

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea

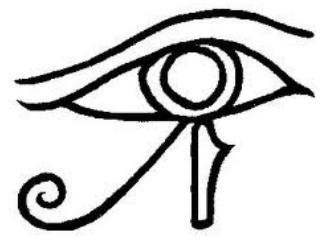
The seal of the University of Padua is a large, circular emblem in a reddish-pink color. It features a central figure, likely a personification of Justice or Liberty, holding a scale and a sword. The figure is surrounded by a circular border containing the Latin text 'UNIVERSITAS • STUDIUM • PADOVENSE'. The seal is semi-transparent and serves as a background for the title text.

CONFRONTO TRA DIVERSI ALGORITMI PER
LA STIMA DEI CALIBRI VASCOLARI IN
IMMAGINI RETINICHE

Relatore: Prof. Alfredo Ruggeri
Correlatori: Dott. Lara Tramontan, Dott. Diego Fiorin

Laureanda: Federica Turcato

28 settembre 2010



Indice

<i>Sommario</i>	<i>i</i>
<i>Introduzione</i>	<i>pag. 1</i>
1 <i>L'occhio</i>	<i>pag. 3</i>
1.1 <i>Anatomia e Fisiologia della retina</i>	<i>pag. 3</i>
1.2 <i>Struttura vascolare retinica</i>	<i>pag. 7</i>
1.3 <i>Patologie vascolari retiniche, retinopatia diabetica</i>	<i>pag. 8</i>
2 <i>Algoritmi per la valutazione dei calibri vascolari</i>	<i>pag. 10</i>
2.1 <i>algoritmo: Estimate-Caliber</i>	<i>pag. 12</i>
2.2 <i>algoritmo: Refinement</i>	<i>pag. 15</i>
2.2.1 <i>Riconoscimento A/V</i>	<i>pag. 16</i>
2.2.2 <i>Classificatore fcm</i>	<i>pag. 18</i>
2.2.3 <i>Metodo interpolazione spline</i>	<i>pag. 21</i>
3 <i>Analisi degli algoritmi, risultati</i>	<i>pag. 24</i>
4 <i>Conclusioni e proposte</i>	<i>pag. 37</i>
<i>Bibliografia</i>	<i>pag. 42</i>

Sommario

L'esame delle strutture presenti all'interno dell'occhio è essenziale in situazioni molto comuni, dove alcune alterazioni, come la variazione del calibro dei vasi sanguigni, possono fornire importanti informazioni riguardo ad alcuni tipi di patologie. Ipertensione e diabete mellito sono considerate fra le cause più diffuse di retinopatia.

La diagnosi della retinopatia è normalmente di carattere qualitativo, dal momento che avviene tuttora manualmente: è un esperto che valuta le condizioni del fondo oculare o osservandolo direttamente per mezzo di un oftalmoscopio oppure indirettamente analizzando sue fotografie ottenute da strumentazione retinografica (fundus camera).

Tuttavia i giudizi di carattere umano soffrono di soggettività e non ripetibilità, risultando quindi poco attendibili. Per ovviare a questo svantaggio dell'analisi classica manuale, un potente aiuto viene offerto dall'automatizzazione e informatizzazioni di tali procedure, capaci di offrire preziose ed affidabili informazioni di tipo diagnostico.

Nello specifico, in questo lavoro si sono valutate e comparate le prestazioni di alcuni algoritmi di stima dei calibri vascolari retinici. Dall'analisi dei risultati emerge, per la sua soddisfacente performance, un algoritmo che elabora l'immagine e calcola una stima dei diametri dei vasi sanguigni in maniera non supervisionata. Perlomeno per ora, si tratta di una tecnica semiautomatica dal momento che richiede l'ausilio di una classificazione manuale arterie/vene dei vasi in analisi prima di passare alla stima vera e propria dei diametri vascolari.

Introduzione

Esistono patologie che portano all'alterazione della normale morfologia della struttura vascolare. Uno degli organi del corpo umano maggiormente soggetti a tali cambiamenti microcircolatori è la retina e questa tesi si concentrerà proprio su di essa.

Vero è, che questo fenomeno mostra i suoi primi segni nei vasi aventi calibro minore, ovvero nei capillari, nelle arterie e nelle vene che costituiscono la trama sanguigna retinica. Ipertensione e diabete mellito sono per esempio le cause principali di tali anomalie.

L'analisi del *fundus oculi* è in grado di fornire essenziali informazioni in merito allo stato e al decorso di queste patologie; pertanto, un accurato studio della struttura vascolare può essere necessario per ottenere un più ampio quadro clinico e per valutare eventuali possibili diagnosi.

Ecco perché si è ritenuto importante sviluppare algoritmi capaci di valutare in maniera automatica i principali aspetti di tipo quantitativo, quali diametro e tortuosità, che caratterizzano i vasi di interesse.

Il motivo per il quale è nato questo lavoro è proprio quello di stimare tali algoritmi e valutare eventuali altre possibili soluzioni che possano portare ad ottenere prestazioni migliori. È buona cosa poter usufruire di un algoritmo non solo che sia veloce, ma anche che fornisca dati il più possibile precisi.

Si è data particolare attenzione in questo progetto a quei metodi automatici in grado di stimare il calibro vascolare a partire da immagini retiniche: *Estimate-Caliber* e *Refinement* applicati tenendo conto di singolari accorgimenti.

Nello sviluppo dei metodi di stima automatica però si sono incontrati degli ostacoli che, in modo più o meno incisivo, hanno contribuito in termini di prestazioni.

Nel seguito sarà trattata una panoramica generale sulla fisiologia dell'occhio con particolare riguardo alla retina ed alle patologie ad essa riguardanti; sarà poi proposta una descrizione del tipo di materiale a disposizione e delle principali operazioni su cui si concentrano gli algoritmi citati, infine verranno discussi il tipo di analisi fatta e i risultati ottenuti.

1

L'occhio

Tra gli organi di senso, l'occhio è forse il punto di contatto con il mondo esterno che consente la percezione dell'esterno nel modo più preciso e dettagliato, infatti moltissime delle informazioni che arrivano all'encefalo provengono proprio da questo.

Esso è sensibile alle radiazioni elettromagnetiche della luce solare che attraversano dapprima la cornea (strato che occupa la parte anteriore del bulbo oculare), poi l'umor acqueo, la pupilla e il cristallino. Di qui le onde proseguono nell'umor vitreo fino a raggiungere la retina. Quest'ultima è lo strato deputato alla visione ed è la parte dell'occhio responsabile della messa a fuoco di tali radiazioni luminose.

1.1 Anatomia e fisiologia della retina

La retina è la membrana più interna dell'occhio che si estende dal nervo ottico (di cui è espansione), sino all'orifizio pupillare; appare nella sua normalità, come una membrana trasparente ed incolore (dal momento che le fibre che la compongono perdono la guaina mielinica non appena entrano nel bulbo oculare). In realtà all'esame oftalmoscopico si vede che ha un colorito rossastro dovuto sia alla presenza della coroide sia di uno strato pigmentato; si vede anche che l'aspetto usuale del fondo oculare è quello di una superficie più o meno uniforme ricamata dalla trama vascolare che decorre negli strati interni della membrana stessa. È abbastanza sottile e delicata tanto da lacerarsi facilmente ed ha forma di un segmento di sfera cava con la concavità volta in avanti. Ha spessore non uniforme ma via via decrescente, a partire da un massimo di 0,4mm (del contorno della papilla del nervo ottico) ad un minimo di 0,1mm (all'ora serrata).

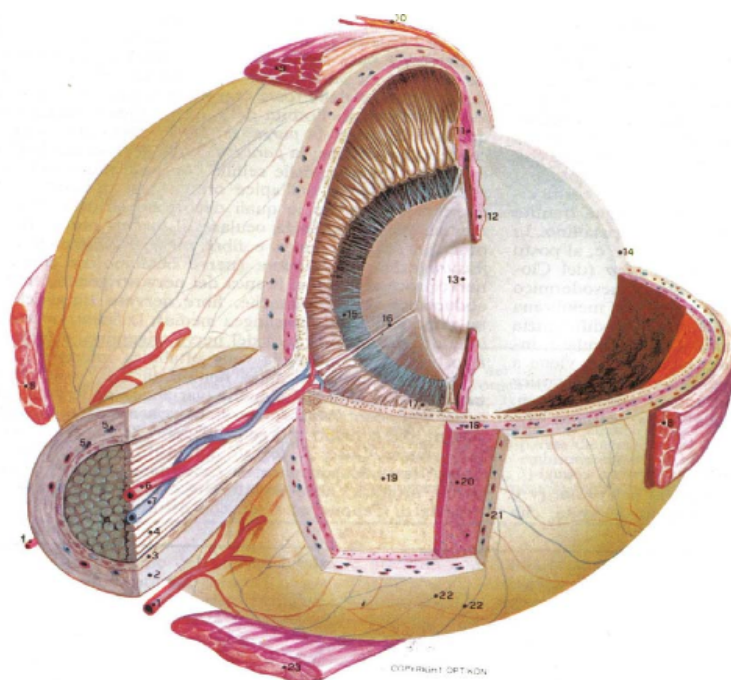


Fig. 1 Anatomia dell'occhio umano con sezioni su piani diversi (visione posteriore). 1) arterie ciliari lunghe posteriori; 2) guaina durale; 3) guaina aracnoide; 4) fasci delle fibre del nervo ottico; 5) vasi subdurali del nervo ottico; 6) arteria centrale della retina; 7) vena centrale della retina; 8) muscolo retto laterale; 9) muscolo retto superiore; 10) congiuntiva; 11) corpo ciliare; 12) iride; 13) cristallino; 14) cornea, 15) zonula ciliare; 16) canale ialoideo; 17) processi ciliari; 18) arterie e vene della coroide; 19) retina; 20) coroide; 21) sclera; 22) arterie e vene episclerali; 23) muscolo retto inferiore.

In essa si possono distinguere tre porzioni diverse:

- *porzione ottica*: la porzione più estesa, che dall'entrata del nervo ottico arriva fino all'ora serrata; ha una struttura molto complicata atta alle funzioni visive.
- *porzione intermedia*: detta anche ciliare, è costituita da due strati pigmentati che sono in rapporti tra loro in base alla secrezione e al riassorbimento di umor acqueo.
- *porzione anteriore*: corrispondente all'iride è la sede delle cellule contrattili che formano i muscoli della pupilla.

Esaminando il fondo oculare con un oftalmoscopio si individuano anche due zone particolari della parte anteriore della retina che si distinguono dal resto per la loro colorazione; si tratta della *papilla ottica* e della *macula lutea*. Sono due regioni di interesse dal momento che nella patologia oculare del fondo dell'occhio le lesioni, per una specie di predilezione, si localizzano in loro corrispondenza.

La papilla ottica corrisponde al punto in cui il nervo ottico si continua con la retina ed ha aspetto di un piccolo disco leggermente scavato dal quale emergono i vasi retinici, di colore

biancastro opaco (dovuto alla mielina presente ancora nei nervi ottici). Di forma rotondeggiante o quasi ellittica e presenta solitamente un diametro di 1,5 – 1,8 mm nell'individuo adulto. In essa si raccolgono le fibre nervose che si originano nella retina e vanno a costituire il nervo ottico. È l'unica regione insensibile alle stimolazioni luminose e pertanto costituisce il così detto punto cieco della membrana nervosa dell'occhio.

La macula lutea invece è il punto più sensibile dell'intera retina. Si tratta di una piccola macchia giallastra dal diametro che misura da 1 a 2mm situata nel polo posteriore dell'occhio. Rispetto all'intera macula risalta per particolare brillantezza il suo centro, piccola fossa chiamata anche *fovea centralis*, regione della visione distinta.

Le lesioni della retina sono gravissime quando hanno sede nella regione maculare poiché portano alla perdita della visione centrale e quindi alla rapida cecità.

L'ora serrata infine segna il brusco passaggio tra la parte ottica e quelle restanti della retina.

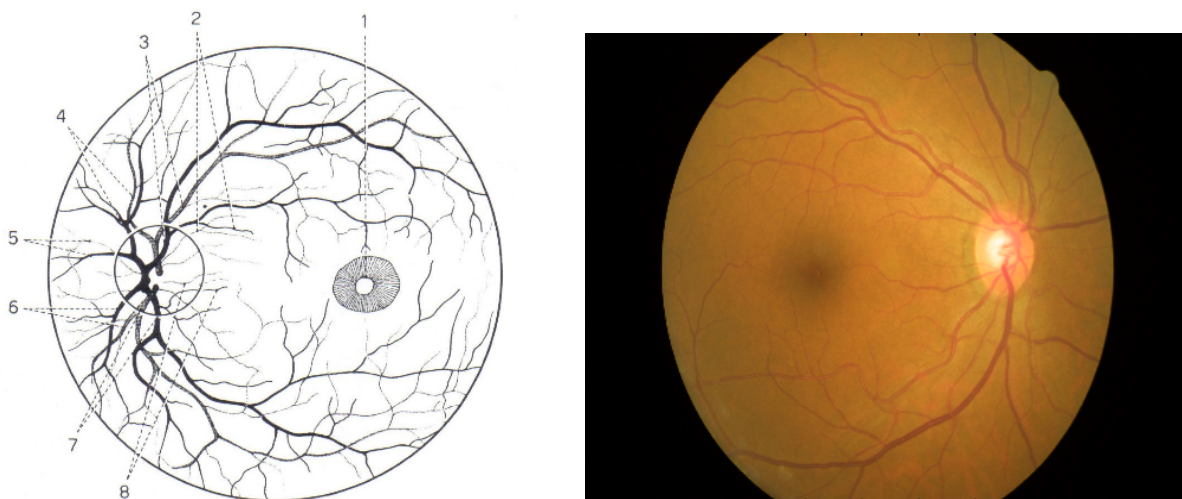


Fig. 2 Papilla ottica e vasi sanguigni della retina dell'occhio visti da davanti. Il cerchietto sulla sinistra dell'immagine delimita la papilla ottica. 1) macula lutea; 2) arteriola e venula maculari superiori; 3) arteriola e venula temporali retiniche superiori; 4) arteriola e venula nasali retiniche superiori; 5) arteriola e venula mediali della retina; 6) arteriola e venula nasali retiniche inferiori; 7) arteriola e venula temporale retiniche inferiori; 8) arteriola e venula maculari inferiori.

In quanto elemento fotosensibile dell'occhio, la retina ha il compito di convertire il segnale luminoso in uno di tipo bioelettrico, che attraverso il nervo ottico verrà poi trasferito alla corteccia celebrale.

Dieci strati sovrapposti costituiscono l'organizzazione laminare della retina, essi si differenziano tra di loro per la particolare disposizione che le varie cellule assumono. Essenzialmente però, si può osservare che sono presenti due tipi di connessione: la prima *verticale*, connette il recettore ad una cellula bipolare e questa, a sua volta, trasmette il segnale ai centri superiori attraverso il nervo ottico; la seconda *orizzontale*, distribuisce il segnale rilevato dal ricettore alle cellule di connessione (cellule per le connessioni tra recettori e cellule per le connessioni con cellule gangliari).

L'informazione visiva pertanto, lascia la retina solo dopo un' importante modulazione derivata dal lavoro di elaborazione svolto dai neuroni retinici.

Nello strato più esterno risiedono i fotorecettori, coni e bastoncelli, che interagiscono con la luce; si tratta di cellule altamente specializzate deputate alla traduzione dell'energia luminosa in potenziali elettrici. I coni, in numero di circa 6-7 milioni concentrati per lo più nella macula, poiché sensibili ad una vivida intensità luminosa ($\lambda=350-750$ nm) sono i responsabili della visione fotopica (diurna); responsabili invece di quella scotopica (notturna) sono i bastoncelli, di numero assai maggiore, circa 100 milioni, che vengono attivati da intensità luminose molto più basse ($\lambda=500$ nm); essi però godono di una sensibilità 1000 volte maggiore rispetto a quella dei coni.

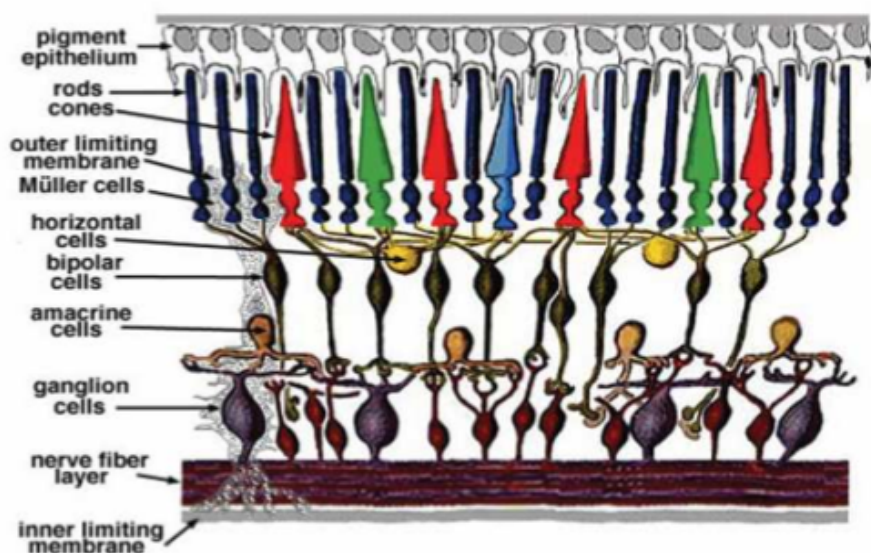


Fig. 3 Struttura cellulare retinica

1.2 Struttura vascolare retinica

La retina è nutrita da due letti vascolari indipendenti:

- . il *sistema dell'arteria centrale* sulla faccia interna, porta irrorazione alle cellule gangliari, alle bipolari e allo strato di fibre nervose
- . il *sistema coriocalillare* sulla faccia esterna, responsabile della nutrizione dell'epitelio pigmentato ed, attraverso questo, dei fotorecettori.

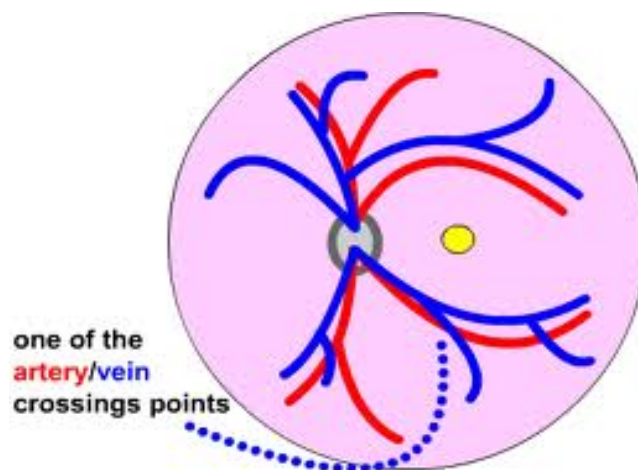


Fig. 4 Esempio semplificato delle vie arteriose e venose principali

Tutte le arterie provengono dall'arteria centrale della retina, chiamata anche ramo dell'arteria oftalmica. Tale arteria giunta al centro della papilla si divide dicotomicamente in due grandi rami, uno discendente ed uno ascendente, che a sua volta si suddividono nuovamente in altri due, uno mediale (o nasale) ed uno laterale (o temporale) (vedi fig. 2). Da qui dipartono altre ramificazioni meno significative fino a raggiungere l'ora serrata, dando luogo ad una vascolarizzazione di tipo terminale.

I primi due rami arteriosi dirigendosi verso la periferia, formano due arcate che abbracciano la regione maculare (polo posteriore), al centro della quale vi si trova una piccola zona in cui la circolazione capillare è assente: la zona avascolare foveale.

Gli scambi fra il sangue ed il tessuto sono modulati dall'attività delle cellule endoteliali dei capillari (barriera ematorenica); in seguito il sangue refluo si reca per mezzo di quattro rami venosi in direzione della papilla e fuoriesce dal globo mediante la vena cava centrale della retina.

Le vene seguono fedelmente il decorso arterioso ma in senso inverso: riunitesi in un unico tronco fanno capo alla vena oftalmica o direttamente al seno cavernoso.

Infine ultimo componente fondamentale della struttura vascolare retinica sono le vie linfatiche, tonaca vascolare dell'occhio ricca di guaine perivascolari e ricca di una serie di lacune tra gli elementi cellulari; essa analogamente al decorso del sangue si porta alla papilla e da lì scarica negli spazi linfatici del nervo ottico.

Grazie all'elevato grado di trasparenza della retina, all'oftalmoscopio è molto facile ed immediato per l'osservatore individuare non solo la rete arteriolare ma anche quella venosa. Un particolare riflesso centrale permette di distinguere le arterie dalle vene che sono anche

più voluminose e di un colore molto più scuro.

Se la retina e il nervo ottico vengono lesi, le arterie si atrofizzano e la scomparsa dei capillari immersi nel tessuto sclerotico deve l'aspetto bianco madreperlaceo o grigio della papilla (atrofia papillare).

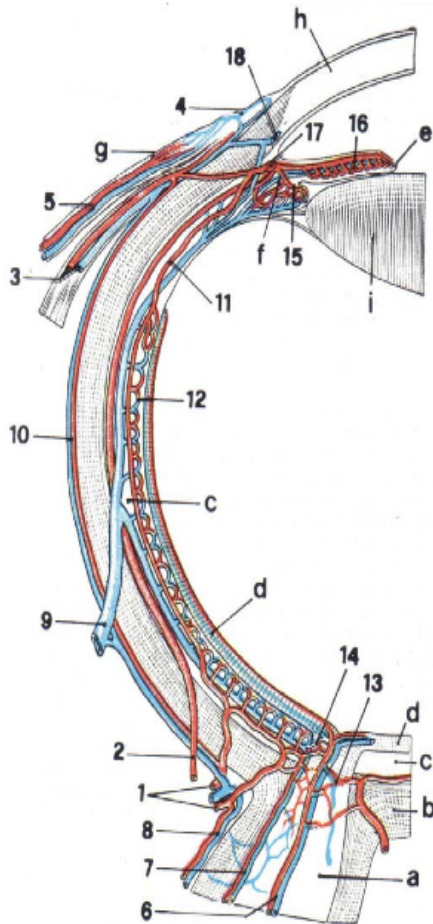


Fig. 5 Schema della circolazione dell'occhio in una sezione orizzontale. 1) arterie ciliari posteriori brevi; 2) arterie ciliari posteriori lunghe; 3) arterie e vene ciliari anteriori; 4) vasi anteriori della congiuntiva bulbare; 5) vasi posteriori; 6) arterie e vene ciliari della retina; 7) vasi sottodurali del nervo ottico; 8) vasi durali del nervo ottico; 9) vasa vorticoso; 10) arterie e vena esplicitari; 11) arteria coroidea ricorrente; 12) capillari della coroidea; 13) comunicazione tra le arterie ciliari brevi e l'arteria centrale della retina; 14) comunicazione dei vasi coroidei con quelli retinici; 15) vasi dei processi ciliari; 16) vasi dell'iride; 17) grande cerchio arterioso dell'iride; 18) canale dello Schlemm; a) nervo ottico e sua guaina; b) sclera; c) coroide; d) retina; e) iride; f) processi ciliari; g) congiuntiva; h) cornea; i) cristallino.

1.3 Patologie vascolari retiniche: retinopatia diabetica

L'occhio è un organo ricco di vasi sanguigni e come tale viene colpito da disturbi concernenti il sistema circolatorio. Patologie come il diabete, l'ipertensione, arteriosclerosi e vasculopatie in genere colpiscono prevalentemente la parte più vascolarizzata di quest'organo: coroide e retina [1].

L'albero vascolare che dal centro del nervo ottico si dirama nei vari settori retinici è molto

sottile e delicato pertanto particolarmente sensibile ai questi meccanismi patogenetici (meccanismi di insorgenza ed evoluzione della patologia).

In questo paragrafo viene sviluppata in particolar modo la retinopatia diabetica dal momento che l'interesse e le motivazioni per cui sono stati realizzati gli algoritmi di valutazione automatica del calibro vascolare sono nati in seguito ai progetti EURODIAB che stanno esaminando come il diabete negli ultimi anni stia diventando una fra le malattie più diffuse in Europa.

Nei paesi caratterizzati da un tenore di vita elevato la retinopatia diabetica ha raggiunto una così larga diffusione da rappresentare una delle cause più comuni di perdita della vista e di cecità, infatti il soggetto diabetico ha la possibilità di divenire cieco 33 volte maggiore di un soggetto non diabetico. In era preinsulinica questa malattia era invece molto rara in quanto i pazienti non vivevano abbastanza a lungo per svilupparla, infatti è considerata fra le complicanze tardive del diabete.

La retinopatia diabetica è un disturbo oculare cronico ben caratterizzato, che mette in pericolo la vista e che alla fine si sviluppa in gradi diversi in quasi tutti i pazienti affetti da diabete mellito. È manifestazione locale della microangiopatia generalizzata che caratterizza le fasi avanzate del diabete e colpisce soggetti di qualsiasi sesso ed età. La sua entità comunque dipende dalla durata della manifestazione della malattia diabetica e dal compenso metabolico del soggetto in questione [2].

Essa progredisce in genere attraverso stadi ben caratterizzati, a ciascuno dei quali vengono attribuite determinate modificazioni di tipo anatomicopatologiche [3].

Generalmente corrispondono ai primi stadi della malattia alterazioni del flusso sanguigno, ispessimento della membrana basale e aumento della permeabilità dei vasi. La modificazione del calibro dei vasi sanguigni retinici e loro dilatazione, in particolare delle vene (chiamate anche vene a rosario: beading), sono comuni alterazioni degli stadi intermedi della malattia. Come riflesso, invece, di stadi più avanzati si hanno: neovascolarizzazione del disco, formazione di nuovi vasi molto fragili e causa di sanguinamenti ed emorragie retiniche, possibili glaucomi e trazione, rottura o distacco della retina.



Fig. 6 Esempi di retine affette da retinopatia diabetica.

2

Algoritmi per la valutazione del calibro dei vasi vascolari

Viste le complicità del diabete e per lo più la sua altissima probabilità di essere causa non solo di una menomazione visiva parziale ma anche di cecità, risulta utile per la diagnostica clinica poter tener sotto controllo alcuni sintomi di tali complicità, per esempio la variazione nel tempo del calibro dei vasi sanguigni nella retina. Una valutazione automatica e quantitativa della morfologia vascolare, che fornisca parametri quali diametro e tortuosità, può dare importanti informazioni su questa patologia.

I metodi manuali sono molto più lenti di quelli automatici e spesso limitati dalla risoluzione dei pixel del display usato per la visualizzazione delle immagini; si basano essenzialmente sulla valutazione dei bordi dei vasi e sulla successiva misurazione della loro distanza. Di qui però, si solleva la questione della corretta individuazione dei bordi in riferimento al vero profilo vascolare; in letteratura troviamo più soluzioni a questo problema, per esempio Chapman [4] propone la misurazione della larghezza di un vaso calcolandola lungo la lunghezza del vaso stesso. Considera cinque profili paralleli lungo la sua lunghezza e fa la media dei diametri su di essi calcolati.

Gli algoritmi che seguono sono tecniche di analisi retinica, sviluppate introducendo un modo affidabile, sicuro e veloce per la stima dei diametri vascolari. Generalmente per l'elaborazione digitale di immagini si è soliti ricorrere ai 'filtri matched'; si tratta di filtri bi- o mono-bidimensionali usati per rilevare segnali in presenza di rumore poiché in grado di incrementare in maniera più marcata di altri il rapporto segnale-rumore (SNR), tanto da massimizzarlo in caso di rumore stocastico additivo. Essi sono ottenuti dalla correlazione di un segnale noto con uno incognito in maniera tale da poter rilevare un marcatore all'interno del segnale incognito stesso; da un punto di vista implementativo si realizzano mediante la convoluzione tra il segnale incognito e una versione tempo invertita di quello noto.

Questo genere di filtri richiede però una dettagliata conoscenza di parametri caratterizzanti il segnale in questione, e nel nostro caso specifico della morfologia vascolare, dello spessore e della forma dei vasi (caratteristiche tipiche per ogni punto dell'immagine).

Per provvedere a questo tipo di richieste preliminari si preferisce usare filtri multiorientabili e multiscalari; le immagini vengono convolute con vari set di kernel di orientazione e scala diversi finché non si ottiene il risultato migliore.

Tutto ciò, nonostante possa portare a buoni risultati, è assai dispendioso in termini di tempo; le operazioni computazionali richiedono infatti tempi parecchio elevati.

Per ovviare a questo problema temporale si può ricorrere ai filtri orientabili, come per esempio quello Hessiano, andando però incontro al problema dell'aggiunta di rumore e l'introduzione di numerose scale che risultano essere poco robuste per ogni tipo di vaso [5].

Pertanto, l'approccio adottato per lo sviluppo del primo algoritmo qui trattato, è quello di cercare di limitare il più possibile il numero di parametri del filtro matched ed aumentarne l'efficienza. In particolare partendo da una rete degli assi dei vasi viene stimato a priori un valore di diametro verosimile dei vasi stessi, usato poi per settare inizialmente le dimensioni dei kernel del filtro.

Per la realizzazione degli algoritmi analizzati in questo progetto di tesi si è usufruito di un dataset pubblico e disponibile: REVIEW (A Reference Data Set for Retinal Vessel Profile) offerto e scaricabile dal sito internet: <http://ReviewDB.lincoln.ac.uk>.

Numerosi sono i metodi che sono in grado di individuare i vasi sanguigni automaticamente ma nessuno, fin'ora dimostrato, capace di calcolarne la loro larghezza; REVIEW vuole essere un dataset di riferimento per lo sviluppo di questo tipo di algoritmi.

Il materiale a disposizione consta di 14 immagini retiniche appartenenti a soggetti diversi, suddivise in tre grandi gruppi:

- HRIS, 4 immagini ad alta risoluzione (3584x2438x3 pixels) contenti 90 segmenti di vasi sanguigni; si tratta di immagini ottenute con field of view (FOV) di 60 gradi, centrato tra il margine temporale del disco ottico e la regione maculare; esse rappresentano retine affette da retinopatia minima non proliferante.
- VDIS, 8 immagini a bassa risoluzione (1360x1024x3 pixels) con segnati 79 segmenti diversi; sono immagini random che mostrano vari stati della malattia, catturate con un FOV di 50 gradi.
- CLRIS, 2 immagini a bassa risoluzione (2160x1440x3 pixels) con FOV di 50 gradi nelle quali sono individuati in tutto 21 tratti; si tratta di retine che presentano i primi cambiamenti arteriosclerotici.

Il dataset completo è accompagnato anche da una raccolta di misurazioni manuali di alcuni segmenti di vasi per ogni immagine; in particolare si hanno a disposizione 3 pareri di 3 diversi specialisti. Ogni parere prevede una serie di parametri tra i quali le coordinate del punto centrale dell'asse del vaso e quelle dei punti del bordo prese lungo la direzione perpendicolare all'asse stesso.

2.1 *Algoritmo: Estimate-Caliber*

Obiettivo: estrarre da un'immagine retinica l'esatta disposizione dei vasi sanguigni, se non di tutti, almeno di quelli più rilevanti e calcolarne la larghezza.

Questo algoritmo estrae i punti appartenenti al bordo dei vasi sanguigni per mezzo di un filtro monodimensionale. L'orientazione dell'operazione di filtraggio viene scelta in base alle informazioni date dalla rete degli assi e le scale appropriate vengono calcolate prima dell'applicazione del filtro attraverso una stima del diametro (fatta nella sezione trasversale del segmento di vaso stesso).

Il tutto è seguito poi da step di adattamento e correzione per correggere determinati diametri poco precisi in maniera tale da ottenere una forma omogenea, continua e il più possibile regolare del vaso in considerazione. [6]

Ogni segmento di vaso fornisce una descrizione approssimata sulla direzione del corrispondente asse. Per ottenere questi dati, alla base di tutto vi è l'assunzione che il profilo trasversale di un vaso possa essere approssimato ad una forma Gaussiana [7].

Per l'estrazione dei bordi, Estimate-Caliber ricorre all'efficiente filtro matched identificato dal kernel: LoG, funzione Laplacian of Gaussian.

Nello sviluppo di questo algoritmo si sono dovute affrontare difficoltà legate ad alcuni problemi presenti nelle immagini del fondo oculare; il contrasto tra vasi e background risulta spesso molto basso soprattutto in prossimità dei capillari, inoltre un aumento della luminosità lungo l'asse centrale dovuto a riflessi (chiamato riflesso centrale) rende difficile distinguere vasi piccoli che scorrono molto vicini tra loro.

Questo sistema automatico di individuazione dell'asse centrale e valutazione del diametro dei vasi è composto da più moduli:

- *pre-elaborazione ed estrazione del profilo:* Prendendo dell'immagine soltanto le informazioni provenienti dal canale del verde, si esegue dapprima un processo di uniformazione della luminosità per ottenere un range di valori confrontabili; poi si procede con l'inversione delle intensità stesse. Viene dunque estratto il profilo trasversale dei vasi lungo ogni ramo della rete vascolare, ortogonalmente alla direzione approssimata dell'asse; e successivamente ogni profilo viene elaborato da una versione monodimensionale di un filtro bilatero [8] che ne riduce il rumore.
- *rilevazione dei punti di bordo:* operazione fatta su ogni profilo, che si divide in due compiti specifici: valutazione preliminare della larghezza del vaso che segna l'identificazione della scala per il kernel (prima fase) usato nello step successivo di

applicazione del filtro matched monodimensionale ispirato a [9] (seconda fase). Essenzialmente si tratta della stima dei calibri in questione, opportunamente elaborati con un filtro passa alto in maniera tale da rimuovere il più possibile eventuali drift a bassa frequenza. Per ogni sezione di ogni segmento di vaso, il diametro viene stimato partendo dal picco centrale e poi scendendo in entrambi i lati (destra e sinistra rispetto all'asse). Iterativamente i punti di margine che appartengono al bordo destro e sinistro vengono identificati non appena la pendenza diminuisce notevolmente rispetto al suo valore medio calcolato durante le iterazioni.

- *correzione adattativa*: controlla l'affidabilità dei valori di diametro trovati grazie ad un parametro statistico valutato sull'intero insieme dei diametri dell'immagine; quei diametri che risultano particolarmente inconsistenti vengono forzati ad un valore fidato.
- *perfezionamento dei bordi*: estrazione di alcune curve finali che delineano il bordo di ogni profilo vascolare.

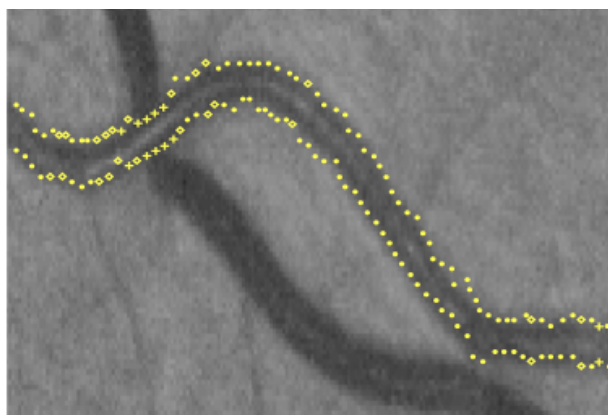


Fig. 7a Esempio algoritmo Estimate-Caliber: individuazione dei punti del bordo.

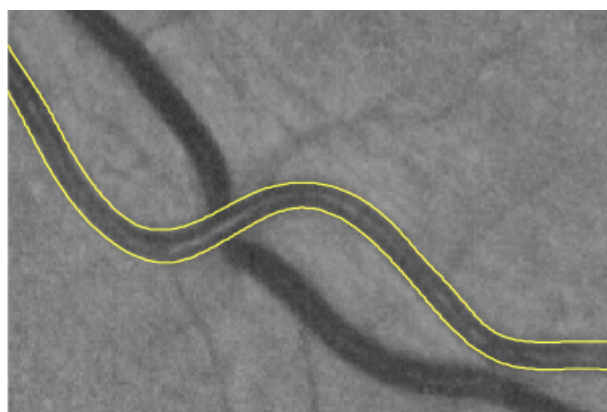


Fig. 7b Esempio algoritmo Estimate-Caliber: risultato dopo l'interpolazione.

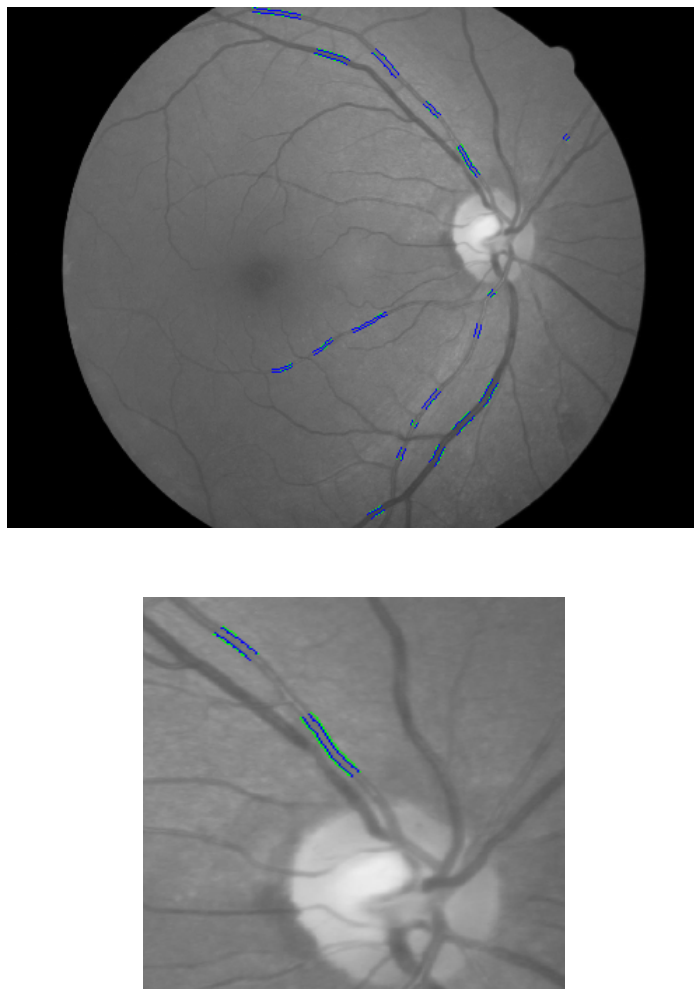


Fig. 8 1) Risultati dell'algoritmo importReviw applicato in una immagine CLRIS. La linea verde corrisponde ai bordi tracciati manualmente dai medici, quella blu ai bordi individuati automaticamente. 2) ingrandimento della zona vicino al disco.

2.2 *Algoritmo: Refinement*

I risultati ottenuti dall'algoritmo appena descritto possono essere considerati, ciò nonostante, tale metodo non è del tutto soddisfacente, presenta alcune lacune che fanno sì che le sue prestazioni necessitino di qualche miglioramento.

La sua bontà infatti peggiora in particolar modo nelle immagini ad alta risoluzione, Estimate-Caliber fatica a delineare il bordo di quei vasi poco contrastati rispetto al background oppure che corrono l'uno a fianco all'altro o si intrecciano.

Allo scopo di provare a portare dei miglioramenti in termini di robustezza nella delineazione dei bordi, c'è la necessità di introdurre un secondo algoritmo.

Questo metodo, qui chiamato Refinement, è stato sviluppato appunto come supporto all'analisi fatta dall'algoritmo appena descritto col fine di raffinare i dati già calcolati in maniera tale da rendere l'intero metodo di valutazione dei bordi e conseguente stima dei diametri migliore.

Il nocciolo di questo algoritmo sta nel saper individuare i pixel appartenenti al bordo di un vaso dalla valutazione dell'intensità e del contrasto caratterizzanti il pixel stesso rispetto ai punti vicini.

Visto che tale algoritmo si sviluppa attorno all'analisi dei valori di intensità e di contrasto dei punti dell'immagine, è opportuno che quest'ultima venga precedentemente elaborata (nel nostro caso operazione già fatta da Estimate-Caliber) in termini appunto di contrasto e luminosità.

Per l'individuazione dei pixel appartenenti al bordo del vaso Refinement ricorre ad un classificatore automatico, classificatore fuzzy C-means (fcm), con l'obiettivo di distinguere pixel di vaso da quelli dello sfondo.

In particolare, per vaso di interesse si individuano più sezioni trasversali (ortogonali all'asse del vaso) e lungo queste sezioni viene applicata la classificazione. Pertanto, presa una sezione per volta, vengono valutate le intensità di tutti i punti che giacciono su di essa e raccolte in una matrice sulla quale l'fcm opera. Tale classificatore è molto sensibile alla larghezza della sezione trasversale, pertanto risulta importante avere a disposizione la stima dei diametri dei vasi effettuata applicando Estimate-Caliber; risultano quindi necessari i valori ottenuti dal primo algoritmo per la qualità della classificazione fatta dal classificatore fcm in questione.

Nello specifico, per provare se si possono ottenere dei risultati migliori con l'applicazione del medesimo algoritmo, si sono proposte due versioni di Refinement che si differenziano per un solo parametro: numero delle classi nel quale il classificatore fuzzy lavora.

La prima ricorre ad un classificatore che distingue i pixel appartenenti ad una sezione trasversale in otto classi diverse quando i valori di diametro dati come parametro in ingresso (corrispondenti a quella determinata sezione e calcolati da Estimate-Caliber) sono tanto diversi (di solito sovrastima) dal valor medio del diametro del vaso. Vengono quindi considerati "vaso" quei pixel appartenenti alla classe con minore valore di intensità (il vaso è più scuro dello sfondo) e ciò comporta una riduzione del diametro.

La seconda invece prevede invece l'appartenenza dei punti a sole due classi, appunto classe 'vaso' e classe 'non vaso'.

Infine è stata sfruttata la condizione di simmetria di un vaso rispetto al suo asse nella stima del diametro finale del vaso.

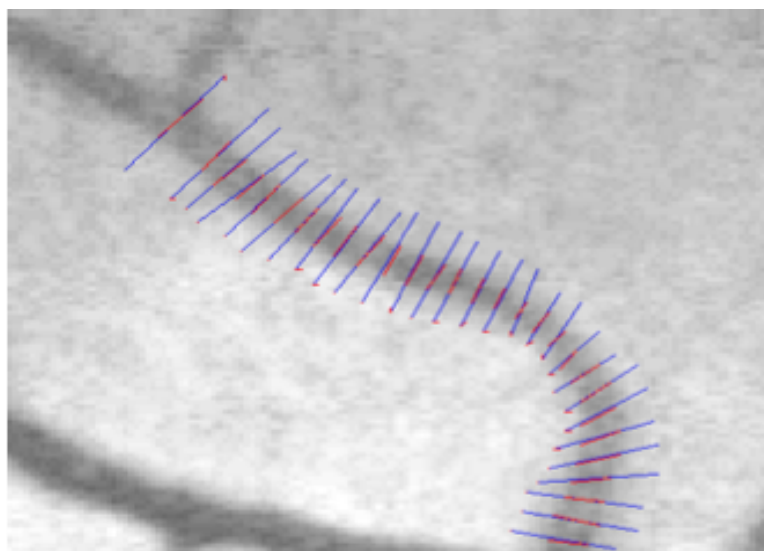


Fig. 9 Particolare di un segmento di vaso. I segmenti blu indicano il profilo trasversale del vaso, quello rosso i punti appartenenti al vaso stesso.

2.2.1 Riconoscimento A/V

Uno step preliminare è stato aggiunto all'algoritmo appena trattato: step di individuazione automatica di arterie e vene all'interno della rete vascolare retinica. Si tratta di un metodo in grado di eseguire tale distinzione e darla in ingresso all'algoritmo di refinement, che la sfrutterà per la scelta di opportuni valori dei parametri di soglia (th) usati dai classificatori fcm nella valutazione dei vasi, in base alla natura dei vasi stessi.

La classificazione artero-venosa si compone di due passi che poi vengono confrontati tra loro in termini probabilistici; in particolare entrambi fanno uso di un classificatore non supervisionato che restituisce sia la natura del vaso (arteria o vena) sia la probabilità di quanto sia vera (affidabile).

Considerando le immagini solamente nel canale del rosso, il primo passo prevede un'operazione mirata alla sezione trasversale di ogni singolo vaso; si considerano delle aree circolari (di diametro maggiore o al massimo uguale al calibro del vaso) centrate tutte lungo l'asse del vaso. Questi cerchi sono in numero tanti quanti sono i punti dell'asse del vaso (a nostra disposizione) e all'interno di ognuno si calcolano i parametri di media e varianza dell'intensità dei pixel che vi appartengono. Pertanto supponendo che un determinato segmento di vaso sia identificato da n punti, saranno tracciate n regioni circolari e saranno calcolati per ognuna di queste: media $m_{R1}, m_{R2}, \dots, m_{Rn}$ e varianza $v_{R1}, v_{R2}, \dots, v_{Rn}$ delle intensità dei punti appartenenti alla corrispondente area. Queste features sono usate come parametro d'ingresso al classificatore fcm, in grado di distinguere tra arterie e vene .

La probabilità che un vaso sia vena è:

$$p_v = \frac{n_v}{(n_v + n_a)}$$

con n_v è il numero di pixel classificati come vena e n_a come arteria.

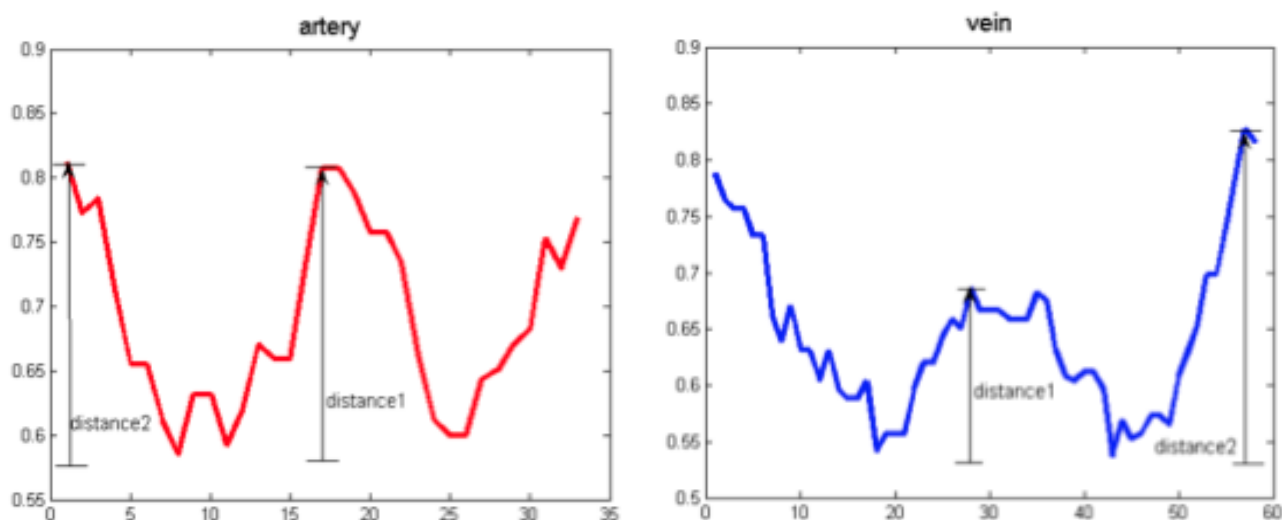
Per raggiungere l'obiettivo, distinzione A/V, non è sufficiente basarci essenzialmente sulle

proprietà del colore dei pixel per area circolare ma è necessario adottare anche una tecnica alternativa complementare.

Estraendo, come nel passo precedente, il canale del rosso delle immagini, si nota che le arterie sono caratterizzate da un riflesso centrale molto più marcato rispetto a quello delle vene. Per misurare quantitativamente questo aspetto si prende come profilo del vaso la sezione trasversale al vaso stesso, centrata sull'asse del vaso con una larghezza 1,2 volte il calibro vascolare, e di qui si procede con un'analisi dell'intensità dei pixel appartenenti al profilo. Da quest'analisi si calcola un parametro indispensabile per la distinzione A/V: il *contrasto del rosso*, pari al rapporto tra il picco di intensità nella parte centrale del vaso e il valore di intensità più elevato tra quello misurato al bordo destro e al bordo sinistro.

Il contrasto del rosso per le arterie risulta essere parecchio elevato rispetto a quello delle vene, come si può notare dai grafici che seguono:

fig. 10 Classico andamento del profilo trasversale del rosso per arterie e vene. Il parametro in questione viene valutato facendo il rapporto tra la distanza1 e la distanza2.



Supponendo che il segmento di vaso corrente sia identificato da n punti, si ha che, per le n sezioni trasversali del vaso stesso viene calcolato tale parametro: CR_1, CR_2, \dots, CR_n , di essi ne viene valutata la media che va a costituire il valore di CR caratteristico per quel vaso.

La classificazione di tutti i segmenti della rete vascolare in osservazione è ottenuta dall'applicazione della funzione di Hill dai parametri calcolati specificatamente immagine per immagine; essa associa ad un particolare valore di CR la probabilità che un vaso sia vena.

Tutti i vasi con una probabilità maggiore di 0.5 sono etichettati come vene, mentre tutti gli altri come arterie.

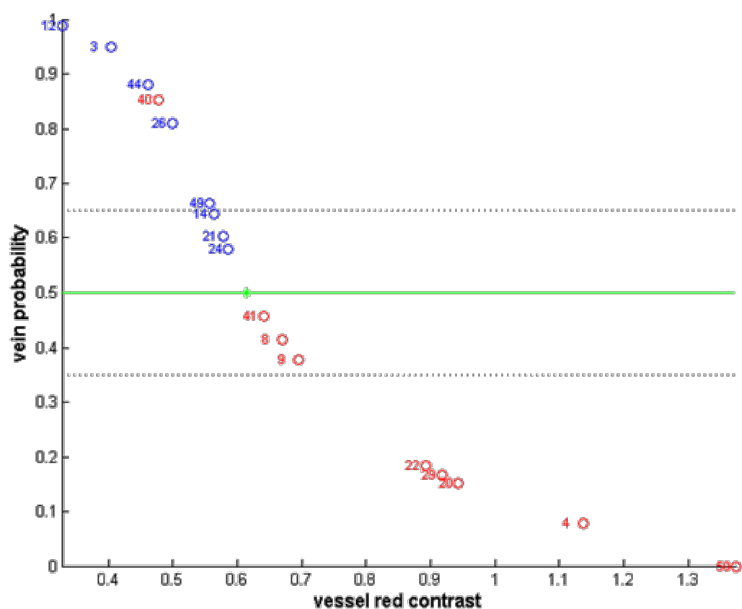


Fig. 11 Esempio di probabilità che un vaso possa essere vena; le vene vere sono in blu, le arterie vere in rosso; solamente un errore di classificazione è presente al 40esimo vaso.

2.2.2 Classificatori fcm

Per la distinzione tra pixel appartenenti e non al profilo di un vaso sanguigno e per la distinzione A/V si sono usati classificatori fcm, ossia classificatori non supervisionati che ricorrono alla logica fuzzy C-menans.

Le origini di questa recente logica risalgono al 1965 quando Lofti A. Zadeh pubblica "Fuzzy Sets", un articolo nel quale egli descrive la matematica degli insiemi fuzzy, dalla quale ne deriva la logica fuzzy. La sua teoria prevedeva che la funzione di appartenenza operi in un campo reale compreso fra 0 e 1 senza limitarsi ai valori estremi, concetto su cui invece si basa la logica classica.

L'usuale logica Cartesiana (bivalente) si basa su una visione del mondo in cui tutto è o assolutamente bianco o assolutamente nero senza altre possibilità. Il mondo descritto dalla logica fuzzy, invece, è ricco di sfumature ed il bianco e il nero non sono altro che due casi particolare. Secondo tale logica si considerano valori di verità o appartenenza estesi a tutto

l'intervallo $[0,1]$, dove 0 rappresenta la totale falsità e 1 la totale verità.

I sistemi fuzzy riescono ad affrontare i dati e la loro manipolazione in maniera più elastica e flessibile rispetto a quella tradizionale, interessandosi quindi anche ai casi incerti, da cui il nome fuzzy (sfumato).

Dal punto di vista logico la classificazione si divide in *hard* e *fuzzy*; si parla di classificazione hard (esclusiva) quando un pixel (o più genericamente un oggetto) appartiene ad una ed una sola classe o classificazione fuzzy (sfumata) se può appartenere, con un certo grado di probabilità compreso tra 0 e 1, a più classi contemporaneamente.

Dal punto di vista operativo invece, si possono fare due tipi di classificazione, quella *super-visionata* e quella *non super-visionata*. La prima prevede l'uso di dati (pixel) di training noti per allenare l'algoritmo di classificazione nella identificazione di altri pixel con caratteristiche simili e la sua bontà dipende in particolar modo dalla bontà dei dati di training; la seconda invece non pretende che siano date delle informazioni preliminari sulle classi, ma, mano a mano che esamina i dati in ingresso li suddivide nei naturali raggruppamenti (cluster) secondo le caratteristiche più comuni.

Con il termine clustering si denota una famiglia di metodi non super-visionati che individuano i raggruppamenti intrinseci (cluster) tra i dati in esame, creando le classi in corrispondenza ai raggruppamenti.

Ci sono due tipi di clustering:

- gerarchico: organizza i dati in una sequenza che si sviluppa ad albero
- partizionale: individua i vari gruppi minimizzando un dato criterio di clustering, ad esempio la somma dei minimi quadrati

Gli fcm appartengono a quest'ultima categoria, sono metodi veloci e semplici da implementare che ottimizzano proprio il criterio dei minimi quadrati; in particolare vengono sviluppati i seguenti passi:

- generazione di C cluster e determinazione del loro centro (centroide), oppure generazione di C punti usati direttamente come centri
- assegnazione di ogni punto al cluster con centro 'più vicino' in base al criterio di distanza usato; il criterio di distanza è identificato dalla funzione di similarità J
- ricalcolo dei centri dei cluster come media delle coordinate di tutti i punti che vi appartengono
- ripetizione del ciclo fin tanto che non viene soddisfatto un criterio di terminazione, che generalmente prede che i centri rimangano costanti e che le partizioni non varino in due operazioni successive.
- attribuzione ad ogni pixel (oggetto, pattern) di un grado di probabilità compreso tra 0 e 1 corrispondente alla possibilità di appartenenza ad ogni raggruppamento. La funzione che ha questo compito viene detta funzione 'membership' ed è di tipo smooth, ovvero non binaria.

Considerando ogni pixel di un'immagine identificato dalla terna di valori (i,j,c) , dove:

- i sta ad indicare l'indice del pixel lungo l'asse verticale y
- j l'indice lungo l'asse orizzontale x
- c il colore del pixel (per esempio uno dei possibili livelli di grigio)

Questo algoritmo può essere visto come un problema di ottimizzazione della funzione obiettivo (criterio di clustering) definita come segue:

$$\min J_m(U,V) = \sum_{i=1}^C \sum_{k=1}^N (u_{ij})^m (\|X_k - V_i\|)^2$$

con:

- X è l'insieme delle features rispetto alle quali si vogliono identificare i cluster
- U la matrice binaria $C \times N$ che rappresenta una partizione di X in C cluster
- $V_i = [V_{i1}, \dots, V_{ip}]$ il centro del cluster i -esimo
- $V = [V_1, \dots, V_c]$ il vettore dei C centri.

In particolare, la procedura che segue questo algoritmo è basata sulla minimizzazione successiva delle funzioni:

$J_m(\cdot, V)$ con V fissato

$J_m(U, \cdot)$ con U fissata

e termina quando due partizioni sono “abbastanza vicine”.

Nel nostro caso ogni immagine è stata elaborata ricorrendo a Matlab e gli algoritmi stessi sono stati scritti nell'omonimo linguaggio di programmazione. Matlab propone tra i suoi toolbox una funzione di clustering, `fcm`, che realizza il tipo di classificatori descritti.

È necessario realizzare una matrice (matrix) contenente la/le features d'interesse. In particolare nel nostro caso si ha che tale classificatore viene usato due volte, in Refinement usa come feature d'ingresso (input) il colore verde dell'immagine, mentre nella classificazione arterie/vene l'input è costituito da due features: media e varianza del rosso.

Di qui si procede con l'applicazione della funzione:

```
[center, U, obj_fcn] = fcm(matrix, n_cluster, options);
```

Come si vede dalla costruzione della funzione, essa richiede come parametri in ingresso la matrice dei dati da clusterizzare (precedentemente definita) e il numero dei cluster che si vuole ottenere. Inoltre dà la possibilità di settare 4 parametri opzionali, ovvero:

options1: esponente per la matrice di partizione U , default: 2.0

options2: massimo numero di iterazioni, default: 100

options3: quantità minima di miglioramento, default: 1e-5

options4: informazioni visualizzate durante la i -esima iterazione, default: 1

Gli output di `fcm` sono:

. center: matrice dei centroidi dei cluster finali ed ogni riga ne fornisce le coordinate

. matrice U : matrice delle partizioni fuzzy

. obj_fcn: insieme dei valori della funzione obiettivo durante le iterazioni.

2.2.3 Interpolazione spline

Con il termine interpolazione si intende un metodo per individuare nuovi punti in un piano cartesiano a partire da un insieme finito di punti dati, nelle ipotesi che tutti quanti si possano riferire ad una certa funzione $f(x)$ di una data famiglia di funzioni ad una variabile reale, o semplicemente un procedimento per determinare in modo approssimato valori incogniti, partendo da un insieme di valori noti.

Con il termine spline si indica un tipo di funzione, formata da un insieme di polinomi tutti raccordati tra loro, con lo scopo di interpolare in un insieme di punti (nodi della spline) o in un intervallo di punti, con la proprietà di essere continua (almeno fino ad un certo ordine di derivate) in ogni punto della spline.

Noti i valori di una funzione $f(x)$ in un certo insieme di punti x_1, x_2, \dots, x_n (con $x_1 < x_2 < \dots < x_n$), senza conoscere l'espressione analitica di $f(x)$ si vuole calcolare il suo valore in un punto arbitrario x (se x è compreso tra il minimo e il massimo degli x_i , allora si parla di interpolazione, se invece ne è esterno si parla di estrapolazione)

La soluzione del problema sta appunto nel ricorrere all'interpolazione che concettualmente consta di due passi:

- approssimazione di una funzione interpolante i dati noti
- calcolo del valore di questa funzione nei punti x richiesti

Nella pratica si tratta della stima del valore nel punto x direttamente dagli N valori tabulati ogni volta che lo si desidera.

Si tratta quindi di trovare una funzione continua e derivabile, con derivata prima e seconda continue, il cui grafico passi per tutti gli N punti. Ci sono vari modi che permettono di trovare una funzione di questo tipo, per esempio il metodo di Lagrange che prevede la ricerca di un polinomio di grado n che passi per tutti i punti noti, tuttavia, così facendo, si corre il rischio di trovare una funzione che all'aumentare del numero di punti diventi sempre più instabile.

In tal caso si ricorre alle *interpolazioni spline* poiché godono della proprietà di convergenza all'aumentare dei punti interpolanti. Esse collegano ogni punto con il successivo raccordandosi in maniera molto salda (uguaglianza tra derivata prima e seconda). Questo tipo di interpolazioni si differenziano da quelle polinomiali perché non usano un unico polinomio per approssimare la funzione sull'intero intervallo ma, suddividono l'intervallo a disposizione in sotto-intervalli $I_k = [x_k, x_{k+1}]$ con $k = 1, 2, \dots, N-1$, e scelgono per ognuno di questi un polinomio di grado piccolo tale da soddisfare la necessità di essere abbastanza vicino e di saldarsi nel miglior modo possibile ai polinomi successivi, rispettando la continuità di qualche derivata. Si può pertanto considerare la spline lineare come caso particolare di interpolazione spline, caratterizzate da soli polinomi di primo grado.

Nel caso specifico di spline cubica si ha a che fare con un a funzione continua a tratti, il suo dominio è suddiviso in una serie di sotto-domini, all'interno dei quali la funzione viene rappresentata da un polinomio di ordine 3, del tipo:

$$f(I_k) = a_k x^3 + b_k x^2 + c_k x + d_k$$

Negli estremi di questi sotto-domini, chiamati nodi, devono essere soddisfatte le condizioni di continuità della funzione e delle sue derivate prima e seconda.

Per determinare i coefficienti delle $N-1$ spline cubiche interpolanti N punti si deve risolvere un sistema di $4(N-1)$ equazioni in altrettante incognite (4 sono i coefficienti di ogni cubica e le cubiche sono $N-1$); le $4(N-1)$ equazioni sono determinate come segue:

- . ciascuna cubica deve passare per i due punti estremi ($2(N-1)$ condizioni).
- . nei punti intermedi ($N-2$ punti) devono uguagliarsi le derivate prime e seconde delle cubiche adiacenti ($2(N-2)$ condizioni).
- . si impone l'annullamento delle derivate seconde delle spline estreme (2 condizioni).

La funzione spline cubica, di classe C^3 $[x_1, x_N]$ (continua e derivabile, con derivata prima continua), è ricavabile se per ogni x_k sono note sia $f(x)$ sia $f'(x)$.

L'interpolazione spline è un' interpolazione locale che fa uso infatti solo delle informazioni (valori) vicine per costruire un modello; si parte dal più vicino degli $f(x_i)$ e si applicano una serie di correzioni usando le informazioni degli altri $f(x_i)$ noti.

Il risultato che si ottiene è una interpolazione con errori molto sottili e parecchio liscia dato che l'interpolazione stessa viene fatta con una funzione a curvatura media liscia.

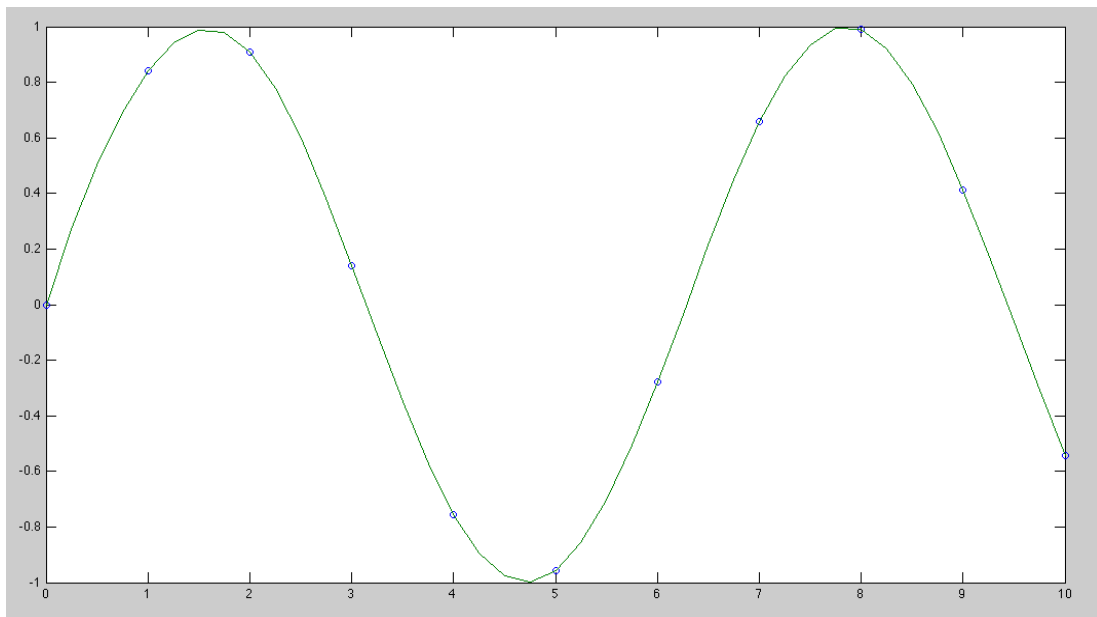


Fig. 12 Esempio di spline cubica applicata alla funzione seno nell'intervallo $[0,10]$

La spline cubica è un ottimo metodo di interpolazione dal momento che non soffre del fenomeno di Runge per cui si ha un aumento dell'ampiezza dell'errore in prossimità dei punti estremanti di un intervallo quando si ha a che fare con polinomi di grado elevato; ma d'altro canto è soggetta al fenomeno di Gibbs per cui si hanno ampie oscillazione in prossimità di gradini, in seguito alla ricostruzione di un segnale partendo dalla serie di Fourier troncata, per cui si ottengono delle sovra-elongazioni del valore della funzione ricostruita nell'intorno del punto di discontinuità. Per ovviare a questo problema è necessario ricorrere alla smoothing spline che riesce a contenere (limitare) questo fenomeno.

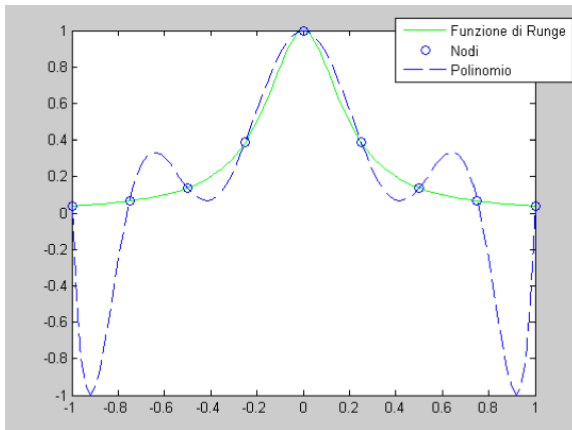


Fig. 13 Esempio del fenomeno di Runge. L'andamento del polinomio di interpolazione non segue esattamente quello della funzione reale.

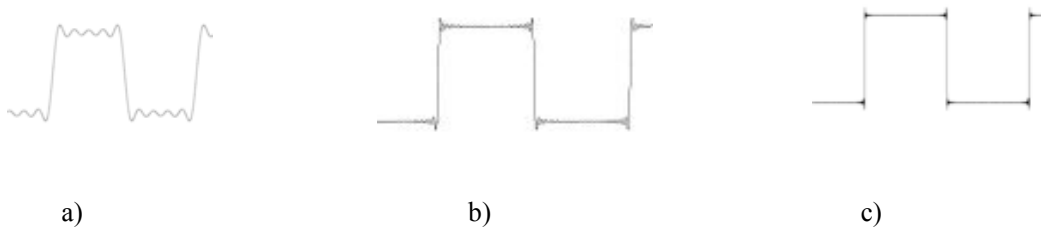


Fig. 14 Rappresentazione del fenomeno Gibbs. a) onda quadra approssimata al quinto termine della serie di Fourier. b) la stessa onda rappresentata al 24esimo termine. c) la stessa onda al 125esimo termine.

3

Analisi degli algoritmi, risultati

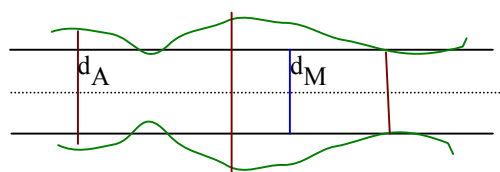
L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di confrontare diversi algoritmi per la stima dei calibri vascolari in immagini retiniche. Confrontare, in questo caso, significa proprio valutare le prestazioni degli algoritmi in indagine e stabilire in base ai risultati ottenuti quale sia il migliore.

Per poter stimare la bontà dei risultati, i termini di confronto sui quali sono state fatte le analisi sono i valori di diametro calcolati manualmente (valore risultante dalla media dei tre valori proposti da tre diversi osservatori) relativi al dataset REVIEW. Essi costituiscono il groundtruth rispetto al quale valutiamo i nostri risultati.

Nello specifico si sono valutate media e varianza della differenza di diametro, segmento per segmento, immagine per immagine e dataset per dataset, tra il valore di diametro calcolato manualmente (d_M) e quello trovato automaticamente (d_A).

Il motivo di tale scelta sta nel fatto che, calcolando questi indici sulla differenza dei diametri si ottiene direttamente una misura dell'errore (positivo o negativo) che l'analisi automatica commette e, dal segno che assume, dedurre se tende a sovrastimare o sottostima i diametri stessi. Se invece venissero calcolati separatamente sui valori di diametro, rispettivamente d_M e d_A , non si otterrebbero indicazioni altrettanto significative ma si perderebbe anche l'informazione che dice di quanto la forma dei bordi trovati automaticamente rispetti quella vera.

Calcolando invece media e varianza della differenza dei diametri non si corre il rischio di perdere dati importanti che sono necessari per stimare la bontà degli algoritmi.



- linea verde: bordo individuato automaticamente
- linea blu: bordo individuato manualmente

Fig. 15. La media della differenza dei diametri ($d_M - d_A$) mi dà la distanza del bordo vero da quello trovato automaticamente, mentre la varianza la variabilità di questa distanza.

La media di una variabile aleatoria casuale reale X (nel nostro caso variabile che identifica le differenze di diametro), intesa come valore atteso dal momento che si calcola allo stesso modo anche se hanno un significato concettuale diverso, è un numero che formalizza l'idea euristica di valor medio di un fenomeno aleatorio. Questo valore dà la previsione del valore che si ottiene dopo un gran numero di prove, ma non dà indicazioni di quanto un valore qualsiasi della variabile X possa differire dal valore medio.

Per analizzare la dispersione dei valori attorno al valor medio è necessario considerare quelli che vengono chiamati scarti, ovvero, data X sia ha che $M(X)=m$ e lo scarto è pari a $x_i - m$ (e può essere sia positivo, negativo e nullo). Chiamata $X'=X-m$ la variabile di scarto, i cui valori sono gli scarti di X dal valore medio m , la distribuzione di probabilità di X' è la stessa di X poiché $x_i - m$ si presenta quando si presenta x_i e quindi con la stessa probabilità. Ciò che interessa non è il valore di un singolo scarto ma il valore di uno 'scarto medio'. Non è significativo calcolare il valore medio della variabile di scarto dal momento che il suo valore sarebbe sempre nullo. Allora si procede con il calcolo del valore medio del quadrato di ogni termine di scarto. Questo numero viene chiamato varianza della variabile X e fornisce la misura di quanto siano vari i valori assunti da X , di quanto distino dalla media. Se questo numero è pari a zero allora non c'è variabilità nella distribuzione. Un aumento di varianza è sinonimo di una maggiore dispersione dei dati, mentre una diminuzione corrisponde ad una maggiore concentrazione dei valori intorno al valor medio.

Gli algoritmi descritti nel precedente capitolo, oggetti della nostra analisi, vengono applicati secondo un determinato ordine. Il metodo Estimate-Caliber riceve in ingresso le immagini dei vari dataset, le elabora e dà in uscita una struttura contenente, per ogni segmento di vaso analizzato in una determinata immagine, le coordinate relative all'asse del vaso, al bordo destro, al bordo sinistro e il valore del diametro (calcolato come media dei diametri che caratterizzano il segmento stesso).

Estimate-Caliber:

immagine	→	elaborazione	→	struttura contenente	1) coordinate dell'asse
				per ogni segmento	: 2) coordinate bordo dx, sx
				di vaso	3) stima diametro

Di qui si è calcolata media e varianza della differenza dei diametri: differenza tra il valore dei diametri misurati dagli esperti, con le tecniche manuali, e quelli forniti come dato in uscita da questo algoritmo.

I risultati ottenuti per immagine sono:

DATASET 1: <u>CLRIS</u>		
immagine	1	2
media	2,008	1,5491
varianza	0,7252	3,9214

DATASET 2: <u>VDIS</u>								
immagine	1	2	3	4	5	6	7	8
media	2,4195	2,3476	1,6078	1,5925	1,3392	1,2047	2,3164	1,6424
varianza	1,0416	0,6401	0,9246	0,3619	1,8014	1,1411	0,6035	1,8241

DATASET 3: <u>HRIS</u>				
immagine	1	2	3	4
media	0,9152	1,1700	1,2583	1,2399
varianza	0,2160	0,4455	0,5968	0,0593

Valori generali per dataset:

Data set	DATASET 1	DATASET 2	DATASET 3
media	1,6895	1,8214	1,0646
varianza	3,7152	1,2651	0,3735

Valori globali:

	Dataset 1-2	Dataset 3
media globale su tutte le immagini	1,8066	1,0646
Media delle varianze sui tre dataset	1,7846	

Questi dati sono stati raffinati dal secondo dei metodi precedentemente descritti, Refinement. Tale algoritmo riceve in ingresso i dati di output di Estimate-Caliber e dà in uscita la nuova stima del diametro dei vasi punto per punto.

In particolare sono state applicate due varianti di quest'ultimo metodo che si differenziano per il valore di un parametro: ncl. Si tratta del numero di classi che il classificatore fcm all'interno del metodo stesso usa per l'identificazione dei vasi. Nel primo caso si è posto ncl variabile, pari a 2ad eccezione dei casi in cui il valore dei diametri risulti troppo distante da quello mediano per cui viene fissato a 8; nel secondo caso invece è fissato solamente a 2 (ovvero classi: vaso e non vaso).

Refinement con ncl variabile o fisso:

dati di output di Estimate-Caliber	→ elaborazione →	struttura contenente per ogni segmento di vaso	:	1) c. dell'asse 2) diametro
---------------------------------------	------------------	--	---	--------------------------------

Analogamente alla procedura vista prima, si sono calcolate media e varianza della differenza dei diametri di entrambi i casi.

I dati trovati vengono riportati nelle tabelle che seguono.

Per ncl variabile:

I risultati ottenuti per immagine sono:

DATASET 1: <u>CLRIS</u>		
immagine	1	2
media	1,7077	1,3369
varianza	1,5174	1,1995

DATASET 2: <u>VDIS</u>								
immagine	1	2	3	4	5	6	7	8
media	2,8442	2,9515	3,3617	2,4981	2,5481	2,5292	3,5122	3,2635
varianza	1,1897	0,6455	1,6021	1,1802	0,9996	0,6273	1,4163	2,4403

DATASET 3: <u>HRIS</u>				
immagine	1	2	3	4
media	0,4318	0,7695	0,4996	0,9065
varianza	0,3201	0,3132	0,2235	0,2057

Valori generali per dataset:

Dataset	DATASET 1	DATASET 2	DATASET 3
media	1,3785	2,9649	0,5344
varianza	1,2437	1,4454	0,3114

Valori globali:

	Dataset 1-2	Dataset 3
media globale su tutte le immagini	2,7865	0,5344
Media delle varianza dei tre dataset	1,0002	

Per ncl fissato:

I risultati ottenuti per immagine sono:

DATASET 1: <u>CLRIS</u>		
immagine	1	2
media	0,4728	0,5285
varianza	0,5053	1,1356

DATASET 2: <u>VDIS</u>								
immagine	1	2	3	4	5	6	7	8
media	1,8759	2,4233	1,9719	1,9228	1,3849	1,1832	2,3017	1,7898
varianza	0,5404	0,4653	0,8910	0,5297	0,4618	0,8142	0,4461	1,6510

DATASET 3: <u>HRIS</u>				
immagine	1	2	3	4
media	0,2144	0,4803	0,2994	0,3756
varianza	0,1233	0,1838	0,1274	0,0849

Valori generali per dataset:

Dataset	DATASET 1	DATASET 2	DATASET 3
media	0,5222	1,8652	0,2937
varianza	1,0631	0,9302	0,1442

Valori globali:

	Dataset 1-2	Dataset 3
media globale su tutte le immagini	1,7141	0,2937
Media delle varianze sui tre dataset	0,7125	

DATASET 3: <u>HRIS</u>				
immagine	1	2	3	4
media	0,5849	0,8140	0,6459	0,6801
varianza	0,1215	0,1089	0,1206	0,0658

Valori generali per dataset:

Dataset	DATASET 1	DATASET 2	DATASET 3
media	1,9837	2,7974	0,6482
varianza	1,0492	0,8379	0,1236

Valori globali:

	Dataset 1-2	Dataset 3
media globale su tutte le immagini	2,7057	0,6482
Media delle varianze sui tre dataset	0,6703	

Alla catena inputReview-Refinement, per sostituire il contributo manuale, al passo precedente è stato inserito uno step intermedio di distinzione automatica A/V. I dati che seguono sono relativi alla medesima procedura nella quale la valutazione manuale è stata sostituita da una pre-elaborazione automatica di classificazione A/V.

Si tratta di una vera e propria pre-elaborazione dal momento che, prima di ottenere gli input necessari per l'ultimo passo (applicazione Refinement), vi sono più step intermedi.

L'intera procedura prevede l'applicazione in serie dei seguenti passi:

- 1) inputReview alle immagini del dataset
- 2) Refinement con th fissato a 0.775 per quei segmenti di vaso identificato da un numero di punti minore uguale a 3 e 0.5 per tutti gli altri
- 3) classificazione automatica per tutti i segmenti di vaso di una certa consistenza (numero di punti che lo identificano maggiore di 3)
- 4) Refinement con th variabile per A/V come nel caso precedente di identificazione manuale.

Refinement con $ncl=2$:

dati di output di Estimate-Caliber → Refinement con $th=0.5$ o $th=0.775$ → classificatore automatico A/V → Refinement con $thA=0.8$ e $thV=0.75$ → 1) coord. asse 2) stima diam.

I risultati ottenuti per immagine sono:

DATASET 1: <u>CLRIS</u>		
immagine	1	2
media	2,3208	1,9887
varianza	1,3154	1,0993

DATASET 2: <u>VDIS</u>								
immagine	1	2	3	4	5	6	7	8
media	2,9905	3,4520	2,8607	2,9076	2,2772	2,1633	2,9531	2,6130
varianza	0,5297	0,4579	0,9132	0,5270	0,5353	0,6572	0,4257	1,5437

DATASET 3: <u>HRIS</u>				
immagine	1	2	3	4
media	0,5933	0,8051	0,6641	0,6691
varianza	0,1288	0,1228	0,1213	0,0704

Valori generali per dataset:

Dataset	DATASET 1	DATASET 2	DATASET 3
media	2,0260	2,7866	0,6559
varianza	1,1301	0,8964	0,1295

Valori globali:

	Dataset 1-2	Dataset 3
media globale su tutte le immagini	2,7010	0,6559
Media delle varianze dei tre dataset	0,7187	

Le immagini che seguono mostrano in verde bordi e diametri valutati manualmente mentre in blu quelli stimati automaticamente:

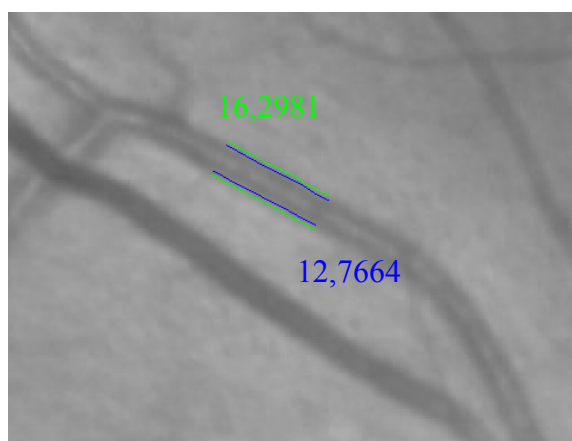
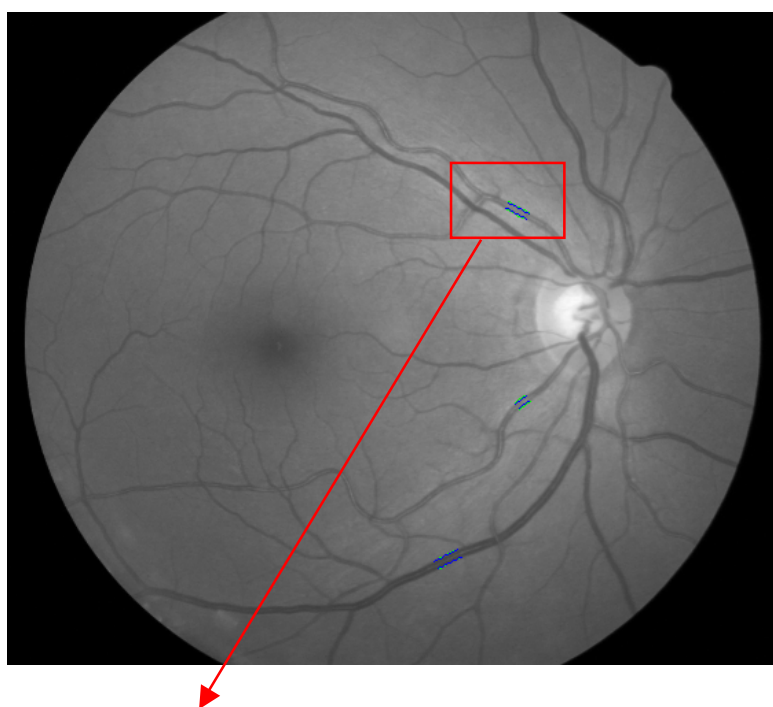


Fig. 16 Immagine e particolare dal dataset CLRIS con indicati il diametro calcolato manualmente (verde) e quello stimato automaticamente (blu).

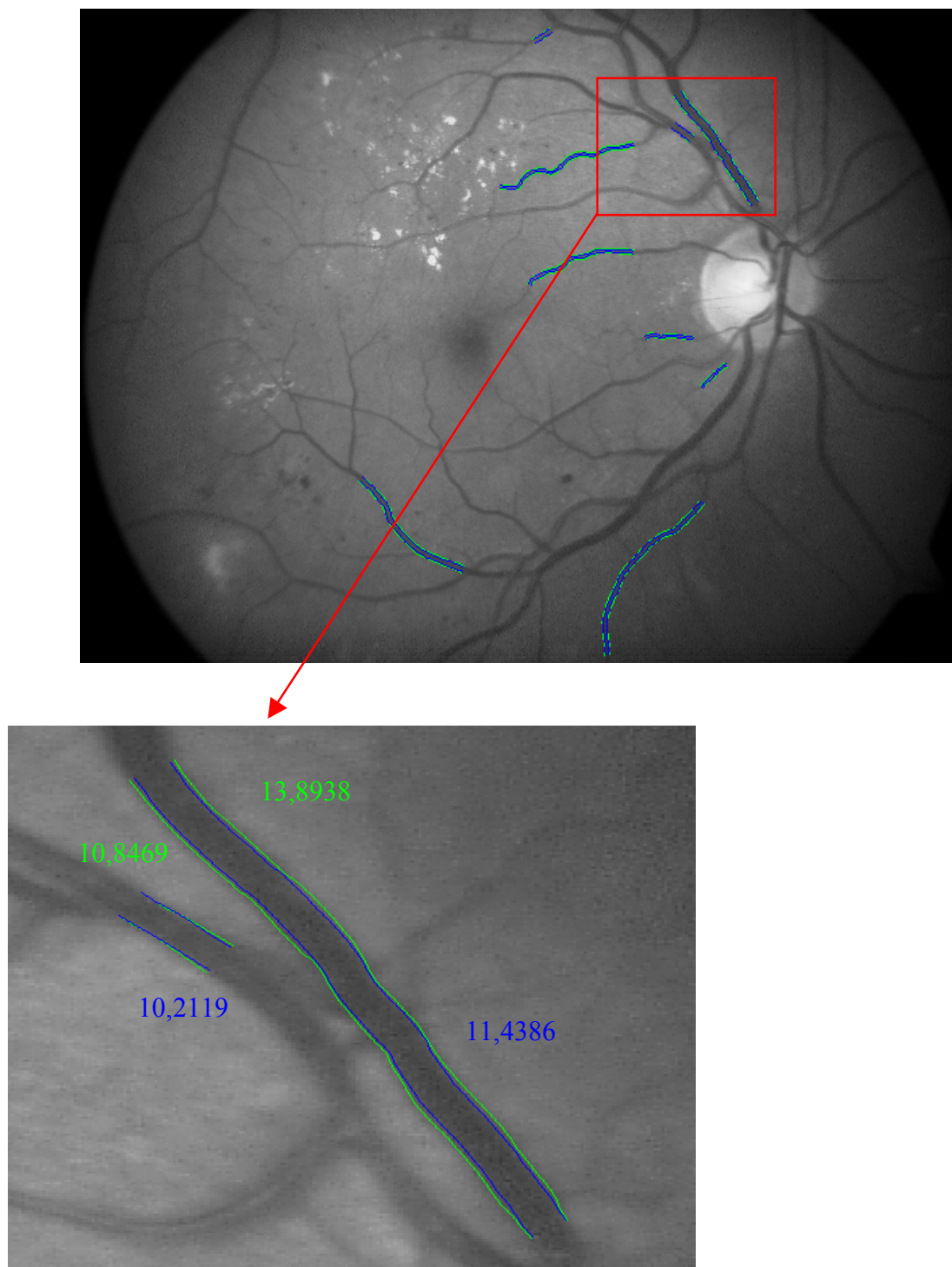


Fig. 17 Immagine e particolare dal dataset VDIS con indicati il diametro calcolato manualmente (verde) e quello stimato automaticamente (blu).

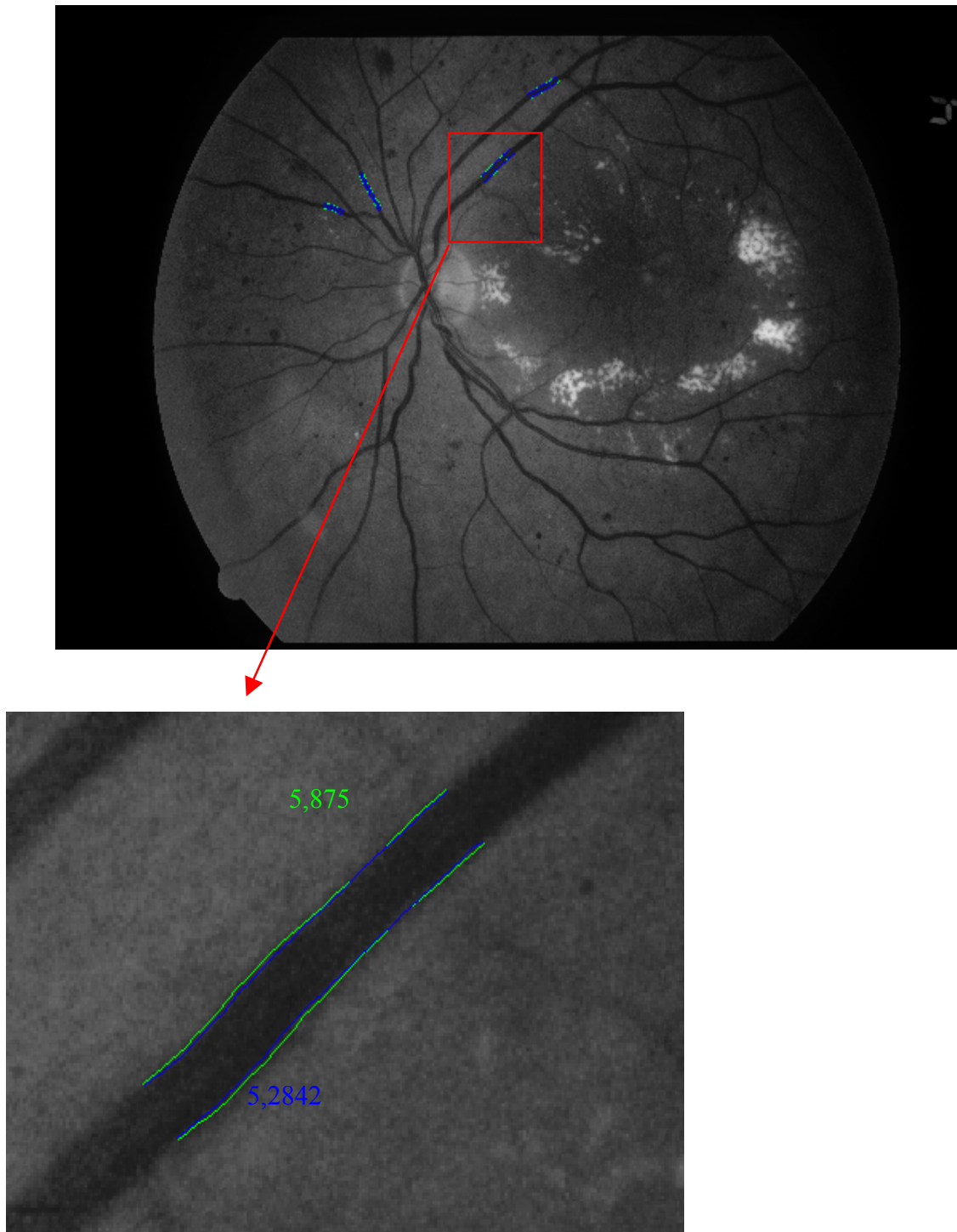


Fig. 18 Immagine e particolare dal dataset HRIS con indicati il diametro calcolato manualmente (verde) e quello stimato automaticamente (blu).

	<i>CLRIS</i>		<i>VDIS</i>		<i>HRIS</i>	
	<i>M</i>	σ_x	<i>M</i>	σ_x	<i>M</i>	σ_x
<i>OSS. 1</i>	14.5	0.566	9.15	0.669	4.58	0.285
<i>OSS. 2</i>	13.7	0.698	8.91	0.621	4,35	0.256
<i>OSS. 3</i>	13.2	0.567	8.50	0.543	4.12	0.288
<i>STANDARD</i>	13.8	----	8.85	----	4.35	----
<i>E.-CALIBER</i>	12.1	1.927	7.02	1.125	3.28	0.611
<i>REFINEMENT</i> <i>(ncl = 2 o 8)</i>	12.5	1.115	5.38	1,202	3.43	0.558
<i>REFINEMENT</i> <i>(ncl = 2)</i>	13.5	1.031	6.45	0.964	3.69	0.377
<i>REFINEMENT</i> <i>(ncl=2) +</i> <i>CLASSIF.</i> <i>MAN. A/V</i>	11.9	1.024	5.59	0.915	3.34	0.352
<i>REFINEMENT</i> <i>(ncl=2) +</i> <i>CLASSIF.</i> <i>AUTO. A/V</i>	11.8	1.063	5,61	0.948	3.35	0.359

Fig 19. Tabella che riporta la media dei diametri dei vasi e la deviazione standard dell'errore (σ_x).

Per ogni riga di questa tabella troviamo il valore della media dei diametri dataset per dataset e deviazione standard dell'errore (σ_x), calcolate sui risultati ottenuti sia manualmente (con cui ci confrontiamo) sia automaticamente applicando i vari algoritmi.

Come sarà spiegato al capitolo che segue, dal momento che per stimare il miglior algoritmo si è puntato ad ottenere un errore di varianza via via minore, è possibile calcolare un fattore correttivo costante. Per cui, aggiungendo questo fattore al valore di diametro trovato si arriva molto vicini a quello calcolato manualmente e considerato come vero.

4

Conclusioni e proposte

Per stabilire quale sia la sequenza migliore e quali siano gli accorgimenti giusti da adottare per ottenere i risultati più soddisfacenti possibili, è necessario specificare cosa esprimano i termini di media e varianza, se riferiti alla bontà di questi algoritmi.

Nel nostro caso la media della differenza dei diametri ($d_M - d_A$), per esempio relativa ad un'immagine di un determinato dataset, esprime il numero di pixel che stanno fra i bordi del vaso identificato manualmente e automaticamente. In particolare $media/2$ mi da il numero di pixel tra i due bordi, entrambi destri o sinistri. Se si tratta di un numero positivo significa che è avvenuta una sottostima dei diametri, in caso contrario (se è negativo) una sovrastima.

La varianza d'altro canto, come già specificato in parte nel capitolo precedente, dà la varietà di questa sotto/sovrastima, in particolare il suo andamento: a varianza nulla significa che l'algoritmo sbaglia sempre allo stesso modo, di una quantità pari alla media.

Calcolare media e varianza della differenza dei diametri significa proprio valutare media e varianza dell'errore di individuazione dei bordi dei vasi e conseguente stima del diametro.

Un algoritmo può essere visto come un sistema di misura la cui qualità viene espressa dalle sue prestazioni; nel nostro caso si tratta di prestazione statiche dato che descrivono come è bravo un sistema di misura a fare misure di grandezze costanti nel tempo.

In merito a quest'ultima affermazione è necessario spendere due parole; costanti nel tempo si intende costanti nel momento in cui si fa la misurazione. L'algoritmo elabora immagini fisse, vere e proprie fotografie del fondo oculare, per cui le caratteristiche rimangono tali e quali per sempre. Solo il confronto di due fotografie scattate in due momenti diversi possono dimostrare l'effettivo restringimento o allargamento dei vasi sanguigni per retinopatia diabetica.

I principali indici delle prestazioni statiche, quelli che mi dicono quanto attendibile sia una misura, sono *precisione* e *accuratezza* rispettivamente ricavati dai valori di media e varianza.

Dalle definizioni comuni di precisione e accuratezza si ha:

- Precisione: intesa anche come ripetibilità, è una grandezza ricavata con misure ripetute ed è la deviazione standard delle misure attorno al valor medio. Si prende una grandezza, la si misura n volte e se ne ricava la deviazione standard, definita come precisione di sensibilità; esprime quanto sono ripetibili tra loro le misure che vengono fatte successivamente intorno al valor medio. Se si ha a disposizione uno strumento, o come nel nostro caso un algoritmo, preciso allora la media delle n misure deve dare un valore molto vicino al valore vero.

- Accuratezza: indica la differenza tra il valore misurato e il valore vero, dovuta all'errore di misura di tipo sistematico o statico. Quest'ultimo eliminabile per calibrazione. Si tratta del grado di corrispondenza del campione di dati, desumibile da una serie di valori misurati, con il dato reale di riferimento.

È necessario ricordare la differenza tra precisione ed accuratezza che spesso vengono confuse. Basta un esempio figurativo per capire.

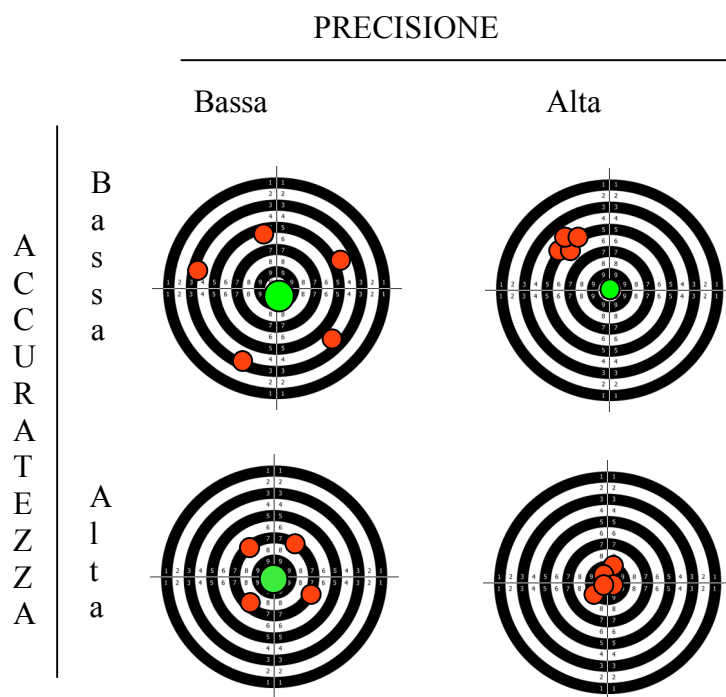


Fig. 20 Esempio delle quattro combinazioni di casi possibili per accuratezza e precisione. Il valore vero è rappresentato dal centro, il bersaglio verde.

Tenendo conto della premessa fatta in merito ad accuratezza e precisione, il criterio tenuto per la classificazione della qualità degli algoritmi, analizzati in questo progetto, è quello di far privilegiare l'accuratezza a scapito di leggere perdite di precisione.

In particolare si ha che: un' alta accuratezza implica una bassa varianza, mentre scarsa precisione una media più elevata. La scelta di questo criterio è dovuta al fatto che, se la varianza ha valori molto piccoli, significa che c'è poca varietà dell'errore commesso nella stima dei diametri e pertanto tale errore può essere diminuito con un semplice *fattore correttivo* pari alla media della differenza dei diametri globale su tutte le immagini a disposizione.

Essenzialmente il filo operativo di tutta quest'analisi, tema del progetto, segue la via che ha per meta quello di ridurre il più possibile la varianza.

La scelta fatta nella realizzazione della sequenza di algoritmi con i rispettivi accorgimenti punta proprio a realizzare questo obiettivo.

Il primo metodo applicato dà buoni risultati sia in termini di media che varianza, ma l'applicazione in serie anche del secondo raffina i dati trovati in maniera evidente.

Dall'osservazioni delle 14 immagini a disposizione, indipendentemente dal dataset di appartenenza, sono evidenti le diverse intensità di grigio dei punti che delineano i bordi delle arterie rispetto a quelli delle vene. Data questa caratteristica comune è stato ritenuto interessante effettuare delle prove, dapprima manuali e successivamente automatiche, di applicazioni di soglie diverse usate dal classificatore fcm per la distinzione tra i pixel del bordo rispetto a quelli del background a seconda che il vaso in esame sia arteria o vena.

Prima di passare alla distinzione automatica A/V, si sono trovati i valori di soglia migliori; per le vene pari a 0,75 per le arterie 0,8.

In realtà, come si può vedere dalla raccolta di dati al capitolo precedente, ciò non è del tutto vero per le immagini del dataset 1: CLRIS. A questi risultati non molto soddisfacenti si può però addurre una spiegazione.

Analizzando le immagini vediamo che non solo il numero di segmenti di vaso dati in ingresso e elaborato dagli algoritmi ma anche il numero di punti complessivi che identificano il vaso stesso, sono alquanto esigui e pertanto non è necessario dare particolare rilevanza ai dati calcolati su tali immagini.

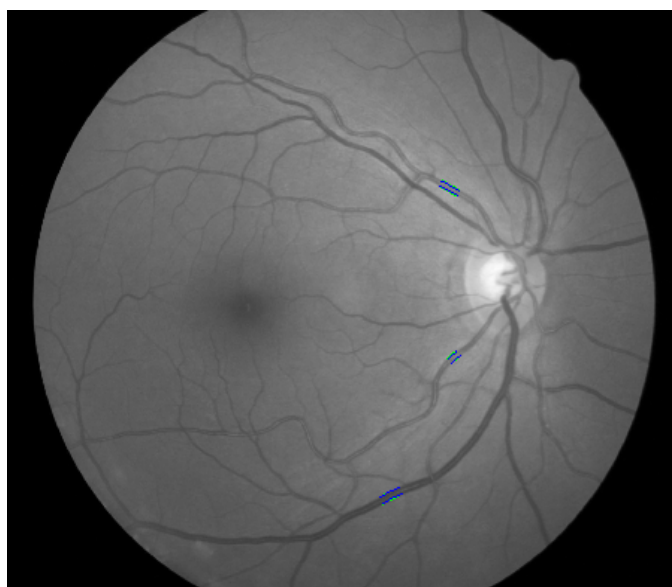


Fig. 21 Immagine 1, dataset1 CLRIS. Con segnati in verdi i bordi individuati manualmente e in blu automaticamente

Proseguendo nello sviluppo della catena di metodi, si ha il caso in cui la distinzione manuale A/V viene sostituita da dei passi intermedi di tipo totalmente automatico ma che sfruttano i valori di soglia th migliori (trovati manualmente).

Per far ciò si ricorre ad un metodo completamente automatico di identificazione A/V applicabile a vasi di una certa lunghezza, ossia per segmenti identificati da un certo numero di punti. Per questo motivo fra l'applicazione del primo algoritmo Estimate-Caliber e l'ultimo Refinement avviene uno step di inter-elaborazione. Questo prevede che i vasi poco significativi, o troppo corti o capillari troppo piccoli (in particolare vicino al disco ottico), non partecipino alla classificazione automatica A/V ma solamente alla stima del diametro con valore di soglia th pari a 0,775 (media tra 0,8 e 0,75). Tutti gli altri vasi invece sono dapprima input per Estimate-Caliber, i cui risultati vanno inizialmente in ingresso al classificatore di bordi con th fisso a 0,5, poi in ingresso al classificatore automatico A/V ed infine all'ultimo step come ingresso di Refinement il cui classificatore adotta la soglia th bivalente (arterie=0,8 – vene 0,75).

OSSERVAZIONI FINALI:

- I. Seguendo questa serie di passaggi, gli errori si sommano tra di loro, e il risultato trovato calcolato sulla globalità delle immagini seppur preliminari, risultano buoni. Bisogna tener conto che qui si ha a disposizione un metodo assolutamente automatico in grado di stabilire con la massima certezza la natura di un qualsiasi vaso della rete circolatoria retinica, piccolo (capillare) o grande (arteria principale) indipendentemente. Se si disponesse di un algoritmo capace di rispondere a queste esigenze, interposto ai due metodi in analisi Estimate-Caliber e Refinement, i risultati finali potrebbero essere alquanto interessanti.
- II. Osservando i valori di media e varianza calcolati immagine per immagine nei vari casi di applicazione della catena di algoritmi con i vari accorgimenti per ottenere risultati soddisfacenti, si nota che la prima immagine del dataset CLRIS non segue un comportamento simile a quello delle altre immagini. La motivazione a questa diversità è che l'immagine in considerazione presenta un numero alquanto piccolo sia di segmenti (n. segmenti=3) sia di punti per segmento (n. punti totale per l'immagine = 285). Pertanto, effettuare operazioni di stima degli algoritmi su un così pochi campioni può portare a risultati a quali non dare molta importanza. Per di più, facendo attenzione alla composizione del dataset1, a cui appartiene tale immagine, si può notare che si hanno a disposizione solamente 2 immagini in totale, allora i dati anomali della prima immagine influenzano anche quelli dell'intero dataset1. Infatti:
 varianza dataset1: **1,1301**
 varianza dataset2: **0,8964**
 varianza dataset3: **0,1295**
- III. Come emerge dalle tabelle riassuntive di media e varianza riportate al capitolo precedente, di media e varianza, che la bontà della serie di algoritmi dipende anche dalla qualità delle immagini da analizzare; prestazioni migliori sono riportate per immagini ad alta risoluzione, con una varianza media di: **0,1295**, mentre per quelle a bassa risoluzione vale: **0,9800**.
- IV. Come già detto alcune righe prima, l'aspetto positivo di aver svolto un'analisi mirata alla ricerca di metodi che portino a valori di varianza via via minori fa sì che sia possibile usufruire di fattori correttivi pari alle media globale delle differenze di diametro su tutte le immagini a disposizione; interpretandolo come un bias costante e quindi eliminabile.

Per il calcolo di questo fattore, è necessario tener conto delle caratteristiche proprie delle immagini dei vari dataset. In particolar modo, come si può notare dai risultati riportati al capitolo precedente, c'è una evidente differenza tra quello che accade per i primi due dataset rispetto all'ultimo. Ciò si spiega osservando che le immagini CLRIS e VDIS (primo e secondo dataset rispettivamente) sono tutte immagini se non a uguale ma a bassa risoluzione, mentre quelle di HRIS sono ad alta risoluzione, ben diversa dalle precedenti. In conclusione il fattore correttivo applicabile alle immagine di scarsa risoluzione è pari a: **2,7010** , mentre quello per immagini ad alta risoluzione pari a: **0,6559**.

Bibliografia

- [1] “La retina e i suoi problemi” Opuscolo C.A.M.O.S.P.A (2007) Centro Ambrosiano Microchirurgia Oculare
- [2] Prof. Luciano Bonomi, Dott. Giacomo Ponazzo, “Manuale pratico di oftalmologia”. (1993) Verona. 123-147.
- [3] J.S. Skyler, “Division of Endocrinology Diaberts and Metabolism”, *Atlante del Diabete*. Terza edizione, Miami, Florida. 13, pp. 175-191.
- [4] N. Chapman, N. Witt, X. Gao, A. A. Bharath, A. W. Stanton, S. A. Thom, and A. D. Hughes, “Computer Algorithms for the Automated Measurement of Retinal Arterial Diameters” *British Journal of Oph-thalmology*, vol. 85, pp.74-79, 2001.
- [5] M. Jacob and M. Unser, “Desing of steerable filters for feature detection usingf canny-like criteria”. (2004) *IEEE Trans. On Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 26(8), pp. 1007-1079.
- [6] D. Fiorin, E. Poletti, E. Grisan and A. Ruggeri, “Fast adaptive axis-based segmentation of retinal vessels through matched filters”.
- [7] S. Chaudhuri et al., “Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters”. (1989) *IEEE Trans. Med. Imag.* 3: 263-269.
- [8] E. Grisan, M. Foracchia, “Bilateral Filtering for Gray and Color Images. Proceedings of the Sixth International Conference on Computer Vision”. (1998), 839-846
- [9] E. Grisan and A. Ruggeri, “A divide et impera strategy for automatic classification of retinal vessels into arteries and veins,” *Proc. 25th Annual International Conference of IEEE-EMBS*, pp. 890-4, IEEE, New York, 2003.