RESULTADOS Y VALIDACIÓN

En este capítulo presentaremos los resultados numéricos obtenidos en el sistema propuesto así como la evaluación de los parámetros óptimos en cada fase. En la figura 7.1 podemos observar un diagrama esquemático del proceso general del sistema y las variables o diferentes algoritmos planteados en cada etapa. Es necesario hacer notar que evaluaremos el desempeño de los algoritmos propuestos de corrección de iluminación no-uniforme a partir del resultado obtenido en la segmentación de exudados al final del sistema, por lo tanto en este capítulo presentaremos primero algunos resultados relativos a la base de datos de imágenes creada junto con la herramienta de anotación de imágenes desarrollada y luego la evaluación de cada etapa en orden inverso, es decir, empezando por la evaluación del módulo de segmentación de exudados, luego la evaluación del módulo de disco óptico y mácula y finalizando con la evaluación del módulo de corrección de iluminación no-uniforme.

7.1. Base de datos de imágenes y herramienta de anotación

El proceso de selección y anotación de imágenes estuvo dividido en 2 partes. Primero se seleccionó un conjunto de imágenes de cada tipo de gravedad de retinopatía diabética de acuerdo con la clasificación presentada en la sección 1.1.3. En total se seleccionaron 95 imágenes distribuidas de la siguiente manera:

- Nivel 0: Sin RD: 27 imágenes.
- Nivel 1: RD Leve: 8 imágenes.
- Nivel 2: RD Moderada: 25 imágenes.
- Nivel 3: RD Grave: 12 imágenes.
- Nivel 4: RD Proliferativa: 23 imágenes.

Los criterios de selección de las fotografías en esta etapa fueron:

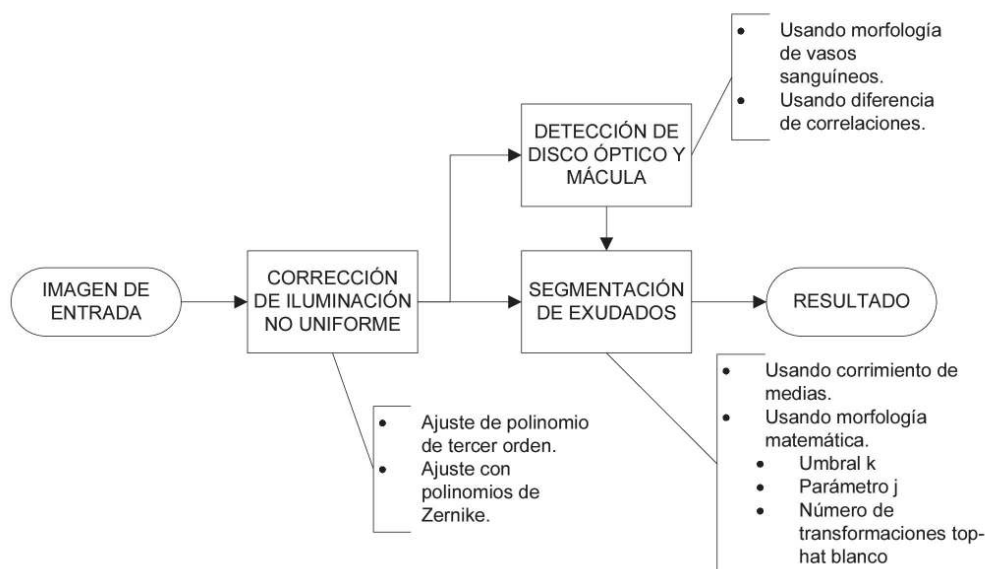


Figura 7.1: Diagrama esquemático del proceso general del sistema de segmentación de exudados.

- Criterios de inclusión: pacientes con retinopatía diabética con un estudio de angiografía con fluoresceína.
- Criterios de no inclusión: pacientes menores de edad, pacientes con incapacidad mental, pacientes con deterioramiento cognitivo.
- Criterios de exclusión: pacientes con fotografías de mala calidad, fotografías de poca calidad, fotografías mal centradas, mala dilatación, opacidad de medios.

De este conjunto de imágenes se seleccionó un subconjunto de 21 imágenes las cuales fueron segmentadas manualmente por un oftalmólogo experto en retina. Los criterios de selección en esta etapa estuvieron más orientados a la conveniencia de presentación de los distintos patrones en las imágenes, en concreto, se seleccionaron imágenes que presentaran un patrón de iluminación no-uniforme junto con la presencia de un número de exudados considerables.

Uno de los aportes significativos del proyecto fue la creación de una herramienta de anotación de imágenes especialmente enfocada al etiquetado de patrones relacionados con retinopatía diabética en imágenes de fondo de ojo. Dicha herramienta fue programada en Matlab usando el *framework* de creación de interfaces gráficas GUIDE (*Graphic User Interface Design Environment*). En la figura 7.2(a) se puede observar la pantalla principal de su interfaz. Esta herramienta cuenta con la posibilidad de anotar 5 tipos diferentes de lesiones y/o estructuras:

- Disco óptico.
- Mácula.

- Microaneurismas.
- Exudados (alta probabilidad y baja probabilidad).
- Arrosariamiento venoso.

Cuenta con la posibilidad de dibujar y borrar anotaciones usando 3 tipos diferentes de formas: usando elipses, polígonos o a mano alzada. Cada lesión la dibuja en la imagen con un color preestablecido y para comodidad del usuario tiene 4 formas de presentar la información en pantalla:

- *Original*: Muestra la imagen original sin ninguna región marcada.
- *Mask*: Muestra las regiones anotadas como una región plana de la lesión/estructura seleccionada en el menú *lesion*.
- *Edges*: Muestra los bordes de las regiones anotadas de la lesión/estructura seleccionada en el menú *lesion*.
- *All*: Muestra todas las regiones anotadas de todas las lesiones/estructuras en el modo *Mask*.

En la figura 7.2(b) se muestra un ejemplo de etiquetado manual de una imagen de fondo de ojo usando todas las herramientas y etiquetando todos los patrones posibles.

7.2. Segmentación de exudados

7.2.1. Corrimiento de Medias

El método de corrimiento de medias como principal algoritmo de segmentación de exudados fue evaluado en una etapa inicial del desarrollo de la presente tesis. En este caso se usó el método polinomial descrito en la sección 4.3.1 como corrección de iluminación no-uniforme. En este punto no se presenta la evaluación realizada con el método de corrección de iluminación no-uniforme usando polinomios de Zernike para el corrimiento de medias debido a que se encontró que el método de Morfología Matemática descrito en la sección (6.2) presentaba un desempeño mucho mayor. Esto se explicará con mayor detalle en el capítulo 8.

El código usado para el algoritmo de corrimiento de medias tiene diferentes parámetros que fueron ajustados de manera heurística a cada imagen para obtener el resultado más apropiado, entre los parámetros están el tamaño de kernel para calcular el gradiente, el factor de mezcla para mapa de confianza, el umbral de magnitud de gradiente, el umbral de fuerza promedio de región, el radio espacial, el radio de intensidad y el número mínimo de píxeles que debe tener una región para no se eliminada. De la misma forma, en la segmentación de máximos se eligieron de manera heurística el tamaño de ventana (7×7) y el valor de umbral de pertenencia

IMAGE	TPR	SPC	IMAGE	TPR	SPC
Im01	0.873	0.980	Im02	0.000	0.998
Im03	0.326	0.990	Im04	0.720	0.982
Im05	0.309	0.970	Im06	0.602	0.993
Im07	0.938	0.930	Im08	0.731	0.981
Im09	0.760	0.997	Im10	0.722	0.988
Im11	0.394	0.989	Im12	0.767	0.995
Im13	0.555	0.991	Im14	0.482	0.992
Im15	0.510	0.984	Im16	0.757	0.959
Im17	0.719	0.961	Im18	0.791	0.972
Im19	0.547	0.975	Im20	0.423	0.971
Im21	0.615	0.978	MEAN	0.597	0.980

Tabla 7.1: Sensibilidad (TPR) y especificidad (SPC) de la detección automática de exudados usando el algoritmo de corrimiento de medias y crecimiento de regiones.

(10) en el algoritmo de crecimiento de regiones.

Bajo estas condiciones se realizó la evaluación numérica comparando las imágenes resultado del algoritmo con las imágenes del estándar de oro. Se calculó la sensibilidad (TPR) y la especificidad (SPC) siguiendo el análisis ROC. En la tabla 7.1 se muestran los resultados para cada imagen. En la figura 7.3 se muestran 3 ejemplos con desempeño mayor, medio y menor junto con sus respectivas imágenes de estándar de oro.

7.2.2. Morfología Matemática

El desempeño del algoritmo de segmentación de exudados propuesto en el capítulo 6 puede variar según la elección de 3 parámetros diferentes:

- Umbral k en la opción de umbralización.
- Parámetro j en la función de membresía de la opción de crecimiento de regiones.
- Número y cantidad de transformaciones top-hat blanco en el cálculo de la imagen acumulador.

Es importante destacar que en esta sección (7.2.2) se aplicó la corrección de iluminación no-uniforme previamente a la segmentación de exudados usando el algoritmo de polinomios de Zernike descrito en la sección 4.3.2 debido a que fue éste el que presentó mejor desempeño, como se detalla más adelante en la sección 7.4. Esto se aplicó para la evaluación de los 3 parámetros listados.

Para el primer caso, se generó un vector con diferentes valores del umbral k , para cada uno se realizó el proceso completo de segmentación de las 21 imágenes usando

UMBRAL k	TPR	SPC	UMBRAL k	TPR	SPC
0.01	0.9988	0.3191	2.3	0.863	0.9662
0.1	0.9975	0.3708	2.4	0.8521	0.9698
0.5	0.9899	0.5959	2.5	0.8439	0.9729
1	0.9661	0.8021	2.6	0.76712	0.98501
1.1	0.9625	0.8299	2.7	0.75193	0.98641
1.2	0.9573	0.8534	2.8	0.74104	0.98763
1.3	0.9493	0.8739	2.9	0.72612	0.98869
1.4	0.9439	0.8908	3	0.71236	0.9869
1.5	0.9325	0.9053	4	0.5898	0.9949
1.6	0.9249	0.9177	5	0.4793	0.9969
1.7	0.9141	0.9283	6	0.3957	0.998
1.8	0.907	0.9372	7	0.3282	0.9986
1.9	0.8991	0.9448	8	0.2766	0.999
2	0.8903	0.9515	9	0.2366	0.9993
2.1	0.8815	0.9571	10	0.1993	0.9995
2.2	0.8736	0.962			

Tabla 7.2: Valores de evaluación del parámetro k en el algoritmo de umbralización usando morfología matemática. El valor óptimo calculado a partir de la distancia al punto de segmentación perfecta en la curva ROC corresponde al umbral 1.6 obteniendo un TPR=0.925, un SPC=0.918 y una distancia de 0.1114. El área bajo la curva fue de 0.9737. Es necesario tener en cuenta que estos resultados se obtuvieron usando una corrección de iluminación no-uniforme usando polinomios de Zernike

dicho umbral y se hizo la evaluación por medio de las curvas ROC, encontrando la sensibilidad (o TPR - *True Positive Rate*) y la especificidad ($SPC = 1 - FPR$, FPR : *False Positive Rate*). Los resultados numéricos se pueden observar en la tabla 7.2 en donde se muestra el valor promedio del resultado de la segmentación de las 21 imágenes y la curva ROC se muestra en la figura 7.4. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.9737 y valor óptimo de $k=1.6$.

Para el segundo caso, en el algoritmo de crecimiento de regiones, se definió de igual manera un vector con diferentes valores para el parámetro j , los resultados numéricos del promedio del resultado de las 21 imágenes para cada valor de j se muestran en la tabla 7.3 y la curva ROC en la figura 7.5. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.9679 con un valor óptimo de $j=2.1$.

Comparando los 2 algoritmos propuestos, el de mejor desempeño fue la umbralización para un parámetro $k = 1.6$ debido a que presentó una menor distancia del punto óptimo al punto de segmentación perfecta en la curva ROC.

En cuanto a las diferentes imágenes de transformación top-hat blanco usadas para obtener la imagen acumulador, de la misma forma que en los parámetros anteriores se varió este parámetro de acuerdo a un vector pre-establecido. Se consideraron transformaciones con elementos estructurales de forma circular de tamaños $t = 2, 5, 10, 20, 50$ pixeles. En la tabla 7.4 se muestran los resultados numéricos de

j	TPR	SPC	j	TPR	SPC
0	0.9945	0.4608	2.6	0.8332	0.9592
0.1	0.9945	0.4608	2.7	0.8197	0.9616
0.2	0.9945	0.4608	2.8	0.8065	0.964
0.3	0.9945	0.4608	2.9	0.794	0.966
0.4	0.9945	0.4608	3	0.7833	0.9679
0.5	0.9945	0.4608	3.1	0.7732	0.9695
0.6	0.9945	0.4608	3.2	0.7593	0.9712
0.7	0.9945	0.4608	3.3	0.7379	0.99
0.8	0.9945	0.4608	3.4	0.7265	0.9908
0.9	0.9945	0.4608	3.5	0.7119	0.9914
1	0.9945	0.4611	3.6	0.7	0.992
1.1	0.9945	0.4651	3.7	0.6872	0.9925
1.2	0.9941	0.4807	3.8	0.6773	0.9929
1.3	0.9935	0.5021	3.9	0.668	0.9933
1.4	0.9924	0.5237	4	0.656	0.9937
1.5	0.9901	0.5676	4.1	0.6413	0.994
1.6	0.9883	0.6066	4.2	0.6301	0.9943
1.7	0.9826	0.6632	4.3	0.6147	0.9946
1.8	0.9699	0.7462	4.4	0.6019	0.9948
1.9	0.9579	0.808	4.5	0.5891	0.9951
2	0.9312	0.8717	4.6	0.5809	0.9953
2.1	0.9061	0.9152	4.7	0.5704	0.9955
2.2	0.8896	0.937	4.8	0.561	0.9957
2.3	0.8765	0.9411	4.9	0.5498	0.9959
2.4	0.8636	0.9444	5	0.5423	0.9961
2.5	0.8521	0.9471			

Tabla 7.3: Valores numéricos en la evaluación del algoritmo de crecimiento de regiones para la segmentación de exudados usando morfología matemática. Se muestra la variación del parámetro j en la función de pertenencia del algoritmo. Se calculó para cada valor del parámetro j el TPR y el SPC . El valor óptimo de j definido como el punto de la menor distancia al punto de segmentación perfecta fue 2.1 con un $TPR = 0.901$, un $SPC = 0.915$ y una distancia de 0.1266. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.9679

Acumulador	TPR	SPC	Dist
2	0.96	0.699	0.3036
2, 5	0.9627	0.8349	0.1692
2, 5, 10	0.9503	0.8885	0.1221
2, 5, 10, 20	0.9249	0.9177	0.1114
2, 5, 10, 20, 50	0.8941	0.937	0.1232
5, 10, 20, 50	0.8305	0.9528	0.176
10, 20, 50	0.7306	0.962	0.2721
20, 50	0.6313	0.9688	0.37
50	0.5591	0.9715	0.4418
5, 10, 20	0.8823	0.9421	0.1312

Tabla 7.4: Evaluación del parámetro correspondiente al conjunto de imágenes con transformación top-hat blanco usadas en el cálculo de la imagen acumulador. En este caso se obtuvo mejor desempeño sumando las imágenes $A = \sum_W In_{THB}^{w_i}(x, y); w_i = 2, 5, 10, 20$. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.9469

la evaluación, la columna Acumulador se refiere al conjunto de imágenes transformadas por diferentes elementos estructurales de los tamaños t , así por ejemplo, el valor 2, 5, 10 indica que en esa prueba se sumaron las imágenes transformadas con la operación top-hat blanco de elementos estructurales de tamaños 2, 5 y 10 píxeles. En la figura 7.6 se muestra la curva ROC correspondiente. Se encontró el valor óptimo en $A = \sum_W In_{THB}^{w_i}(x, y); w_i = 2, 5, 10, 20$

7.3. Detección de disco óptico y mácula

Los dos métodos propuestos de detección de disco óptico entregan al final una posición o un pixel que se estima pertenece al disco óptico verdadero, por lo tanto el mecanismo de evaluación propuesto para los dos algoritmos consiste en evaluar si la ubicación obtenida se encuentra dentro o no de la región definida por el experto médico en la imagen de estándar de oro o *Ground Truth*.

Para el primer algoritmo, usando la morfología de vasos sanguíneos los resultados se pueden observar en la tabla 7.5 donde en la columna «Resultado» un 1 significa que el punto hallado cayó dentro de la región de disco óptico marcada por el experto médico.

En la figura 7.7 podemos observar 3 imágenes que fueron satisfactoria y 3 que no lo fueron. El punto de color violeta indica el resultado final de la detección por parte del sistema.

Para la segunda estrategia de detección, el algoritmo de detección de disco óptico y mácula encuentra la mejor posición y el mejor ángulo de una imagen patrón en la imagen de prueba y encuentra la posición del centro del disco óptico y la mácula que más se ajusta de acuerdo a un criterio de correlación, tal como se explica en

Imagen	Resultado	Imagen	Resultado	Imagen	Resultado
1	0	8	0	15	0
2	1	9	1	16	1
3	1	10	1	17	0
4	1	11	1	18	1
5	1	12	0	19	0
6	1	13	1	20	1
7	0	14	1	21	1
MEDIA	66.6 %				

Tabla 7.5: Resultado de la detección de disco óptico usando la morfología de vasos sanguíneos. Se obtuvo un promedio de éxito en la detección del 66.6 %

el capítulo 5, por tanto el resultado principal del algoritmo de detección de disco óptico y mácula propuesto es un par de coordenadas que representan el centro de las estructuras de interés.

En la tabla 7.6 se presentan los resultados numéricos de detección siguiendo este esquema con valores binarios, 1 indica que el centro de la estructura se encontró dentro del área delimitada por el experto y 0 indica que se encontró por fuera. Cabe resaltar que esta propuesta encuentra al mismo tiempo una posición para el disco óptico y una posición para la mácula, por tanto se presentan los resultados de ambas estructuras.

En la figura 7.8 se muestran los resultados de segmentación de disco óptico y mácula con este algoritmo para 6 imágenes.

De igual manera se evaluó el algoritmo de corrimiento de medias que ajusta con más precisión el área del disco óptico usando evaluación a nivel de pixel de manera similar a como se realizó la evaluación de los algoritmos de segmentación de exudados, comparando la imagen resultado con la imagen segmentada manualmente por el oftalmólogo y obteniendo los valores de sensibilidad (TPR) y especificidad (SPC). En la tabla 7.7 se muestran los resultados para cada imagen así como el valor promedio obtenido y en la figura 7.9 se muestra un ejemplo del resultado final de la segmentación del disco óptico en 3 imágenes diferentes junto con la imagen segmentada por el oftalmólogo respectiva.

7.4. Corrección de iluminación no-uniforme

Se han publicado diversos métodos de corrección de iluminación no-uniforme en imágenes de fondo de ojo, todos con un desempeño aceptable pero en la actualidad no existe un procedimiento claro de evaluación de dichos algoritmos.

La problemática de evaluación se basa en que no existe un estándar de oro o *Ground Truth* con el que podamos comparar las imágenes obtenidas en los sistemas de corrección de iluminación. El escenario ideal consistiría en poder tener la información de color o reflectancia junto con el pigmento local de la retina de un ojo vivo, de forma

Imagen	Disco óptico	Mácula	Imagen	Disco óptico	Mácula
1	1	1	12	1	0
2	1	1	13	1	1
3	1	0	14	1	0
4	1	1	15	1	1
5	1	1	16	1	1
6	1	0	17	1	1
7	1	0	18	1	0
8	1	1	19	1	0
9	1	1	20	1	1
10	1	1	21	1	1
11	1	1	Media	1	0.6666

Tabla 7.6: Resultados numéricos de detección de disco óptico y mácula usando el algoritmo descrito en la sección 5.2. 1 indica que el resultado se encontró dentro del área delimitada por el experto médico y 0 indica que el resultado se encontró por fuera del área delimitada por el experto.

IMAGE	TPR	SPC	IMAGE	TPR	SPC
Im01	0.991	0.992	Im02	0.967	0.994
Im03	1.000	0.992	Im04	0.963	0.993
Im05	0.996	0.992	Im06	0.990	0.993
Im07	1.000	0.989	Im08	0.987	0.990
Im09	0.875	0.991	Im10	0.881	0.987
Im11	0.918	0.994	Im12	0.996	0.993
Im13	0.909	0.994	Im14	0.985	0.992
Im15	0.937	0.992	Im16	0.860	0.990
Im17	0.773	0.989	Im18	0.873	0.989
Im19	0.998	0.989	Im20	0.772	0.998
Im21	0.983	0.996	MEAN	0.936	0.992

Tabla 7.7: Sensibilidad (TPR) y especificidad (SPC) de la detección automática de disco óptico usando la corrección de la posición con corrimiento de medias.

que al tomar una imagen de fondo de ojo se pudiera saber exactamente cual sería el resultado obviando la iluminación no-uniforme, pero este escenario es complicado porque esa información es muy difícil de obtener. Un segundo escenario, no tan preciso como el primero pero igualmente válido, sería tener un modelo computacional en 3D de un ojo humano el cual tuviera modeladas óptica y morfológicamente todas y cada una de las capas y estructuras del ojo con el fin de poder simular cual sería el resultado de enviar un haz de luz uniforme sobre la retina (por ejemplo, usando la técnica de trazado de rayos o *ray tracing*). Con este modelo se podrían generar diferentes tipos de imágenes sintéticas de retina conociendo la imagen ideal sin patrones de iluminación no-uniforme. Al momento de escribir esta tesis no se cuenta con un modelo parecido al descrito.

Una opción de comparación de estos algoritmos es la de generar diferentes patrones de iluminación no-uniforme basado en alguna función matemática en una imagen sintética o *phantom* y comparar la capacidad del algoritmo de ajustarse a ese patrón, pero esta opción tiene varios inconvenientes, primero dependiendo de la función matemática propuesta para la imagen *phantom* podrían no modelarse correctamente todos los factores inmersos en la distorsión de la luz que genera el patrón de iluminación no-uniforme en la realidad, y por otro lado, el resultado de la comparación indicaría exactamente cual algoritmo tiene mejor capacidad de ajustarse a una función matemática dada y no directamente a un patrón real de iluminación no-uniforme.

Por lo tanto se decidió seleccionar como método de evaluación del algoritmo de corrección de iluminación, la comparación con el desempeño final del sistema, es decir, evaluaremos como se comporta el sistema de detección de exudados cambiando el tipo de corrección de iluminación según los algoritmos propuestos. Para este fin se calibró el sistema completo usando el sistema de detección de disco óptico por cotejo de plantillas (ver sección 5.2) y para la detección de exudados se utilizó el algoritmo de umbralización (ver sección 6.2) con umbral $k = 1.6$.

Para el primer método propuesto de corrección de iluminación, los resultados numéricos según el método de evaluación propuesto se muestran en la tabla 7.8 obteniendo un área bajo la curva de 0.9677.

Para el algoritmo de corrección de iluminación no-uniforme usando polinomios de Zernike el resultado numérico se muestra en la tabla 7.2 y su curva ROC se muestra en la figura 7.4. Para este caso, el área bajo la curva fue de 0.9737.

UMBRAL	TPR	SPC	UMBRAL	TPR	SPC
0.01	0.9939	0.4721	2.3	0.7949	0.978
0.1	0.9918	0.5212	2.4	0.7808	0.9805
0.5	0.9758	0.7022	2.5	0.7674	0.9828
1	0.9399	0.8488	2.6	0.7542	0.9846
1.1	0.9306	0.8703	2.7	0.7367	0.9862
1.2	0.9219	0.8886	2.8	0.7212	0.9876
1.3	0.9104	0.903	2.9	0.708	0.9889
1.4	0.8997	0.9166	3	0.6982	0.99
1.5	0.889	0.9286	4	0.571	0.9955
1.6	0.8776	0.9393	5	0.465	0.9975
1.7	0.8677	0.9483	6	0.388	0.9984
1.8	0.8569	0.9559	7	0.3243	0.9989
1.9	0.8449	0.9621	8	0.2774	0.9992
2	0.8337	0.967	9	0.2325	0.9994
2.1	0.8198	0.9715	10	0.1984	0.9996
2.2	0.808	0.975			

Tabla 7.8: Resultados obtenidos por el sistema usando el algoritmo de corrección de iluminación no-uniforme por ajuste de polinomio de tercer grado, detección de disco óptico por cotejo de plantillas, segmentación de exudados por umbralización utilizando el conjunto $\{2, 5, 10, 20\}$ de elementos estructurales para la transformación top-hat blanca. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.9677



Figura 7.2: Herramienta de segmentación desarrollada para obtener las imágenes de estándar de oro (Ground Truth). (a) Vista inicial. (b) Ejemplo de la vista con segmentación de diferentes patrones. Se muestra en verde claro el etiquetado manual del disco óptico con la herramienta de elipse (Ellipse), en amarillo el etiquetado manual de la mácula con la herramienta de polígono (Polygon), en cyan el etiquetado manual de exudados de alta probabilidad con la herramienta de mano alzada (Free Hand), en azul oscuro el etiquetado manual de exudados con baja probabilidad con la herramienta de mano alzada, y finalmente en rosado el etiquetado manual de arrosamiento venoso con la herramienta de polígono.

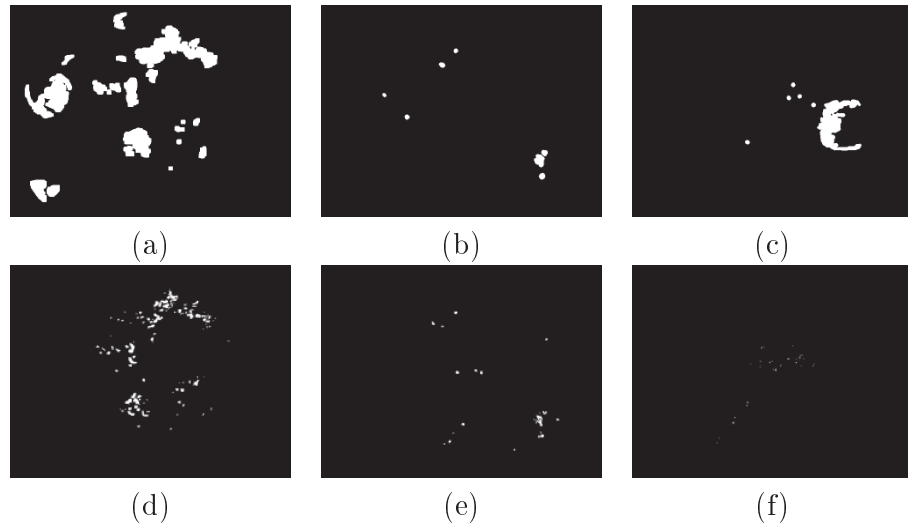


Figura 7.3: Resultado de la segmentación de exudados usando el algoritmo de corrimiento de medias. Se muestran 3 ejemplos con desempeño mayor, medio y menor respectivamente. (a), (b) y (c) son los resultados de la detección para las imágenes Im07, Im13 e Im05 respectivamente. (d), (e) y (f) sus correspondientes imágenes de estándar de oro

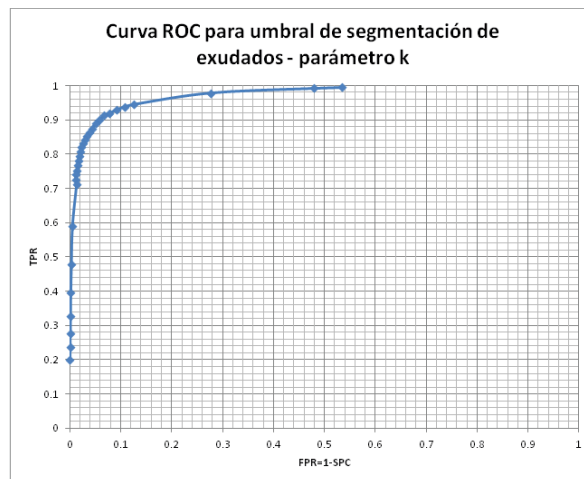


Figura 7.4: Curva ROC para el parámetro k del algoritmo de umbralización

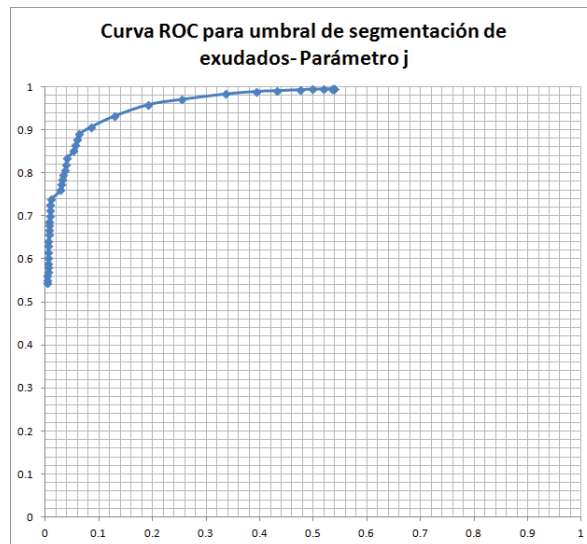


Figura 7.5: Curva ROC para el parámetro j del algoritmo de umbralización

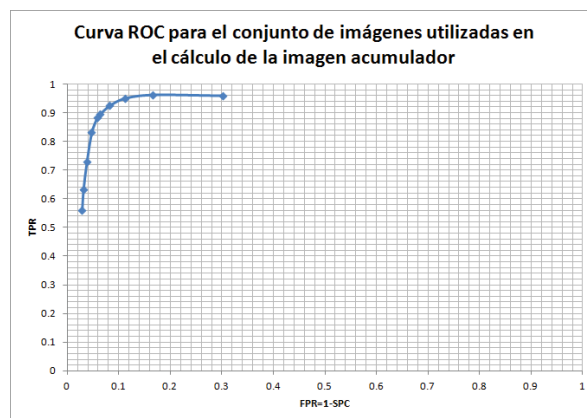


Figura 7.6: Curva ROC para el conjunto de imágenes con transformación top-hat blanco usadas en el cálculo de la imagen acumulador

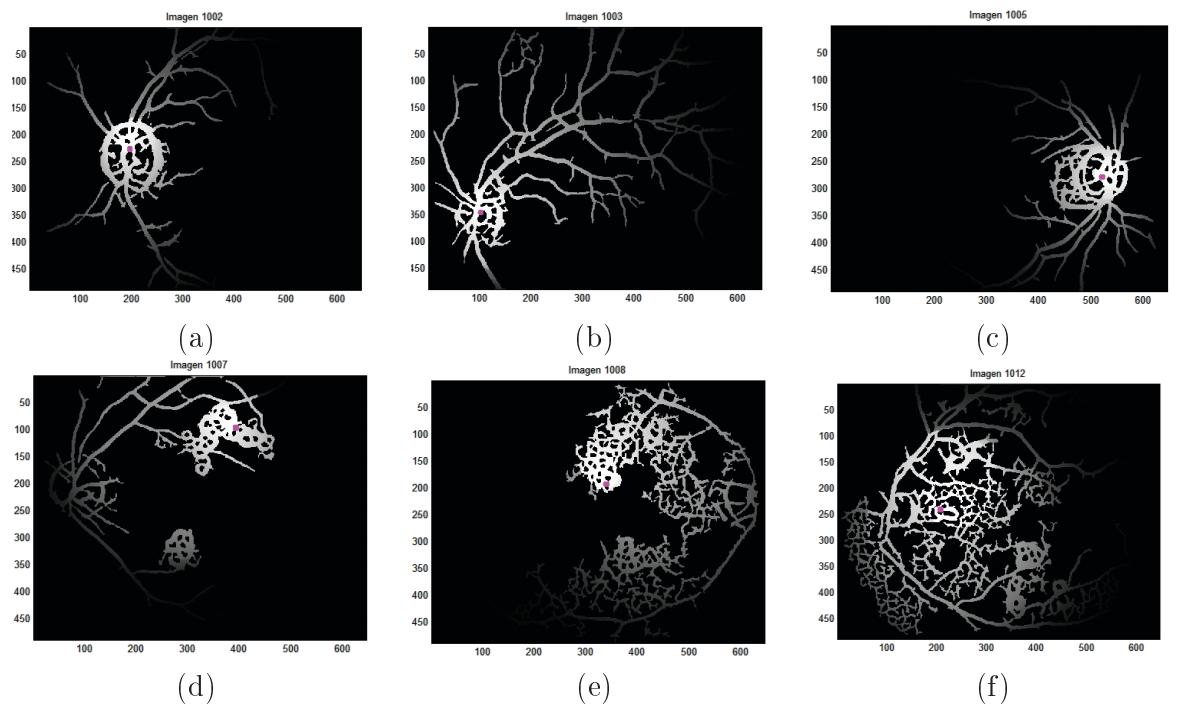


Figura 7.7: Resultados de la detección de disco óptico usando morfología de vasos sanguíneos, el punto violeta indica el resultado de la detección por parte del sistema. (a), (b) y (c) Resultados satisfactorios de las imágenes 02, 03 y 05 respectivamente. (d), (e) y (f) Resultados no satisfactorios para las imágenes 07, 08 y 12 respectivamente.

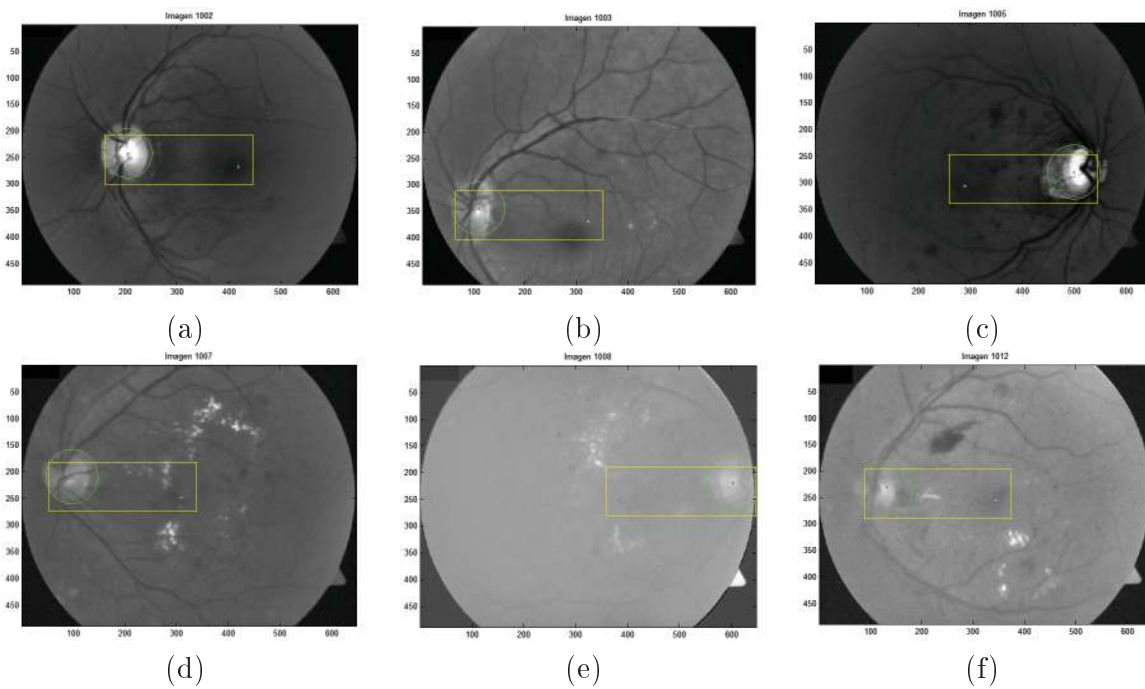


Figura 7.8: Resultados de la detección de disco óptico y mácula usando diferencia de correlaciones, los puntos violeta y verde indican el resultado de la detección por parte del sistema del disco óptico y mácula respectivamente, el círculo verde indica la posición final de ajuste del disco óptico. (a), (b), (c), (d) (e) y (f) Resultados satisfactorios de las imágenes 02, 03, 05, 07, 08 y 12 respectivamente.

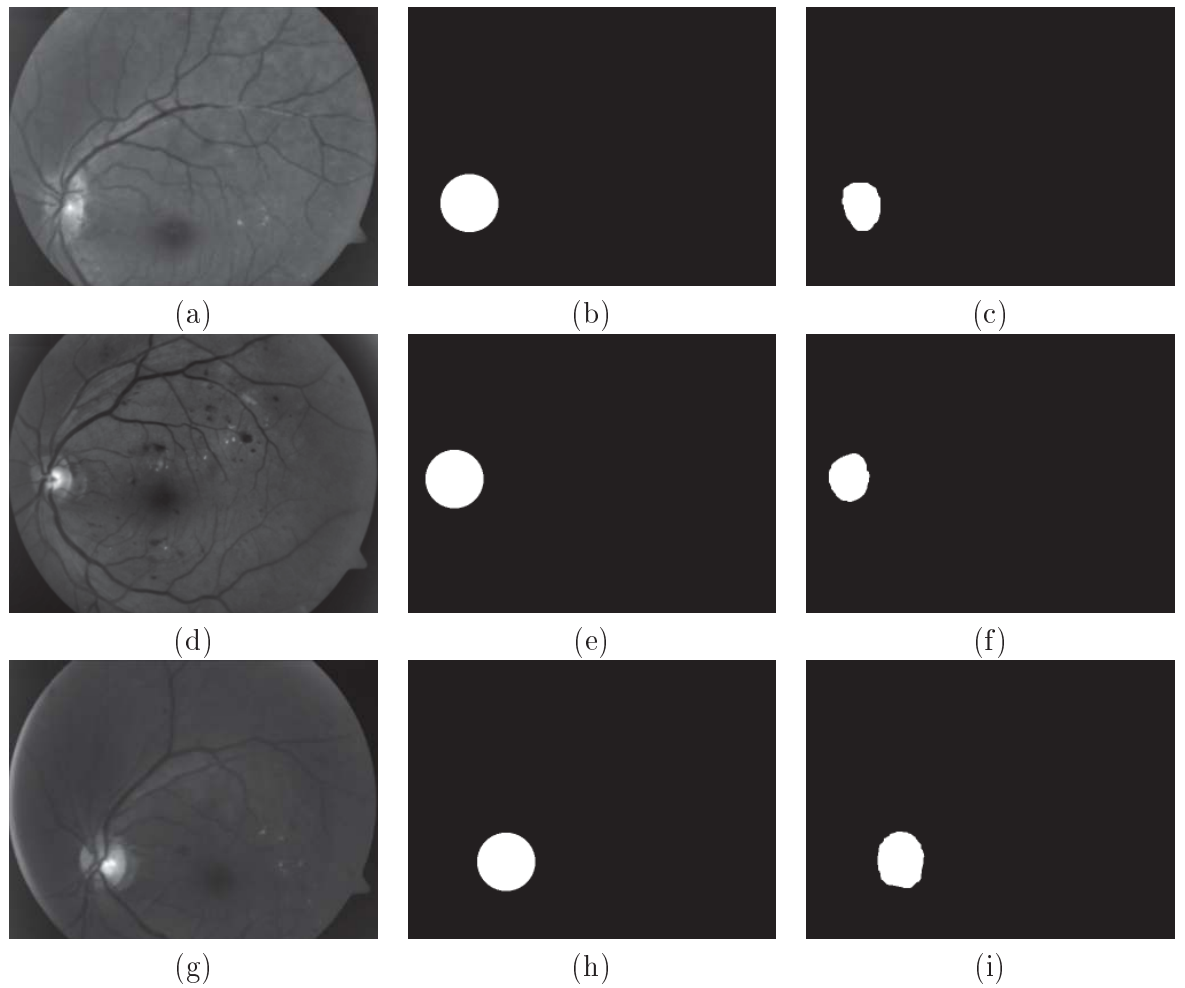


Figura 7.9: Resultados de la detección de disco óptico. Se muestra un comparativo entre la imagen original, el disco óptico obtenido por el algoritmo y el etiquetado manual del disco óptico por el oftalmólogo en 3 diferentes imágenes. (a), (b) y (c) Original, segmentada y estándar de oro respectivamente para la imagen 3. (d), (e) y (f) Original, segmentada y estándar de oro respectivamente para la imagen 15. (g), (h) e (i) Original, segmentada y estándar de oro respectivamente para la imagen 20

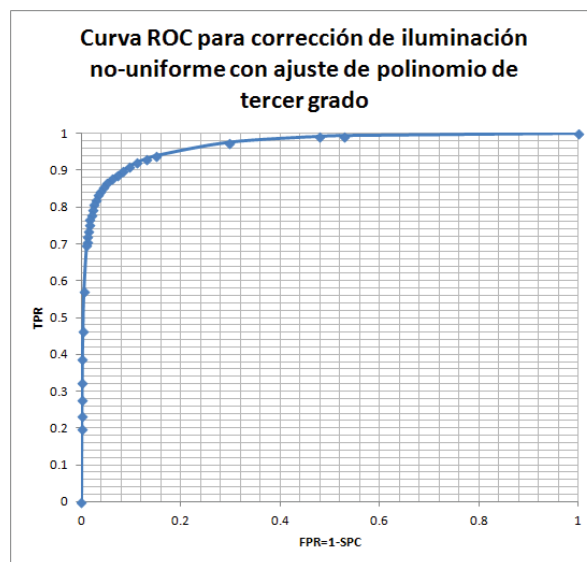


Figura 7.10: Curva ROC para el algoritmo de corrección de iluminación no-uniforme por ajuste de polinomio de tercer grado, detección de disco óptico por cotejo de plantillas, segmentación de exudados por umbralización utilizando el conjunto $\{2, 5, 10, 20\}$ de elementos estructurales para la transformación top-hat blanca.

Capítulo 8

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Este trabajo de tesis presenta una propuesta de solución diferente e innovadora en algunos aspectos con resultados comparables a los algoritmos de mayor desempeño del estado del arte, que mejora considerablemente los resultados obtenidos trabajos de tesis anteriores presentados en el posgrado y que incentivan a seguir haciendo investigación en esta área.

En cuanto a la corrección de iluminación no-uniforme se propusieron dos algoritmos, uno basado en una función matemática genérica y otra basada en todo el proceso físico de adquisición de las imágenes de fondo de ojo. Los resultados de los 2 algoritmos generan imágenes con iluminación corregida que a simple vista tienen buen desempeño pero existen aún dificultades para determinar objetivamente cual produce mejores resultados, como se expone en la sección 7.4. El esquema de evaluación propuesto tiene validez científica pero no es el más óptimo porque se evalúa realmente el mejor algoritmo de corrección de iluminación, no de manera global, sino para el algoritmo de segmentación de exudados propuesto.

La estrategia de corrección basado en polinomios de Zernike representa un gran avance en esta área y debería servir de referencia para futuras publicaciones debido a que esta propuesta presenta, como ninguna planteada con anterioridad, una fuerte relación con todo el proceso físico/óptico de adquisición de imágenes, empezando por la formación del haz en la cámara de fondo de ojo hasta los fenómenos de refracción y reflexión presentes en el cambio de diferentes medios ópticos en el ojo, aunque no de forma analítica, pero sí como un proceso completo de forma abstracta.

En cuanto a la detección del disco óptico se realizó un gran avance proponiendo un algoritmo robusto que encuentra correctamente la posición del disco óptico y logra discernir satisfactoriamente para el 100% de los casos entre ojo derecho y ojo izquierdo. Aunque la mácula no la encuentra en todos los casos (66% de detección) debido que es una región más pequeña que no tiene bordes definidos y en muchos casos no exhibe un contraste adecuado, si logra el algoritmo definir una zona de búsqueda o región de interés más pequeña en la cual se podrían aplicar otros criterios de búsqueda para aumentar la precisión de la detección.

El algoritmo de corrimiento de medias usado para ajustar de forma más exacta los

bordes del disco óptico tiene un buen desempeño ($TPR = 93.6\%$ y $SPC = 99.2\%$). Este algoritmo corrige la posición del disco óptico de manera precisa con un cómputo muy rápido en pocas iteraciones.

Hay que tener en cuenta que por ser un algoritmo de clasificación supervisado funcionará bien siempre y cuando el conjunto de imágenes a procesar sean de la misma naturaleza, es decir, imágenes de polo posterior tomadas con el mismo modelo de cámara y con el mismo ángulo de apertura. En caso de que alguna de estas condiciones variara, se necesitaría realizar de nuevo un proceso de entrenamiento.

Finalmente, en cuanto a la segmentación de exudados, la primera solución propuesta por el algoritmo de corrimiento de medias generó resultados aceptables, que dieron lugar a una publicación pero que presentaba algunos inconvenientes, principalmente el costo computacional del algoritmo y derivado de esto la imposibilidad de optimizar el conjunto completo de parámetros que definen el rendimiento del mismo. El tiempo de procesamiento del algoritmo de corrimiento de medias usado para la segmentación fue variable dependiendo del valor de los parámetros, en promedio entre 10 y 60 min por cada imagen.

La segunda propuesta de segmentación se basa en algoritmos simples y bien conocidos pero que mejoran sensiblemente los resultados obtenidos frente a propuestas publicadas con anterioridad (por ejemplo en [Cardenas *et al.*, 2013]). El aumento de contraste planteado por medio de operaciones morfológicas resalta efectivamente las regiones claras de la imagen lo que permite una mejor segmentación.

Una causa muy importante que degrada la precisión de detección es el hecho de que el pigmento en la retina alrededor del arco principal de vasos sanguíneos en la región temporal se presenta como distractor y es en muchas ocasiones detectado como exudado por el sistema.

Esta etapa de segmentación de exudados es la más sensible a ser mejorada dentro de todo el sistema y la cual debería ser tomada en cuenta para futuros desarrollos e investigaciones. En comparación con la primera estrategia propuesta de corrimiento de medias se obtuvo una mejora en la detección correcta de exudados de un 32.8% y una mejora en el tiempo de procesamiento de aproximadamente 30 min.

Capítulo 9

TRABAJO FUTURO

Los resultados obtenidos en este trabajo de tesis motivan la continuación de esta línea de investigación para obtener sistemas de mayor relevancia.

Las mejoras posibles al sistema en términos algorítmicos son evidentes, de forma que lo contenido en este capítulo es una opinión del autor basado en su experiencia acerca de los posibles cambios que se podrían hacer en el corto, mediano y largo plazo para mejorar el impacto del sistema.

Como primera medida, es completamente necesario desarrollar un esquema de segmentación de lesiones rojas (microaneurismas y hemorragias) ya que son lesiones importantes que pueden entregar información valiosa respecto al grado de avance de retinopatía diabética.

De la misma manera, aunque reconociendo que puede llegar a ser más complicado y que tiene una prevalencia baja, sería igualmente beneficioso contar con un sistema de detección de patrones como arrosariamiento venoso, anomalías microvasculares intraretinianas *IRMA* y neovasos. Con la detección de estos patrones se completaría el catálogo completo de lesiones que se pueden llegar a presentar en el desarrollo de la retinopatía diabética en diferentes pacientes y el diagnóstico que podría entregar el sistema sería más robusto.

En cuanto al módulo de corrección de iluminación, es necesario contar con un medio objetivo de comparación para realizar de manera efectiva la evaluación de los algoritmos de corrección de iluminación propuestos, así como se expone en la sección 7.4.

En cuanto a la detección del disco óptico y la mácula una mejora inmediata sería hacer un ajuste preciso al borde del disco óptico (por ejemplo con un algoritmo de *snakes*) tomando en cuenta que el área delimitada hasta el momento como resultado del sistema se encuentra muy cercana al borde real de la estructura de forma que se alcanzaría un resultado muy preciso y en pocas iteraciones.

Como reflexión final, el propósito máximo en un trabajo de ingeniería debe estar siempre enfocado en obtener un gran impacto positivo para la sociedad en diferentes

ámbitos (económico, social, salubridad, etc), por lo tanto los desarrollos que se planteen a futuro deberían tener en mente la aplicación de este tipo de sistemas a una población específica y la evaluación del sistema debería estar enfocada a la prevención de pérdida de visión debida a retinopatía diabética, al aumento de cobertura en el diagnóstico de la enfermedad en la sociedad junto con la inversión económica de programas de valoración en masa, tan solo por dar un ejemplo.

Bibliografía

- Abràmoff, M. D., Niemeijer, M., Suttorp-Schulten, M. S., Viergever, M. A., Russell, S. R., y van Ginneken, B. (2008). Evaluation of a system for automatic detection of diabetic retinopathy from color fundus photographs in a large population of patients with diabetes. *Diabetes Care*, **31**, 193–198.
- Akita, K. y Kuga, H. (1982). A computer method of understanding ocular fundus images. *Pattern Recognition*, **15/6**, 431–443.
- American Academy of Ophthalmology (2002). International clinical diabetic retinopathy disease severity scale. <http://one.aao.org>.
- Brunelli, R. (2009). *Template Matching Techniques in Computer Vision: Theory and Practice*. John Wiley & Sons.
- Cardenas, J. M., Martinez-Perez, M. E., March, F., y Hevia-Montiel, N. (2013). Mean shift based automatic detection of exudates in retinal images. *Advances in Intelligent Systems and Computing*, **184**, 73–82.
- Chavez, J. L. (2010). *Tratamiento digital de imágenes multispectrales*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Comaniciu, D. y Meer, P. (2002). Mean shift: a robust approach toward feature space analysis. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, **24 No 5**, 603–619.
- Cree, M. J., Olson, J. A., McHardy, K. C., Sharp, P. F., y Forrester, J. V. (1999). The preprocessing of retinal images for the detection of fluorescein leakage. *Physics in Medicine and Biology*, **44**, 29–308.
- Cunha-Vaz, J., editor (2011). *Diabetic Retinopathy*. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- Dougherty, G., editor (2011). *Medical Image Processing, Techniques and applications*. Springer.
- Eswaran, C., Reza, A. W., y Hati, S. (2008). Extraction of the contours of optic disc and exudates based on marker-controlled watershed segmentation. In *International Conference on Computer Science and Information Technology*.

-
- Fauci, A. S. (2008). *Harrison Principios de Medicina Interna*. McGraw-Hill, New York, 17 edition.
- Federación Mexicana de Diabetes, A.C. (2009). Diabetes en números. <http://www.fmdiabetes.org/v3/paginas/estadisticas.php>.
- Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., Ferris, F. L., y Klein, R. (2004). Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*, **27**, 84–87.
- Foracchia, M., Grisan, E., y Ruggeri, A. (2004). Detection of optic disc in retinal images by means of a geometrical model of vessel structure. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **23**, 1189–1195.
- Foracchia, M., Grisan, E., y Ruggeri, A. (2005). Luminosity and contrast normalization in retinal images. *Medical Image Analysis*, **3(9)**, 179–190.
- Fukunaga, K. y Hostetler, L. D. (1975). The estimation of the gradient of a density function, with applications in pattern recognition. *IEEE Transactions on Information Theory*, **IT-21**, 32–40.
- Gan, D. (2006). *Diabetes Atlas*, volume 3. International Diabetes Federation, New York.
- Goldbaum, M. H., Katz, N. P., Chaudhuri, S., Nelson, M., , y Kube, P. (1990). Digital image processing for ocular fundus images. *Ophthalmology Clinics of North America*, **3**.
- Gopal Datt Joshi, J. S. (2008). Colour retinal image enhancement based on domain knowledge. In *Sixth Indian Conference on Computer Vision, Graphics & Image Processing*.
- Graue, E. (2009). *Oftalmología en la práctica de la medicina general*. McGraw-Hill Interamericana Editores, 3ed edition.
- Grisan, E., Giani, A., Ceseracciu, E., y Ruggeri, A. (2006). Model-based illumination correction in retinal images. *Biomedical Imaging: Nano to Macro, 2006. 3rd IEEE International Symposium on*, pages 984 – 987.
- Haniza Yazid, Hamzah Arof, N. M. (2010). Edge sharpening for diabetic retinopathy detection. In *IEEE Conference on Cybernetics and Intelligent Systems (CIS)*.
- Hernández, E. C. (2011). *Análisis digital de imágenes de fondo de ojo para el reconocimiento de patrones debidos a la retinopatía diabética*. Master's thesis, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hevia-Montiel, N., Jiménez-Alaniz, J. R., Medina-Banuelos, V., Yanez-Suárez, O., Rosso, C., Samson, Y., y Baillet, S. (2007). Robust nonparametric segmentation of infarct lesion from diffusion-weighted MR images. In *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS*.

- Hoover, A., Kouznetsova, V., y Goldbaum, M. (2000). Locating blood vessels in retinal images by piecewise threshold probing of a matched filter response. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **19**, 203–210.
- Jaafar, H. F., Nandi, A. K., y Al-Nuaimy, W. (2010). Detection of exudates in retinal images using a pure splitting technique. In *32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS Buenos Aires, Argentina*.
- Jain, A. K. y B.Chandrasekaran (1982). *Handbook of Statistics*, volume 2. North-Holland, Amsterdam.
- Jasjit S. Suri, David L. Wilson, S. L., editor (2005). *Handbook of Biomedical Image Analysis*, volume II:Segmentation Models. Part B. Kluwer Academic / Plenum Publishers.
- Jelinek, H. y Cree, M. J. (2010). *Automated Image Detection of Retinal Pathology*. CRC Press. New York.
- Jiménez-Alaniz, J. R., Medina-Banuelos, V., y Yanez-Suárez, O. (2006). Datadriven brain MRI segmentation supported on edge confidence and a priori tissue information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **25 No 1**, 74–83.
- Kauppi, T., Kalesnykiene, V., Kamarainen, J.-K., Lensu, L., Sorri, I., Pietilä, J., Kälviäinen, H., y Uusitalo, H. (2006). DIARETDB0: Evaluation database and methodology for diabetic retinopathy algorithms. Technical report, Lappeenranta University of Technology.
- Kauppi, T., Kalesnykiene, V., Kamarainen, J.-K., Lensu, L., Sorri, I., Raninen, A., Voutilainen, R., Pietilä, J., Kälviäinen, H., y Uusitalo, H. (2007). DIARETDB1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol. Technical report, Lappeenranta University of Technology, Finland, and University of Kuopio, Finland, and University of Tampere and Perimetria Ltda, Finland.
- Kubecka, L., Jan, J., y Kolar, R. (2010). Retrospective illumination correction of retinal images. *International Journal of Biomedical Imaging*.
- Li, H. y Chutatape, O. (2003). A model-based approach for automated feature extraction in fundus images. In *Proceedings of the ninth IEEE international conference on computer vision*, volume 1, pages 394–9.
- Liao, S. X. y Pawlak, M. (1997). Image analysis with zernike moment descriptors. *Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering. Engineering Innovation: Voyage of Discovery.*, **2**, 700–703.
- Liu, J., Lu, S., Lim, J., Zhang, Z., Meng, T., Wong, D., y Li, H. (2009). Photometric correction of retinal images by polynomial interpolation. In *16th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, pages 3893 – 3896.

-
- Mansoor, A. B., Khan, Z., Khan, A., y Khan, S. A. (2008). Enhancement of exudates for the diagnosis of diabetic retinopathy using fuzzy morphology. In *IEEE International Multitopic Conference, INMIC 2008*.
- Martinez-Perez, M. E., Hughes, A. D., Stanton, A. V., Thom, S. A., Chapman, N., Bharath, A. A., y Parker, K. H. (2002). Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, **49**, 912–917.
- Martinez-Perez, M. E., Hughes, A. D., Thom, S. A., Bharath, A. A., y Parker, K. H. (2007). Segmentation of blood vessels from red-free and fluorescein retinal images. *Medical Image Analysis*, **11**, 47–61.
- Matsui, M., Tashiro, T., y Matsumoto, K. (1973). A study on automatic and quantitative diagnosis of fundus photographs. detection of contour line of retinal blood vessel images on color funds photographs. *Journal of Japanese Ophthalmological Society*, **8**, 907–18.
- Meer, P. y Georgescu, B. (2001). Edge detection with embedded confidence. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, **23**, no. **12**, 1351–1365.
- Melloni, J. L. (2006). *Melloni's Pocket Medical Dictionary*. Parthenon Publishing, New York.
- Mir, H. y Al-Nashash, H. (2011). Assessment of retinopathy severity using digital fundus images. In *Biomedical Engineering (MECBME), 2011 1st Middle East Conference on*.
- Narasimha-Iyer, H., Can, A., Roysam, B., Tanenbaum, H., y Majerovics, A. (2007). Integrated analysis of vascular and nonvascular changes from color retinal fundus image sequences. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, **54**(8), 1436–45.
- National Eye Institute (NEI) (1999). Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS). Technical report, National Eye Institute.
- Niemeijer, M., Abràmoff, M. D., y van Ginneken, B. (2009). Fast detection of the optic disc and fovea in color fundus photographs. *Medical Image Analysis*, **13**, 859–870.
- Niemeijer, M., van Ginneken, B., Cree, M. J., Mizutani, A., Quéllec, G., Sanchez, C. I., Zhang, B., Hornero, R., Lamard, M., Muramatsu, C., Wu, X., Cazuguel, G., You, J., Mayo, A., Li, Q., Hatanaka, Y., Cochener, B., Roux, C., Karray, F., Garcia, M., Fujita, H., y Abramoff, M. D. (2010). Retinopathy online challenge: automatic detection of microaneurysms in digital color fundus photographs. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **29**, 185–195.

- Osareh, A., Mirmehdi, M., Thomas, B., y Markham, R. (2001). Automatic recognition of exudative maculopathy using fuzzy c-means clustering and neural networks. *Proceedings of the Medical Image Understanding Analysis Conference*, **01**, 49–52.
- Osareh, A., Shadgar, B., , y Markham, R. (2009). A computational-intelligence-based approach for detection of exudates in diabetic retinopathy images. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, **13 NO. 4**, 535–545.
- Peli, E. y Peli, T. (1989). Restoration of retinal images obtained through cataracts. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, **8**, 401–406.
- Pereira Delgado, E. (2005). *Nuevas perspectivas en oftalmología: Retinopatía diabética*. Glosa, Laboratorios Esteve.
- Philip, S., Fleming, A. D., Goatman, K. A., Fonseca, S., Mcnamee, P., Scotland, G. S., Prescott, G. J., Sharp, P. F., y Olson, J. A. (2007). The efficacy of automated "disease/no disease" grading for diabetic retinopathy in a systematic screening programme. *The British journal of ophthalmology*, **91**, 1512–1517.
- Pinz, A., Prantl, M., y Datlinger, P. (1998). Mapping the human retina. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **1**, 210–215.
- Qureshi, R. J., Kovacs, L., Harangi, B., Nagy, B., Peto, T., y Hajdu, A. (2012). Combining algorithms for automatic detection of optic disc and macula in fundus images. *Computer vision and image understanding*, **16**, 138–145.
- Royo, S. B. (2006). *Retinopatía Diabética*. Elsevier.
- Rudnicka, A. R. y Birch, J. (2000). *Diabetic Eye Disease: Identification and co-management*. Butterworth Heinemann, New York.
- Saine, P. J. y Tyler, M. E. (2002). *Ophthalmic Photography*. Butterworth-Heinemann.
- Sánchez, C. I., Mayo, A., García, M., López, M. I., y Hornero, R. (2006). Automatic image processing algorithm to detect hard exudates based on mixture models. In *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York City, USA*.
- Shih, F. Y. (2010). *Image Processing and Pattern Recognition: Fundamentals and Techniques*. IEEE PRESS. WILEY.
- Sinthanayothin, C., Boyce, J. F., Cook, H. L., , y H. Williamson, T. (1999). Automated localization of the optic disc, fovea and retinal blood vessels from digital color fundus images. *British Journal of Ophtalmology*, **83**, 231–238.
- Spencer, T., Phillips, R. P., Sharp, P. F., y Forrester, J. V. (1991). Automated detection and quantification of microaneurysms in fluorescein angiograms. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **230**, 36–41.

-
- Staal, J., Abràmoff, M., Niemeijer, M., Viergever, M., y van Ginneken, B. (2004). Ridge based vessel segmentation in color images of the retina. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **23**, 501–509.
- Stein, H. A., Stein, R. M., y Freeman, M. L. (2006). *The Ophthalmic Assistant. A text for Allied and Associated Ophthalmic Personnel*. Elsevier Mosby, 8th edition.
- Szeliski, R. (2011). *Computer Vision Algorithms and Applications*. Springer.
- Tamura, S. y Okamoto, Y. (1988). Zero-crossing interval correction in tracing eye-fundus blood vessels. *Pattern Recognition*, **21/3**, 227–233.
- Techno-Vision Project (2004). MESSIDOR (Méthodes d’Evaluation de Systèmes de Segmentation et d’Indexation Dédiées à l’Ophtalmologie Rétinienne). <http://messidor.crihan.fr>.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, **329**, 977–986.
- Theodoris, S. (2008). *Pattern Recognition*. Elsevier Academic Press, Institute of Space Applications & Remote Sensing, National Observatory of Athens, Greece.
- Tobin, K., Chaum, E., Govindasamy, V., y karnowski, T. (2007). Detection of anatomic structures in human retinal imagery. *IEEE transactions on medical imaging*, **26(12)**, 1729–39.
- Tripoli, N. (2003). The zernike polynomials. OPTIKON - Man and Technology. <http://www.optikon.com>.
- V. Vijaya Kumari, N. Suriyanarayanan, C. S. (2010). Feature extraction for early detection of diabetic retinopathy. In *2010 International Conference on Recent Trends in Information, Telecommunication and Computing*.
- Vovk, U., Pernus, F., y Likar, B. (2007). A review of methods for correction of intensity inhomogeneity in mri. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, **26 NO. 3**, 405–421.
- Walter, T. (2000). *Détection de Pathologies Rétiniennes à Partir d’Images Couleur du Fond d’Œil*. Master’s thesis, Ecole des Mines de Paris, Centre de Morphologie Mathématique.
- Walter, T. y Klein, J. C. (2001). Segmentation of color fundus images of the human retina: Detection of the optic disc and the vascular tree using morphological techniques. In *Proceedings of the second International Symposium: Medical Data Analysis, Madrid, Spain*.

- Walter, T., Klein, J.-C., Massin, P., y Erginay, A. (2002). A contribution of image processing to the diagnosis of diabetic retinopathy—detection of exudates in color fundus images of the human retina. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, **21/10**, 1236–1243.
- Zana, F. (1999). Une approche morphologique pour les détections et bayesienne pour le recalage d'images multimodales: Application aux images rétiniennes. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris, Centre de Morphologie Mathématique. Zana199.
- Zana, F. y Klein, J. (1999). A multi-modal segmentation algorithm of eye fundus images using vessel detection and hough transform. *IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING*, **18**.