

اثربخشی روش الکترونیکی در شناسایی میکروآنوریزم‌های شبکیه در بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی

علی شاعیدی*، فرهاد کیانفر^۱

دانشگاه پیام نور دزفول

The effectiveness of electronic method in detecting retinal microaneurysms in patients suffering from diabetic retinopathy

Ali Shaeidi*, Farhad Kianfar

Dezful Payame Noor University, Iran

Abstract

Introduction: Microaneurysms (MAs) are one of the types of retinal lesions. MAs are one of the early signs of diabetic retinopathy (DR), which is one of the leading causes of vision loss. The presence of MA on the surface of the retina can severely affect the eye. Detection of MAs in a large number of images generated by screening images, is a very time consuming, cost – effective, and erroneous process. Therefore it is better to use a modern computer method for the detection of MAs. The aim of this study is to compare the different comparison types of automatic images of the retina in patients suffering from diabetes in order to quickly and accurately categorize and diagnose red colored pathology of the retina (microaneurysms), and the diagnosing diabetic retinopathy (DR) in primary stages.

Materials and Methods: In this study, the region-based MAs diagnostic method was used for differentiating between these pathologies from other regions, and we also used classifiers such as decision trees, support vector machine and Bayesian networks. Therefore, the extracted data from Bayesian networks, must be trained electronically and prepare themselves for diagnosis and detection in the next stages.

Results: In the methods, the sensitivity and the features of the categorization method of the mashin bordare poshtiban was 97.5% and 99.9%; the ... Shabakiye method, 96.3% and 99.5%, and the decision tree categorization method, 100% and 98.

Conclusion: After comparing the mentioned results, the best diagnosis method was the application of the C4.5 categorizer, and this method is based on decision making trees. This method was completely automatic with the help of a computer and analyzes and diagnosis the images without the interference of the physician. Compared to the clinical diagnosis methods it is more accurate.

Keywords

electronic learning, region based Microaneurysm detection, classification, decision trees, Diabetic retinopathy

چکیده

مقدمه: یکی از جراحات موجود در شبکیه، میکروآنوریزم‌ها (Microaneurysms) می‌باشند. میکروآنوریزم‌ها ابتدایی‌ترین علائم بیماری رتینوپاتی دیابتی می‌باشند. وجود این جراحات در سطح شبکیه می‌تواند بطور جدی بینایی را مختل نماید. تشخیص پاتولوژی‌های میکروآنوریزم در شمار زیادی از تصاویر تولید شده مرتبط با روش‌های تصویربرداری، زمان بر، پرهزینه و توأم با خطای انسانی می‌باشد. لذا بهتر است از یک روش کامپیوتری و مدرن جهت تشخیص جراحات استفاده نمود. هدف این مقاله مقایسه انواع روش‌های بررسی اتوماتیک تصاویر رنگی شبکیه در بیماران مبتلا به دیابت به منظور شناسایی و دسته‌بندی سریع و دقیق پاتولوژی‌های قرمز رنگ شبکیه (میکروآنوریزم‌ها) و سپس تشخیص بیماری رتینوپاتی دیابتی در مراحل اولیه آن می‌باشد.

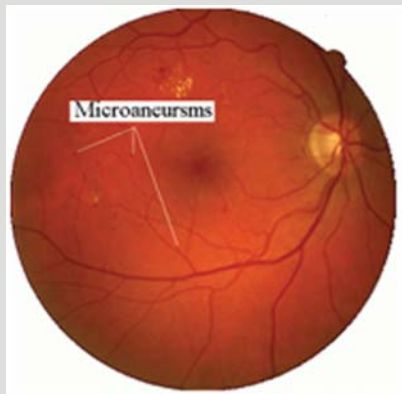
مواد و روش‌ها: در این مقاله از روش تشخیص میکروآنورسم‌ها بر مبنای ناحیه به منظور جداسازی این پاتولوژی‌ها از سایر نواحی تصویر استفاده گردیده و همچنین از دسته‌بندی‌کننده‌هایی نظیر درخت‌های تصمیم‌گیر، ماشین بردار پشتیبان و شبکه‌های بیزین استفاده شده است. بنابراین داده‌های استخراج شده از تصاویر شبکیه در ابتدا باید بصورت الکترونیکی آموزش دیده و در مراحل بعدی خود را به منظور تشخیص آماده نمایند.

نتایج: در بررسی‌های به عمل آمده حساسیت و ویژگی روش دسته‌بندی‌کننده ماشین بردار پشتیبان ۹۷.۵٪ و ۹۹.۹٪؛ روش شبکه‌های بیزین ۹۶.۳٪ و ۹۹.۵٪ و روش دسته‌بندی‌کننده درخت‌های تصمیم‌گیری ۱۰۰٪ و ۹۸٪ بدست آمده است.

نتیجه‌گیری: بعد از مقایسه روش‌های ذکر شده، بهترین روش تشخیص استفاده از دسته‌بندی‌کننده C۴.۵ بوده که این روش بر اساس درخت‌های تصمیم‌گیری می‌باشد. این روش با استفاده از کامپیوتر و به طور کاملاً اتوماتیک پیاده‌سازی گردیده و کار تحلیل و تشخیص تصاویر را بدون مداخله پزشک متخصص انجام می‌دهد و در مقایسه با روش‌های تشخیص بالینی از دقت بالاتری برخوردار می‌باشد.

کلمات کلیدی

یادگیری الکترونیکی، تشخیص میکروآنورسم‌ها بر مبنای ناحیه، دسته‌بندی، درخت‌های تصمیم، رتینوپاتی دیابتی



تصویر ۱: نمای ظاهری میکروآنورسم‌ها

در این بررسی تصاویر تعدادی از بیماران به طور تصادفی از بین بیماران دیابتی انتخاب شده و به طور کامل مورد معاینه چشم‌پزشکی قرار گرفتند. وجود یا عدم وجود رتینوپاتی در آنها مورد بررسی قرار گرفت و سپس درجه‌بندی شد. وجود عوامل خطرزا مانند سن، جنس، دوره بیماری و نوع دیابت در این بیماران در رابطه با مراحل مختلف رتینوپاتی مورد توجه قرار گرفت.

هدف اصلی مورد بررسی در این مقاله استفاده از تکنیک‌های جدید برای تشخیص و دسته‌بندی جراحات‌های میکروآنورسم در تصاویر رنگی شبکیه بوده است و همچنین باید توجه کنیم که این کار با استفاده از روش‌های تصویربرداری رتینوپاتی دیابتی غیرپرولیفراتیو صورت پذیرفته است.

تشخیص میکروآنورسم‌ها

یک روش بهبود تشخیص در تصاویر رنگی میکروآنورسم‌ها پیشنهاد شده که با استفاده از روش دسته‌بندی، میکروآنورسم‌های داوطلب استخراج شدند. هدف این روش در اولین مرحله آن افزایش

مقدمه

استفاده از تصاویر دیجیتال در چشم‌پزشکی امکان پردازش تصاویر شبکیه را به منظور کمک به تشخیص بالینی و درمان فراهم نموده است [۱]. تحلیل تصویر فوندوس بطور برجسته‌ای مقدار تشخیص این تصاویر را بهبود داده است. در واقع با ظهور و ارزان شدن دستگاه‌های تصویربرداری چشمی، به همراه رشد سریع نرم افزار مناسب برای شناسایی خطر بوجود آمدن رتینوپاتی دیابتی از یکسو، بعلاوه کاهش هزینه و افزایش توان محاسباتی کامپیوتر در تشخیص، بطور مؤثری بکارگیری شده است [۲]. چنین سیستمی باید قادر باشد تا علائم زود هنگام رتینوپاتی زمینه‌ای را شناسایی کند و تشخیص واقعی را مبنی بر برخی از معیارهای تعریف شده توسط چشم‌پزشکان ارائه نماید. انتظار می‌رود که آن سیستم پیش‌بینی شده نه فقط توانایی و بهره‌وری چشم‌پزشکی را در مدت آزمایش توسعه دهد، بلکه یک ابزار اتوماتیکی برای تصویربرداری حجیم رتینوپاتی دیابتی تهیه نماید. با توجه به شیوع نسبتاً بالای دیابت و همچنین شانس بروز رتینوپاتی در افراد دیابتی و عدم اطلاع از وضعیت آن در جهان، این مقاله به منظور بررسی تشخیص رتینوپاتی دیابتی انجام گردیده است.

میکروآنورسم‌ها ابتدایی‌ترین علائم بالینی بیماری رتینوپاتی دیابتی هستند که از قطر ۱۰ تا ۱۰۰ میکرون برخوردار بوده و معمولاً بصورت نقاط قرمز تیره و به شکل دایره‌های کوچک در سطح شبکیه ظاهر می‌شوند [۳] و همچنین نشانه‌ای از وجود تورم در شبکیه را به همراه دارند. بنابراین تشخیص آنها بسیار مهم می‌باشد تا اینکه بتوانیم یک روش درمانی مناسب را بکار ببریم (تصویر ۱).

استفاده از یک دسته‌بندی‌کننده خطی سگمنت‌های بدست آمده تقسیم‌بندی خواهند شد [۱۱].

Walter برای شناسایی میکروآنوریزم‌ها از روش تجزیه و تحلیل تصاویر رنگی شبکیه استفاده نموده است. نخست تصاویر توسط روش‌های اصلاح سایه و بهبود کنتراست پردازش شده و در ادامه با استفاده از تکنیک سگمنت‌سازی یعنی (bounding box closing) به جهت استخراج میکروآنوریزم‌ها از تصاویر مذکور استفاده گردیده است. کارایی این روش ۸۶/۴ درصد گزارش شده است [۱۲-۱۳]. Badouin و همکاران از یک روش اتوماتیک کامپیوتری برای تشخیص و ارزیابی میکروآنوریزم‌ها با استفاده از تحلیل ریخت‌شناسی در تصاویر از نوع FA استفاده نمودند [۱۴-۱۵].

در این پژوهش از تکنیک بهبود محلی کنتراست جهت بهبود رنگ تصاویر استفاده شده است که این تکنیک تصویر را به چند نواحی کوچک که دارای ساختار پیکسلی وابسته به هم و همچنین دارای کنتراست مشابه باشند تقسیم می‌نماید، این کار به کمک یک معدل‌گیری محلی انجام می‌شود. برای تشخیص اتوماتیک جراحات‌های میکروآنوریزم در تصاویری که از مرحله قبل پیش‌پردازش شده‌اند دو روش متفاوت وجود دارد، یعنی تشخیص جراحات‌های میکروآنوریزم بر مبنای پیکسل و تشخیص جراحات‌های میکروآنوریزم بر مبنای ناحیه. لذا در این مقاله ما به دلیل اهمیت بیشتر روش دوم را بطور کامل پیاده‌سازی نموده‌ایم و در پایان نیز نشان خواهیم داد که روش تشخیص پاتولوژی‌های فوق بر مبنای ناحیه از دقت بالایی برخوردار می‌باشد. بنابراین بعد از مرحله پیش‌پردازش اولیه، در مرحله تشخیص، تصویر به تعدادی ناحیه سگمنت‌بندی می‌شود و سپس پاتولوژی‌های مورد نظر از درون تصویر استخراج گردیده و عمل دسته‌بندی بر اساس ناحیه صورت می‌پذیرد و در آخرین مرحله روش پیشنهادی، تصویر از لحاظ دارا بودن رتینوپاتی دیابتی یا نرمال بودن بررسی می‌گردد.

روش‌های دسته‌بندی و نتایج آنها بر اساس تشخیص بر مبنای ناحیه

در روش تشخیص بر مبنای ناحیه از تکنیک ریخت‌شناسی و تکنیک آستانه‌سازی پویا (Dynamic Thresholding) برای سگمنت نمودن پاتولوژی‌ها از تصویر استفاده گردیده است. با توجه به این موضوع که تقسیم‌بندی بر اساس رنگ بعنوان یک روش مهم در امر تشخیص نواحی از درون تصاویر به حساب می‌آید و از طرفی رنگ تصویر بیشترین اطلاعات درون تصویر را به همراه دارد، لذا تمرکز ما

تعداد مثبت کاذب جهت شناسایی این پاتولوژی‌ها بود. سپس با استفاده از یک ترکیب بهینه از روش پیش‌پردازش اولیه و روش میکروآنوریزم‌های داوطلب استخراج شده از مرحله قبل، جهت شناسایی واقعی میکروآنوریزم اقدام شد [۴].

تشخیص پاتولوژی‌های میکروآنوریزم در تصاویر آنژیوگرافی فلوئورسین (Fluorescein Angiograms - FA) و تصاویر رنگی شبکیه انجام شده است. بکارگیری تصاویر FA نیازمند استفاده از یک ماده تزریقی در بدن می‌باشد که در نتیجه انتخاب ایده‌آلی برای تصویربرداری اتوماتیک نمی‌باشد [۵]. Hipwell برای تشخیص میکروآنوریزم‌ها از الگوریتم‌هایی که ویژگی‌های نقاط میکروآنوریزم را بهبود می‌دهند، استفاده نمود. در این روش میکروآنوریزم‌های احتمالی بدست آمده از مرحله قبل مطابق با شدت و سائزشان و با استفاده از یک سری قواعد استخراج شده از یک مجموعه داده دسته‌بندی می‌گردند. راندمان این روش برابر ۸۱ درصد حساسیت (Sensitivity) و ۹۳ درصد ویژگی (Specificity) گزارش شده است [۶].

Spencer برای تشخیص میکروآنوریزم‌ها از تصاویر نوع FA استفاده نمود. در ابتدا تصاویر توسط تبدیل Top-Hat و فیلتر تطبیقی (Matched Filtering-MF) مورد پردازش اولیه قرار می‌گیرند. در ادامه با بکارگیری دو تکنیک سگمنت‌سازی تصاویر یعنی آستانه‌سازی و رشد ناحیه تصاویر رنگی شبکیه به پاتولوژی‌ها و آناتومی‌های مربوطه تقسیم می‌گردند. سپس با استفاده از منحنی‌های (Receiver Operating Characteristic - ROC)، نتایج بدست آمده توسط کامپیوتر با نظرات پنج جراح چشم پزشکی مقایسه گردیده، که در هر دو روش راندمان یکسان گزارش شده است [۷-۸]. Cree و همکاران، پاتولوژی‌های میکروآنوریزم را در تصاویر از نوع آنژیوگرافی فلوئورسین شناسایی نمودند. در ابتدا تصاویر با بکارگیری تکنیک اصلاح سایه (Shade correction) مورد پردازش قرار می‌گیرند. در ادامه با استفاده از تکنیک‌های ریخت‌شناسی (Morphology) ویژگی‌های مورد نظر از تصاویر پردازش شده استخراج گردیده است. راندمان این روش برابر ۸۲ درصد حساسیت گزارش شده است [۹-۱۰]. Goatman برای تشخیص میکروآنوریزم‌ها از تصاویر نوع آنژیوگرافی فلوئورسین استفاده نموده است. در ابتدا تصاویر با روش تبدیل Top-Hat و فیلتر تطبیقی مورد پردازش قرار می‌گیرند. در ادامه با بکارگیری تکنیک سگمنت‌سازی تصاویر یعنی رشد ناحیه تصاویر رنگی شبکیه به پاتولوژی‌ها و آناتومی‌های مربوطه تقسیم می‌گردند. سپس با

مرحله یادگیری الکترونیکی بر روی پیکسل‌ها نشان داده شده است. جدول (۲) کارایی دسته‌بندی کننده SVM را نشان می‌دهد. در این روش باید بین مثبت کاذب و منفی کاذب از لحاظ تعداد پیکسل توازن برقرار شود، تا حساسیت و ویژگی دسته‌بندی کننده SVM با استفاده از مرز تصمیم‌گیری امکان‌پذیر شود. این مشخصه خیلی مهمی از این دسته‌بندی کننده می‌باشد بویژه زمانی که آنها برای مجموعه داده‌های نامتعادل با هزینه‌های دسته‌بندی نادرست برای تخصیص نمونه‌های مثبت و منفی بکار برده می‌شوند. فرض بر این است که هدف از این کار یافتن یک دسته‌بندی SVM است که بالاترین دقت کلی را نتیجه می‌دهد. ما کارایی چندین دسته‌بندی کننده را بررسی نمودیم تا دسته‌بندی کننده‌ای که دارای بالاترین دقت نسبت به بقیه باشد را بتوانیم انتخاب نماییم. کارایی هر دسته‌بندی کننده بر مبنای ماتریس درهم آمیختگی بر حسب تعداد میکروآنوریزم‌ها و غیرمیکروآنوریزم‌هایی که بدرستی دسته‌بندی شده ارزیابی می‌گردد. به فرم روابط زیر توجه کنید:

تعداد پیکسل های میکروآنوریزم که بدرستی

دسته‌بندی شده

$$E_{Ma} = \frac{\text{تعداد کل پیکسل های میکروآنوریزم}}{\text{تعداد کل پیکسل های میکروآنوریزم}}$$

تعداد کل پیکسل های میکروآنوریزم

تعداد پیکسل های غیر میکروآنوریزم که بدرستی

دسته‌بندی شده

$$E_{Non} = \frac{\text{تعداد کل پیکسل های غیر میکروآنوریزم}}{\text{تعداد کل پیکسل های غیر میکروآنوریزم}}$$

تعداد کل پیکسل های غیر میکروآنوریزم

E_{Ma} ، E_{Non} درصد توانایی تعمیم دسته‌بندی کننده می‌باشند که از آنها برای پیش‌بینی نمونه‌های جدید مشاهده نشده پیکسل‌های میکروآنوریزم و غیرمیکروآنوریزم که بدرستی تشخیص داده شده‌اند استفاده می‌گردد. ما همچنین توانایی کلی دسته‌بندی هر دسته‌بندی کننده را بوسیله‌ی معدل هر دو پیش‌بینی‌های روابط بالا با این فرمول محاسبه می‌کنیم:

$$Eo = \frac{E_{Ma} + E_{Non}}{2}$$

EO دقت بدست آمده از میانگین هر دو (حساسیت، ویژگی) می‌باشد و باید این نکته مهم را متذکر شویم که اغلب مجموعه داده‌های پزشکی بصورت نامتعادل می‌باشند. یعنی تعداد نمونه‌های غیرنرمال در تصویر خیلی بیشتر از تعداد نمونه‌های نرمال می‌باشند،

در این مقاله به منظور شناسایی جراحات میکروآنوریزم، بر مؤلفه‌های مبنی بر رنگ نواحی و سایر مؤلفه‌های مهم دیگری است که بتوانند ما را در امر تشخیص، به خوبی کمک نمایند.

این کار در تعداد ۹۰ عدد تصویر صورت گرفته است که ۴۱۰۰ ناحیه از آن تصاویر بدست آمده است. از این تعداد ۲۴۰۰ ناحیه میکروآنوریزم بوده و تعداد ۱۷۰۰ ناحیه غیر میکروآنوریزم می‌باشد. بنابراین با این روش مجموعه داده تصاویر را بدست می‌آوریم. این مجموعه داده با استفاده از روش یادگیری الکترونیکی آموزش می‌بیند. تقسیم‌بندی بر اساس ناحیه، با برچسب‌گذاری به هر ناحیه درون تصویر آغاز می‌گردد. سپس تصویر دارای نواحی برچسب‌گذاری شده (دو گروه میکروآنوریزم و غیرمیکروآنوریزم) وارد ورودی روش پیشنهادی جهت آموزش الکترونیکی ماهیت خود می‌شوند تا بر اساس الگوریتم‌ها و برنامه‌های درون مدل بررسی گردد و بر اساس نواحی برچسب‌گذاری شده عملیات تحلیل و بررسی و نهایتاً تشخیص نواحی صورت پذیرد. در ادامه از هر ناحیه برچسب‌گذاری شده یک بردار مشخصه ۱۳ بعدی به فرم جدول (۱) استخراج می‌گردد.

جدول ۱: مجموعه مشخصه انتخاب شده (Selected feature set) بر مبنای ناحیه

مشخصه	توضیح
۳-۱	تعیین مقادیر رنگ قرمز، سبز و آبی درون ناحیه
۶-۴	معدل (M) مقادیر رنگ قرمز، سبز و آبی درون ناحیه
۹-۷	انحراف معیار (SD) مقادیر رنگ قرمز، سبز و آبی درون ناحیه
۱۱-۱۰	اندازه ناحیه
۱۳-۱۲	مختصات ناحیه

باید توجه داشته باشیم که استخراج مشخصه‌های درون تصاویر نیاز به یک اطلاعات جامع از دانش گذشته نیز دارد تا بتوان با انتخاب مشخصه‌هایی که همگرایی بیشتری در زمینه تشخیص پاتولوژی دارند انتخاب گردد و در پایان کارایی سیستم بهبود یابد. از طرف دیگر باید مشخصه‌هایی را انتخاب نماییم که به همگرایی سیستم در رسیدن به جواب بهتر کمک نمایند.

• نتایج دسته‌بندی کننده SVM بر مبنای ناحیه

برای بررسی و مقایسه دسته‌بندی کننده SVM، از مجموعه داده بدست آمده فوق استفاده شده است. این دسته‌بندی کننده با دقت کلی ۷.۸۹ درصد و با حساسیت ۵.۷۹ درصد و ویژگی ۹.۹۹ درصد در

جدول ۴: کارایی دسته‌بندی‌کننده C4.5 روی مجموعه داده برمبنای ناحیه

دسته‌بندی کننده	دقت	حساسیت	ویژگی
C5.4	٪۹۹	٪۱۰۰	٪۹۸

نتیجه‌گیری

در این مقاله از چندین روش دسته‌بندی آماری مهم و مشهور یعنی SVM، NaiveBayes و C4.5 برای تشخیص پاتولوژی‌های میکروآنورسم برمبنای ناحیه استفاده گردید. هدف این بررسی استفاده از تکنیک‌های تخمین چگالی احتمال غیرپارامتریک برای تشخیص میکروآنورسم در تصاویر شبکیه بوده است. در بررسی‌های بعمل آمده مشخص گردید که دسته‌بندی‌کننده C4.5 بهترین دقت را در مرحله یادگیری الکترونیکی بدست آورد. یعنی به دقت، ۹۹ درصد رسید و در عمل از این دسته‌بندی استفاده شده است.

در پایان روش پیشنهادی در مرحله تست توانست از ۶۰ عدد تصویر غیرنرمال در روش تشخیص برمبنای ناحیه ۵۷ عدد آنها را به درستی تشخیص دهد و به حساسیت ۹۵ درصد دست یابد و از ۳۰ عدد تصویر نرمال توانست ۲۷ عدد از آنها را به درستی تشخیص دهد و به ویژگی ۹۰ درصد نیز دست یابد. این روش با استفاده از کامپیوتر و به طور کاملاً اتوماتیک پیاده‌سازی گردیده و کار تحلیل و تشخیص تصاویر را بدون مداخله پزشک متخصص انجام می‌دهد و در مقایسه با روش‌های تشخیص بالینی از دقت بالاتری برخوردار می‌باشد.

از اینرو استفاده از نمونه‌های نرمال را با تعداد اندکی از نمونه‌های غیرنرمال توصیه می‌کنیم. کارایی سیستم تشخیص پزشکی در بهترین حالت بر اساس دو معیار حساسیت (E_{Ma}) و ویژگی (E_{Non}) ارزیابی می‌گردد. حساسیت درصد حالت‌های غیرنرمال و ویژگی درصد حالت‌های نرمال را نشان می‌دهد.

جدول ۲: دقت، حساسیت و ویژگی در نمایش دسته‌بندی SVM برمبنای ناحیه

دسته‌بندی کننده	دقت	حساسیت	ویژگی
SVM	٪۹۸.۷	٪۹۷.۵	٪۹۹.۹

• نتایج دسته‌بندی کننده NaiveBayes برمبنای ناحیه

با توجه به جدول ۳ ملاحظه می‌شود که دقت دسته‌بندی‌کننده NaiveBayes در بهترین وضعیت به ۹۷.۹۳ درصد در مرحله یادگیری الکترونیکی رسیده است.

جدول ۳: کارایی دسته‌بندی کننده NaiveBayes روی مجموعه داده برمبنای ناحیه

دسته‌بندی کننده	دقت	حساسیت	ویژگی
NaiveBayes	٪۹۷.۹۳	٪۹۶.۳	٪۹۹.۵

• نتایج دسته‌بندی کننده C4.5 برمبنای ناحیه

با توجه به اینکه این روش برمبنای درخت‌های تصمیم‌گیر بوده نتایج نهایی آن در جدول ۴ به وضوح قابل مشاهده می‌باشد. دقت این روش در مرحله یادگیری الکترونیکی ۱۰۰ درصد بدست آمد ولی در مرحله تست این دقت به ۹۹ درصد رسیده که در جدول ۴ نشان داده است.

References:

1. UK National Screening Committee, National Screening Programme for Diabetic Retinopathy, 2009. Available from: <http://www.retinalscreening.nhs.uk/>.
2. Abramoff M D, Niemeijer M, Suttorp-Schulten M S A, Viergever M A, Russel S R, Ginneken B V. Evaluation of a system for automatic detection of diabetic retinopathy from colour fundus photographs in a large population of patients with diabetes. Diabetes Care. 2008 Feb;31(8):193-198
3. Niemeijer M, van Ginneken B, Cree MJ, Mizutani A, Quellec G, Sanchez CI. Retinopathy online challenge: automatic detection of microaneurysms in digital colour fundus photographs. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2010 Jan; 29(1):185–195
4. Balint A, Andras H. Improving microaneurysm detection in color fundus images by using an optimal combination of preprocessing methods and candidate extractors. 18th European Signal Processing Conference; 2010 August 23-27: University of Debrecen, Faculty of Informatics;



- p1224-1228.
5. Friberg TR, Lace J, Rosenstock J, Ruskin P. Retinal microaneurysms counts in diabetic retinopathy: color photography versus fluorescein angiography. *Can J Ophthalmology*. 1987 Jun;22(4):226-229.
 6. Hipwell JH, Strachan F, Olson JA, McHardy KC, Sharp PF, Forrester JV. Automated detection of microaneurysms in digital red-free photographs: a diabetic retinopathy screening tool. *Diabet Med*. 2000 Aug 17:588-594.
 7. Spencer T, Olson JA, McHardy KC, Sharp PF, Forrester JV. An Image-processing strategy for the segmentation and quantification of microaneurysms in fluorescein angiograms of the ocular fundus. *Comput Biomed Res*. 1996 Aug;29(4):284-302
 8. Spencer T, Phillips RP, Sharp PF, Forrester JV. Automated detection and quantification of microaneurysms in fluorescein angiograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1992;230(1):36-41.
 9. Cree MJ, Gamble E, Cornforth D. Colour normalisation to reduce inter-patient and intra-patient variability in microaneurysm detection in colour retinal images. Lovell B C, Maeder A J, editors. *WDIC2005, APRS Workshop on digital image computing*; 2005 February 21: The University of Queensland, Brisbane, Australia; p163-168.
 10. Cree MJ, Olson JA, McHardy KC, Sharp PF, Forrester JV. A Fully automated comparative microaneurysm digital detection system. *Eye (Lond)*. 1997;11 (Pt 5):622-8.
 11. Goatman KA, Cree MJ, Olson JA, Forrester JV, Sharp PF. Automated measurement of microaneurysm turnover. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Dec;44(12):5335-41.
 12. Walter T, Klein JC. Automated detection of microaneurysms in color fundus images of the human retina by means of the bounding box closing. *ISMDA 2002*, p 210-220.
 13. Walter T, Massin P, Erginay A, Ordonez R, Jeulin C, Klein JC. Automatic detection of microaneurysms in color fundus images. *Medical Image Analysis*. 2007 Dec; 11(6):555-566.
 14. Baudoin C, Maneschi F, Quentel G, Soubrane G, Hayes T, Jones G & et al. Quantitative evaluation of fluorescein angiograms: microaneurysm counts. *Diabetes*. 1983 May;32 (2):8-13.
 15. Baudoin CE, Lay BJ, Klein JC. Automatic detection of microaneurysms in diabetic fluorescein angiography. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1984;32(3-4):254-261.