

SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY

MUDr. Veronika Kurilová

Autoreferát dizertačnej práce

NOVÉ METÓDY DIAGNOSTIKY V OFTALMOLÓGII

na získanie akademického titulu „doktor“ („philosophiae doctor“, v skratke „PhD.“)

v doktorandskom študijnom programe 9.2.9 aplikovaná informatika

v študijnom odbore informatika

Forma štúdia externá

Bratislava 31.5.2021

Dizertačná práca bola vypracovaná na ústave matematiky a informatiky FEI STU

Predkladateľ MUDr. Veronika Kurilová
Ústav informatiky a matematiky FEI STU v Bratislave
Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

Školiteľ prof. Dr. Ing. Miloš Oravec
Ústav informatiky a matematiky FEI STU v Bratislave
Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

Oponenti prof. Ing. Ivan Sekaj, PhD.
Ústav robotiky a kybernetiky, FEI STU v Bratislave
Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

doc. RNDr. Elena Šikudová, PhD.
Katedra softwaru a výuky informatiky,
Matematicko-fyzikálna fakulta, Univerzita Karlova
Malostranské nám. 2/25, 118 00 Praha 1

Autoreferát bol rozoslaný

31.5.2021
(dátum rozoslania)

Obhajoba dizertačnej práce sa bude konať dňa

30.8.2021

O 9: 00 h na Fakulte elektrotechniky a informatiky STU, Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

prof. Dr. Ing. Miloš Oravec
dekan fakulty

Nové metódy diagnostiky v oftalmológii

MUDr. Veronika Kurilová

Slovenská Technická Univerzita v Bratislave, Bratislava, 31.5.2021

Školiteľ: prof. Dr. Ing. Miloš Oravec

V mojej práci som sa sústredila na analýzu retinálnych obrazov získaných z funduskamery číslícovým spracovaním obrazov, strojmi s podpornými vektormi a neurónovými sieťami. Retinálne obrazy z funduskamery sú relatívne dostupné aj pre rajónnych oftalmológov a tvoria bázu pre telemedicínske vyšetovanie v oftalmológii. Mojim cieľom bolo navrhnúť nové metódy, ktoré by vyhľadali alebo segmentovali anatomické súčasti a včasné prejavy diabetickej retinopatie na týchto obrazoch.

Terč zrkového nervu som vyhľadávala pomocou Houghovej transformácie a objektovej detekcie konvolučnou sieťou založenou na oblastiach (R-CNN) predtrénovanou na CIFAR-10 databáze obrazov, pričom vyhľadávanie pomocou predtrénovanej R-CNN dosiahlo lepšie výsledky. Ďalej som segmentovala zrkový nerv pomocou SegNet. Segmentácia dosiahla priemernú senzitivitu 73.9%, čo sa javí nedostatočne, no výsledok bol podhodnotený z dôvodu opakovania sa malého množstva obrazov a ich zrkadení vo validačných množinách.

Retinálne cievy som segmentovala pomocou morfológických operácií a hlbokých neurónových sietí. Pri metódach s morfológickými operáciami som dosiahla senzitivitu 65.62%, 78.41% a 79.51% s použitím rôznych postupov. Segmentácia hlbokou neurónovou sieťou SegNet dosiahla senzitivitu 75.45%. Osvedčilo sa predspracovanie obrazu pomocou kontrastom limitovanej adaptívnej histogramovej ekvalizácie (CLAHE). CLAHE výrazne pomohlo aj pri predspracovaní obrazu pred segmentáciou makuly, keďže vyhľadávanie makuly je najťažšia úloha z vyhľadávania anatomických súčastí na retinálnom obraze pre jej slabý kontrast oproti červenému pozadiu a pre jej malú plochu (počet pixelov).

Včasné nálezy pri diabetickej retinopatii som vyhľadávala neurónovými sieťami. Tvrdé a mäkké exudáty som hľadala viacvrstvovým perceptrónom s priemernou úspešnosťou 51.64%. Tvrdé exudáty som vyhľadávala objektovým detektorom faster R-CNN predtrénovaným sieťou ResNet-50 na ImageNet databáze obrazov. Preskenovanie obrazu pomocou klasifikátora SVM znížilo falošne pozitívne nálezy, a tak zvýšilo F1 skóre na 0.8367. Experiment som realizovala a porovnávala s použitím a bez použitia tohto preskenovania a s a bez rozšírenia trénovacej množiny o obrazy s náhodnými úpravami kontrastu a jas. Segmentáciu mikroaneuryziem som realizovala pomocou siete U-Net s predspracovaním CLAHE so 78.5% senzitivitou. Ich vyhľadávanie patrí k najťažším úlohám zo segmentovania retinálnych nálezov, vzhľadom na ich extrémne malú veľkosť a nízky kontrast voči okoliu.

Vyhľadávanie anatomických súčastí a včasných patologických nálezov diabetickej retinopatie metódami číslícového spracovania a umelej inteligencie na retinálnom obraze prispieva k diagnostike, skríningu, sledovaniu a skorej liečbe diabetickej retinopatie. V budúcnosti očakávam častejšiu implementáciu týchto a obdobných výpočtových metód v oftalmológii a preto sa plánujem tejto problematike naďalej venovať a spomínané algoritmy rozvíjať.

Obsah

Abstrakt.....	1
1. Úvod.....	1
1.1 Oblasť analyzovanej problematiky.....	1
1.2 Úloha predspracovania obrazu	2
1.3 Úloha vyhľadania anatomických nálezov	2
1.4 Úloha vyhľadania chorobných nálezov	3
1.5 Motivácia.....	4
2. Ciele dizertačnej práce	5
2.1 Závery.....	5
2.2 Ciele dizertačnej práce	7
3. Dosiahnuté výsledky dizertačnej práce.....	9
3.1 Vytváranie tréningových dátových množín	9
3.2 Predspracovanie obrazu pred segmentáciou mikroaneuryziem.....	9
3.3 Segmentácia ciev za pomoci morfológických operácií	9
3.4 Detekcia zrakového nervu Houghovou transformáciou	10
3.5 Preskenovanie segmentov retinálneho obrazu klasifikátorom SVM.....	11
3.6 Detekcia optického disku R-CNN objektovým detektorom.....	11
3.7 Detekcia svetlých oblastí viacvrstvovým perceptrónom	12
3.8 Detekcia tvrdých exudátov objektovým detektorom faster R-CNN.....	13
3.9 Segmentácia mikroaneuryziem	15
3.10 Segmentácia anatomických súčastí na obrazoch sietnice	16
4. Prínosy dizertačnej práce.....	18
4.1 Možnosti ďalšieho výskumu	19
Referencie.....	21
Zoznam publikácií dizertanta	25
Účasť dizertanta na projektoch	26

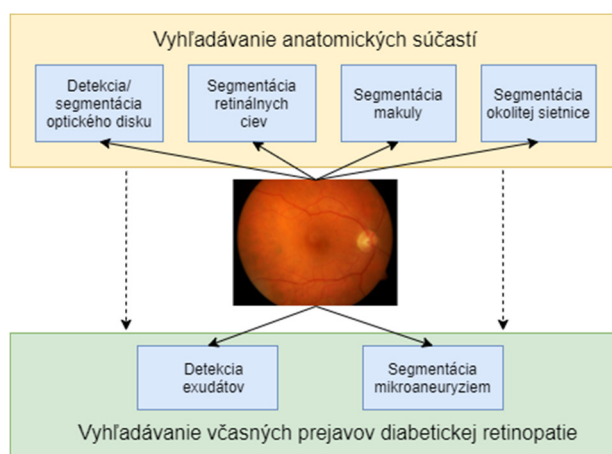
1 Úvod

V mojej práci „Nové metódy diagnostiky v oftalmológii“ sa zameriavam na automatizovanú diagnostiku obrazov s diabetickou retinopatiou spolu s detekciou a segmentovaním anatomických nálezov na zdravých obrazoch sietnice. Nakoľko je v tejto oblasti aplikovaných množstvo metód, moja detailnejšia pozornosť je venovaná na metódy spracovania obrazu a strojového učenia, vrátane hlbokých neurónových sietí.

Retinálne obrazy, získané funduskamerou, sú dostupné vo forme verejných databáz. Tieto databázy obsahujú zdravé obrazy, ale aj obrazy s očnými ochoreniami, napríklad s diabetickou retinopatiou. Ku databázam sú priradené označené dáta s nálezmi, či už vo forme značenia pixel po pixeli, po oblastiach alebo priradenie ochorenia k nálezu. V mojich experimentoch používam verejne dostupné databázy e-Ophtha-EX a e-OPhtha-MA (Decencière et al. 2013), DiaretDB1 (Kauppi et al. 2007), Messidor1 (Decencière et al. 2014), DRIVE (*DRIVE: Digital Retinal Images for Vessel Extraction* 2011) a STARE (*STARE: Structure Analysis of the Retina* 2004).

1.1 Oblasť analyzovanej problematiky

V mojej dizertačnej práci som sa zamerala na analýzu obrazov sietnice získaných funduskamerou. Pracovala som so zdravými obrazmi a s obrazmi s diabetickou retinopatiou. Vyhľadávala som anatomické súčasti na retinálnom obraze a včasné prejavy diabetickej retinopatie- tvrdé exudáty a mikroaneuryzmy. Používala som metódy číslicového spracovania obrazov, stroje s podpornými vektormi a neurónové siete. Uvedené oblasti môjho záujmu a ich kombinácie by spolu mohli vytvoriť komplexný systém slúžiaci na detekciu diabetickej retinopatie. Model takého systému je znázornený na obr.1.1.



Obr.1.1: Blokové schéma systému analýzy anatomických a patologických nálezov na retinálnom obraze. V hornej časti sú metódy vyhľadávania anatomických súčastí na retinálnom obraze používané v tejto práci. V dolnej časti sú metódy vyhľadávania včasných prejavov diabetickej retinopatie používané v tejto práci. Jednotlivé metódy môžu slúžiť aj samostatne (šípky s plnou čiarou) alebo sa môžu v prvom kroku vyhľadať anatomické súčasti a až následne prejavy diabetickej retinopatie (prerušované šípky).

1.2 Úloha predspracovania obrazu

Pre ľudské oko oftalmológa je jednoduché na retinálnom obraze vyhľadať anatomické a patologické objekty. Pre počítačový algoritmus sa jedná o komplexný a zložitý problém, pre ktorý je pred niektorými metodikami žiadúce obraz špecificky upraviť- predspracovať. Účinnosť predspracovania je možné jednoducho preveriť- algoritmus, ktorý prebehne na predspracovanom obraze dosiahne väčšinou lepšiu úspešnosť. V opačnom prípade nie je vhodné predspracovanie použiť. Často sa jedná o vyhľadanie a skombinovanie viacerých metód číslicového spracovania obrazu, čo sa zvykne zisťovať empiricky. Predspracovanie obrazu rieši nasledovné problémy:

- **Variabilita sfarbenia sietnice-** ľudia s rôznou farbou pokožky majú aj odlišné sfarbenie sietnice.
- **Rôzne dostupné funduskamery na trhu-** obrazy sú dostupné v rôznych rozlíšeniach, zväčšeniach, tak ako sú odlišnosti pri fotografiách získaných rôznymi fotoaparátmi.
- **Kvalita snímky-** môže byť ovplyvnená podmienkami pri nasnímaní (tma/ svetlo), rozšírením zreníc (non-mydriatické funduskamery), pohnutím pacienta alebo jeho nesprávnou polohou/fixovaním čela a brady na funduskamere, zhoršenou priehľadnosťou optických médií pacienta (ochorenia zabráňujúce ostrému nasnímaniu sietnice, napríklad ochorenia rohovky, sivý zákal, atď.).
- **Lepšia viditeľnosť niektorých štruktúr v niektorom šedotónovom kanále obrazu-** napríklad na vyhľadávanie exudátov sa často používa zelený kanál a na vyhľadávanie retinálnych ciev červený kanál.
- **Rozdiel vo vzhľade zdravej a chorej sietnice-** keď si odmyslíme chorobné nálezy na chorej sietnici, rozdielne vyzerá aj „pozadie“ chorej sietnice (oblasť bez nálezov) ako „pozadie“ zdravej sietnice. U mladých zdravých ľudí naopak zvykneme pozorovať reflex v makule a odlesky nervových vlákien, čo pri nesprávnej interpretácii môže pôsobiť ako chorobný nález.

Všetky tieto problémy môžu spôsobiť zhoršenie úspešnosti použitého algoritmu, preto je potrebné algoritmus dostatočne spoznať, problémy identifikovať a predchádzať im, pokiaľ je to možné, metódami predspracovania obrazu.

1.3 Úloha vyhľadania anatomických nálezov

K základným vyhľadávaným anatomickým nálezom patrí terč zrkovitého nervu (optický disk) a retinálne cievy. Vyhľadáme ich kvôli:

- **Lateralita oka-** umiestnenie anatomických nálezov umožní určiť, či sa jedná o pravé alebo ľavé oko.

- **Porovnanie zdravých a chorých anatomických nálezov**- zrakový nerv môže byť postihnutý napríklad ochorením zelený zákal. Na to, aby sme vedeli zistiť rozsah poškodenia na obraze, musíme poznať ako vyzerá zdravý zrakový nerv. Rovnako môžu byť postihnuté retinálne cievy napríklad aj diabetickou retinopatiou alebo dlhotrvajúcou artériovou hypertenziou- tiež je potrebné poznať ich zdravé priebehy a vzhľad.
- **Vyhľadanie anatomickej štruktúry ako navigácie pre vyhľadanie druhej štruktúry**- vyhľadanie retinálnych ciev sa ukázalo pri niektorých metódach ako pomoc na vyhľadanie zrkovitého nervu- zo zrkovitého nervu vychádzajú hlavné cievy a tie sa ďalej vetvia. Rovnako sa používajú aj na odhad výskytu makuly. Z patologických nálezov sa pri cievach často vyskytujú hemorágie alebo mikroaneuryzmy.
- **Odstránenie pre ľahšie vyhľadanie patologických štruktúr**- optický disk a exudáty sú svetlo sfarbené oblasti na očnom pozadí, niekedy je nápomocné odstrániť disk, aby nebol označený ako falošne pozitívny exudát. Z tých istých dôvodov sa odstraňujú cievy pri niektorých metódach vyhľadávania hemorágie a mikroaneuryziem.

1.4 Úloha vyhľadania chorobných nálezov

Vyhľadávanie chorobných nálezov, konkrétne tvrdých exudátov, mikroaneuryziem a hemorágie pri diabetickej retinopatii je cieľ mojej práce. Zistiť prítomnosť týchto nálezov je potrebné, pokiaľ by sme chceli realizovať skríning diabetickej retinopatie. Mikroaneuryzmy a/alebo tvrdé exudáty sa vyskytujú už v skorých štádiách diabetickej retinopatie, preto som sa zamerala práve na tieto.

- **Skríning ochorení**- niektoré nálezy sú špecificky prítomné už v počiatočných štádiách ochorení, preto pri ich prítomnosti môžeme začiatok ochorenia predpokladať
- **Identifikácia ochorení**- niektoré nálezy sú prítomné pri rôznych ochoreniach, iné sú len pri konkrétnych. Tak ako lekár určuje ochorenie podľa výskytu patologických nálezov, ich početnosti a lokalizácie, tak môže aj algoritmus.
- **Určenie štádia ochorenia**- štádium ochorenia môže byť definované počtom konkrétnych chorobných nálezov. Podľa stanovených kritérií napríklad rozdelili obrazy podľa štádia v databáze Messidor (Decencière et al. 2014).
- **Sledovanie ochorenia v čase**- dynamika chorobných nálezov ukazuje priebeh ochorenia a vplyv prípadnej liečby
- **Stanovenie ďalšieho postupu, liečby**- napríklad podľa záznamu nálezov na fluoroangiografii sa lekár rozhoduje ako a kde bude aplikovať ošetrovanie sietnice laserom. Vyhľadanie a presné stanovenie rozsahu opuchu makuly pri diabetickej retinopatii na OCT vyšetrení je kritériom k poskytnutiu liečby injekciami protilátok proti rastovým faktorom.

1.5 Motivácia

Za posledných dvadsať rokov sa začalo skúmať mnoho automatizovaných metód diagnostiky diabetickej retinopatie, alebo jej častí.

- **Telemedicínsky skríning diabetickej retinopatie**

Keďže je toto ochorenie hlavnou príčinou straty zraku na svete (Sadda 2020) a dostupnosť oftalmológov je nedostatočná, vznikla potreba telemedicínskych skríningových riešení.

- **Sledovanie progresie diabetickej retinopatie pomocou telemedicíny**

Telemedicínske centrá zasielajú nasnímaný obraz vzdialeným oftalmológom na posúdenie ďalšieho postupu.

- **Skríning a sledovanie opuchu makuly pri diabetickej retinopatii**

Štandardnou metódou na stanovenie prítomnosti opuchu makuly je optická koherentná tomografia, no tento prístroj je finančne veľmi nákladný a nie je bežne dostupný u každého ambulantného oftalmológa. Pre účely vyslovenia podozrenia z prítomného opuchu makuly môže slúžiť automatický systém, ktorý hodnotí počet, veľkosť a lokalizáciu tvrdých exudátov a ich vzťah k makule.

- **Elektronický záznam**

Vytvorenie elektronického záznamu s presným označením anatomických a patologických nálezov môže byť vhodnejší ako záznam len s popisom.

- **Využitie mimo oftalmológie**

Z nálezov na očnom pozadí je možné predpovedať kardiovaskulárne riziko (Poplin et al. 2018) alebo anémiu (Mitani et al. 2020). Počet exudátov je vo vzťahu k hladinám tukov v krvi a je vyššie riziko ich centrálného umiestnenia, ak má pacient zvýšenú hladinu triacylglycerolov v krvi (Sasaki et al. 2013). Väčší výskyt opuchu makuly je u pacientov so zvýšeným cholesterolom (Yau et al. 2012).

Vyhľadávanie anatomických a patologických nálezov je v týchto uvedených oblastiach dôležitou súčasťou. Za roky výskumu sú metódy vyhľadávania anatomických nálezov preskúvané s vysokou úspešnosťou, no vyhľadávanie a segmentácia patologických nálezov je stále nedostatočne prebádané (Badar, Haris, Fatima 2020). Vyhľadávanie exudátov má stále svoje rezervy čo do úspešnosti a vyhľadávanie mikroaneuryziem a hemoráгий je naďalej vhodným námetom pre ďalšie experimenty, možno práve pre nízky kontrast červených drobných nálezov na červenom očnom pozadí. Ďalšie skúmanie v tomto smere je očakávané.

2 Ciele dizertačnej práce

Na začiatku doktorandského štúdia som si stanovila cieľ vyvinúť algoritmus, ktorý by dokázal rozpoznať na retinálnych obrazoch tvrdé exudáty a mikroaneuryzmy- počiatočné prejavy diabetickej retinopatie. Predtým však bolo potrebné naštudovať si doterajšie práce v tejto oblasti a zorientovať sa v používaných metódach. Popri štúdiu rozpoznávania exudátov a mikroaneuryziem som zistila, že je nemenej dôležité vedieť rozpoznať na retinálnych obrazoch aj anatomické súčasti očného pozadia- retinálne cievy, terč zrkového nervu a makulu. Na základe tohto zistenia a môjho hlavného cieľa som si stanovila čiastkové úlohy, ktoré som plánovala experimentálne riešiť. Pracovala som s metódami číslicového spracovania obrazov (napr. Houghovou transformáciou), strojmi s podpornými vektormi (Support Vector Machines, SVM) a s neurónovými sieťami. V tejto kapitole uvádzam zhrnutie zistených poznatkov z doterajších vedeckých prác a naštudovanej literatúry.

2.1 Závery

Metódy digitálneho spracovania obrazu očného pozadia sú perspektívou skrínigových vyšetrení v oftalmológii. Na dosiahnutie dostatočnej senzitivity a špecificity je podľa literárneho prehľadu nutné kvalitné nasnímanie obrazu pre následné digitálne spracovanie. Dôležitou súčasťou je aj predspracovanie obrazu a vyhľadanie anatomických súčastí očného pozadia- terča zrkového nervu, makuly a sietnicových ciev. Takto predspracovaný obraz s nájdenými anatomickými štruktúrami môže slúžiť na ďalšie spracovávanie - napríklad na vyhľadávanie chorobných príznakov pri diabetickej retinopatii (exudátov, mikroaneuryziem, zakrvácaní na očné pozadí, atď.). Jednotlivé nové digitálne metódy v oftalmológii môžu nájsť široké uplatnenie ako súčasti skrínigových a telemedicínskych algoritmov v diagnostike, liečbe a sledovaní pacientov s ochoreniami oka. Digitálne spracovanie obrazov očného pozadia by mohlo byť perspektívne použité ako skrínigové vyšetrenie pri ochorení diabetickej retinopatie, ak spĺňa kritériá podľa British Diabetic Retinopathy Working group- senzitivita aspoň 80% a špecificita 95% (Hipwell et al. 2000). V rámci automatizovania je nutné dohliadnuť na to, aby algoritmus mohol fungovať na obrazoch akéhokoľvek rozlíšenia. Pre porovnávanie prác je kľúčový spôsob hodnotenia - či daný algoritmus pracuje na úrovni obrazov, hľadaných objektov alebo jednotlivých pixeloch.

- **Vyhľadávanie optického disku**

- Optický disk je najľahšie vyhľadateľný nález na obrazoch očného pozadia pre jeho relatívne uniformný vzhľad a tvar, svetlú, kontrastnú farbu s jasným ohraničením.
- Optický disk je možné vyhľadávať na základe jeho okrúhleho tvaru, svetlého zafarbenia kontrastnému voči okolitej sietnici, na základe jeho umiestnenia na retinálnom obraze, zbiehania sa retinálnych ciev alebo vrcholu nimi tvorenej myslenej paraboly

- Z metód sa používajú detektory hrán, Houghova transformácia, morfologické operácie, prahovanie a filtrovanie, práca s farebnými kanálmi obrazu, modelovanie, metódy strojového učenia vrátane hlbokých neurónových sietí
 - Najlepšie výsledky v detekcii sa dosiahli s faster R-CNN Huang et al. s predtrénovanou s ResNet-50, spolu s predspracovaním metódou CLAHE (Huang et al. 2020) a Bajwa et al., ktorý trénoval na siedmich databázach so sieťou predtrénovanou s VGG-16 na Pascal VOC2007 (Bajwa et al. 2019).
 - Prvé metódy vyhľadávali stred optického disku, ak ho našli, považovali ho za nájdený.
 - Novšie práce hodnotia vyhľadaný optický disk podľa porovnania nájdeného objektu s ground truth dátami dice koeficientom a/alebo Jaccardovým indexom. Tento spôsob hodnotenia je komplikovanejší v prípade objektovej detekcie s bounding boxami.
- **Vyhľadávanie retinálnych ciev**
 - Šedoúrovňový profil intenzít na prierezoch ciev môžeme vyjadriť Gaussovou krivkou (Chaudhuri et al. 1989).
 - Ako predspracovanie obrazov v najúspešnejšej práci z číslicového spracovania obrazov bolo použité CLAHE (BahadarKhan, Khaliq, Shahid 2016). CLAHE použili aj iní autori (Qian Zhao et al. 2014; Dasgupta, Singh 2016; Jin et al. 2019).
 - Viacerí autori pracovali v zelenom kanále obrazu (Fraz et al. 2012; Bankhead et al. 2012; Zana, Klein 2001).
 - Na segmentáciu retinálnych ciev sa používajú lokálne prahovania, konvolúcia ciev s Laplaceovým jadrom, Gaussov filter, detektory hrán, morfologické operácie, čiarový operátor s SVM klasifikátorom, rast regiónov, prahovanie, wavelety.
 - Z metód hlbokého učenia sa použila samoorganizujúca príznaková mapa, konvolučné neurónové siete, súborové hlboké učenie, Generative Adversarial Network (GAN), U-Net, deformovateľná U-Net (DU-Net).
 - Z číslicového spracovania obrazov bola najpresnejšia práca (BahadarKhan, Khaliq, Shahid 2016), kde segmentovali pomocou morfológie na základe Hessiánskej matice a transformáciou vlastných čísel s Otsuho prahovaním.
 - Práca od (Ricci, Perfetti 2007) so SVM klasifikátorom ukázala úspešnosť strojového učenia v segmentácii retinálnych ciev .
 - Neporovnateľne lepšie výsledky dosahujú v segmentácii ciev hlboké neurónové siete, spomenula by som autorov (Liskowski, Krawiec 2016) s vybalansovanou CNN sieťou a (Son, Park, Jung 2017) s GAN sieťou s diskriminátorom .

- **Vyhľadávanie exudátov**

- Prvé práce s číslicovým spracovaním obrazu častokrát museli pred vyhľadávaním exudátov odstrániť z obrazu anatomické súčasti, napr. zrakový nerv alebo retinálne cievy (Youssef, Solouma 2012; Walter et al. 2002; Joshi, Karule 2018).
 - Exudáty sa vyhľadávali morfológickými operáciami, morfológickým rekonštrukčným algoritmom, fuzzy C-means zhlukovaním, lokálnym a globálnym prahovaním, RBF sieťou, waveletovou analýzou, Kirschovým hranovým operátorom, random forests algoritmom, Bag of visual words, za pomoci CNN a FCN.
 - Pri číslicovom spracovaní sa ako vhodný ukazuje zelený kanál (García et al. 2009; Joshi, Karule 2018; Walter et al. 2002).
 - Hodnotenie pixel po pixeli sa ukazuje ako menej vhodné (Zhang et al. 2014). Na hodnotenie je navrhnuté použiť F-skóre (Joshi, Karule 2018; Zhang et al. 2014).
 - Viacero prác používa na hodnotenie obrazové a exudátové kritérium podľa (Zhang et al. 2014), pričom najlepšie výsledky dosahuje (Abbasi-Sureshjani et al. 2017), ktorý trénuje reziduálnu sieť od základov tak, že trénuje častejšie s problémovými časťami obrazu.
- **Vyhľadávanie mikroaneuryziem a hemorágií**
 - Vyhľadanie mikroaneuryziem je najzložitejšia úloha pre ich malú veľkosť a červenú farbu – sú slabo kontrastné na červenom pozadí.
 - Rozlíšenie malých hemorágií a mikroaneuryziem je sporné pre ich podobný vzhľad, no napriek tomu ho mnohí autori deklarujú.
 - Pokrok v segmentácii mikroaneuryziem prišiel až neskôr, keďže dlho neexistovali databázy s označenými mikroaneuryzmami pixel po pixeli. Ako prvá vznikla e-ophta-MA.
 - Prvé metódy sa sústredili na detekciu mikroaneuryziem vďaka zmenám intenzít obrazu – prahovaním, normalizáciou, prácou s kanálmi farebného obrazu, atď.
 - Z hlbokých sietí sa použil autoenkóder so softmax binárnym klasifikátorom, CNN a jej varianty, SegNet.

2.2 Ciele dizertačnej práce

Na základe doterajších poznatkov, výskumu a experimentov v oblasti digitálneho spracovania obrazov očného pozadia v mojej ďalšej práci zameriavam na nové digitálne metódy diagnostiky retinálnych obrazov. Moja práca by sa dala rozdeliť do dvoch oblastí - prvá je vyhľadávanie anatomických súčastí na očnom pozadí a druhá vyhľadávanie včasných patologických nálezov pri diabetickej retinopatii.

Hlavnými cieľmi práce sú:

- 1) Automatizované vyhľadávanie terča zrkového nervu na retinálnych obrazoch rôznymi technikami, vrátane hlbokých neurónových sietí a vyhodnotenie použitých metód.
- 2) Segmentácia retinálnych ciev na obraze a otestovanie jej úspešnosti na dostupných verejných databázach DRIVE (*DRIVE: Digital Retinal Images for Vessel Extraction* 2011) a STARE (*STARE: Structure Analysis of the Retina* 2004), ktoré obsahujú označené obrazy so segmentovanými cievami.
- 3) Návrh metódy založenej na hlbokých neurónových sieťach na vyhľadávanie tvrdých exudátov. Táto metóda bude nadväzovať na našu doterajšiu prácu s bakalármi a diplomantami, kde sme vyhľadávali exudáty metódou dvojvrstvového perceptrónu (Blaško 2011; Kurilová et al. 2013) a metódou strojov s podpornými vektormi (Bédi 2012). Použitie hlbokých neurónových sietí v tomto experimente je inšpirované prácou (Abbasi-Sureshjani et al. 2017), ktorí segmentovali exudáty na e-optha-EX databáze reziduálnymi sieťami a dosiahli F1 skóre na úrovni exudátov 0.832.
Návrh metódy bude pozostávať z nasledovných krokov:
 - a) Overiť a vyhodnotiť metódu na verejne dostupnej databáze retinálnych obrazov na úrovni nájdených exudátov.
 - b) Vyhodnotiť vplyv nájdených exudátov na úrovni celých obrazov- tvrdé exudáty sú jedným z prvých príznakov diabetickej retinopatie a diabetického opuchu makuly.
 - c) Porovnať výsledky s ostatnými autormi vyhľadávajúcimi exudáty.
- 4) Vytvoriť algoritmus pre vyhľadávanie alebo segmentáciu mikroaneuryziem, ktoré sa spolu s tvrdými exudátmi tiež vyskytujú vo včasných štádiách ochorenia sietnice spôsobeného cukrovkou.
- 5) Implementovanie vybraných postupov predspracovania obrazu do navrhnutých metód a zhodnotenie ich efektívnosti.

3 Dosiahnuté výsledky dizertačnej práce

Táto časť obsahuje najdôležitejšie výstupy mojej dizertačnej práce.

3.1 Vytváranie trénovacích dátových množín

Pri experimentoch s vyhľadávaním exudátov objektovým detektorom a vyhľadávaním mikroaneuryziem U-Net sieťou som potrebovala obrazy rozdeliť na menšie časti- segmenty. Rozhodla som sa nemeniť veľkosť obrazov, ale doplnila som obraz o čierne riadky a stĺpce tak, aby bol výsledný obraz deliteľný želaným rozmerom segmentu. ResNet-50(He et al. 2015), mnou najčastejšie používaná sieť na predtrénovanie, vyžaduje vstupy veľkosti 224x224 pixelov. Keďže sú retinálne obrazy kruhového tvaru a okolo nich je čierny okraj, rozhodla som sa pre metódu upravenia originálneho celého obrazu tak, aby bolo jeho vertikálne aj horizontálne rozlíšenie deliteľné 224. To som dosiahla doplnením čiernych riadkov a/alebo čiernych stĺpcov až po najbližšie deliteľné číslo číslom 224. Nakoľko čierne okraje už obraz má, neprekáča mu doplnenie ďalších čiernych riadkov a/alebo stĺpcov. V rámci rozširovania dátových trénovacích množín som realizovala aj posuny obrazu na vytvorenie posunutých segmentov, zrkadlenia segmentov a náhodné zmeny kontrastu a jas, v smere pridania alebo odobrania, maximálne o 20% pôvodných hodnôt.

3.2 Predspracovanie obrazu pred segmentáciou mikroaneuryziem

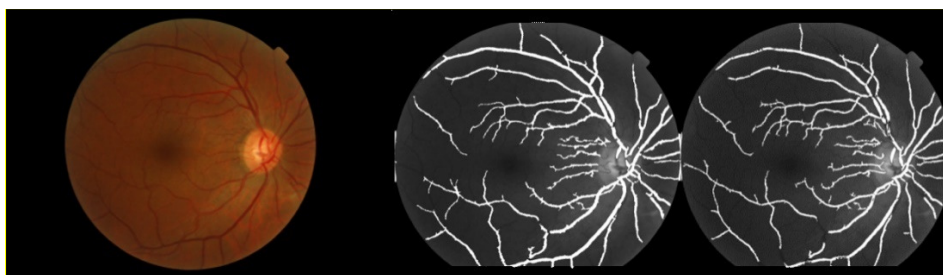
Mikroaneuryzmy sú vzhľadom malé bodky až škvrnky červenej farby, o niečo tmavšej ako okolitá sieťnica. Práve preto, že sú málo kontrastné, je aj veľmi ťažké ich na obraze rozpoznať. Použila som predspracovanie obrazu kontrastom limitovanou adaptívnou histogramovou ekvalizáciou (CLAHE) (Zuiderveld 1994) vo všetkých troch farebných kanáloch obrazu (v RGB farebnom spektre), následne som obraz spojila do trojrozmerného a vyrobila segmenty z obrazu.

3.3 Segmentácia ciev za pomoci morfológických operácií

V prvom experimente som segmentovala retinálne cievy metódami číslicového spracovania obrazu. Pracovala som s trénovacou časťou databázy DRIVE (20 obrazov). Metóda pozostávala z práce s farebnými kanálmi obrazu, morfológických operácií, prevodu do binárneho obrazu a odstránenia šumu filtrom. Dosiahla 65.6% senzitivitu, nedostatočne vyhľadáva jemnejšie a tenšie vetvy ciev, vyhľadá len hlavné vetvenie, v niektorých prípadoch má viac falošne pozitívnych nálezov. Použitie tejto metódy pre segmentáciu ciev považujem preto len za hrubo orientačné, perspektívne je možné ho použiť pre orientáciu na retinálnom obraze, ak by som pomocou polohy hlavných retinálnych ciev plánovala vyhľadávať terč zrkovitého nervu alebo makulu.

Druhá metóda vyhľadávania ciev morfológickými operáciami mala priaznivejšie výsledky, bola aj opublikovaná (Kurilová et al. 2015). Ciev sme vyhľadávali dvomi rôznymi prístupmi s rôznymi

kombináciami morfológických operácií a štruktúrnymi elementami rôznych veľkostí a tvarov. Priemerná senzitivita prvého prístupu bola 78.41% a druhého prístupu 79.51% (obr.3.1). Druhý prístup dosiahol mierne vyššiu senzitivitu. Z nesprávne označených ciev sa vyskytovali napríklad označenia iba okrajov ciev bez označenia ich vnútra, označenia cievy na okraji optického disku a falošne pozitívne nálezy vychádzajúce z ciev, podobné výbežkom z ciev (takéto cievy boli „zúbkované“). Táto metóda bola skúmaná na troch mnou manuálne značených retinálnych obrazoch, pretože databáza Messidor nemá označené cievy. Experiment sme realizovali na tejto databáze, pretože obsahuje obrazy s diabetickou retinopatiou a tento algoritmus mal mať perspektívne využitie na odstránenie retinálnych ciev ako súčasť predspracovania obrazov pred vyhľadávaním exudátov.



Obrázok č.3.1: Výsledky metódy extrakcie ciev morfológickými operáciami. Vľavo originálny obraz, v strede výsledok I. prístupu a vpravo výsledok II. prístupu.

3.4 Detekcia terča zrkového nervu Houghovou transformáciou

Zrkový nerv má okrúhly alebo elipsovitý tvar, takže môžeme využiť vyhľadávanie tohto tvaru pomocou „napasovania“ elipsy na rôzne objekty na obraze. Pracovala som v červenom kanále obrazu. Program sa snažil „napasovať“ kruhy s rádiom v rozmedzí od 1/20 až po 1/5 šírky obrazu, citlivosť akumulátora bola nastavená na 0.9 a prah na vyhľadávanie okrajov na 0.01. Parameter senzitivita akumulátora vyhľadáva viac kruhov smerom k maximálnej hodnote 1, niekedy aj falošne pozitívne, čo sa však v našom nastavení neudialo. Prah na vyhľadávanie okrajov slúži na nastavenie prahu gradientu na obraze, čím nižší je prah, tým viac objektov nachádza. Ako správne vyhladaný terč zrkového nervu som považovala taký, ktorý je buď celý obsiahnutý vo vyhladanom kruhu alebo kruh zasahuje aspoň 3/4 jeho obsahu. Ako databázu na otestovanie tohto experimentu som použila 20 náhodne zvolených obrazov z Messidor databázy (Decencière et al. 2014), rovnakých ako pri testovaní detekcie terča zrkového nervu pomocou R-CNN. Úspešnosť bolo vyhľadanie 15 obrazov z 20, teda 75%. Treba však dodať, že niektoré elipsy krásne olemovali tvar zrkového nervu, no iné ho označili veľmi naširoko. Túto metódu sme detailnejšie rozpracovali spolu s bakalárom Igorom Marčekom v jeho záverečnej práci (Marček 2012).

3.5 Preskenovanie segmentov retinálneho obrazu klasifikátorom strojov s podpornými vektormi

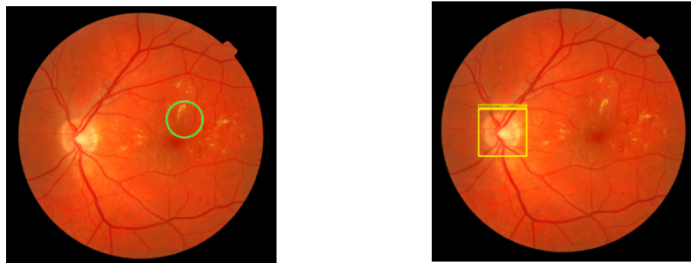
Vyhľadávala som exudáty na segmentoch sietnice pomocou faster R-CNN neurónovej siete. Cieľom SVM klasifikátora bolo rozdelenie segmentov na segmenty bez exudátov a segmenty s exudátmi. Len pozitívne klasifikované segmenty boli ďalej analyzované objektovým detektorom neurónovej siete za účelom detekcie jednotlivých exudátov. SVM preskenovanie je veľmi rýchle a s úspechom redukuje počet falošne pozitívnych nálezov pri hodnotení exudátovým aj obrazovým kritériom. Trénovanie je podstatne kratšie ako trénovanie neurónovej siete, v mojom prípade to bolo len niekoľko minút. Dátová množina sa skladala zo segmentov veľkosti 224x224 pixelov s exudátmi a bez exudátov z databázy e-ophta-EX. Pridanie bezexudátových obrazov zo zdravých sietnic bolo dôležité pre odlišnosť vzhľadu „pozadia“ (častí sietnice bez nálezov) u zdravých a chorých pacientov. Trénovacie množiny boli zvolené náhodne, ale vždy z rovnakých validačných množín ako trénovanie neurónovej siete.

Použila som klasifikátor s lineárnym jadrom natrénovaný za pomoci príznakov extrahovaných z ResNet-50 predtrénovanej na databáze ImageNet. Príznaky boli extrahované z poslednej AvgPooling vrstvy s rozmermi 1x1x2048. Použitie tohto klasifikátora ako prvého kroku pred detekciou exudátov poslúžilo ako skríningový krok, len pozitívne klasifikované segmenty sa dostali k testovaniu objektovým detektorom. Priemerná presnosť SVM klasifikátora z piatich validačných skupín bola 84.68%.

3.6 Detekcia optického disku R-CNN objektovým detektorom

Vyhľadávala som optický disk (OD) sieťou R-CNN predtrénovanou s CNN na CIFAR-10 databáze a následne sa dotrénovala na obrazoch sietnice. Použila som 200 náhodne vybraných obrazov z databázy Messidor, pričom 180 bolo trénovacích a 20 testovacích. Na 180 retinálnych obrazoch som označila polohu optického disku pomocou bounding boxu. Na tréning s mini-batchom 128 bol použitý SGDM optimalizátor, s počiatočnou rýchlosťou učenia 10^{-3} , pričom nastalo 0.1- násobné spomalenie učenia každých 8 epoch. Maximálny počet epoch bol nastavený na 40, L2 regularizácia na 0.004. Nasledovalo dotrénovanie pomocou konvolučnej neurónovej siete založenej na oblastiach, objektového detektora, ktorá vyhľadá zrkový nerv na obraze a označí ho bounding boxom. Nastavenia tréningu boli: sgdm optimalizátor, mini-batch 10, rýchlosť učenia 10^{-3} , maximálny počet epoch 100, negatívne prekryvanie [0 0.3], pozitívne prekryvanie [0.5 1]. Prístup správne vyhľadal 17 obrazov z dvadsiatich, úspešnosť bola 85%. Za správne vyhľadaný terč zrkového nervu som považovala taký, ktorý je buď celý obsiahnutý vo vyhľadanom bounding boxe alebo bounding box zasahuje aspoň $\frac{3}{4}$ jeho obsahu. V porovnaní s detekciou zrkového nervu pomocou Houghovej transformácie sa javí táto metóda o niečo úspešnejšia, na rovnakej databáze dosahuje 85% úspešnosť oproti 75% úspešnosti pri Houghovej transformácii. Tento rozdiel je viditeľný na príklade na obraze č.3.2, kde bol algoritmus Houghovej

transformácie pravdepodobne pomýlený výskytom väčšieho množstva exudátov, ktoré majú podobnú farebnosť ako zrakový nerv.



Obrázok č.3.2: Porovnanie detekcie zrakového nervu Houghovou transformáciou (obraz vľavo) a predtrénovanou R-CNN sieťou (vpravo) na tom istom obraze. V prvom prípade detekcia neprebehla úspešne.

3.7 Detekcia svetlých oblastí viacvrstvovým perceptrónom

Cieľom tohto experimentu bolo vyhľadávanie svetlých lézií na retinálnom obraze. Sem patria v rámci diabetickej retinopatie tvrdé a mäkké exudáty. Algoritmus sa skladá z predspracovania obrazu vrátane odstránenia OD, extrakcie príznakov a klasifikácie príznakov viacvrstvovým perceptrónom. Experiment prebehol na ôsmich náhodne vybraných obrazoch z databázy Messidor (Decencière et al. 2014), päť obrazov slúžilo na tréning a tri na testovanie. Trénovací set obsahoval 3562 svetlých lézií, bol rozdelený na tréningovú skupinu (70%), testovaciu skupinu (15%) a validačnú skupinu (15%). Detekcia svetlých oblastí pozostávala z lokalizovania kandidátov na svetlé oblasti a extrakcie príznakov z týchto kandidátov. Na získanie kandidátov sme použili kombinácie globálneho a lokálneho prahovania. Lokálne a globálne prahované obrazy boli skombinované pomocou AND operácie a objekty menšie ako 2 pixely boli odstránené. Na zjemnenie okrajov a vyplnenie malých medzier sme použili morfológické uzavretie so štruktúrnym elementom v tvare disk o veľkosti 10. Z kandidátov na svetlé lézie sme extrahovali 16 príznakov, inšpirovali sme sa (García et al. 2009).

Na klasifikáciu príznakov sme použili viacvrstvový perceptrón so 16 vstupmi (16 príznakov), s jednou skrytou vrstvou s desiatimi neurónmi a dva výstupné neuróny, ktoré klasifikovali kandidátsku oblasť či je alebo nie je svetlou léziou. Tréning prebehlo metódou škálovaného konjugovaného gradientu.

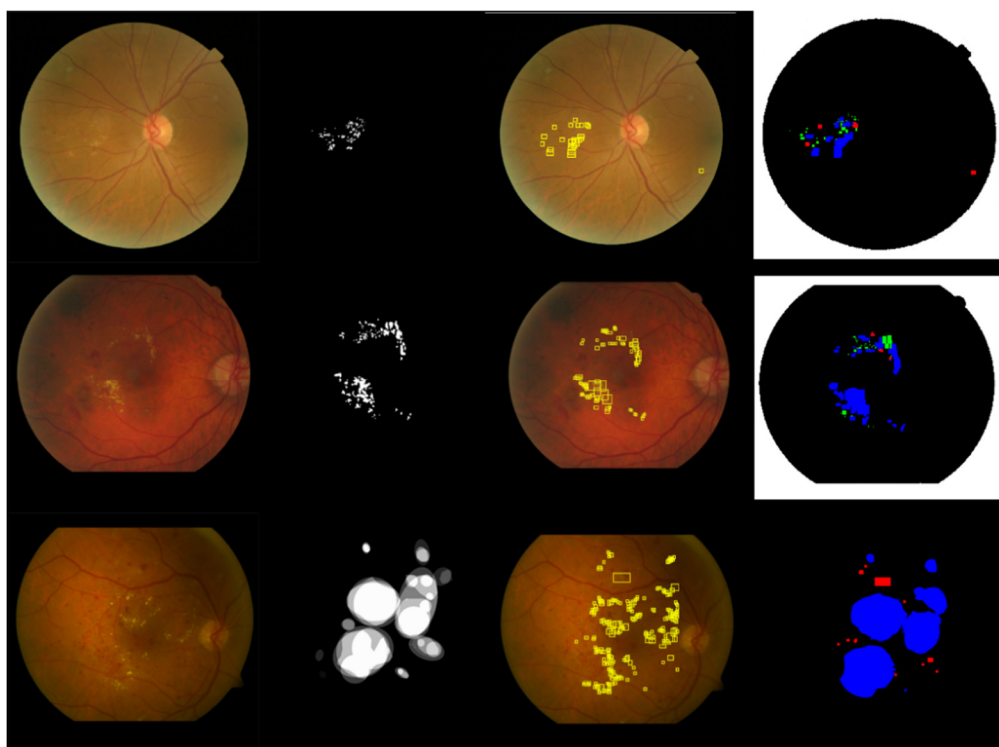
Metódu sme testovali na troch testovacích obrazoch a porovnávali s manuálne označenými svetlými léziami. Uvedená metóda má priemernú 93.85% klasifikačnú presnosť, teda z celkového počtu kandidátov vie identifikovať vysoké percento naozaj svetlých lézií. Na druhej strane, 51.84% úspešnosť vyhľadanych svetlých lézií v priemere v porovnaní so skutočnosťou naznačuje potrebu efektívnejšej metódy vyhľadávania svetlých lézií. Viac testovacích obrazov by mohlo dať presnejšie výsledky úspešnosti.

3.8 Detekcia tvrdých exudátov objektovým detektorom faster R-CNN

Detekciu exudátov sme realizovali pomocou objektového detektora faster R-CNN (Ren et al. 2016). Pre urýchlenie detekcie a zníženie počtu falošne pozitívnych nálezov sme zapojili pred použitím detektora klasifikátor zo strojov s podpornými vektormi (SVM klasifikátor) (Vishnubhotla 2005). Pre rozšírenie dátovej množiny a pokrytie celého farebného spektra, v ktorom sa pohybujú obrazy sietnic, sme použili aj varianty s rozšírením dátovej množiny s náhodnými úpravami jasu a kontrastu. Pre prácu sme použili verejne dostupnú databázu e-optha-EX (Decencière et al. 2013), ktorá má tvrdé exudáty označené pixel po pixeli. Na preverenie algoritmu inou databázou sme použili databázu DiareretDB1 (Kauppi et al. 2007) a Messidor1. Obrazy sme kvôli predtrénovaniu so sieťou ResNet-50 potrebovali rozdeliť na segmenty veľkosti 224x224 pixelov, doplnením čiernych riadkov alebo stĺpcov v takom počte, aby bol horizontálny aj vertikálny rozmer obrazu deliteľný číslom 224. Pre zväčšenie trénovacej databázy som použila posuny a zrkadlenia. Sieť trénuje s exudátmi ako objektami, ktoré sú zadefinované ich počiatočným bodom v ľavom hornom bode (jeho súradnicami) a rozmermi obdĺžnika okolo exudátu (bounding boxu). Jeden segment často obsahoval viac ako tri exudáty, trénovalo sa len na segmentoch obsahujúcich exudáty, segmenty bez exudátov sa trénovania neurónovej siete nezúčastnili. Trénovalo sa 5-násobným vzájomným overovaním, trénovací set pozostával z 307 originálnych segmentov s exudátmi, 882 segmentov s posunom a 3567 segmentov so zrkadlením. So snahou dosiahnuť lepšie výsledky sme otestovali aj náhodné zmeny kontrastu a jasu v rozsahu 0% až 20% počas trénovania, čierna okraje však zostali zachované. Na predtestovanie obrazov sa použil lineárny SVM klasifikátor, ktorý rozdelil obrazy do tried „s exudátmi“ a „bez exudátov“. Tento klasifikátor umožnil zrýchlenie otestovania obrazov a zníženie počtu falošne pozitívnych nálezov. Podrobný popis získania dát pre SVM klasifikátor a jeho nastavenia sú popísané v časti 3.5 *Predskenovanie segmentov retinálneho obrazu pomocou SVM klasifikátora pred detekciou exudátov neurónovou sieťou*.

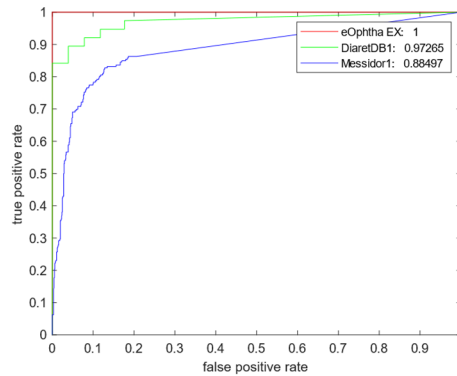
V našom variante používam transferové učenie, faster R-CNN používa príznaky z ResNet-50 predtrénovanej na databáze ImageNet. Trénovali sme s 4756 farebnými segmentami o veľkosti 224x224 pixelov pomocou 5-násobného vzájomného overovania vždy 10 epoch. Ako optimalizátor bol použitý stochastický gradientový zostup s momentovou technikou (SGDM) s veľkosťou mini-batchu 2 a fixnou rýchlosťou učenia 3×10^{-4} . Negatívne a pozitívne prekryvy boli nastavené na [0 0.1] a [0.1 a 1]. Výsledky sme hodnotili na úrovni exudátov a na úrovni obrazov metódou podľa (Zhang et al. 2014). Hodnotenie na úrovni exudátov bolo na princípe prekrývajúcich sa oblastí medzi nájdenými exudátmi neurónovou sieťou a ground truth dátami. Zakladá sa na ponímaní exudátu ako objektu, nie ako spojenia dotýkajúcich sa pixelov. Hodnotenie na úrovni obrazov je pravdepodobne dôležitejšie z klinického hľadiska (Abbasi-Sureshjani et al. 2017). Je založené na pravdepodobnosti, že daný obraz obsahuje exudát/y. Hodnotili sme štyri varianty našej metódy- bez a s SVM klasifikátorom, bez a s náhodnou zmenou kontrastu v trénovacej množine.

Najvyššiu senzitivitu a FPR sme dosiahli bez použitia SVM klasifikátora, ale najvyššie F1 skóre spolu s najnižším FPR naopak s SVM klasifikátorom. F1 skóre sa zvýšilo vďaka SVM preskenovaniu, ktoré znížilo FPR o 23.4% a o 29.7% bez a s úpravami kontrastu. Varianty bez úprav kontrastov v trénovacej množine dosiahli v priemere lepšie výsledky. SVM preskenovanie aj zrýchlilo proces testovania obrazov. Farebná interpretácia na príklade hodnotenia na databáze e-ophtha-EX je v prvých dvoch riadkoch na obr. 3.3, v poslednom riadku je príklad hodnotenia na databáze DiaretDB1. Pri hodnotení na úrovni obrazu SVM klasifikátor zvýšil F1 skóre spolu so znížením false positive rate o 23.07% a 50% vo variantoch bez a s úpravami kontrastu. Významným bolo, že na úrovni obrazov nenastal nárast falošne negatívnych a teda ani pokles senzitivity. SVM klasifikátor teda výraznejšie zlepšuje výsledky pri hodnotení na úrovni obrazov a bolo to preukázateľnejšie vo variante s úpravami kontrastu v dátovej množine. Bola vypočítaná aj oblasť pod ROC krivkou (AUC-ROC), na obr.3.4.



Obrázok č.3.3: Výsledky našej metódy. Prvé dva riadky sú príklady z e-ophtha-EX, posledný riadok z DiaretDB1 databázy. Prvý stĺpec znázorňuje originálny obraz, v druhom sú ground truth dáta, v treťom vyhladané exudáty označené bounding boxami a v poslednom "farebná mapa" znázorňujúca hodnotenie pixelov (modrou sú označené skutočne pozitívne, zelenou falošne negatívne, červenou falošne pozitívne pixely).

S najúspešnejšou validačnou množinou, s úpravami kontrastu, sme dosiahli F1 skóre 0.8367 na úrovni exudátov, čo sa ukázalo ako najlepší výsledok z testovaných metód. F1 skóre pre DiaretDB1 bolo 0.8898 na úrovni exudátov a 0.881 na úrovni obrazov, AUC na úrovni obrazov 0.9727. Výsledky tohto held-out testu prekonal metódy iných autorov, ktorí hodnotili podľa (Zhang et al. 2014) na oboch úrovniach hodnotenia. Databázu Messidor1 sme testovali iba na úrovni obrazov s výsledkom AUC 0.885. AUC-ROC krivky pre všetky tri testované databázy sú na obr.3.4.



Obrázok č.3.4: AUC-ROC krivky testovaných databáz na úrovni obrazov. Krivka z *e-ophtha-EX* databázy je vytvorená z najúspešnejšej validačnej skupiny vo variante s úpravami kontrastu a SVM klasifikátora.

Najlepšie výsledky, F1 skóre 0.8367 na úrovni exudátov, sme dosiahli pri kombinácii faster R-CNN objektového detektora spolu s SVM klasifikátorom s použitím náhodných úprav kontrastov databázy. Žiadna z metód autorov, s ktorými sme výsledky porovnávali, nedosiahla vyššie F1 skóre ako 0.832. Spolu so zlepšením F1 skóre nastal aj mierny pokles senzitivity.

Pri hodnotení held-out testu na DiaretDB1 databáze sme použili odlišný spôsob hodnotenia ako (Abbasi-Suresh et al. 2017). Dosiahli sme lepšie výsledky aj napriek prísnejšiemu hodnoteniu. Výsledky na held-out teste s databázou Messidor1 boli podobné ako u autora (Giancardo et al. 2011) keď trénoval a testoval na odlišných databázach. Túto databázu ale nebolo možné úplne presne zhodnotiť, nakoľko obsahovala len označenie s rizikom edému makuly, nie označenie jednotlivých exudátov. Efekt SVM klasifikátora je výraznejší pri hodnotení na úrovni obrazov, čo sa dá považovať za klinicky relevantnejšie, takže môžeme akceptovať ním spôsobený mierny pokles senzitivity pri hodnotení na úrovni exudátov. Naša metóda dosahuje najlepšie výsledky zo spomínaných metód hodnotených podľa (Zhang et al. 2014).

3.9 Segmentácia mikroaneuryziem

Retinálne mikroaneuryzmy sú malé poškodené cievy, ktorých steny sa rozširujú vydúvaním. Sú jeden z najskorších prejavov diabetickej retinopatie a samé o sebe nespôsobujú zhoršenie videnia. Niekedy je veľmi ťažké ich pri bežnom vyšetrení rozpoznať od bodkovitých sietnicovitých zakrvácaní- hemorágií. Použila som 148 obrazov s mikroaneuryzmami z databázy e-ophtha-MA (Decencière et al. 2013), ktoré sú značené pixel po pixeli. Obdobne ako pri detekcii exudátov som experiment realizovala po segmentoch o veľkosti 224x224 pixelov. Trénovaciu množinu som rozšírila posunmi segmentov. Pre slabý kontrast na pozadí sietnice, ktoré je červeno sfarbené, som sa rozhodla použiť predspracovanie obrazov pomocou CLAHE (Zuiderveld 1994) v každom kanále RGB farebného spektra na celý obraz. Na trénovanie som použila 5-násobné vzájomné overovanie. Jedna validačná skupina mala priemerne 2772 segmentov na trénovanie. Trénovanie prebehlo sieťou U-Net (Ronneberger, Fischer, Brox 2015), optimalizér bol rmsprop, rýchlosť

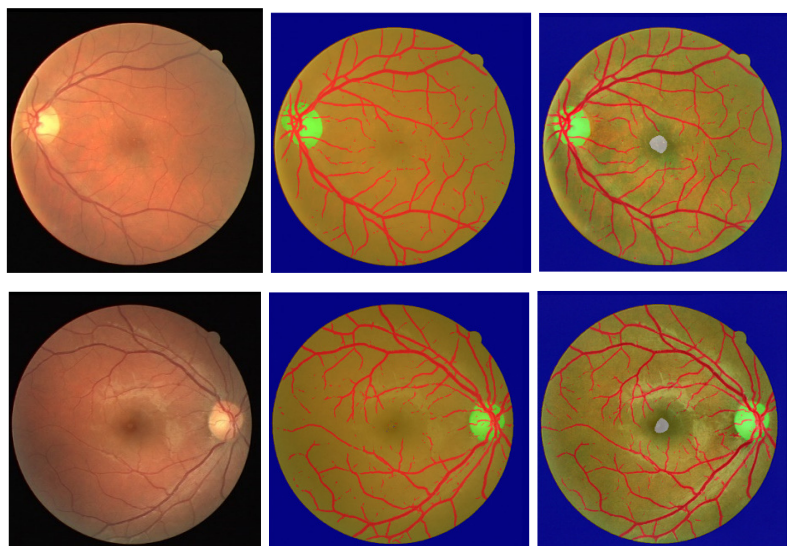
trénovania 10^{-4} , mini-batch 2 a náhodné premiešavanie vzoriek. Označenie obrazov pre tréovanie som realizovala zatriedením pixelov do dvoch tried. Na hodnotenie boli použité metriky ako v detekcii exudátov, tiež aj metóda hodnotenia podľa (Zhang et al. 2014). Vo validačných skupinách sa dosiahli veľké rozdiely v senzitivite, pričom najlepšia senzitivita bola 96.23%. Priemerná senzitivita bola 78.5%, priemerné F1 skóre (dice koeficient) bol 0.6103.

3.10 Segmentácia anatomických súčastí na obrazoch sietnice

Na zdravom očnom pozadí je jasne odlíšiteľný terč zrkového nervu, retinálne cievy, makula a zvyšné očné pozadie („červená“ časť). Na obrazoch očného pozadia sú navyše nasnímané aj čierne okraje, okolo kruhového výrezu s nasnímaným očným pozadím. U chorých pacientov sú tieto štruktúry tiež vo väčšine rozpoznateľné, pomáhajú nám zorientovať sa v nasnímanom obraze. Poznanie ich zdravého vzhľadu je dôležité pre rozpoznanie chorobných prejavov na týchto štruktúrach.

V mojom experimente som použila sieť na princípe enkódera-dekódera, SegNet. Použila som 20 obrazov s označenými cievami z databázy DRIVE (*DRIVE: Digital Retinal Images for Vessel Extraction* 2011) a 20 zo STARE (*STARE: Structure Analysis of the Retina* 2004), pridala som na ne označenie anatomických štruktúr. Takto som získala 4 triedy anatomických súčastí očného pozadia (pozadie- zvyšná sietnica, makula, terč zrkového nervu a cievy) a 1 triedu čiernych okrajov. Ako druhý variant experimentu som sa rozhodla použiť dátovú množinu s predspracovaním obrazu pomocou metódy CLAHE (Zuiderveld 1994) na každý z jednotlivých farebných kanálov v RGB farebnom spektre. Voľným okom boli po takomto predspracovaní lepšie viditeľné cievy a makula. Pracovala som s celými obrazmi, tréovanie prebehlo s 5-násobným vzájomným overovaním. Trénovacie množiny mali každá 128 obrazov, mini-batch bol 2. Použila som náhodné premiešavanie vzoriek v mini-batchoch. Ako optimalizér som zvolila rmsprop so začínajúcou rýchlosťou učenia 10^{-3} , pokles nastal každých 30 epoch o 0.1 násobok. Toto tréovanie je veľmi rýchle a efektívne, dostane sa zvyčajne k rýchlosti 10^{-5} , potom nastane validačný stop.

Variant bez predspracovania a s predspracovaním sa natrénujú na priemernú 95.3% úspešnosť na validačnej množine. Pri hodnotení pixelov zo všetkých tried, či sú zatriedené správne, majú oba varianty metriky veľmi podobné. Pri hodnotení na jednotlivé triedy sa však varianty líšia na výsledkoch segmentácie makuly a retinálnych ciev.



Obrázok č.3.5: Segmentácia anatomických súčastí na retinálnych obrazoch, v ľavom stĺpci sú pôvodné obrazy, v strednom stĺpci je variant metódy bez predspracovania, v pravom stĺpci je variant s použitím predspracovania pomocou CLAHE. Modrou je označená trieda s čiernymi pixelmi, oranžovou pozadie so sietnicou, zelenou zrakový nerv, červenou retinálne cievy a bielo-fialovou makula.

Sémantická segmentácia na úrovni všetkých tried anatomických súčastí retinálneho obrazu dosiahla 95.29-95.43% senzitivitu s dice koeficientom 0,9529-0.9543, spolu s Jaccardovým indexom 0.91036-0.91296. V rámci hodnotenia výsledkov všetkých tried neboli významné rozdiely medzi variantom s a bez predspracovania obrazu. V rámci jednotlivých tried boli výborné výsledky v triede „čiernych pixelov“ a v triede „pozadie-okolité sietnica“, o niečo horšie výsledky v triedach s označovaním zrakových nervov a retinálnych ciev a najslabšie výsledky so segmentovaním makuly. Postupné zhoršovanie úspešnosti po jednotlivých triedach v tomto poradí zodpovedá percentuálnemu zastúpeniu pixelov z jednotlivých tried počas tréningu. Zlepšenie v senzitive v triede „retinálne cievy“ bolo vo variante s predspracovaním obrazov o 2.36%, o 1.1% v dice koeficiente a o 1.8% v Jaccardovom indexe. V triede „makula“ boli výsledky ešte významnejšie- vo variante s predspracovaním metódou CLAHE nastalo zlepšenie senzitivity o 163.8%, o 155.6% v dice koeficiente a o 161.5% v Jaccardovom indexe. Predspracovanie metódou CLAHE v jednotlivých farebných RGB kanáloch zvyšuje úspešnosť sémantickej segmentácie v triedach, kde vyhľadávame „červené nálezy“ na „červenom pozadí“, viacnásobné zvýšenie úspešnosti nastalo v triede „makula“.

Z verejných databáz stále nie je dostupná retinálna databáza určená na segmentáciu anatomických, príp. aj patologických štruktúr sietnice na jednom označenom obraze. Moje riešenie, kde som si k označeným cievam doznačila aj zrakové nervy a makuly nie je verejne dostupné a nedá sa preto porovnať s inými metódami. Ďalším cieľom pre moju prácu je vytvorenie vlastnej verejne dostupnej segmentačnej databázy retinálnych obrazov s označením všetkých anatomických štruktúr, čím by som získala väčšie množstvo dát pre experimenty a možnosť porovnať moje výsledky s ostatnými autormi.

4 Prínosy dizertačnej práce

Rada by som tu zhrnula niektoré dôležité závery a pozorovania, ktoré som postrehla počas naštudovania si problematiky a sú významné pre digitálnu analýzu retinálnych obrazov.

- Digitálne spracovanie obrazov očného pozadia by mohlo byť perspektívne použité ako skrínigové vyšetrenie pri ochorení diabetická retinopatia, ak spĺňa kritériá podľa British Diabetic Retinopathy Working group- senzitivita aspoň 80% a špecificita 95% (Hipwell et al. 2000).
- Práce s číslicovým spracovaním obrazov potrebovali väčšinou pred vyhľadávaním patologických nálezov najskôr vyhľadanie anatomických súčastí na retinálnom obraze a ich odstránenie, práce so strojovým učením a neurónovými sieťami už ich vyhľadanie nevyhnutne nepotrebovali.
- Práce s číslicovým spracovaním obrazov dosahujú lepšie výsledky v práci v zelenom kanále obrazu (Zana, Klein 2001; Fraz et al. 2012; Bankhead et al. 2012; Joshi, Karule 2018; García et al. 2009; Walter et al. 2002), na rozdiel od neurónových sietí, ktoré bez ťažkostí pracujú aj s plnofarebným obrazom.
- Mnohí autori používajú CLAHE v rámci predspracovania obrazov (Bajwa et al. 2019; BahadarKhan, Khaliq, Shahid 2016; Qian Zhao et al. 2014; Dasgupta, Singh 2016; Jin et al. 2019).
- Pri číslicovom spracovaní obrazu je potrebná kombinácia viacerých metód, princíp spočíva v hľadaní ich vhodných kombinácií. Tá kombinácia, ktorá „funguje“ na jednej databáze, nemusí tak významne fungovať na inej.
- Z číslicového spracovania obrazu sú najčastejšie používané práce s farebnými kanálmi obrazu, morfologické operácie, prahovanie, rôzne filtre a detektory hrán.
- Z metód strojového učenia sú okrem neurónových sietí najviac zastúpené stroje s podpornými vektormi (Ricci, Perfetti 2007; Giancardo et al. 2011; Rocha et al. 2012; Khojasteh et al. 2019; Sadek, Elawady, Shabayek 2017; Antal, Hajdu 2014).
- Metódy s hlbokými neurónovými sieťami boli úspešnejšie ako metódy číslicového spracovania obrazov, najväčší prínos bol pri segmentácii retinálnych ciev.
- Výhodou sú predtrénované neurónové siete- je možné využiť transferové učenie (Sadhukhan et al. 2018; Bajwa et al. 2019; Chudzik et al. 2018; Khojasteh et al. 2019; Mateen et al. 2020).
- Použitie hlbokých neurónových sietí na skrínig diabetickej retinopatie sa ukázalo ako rovnako efektívne ako vyšetrenie človekom špecialistom (Xie et al. 2020).

- V poslednej dobe bol zaznamenaný významný progres v segmentácii retinálnych ciev hlbokými sieťami, ale detekcia patologických nálezov je stále nedostatočne prebádaná (Badar, Haris, Fatima 2020).

Vzhľadom na stanovené ciele, vykonané experimenty a získané poznatky považujem za prínosy tejto dizertačnej práce nasledovné:

- Návrh metódy vyhľadávania terča zrakového nervu pomocou Houghovej transformácie na verejne dostupnej databáze Messidor1 (kapitola 3.4).
- Návrh metódy vyhľadávania terča zrakového nervu pomocou objektového detektora R-CNN predtrénovaného s CNN na CIFAR-10 databáze obrazov (kapitola 3.6).
- Návrh troch prístupov segmentácie retinálnych ciev za pomoci morfológických operácií a ich porovnanie (kapitola 3.3).
- Návrh segmentácie anatomických súčastí sietnice (terča zrakového nervu, retinálnych ciev, makuly, okolitej sietnice a čiernych okrajov) za pomoci siete typu enkóder-dekóder SegNet a porovnanie tejto metódy vo variante s predspracovaním obrazov pomocou CLAHE a bez tohto predspracovania (kapitola 3.10).
- Návrh metódy na vyhľadávanie svetlých lézií (tvrdých a mäkkých exudátov) pri diabetickej retinopatii za pomoci extrakcie príznakov a klasifikácie viacvrstvovým perceptrónom (kapitola 3.7).
- Návrh metódy detekcie tvrdých exudátov objektovým detektorom faster R-CNN predtrénovaným s ResNet-50 na databáze obrazov ImageNet. Metóda pozostáva aj z predskenovania segmentov obrazu lineárnym SVM klasifikátorom (kapitola 3.5 a 3.8).
- Návrh metódy segmentácie mikroaneuryziem za pomoci siete typu enkóder-dekóder U-Net (kapitola 3.9).
- Osvojenie si pomocných metód ako je predspracovanie obrazov/ segmentov a vytváranie tréningových dátových množín spolu s ich rozširovaním posunmi, zrkadlením a náhodnými zmenami kontrastu a jasu (kapitola 3.1 a 3.2).

Aj keď uvedené metódy popisujem samostatne, mohli by byť súčasťou jedného celkového riešenia so zameraním na skríning diabetickej retinopatie.

4.1 Možnosti ďalšieho výskumu

Moje navrhnuté metódy majú potenciál ďalšieho výskumu, v ktorom plánujem kontinuálne pokračovať. Ďalej by som sa rada venovala nasledovnému:.

- vytvorenie vlastnej segmentačnej databázy zdravých retinálnych obrazov, v spolupráci s Očnou klinikou SZU, UNB. Domnievam sa, že je potrebné sieť natrénovať a otestovať izolovane len

na zdravých obrazoch vo väčšom množstve, aby som vedela zhodnotiť jej schopnosti presnejšie a až v druhom kroku sa sústrediť aj na chorobne zmenené obrazy.

- spresnenie algoritmov vyhľadávania exudátov a mikroaneuryziem. Exudáty by bolo vhodné segmentovať, ideálne tak, aby ich bolo možné hodnotiť pixel po pixeli. Mikroaneuryzmy by som skúsila segmentovať inou sieťou alebo s iným nastavením, nakoľko bolo veľmi náročné trénovať sieť s tak veľkým nepomerom pixelov, aký majú mikroaneuryzmy k okolitému pozadiu.
- skombinovanie algoritmov segmentácie anatomických súčastí na retinálnom obraze s vyhľadávaním patologických nálezov. Segmentácia zrakového nervu, ciev a makuly by mohla poslúžiť ako preskenovanie a vytvorenie prehľadu o obraze, ktoré by pravdepodobne viedlo k zníženiu falošne pozitívnych nálezov. Skombinované vyhľadávanie mikroaneuryziem a exudátov dohromady môže presnejšie vysloviť podozrenie pre včasné štádium diabetickej retinopatie.

Referencie

- ABBASI-SURESHJANI, Samaneh et al. Boosted Exudate Segmentation in Retinal Images Using Residual Nets. *Fetal, Infant and Ophthalmic Medical Image Analysis*. Cham: Springer International Publishing. 2017. p. 210–218. Lecture Notes in Computer Science. ISBN 978-3-319-67561-9.
- ANTAL, Bálint a HAJDU, András, 2014. An ensemble-based system for automatic screening of diabetic retinopathy. *Knowledge-Based Systems*. 1 apríl 2014. Vol. 60, p. 20–27. DOI 10.1016/j.knosys.2013.12.023.
- BADAR, Maryam, HARIS, Muhammad a FATIMA, Anam, 2020. Application of deep learning for retinal image analysis: A review. *Computer Science Review*. 1 február 2020. Vol. 35, p. 100203. DOI 10.1016/j.cosrev.2019.100203.
- BAHADARKHAN, Khan, KHALIQ, Amir A. a SHAHID, Muhammad, 2016. A Morphological Hessian Based Approach for Retinal Blood Vessels Segmentation and Denoising Using Region Based Otsu Thresholding. *PLOS ONE*. 21 júl 2016. Vol. 11, no. 7, p. e0158996. DOI 10.1371/journal.pone.0158996.
- BAJWA, Muhammad Naseer et al. Two-stage framework for optic disc localization and glaucoma classification in retinal fundus images using deep learning. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 17 júl 2019. Vol. 19, no. 1, p. 136. DOI 10.1186/s12911-019-0842-8.
- BANKHEAD, Peter, SCHOLFIELD, C. Norman, MCGEOWN, J. Graham a CURTIS, Tim M., 2012. Fast Retinal Vessel Detection and Measurement Using Wavelets and Edge Location Refinement. *PLOS ONE*. 12 marec 2012. Vol. 7, no. 3, p. e32435. DOI 10.1371/journal.pone.0032435.
- BÉDI, J., 2012. *Využitie strojového učenia v oftalmológii*. FEI STU.
- BLAŠKO, R., 2011. *Využitie umelej inteligencie v diagnostike zdravotného stavu pacienta*. FEI STU.
- DASGUPTA, Avijit a SINGH, Sonam, 2016. A Fully Convolutional Neural Network based Structured Prediction Approach Towards the Retinal Vessel Segmentation. 16 november 2016. [Cit 23 máj 2021]. Cit z: <http://arxiv.org/abs/1611.02064>
- DECENCIÈRE, E. et al. TeleOphta: Machine learning and image processing methods for teleophthalmology. *IRBM*. 1 apríl 2013. Vol. 34, no. 2, p. 196–203. DOI 10.1016/j.irbm.2013.01.010.
- DECENCIÈRE, Etienne et al. Feedback on a publicly distributed image database: The Messidor database. *Image Analysis & Stereology*. 4 júl 2014. Vol. 0. DOI 10.5566/ias.1155.
- DRIVE: Digital Retinal Images for Vessel Extraction, 2011. [online]. Cit z: <http://www.isi.uu.nl/Research/Databases/DRIVE/>
- FRAZ, M. M. et al. An approach to localize the retinal blood vessels using bit planes and centerline detection. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 1 november 2012. Vol. 108, no. 2, p. 600–616. DOI 10.1016/j.cmpb.2011.08.009.
- GARCÍA, María, SÁNCHEZ, Clara I., POZA, Jesús, LÓPEZ, María I. a HORNERO, Roberto, 2009. Detection of hard exudates in retinal images using a radial basis function classifier. *Annals of Biomedical Engineering*. júl 2009. Vol. 37, no. 7, p. 1448–1463. DOI 10.1007/s10439-009-9707-0.
- GIANCARDO, L., MERIAUDEAU, F., KARNOWSKI, T.P., LI, Y., TOBIN, K.W. a CHAUM, E., 2011. Automatic retina exudates segmentation without a manually labelled training set. V: *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. marec 2011. p. 1396–1400.
- HE, Kaiming, ZHANG, Xiangyu, REN, Shaoqing a SUN, Jian, 2015. Deep Residual Learning for Image Recognition. *arXiv:1512.03385 [cs]* [online]. 10 december 2015. [Cit 24 máj 2021]. Cit z: <http://arxiv.org/abs/1512.03385>

HIPWELL, J. H., STRACHAN, F., OLSON, J. A., MCHARDY, K. C., SHARP, P. F. a FORRESTER, J. V., 2000. Automated detection of microaneurysms in digital red-free photographs: a diabetic retinopathy screening tool. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. august 2000. Vol. 17, no. 8, p. 588–594. DOI 10.1046/j.1464-5491.2000.00338.x.

HUANG, Yijin, ZHONG, Zhiqian, YUAN, Jin a TANG, Xiaoying, 2020. Efficient and robust optic disc detection and fovea localization using region proposal network and cascaded network. *Biomedical Signal Processing and Control*. 1 júl 2020. Vol. 60, p. 101939. DOI 10.1016/j.bspc.2020.101939.

CHAUDHURI, S., CHATTERJEE, S., KATZ, N., NELSON, M. a GOLDBAUM, M., 1989. Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. september 1989. Vol. 8, no. 3, p. 263–269. DOI 10.1109/42.34715.

CHUDZIK, Piotr, MAJUMDAR, Somshubra, CALIVA, Francesco, AL-DIRI, Bashir a HUNTER, Andrew, 2018. Exudate segmentation using fully convolutional neural networks and inception modules. V: *Medical Imaging 2018: Image Processing* [online]. International Society for Optics and Photonics. 2 marec 2018. p. 1057430.

JIN, Qiangguo, MENG, Zhaopeng, PHAM, Tuan D., CHEN, Qi, WEI, Leyi a SU, Ran, 2019. DUNet: A deformable network for retinal vessel segmentation. *Knowledge-Based Systems*. august 2019. Vol. 178, p. 149–162. DOI 10.1016/j.knosys.2019.04.025.

JOSHI, Shilpa a KARULE, P. T., 2018. Detection of Hard Exudates Based on Morphological Feature Extraction. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 25 marec 2018. Vol. 11, no. 1, p. 215–225.

KAUPPI, Tomi et al. DIARETDB1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol. 2007. P. 18.

KHOJASTEH, Parham et al. Exudate detection in fundus images using deeply-learnable features. *Computers in Biology and Medicine*. 1 január 2019. Vol. 104, p. 62–69. DOI 10.1016/j.compbiomed.2018.10.031.

KURILOVÁ, Veronika, PAVLOVICOVA, Jarmila, ORAVEC, Miloš a BLAŠKO, Radoslav, 2013. Diabetic Retinopathy Screening by Bright Lesions Extraction from Fundus Images. *Journal of Electrical Engineering*. 1 september 2013. Vol. 64, p. 311–316. DOI 10.2478/jee-2013-0045.

KURILOVÁ, Veronika, PAVLOVIČOVÁ, Jarmila, ORAVEC, Miloš, RAKÁR, Radoslav a MARČEK, Igor, 2015. Retinal blood vessels extraction using morphological operations. V: *2015 International Conference on Systems, Signals and Image Processing (IWSSIP)*. IEEE. 2015. p. 265–268.

LISKOWSKI, Paweł a KRAWIEC, Krzysztof, 2016. Segmenting Retinal Blood Vessels With Deep Neural Networks. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. november 2016. Vol. 35, no. 11, p. 2369–2380. DOI 10.1109/TMI.2016.2546227.

MARČEK, Igor, 2012. *Nové metódy analýzy digitálnych fotografií očného pozadia zamerané na diagnostiku zmien sietnice oka spôsobených cukrovkou*. FEI STU.

MATEEN, Muhammad, WEN, Junhao, NASRULLAH, Nasrullah, SUN, Song a HAYAT, Shaukat, 2020. Exudate Detection for Diabetic Retinopathy Using Pretrained Convolutional Neural Networks. *Complexity*. 10 apríl 2020. Vol. 2020, p. e5801870. DOI 10.1155/2020/5801870.

MITANI, Akinori et al. Detection of anaemia from retinal fundus images via deep learning. *Nature Biomedical Engineering*. január 2020. Vol. 4, no. 1, p. 18–27. DOI 10.1038/s41551-019-0487-z.

POPLIN, Ryan et al. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nature Biomedical Engineering*. marec 2018. Vol. 2, no. 3, p. 158–164. DOI 10.1038/s41551-018-0195-0.

QIAN ZHAO, Yu, HONG WANG, Xiao, FANG WANG, Xiao a SHIH, Frank Y., 2014. Retinal vessels segmentation based on level set and region growing. *Pattern Recognition*. 1 júl 2014. Vol. 47, no. 7, p. 2437–2446. DOI 10.1016/j.patcog.2014.01.006.

REN, Shaoqing, HE, Kaiming, GIRSHICK, Ross a SUN, Jian, 2016. Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks. *arXiv:1506.01497 [cs]* [online]. 6 január 2016. [Cit 25 máj 2021]. Cit z: <http://arxiv.org/abs/1506.01497>

RICCI, Elisa a PERFETTI, Renzo, 2007. Retinal Blood Vessel Segmentation Using Line Operators and Support Vector Classification. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. október 2007. Vol. 26, no. 10, p. 1357–1365. DOI 10.1109/TMI.2007.898551.

ROCHA, Anderson, CARVALHO, Tiago, JELINEK, Herbert F., GOLDENSTEIN, Siome a WAINER, Jacques, 2012. Points of Interest and Visual Dictionaries for Automatic Retinal Lesion Detection. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. august 2012. Vol. 59, no. 8, p. 2244–2253. DOI 10.1109/TBME.2012.2201717.

RONNEBERGER, Olaf, FISCHER, Philipp a BROX, Thomas, 2015. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *arXiv:1505.04597 [cs]* [online]. 18 máj 2015. [Cit 24 máj 2021]. Cit z: <http://arxiv.org/abs/1505.04597>

SADDA, Srinivas R., 2020. Assessing the Severity of Diabetic Retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 10. *Ophthalmology*. 1 apríl 2020. Vol. 127, no. 4, p. S97–S98. DOI 10.1016/j.ophtha.2019.11.028.

SADEK, Ibrahim, ELAWADY, Mohamed a SHABAYEK, Abd El Rahman, 2017. Automatic Classification of Bright Retinal Lesions via Deep Network Features. *arXiv:1707.02022 [cs]* [online]. 28 júl 2017. [Cit 10 jún 2021]. Cit z: <http://arxiv.org/abs/1707.02022>

SADHUKHAN, Sandip et al. Optic Disc Localization in Retinal Fundus Images using Faster R-CNN. V: *2018 Fifth International Conference on Emerging Applications of Information Technology (EAIT)*. január 2018. p. 1–4.

SASAKI, Mariko et al. Quantitative measurement of hard exudates in patients with diabetes and their associations with serum lipid levels. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 15 august 2013. Vol. 54, no. 8, p. 5544–5550. DOI 10.1167/iovs.13-11849.

SON, Jaemin, PARK, Sang Jun a JUNG, Kyu-Hwan, 2017. Retinal Vessel Segmentation in Fundoscopic Images with Generative Adversarial Networks. *arXiv:1706.09318 [cs]* [online]. 28 jún 2017. [Cit 23 máj 2021]. Cit z: <http://arxiv.org/abs/1706.09318>

STARE: *Structure Analysis of the Retina*, 2004. [online]. Cit z: <https://cecas.clemson.edu/~ahoover/stare/>

VISHNUHOTLA, S., 2005. *Support Vector Classification*. Maryland.

WALTER, Thomas, KLEIN, Jean-Claude, MASSIN, Pascale a ERGINAY, Ali, 2002. A contribution of image processing to the diagnosis of diabetic retinopathy--detection of exudates in color fundus images of the human retina. *IEEE transactions on medical imaging*. október 2002. Vol. 21, no. 10, p. 1236–1243. DOI 10.1109/TMI.2002.806290.

XIE, Yuchen et al. Artificial intelligence for teleophthalmology-based diabetic retinopathy screening in a national programme: an economic analysis modelling study. *The Lancet Digital Health*. 1 máj 2020. Vol. 2, no. 5, p. e240–e249. DOI 10.1016/S2589-7500(20)30060-1.

YAU, Joanne W. Y. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. marec 2012. Vol. 35, no. 3, p. 556–564. DOI 10.2337/dc11-1909.

YOUSSEF, Doaa a SOLOUMA, Nahed H., 2012. Accurate detection of blood vessels improves the detection of exudates in color fundus images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. december 2012. Vol. 108, no. 3, p. 1052–1061. DOI 10.1016/j.cmpb.2012.06.006.

ZANA, F. a KLEIN, J.-C., 2001. Segmentation of vessel-like patterns using mathematical morphology and curvature evaluation. *IEEE Transactions on Image Processing*. júl 2001. Vol. 10, no. 7, p. 1010–1019. DOI 10.1109/83.931095.

ZHANG, Xiwei et al. Exudate detection in color retinal images for mass screening of diabetic retinopathy. *Medical Image Analysis*. 1 október 2014. Vol. 18, no. 7, p. 1026–1043. DOI 10.1016/j.media.2014.05.004.

ZUIDERVELD, Karel, 1994. Contrast limited adaptive histogram equalization. V: *Graphics gems IV*. USA: Academic Press Professional, Inc. p. 474–485. ISBN 978-0-12-336155-4.

Zoznam publikácií dizertanta

THURZO, A., MAKOVNIK, M., HANUSKOVA, V. *On-line eLearning and examination powered with crowd-sourcing from social networks. Conference MEFANET 2010 [online] Brno, 2010*, dostupné z <<http://www.mefanet.cz/res/file/mefanet2010/prispevky/thurzo-full.pdf>>. ISBN 978-80-7392-141-5

HANÚSKOVÁ, V., THURZO, A.: *Vedenie zdravotnej dokumentácie hlasom: Sci-fi alebo skorá budúcnosť?* Revue medicíny v praxi, roč. 8, 4/2010, ISSN 1336-202X, s. 9-10.

THURZO, A., MAKOVNIK, M., HANUSKOVA, V. *On-line eLearning and examination powered with crowd-sourcing from social networks. Conference MEFANET 2010 [online] Brno, 2010*, dostupné z <<http://www.mefanet.cz/res/file/mefanet2010/prispevky/thurzo-full.pdf>>. ISBN 978-80-7392-141-5.

MAKOVNIK, M., THURZO, A., HANUSKOVA, V. *Implementation of electronic learning processes in the (AIS) Academic Information System. MEFANET report 04 [online] Brno, Masarykova univerzita, 2011*, dostupné z <<http://www.mefanet.cz/res/file/reporty/mefanet-report-2011.pdf>>. ISBN 978-80-210-5539-1. ISSN 1804-2961.

ORAVEC, M., PAVLOVIČOVÁ, J., HANÚSKOVÁ, V., LEHOCKI, F. *Image Preprocessing for Diagnostics Support in Ophthalmology. EE časopis pre elektrotechniku a energetiku Roč. 17, mimoriadne č. : ELOSYS, Trenčín, 11.-14.10.2011. s. 5--8. ISSN 1335-2547.*

CIBULKOVÁ, L., LEHOCKI, F., HANÚSKOVÁ, V., ORAVEC, M., PAVLOVIČOVÁ, J. *Modelovanie klinických procesov v zdravotníctve. EE časopis pre elektrotechniku a energetiku Roč. 17, mimoriadne č. : ELOSYS, Trenčín, 11.-14.10.2011. s. 194--198. ISSN 1335-2547.*

CIBULKOVA, L., LEHOCKI, F., HANÚSKOVÁ, V. *Modelling of clinical processes. AMA-IEEE Medical Technology Conference, Boston, 16.-16.10.2011. Dostupný abstrakt online z* <<http://amaieee.embs.org/2011conf/wpcontent/uploads/2011/10/Cibulkova.pdf>>

MARČEK, I., HANÚSKOVÁ, V., ORAVEC, M., PAVLOVIČOVÁ, J. *Predspracovanie obrazov očného pozadia ako súčasť automatizovanej screeningovej metódy diabetickej retinopatie. Článok v CD zborníku konferencie ŠVOČ 2012, FEI STU, prezentované na konferencii ŠVOČ 2012, FEI STU, 25.4.2012.*

HANÚSKOVÁ, V., PAVLOVIČOVÁ, J., ORAVEC, M., BLÁŠKO, R. *Diabetic Rethinopathy Screening by Bright Lesions Extraction From Fundus Images*, Journal of Electrical Engineering, ISSN 1335-3632, Vol. 64, No.5, 2013, pp. 311-316, http://iris.elf.stuba.sk/JEEEC/data/pdf/5_113-7.pdf, DOI: 10.2478/jee-2013-0045

KURILOVÁ, V., PAVLOVIČOVÁ, J., ORAVEC, M., RAKÁR, R., MARČEK, I. *Retinal Blood Vessels Extraction Using Morphological Operations. Proceedings of IWSSIP 2015- 22nd International Conference on Systems, Signals and Image Processing*, ISBN 978-1-4673-8352-3, IEEE Catalog No. CFP1555E-CDR, Londýn, 2015

LESAY, B., PAVLOVIČOVÁ, J., ORAVEC, M., KURILOVÁ, V. *Optic Disc Localization in Fundus Images*, Proceedings of IWSSIP 2016- The 23rd International Conference on Systems, Signals and Image Processing, ISBN 978-1-4673-9554-0, IEEE Catalog No. CFP1655E-USB, Slovakia 2016

MAJTÁNOVÁ, N., VODRÁŽKOVÁ, E., KURILOVÁ, V., HORNIAČKOVÁ, M., ČERNÁK, M., ČERNÁK, A., MAJTÁN, J. *Complementary treatment of contact lens-induced corneal ulcer using honey: A case report*, Contact Lens & Anterior Eye 38, 9/2014, pp 61-63.

KAJAN, S., ORAVEC, M., PAVLOIČOVÁ, J., KURILOVÁ, V. *Determination of bright lesions in fundus images*, 2016 International Symposium ELMAR, 2016, pp. 77-80, doi: 10.1109/ELMAR.2016.7731758.

ANDONOVÁ, M., PAVLOVIČOVÁ, J., KAJAN, S., ORAVEC, M., KURILOVÁ, V. *Diabetic retinopathy screening based on CNN*, 2017 International Symposium ELMAR, 2017, pp. 51-54, doi: 10.23919/ELMAR.2017.8124433.

PAVLOVIČOVÁ, J., KAJAN, S., MARKO, M., ORAVEC, M., KURILOVÁ, V. *Bright Lesions Detection on Retinal Images by Convolutional Neural Network*, 2018 International Symposium ELMAR, 2018, pp. 79-82, doi: 10.23919/ELMAR.2018.8534658.

KAJAN, S., PAVLOVIČOVÁ, J., GOGA, J., KURILOVÁ, V., LACKO, K., KRAJŇÁK, R. *Detection of optic disc and macula in retinal images using deep learning methods*. The 28th International Conference on Systems Signals and Image Processing 2021.

PIRHALA, M., GOGA, J., KURILOVÁ, V., PAVLOVIČOVÁ, J., KAJAN, S. *Segmentation of significant regions in retinal images: perspective of U-Net network through a comparative approach*. The 28th International Conference on Systems Signals and Image Processing 2021.

KURILOVÁ, V., GOGA, J., ORAVEC, M., PAVLOVIČOVÁ, J., KAJAN, S. *SVM and deep learning object detection for hard exudates localisation*. - článok je v revíznom konaní v 3. kole v časopise Nature Scientific Reports

Účast' dizertanta na projektoch

- Návrh pokročilých metód biometrického rozpoznávania na základe obrazov tváre a dúhovky (Proposal of Advanced Methods of Biometric Recognition Based on Face and Iris Images), grant of the Slovak scientific grant agency VEGA 1/0529/13 M.Oravec, FEI STU), 2013-2016
- MLbiomedia - pokročilé metódy strojového učenia na návrh biometrických a medicínskych diagnostických, grant VEGA 1/0867/17 (zodpovedný riešiteľ M. Oravec, FEI STU), 2017-2021