

Detección Automática de Microaneurismas en Retinografías para Diagnóstico Precoz de Retinopatía Diabética

F.J. Núñez¹, C. Serrano¹, B. Acha¹, I. Fondón¹, S. Jiménez², P. Alemany²

¹ Dpto. Teoría de la Señal y Comunicaciones, ETSI, Universidad de Sevilla, Sevilla, España, kinube@gmail.com, {cserrano, bacha, irenef}@us.es

² Servicio de Oftalmología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España, soledadjimenez@ono.com

Resumen

En este trabajo presentamos un prototipo de herramienta de detección automática de microaneurismas (MA) en retinografías en color. Este algoritmo evoluciona a partir de trabajos anteriores como la detección de microcalcificaciones en mamografías [1] o la detección de MA en angiografías fluoresceínicas (AF) [2][3]. El método para la detección automática de MA se divide en cinco partes: preprocesado de la retinografía, algoritmo de detección basado en la umbralización del error de predicción lineal en 2D, crecimiento de regiones, selección de características, y clasificación de los candidatos mediante una red neuronal del tipo Fuzzy ARTMAP. En total disponemos de 30 imágenes con 421 MA diagnosticados, de los cuales 101 se han utilizado para la clasificación. El algoritmo detecta correctamente 78 MA, presentando una sensibilidad del 77.23% y una media de 19.25 falsos positivos por imagen.

1. Introducción

1.1. Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) está considerada como una de las enfermedades más graves y extendidas entre la población activa en todo el mundo. Esta enfermedad se desarrolla como una complicación de la *Diabetes Mellitus* (DM) y se ha comprobado que, estadísticamente, afecta al 17% de los pacientes 5 años después de ser diagnosticados diabéticos, y al 97% de éstos 15 años después del diagnóstico [4]. Aunque raramente ocasiona la ceguera total es cierto que, en la mayoría de los casos, el paciente desarrolla una pérdida de visión grave. Por otro lado también deben tenerse en cuenta las previsiones de crecimiento de esta enfermedad a corto plazo. Las previsiones de la OMS para el año 2030 son de 366 millones de diabéticos en todo el mundo, mientras que en Europa se estima que el aumento de la prevalencia sea del 50%. Si a esto le añadimos el hecho de que el coste medio por paciente de diabetes es de 76.328,54 € [5], y que dicho coste está directamente relacionado con las complicaciones que acompañan a esta enfermedad, se hace imprescindible realizar un diagnóstico precoz de la RD para poder tratarla con mayor efectividad, suponiendo un aumento en la calidad de vida del paciente a la vez que disminuye el coste del tratamiento de la enfermedad.

Por otro lado, ha de tenerse en cuenta que los síntomas de la RD en su fase inicial son la aparición de MA en el árbol vascular de la retina. Estas lesiones no son perceptibles para el paciente hasta que la RD evoluciona y aparecen nuevos síntomas, en este caso irreversibles, como el edema macular que provoca visión borrosa,

sombras o incluso ceguera, momento en el que, por lo general, el paciente decide visitar al especialista [6].

Para diagnosticar a tiempo la RD lo ideal sería que todos los pacientes de DM pasasen una revisión periódica, pero esto supondría un coste demasiado elevado en cuanto al tiempo necesario para diagnosticar cada una de las imágenes. Además, en zonas rurales donde solamente existen centros de atención primaria, la falta de especialistas compromete la viabilidad de esta solución [7]. Es por esto que en este trabajo se presenta como alternativa un método que permite realizar un diagnóstico fiable de manera automática.

1.2. Estado del arte

La detección de MA es crítica para realizar un diagnóstico de la RD en su fase inicial. Como ya hemos comentado, la RD es una complicación de DM, enfermedad que afecta a gran parte de la población mundial, y por esto es motivo de numerosas investigaciones encaminadas hacia el objetivo de la detección automática. La mayoría de publicaciones sobre el tema tratan la detección de MA sobre AF, imágenes en escala de grises donde los MA se presentan como puntos aislados de alta intensidad y forma circular. La principal ventaja de las AF es que, al ser una imagen de alto contraste, los MA son detectados fácilmente.

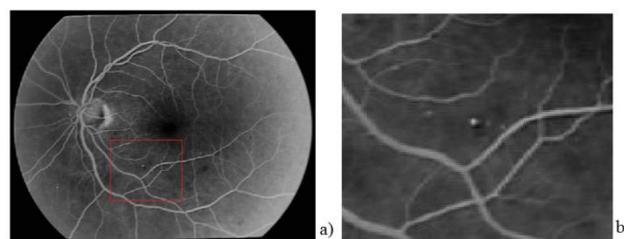


Figura 1. a) Angiografía fluoresceínica. b) Región ampliada de la angiografía con microaneurismas.

En cambio, para realizar esta prueba diagnóstica, es necesaria la inoculación por vía intravenosa de una sustancia que actúe como contraste (fluoresceína o verde de indocianina) que produce efectos secundarios que van desde náuseas y mareos hasta reacciones alérgicas graves tales como edema laríngeo, convulsiones y, en raras ocasiones (1:220.000), puede ocasionar la muerte del paciente [8]. Otra prueba diagnóstica que evita los riesgos de la AF es la retinografía, que consiste en tomar una imagen en color del fondo del ojo a través de la pupila dilatada. Esta técnica no es invasiva, por lo que no

perjudica al paciente, y el diagnóstico se realiza por exploración del canal verde negado de la imagen, donde los microaneurismas aparecen como zonas brillantes aisladas con forma circular, pero con mucho menos contraste que en las AF.

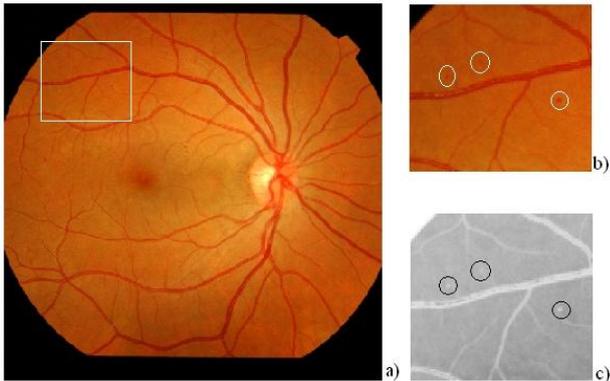


Figura 2. a) Retinografía. b) Región ampliada con MA. c) Canal verde negado de b).

El primer artículo que trata la detección de MA en imágenes en color data del año 1995 [9]. Todo lo publicado anteriormente está basado en AF. En lo concerniente a retinografías, la mayoría de las investigaciones se han desarrollado a partir de algoritmos basados en la transformación *top-hat* [10] para la detección de candidatos. Posteriormente, Spencer et al. [11] propusieron hacer uso de un clasificador para discriminar los verdaderos MA de los falsos. A raíz de esto, varios autores han buscado mejorar los resultados realizando cambios en el preprocesado y en el proceso de clasificación [11] [12]. En 2009 Mizutani et al. [13] utilizan una red neuronal para la clasificación, obteniendo una sensibilidad del 64.8% para el conjunto de MA declarados como visibles, y del 44.9% para el total de los MA, con un promedio de 27.04 falsos positivos (FP) por imagen.

Nuestro trabajo se presenta como la continuación de anteriores investigaciones en el campo de la detección automática [1] [2] [3] y se fundamenta sobre un algoritmo de segmentación por crecimiento de regiones junto con un clasificador basado en una red neuronal, que detallaremos a continuación.

2. Algoritmo de detección automática

El algoritmo puede dividirse en cinco grandes bloques que implementan una serie de funciones cada uno. En primer lugar, se le realiza un preprocesado a la imagen para extraer el canal verde negado, que denotaremos por g_{neg} . En esta fase también se realiza un ajuste de contraste y la extracción del árbol vascular junto con los elementos brillantes (papila y exudados, si los hubiera). Tras el preprocesado tiene lugar el procesado de la imagen, que consta de dos bloques principalmente: un algoritmo de selección de semillas y su posterior validación. Una vez obtenidas las semillas definitivas aplicamos un algoritmo de crecimiento de regiones. Las regiones que resultan son los candidatos a MA. A cada candidato le calculamos catorce características, de las cuales seleccionaremos las

que mejor resultado dan para la posterior clasificación mediante una red neuronal.



Figura 3. Diagrama de flujo del algoritmo.

2.1. Preprocesado

Las retinografías de las que disponemos son imágenes en formato PNG con una resolución de 600x600 píxeles. Tras extraer g_{neg} realizamos un realce de contraste polinómico con corrección de sombras siguiendo los pasos descritos por Walter et al. [14] mejorando el cálculo de la media dinámica de la imagen, ya que, además de los píxeles pertenecientes al árbol vascular, tampoco se tienen en cuenta los píxeles pertenecientes a los elementos brillantes de la imagen. La extracción de estos píxeles se realiza de manera automática mediante la umbralización del histograma. La detección del árbol vascular se realiza mediante la umbralización de la imagen resultante de restar la imagen *top-hat* de la imagen filtrada con un filtro paso de alta [2]. A la imagen con el realce de contraste la denotaremos por $C(g_{neg})$, mientras que a la máscara binaria que incluye al árbol vascular y los elementos brillantes la denotaremos por m_{bin} .

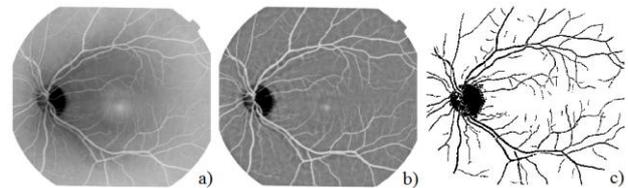


Figura 4. a) Canal verde negado. b) Realce de contraste. c) Máscara binaria.

2.2. Selección y validación de semillas

A continuación procedemos a realizar la selección de semillas sobre la imagen g_{neg} . El método utilizado es un algoritmo de predicción lineal en 2D [1]. Este algoritmo va recorriendo la imagen realizando una predicción del valor de cada píxel en función del valor de los píxeles anteriores. Tras esto calcula la diferencia entre el valor predicho y el valor real del píxel. Si esta diferencia supera un umbral de error de predicción, entonces el píxel se marca como semilla. En nuestro trabajo, el umbral de error de predicción se calcula en función de los valores de los píxeles de una ventana de tamaño 30x30 píxeles centrada en el píxel que está siendo analizado siguiendo las siguientes ecuaciones:

$$U_{err} = \begin{cases} \mu_{err} + 4\sigma_{err}, \mu_w > \mu_w^* + \sigma_w^* \\ \mu_{err} + 3\sigma_{err}, \mu_w^* + \sigma_w^* \geq \mu_w \geq \mu_w^* - \sigma_w^* \\ \mu_{err} + 2\sigma_{err}, \mu_w < \mu_w^* - \sigma_w^* \end{cases}$$

donde U_{err} es el umbral del error de predicción, μ_{err} y σ_{err} son la media y la desviación típica del error medio de predicción en la ventana, μ_w es la intensidad media de los píxeles de la ventana y μ_w^* y σ_w^* son la media y la desviación típica de la intensidad de aquellos píxeles de la ventana que no pertenecen a m_{bin} . Este algoritmo coloca las semillas en los píxeles donde se producen cambios bruscos de intensidad, es decir, en los bordes de MA y del árbol vascular. Tras esto, eliminamos aquellas semillas que caen dentro de la m_{bin} . Para el crecimiento de regiones es conveniente que la semilla esté situada en el centro de la lesión, así que posteriormente recolocamos las semillas en el píxel de mayor valor de una ventana de 5x5 píxeles centrada en la semilla detectada y volvemos a eliminar las que pertenecen a la m_{bin} . Con las semillas restantes iniciamos un proceso de validación basado en el cálculo del *Tail Ratio* (TR) [1]. El TR se define en la siguiente ecuación:

$$TR(s_i) = \frac{\max[W(s_i)] - M[W(s_i)]}{M[W(s_i)] - \min[W(s_i)]}$$

donde s_i son las semillas que queremos validar, $W(s_i)$ es una ventana centrada en s_i cuyo tamaño va creciendo desde 1x1 hasta 21x21 píxeles y $M(W(s_i))$ es la mediana de los píxeles de la ventana. El funcionamiento es el siguiente: para cada s_i se calcula el valor del TR de la ventana. Mientras que el TR sea menor que cierto umbral, se incrementa el tamaño de la ventana y se vuelve a calcular el TR. Si se alcanza el tamaño máximo y no se ha superado el umbral, la semilla se rechaza, si el valor del TR supera el umbral establecido, la semilla se considera válida. El umbral se establece empíricamente en 1.5 de forma que no se rechacen semillas colocadas en los MA.

2.3. Crecimiento de regiones

Una vez tenemos las semillas definitivas procedemos a realizar un crecimiento de regiones a partir de cada una de ellas. El crecimiento se realiza sobre la imagen $C(g_{neg})$. Un parámetro importante en este paso es el del tamaño máximo de la región crecida. Para las imágenes de nuestra base de datos hemos establecido este tamaño máximo en 30 píxeles, ya que no hay ningún MA que supere dicho tamaño. Cada píxel perteneciente a la región intenta crecer siguiendo las siguientes pautas: que la diferencia de intensidad entre el píxel de la región y el píxel bajo estudio sea menor que un umbral de comparación, que el píxel bajo estudio no se haya añadido anteriormente, y que el tamaño de la región no supere el tamaño máximo establecido. El umbral de comparación se ha establecido de manera empírica en 1, es decir, solo se añaden píxeles cuyo valor de intensidad sea igual o un nivel de gris inferior al del píxel de la región. Todas las regiones que superan el tamaño máximo son rechazadas.

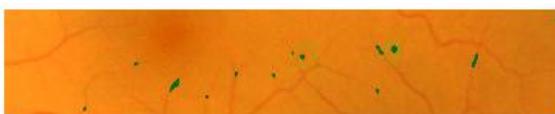


Figura 5. Regiones crecidas sobre la imagen original.

2.4. Cálculo y selección de características.

Como los MA son zonas circulares aisladas con un valor alto de intensidad, hemos calculado en cada región un conjunto de características que incluyen aspectos tanto morfológicos como cromáticos de los píxeles que la conforman. En total son catorce, cuatro morfológicas, cinco tomadas sobre la imagen g_{neg} y cinco sobre $C(g_{neg})$. Las morfológicas son:

- (1) *Superficie* (S_i): es el número de píxeles pertenecientes a la región i .
- (2) *Perímetro* (P_i): número de píxeles situados en el borde de la región i .
- (3) *Relación de aspecto*: resulta de dividir el eje mayor de la región entre el eje menor.
- (4) *Circularidad* (C_i): nos da información acerca de la forma de la región i . Se define como:

$$C_i = \frac{P_i^2}{4\pi S_i}$$

Las cinco tomadas sobre g_{neg} son las siguientes:

- (5) *Intensidad A* (I_i^A): es la suma de las intensidades de los píxeles de la región i . Recordemos que estamos trabajando sobre el plano g_{neg} .
- (6) *Intensidad media A* (I_i^A): es la intensidad promedio de la región i , calculada como $I_i^A = I_i^A / S_i$.
- (7) *Intensidad normalizada A* ($\langle I_i^A \rangle$):

$$\langle I_i^A \rangle = \frac{I_i^A - \mu^A}{\sigma^A}$$

- (8) *Correlación con gaussiana A*: nos informa acerca del parecido de la región i con un elemento estructural gaussiano del mismo tamaño que la región i .
- (9) *Contraste A*: mide la diferencia entre la media de la región i y la media de los píxeles adyacentes a ella.

Las cinco características restantes se calculan sobre la imagen $C(g_{neg})$, y son: (10) *Intensidad B*, (11) *Intensidad media B*, (12) *Intensidad normalizada B*, (13) *correlación con gaussiana B* y (14) *Contraste B*. Se definen como (5), (6), (7), (8) y (9).

Una vez calculadas, creamos una matriz normalizada con las características de todos los candidatos de forma que cada característica tome valores entre 0 y 1. Esto es necesario para el correcto funcionamiento del clasificador. Entonces procedemos a seleccionar las características que optimizan la clasificación usando los métodos de selección secuencial hacia delante (SFS) y eliminación secuencial hacia atrás (SBE), realizando una validación cruzada de cada método con 18 de las 30 imágenes divididas en cuatro subconjuntos de entrenamiento y clasificación. De esta forma hemos comprobado que las características que mejor resultado dan son: (14), (8), (11), (1), (4) y (9). Las hemos obtenido mediante SBE, y presentan una sensibilidad media del 77,44%, con un máximo en el cuarto subconjunto de

entrenamiento del 83.87% con una tasa de aciertos del 92.66%.

2.5. Clasificación de candidatos

Para realizar la clasificación hacemos uso de una red neuronal del tipo *Fuzzy ARTMAP* [15]. La clasificación se realiza en dos pasos, primero se entrena la red con las características de un subconjunto de candidatos, indicando la clase a la que pertenecen (en este caso solo tenemos dos clases: MA o no MA), y posteriormente se procede a clasificar los restantes. Para la etapa de clasificación hemos procesado las 12 imágenes restantes del total de 30 imágenes conteniendo un total de 3377 regiones, de las cuales 93 son MA y 3284 no.

3. Resultados

Antes de realizar la clasificación el algoritmo de detección automática segmenta un total de 8724 regiones, de las cuales 362 son MA y 8361 no lo son, dejando sin detectar 59 MA. De éstos, 52 son MA de muy bajo contraste, por lo que el algoritmo de predicción no los detecta, mientras que los otros 7 aparecen unidos al árbol vascular, por lo que el crecimiento de regiones los descarta al superar el tamaño máximo.

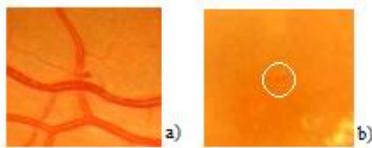


Figura 6. a) MA unido al árbol vascular. b) MA de bajo contraste

Las 12 imágenes utilizadas para la clasificación contienen un total de 101 MA diagnosticados. Se han detectado correctamente un total de 78 MA, presentando una sensibilidad del 77.23% y una tasa de 19.25 FP por imagen. El valor predictivo positivo (VPP) es del 25.24%.

Tabla 1. Resultados tras la clasificación

| | MA | Detectados | FP |
|------------|------|------------|-------|
| Totales | 101 | 78 | 231 |
| Por imagen | 8.42 | 6.5 | 19.25 |

4. Conclusiones

Hemos desarrollado un prototipo de herramienta de detección automática de MA que se presenta como una alternativa eficaz para el diagnóstico precoz de la RD, especialmente útil en los centros de atención primaria y en zonas rurales donde hay escasez de especialistas.

El trabajo futuro estará centrado en el aumento de la sensibilidad y, sobre todo, la disminución de la tasa de FP, lo cual se confía conseguir con un postprocesamiento adecuado.

Agradecimientos

Este proyecto ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, España (ETES PI07/90379 y PI07/90373).

Referencias

- [1] Acha, B., Serrano, C., Rangayyan, R.M., Desautels, J.E.L. (2009). Detection of microcalcifications in mammograms using error of prediction and statistical measures. *Journal of Electronic Imaging*, 18(1), 013011(1)-013011(10).
- [2] Acha, B., Serrano, C. (2003). Automatic detection of microaneurysms in retinal angiograms. *CARS 2003*, 1328
- [3] Serrano, C., Acha, B., Revuelto, S. (2004) 2D Adaptive Filtering and Region Growing Algorithm for the Detection of Microaneurysms in Retinal Angiographies. *SPIE Int Symp on Medical Imaging*, 1924-1931.
- [4] Klein, R., Klein, B. E. K., & Moss, S. E. (1987). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. VI. retinal photocoagulation +a. *Ophthalmology*, 94(7), 747-753.
- [5] Carnero, R. (2008). Los costes de la diabetes, directamente relacionados con la existencia de complicaciones. *Revista de economía de la salud*, 7(2), 83-87
- [6] Uriegas, J. S. (2007). Relationship between the chief complaint and the stages of diabetic retinopathy. [Relación entre motivo de consulta y estadios de retinopatía diabética] *Revista Mexicana De Oftalmología*, 81(2), 78-81.
- [7] Jelinek, H. J., Cree, M. J., Worsley, D., Luckie, A., & Nixon, P. (2006). An automated microaneurysm detector as a tool for identification of diabetic retinopathy in rural optometric practice. *Clinical & Experimental Optometry: Journal of the Australian Optometrical Association*, 89(5), 299-305.
- [8] Yannuzzi, L. A., Rohrer, K. T., & Tindel, L. J. (1986). Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 93(5), 611-617.
- [9] Øien, G.E., Osnes, P. (1995). Diabetic retinopathy: automatic detection of early symptoms from retinal images. In: *Proc. Norwegian Signal. Processing Symposium*, September, 135-140.
- [10] Laÿ, B., (1983). Analyse automatique des images angiofluorographiques au cours de la rétinopathie diabétique. Ph.D. Thesis, Centre of Mathematical Morphology, Paris School of Mines, June.
- [11] Spencer, T., Olson, J.A., McHardy, K.C., Sharp, P.F., Forrester, J.V. (1996). An image processing strategy for the segmentation and quantification of microaneurysms in fluorescein angiograms of the ocular fundus. *Computers in Biomedical Research* 29, 284-302.
- [12] Mendonça, A.M., Campilho, A.J., Nunes, J.M. (1999). Automatic segmentation of microaneurysms in retinal angiograms of diabetic patients. In: *Proc. IEEE Int. Conf. of Image Analysis Applications (ICIAP 99)*, 728-733.
- [13] Mizutani, A., Muramatsu, C., Hatanaka, Y., Suemori, S., Hara, T., & Fujita, H. (2009). Automated microaneurysm detection method based on double-ring filter in retinal fundus images. *Proceedings of the SPIE*, Volume 7260, 72601N-72601N-8.
- [14] Walter, T., Massin, P., Erginay, A., Ordonez, R., Jeulin, C., & Klein, J. (2007). Automatic detection of microaneurysms in color fundus images. *Medical Image Analysis*, 11(6), 555-566.
- [15] Carpenter A. (1992). Fuzzy ARTMAP: A Neural Network Architecture for Incremental Supervised Learning of Analog Multidimensional Maps. *IEEE Trans. on Neural Networks*, 3(5), 698-713.