

Detección de patologías derivadas de las afecciones diabéticas: una revisión del análisis digital de imágenes de retina

The detection of pathologies from diabetic disease: a review of digital retinal image analysis

Jorge Rudas*

Germán Sánchez Torres**

Universidad del Magdalena (Colombia)

* Ingeniero de Sistemas, Universidad del Magdalena (Colombia). Grupo de Investigación y Desarrollo en nuevas Tecnologías de la Información y la Comunicación (GIDTIC). jrudascas@unimagdalena.edu.co

** PhD en Ingeniería de Sistemas, Universidad Nacional de Colombia. Profesor, Facultad de Ingenierías, Grupo de Investigación y Desarrollo en nuevas Tecnologías de la Información y la Comunicación, Universidad del Magdalena (Colombia). (GIDTIC). gsanchez@unimagdalena.edu.co

Correspondencia: Germán Sánchez Torres, Carrera. 32 n°. 22-08, Universidad del Magdalena, Santa Marta, (Colombia). Edificio Docente, Cub. 3D301, Tel: (57 - 5) 4217940 Ext: 1138.

Origen de subvenciones: Proyecto de investigación "Generación automática de mapas de probabilidad bayesianos de lesiones brillantes en retinografías", financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad del Magdalena. Febrero 2012 a junio 2013.

Resumen

Las afecciones diabéticas tienen impacto sobre el deterioro de las estructuras internas del sistema circulatorio de la retina. La retinopatía diabética es considerada la causa principal de ceguera en poblaciones adultas, este aspecto ha motivado el desarrollo de numerosos trabajos relacionados con la inclusión de técnicas computacionales en el análisis de retinografías. Este trabajo examina y describe la literatura reciente relacionada con el procesamiento digital de retinografías, particularmente la automatización de los procesos de detección, segmentación y localización de patologías derivadas de las afecciones producidas por el padecimiento de la retinopatía diabética. Se realizó una clasificación basada en el tipo de patología, lesiones oscuras y lesiones brillantes.

Palabras clave: Análisis digital de imágenes, Padecimientos de la retina, Retinografía, Retinopatía diabética.

Abstract

Diabetic diseases affect the internal structures of the retina circulatory system. Diabetic retinopathy is considered the leading cause of blindness in adult populations; this aspect has motivated the development of several works related to the inclusion of computational techniques for analysis of retinal images. In this paper, we review and describe recent literature regarding digital retinal processing, particularly the automation of detection, segmentation and location of pathology processes, arising from diabetic retinopathy condition. A pathology type-based classification was performed.

Keywords: Digital image processing, Retinal disease, Fundus images, Diabetic retinopathy.

Fecha de recepción: 2 de noviembre de 2012
Fecha de aceptación: 28 de junio de 2013

INTRODUCCIÓN

El rápido desarrollo y la proliferación de las tecnologías de adquisición de imágenes médicas están revolucionando la medicina. Estas imágenes juegan un rol prominente en el diagnóstico, detección, cribado y tratamiento de enfermedades. Su importancia radica en que les permiten a los científicos y fisiólogos obtener información vital observando el interior del cuerpo humano de una forma no invasiva. El procesamiento de imágenes de resonancia magnética, la tomografía computarizada, la inspección ocular a través de cámaras especializadas, la mamografía digital y otras modalidades proveen un medio no invasivo y efectivo para delinear, inspeccionar y clasificar la anatomía de un sujeto. Estas tecnologías han incrementado el conocimiento de anatomías y patologías para la investigación médica y son un componente crítico en la planificación de diagnósticos y tratamientos [1].

La International Diabete Federation estima que habrá cerca de 552 millones de personas con padecimientos relacionados con diabetes en el 2030, correspondientes al 9,9% de la población adulta [2]. Esto convierte a la diabetes en una de las enfermedades más comunes de la población mayor. Un padecimiento común asociado con la diabetes es la retinopatía diabética o DR. Esta es una enfermedad progresiva que se diagnostica de acuerdo con algunas anormalidades clínicas de difícil detección, porque es asintomática hasta altas etapas del desarrollo de la enfermedad, y sin tratamiento adecuado evoluciona en una patología de mayor complicación denominada edema macular diabético [3], [4]. Esto constituye el factor principal por el cual es deseable la detección inicial o temprana de la enfermedad, debido a que permitirá un tratamiento eficaz, hecho que ha incrementado la atención en el desarrollo de sistemas médicos orientados a la detección de signos tempranos que adviertan sobre la posible presencia de la enfermedad. Estos sistemas tienen como objetivo apoyar en la elaboración de diagnósticos realizados por especialistas.

La retinografía es una de las herramientas médicas más utilizadas en el análisis del sistema visual humano. Los procedimientos clínicos que utilizan estas imágenes suelen ser realizados por especialistas altamente calificados, entrenados para el análisis, cribado y diagnóstico basado en estas fotografías. El estudio automático de este tipo de imágenes siempre ha sido una tarea difícil, su complejidad radica básicamente en los pocos estándares

que existen para su captura, la cantidad de artefactos que obstaculizan los algoritmos y el bajo contraste con el que suelen ser capturadas [5].

El análisis automático de estas imágenes a través de computadores permitiría la reducción de los tiempos necesarios para realizar los procedimientos médicos, proveería mecanismos modernos para evaluaciones periódicas de la retina y podría convertirse en un método de evaluación para determinar el momento adecuado de inicio de los tratamientos [6].

La detección, con ayuda de computadores, de lesiones en la retina asociadas con la retinopatía diabética (RD) ofrece muchos beneficios potenciales. Desde el punto de vista de la investigación permite el examen de un gran número de imágenes en menos tiempo, y el análisis es más objetivo que el propuesto por las técnicas actuales de inspección visual médica. Desde el punto de vista clínico puede ser una ayuda importante para el diagnóstico y puede reducir la carga de trabajo de los alumnos en formación [7], además, la inspección, análisis y cribado de la retina es un proceso muy costoso, tanto en términos de recursos técnicos como en recursos humanos [8]. Los sistemas de detección y clasificación automática aplicados a esta área podrían dar lugar a un ahorro de recursos y resultados más coherentes.

En la última década ha suscitado gran interés el desarrollo de algoritmos que detecten la retinopatía diabética, con la sensibilidad suficiente para ser aplicados en los programas de diagnóstico como un complemento a las estrategias actuales. Sin embargo, hasta ahora la tecnología moderna no ofrece ninguna posibilidad de una plataforma completamente independiente y automatizada para la detección y el diagnóstico de la RD [7], [9]. No obstante, la inclusión del análisis digital de fotografías de la retina en el protocolo de detección de las patologías ha demostrado ser un aspecto sensible, apoyado por especialistas médicos, para la detección temprana de los signos o patrones clínicos relacionados con dicho padecimiento [10]. Aunque un método completamente automatizado es deseable, el estado actual de desarrollo de técnicas computacionales diseñadas para procesar retinografías no ha alcanzado tal fin. Sin embargo, el análisis digital de imágenes de la retina de forma semiautomática ha demostrado que es posible alcanzar resultados satisfactorios, como los reportados en la detección de la RD y el edema macular diabético [11].

Los trabajos tratados en este artículo fueron agrupados en dos categorías relacionadas con el tipo de lesiones que intentan detectar. Investigaciones relacionadas con la detección de lesiones oscuras y aquellas vinculadas a la detección de lesiones brillantes. Una clasificación por la naturaleza de las técnicas se encuentra en [9].

DETECCIÓN DE LESIONES OSCURAS

Las lesiones oscuras, como hemorragias y microaneurismas, son los primeros signos apreciables desde una retinografía relacionados con patologías retinales, retinopatía diabética o la retinopatía hipertensa (ver figura 1).

Sus orígenes radican básicamente en el debilitamiento y posterior colapso de las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan la retina. Su presencia es el inicio de la aparición de los exudados en el caso de la retinopatía diabética.

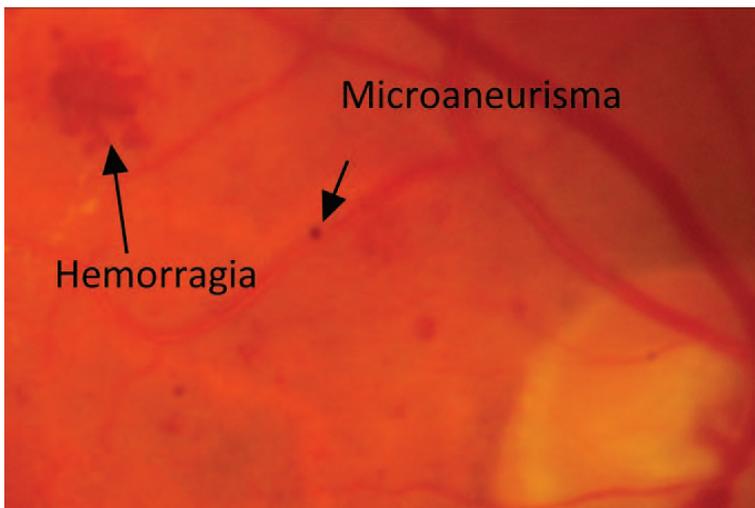


FIGURA 1. ZONA CON PRESENCIA DE UNA MICROANEURISMA Y HEMORRAGIA.

Los microaneurismas son abultamientos en las paredes de los vasos sanguíneos producto de su debilitamiento y son de tamaño reducido y de forma esférica.

Las hemorragias son producto del colapso de los microaneurismas y son visualmente apreciables como manchas de sangre sobre la superficie de la retina, de tamaño muy superior a las de los microaneurismas. Ambas patologías suelen encontrarse agrupadas y combinadas en diferentes estadios de la enfermedad. En etapas avanzadas de la retinopatía diabética no proliferativa, alrededor de dichos grupos suelen hallarse exudados que rodean el conjunto de lesiones oscuras, tal como lo muestra la figura 2.

El análisis de los trabajos en la literatura evidencia que la identificación y diferenciación entre lesiones oscuras sobre retinografías ha sido un problema renuente tratado en diversos trabajos. La importancia de este problema radica en que la identificación de estas lesiones es el primer acercamiento al análisis y diagnóstico de patologías sobre la retina derivadas de la retinopatía diabética [12]. Su correcta identificación permitiría realizar una estimación del estado de madurez de la retinopatía diabética, así como diferenciar entre lesiones brillantes, tal como proponen en [13]. Trabajos de reciente publicación [14] - [16] demuestran que la detección y diferenciación de lesiones oscuras sigue siendo un tema abierto a investigaciones mientras las métricas de evaluación de dichas propuestas no alcancen los estándares mínimos como para soportar la implementación sobre un sistema de diagnóstico asistido por computadora.

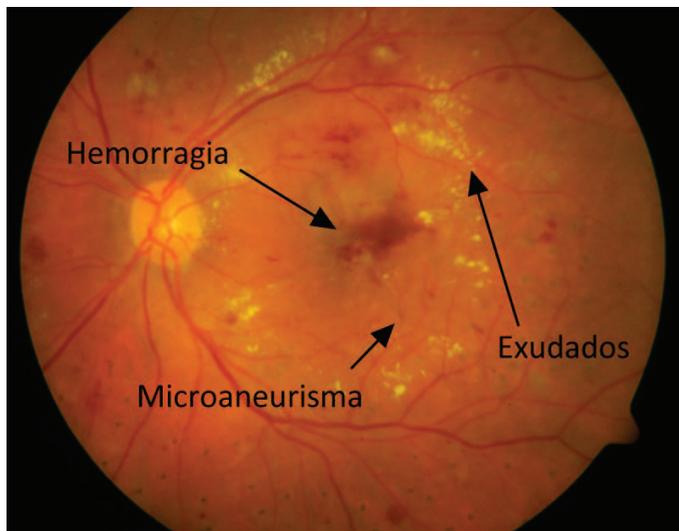


FIGURA 2. EXUDADOS RODEANDO UN GRUPO DE HEMORRAGIAS Y MICROANEURISMAS.

Dentro de las técnicas clásicas de análisis de imágenes aplicadas al estudio de las retinografías se encuentran los trabajos de [17], en los cuales se usó el método de análisis en amplitud modulada y de frecuencia modulada (AM-FM) para discriminar entre una imagen de la retina con patologías y una normal. La técnica en mención permite extraer características de regiones en el dominio de la frecuencia, estas características son utilizadas para determinar el estado de evolución de la enfermedad. El método propuesto fue probado sobre el repositorio de imágenes retinales MESSIDOR [18] con resultados satisfactorios, encontrando que las lesiones oscuras presentan variaciones en bajas frecuencias del espectro analizado. Los autores reportaron un 92% / 54% de sensibilidad / especificidad en la detección del estado de la patología.

Otra técnica clásica basada en umbrales se describe en [19], en el cual se empleó una combinación de umbrales para segmentar las lesiones oscuras del fondo de la retina. El punto de corte fue calculado en función del valor medio de intensidad de la zona de interés de la retinografías. Previamente se detectó la red de vasos sanguíneos y los píxeles asociados fueron descartados del análisis en las siguientes etapas. El trabajo reportó una sensibilidad media del 95,1% y una especificidad media de 90,5%. En [20] se presentó un método basado en crecimiento de regiones para la detección de lesiones oscuras (basado en [21], [22]), esto permite la detección de posibles lesiones a partir de la clasificación de píxeles. Utilizando esta técnica fue posible separar la red de vasos y las lesiones oscuras del resto de la imagen. Después de remover los conectores vasculares, los objetos remanentes son considerados como posibles lesiones. A estos píxeles se les aplica un conjunto de descriptores o características de lesiones para la clasificación de los candidatos. Dichas características fueron utilizadas para la clasificación de píxeles y lesiones a través de un clasificador de tipo KNN (*k*-nearest neighbors). Los autores reportaron una sensibilidad de 77,5% y una especificidad de 88,7% al detectar hemorragias y microaneurismas.

La inclusión de técnicas de aprendizaje computacional, como las redes neuronales, se evidenció en [23], en el cual un perceptrón multicapas fue utilizado para segmentar lesiones oscuras en retinografías a color. Un conjunto especial de características fue seleccionado para diferenciar las lesiones del fondo de la imagen y las estructuras restantes de tipo oscuro de la retina. Con esta técnica alcanzaron una sensibilidad media del 86,1% y

una media de valor predictivo positivo del 71,4%. Un concepto del modelo conexionista, como las redes neuronales, pero más robusto, es el de máquinas de soporte vectorial, utilizado en [24] para realizar la clasificación de las patologías que fueron segmentadas mediante el concepto de entropía relativa y transformaciones morfológicas. La evaluación experimental de la propuesta demuestra un rendimiento superior con respecto a otros algoritmos de detección de lesiones de color rojo reportados en la literatura, con una sensibilidad de 96,22% y una especificidad de 99,53%.

El enfriamiento simulado o *simulated annealing* [25] se utilizó como optimizador en un generador de mapas de lesiones probables para microaneurismas en [15]. La idea central se concentraba en tres puntos clave: primero, un conjunto de cuatro algoritmos extractores de candidatos a microaneurismas ([21], [26], [27], [28]) fueron utilizados independientemente. Cada algoritmo generó un conjunto de candidatos, de los cuales se seleccionaron los más aptos mediante una técnica denominada *voting*. Para tal escenario fue utilizado un algoritmo de enfriamiento simulado para hallar la configuración de candidatos óptima. Los autores reportaron una relación de verdaderos positivos-falsos positivos (TP/FP) de 0,58 para la clasificación.

Las técnicas del enfoque evolutivo, como los algoritmos genéticos, se utilizaron en [29], en este trabajo se propuso detectar microaneurismas a través de las coincidencias de plantillas locales de subbandas de una transformada Wavelet en la imagen original y el algoritmo genético optimizó la selección de la función Wavelet en el contexto del trabajo. Los resultados fueron evaluados en 120 imágenes de la retina analizadas previamente por un especialista. Las imágenes de prueba fueron de tres tipos diferentes: fotografías a color, el canal verde de fotografías filtradas y angiografías. Dependiendo de la modalidad de la imagen, los microaneurismas fueron detectados con una sensibilidad del 89,62%, 90,24% y 93,74%.

Un enfoque diferente para la detección automática de las lesiones rojas sobre retinografías, basado en la correlación de filtrado multiescala y un umbral dinámico, fue propuesto en [30]. La propuesta consta de dos etapas: la detección de candidatos a lesiones rojas y la detección de verdaderas lesiones rojas. Los resultados se evaluaron utilizando *Retinopathy Online Challenge* [14] y la conclusión estimada es que el algoritmo es eficiente y eficaz. Trabajos similares que emplean filtrado son [31] y [32], en los cuales

se utilizó un filtro de doble anillo para detectar los candidatos a microaneurismas en las imágenes. La red de vasos sanguíneos fue retirada utilizando el mismo filtro bajo parámetros diferentes para evitar falsos positivos en el diagnóstico final. Doce características de las regiones fueron obtenidas (área de la región, circularidad, ancho, valor medio de intensidad en los canales rojo, verde y azul, diferencia entre el máximo y mínimo valor de intensidad en los tres canales y contraste en cada canal) para realizar la clasificación entre microaneurismas y falsos positivos, utilizando métodos basados en reglas y una red neuronal artificial. Los autores reportaron una fracción de verdaderos positivos FVP de 0,45 con 27 falsos positivos por imagen. La detección de los microaneurismas visibles reportó una sensibilidad de 65%.

En [16] se presentó un nuevo algoritmo basado en la transformada Curvelet, una extensión de las Wavelet, con el fin de separar las lesiones rojas del resto de la imagen de la retina. Para evitar que la fovea fuese considerada como una lesión de color rojo, se introdujo un nuevo algoritmo de compensación de iluminación y se aplicó en el plano verde de la imagen de la retina. Una transformada digital Curvelet fue aplicada para mejorar la imagen y sus coeficientes modificados para oscurecer totalmente las lesiones rojas. Luego se separaron las lesiones candidatas a través de un umbral apropiado. Finalmente, la red de vasos sanguíneos fue extraída empleando una técnica basada en Curvelet y los falsos positivos (FP) se eliminaron restando la estructura de los vasos a partir de las imágenes de los candidatos. El algoritmo fue probado sobre 89 imágenes de la retina de pacientes diabéticos, reportando un 94% de sensibilidad y 87% de especificidad en la detección de lesiones de color rojo. Las Curvelet también han sido utilizadas con igual objetivo y reportando resultados similares en el trabajo de Candes [33].

Una combinación entre un algoritmo de generación automática de semillas (GAS) y una transformada Top-Hat fue implementada en [34] y [35] para la extracción de candidatos a posibles lesiones oscuras. Para la clasificación de candidatos, los autores probaron con un discriminante lineal, un KNN, un modelo de mezcla gaussiano (GMM, *Gaussian Mixture Model*) y una máquina de soporte vectorial (SVM). Propusieron un clasificador híbrido entre un KNN y un GMM usando reglas Max [36]. Incluyeron un nuevo descriptor a los candidatos, denominado varianza elíptica, que reduce significativamente

los falsos positivos. Este trabajo generó una sensibilidad media del 87%, y una especificidad media de 95,53% fue reportada por los autores.

Zhang en [37] propuso detectar los candidatos a microaneurismas utilizando un filtrado correlación multi-escala gaussiano. En particular, dos clases son aprendidas por el clasificador (microaneurismas MA y no microaneurismas NMA). Los resultados experimentales reportados por los autores durante sus pruebas con la base de datos ROC demuestran que el método es capaz de distinguir entre un MA y un NMA con una sensibilidad media del 13,9%.

Un resumen comparativo de los resultados de los diversos métodos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Comparación de métodos de detección de lesiones oscuras.

Autor	Sen.	Esp.	Pre.	Exa.	Escenario de pruebas
Ravishankar et ál. (2009)	95,1%	90,5%	-	-	516 imágenes con contraste e iluminación variada y múltiples etapas de la enfermedad fueron utilizadas en la propuesta. 211 de estas imágenes fueron obtenidas de recursos propios del proyecto, 81 imágenes pertenecen al repositorio STARE, 130 son de banco DIARETDB0, 40 imágenes son de DRIVE y 54 imágenes pertenecen al Red Atlas Database.
Niemeijer et ál. (2006)	100%	87%	-	-	40 imágenes obtenidas de repositorios públicos fueron utilizadas para generar el conjunto de entrenamiento. 100 imágenes obtenidas de programas propios del autor, fueron utilizadas para validar su propuesta.
García et ál. (2008) <i>Lesion-based</i>	86,1%	-	71,4%	-	100 imágenes de contraste, brillo y calidad variada, 50 fueron utilizadas para el entrenamiento de los clasificadores y las 50 restantes para las pruebas de la implementación.
García et ál. (2008) <i>Image-based</i>	100%	60%	-	80%	
Kande et ál. (2009)	96,22%	99,53%	-	-	Los autores seleccionaron aleatoriamente 80 imágenes de repositorios públicos para su experimentación, los repositorios fueron Clemson, DIARETDB0 y DIARETDB1. Todas las imágenes fueron anotadas manualmente por experto, 30 de estas imágenes se utilizaron para el aprendizaje de los clasificadores y 50 para las pruebas.
Quellec et ál. (2008)	89,62%	89,5%	-	-	Los resultados fueron evaluados sobre un repositorio de 120 imágenes.
Mizutani et ál. (2009)	65%	-	-	-	50 imágenes con micro aneurismas visibles fueron utilizadas como escenarios de prueba.

Continúa...

Autor	Sen.	Esp.	Pre.	Exa.	Escenario de pruebas
Esmaeili et ál. (2010)	94%	87%	-	-	El experimento utilizó 89 imágenes de pacientes diabéticos.
Pradhan et ál. (2008)	87%	95,53%	-	-	Un banco de 63 imágenes fue utilizado como material del experimento, 30 de estas se emplearon para los entrenamientos de los clasificadores y las 33 restantes para ejecutar las pruebas. Las imágenes fueron anotadas manualmente por un experto en oftalmología del Agarwal Eye Hospital en India y estas anotaciones fueron los marcadores para comparar los resultados.

Sen: sensibilidad. Esp: especificidad. Pre: predictibilidad. Exa: exactitud.

DETECCIÓN DE LESIONES BRILLANTES

Los exudados en ocasiones son los primeros signos visibles de la presencia de la retinopatía diabética. Es por tal razón que su identificación es una tarea relevante en la prevención y diagnóstico médicos relacionados con la RD. Los exudados duros son depósitos de lipoproteínas ubicadas en las capas externas de la retina y los exudados blandos son infartos retinianos causados por la falta de irrigación de sangre con oxígeno sobre las capas internas de la retina. Ambas patologías suelen tener un aspecto céreo, de morfologías y tamaño variado y a veces confluentes, sus contornos pueden variar ampliamente desde bordes fuertemente delimitados (exudados duros) hasta bordes difuminados (exudados blandos), como se muestra en la figura 3.

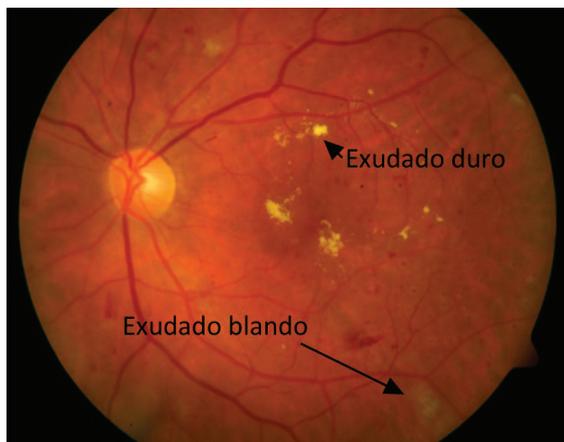


FIGURA 3. A) EXUDADO DURO Y B) EXUDADO BLANDO

La literatura demuestra que la implementación de metodologías computacionales aplicadas a la detección y clasificación de este tipo de patologías sobre retinografías pueden llegar a ser una herramienta de importancia para un nuevo grupo de procedimientos médicos asistidos por sistemas tecnológicos [38].

En [39] se identificaron exudados duros sobre un banco de 58 imágenes retinales (22 imágenes de pacientes sanos y 36 de pacientes diabéticos con exudados duros) a través del análisis estadístico de la imagen, utilizando de un discriminante lineal de Fisher y la información proveniente del color para realizar la clasificación de los exudados. Los autores reportaron una sensibilidad media del 88% con un número medio de 4.83 ± 4.64 falsos positivos por imagen, utilizando un criterio de evaluación que ellos denominaron basado en la lesión. Este algoritmo no requiere de inicializadores y es robusto a cambios en las tonalidades, contrastes y calidad de las imágenes, tal como se presenta en los ambientes clínicos.

En [38] implementaron diferentes enfoques de redes neuronales para automatizar las tareas de clasificación, entre estos están los perceptrones multicapas, las redes neuronales con funciones de base radial y las máquinas de vectores de soporte. Los autores reportaron, a través de una validación basada en la lesión, una sensibilidad media (SEi) de 88,14% y un valor de predictibilidad positiva medio (PPVi) del 80,72% utilizando un perceptrón multicapas. Con la red neuronal con funciones de base radial se obtuvo una SEi = 88,49% y PPVi = 77,41%, mientras que utilizando un clasificador con máquina de soporte vectorial se alcanzó SEi = 87,61% y PPVi = 83,51%. Lo que mostró que un modelo híbrido podría aumentar la precisión en la clasificación. En este sentido, un modelo mixto basado en un valor de umbral dinámico separó las lesiones brillantes del fondo de las imágenes retinales y una combinación de técnicas de detección de borde realiza la diferenciación entre exudados duros y exudados blandos del resto de artefactos brillantes [40]. Los autores reportaron una sensibilidad del 90,2% y un valor de predictibilidad positivo de 96,8% utilizando un criterio basado en la lesión aplicado sobre un repositorio variado de 80 imágenes retinales.

En [41] detectaron correctamente exudados duros sobre retinografías de bajo contraste de pacientes con retinopatía diabética y pupila no dilatada, utilizando un agrupador FCM (*Fuzzy C-Mean*). El procedimiento inicia con el realce del contraste de las imágenes con el objetivo de extraer correcta-

mente cuatro características prioritarias de cada región segmentada con FCM: intensidad, desviación estándar de la intensidad, tonalidad y número de píxeles en el borde de la región. Estas particularidades le permitieron al autor discriminar entre exudados y no exudados. A este proceso, tal como se describe arriba, el autor lo denominó segmentación gruesa. A su vez, presentó una metodología que refinaba el algoritmo anteriormente expuesto, utilizando la reconstrucción morfológica, que llamó segmentación fina. Los resultados reportados fueron una sensibilidad de 87,28%, especificidad de 99,24% y precisión de 99,11%.

Un trabajo similar que utiliza la técnica FCM es [42], esta técnica fue acompañada de un algoritmo genético utilizado para clasificar las características e identificar el subconjunto, que da los mejores resultados en la clasificación de regiones. El vector de características seleccionado se clasifica utilizando una red neuronal multicapas. El algoritmo fue probado sobre 300 imágenes de la retina etiquetadas manualmente por especialistas, demostrando una sensibilidad del 96,0% y una especificidad del 94,6% en la identificación de imágenes enfermas. Los autores reportaron también una sensibilidad media del 93,5% y un valor predictivo del 92,1% en la identificación de exudados a nivel de píxeles.

Las máquinas de soporte vectorial han sido utilizadas en diversos trabajos para detectar exudados en imágenes de fondo de ojo de pacientes con diabetes, alcanzando resultados prometedores [38], [43] - [45]. Como se demuestra en [44] y [45], las SVM han obtenido mejor precisión en la segmentación de lesiones brillantes en retinografías que otros clasificadores como los k-nn, las redes neuronales y clasificadores estadísticos como el discriminante lineal de Fisher. Sin embargo, la técnica clásica del procesamiento digital de imágenes, como la transformada de Watershed, fue utilizada para la segmentación de imágenes retinales en [46]. El propósito de dicho trabajo era segmentar zonas brillantes, incluidas patologías y disco óptico.

El trabajo propone la aplicación de un filtro de la mediana y el realce del contraste para separar en mayor medida los objetos de estudio del fondo de la imagen. Posteriormente, se aplica un filtro de Sobel para calcular la magnitud del gradiente, con lo que los bordes tendrán altos valores de intensidad y el resto de la imagen bajos valores. En este punto, si la transformada de Watershed es directamente aplicada, se obtendrían

muchas crestas, cuencas y valles en la imagen, lo que se reflejaría en una sobresegmentación y exceso de ruido. Para evitar dichos problemas, los autores hicieron uso de un concepto introducido en [47] y utilizado de igual forma por [48], denominado marcador. Un marcador es un componente de conexión dentro de una imagen. Dada una dupla de marcadores y utilizando una técnica denominada mínima *imposition* es posible hallar las zonas de mínima ocurrencia determinadas por los marcadores. Por último, una transformada de Watershed es aplicada para segmentar las zonas brillantes de las retinografías, incluyendo patologías y disco óptico. Los autores reportaron una sensibilidad del 94%, especificidad del 100% y predictibilidad del 91,9%. Todas las pruebas se realizaron sobre los repositorios públicos *DRIVE* y *STARE*.

Una variación sustancial de las estrategias clásicas utilizadas en la detección automática de exudados duros sobre retinografías, fue implementada en [49]. Los autores reportaron mejoras sustanciales en la clasificación de patologías relacionadas con la RD utilizando información del contexto global para la imagen (en relación con los demás candidatos a patologías o con las estructuras de la retina) y no sólo la información local para las lesiones. La propuesta alcanzó un área bajo la curva ROC de entre 0,84 y 0,945.

Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial entre las drusas y las demás patologías brillantes. Una diferenciación errónea produce diagnósticos erróneos y por ende tratamientos equivocados [50]. Las degeneraciones maculares producidas por la edad (drusas) pueden tener similares aspectos a las lesiones brillantes asociadas con la retinopatía, como los exudados. Niemeijer [51] diferencia patrones brillantes sobre retinografías a través de combinaciones entre clasificadores estadísticos. Utilizaron un k-nn para determinar la probabilidad de que un pixel $P(x,y)$ perteneciera a una lesión brillante. Los pixeles fueron agrupados dependiendo de sus valores de probabilidad. Estos grupos fueron clasificados a través de un segundo k-nn entrenado previamente para determinar los grupos que realmente eran lesiones brillantes. Un tercer clasificador fue utilizado en el algoritmo para determinar la naturaleza de cada lesión, es decir, diferenciar las lesiones brillantes las unas de las otras. El autor reportó una sensibilidad de 0,95%, una especificidad de 0,88% para la detección de lesiones brillantes, así como una sensibilidad del 0,95% y una especificidad del 0,86% para la detección de exudados duros, y una sensibilidad del 0,7% y una especificidad del 0,93% para la segmentación de los exudados blandos.

El análisis morfológico de imágenes de la retina ha reportado resultados satisfactorios en la detección de exudados sobre retinografías [52]. La sencillez en su implementación y su poca complejidad computacional lo han convertido en una de las técnicas de segmentación más utilizadas en el procesamiento de imágenes. Múltiples trabajos han reportado resultados satisfactorios en la detección de exudados utilizando solo combinaciones de operadores morfológicos [19], [53] - [55]. En [56] utilizaron operadores morfológicos para realizar la segmentación de las zonas brillantes, y lógica difusa para realizar la clasificación de los segmentos. Luego de la segmentación, cada zona es representada en sus correspondientes espacios de colores XYZ, YIQ, LUV, HSV y Lab, y sobre estos espacios generaron un conjunto de reglas difusas que permitieron la clasificación. Las pruebas de este algoritmo se realizaron sobre el repositorio DIARETDB0 (*Standard Diabetic Retinopathy Dataset*).

En [53] los autores se basaron en los fundamentos de la morfología matemática para segmentar exudados duros del fondo de retinografías de pacientes con retinopatía diabética. Los autores utilizaron el potencial de este tipo de teorías aplicadas al análisis de la morfología de conjuntos de datos biomédicos. Utilizando un juego de operadores morfológicos (combinaciones lineales entre operadores de dilatación y erosión), los autores fueron capaces de segmentar y suprimir el disco óptico del resto de la imagen, con el objetivo de evitar resultados erróneos debido a la similitud de este en tonalidad con los exudados. Elementos como la red de vasos sanguíneos también fueron suprimidos de la imagen con el mismo objetivo que el expuesto en el segmento anterior.

Una variación de la teoría de morfología de conjuntos fue aplicada en combinación con la teoría Fuzzy al realce de exudados en imágenes de fondo de ojo [57]. En dicho trabajo, las zonas brillantes tipo exudados duros fueron realzadas del fondo aprovechando sus altos valores de intensidad y sus eminentes bordes. Los autores trabajaron con imágenes en escala de grises que fueron sometidas a una transformación para aumentar el área de los objetos de estudio. Seguidamente utilizaron un operador de cerradura Fuzzy con un elemento estructurante en forma de diamante y así consiguieron realzar los bordes de los exudados. En general, los valores obtenidos por los trabajos con mayor relevancia en el área se muestran en la tabla 2.

TABLA 2. COMPARACIÓN DE MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE LESIONES BRILLANTES.

Autor	Sen.	Esp.	Pre.	Exa.	Escenario de pruebas
Sánchez et ál (2008) <i>lesión-based</i>	88%	-	-	-	58 imágenes fueron utilizadas como insumo del algoritmo (22 retinas saludables y 36 retinas con exudados visibles). 25 de estas imágenes fueron utilizadas para generar las pruebas y las conclusiones del trabajo.
Sánchez et ál (2008) <i>image-based</i>	100%	100%	-	100%	
García et ál. (2009) <i>lesión-based for multilayer perceptron</i>	88,14%	-	80,72%	-	117 imágenes fueron los recursos para los desarrollos y pruebas. 50 imágenes de pacientes con retinopatía diabética fueron el conjunto de entrenamiento y las restantes 67 se utilizaron para validación (40 imágenes de pacientes con retinopatía diabética y 27 de pacientes sanos).
García et ál. (2009) <i>lesión-based for radial basic function</i>	88,49%	-	77,41%	-	
García et ál. (2009) <i>lesión-based for support vector machine</i>	87,61%	-	83,51%	-	
García et ál. (2009) <i>image-based for multilayer perceptron</i>	100%	92,59%	-	97,01%	
García et ál. (2009) <i>image-based for radial basic function</i>	100%	81,48%	-	92,54%	
García et ál. (2009) <i>image-based for support vector machine</i>	100%	77,78%	-	91,04%	
Sánchez et ál. (2009) <i>lesión-based</i>	90,2%	96,8%	-	-	
Sánchez et ál. (2009) <i>image-based</i>	100%	90%	-	-	Un banco de 80 imágenes fue la muestra estadística para corroborar su propuesta.
Sopharak et ál. (2009)	87,28%	99,24%	42,77%	99,11%	10 imágenes fueron utilizadas para probar la propuesta de los autores.
Osareh et ál. (2009)	93,5%	-	92,1%	-	Un conjunto de 300 imágenes segmentadas manualmente fue el insumo de la propuesta.
Eswaran et ál. (2008)	94%	100%	91,9%	-	20 imágenes fueron seleccionadas entre los bancos de <i>DRIVE</i> y <i>STARE</i> y utilizadas para validar los resultados.
Niemeijer et ál. (2006)	95%	88%	-	-	100 imágenes con lesiones brillantes visibles fueron seleccionadas aleatoriamente del banco de imágenes del proyecto EyeCheck, 200 imágenes con el mismo criterio de selección y de la misma fuente de datos, pero sin presencia de lesiones brillantes, fueron elegidas.
Soares et ál. (2011)	98,51%	99,6%	-	99,89%	Las 89 imágenes del repositorio DIA-RETDB1 fueron los datos de muestreo para esta propuesta.

Sen: sensibilidad. Esp: especificidad. Pre: predictibilidad. Exa: exactitud.

CONCLUSIÓN

La detección temprana, el diagnóstico y la identificación de la población con alto riesgo de padecer la retinopatía diabética han sido temas de trascendencia en el procesamiento de las imágenes de fondo de ojo en los últimos diez años.

La detección de lesiones oscuras con la precisión y fiabilidad suficiente como para ser utilizadas sobre sistemas de diagnóstico asistido por computadora sigue siendo un tema abierto a investigación en la medida en que los resultados alcanzados en unidades de sensibilidad, especificidad y precisión no se encuentran dentro de los intervalos deseables. Adicionalmente, diversos trabajos orientados a detectar patologías brillantes basan sus procesos en segmentos correctamente detectados de lesiones oscuras, por lo que esta sigue siendo una tarea prioritaria [58].

Existen trabajos con resultados sobresalientes en la identificación de exudados [59] y en la identificación de lesiones oscuras [60], [61], sin embargo, aún se producen falsos positivos, por lo que la fiabilidad absoluta de estos sistemas es propensa a mejoras.

Aún existen dentro del área dificultades que deben orientar trabajos futuros con la intención de disminuir el efecto de estos en el campo de la proposición computacional de soluciones. La falta de estandarización de las características técnicas de las imágenes que deben ser adquiridas dificulta su procesamiento debido a la gran variedad de retinógrafos. El aumento de bases de datos de prueba que incluyan una mayor variedad de etnias permitirá calibrar los métodos propuestos desde una perspectiva más general, debido a que cada etnia introduce variaciones en el espacio de color de la imagen obtenida. En ese mismo sentido es deseable obtener un conjunto más amplio y detallado de evaluaciones de especialistas de estas imágenes en las bases de datos, lo que facilitaría la realización de mejores diseños experimentales para la validación de los métodos, así como para la construcción de bancos de entrenamiento para propuestas basadas en técnicas de aprendizaje de máquinas.

En general, se describieron los trabajos más sobresalientes realizados en el área del procesamiento digital de imágenes de fondo de ojo o retinografías,

haciendo énfasis principalmente en las técnicas utilizadas y los resultados alcanzados por los diferentes autores. Esto permite un análisis general y brinda una perspectiva global del espectro de técnicas propuestas en un campo activo en la comunidad académica, contribuyendo a presentar puntos de partida para futuros trabajos direccionados a la identificación de lesiones de la retina causadas por el padecimiento de retinopatía diabética.

REFERENCIAS

- [1] E. Coto, "Métodos de segmentación de imágenes médicas," *Universidad Central de Venezuela: Lecturas en Ciencias de la Computación*, vol. 1, pp. 9-15, 2003.
- [2] International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*, 5th edition, 2011. Available: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- [3] L. Giancardo, F. Meriaudeau, T. Karnowski, K. Tobin, E. Grisan, P. Favaro, A. Ruggeri, and E. Chaum, "Automatic retina exudates segmentation without a manually labelled training," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, pp. 795-799, 2011.
- [4] F. Meriaudeau, P. Thomas, Karnowski, L. Yaqin, S. Garg, W. Kenneth, J. Tobin, E. Chaum, and L. Giancardo, "Exudate-based diabetic macular edema detection in fundus images using publicly available datasets," *Medical Image Analysis*, vol. 16, pp. 216-226, 2012.
- [5] M. N. Langroudi and H. Sadjedi, "A new method for automatic detection and diagnosis of retinopathy diseases in colour fundus images based on morphology," in *International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology*, pp. 134-138, 2010.
- [6] P.F. Sharp, J. Olson, F. Strachan, J. Hipwell, A. Ludbrook, M. O'Donnell, S. Wallace, K. Goatman, A. Grant, N. Waugh, K. McHardy, and J. V. Forrester, "The value of digital imaging in diabetic retinopathy," in *University of Aberdeen, UK. Health Technol Assess: Department of Medical Physics*, vol. 7, no. 30, pp. 1 - 119, 2003.
- [7] N. Pattona, T. M. Aslam, T. MacGillivray, I. J. Deary, B. Dhillon, R. H. Eikelboom, K. Yogesan, and I. J. Constable, "Retinal image analysis: Concepts, applications and potential," in *UK and Australia: Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 25, pp. 99 - 127, 2006.
- [8] B. M. Ege, O. K. Hejlesen, O. V. Larsen, K. Møller, B. Jennings, D. Kerr, and D. A. Cavan, "Screening for diabetic retinopathy using computer based image analysis and statistical classification," in *Aalborg University : Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 62, pp. 165 - 175, 2000.
- [9] R.J. Winder, P.J. Morrow, I.N. McRitchie, J.R. Bailie, and P.M. Hart, "Algorithms for digital image processing in diabetic retinopathy,"

- Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 33, no. 8, Dec. 2009, pp. 608-622, ISSN 0895-6111.
- [10] D.Y. Lin, M.S. Blumenkranz, S.J. Brothers, and D.M. Grosvenor, "The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography," in *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 134, no. 2, pp. 204-213, 2002.
- [11] S. Chaudhuri, S. Chatterjee, N. Katz, M. Nelson, and M. Goldbaum, "Automatic detection of the optic nerve in retinal images," in *Proceedings of the IEEE International Conference on Image Processing*, vol. 1, pp. 1-5, 1989.
- [12] X. Wen-Hua, "Detection of microaneurysms in bifrequency space based on SVM," in *Electronics, Communications and Control (ICECC)*, International Conference, 9-11 Sep., 2011, pp. 1432-1435.
- [13] M. Niemeijer, M.D. Abramoff, and B. van Ginneken, "Automatic detection of the presence of bright lesions in color fundus photographs," in *The 3rd European Medical and Biological Engineering Conference*, 2005.
- [14] M. Niemeijer, B. van Ginneken, M. Cree, A. Mizutani, G. Quelled, C. Sanchez, B. Zhang, R. Hornero, M. Lamard, C. Muramatsu, X. Wu, G. Cazuguel, J. You, A. Mayo, Q. Li, Y. Hatanaka, B. Cochener, C. Roux, F. Karray, M. Garcia, H. Fujita, and M. D. Abramoff, "Retinopathy online challenge: Automatic detection of microaneurysms in digital color fundus photographs," in *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, pp. 185-195, 2010.
- [15] B. Antal, I. Lázár, and A. Hajdu, "An optimal voting scheme for mMicroaneurimas candidate extractors using simulated annealing," in *Signal Processing and Multimedia Applications (SIGMAP)*, Proceedings of the International Conference, Athens, Greece, 26-28 Jul., 2010, pp. 80-87.
- [16] M. Esmaeili, H. Rabbani, A. M. Dehnavi, and A. Dehghani, "A new curvelet transform based method for extraction of red lesions in digital color retinal images," in *Image Processing (ICIP)*, 17th IEEE International Conference, Hong Kong, 26-29 Sept., 2010, pp. 4093-4096.
- [17] C. Agurto, V. Murray, E. Barriga, S. Murillo, M. Pattichis, H. Davis, S. Russell, M. Abramoff, and P. Soliz, "Multiscale AM-FM methods for diabetic retinopathy lesion detection," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 2, pp. 502-512, 2010.
- [18] MESSIDOR: *Methods to evaluate segmentation and indexing techniques in the field of retinal ophthalmology TECHNO-VISION Project*. Available: <http://messidor.crihan.fr/>
- [19] S. Ravishankar, A. Jain and A. Mittal, "Automated feature extraction for early detection of diabetic retinopathy in fundus images," *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, Miami, FL, Jun., 2009.

- [20] M. Niemeijer, "Automatic detection of diabetic retinopathy in digital fundus photographs", Ph.D. Thesis, Utrecht University, Netherlands, Holanda, 2006.
- [21] T. Spencer, J. Olson, K. McHardy, P. Sharp, and J. Forrester, "An image-processing strategy for the segmentation and quantification of microaneurysms in fluorescein angiograms of the ocular fundus," in *Comput. Biomed. Res.*, vol. 29, no. 4, pp. 284-302, 1996.
- [22] A. Frame, P. Undrill, M. Cree, J. Olson, K. McHardy, P. Sharp, and J. Forrester, "A comparison of computer based classification methods applied to the detection of microaneurysms in ophthalmic fluorescein angiograms," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 28, no. 3, pp. 225-238, 1998.
- [23] M. Garcia, C. Sanchez, M. I. Lopez, A. Diez, and R. Hornero, "Automatic detection of red lesions in retinal images using a multilayer perceptron neural network," in *International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2008, pp. 5425-5428.
- [24] G. B. Kande, T. S. Savithri, P. V. Subbaiah, and M. R. N. Tagore, "Detection of red lesions in digital fundus images," in *International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 2009, pp. 558-561.
- [25] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatt, and M. P. Vecchi, "Optimization by simulated annealing," *Science*, vol. 220, no. 4598, pp. 671-680, May., 1983.
- [26] T. Walter et ál, "Automatic detection of microaneurysms in color fundus images," *Medical Image Analysis*, vol. 11, no. 6, pp. 555-566, Dec., 2007.
- [27] S. Abdelazeem, "Microaneurysm detection using vessels removal and circular hough transform," in *Proceedings of the Nineteenth National Radio Science Conference*, 2002, pp. 421-426.
- [28] I. Lazar, A. Hajdu, and R. J. Quareshi, "Retinal microaneurysm detection based on intensity profile analysis," in *8th International Conference on Applied Informatics*, 2010.
- [29] Quéllec, G., Lamard, M., Josselin, P. M., Cazuguel, G., Roux, B. Cochener, and C. Roux, "Optimal wavelet transform for the detection of microaneurysms in retina photographs," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 27, no. 9, pp. 1230-1241, Sep., 2008.
- [30] B. Zhang, X. Wu, J. You, Q. Li, and F. Karray, "Hierarchical detection of red lesions in retinal images by multiscale correlation ltering," in *SPIE Medical Imaging 2009: Computer-Aided Diagnosis*, N. Karssemeijer and M. L. Giger, Eds, vol. 7260, p. 72601L, 2009.
- [31] A. Mitzutani, C. Muramatsu, Y. Hatanaka, S. Suemori, T. Hara, and H. Fujita, "Automated microaneurysm detection method based on double ring filter in retinal fundus images," in *SPIE Medical Imaging: Computer Aided Diagnosis*, vol. 7260, no. 72601N, pp. 1-8, 2009.
- [32] R. Takahashi, Y. Hatanaka, T. Nakagawa, Y. Hayashi, A. Aoyama, Y. Mizukusa, A. Fujita, M. Kakogawa, T. Hara, and H. Fujita, "Automated

- analysis of blood vessel intersections in retinal images for diagnosis of hypertension," *Medical Imaging Technology*, vol. 24, no. 4, pp. 270-276, 2006.
- [33] E. Candes, L. Demanet, D. Donoho, L. Ying, "Fast discrete curvelet transforms", *Multiscale Model. Simul*, vol. 5, pp. 861-899, 2006.
- [34] S. Pradhan, S. Balasubramanian, and V. Chandrasekaran, "An integrated approach using automatic seed generation and hybrid classification for the detection of red lesions in digital fundus images" in *Computer and Information Technology Workshops*. IEEE 8th International Conference, 8-11 Jul., 2008, pp. 462-467.
- [35] S. Balasubramanian, S. Pradhan, and V. Chandrasekaran, "Red lesions detection in digital fundus images," in *Image Processing, 15th IEEE International Conference*, 12-15 Oct., 2008, pp. 2932-2935.
- [36] S. Karanwal, D. Kumar and R. Maurya, "Results evaluation of max rule, min rule and product rule in score fusion multibiometric systems," (*IJCSE*) *International Journal on Computer Science and Engineering*, vol. 2, no. 4, pp. 1415-1418, 2010.
- [37] B. Zhang, F. Karray, Lei Zhang, and J. You, "Microaneurysm (MA) detection via sparse representation classifier with MA and Non-MA dictionary learning," in *Pattern Recognition (ICPR), 20th International Conference*, 23-26 Aug. 2010, pp. 277-280.
- [38] M. García, C. I. Sánchez, M. I. López, D. Abásolo, and R. Hornero, "Neural network based detection of hard exudates in retinal images," *Computer Methods and programs in biomedicine*, vol. 93, pp. 9-19, 2009.
- [39] C. I. Sánchez, R. Hornero, M. I. Lopez, M. Aboy, J. Poza, and D. Abasolo, "A novel automatic image processing algorithm for detection of hard exudates based on retinal image analysis," *Medical Engineering & Physics*, vol. 30, pp. 350-357, 2008.
- [40] C. I. Sánchez, M. García, A. Mayo, M. I. López, and R. Hornero, "Retinal image analysis based on mixture models to detect hard exudates," *Medical Image Analysis*, vol. 13, pp. 650-658, 2009.
- [41] A. Sopharak, B. Uyyanonvara, and S. Barman, "Automatic exudate detection from non-dilated diabetic retinopathy retinal images using Fuzzy C-means clustering," *Sensors*, vol. 9, pp. 2148-2161, 2009.
- [42] A. Osareh, B. Shadgar, and R. Markham, "A computational-intelligence-based approach for detection of exudates in diabetic retinopathy images," *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions*, vol. 13, pp. 535-545, Jul., 2009.
- [43] A. Osareh, "Automated identification of diabetic retinal exudates and the optic disc", Ph.D. Thesis, University of Bristol, 2004.
- [44] L. Xu, S. Luo, "Support vector machine based method for identifying hard exudates in retinal images," in *Information, Computing and Telecommunication*. YC-ICT. IEEE Youth Conference, Beijing, China, 20-21 Sep., 2009.

- [45] A. Osareh, M. Mirmehdi, B. Thomas and R. Markham, "Comparative exudate classification using support vector machines and neural networks," in *5th International Conference on Medical Image Computing and Computer*, pp. 413-420, Sep., 2002.
- [46] C. Eswaran, A. W. Reza, and S. Hati, "Extraction of the contours of optic disc and exudates based on marker-controlled watershed segmentation," *International Conference on Computer Science and Information Technology*, 2008.
- [47] R. C. González, R. E. Woods, and S. L Eddins, "Digital image processing using MATLAB," *Upper Saddle River, NJ*: Prentice Hall, pp. 110-116, 2004.
- [48] T. Walter, J. C. Klein, P. Massin, and A. Erginay, "A contribution of image processing to the diagnosis of diabetic retinopathy-detection of exudates in color fundus images of the human retina," *IEEE Transaction on Medical Imaging*, vol. 21, no. 10, pp. 1236-1243, Oct., 2002.
- [49] Sánchez, C.I. Niemeijer, M. Suttorp Schulten, M.S.A. Abramoff, M. van Ginneken, B., "Improving hard exudate detection in retinal images through a combination of local and contextual information," in *Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, IEEE International Symposium, Rotterdam, 14-17 Apr., 2010, pp. 5-8.
- [50] M. D. Abràmoff, M. K. Garvin, and Milan Sonka, "Retinal imaging and image analysis," in *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 3, pp. 169-208, 2010.
- [51] M. Niemeijer, "Automatic detection of diabetic retinopathy in digital fundus photographs," Ph.D. dissertation, *Medical Center Utrecht University*, Utrecht, Netherlands, 2006.
- [52] T. Walter, "Application de la morphologie mathématique au diagnostic de la rétinopathie diabétique à partir d'images couleur", *Ph.D. Thesis*, l'École Nationale Supérieure des Mines, Paris, Francia, 2003.
- [53] A. Sopharak, B. Uyyanonvara, S. Barman, and T. H. Williamson, "Automatic detection of diabetic retinopathy exudates from non-dilated retinal images using mathematical morphology methods," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, no. 32, pp. 720-727, 2008.
- [54] A. Shoparak, B. Uyyanonvara, S. Barman, and T. Williamson, "Comparative analysis of automatic exudate detection between machine learning and traditional approaches," in *IEICE Transaction*, vol. 92, no. 11, pp. 2264-2271, Nov. 2009.
- [55] D. Welfer, J. Scharcanski, and D. R. Marinho, "A coarse-to-fine strategy for automatically detecting exudates in color eye fundus images," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 975, 2009.
- [56] S. S. Basha, K. S. Prasad, "Automatic detection of hard exudates in diabetic retinopathy using morphological segmentation and fuzzy logic," *International Journal of Computer Science and Network Security*, IJCSNS, vol. 8, no. 12, Dec., 2008.

- [57] Z. Khan, A Khan, S. A. Khan, and A. B. Mansoor, "Enhancement of exudates for the diagnosis of diabetic retinopathy using fuzzy morphology," in *Multitopic Conference*, INMIC. IEEE International, pp. 128-131, 2008.
- [58] G. Quellec, S.R. Russell, and M.D. Abrámoff, "Optimal filter framework for automated, instantaneous detection of lesions in retinal images," *Medical Imaging, IEEE Transactions*, vol. 30, pp. 523-533.
- [59] I. Soares, M. C. Branco, and A.M.G. Pinheiro, "Scale-space curvature detection of retinal exudates with a dynamic threshold" in *Image and Signal Processing and Analysis (ISPA)*, 2011 7th International Symposium, 4-6 Sep., 2011, pp. 523-528.
- [60] I. Lazar and A. Hajdu, "Microaneurysm detection in retinal images using a rotating cross-section based model ," in *Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, IEEE International Symposium, Mar. 30 – Apr. 2, 2011, pp. 1405-1409.
- [61] Q. Quan, Z. Qing-zhan, and D. Hong-tao, "Location of microaneurysms on diabetic retinopathy images based on extraction of connection components," *Computer and Management (CAMAN)*, International Conference, 19-21 May, 2011, pp. 1-4.