

國立中正大學
資訊工程研究所
碩士論文

應用 AdaBoost 的自動學習血管強化技術

Automatic Learning Vessel Enhancement
Using Adaboost



指導教授：林維暘 博士

蔡佳玲 博士

研究生：許宏全

中華民國 一〇四年 七月

應用 AdaBoost 的自動學習血管強化技術

指導教授：林維暘 博士

蔡佳玲 博士

研究生：許宏全

國立中正大學 資訊工程研究所

中文摘要

本論文的主要目的是自動的判斷眼底視網膜影像中的血管是否需要強化。AdaBoost classifier 利用一個預先 training 的 model 判斷輸入的眼底血管視網膜影像中血管是否清楚可見。如果血管與背景模糊不清，則對其應用血管強化，強化方式是利用 Gabor wavelet 分割出血管類結構，再將分割出的血管結構強化到原影像上。

利用 Edge-Driven Dual-Bootstrap Iterative Closest Point (Edge-Driven DB-ICP) 套合程式驗證提出的強化技術。

在本論文的 60 組眼底血管攝影圖，大約可以產生 10216 組的兩兩套合配對，本論文提出的技術可將原本 91.03 % 的成功率，提升至 94.82 %。

Keywords: Gabor wavelet，血管強化，兩兩影像套合，整體套合。

目錄

中文摘要	i
目錄	ii
圖目錄	iv
表目錄	vi
Chapter 1 序論	1
1.1 研究背景與動機	1
1.2 技術上之挑戰	5
1.3 方法概述	6
1.4 論文貢獻	7
1.5 論文架構	7
Chapter 2 相關文獻	8
Chapter 3 方法介紹	12
3.1 方法架構	12
3.2 AdaBoost 分類器	13
3.2.1 特徵提取	13
3.2.2 AdaBoost	14
3.3 血管強化	17
3.4 套合	23

Chapter 4 實驗結果	24
4.1 研究資料	24
4.2 正負樣本選取	27
4.3 兩兩套合	29
4.4 整體套合	33
Chapter 5 結論與展望	49
Chapter 6 附錄	50
6.1 簡易使用者手冊	50
參考文獻	53



圖目錄

圖 1.1	編號 CBPD952A2209_0101_14，第一橫列為早期，左為 ICG 原圖，右為 FA 原圖；第二橫列中期，左為 ICG 原圖，右為 FA 原圖；第三橫列晚期，左為 ICG 原圖，右為 FA 原圖。.....	4
圖 2.1	上圖因顯影劑滲漏產生許多黑色雜訊線段，下左圖為 LRV 血管切割圖，下右圖為 Gabor 血管切割圖。.....	10
圖 2.2	a 圖為 ICG 晚期，血管對比不明顯，b 圖為 LRV 血管切割圖，c 圖為 Gabor 血管切割圖，d 圖為 LRV 局部放大圖，e 圖為 Gabor 局部放大圖。.....	11
圖 3.1	方法流程圖。.....	12
圖 3.2	Gabor wavelet 函數。.....	17
圖 3.3	左圖為原圖，右圖為黑白相反圖。.....	18
圖 3.4	第一橫列為 ICG 早期原圖，第二橫列左圖為 filter，右圖為強化影像，第三橫列為 gradient magnitude 左圖為原影像，右圖為強化影像。.....	21
圖 3.5	第一橫列為 ICG 晚期原圖，第二橫列左圖為 filter，右圖為強化影像，第三橫列為 gradient magnitude，左圖為原影像，右圖為強化影像。.....	22
圖 4.1	左上為 ICG 包含影像資訊，右上為其視網膜影像切割圖，左下為 FA 包含影像資訊，右下為其視網膜影像切割圖。.....	25
圖 4.2	影像血管重影圖，上圖為 ICG，下圖為 FA。.....	26
圖 4.3	AdaBoost 影像模糊 (0) 到清楚 (1) 分類結果。.....	29
圖 4.4	AdaBoost 清晰度 ROC。.....	30
圖 4.5	過度強化導致套合失敗，左為原圖，右為強化圖。.....	31
圖 4.6	沒有強化導致套合失敗，左為原圖，右為強化圖。.....	32
圖 4.7	病歷 CBPD952A2209_0101_14 原圖。左直列為 ICG，右直列為 FA。由上而下分別為前、中、晚期。.....	36

圖 4.8	病歷 CBPD952A2209_0101_14，血管強化圖。	37
圖 4.9	病歷 CBPD952A2209_0101_14，不包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管產生微偏差。左直列為 ICG，右直列為 FA。	38
圖 4.10	不包含一致性 ICG 晚期 (圖 4.8 左下) 與 FA 晚期 (圖 4.8 右下) 合成圖，可見下方血管產生微偏移。	39
圖 4.11	不包含一致性 ICG 前期 (圖 4.8 左上) 與晚期 (圖 4.8 左下) 合成圖，視盤 (optic disk) 與下方血管皆產生微偏移。	40
圖 4.12	病歷 CBPD952A2209_0101_14，包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管正確。左直列為 ICG，右直列為 FA。	41
圖 4.13	包含一致性 ICG 晚期 (圖 4.11 左下) 與 FA 晚期 (圖 4.11 右下) 合成圖。	42
圖 4.14	包含一致性 ICG 前期 (圖 4.11 左上) 與晚期 (圖 4.11 左下) 合成圖。	42
圖 4.15	病歷 CBPD952A2209_0121_03 原圖。左直列為 ICG，右直列為 FA。由上而下分別為前、中、晚期。	43
圖 4.16	病歷 CBPD952A2209_0121_03，血管強化圖。	44
圖 4.17	病歷 CBPD952A2209_0121_03，不包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管產生嚴重偏差。左直列為 ICG，右直列為 FA。	45
圖 4.18	ICG 前期(圖 4.17 左上)與基底圖合成圖。上方紅圈處產生微偏移。 ..	46
圖 4.19	病歷 CBPD952A2209_0121_03，包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管正確。左直列為 ICG，右直列為 FA。	47
圖 4.20	包含一致性 ICG 晚期 (圖 4.18 左下) 與 FA 晚期 (圖 4.18 右下) 合成圖。	48
圖 4.21	包含一致性 ICG 前期 (圖 4.18 左上) 與晚期 (圖 4.18 左下) 合成圖。	48

表目錄

表 4.1	ICG-ICG、FA-FA、ICG-FA 兩兩套合各別成功率、總成功率、總失敗率。.....	29
表 4.2	套合成功率。計算方式為套合程式採納影像張數除影像總張數。.....	34
表 4.3	所有測試組別最後結果在不同測試方法下正確與錯誤病歷組數。正確是指所有影像與基底影像血管一致，錯誤是指與基底影像血管產生偏差。.....	34
表 4.4	所有測試組別，醫師判斷合成圖的正確性。x 代表不適用，級距從 0-9，0 代表沒有觀察到此現象，9 代表此現象嚴重，因此不適合用於疾病觀察上。....	35



Chapter 1

序論

1.1 研究背景與動機

影像套合 (registration) 和血管強化是眼科病變區分析中的一個重要步驟。影像套合是將兩張或多張不同時期或不同視角所拍攝的同一場景對齊，以利於觀察或是重建出完整的場景。對齊視網膜影像對於醫生來說，是一件非常耗時的工作。拍攝眼球時，雖然拍攝儀器靜止不動，但人眼會下意識不自覺的轉動，導致日後影像產生位移與偏轉，在對齊影像時便必須考慮這些因素，但不須考慮縮放的形變，因假設眼球與拍攝儀器之間的距離是不變的。視網膜影像套合是依據血管來做對齊，因為血管是眼底攝影血管影像中最真實且不易變動的結構。而血管的清晰度極大的影響套合成功或失敗。

醫學上利用眼底血管攝影來判別眼科病變區域，而從醫院取得的眼底攝影血管影像，大致可以分為螢光血管攝影 (Fluorescein Angiography, FA)、循血綠血管攝影 (Indocyanine Green, ICG)：

- 螢光血管攝影(FA，圖 1.1 右直行)：

將螢光染劑 (Sodium Fluorescein dye) 注射至靜脈後，在不同的時間段拍攝眼底血管攝影，可以得到視網膜血管結構位於視網膜色素上皮細胞 (retinal pigment epithelium) 上方，因螢光染劑而產生的明暗變化。

- 循血綠血管攝影(ICG，圖 1.1 左直行)：

將循血綠劑 (Indocyanine Green dye) 注射靜脈後，在不同時段使用紅外線波長 (infrared wavelengths) 來拍攝眼底血管攝影，可以得到視網膜和脈絡膜血管結構位於視網膜色素上皮細胞下方，因螢光染劑而產生的明暗變化。適合觀察視網膜深層的脈絡膜疾病。

依據拍攝時間不同，顯影劑會產生不同的變化，可依注射顯影劑後經過的時間長短大致分為三個時期：早期 (1 分鐘)、中期 (3~5 分鐘)、晚期 (10~20 分鐘)，再者因顯影劑不同的特性和照相光源的不同，會有一定程度上的差異，如：

- 早期 (圖 1.1 第一橫列)：不論 FA 或是 ICG，此時都是處於顯影劑剛出現在動脈血管且正在移動中，其中 FA 中可以觀察到動脈處於高亮，靜脈與脈絡膜血管則隱約可見。ICG 則可以觀察到動脈與靜脈皆處於高亮狀態，脈絡膜血管也可明顯看見。
- 中期 (圖 1.1 第二橫列)：此時 sodium fluorescein dye 透過微血管進入靜脈中，動脈血管也因血液流動逐漸稀薄。在 FA 中，可以觀察到動脈血管逐漸變暗且靜脈與動脈亮度相當。ICG 則可以察覺到視網膜血管或脈絡膜血管在逐漸變暗。雖然不論 FA 或 ICG 血管亮度皆逐漸變暗，但依舊處於可以清晰的判別出血管位置的亮度。
- 晚期 (圖 1.1 第三橫列)：此時期顯影劑幾乎被身體的新陳代謝排出體外，此時 FA 血管雖然還是可以清楚看見，但比起中期明顯暗淡不少。ICG 此時的血管位置不論是視網膜或是脈絡膜血管都變得難以辨識。

由於拍攝方法不同，所得的影像也不同，因此需要一個好的血管強化方式，先行對血管做強化，以利於之後的套合。

ICG 晚期影像血管判別不易，時常是套合失敗的主要原因。強化的多寡影響著強化品質的好壞，如果把一張清晰的影像做血管強化，有可能徒增程式執行時的時間成本，也有可能因為過度強化導致套合失敗，因此本論文選用 AdaBoost classifier 一個自動學習的分類器，挑選出這些血管與背景對比度較低的影像，做為所要強化的目標。希望能挑出哪些是真正需要強化，哪些是不必強化。降低強化所需的時間成本，並達到最高效益。



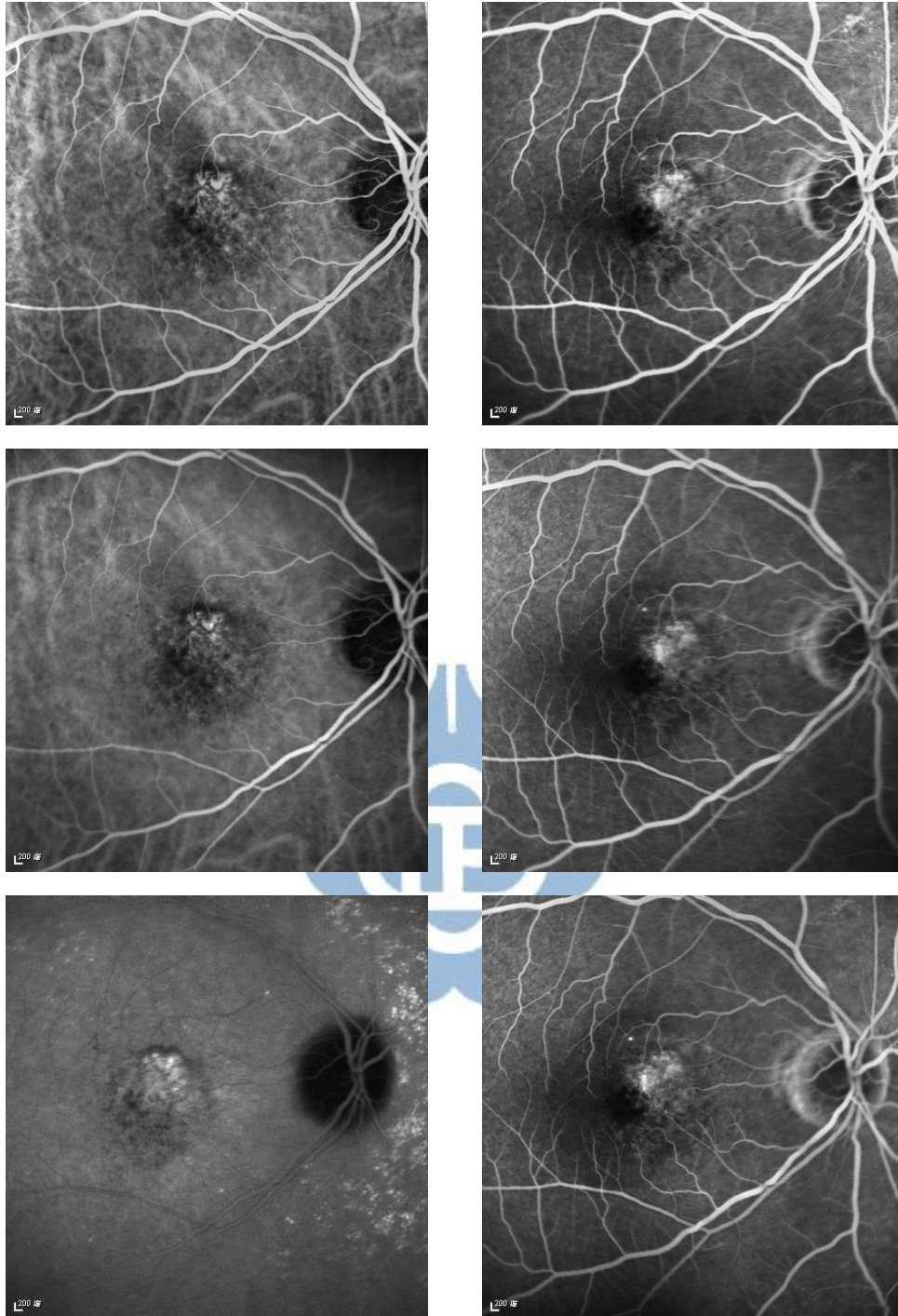


圖 1.1 編號 CBPD952A2209_0101_14，第一橫列為早期，左為 ICG 原圖，右為 FA 原圖；第二橫列中期，左為 ICG 原圖，右為 FA 原圖；第三橫列晚期，左為 ICG 原圖，右為 FA 原圖。

1.2 技術上之挑戰

本論文中使用的影像是經由兩種不同拍攝手法而得的影像，分別為 ICG 與 FA 影像，由於影像特性的不同，導致在套合時遇到了以下二種挑戰：

1. 晚期影像：ICG 影像的顯影劑在晚期幾乎被人體的新陳代謝排出體外，造成此時期的血管與背景不易被套合程式區分出來，但這些血管並沒有模糊到連人眼都區分不出的地步（圖 1.1 第三橫列左圖）。FA 影像雖然血管亮度也會變暗，但明暗差異沒有 ICG 來的大。
2. classifier 正負樣本的選取：由於本論文使用的 datasets 沒有影像血管清晰與否的 groundtruth，因此如何評估影像血管的清晰度，是本論文主要的挑戰之一。假如 A、B 兩張影像兩兩套合失敗，不能保證一定是 A 或是 B 影像不夠清楚。因此當一組影像兩兩套合失敗時，不易區分是因為哪張影像清晰度不足所導致的套合失敗。此問題解決方法會在第四章節實驗結果正負樣本選取章節詳細描述。

1.3 方法概述

為了能自動的判斷眼底血管攝影影像是否需要對其血管強化，本論文首先使用 AdaBoost classifier 和一個預先訓練好的 model 判斷影像中的血管是否清楚可見，並評估影像血管清晰度 p 。如果血管與背景模糊難以區分，則先對影像做血管強化，再將強化後影像執行套合，如果血管清楚容易區分，則省略血管強化直接執行套合程式。

本論文的血管強化方式是先將影像中血管切出，再將切割出的血管，強化到原影像上，使用 Gabor wavelet [1]來切割 ICG 與 FA 影像中的血管結構。為了強化血管與背景間差異，讓明亮/白的血管中央越明亮/白，兩邊越黑暗/黑，黑暗的血管中央更黑暗，兩邊更明亮，因此將原影像 I_{ori} 加上對原影像應用 Gabor wavelet 的血管切割圖 G_{ori} ，並減去對黑白相反影像應用 Gabor wavelet 的血管切割圖 G_{invert} 。本論文血管強化影像 I_{en} 定義如下：

$$I_{en} = I_{ori} + (1 - p)[G_{ori} - G_{invert}]$$

最後利用是否有提高兩兩影像套合的成功率來對所提出的血管強化技術進行評估。

影像兩兩套合的部分則是採用 Tasi 等人所提出的 Edge-Driven Dual-Bootstrap Iterative Closest Point (Edge-Driven DB-ICP) [2]方法，此套合可以有效的解決血管早期與晚期急劇的明暗變化與 ICG、FA 間血管特性不同的問題。

1.4 論文貢獻

本論文主要的貢獻在於提出利用 AdaBoost 分類器來自動判斷影像中血管是否清楚，並應用 Gabor wavelet 於血管分割，利用分割出的血管圖對原影像做血管強化的技術。此技術能強化血管與背景對比度不明顯的視網膜影像。與先前提出的論文[3]比較，能大幅地提高影像套合時的成功率。

1.5 論文架構

在第二章節，提供血管強化與血管分割相關技術探討。第三章節，會詳細描述關於本論文的方法流程與實際做法。第四章節，提供實驗數據與眼底血管攝影整體套合醫師判斷準確性的結果。結論與未來展望則在第五章節。



Chapter 2

相關文獻

近年來有許多血管強化的方法，而其中有些使用的是將血管應用 linear filter 後，使血管的某些特性變得更明顯。Riccardo 等人[4]則提出一個基於 linear filter 來強化條狀物(bar-like)的演算法，可適應具方向性與粗細不一的血管。Zana 等人[5]使用一個 morphological operator 來強化動脈。然而上述的方法無法處理細小血管的問題。

為了解決細小血管問題，另外提出了套用 Multiscale filter 的方法，[6][7]先對原圖套用不同 scale 的 Gaussian，之後分析每個 pixel 的 Hessian matrix 決定局部形狀，再將之後結果做為血管強化的依據。Alan 等人是先針對每一個評估區域應用一個可操控的 Gabor filter，再分析 Hessian matrix。本論文採用的方法是先利用 filter 將血管從原圖中分割出，再將其強化到原影像上。

現行的血管分割可以分為以下兩類，利用血管寬度與中心點的方法來追蹤視網膜類血管結構的追蹤方法 (tracking) 和應用 matched filters 在眼底血管影像，並依據其結果來分割血管結構的方法。

Tracking 方法是依據局部資訊指出的中心線來追蹤，並試圖找出一條最符合血管的路徑。Can 等人[9]提出一個從起始點反覆追蹤血管的 real time 演算法。Chutatape 等人[10]使用 Gaussian 和 Kalman filter 偵測血管的追蹤方法。

Matched filters 方法是將原影像套上 matched filter，並利用其結果來偵測視網膜類血管結構。Chaudhuri 等人[11]提出一個 2-D linear kernel with a Gaussian profile 來切割視網膜血管。Hoover 等人[12]結合視網膜血管 local 和 region-base 的特性對 matched filter 的結果使用 threshold probing。

之前提出的論文則是使用 Sofka 等人[13]提出的 Likelihood Ratio Vesselness (LRV) 的血管分割方法來分割 ICG 與 FA 影像中的血管結構。

LRV 使用多重匹配濾波 (Multiscale matched filter) 取得影像中黑色線條區域，因此需手動檢查原影像中血管部分是黑血管或是白血管。再者當病患的血管有過多因顯影劑滲漏所產生的細小黑色管狀區域，LRV 則會將這些區域視為血管，徒增許多的雜訊 (圖 2.1)。在偵測血管上是依據血管兩邊抓取血管的中心點，如果血管與背景對比度過低，只能抓取血管的一邊，則 LRV 判斷此中心點不是處於血管的中心，因而無法抓到此對比度低的血管。ICG 晚期，血管與背景經常是處於模糊不清的地步，LRV 時常只能抓取到血管的一邊，而無法判斷其為血管 (圖 2.2)。

本論文提出的血管分割方式是採用 Soares 等人[1]提出的方法，利用類似 matched filter 的方法，應用 2D-Gabor wavelet 於眼底血管影像，其強選擇性與微調特定頻率特性，能增加在低對比度的眼底血管影像的血管偵測率。

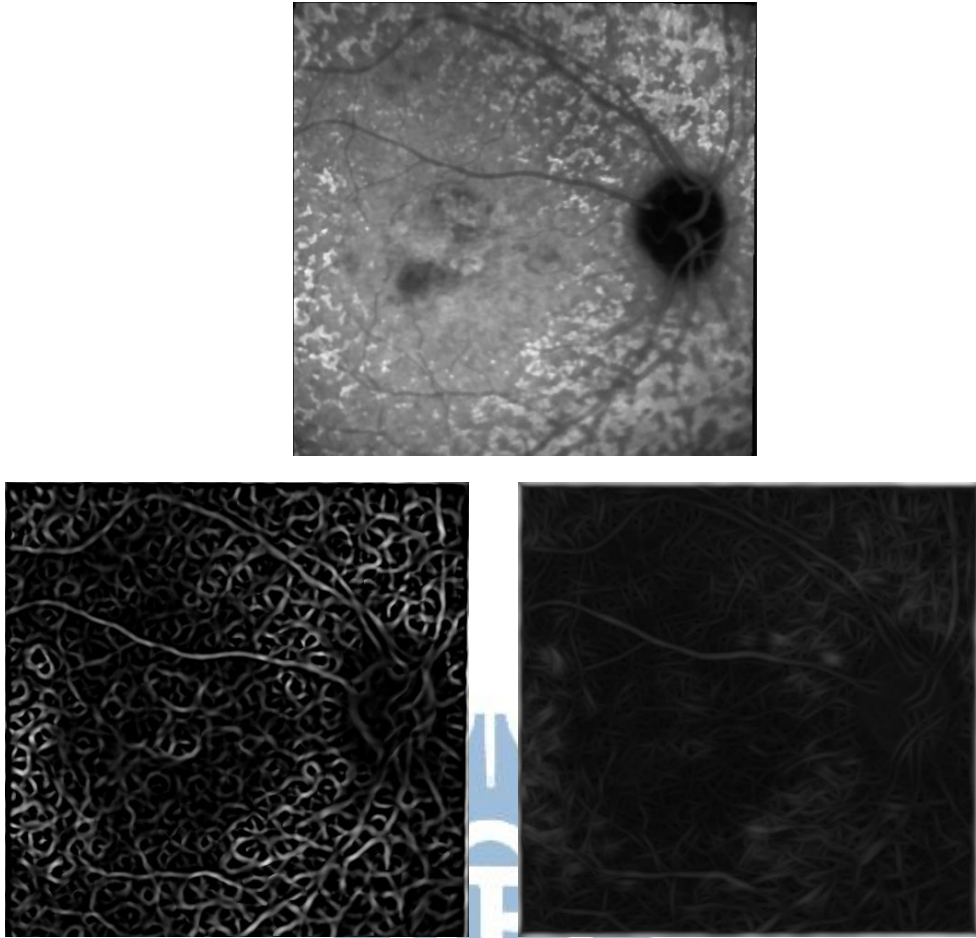
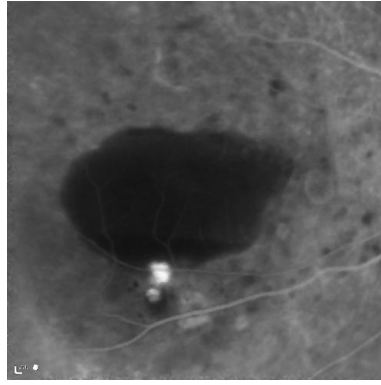
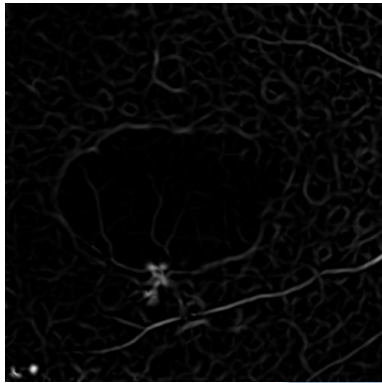


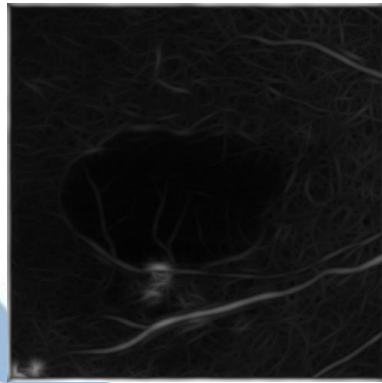
圖 2.1 上圖因顯影劑滲漏產生許多黑色雜訊線段，下左圖為LRV 血管切割圖，
下右圖為 Gabor 血管切割圖。



(a)



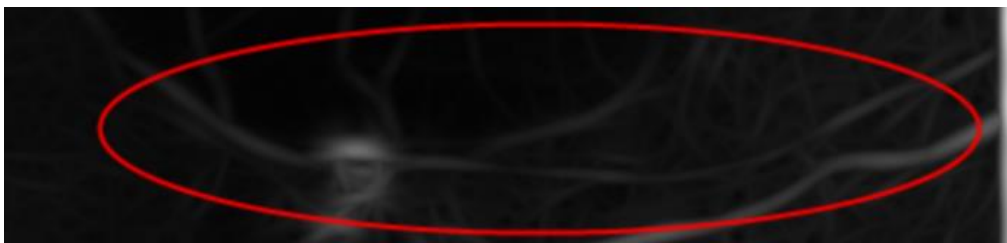
(b)



(c)



(d)



(e)

圖 2.2 a 圖為 ICG 晚期，血管對比不明顯，b 圖為 a 圖的 LRV 血管切割圖，c 圖為 a 圖的 Gabor 血管切割圖，d 圖為 LRV 局部放大圖，e 圖為 Gabor 局部放大圖。

Chapter 3

方法介紹

3.1 方法架構

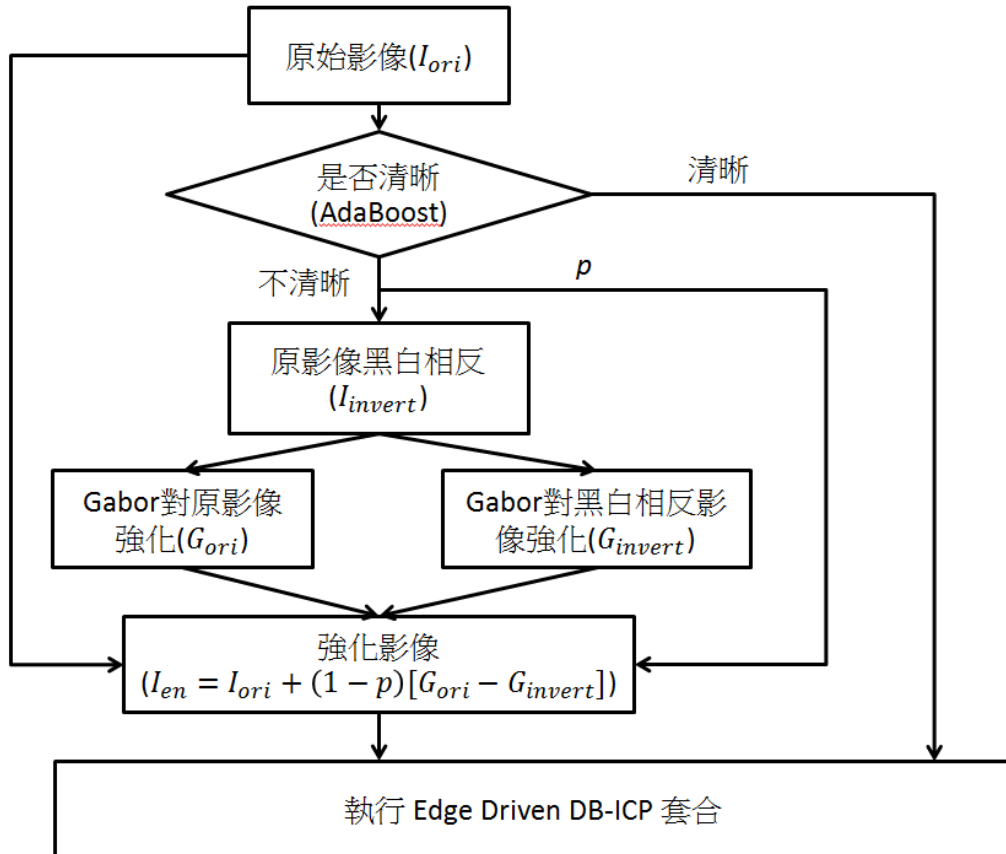


圖 3.1 方法流程圖。

本論文的主要目的在於自動化決定眼底血管攝影圖的血管是否需強化。並透過提高套合 (registration) 的成功率來證實本論文的強化方法確實是有效的。

本論文使用 AdaBoost 分類器和一個事先訓練好的模組 (model) 來決定一張眼底血管攝影的血管是否清楚可見。如果影像中的血管模糊不清，則利用 AdaBoost 評估出的血管清晰度(p)對血管進行強化。強化方式是應用 Gabor

wavelet 在原影像 (original images) 和原影像的黑白反向圖 (Inverted images) 。應用 Gabor wavelet 的目的在將影像中血管部分切出，從而得到原影像血管(G_{ori})與黑白反向血管圖(G_{invert})。接著將 G_{ori} 減去 G_{invert} 做為原影像的強化 filter，再將 filter 乘上 $1 - p$ 並與原影像相加，得到強化血管後的影像。此一連串的動作目的是在於讓血管模糊不清的影像，明亮血管更明亮，暗淡血管更暗淡。最後將強化過後的影像執行 Edge-Driven DB-ICP 套合程式，證實影像血管強化確實有用。如果影像中的血管清楚可見，則不需強化，以原影像執行套合。

3.2 AdaBoost 分類器

盲目的強化血管，有可能徒增強化所需要的時間成本，也有可能因錯誤強化而導致套合失敗率的上升，因此必須有一個能自動學習的分類器來區分出這些血管與背景對比度較低的影像，而這些低對比度血管的影像即為本論文主要欲強化的部分。



3.2.1 特徵提取

一張影像的 gradient magnitude 最能突顯出邊界的對比，因此選用 gradient magnitude 來提取特徵。假設視網膜影像背景是一個平滑的區域，血管因注射顯影劑，產生高亮區域，因此 gradient magnitude 所顯示出的便會是血管的邊界。亮度越亮則對比越明顯，gradient magnitude 在於血管邊界的值越大。

首先提取原影像的 gradient magnitude，並將其正規化至 1~256，再對其 256 個灰階值 (bin) 做 histogram 統計，每 16 個 bin 為一區間 (section)，總共會有 16 個區間 (256/16)，計算出每區間的平均值 (mean value)。利用所得的這 16 個區

間的平均值當作 AdaBoost Classifier 的特徵做訓練。

3.2.2 AdaBoost

AdaBoost 全名為 Adaptive Boosting 是由 Yoav Freund 和 Robert Schapire 等人[14]所提出一種機器學習方法，AdaBoost 的自適應在於：會利用前一個分類器分類錯誤的樣本來訓練下一個分類器，並在每一輪加入一個新的弱分類器，直到錯誤率達到某個預定足夠小的數值。每一個訓練樣本都被賦予一個權重值 W ，表明它被某個分類器選入訓練集 (training set) 的機率。如果某個樣本點已經被準確地分類，那麼在創建下一個訓練集時，此樣本被選中的機率就會被降低：相反，沒有被準確分類的樣本點，其權重則會提高。如此一來新的分類器便會專注於分類錯誤的樣本點上。

本論文採用的 AdaBoost 是結合與修改 Viola and Jones [15]和 Domingo and Watanabe[16]的方法，並依 3.2.1 的想法做為其訓練的特徵，來解決一個兩類的分類問題，血管清楚或不清楚。其演算法如下：

- Given :

n 張影像 $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ ， x_i 為樣本向量，包含 16 個區間的 histogram 平均值，label $y_i = 1$ 或 0，分別代表正負樣本。

- Initialize :

$W_1(i) = \frac{1}{2L}$ ， $\frac{1}{2M}$ 分別代表正負樣本的權重，其中 L 代表正樣本數， M 代表負樣本數。

- Iteration：給定 T 個弱分類器，對每個弱分類器 $t = 1, \dots, T$:

1. 正規化 (Normalize) 權重值， $W_t(i) \leftarrow \frac{w_t(i)}{\sum_{j=1}^n w_t(j)}$

2. 選取最小權重錯誤 (the minimum weighted error) 的弱分類器,

$$\epsilon_t = \arg \min_{f_t, p_t, \theta_t} \sum_{i=1}^n W(i) \cdot |h(x_i, f_t, p_t, \theta_t) - y_i|$$

$$h(x) = \begin{cases} 1, & \text{if } x_i(f) < \theta \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

$x_i(f)$ 是第 i 筆特徵向量中, 第 f 個特徵值。

p 表示第 f 個特徵的正負樣本分布極性 (polarity), 決定 $x_i(f)$

要高於 (-1) 或低於 (1) 門檻值, 定義如下:

$$p = \begin{cases} 1, & \text{if } \epsilon_t < 0.5 \\ -1, & \text{otherwise} \end{cases}$$

因假定 $x_i(f)$ 低於門檻值 θ , 如果 ϵ_t 超過一半 (0.5) 則需對其做修正為低於門檻值。

θ 為第 f 個特徵正負樣本分布的分界門檻值。挑選依據是先將所有樣本資料每個 feature 數值由小排到大, 剔除最小值不考慮, 小到去計算 ϵ_t , 找出能最小化 ϵ_t 的數值成為 θ 。

3. 讓 $W(t) = (\epsilon_t, f_t, p_t, \theta_t)$ 為 t^{th} 弱分類器。

4. 更新權重:

$$W(i) = W(i) \cdot \beta_t^{1-\text{correctly}}$$

$$\text{where } \beta_t = \sqrt{\frac{\epsilon'_t}{1 - \epsilon'_t}} \text{ and } \epsilon'_t = \sqrt{\frac{\epsilon_t}{2}},$$

$$\text{correctly} = |h(x_i, f_t, p_t, \theta_t) - y_i|$$

● Output: 一個強分類器:

$$S = \{W(1), W(2), \dots, W(T)\}$$

- Result: 使用強分類器產生機率圖 (probability map):

$$\text{Prob}(x_{new}) = \frac{\sum_{t=1}^T \alpha_t \cdot h(x_{new}, f_t, p_t, \theta_t)}{\sum_{t=1}^T \alpha_t} ,$$

$$\text{where } \alpha_t = \log \frac{1}{\beta_t}$$



3.3 血管強化

血管強化不管是在本論文的套合或者是眾多醫學影像的研究上皆扮演一個重要的角色。一個好的血管強化技術，能大幅增加程式判別的速度與準確度。因為血管是眼底血管攝影圖中最為真實的，且不易變動的結構。

本論文需要一個可以強化視網膜血管類結構的方法。Gabor wavelet 具有強方向選擇性 (directional selectiveness)，有利於偵測血管這類具有方向的特徵。且 Gabor wavelet 實際上是一個複數指數相位調製高斯函數 (complex exponential modulated Gaussian，圖 3.2)，此一特性正好可以偵測中央明亮，兩邊暗淡的明亮血管，相反的，暗淡的血管會偵測到血管邊緣。

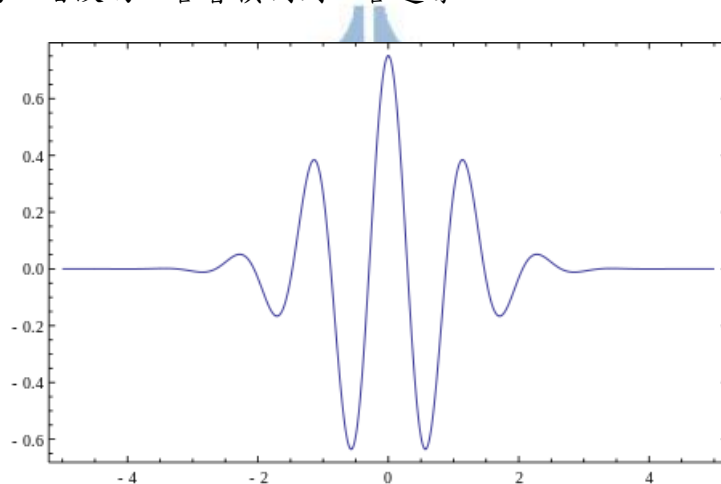


圖 3.2 Gabor wavelet 函數。

Gabor wavelet 因上述特性只能抓取明亮/白血管，如果欲抓取暗淡/黑血管，則必須先將原圖黑白相反，黑轉白，白轉黑(圖 3.3)。將黑色的血管變成白色後，再應用 Gabor wavelet 抓取血管。

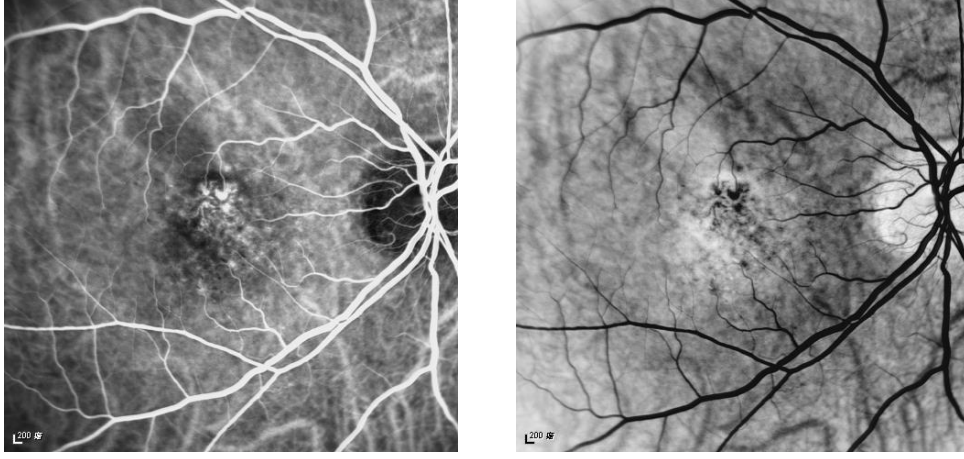


圖 3.3 左圖為原圖，右圖為黑白相反圖。

此章節中的符號與定義是參考[17]。當中實義域(real plane) $R \times R$ 定義為 R^2 ，向量則以粗體字代表，例如， $\mathbf{x}, \mathbf{b} \in R^2$ 。

對實義域 R^2 ，在 square integrable (i.e., finite energy) function 空間中的 transformed wavelet $\Psi_{\mathbf{b},\theta,a}(\mathbf{x})$ 定義如下：

$$\Psi_{\mathbf{b},\theta,a}(\mathbf{x}) = a^{-1} \Psi(a^{-1}r_{-\theta}(\mathbf{x} - \mathbf{b}))$$

其中 \mathbf{b} , θ , 和 a 分別代表 the displacement vector, the rotation angle, 和 the dilation parameter (也可稱 scale)。而 rotation operator r_{θ} acts on $\mathbf{x} = (x, y)$ 則是：

$$r_{\theta} = (x \cos\theta - y \sin\theta, x \sin\theta + y \cos\theta), 0 \leq \theta < 2\pi$$

令 $f \in R^2$ 為一影像，而 $\Psi \in L^2$ 為 analyzing wavelet。影像的 continuous wavelet transform $T_{\Psi}(\mathbf{b}, \theta, a)$ 定義為 f 代入 transformed wavelet $\Psi_{\mathbf{b},\theta,a}$ 的純量積：

$$T_{\Psi}(\mathbf{b}, \theta, a) = C_{\Psi}^{-1/2} \langle \Psi_{\mathbf{b},\theta,a} | f \rangle$$

$$= C_{\psi}^{-1/2} a^{-1} \int \Psi^*(a^{-1} r_{-\theta}(\mathbf{x} - \mathbf{b})) f(\mathbf{x}) d^2 \mathbf{x}$$

其中 C_{ψ} 代表一正規化的常數。 Ψ^* 代表 Ψ 的 complex conjugate。在 Fourier 空間中，wavelet transform 可以容易的實做出來，並轉換成以下的定義：

$$T_{\psi}(\mathbf{b}, \theta, a) = C_{\psi}^{-1/2} a \int \exp(j\mathbf{k}\mathbf{b}) \hat{\Psi}^*(a r_{-\theta} \mathbf{k}) \hat{f}(\mathbf{k}) d^2 \mathbf{k}$$

其中 $j = \sqrt{-1}$ ，而 $\hat{\Psi}^*$ 和 \hat{f} 分別代表 Ψ^* 和 f 的 Fourier transform。

本論文選擇 2D Gabor wavelet 做為 transform wavelet。其定義如下：

$$\Psi_G(\mathbf{x}) = \exp(j\mathbf{k}_0 \mathbf{x}) \exp(-\frac{1}{2} |A\mathbf{x}|^2)$$

其中 $A = \text{diag}[\epsilon^{-\frac{1}{2}}, 1]$ ， $\epsilon \geq 1$ 是一個 2×2 的對角矩陣， ϵ 代表某方向的長度。 \mathbf{k}_0 為一向量，定義 complex exponential 的頻率。分別設定 $\epsilon = 4$ ， $\mathbf{k}_0 = [0, 3]$ 。對於每一個 pixel 和 scale，只對每個方向最大的值有興趣，即

$$M_{\psi}(\mathbf{b}, a) = \max_{\theta} |T_{\psi}(\mathbf{b}, \theta, a)|$$

θ 是從 0° 到 170° ，每次增加 10° (由於 $|T_{\psi}(\mathbf{b}, \theta, a)| = |T_{\psi}(\mathbf{b}, \theta + 180, a)|$ ，故只取到 170°)，並取最大值。由於低 scale 的血管會被高 scale 的血管取代，而 $a = 4$ 以上則沒有太大的差異，故設定 $a = 4$ 。

利用 Gabor wavelet 分別對原影像與黑白相反影像將血管切割出後，血管強化 filter (I_{filter}) 定義如下：

$$I_{filter} = G_{ori} - G_{invert}$$

其中 G 分別代表對兩種影像應用 Gabor wavelet 之後產生的影像，再將此 filter 乘上 AdaBoost 評估出的清晰度 p ，並與原影像相加，取得強化後的影像。此目

的在於讓明亮的血管套上 filter 後會更明亮，黯淡的血管會更黯淡，其定義如下：

$$I_{enhance} = I_{ori} + (1 - p)I_{filter}$$

圖 3.4~3.5 為應用 Gabor wavelet 後的結果圖，在圖 3.5，第三橫排 ICG 晚期 gradient magnitude 中可以看見倒 C 字型血管下方血管明顯有被強化出來。



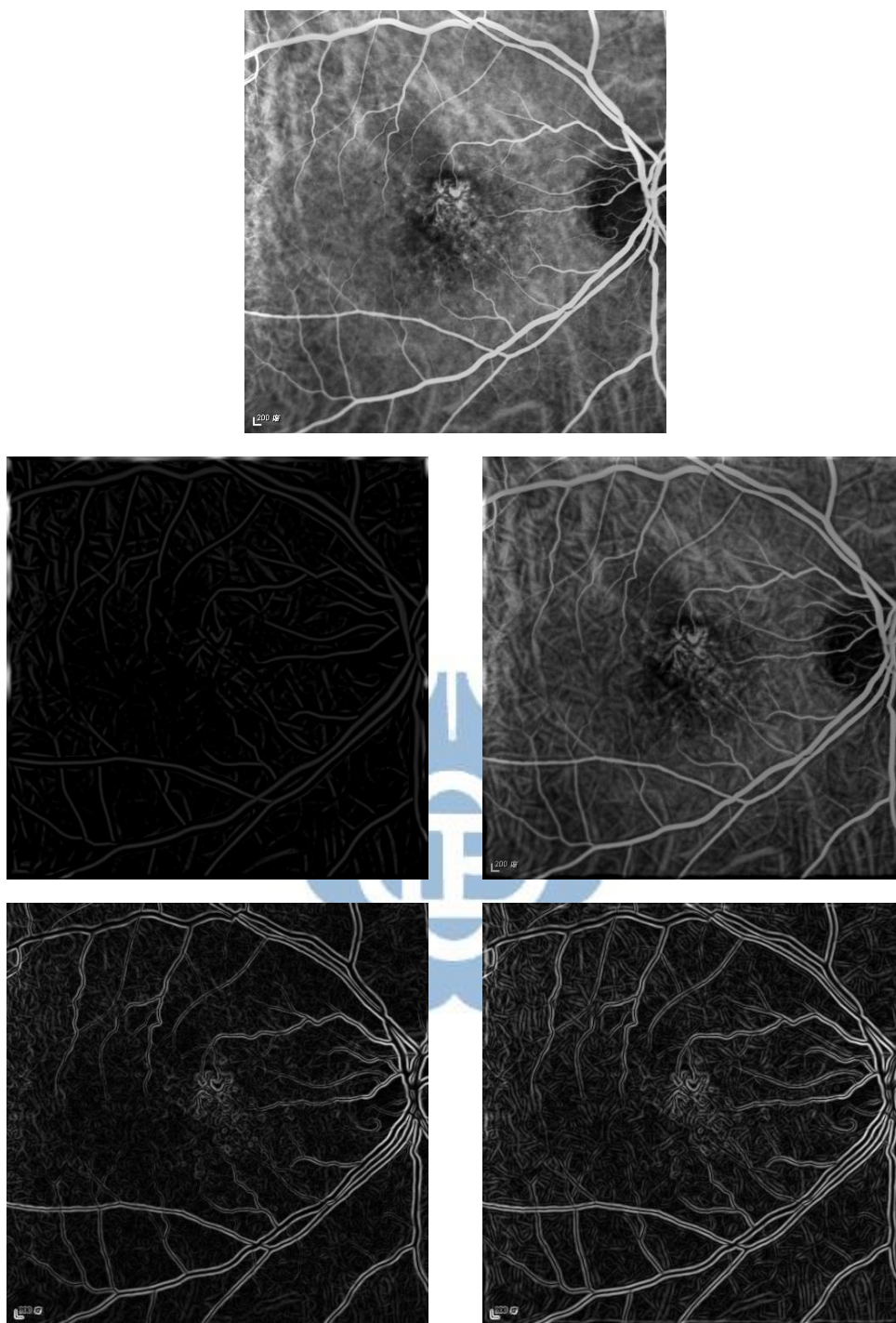


圖 3.4 第一橫列為 ICG 早期原圖，第二橫列左圖為 filter，右圖為強化影像，
第三橫列為 gradient magnitude 左圖為原影像，右圖為強化影像。

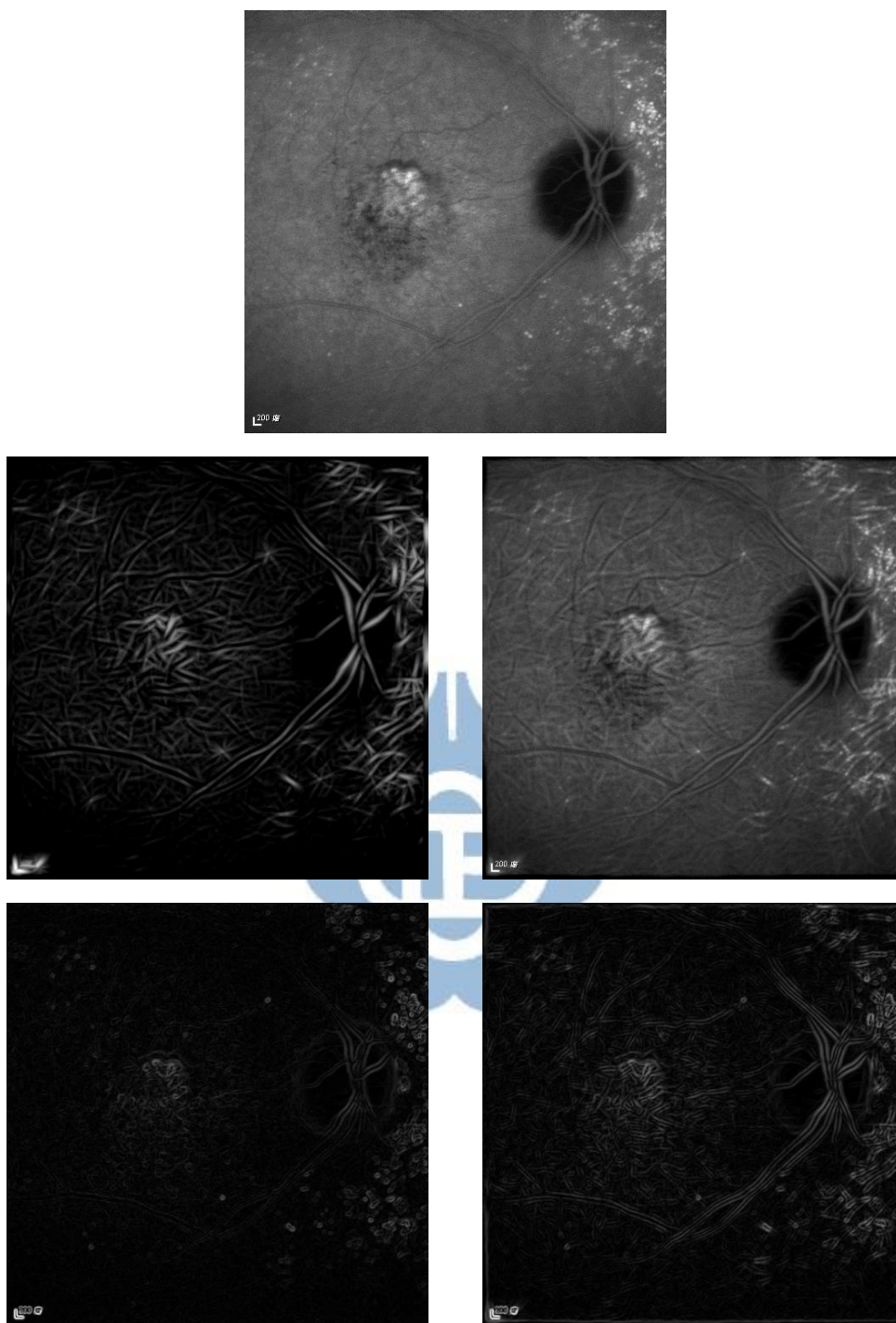


圖 3.5 第一橫列為 ICG 晚期原圖，第二橫列左圖為 filter，右圖為強化影像，第三橫列為 gradient magnitude，左圖為原影像，右圖為強化影像。

3.4 套合

取得血管強化影像後，將會需要知道兩張影像之間的轉換關西與對應點，本論文採用 Tasi 等人所提出之 Edge-Driven Dual-Bootstrap Iterative Closest Point (Edge-Driven DB-ICP) 方法來製造這樣的關西與對應點，而此方法是由 Generalized Dual-Bootstrap Iterative Closest Point (GDB-ICP) [18]的改良版，為解決視網膜影像血管中急劇的明暗變化。Edge-Driven DB-ICP 步驟可分為初始化 (Initialization)、特徵提取 (Feature Extraction)、精緻對應 (Refinement)。

由於早期血管呈現明亮，晚期血管呈現暗淡。明暗差異極大，先前使用的 GDB-ICP 無法妥善的處理此一情形，而 Edge-Driven DB-ICP 在初始化時，採用 gradient magnitude 提取 sift 特徵點並作為 global descriptor，能妥善的解決影像前期晚期明暗差異極大的問題。

Edge-Driven DB-ICP 是為了解決前期晚期影像明暗明顯變化而設計的眼底攝影套合程式，程式本身已能套合大部分的眼底攝影圖，套合成功率大約在 91% 左右，唯在某些案例中的 ICG 晚期，血管與背景對比度太低，無法從 gradient magnitude 抓取特徵，導致套合失敗。本論文想進一步降低其剩餘的約 9% 的失敗率。

Chapter 4

實驗結果

4.1 研究資料

研究資料來源為 EVEREST 研究團隊 (EVEREST Study Group) 收集之研究資料，由任職於台北榮民總醫院的陳世真醫師和任教於美國 Iona 大學的蔡佳玲教授，向 EVEREST 申請國際計畫提案取得。收集來自 5 個不同國家（香港、台灣、韓國、泰國和新加坡）的亞裔患者，內容主要為 PCV 在 ICG 及 FA 的變化情形。

EVEREST 研究資料總共有 62 組不同病人的資料，每一組病人資料通常含有 5 段療程的影像資料，追蹤患者治療前與治療後的病變情形。一段療程包含 8~10 張的 ICG 和 10~12 張的 FA 影像，分別是拍攝注射顯影劑後 1、3、5、10、20 分鐘後的 ICG 與 FA 視網膜影像。每張視網膜影像都有兩個部分（圖 4.1），上方大小約 500×500 的視網膜影像，與下方的影像介紹，如拍攝日期、病歷號碼、拍攝時間點等等資訊。本論文使用的僅有視網膜影像的部分，因此先手動切除下方影像介紹部分。另外在某些病歷所含影像中會出現因眼球移動和攝影機延遲所造成的血管重影現象（圖 4.2），這些血管重影會造成套合的失敗，事先手動移除之。而其中 CBPD952A2209_0111_05 資料不一致，CBPD952A2209_0101_16 嚴重的光源問題，此兩組病歷不使用，最後採用的病歷資料總共有 60 組，共 1127 張 ICG 與 FA 影像。

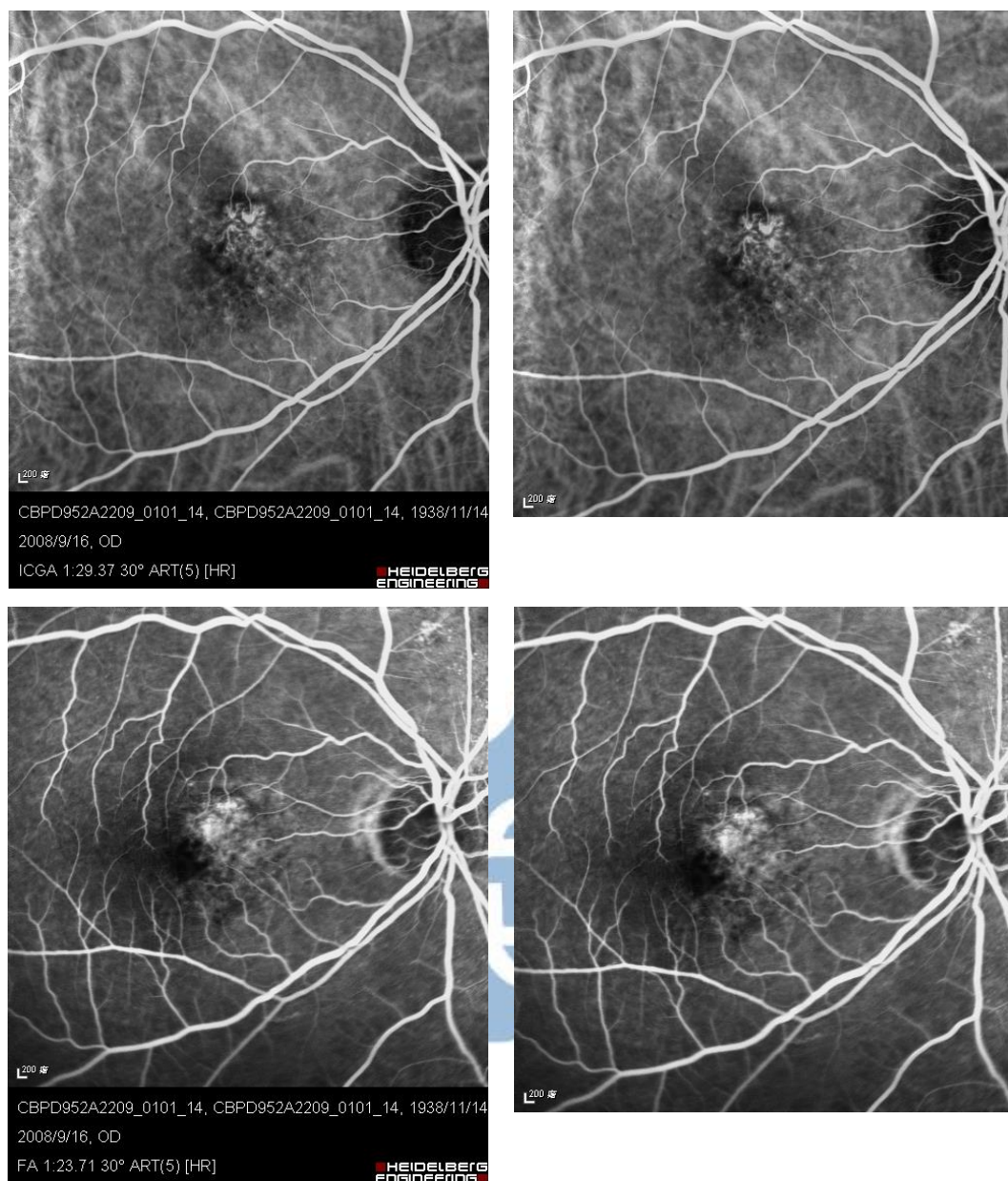


圖 4.1 左上為 ICG 包含影像資訊，右上為其視網膜影像切割圖，左下為 FA 包含影像資訊，右下為其視網膜影像切割圖。



圖 4.2 影像血管重影圖，上圖為 ICG，下圖為 FA。

4.2 正負樣本選取

由於 datasets 沒有關於影像中血管是否清晰的 groundtruth，因此本論文依據兩兩套合執行結果來挑選正負樣本，並對其結果作探討。

套合失敗代表血管與背景不易區分，因此將 Edge-Driven DB-ICP 套合程式對原影像兩兩套合結果的成功與否作為挑選正負樣本的依據。判定其為正樣本需滿足以下兩個條件：

$$\begin{cases} \text{影像 I 與 ICG 影像套合成功張數} > \frac{\text{ICG 總張數}}{2} \\ \text{影像 I 與 FA 影像套合成功張數} > \frac{\text{FA 總張數}}{2} \end{cases}$$

假設某病歷有 10 張 ICG 影像，10 張 FA 影像，判斷一張 ICG 影像 I 為正樣本或負樣本。影像 I 與其餘 9 張 ICG，10 張 FA 影像執行套合，若成功套合 ICG 張數 $> \frac{9}{2}$ ，且成功套合 FA 影像 $> \frac{10}{2}$ ，則判定其為正樣本；若其中一個條件不符合則為負樣本。

Alan 等人[8]使用了以下的方法來判斷眼底視網膜影像血管的清晰度，分為四個等級：

- Excellent:
- Good:.
- Fair:
- Inadequate:

Alan 等人提出的方法，是依據人眼來區分一張影像血管的清晰度，時常會因每個人對於判斷血管能力不同，產生不同的結果，相對比較不客觀。且其需依賴視盤 (optic disc) 與黃斑部 (macular) 的資訊來判斷清晰度。而本論文的資料庫，部分影像是沒有視盤。

本論文挑選正負樣本方法是依據套合執行結果，評判標準比較客觀，且不需依賴太多的資訊。



4.3 兩兩套合

在兩兩套合使用 60 組病例進行 leave one out 測試。共有 2441 組 ICG-ICG，2419 組 FA-FA，5356 組 ICG-FA，總共 10216 組兩兩套合。

	不使用血管強化	使用 AdaBoost 挑選強化影像	強化全部影像
ICG-ICG (%)	92.91	95.54	95.7
FA-FA (%)	100	100	100
ICG-FA (%)	86.13	92.14	92.49
總成功率(%)	91.03	94.82	95.04

表 4.1 ICG-ICG、FA-FA、ICG-FA 兩兩套合各別成功率、總成功率。

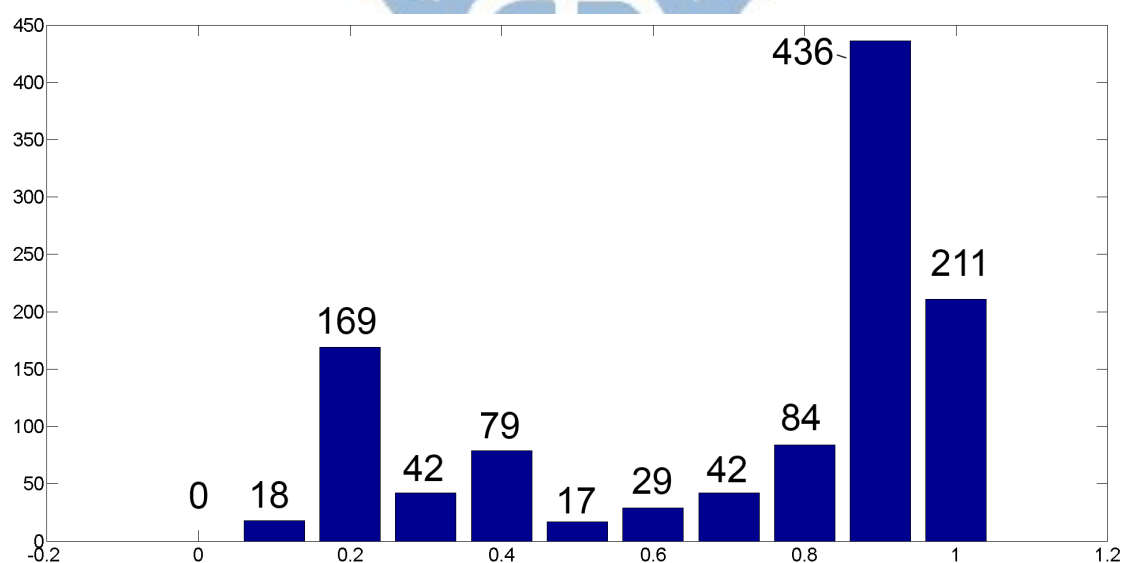


圖 4.3 AdaBoost 影像模糊 (0) 到清楚 (1) 分類結果。

使用 AdaBoost 挑選失敗率較高的可能原因是 groundtruth 不盡理想，不夠貼近真實的情況。

一張清楚的影像有可能因為過度強化，導致突顯出了一些不必要的細節。圖 4.5 展示一張原本清晰的血管，因過度強化反而增加病變區許多不必要的雜訊，導致使用強化後的影像反而會造成套合失敗。

圖 4.6 展示一張應該被強化的血管不清晰影像，由於影像中病變區域 gradient magnitude 值過大，被 AdaBoost 誤判為不需強化，因而使用原影像，導致套合失敗，綜合上述原因，需要一個更好的評估方式決定 groundtruth。

圖 4.3 展示 AdaBoost 對 1127 張影像評分清度結果，0 代表影像中血管模糊，需要強化，1 代表血管清晰，不需強化。圖 4.4 為 ROC，threshold 從 0 到 0.9，每次增加 0.1。當 threshold 為 0.6 有最佳 true positive rate 為 0.76，false positive rate 為 0.10。

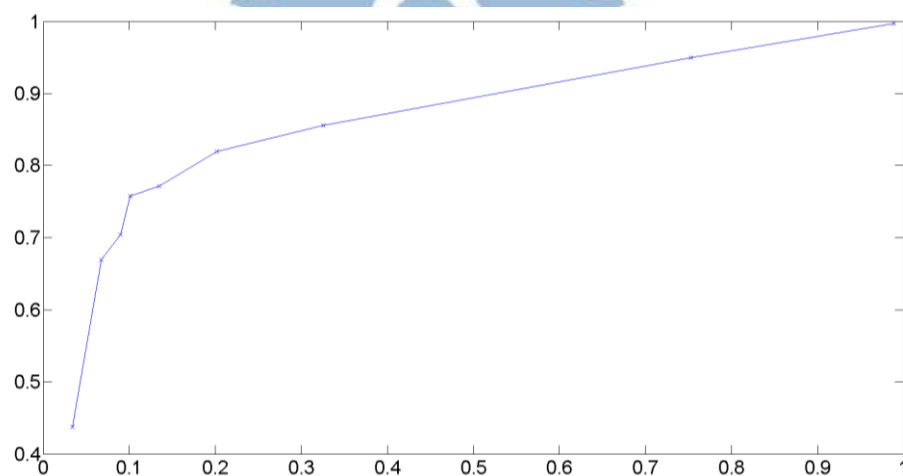


圖 4.4 AdaBoost 清晰度 ROC。

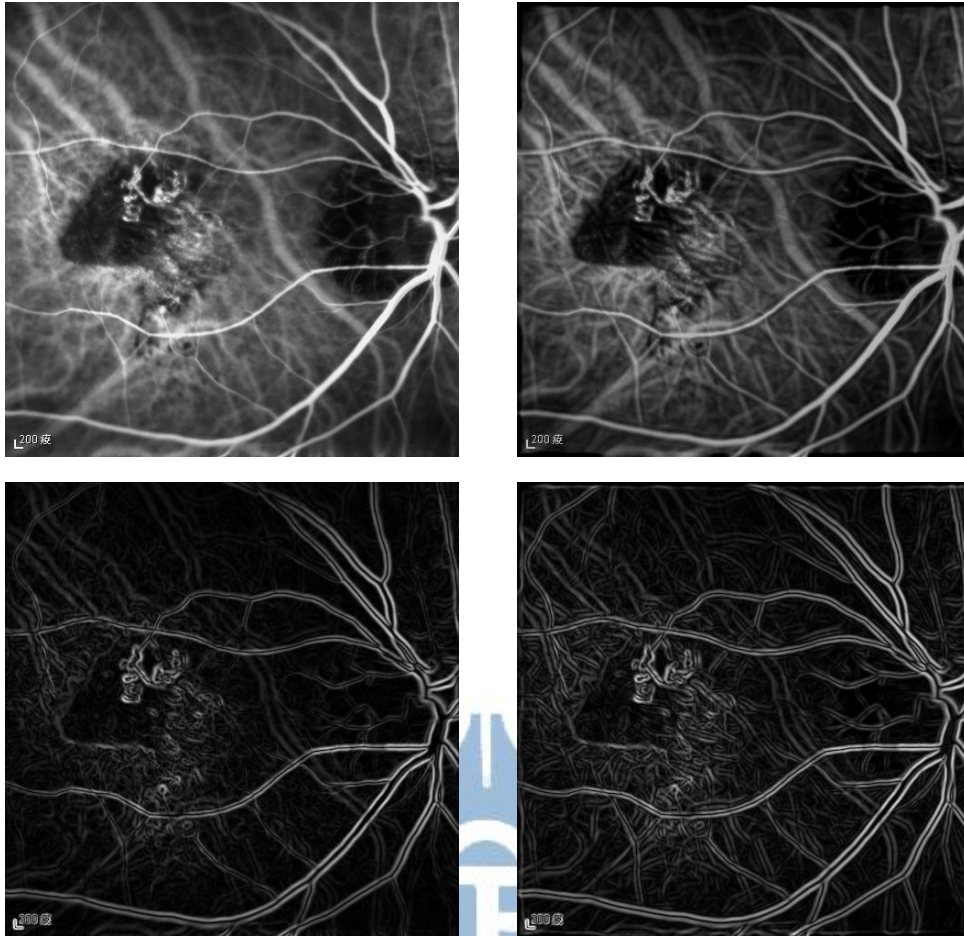


圖 4.5 過度強化導致套合失敗。左為原圖，右為強化圖。

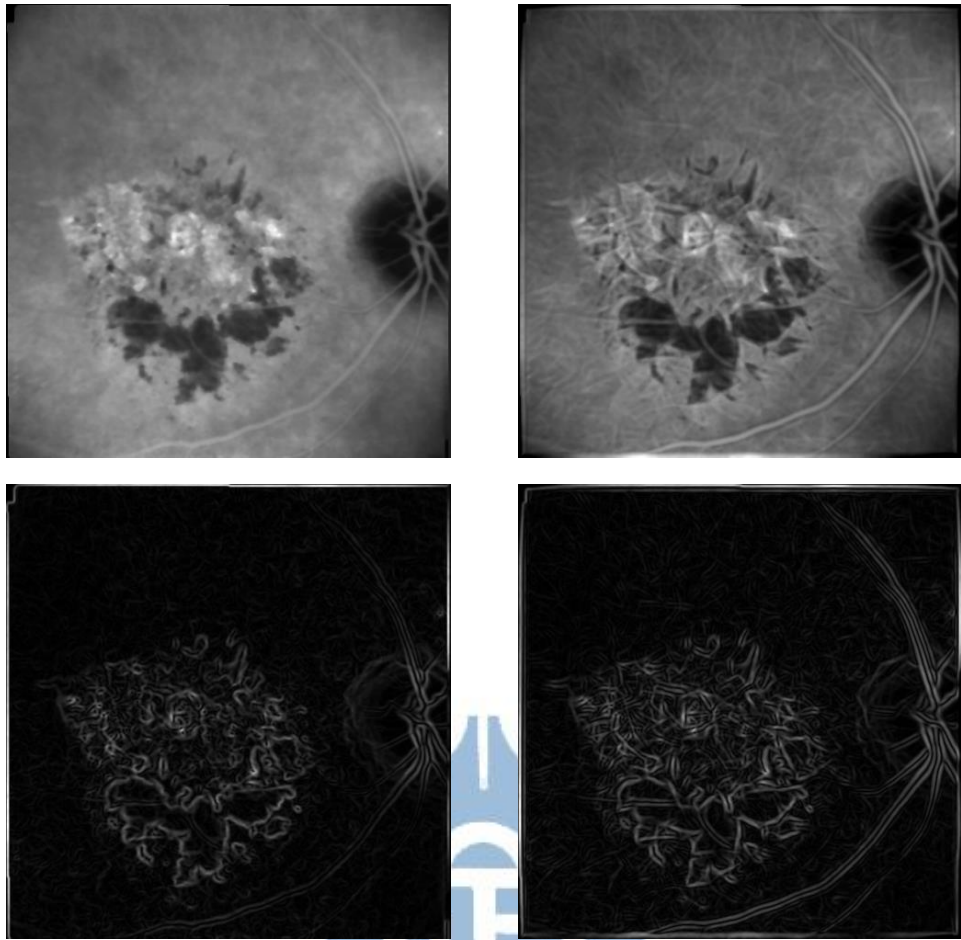


圖 4.6 沒有強化導致套合失敗。左為原圖，右為強化圖。

4.4 整體套合

整體套合是改良欣蒼學長所提出的方法[3]。欣蒼學長整體套合方法如下：

1. 先將原影像執行 LRV 血管分割，將血管分割結果作為輸入影像。
2. 隨機挑選三張影像，做兩兩套合，直到有三張影像通過一致性檢查，並建立這三張的可信任連線。
3. 之後每新增一張影像，將其產生的新連線做一致性檢查，判斷是否可以建立可信任連線。
4. 如果可以建立可信任連線則記錄之，並做整體套合。
5. 加入新影像，重複步驟 3。

本論文對欣蒼學長的整體套合更動以下兩點：

1. 血管分割 LRV 改成 Gabor 血管分割，並將分割圖強化到原影像。將強化影像作為輸入影像。因為 LRV 捨棄太多有用的背景資訊，因此將 Gabor 血管分隔強化到原影像上，而非直接使用 Gabor。
2. Generalized DB-ICP (GDB-ICP) 套合[18]改成 Edge-Driven DB-ICP 套合。因 GDB-ICP 無法應付血管前期晚期血管非線性的明暗變化。而 Edge-Driven 則可以妥善處理此問題。

整體套合測試將論文方法與論文方法去除部分步驟比較，其中去除步驟包含：血管強化與一致性檢查，來驗證這兩個步驟對於論文方法的重要性，測試皆使用相同的 60 組影像，不包含血管重影。執行結果分二個部分做討論，套合程式影像正確性（表 4.3）與套合成功率（表 4.2）。正確套合是指所有影像與基底影像血管位置一樣，如果有一張影像血管與基底影像血管產生偏移（圖 4.9 左下與右下），則視為不正確套合；所有影像皆無產生偏移則，視為正確套合（圖 4.12 左

下與右下)。套合成功率是被採納進整體套合的影像張數除影像總張數，不論其正確與否。表 4.4 為醫師判斷最後整體套合結果的合成影像的正確性，是否能用於觀察疾病。

圖 4.7－4.14 不使用一致性檢查，會產生為偏移的病歷，圖 4.15－4.21 不使用一致性檢查，會產生嚴重偏移的病歷。利用一致性檢查後兩組病歷皆可以正確套合。

成功率從原本 97.7%，提升到 98.7%。在 Intel Core i7-2600 CPU @ 3.4GHz 3.4GHz，4GB 記憶體的电腦執行一組整體套合，平均花費 316.6 秒 (5.28 分鐘) 在一組血管強化，2962 秒 (49.37 分鐘) 在一組整體套合。準確性 (Accuracy) 為 1.58 pixels。

總共 60 組病歷，共 1127 張 ICG 和 FA 影像，影像輸入順序為 ICG 先 FA 後。

	ED DB-ICP 整體套合	論文方法 不包含血管強化	論文方法 不包含一致性 檢查	論文方法
ICG (%)	99.6	97.3	100	98.1
FA (%)	100	98	100	99.3
ICG+FA (%)	99.8	97.7	100	98.7

表 4.2 套合成功率。計算方式為套合程式採納影像張數除影像總張數。

	ED DB-ICP 整體套合	論文方法 不包含血管強化	論文方法 不包含一致性 檢查	論文方法
正確套合(組)	10	59	4	60

表 4.3 所有測試組別最後結果在不同測試方法下正確與錯誤病歷組數。正確是指所有影像與基底影像血管一致，錯誤是指與基底影像血管產生偏差。

	x	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ghost Vessels		52	7								
Blurry pathological areas		46	9	4							
Blurry peripheries		31	13	11		2	1	1			
Blurry vessel boundaries		48	7	3		1					

表 4.4 所有測試組別，醫師判斷合成圖的正確性。x 代表不適用，級距從 0-9，
0 代表沒有觀察到此現象，9 代表此現象嚴重，因此不適合用於疾病觀察上。



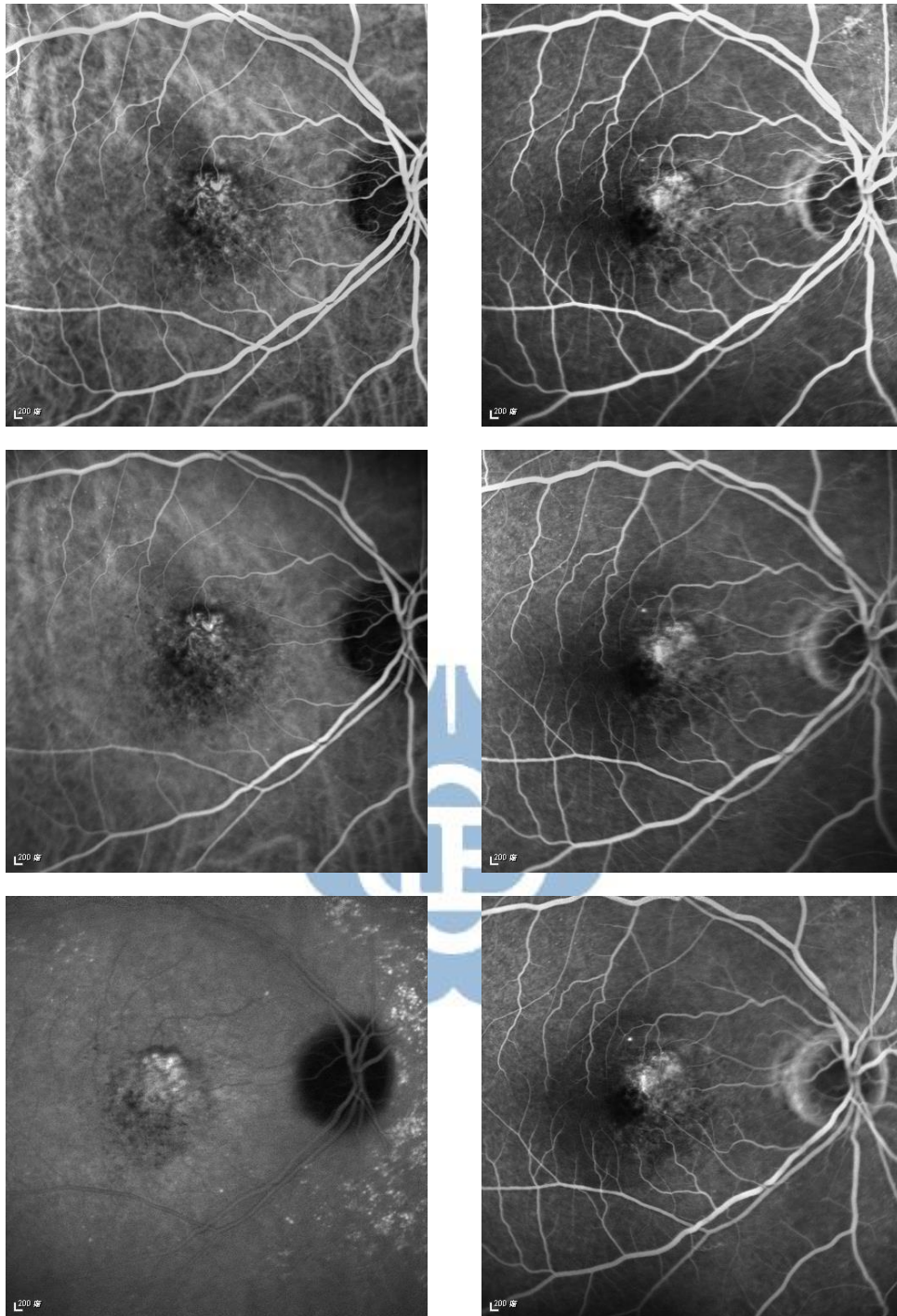


圖 4.7 病歷 CBPD952A2209_0101_14 原圖。左直列為 ICG，右直列為 FA。由上而下分別為前、中、晚期。

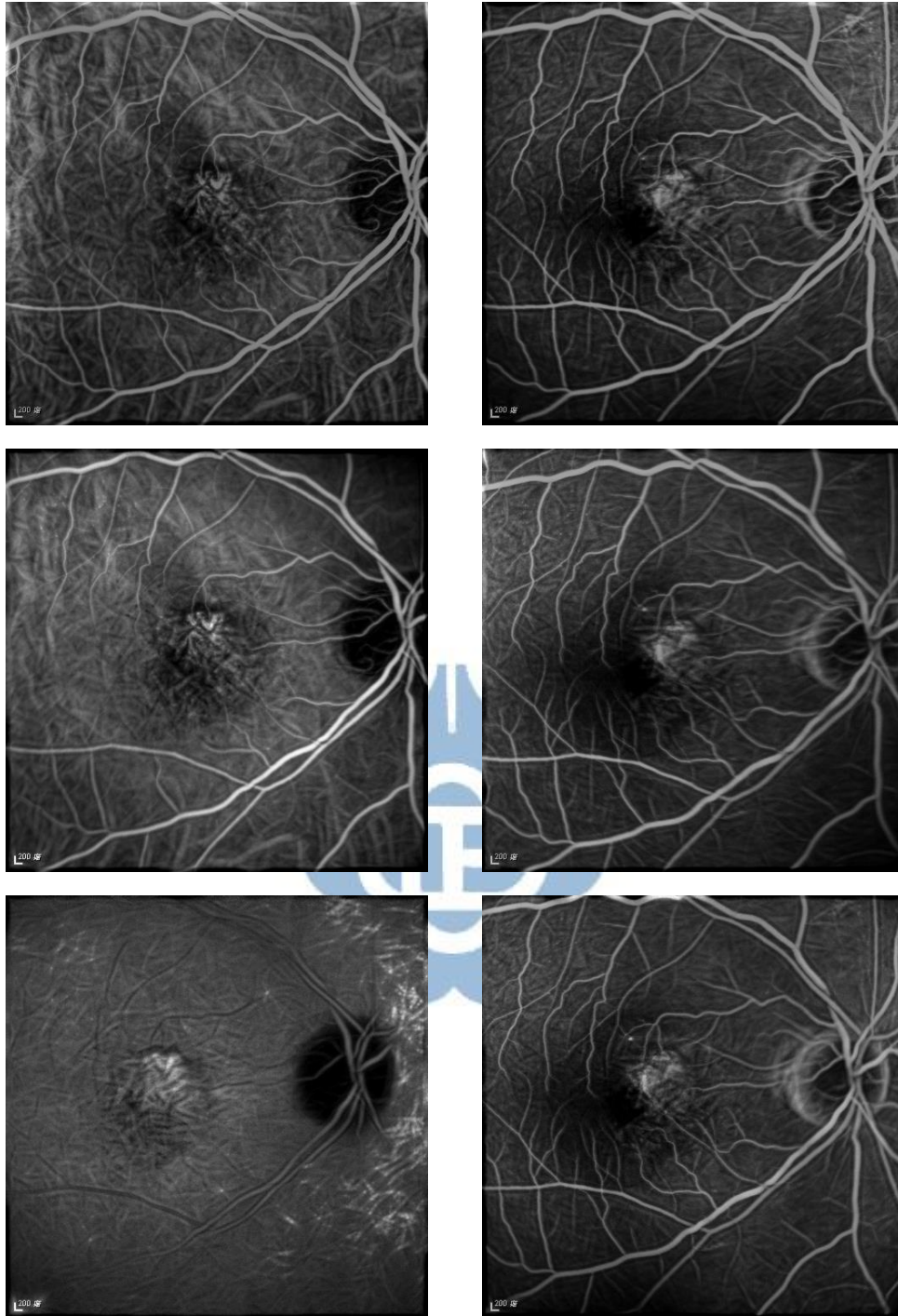


圖 4.8 病歷 CBPD952A2209_0101_14，血管強化圖。

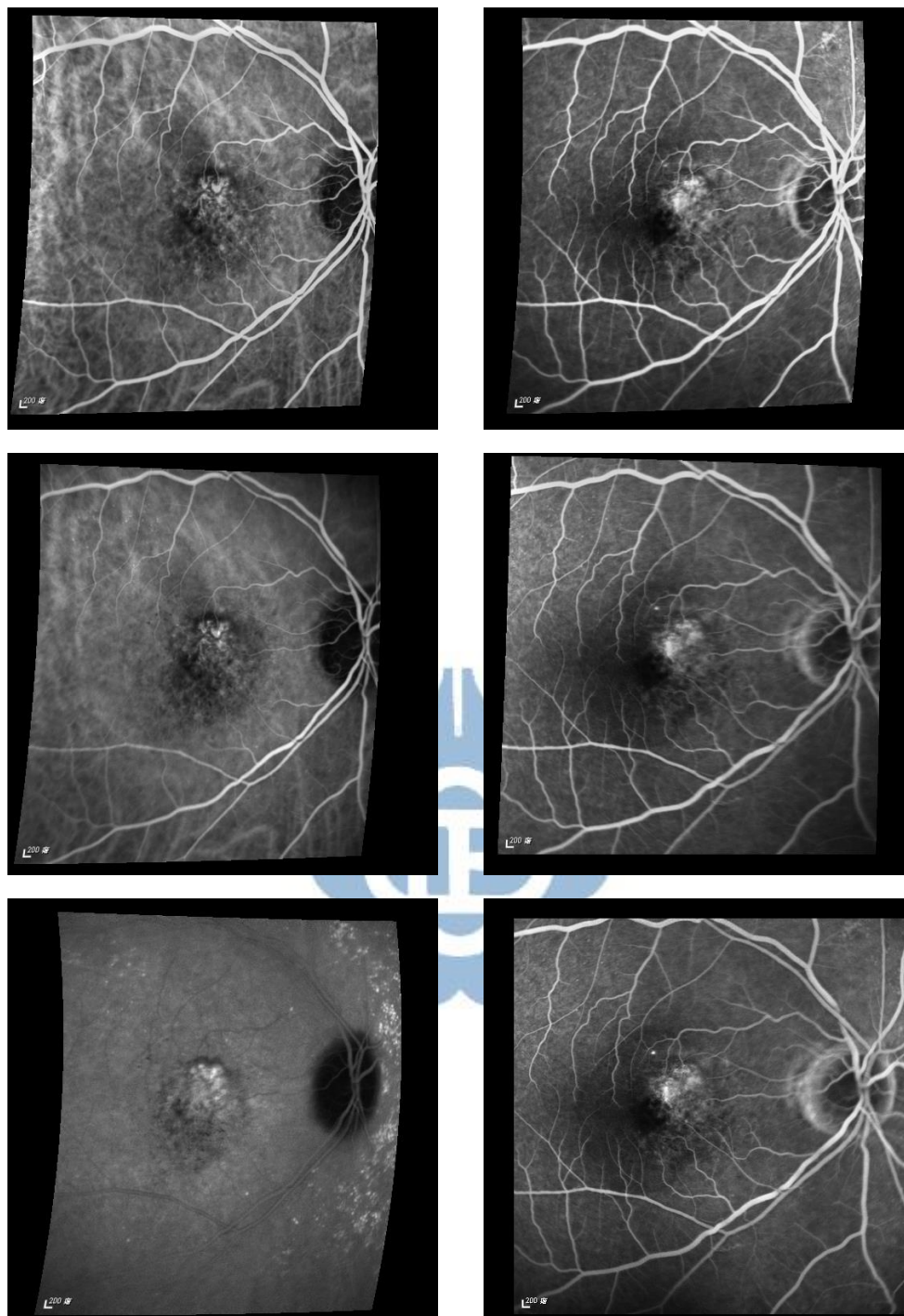


圖 4.9 病歷 CBPD952A2209_0101_14，不包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管產生微偏差。左直列為 ICG，右直列為 FA。

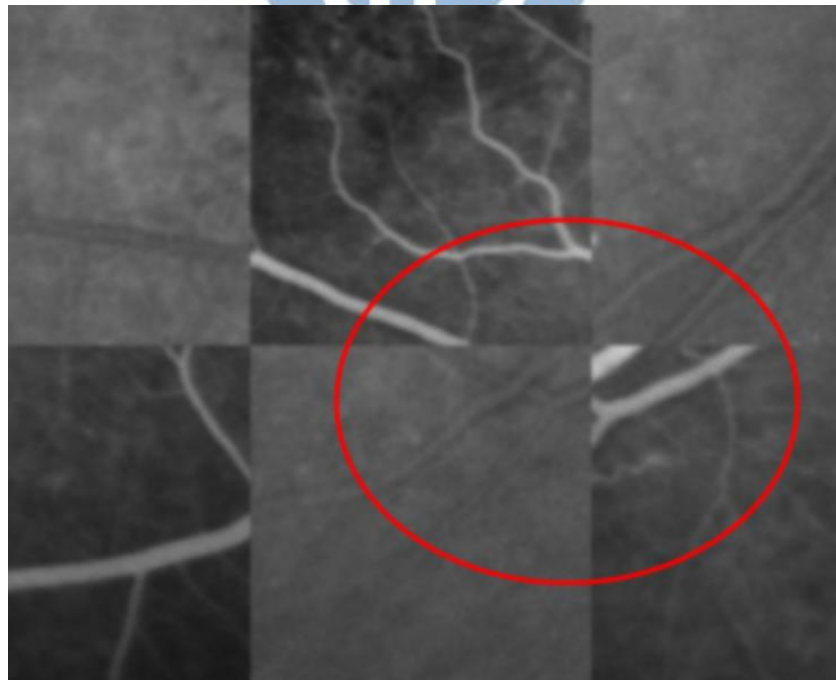
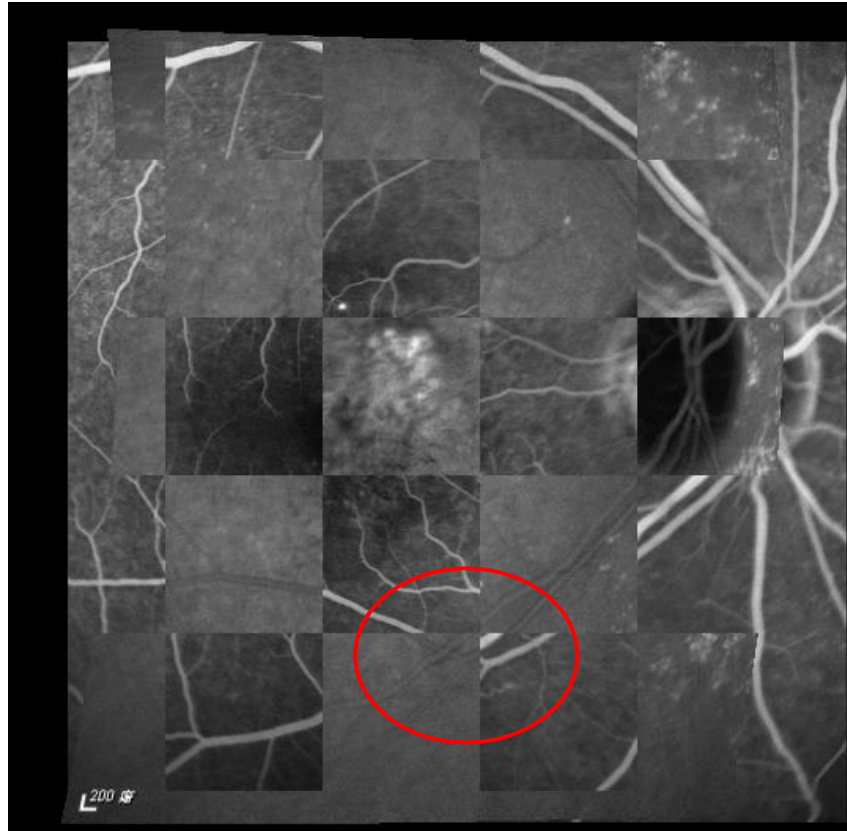


圖 4.10 不包含一致性ICG晚期（圖 4.9 左下）與FA 晚期（圖 4.9 右下）合成圖，
可見下方血管產生微偏移。

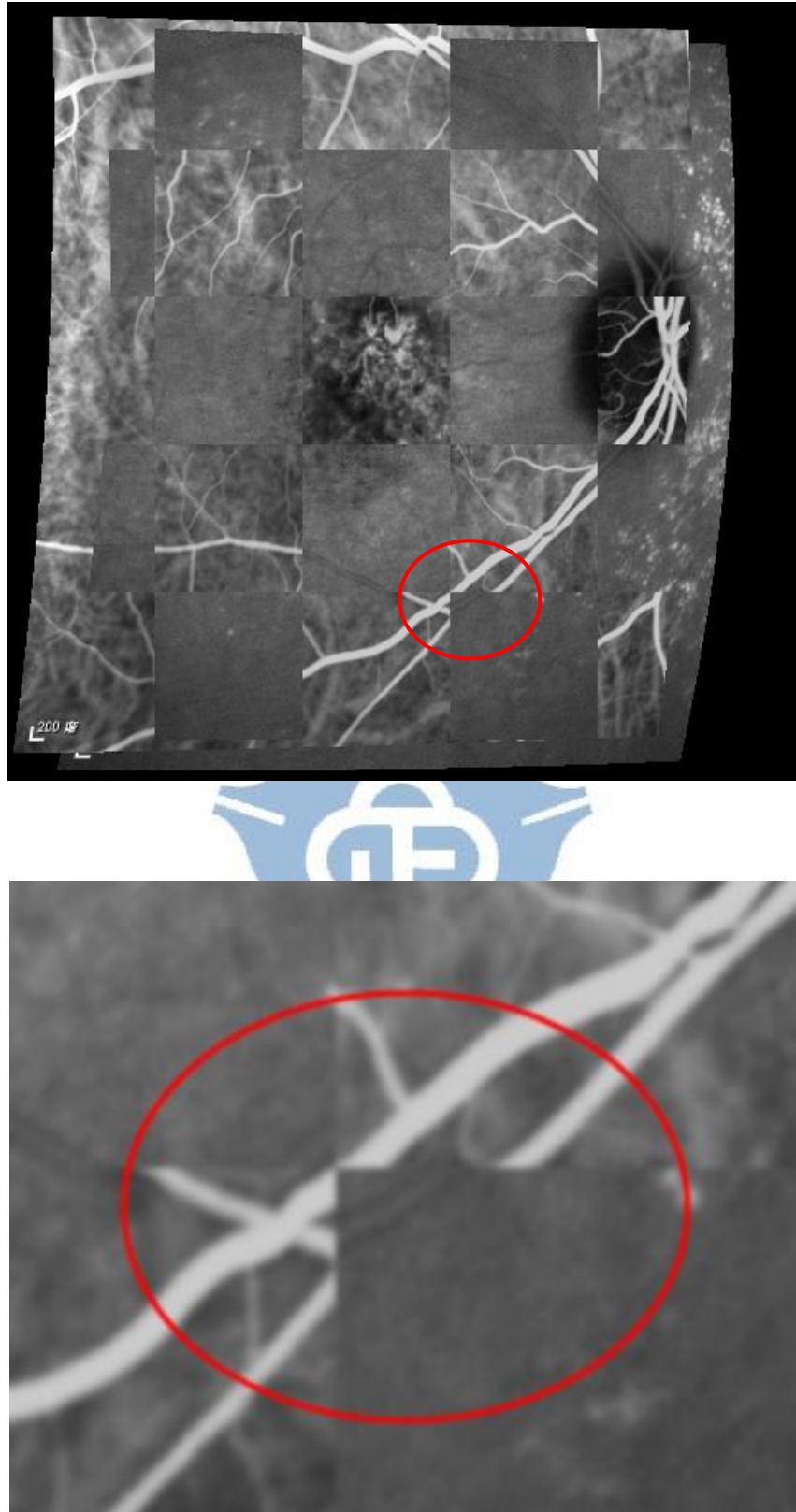


圖 4.11 不包含一致性 ICG 前期 (圖 4.9 左上) 與晚期 (圖 4.9 左下) 合成圖, 視盤 (optic disk) 與下方血管皆產生微偏移。

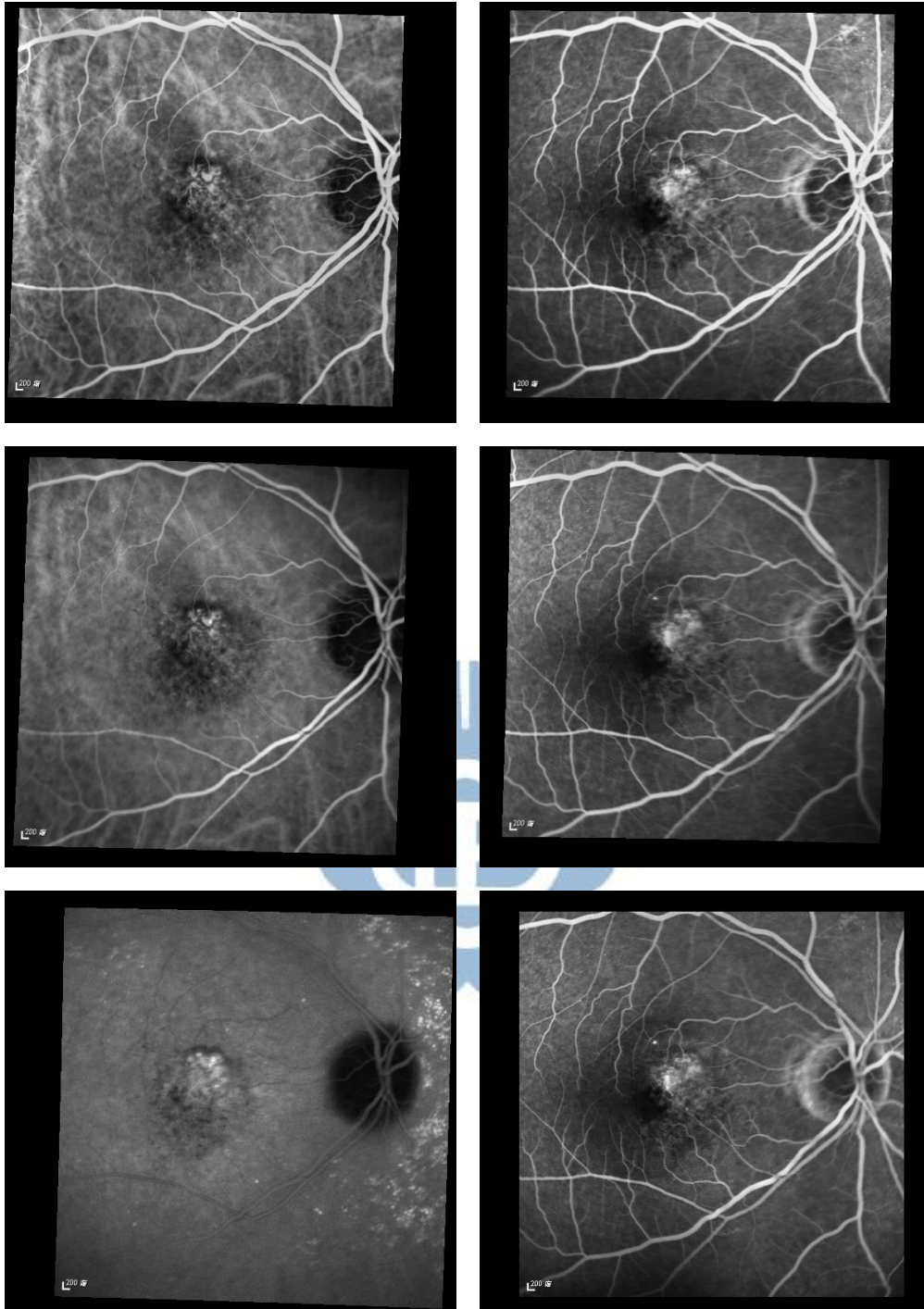


圖 4.12 病歷 CBPD952A2209_0101_14，包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管正確。左直列為 ICG，右直列為 FA。

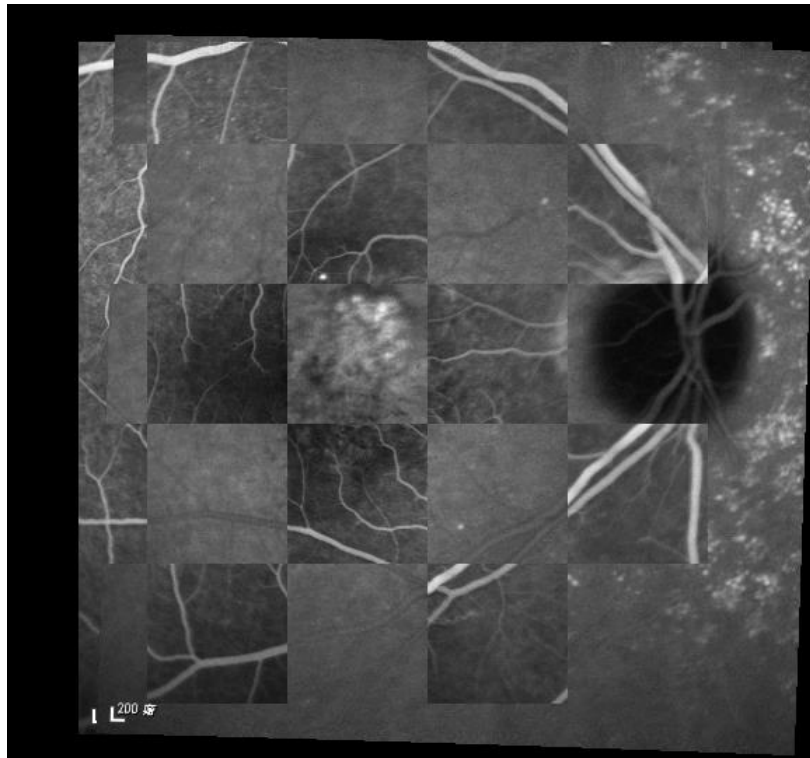


圖 4.13 包含一致性 ICG 晚期 (圖 4.12 左下) 與 FA 晚期 (圖 4.12 右下) 合成圖。

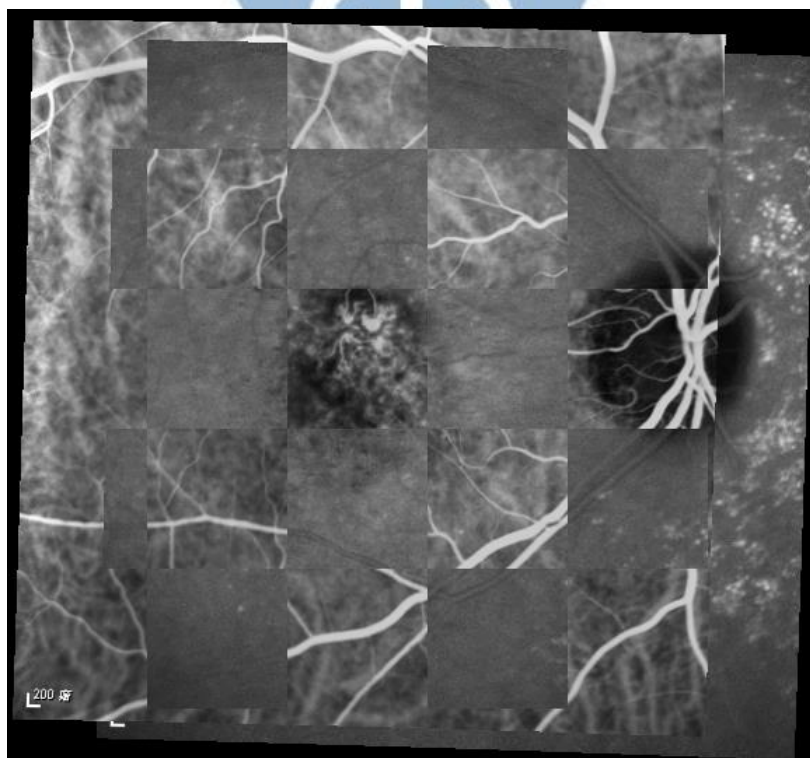


圖 4.14 包含一致性 ICG 前期 (圖 4.12 左上) 與晚期 (圖 4.12 左下) 合成圖。

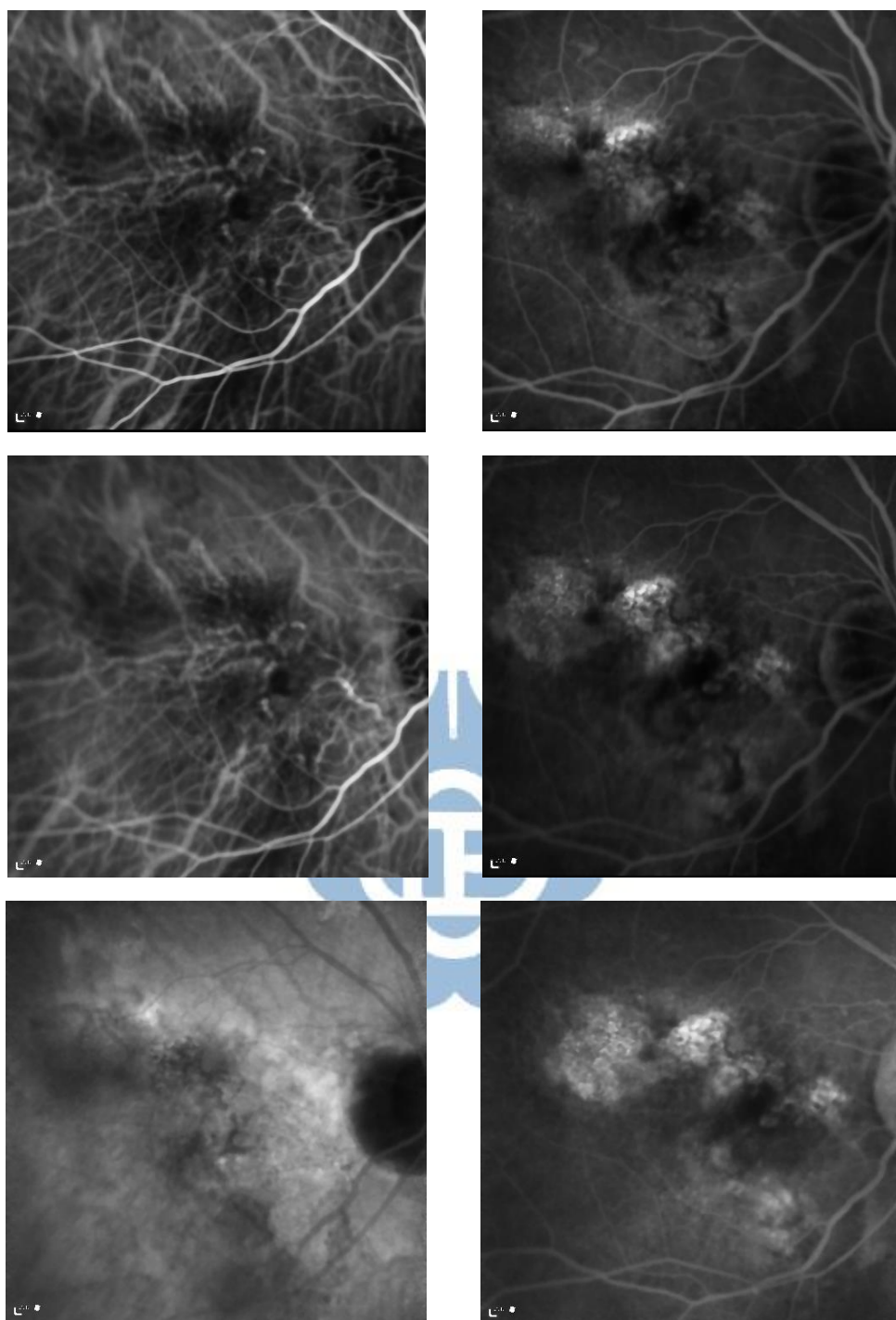


圖 4.15 病歷 CBPD952A2209_0121_03 原圖。左直列為 ICG，右直列為 FA。由上而下分別為前、中、晚期。

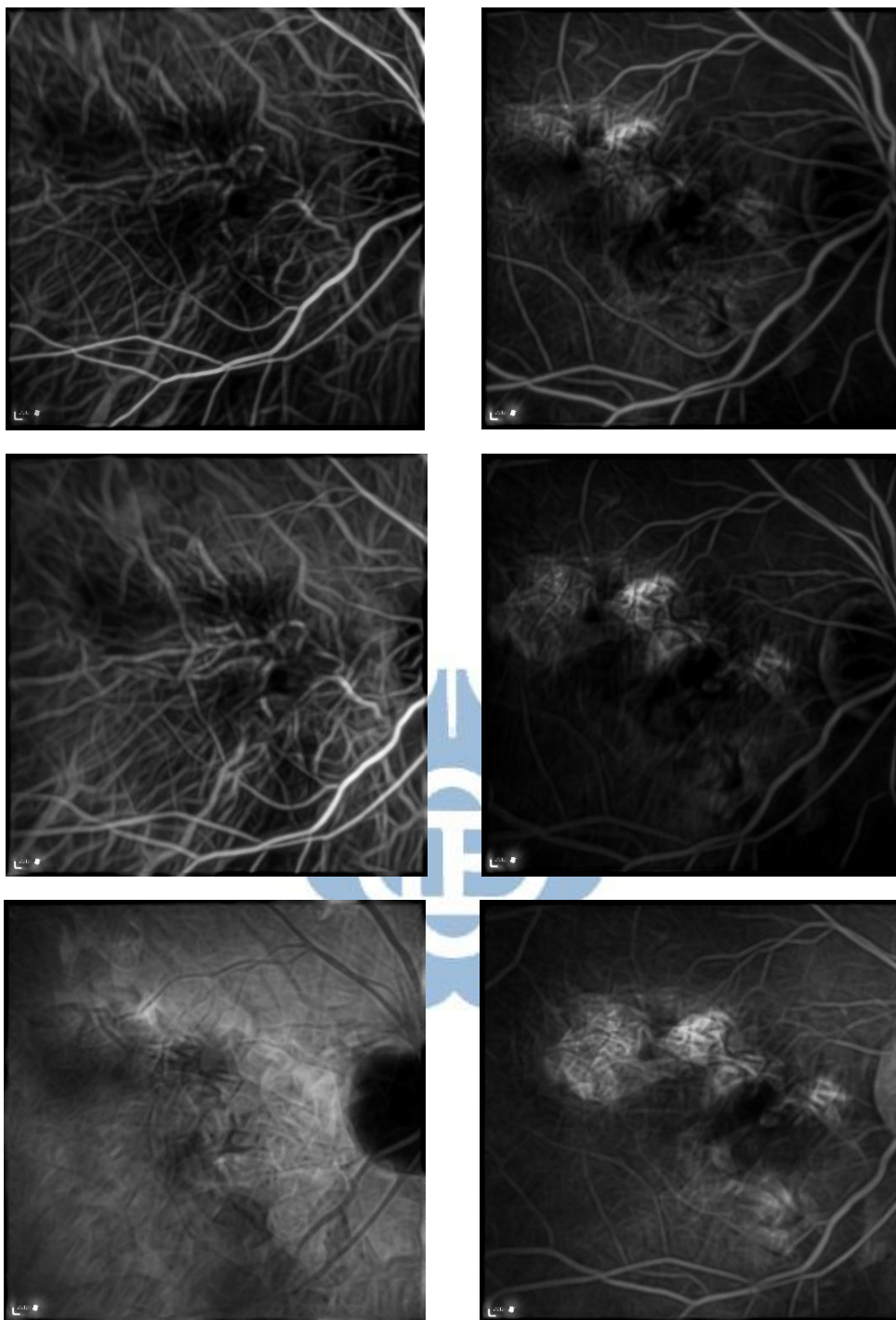


圖 4.16 病歷 CBPD952A2209_0121_03，血管強化圖。

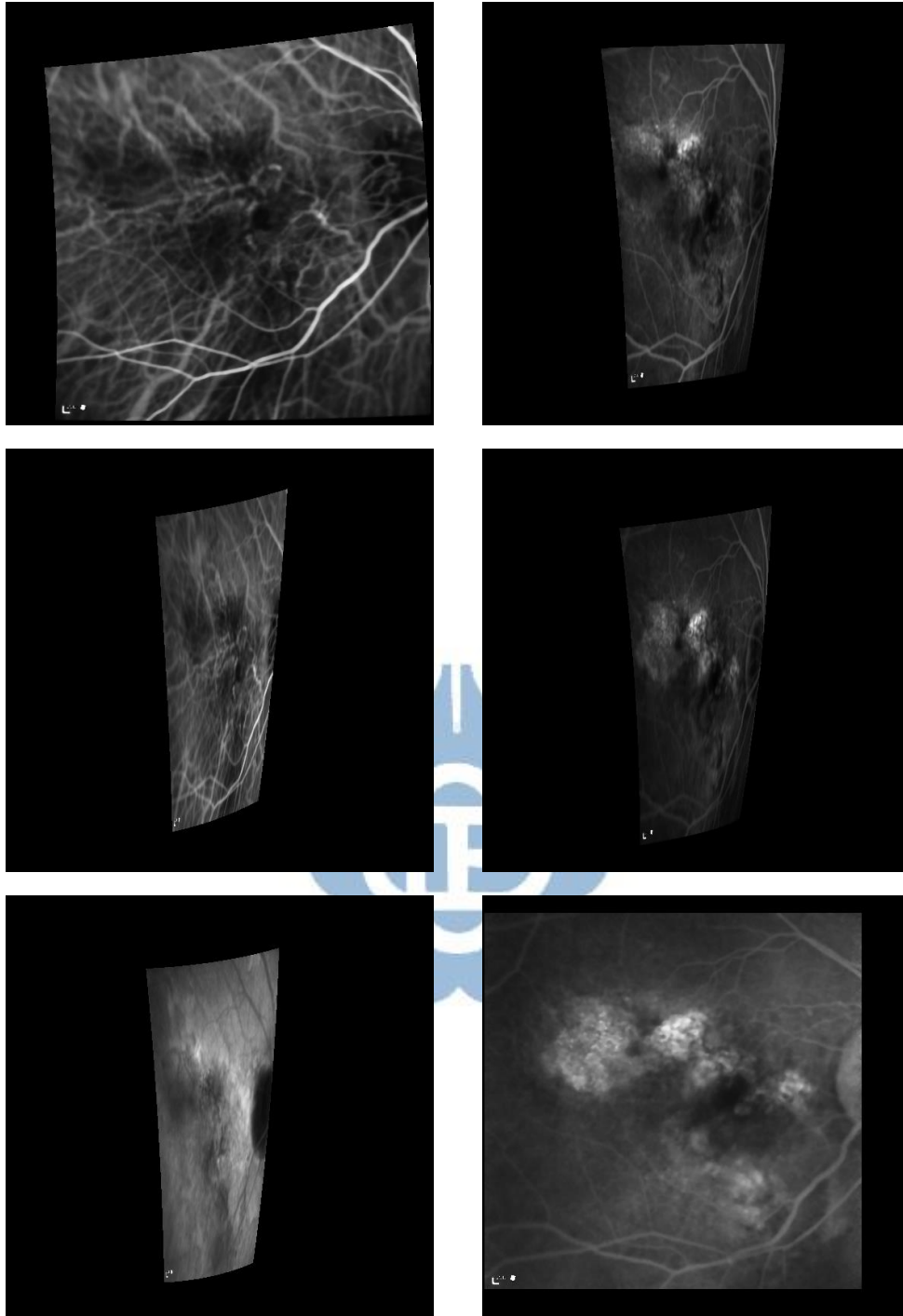


圖 4.17 病歷 CBPD952A2209_0121_03，不包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管產生嚴重偏差。左直列為 ICG，右直列為 FA。

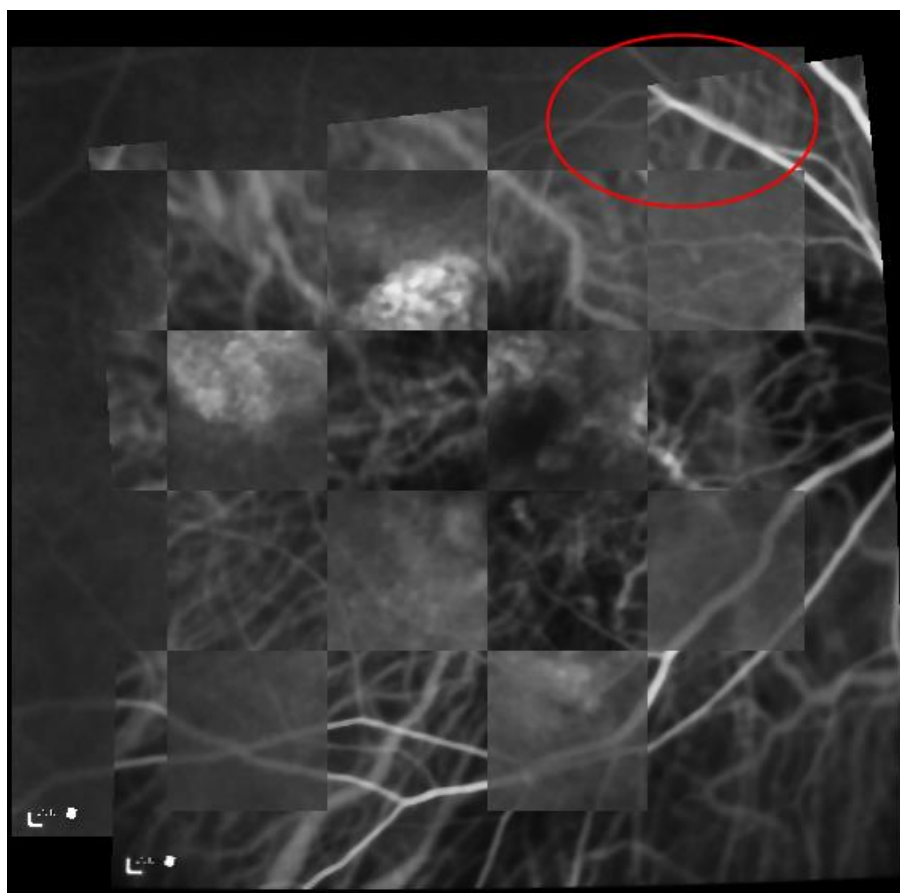


圖 4.18 ICG 前期(圖 4.17 左上)與基底圖合成圖。上方紅圈處產生微偏移。

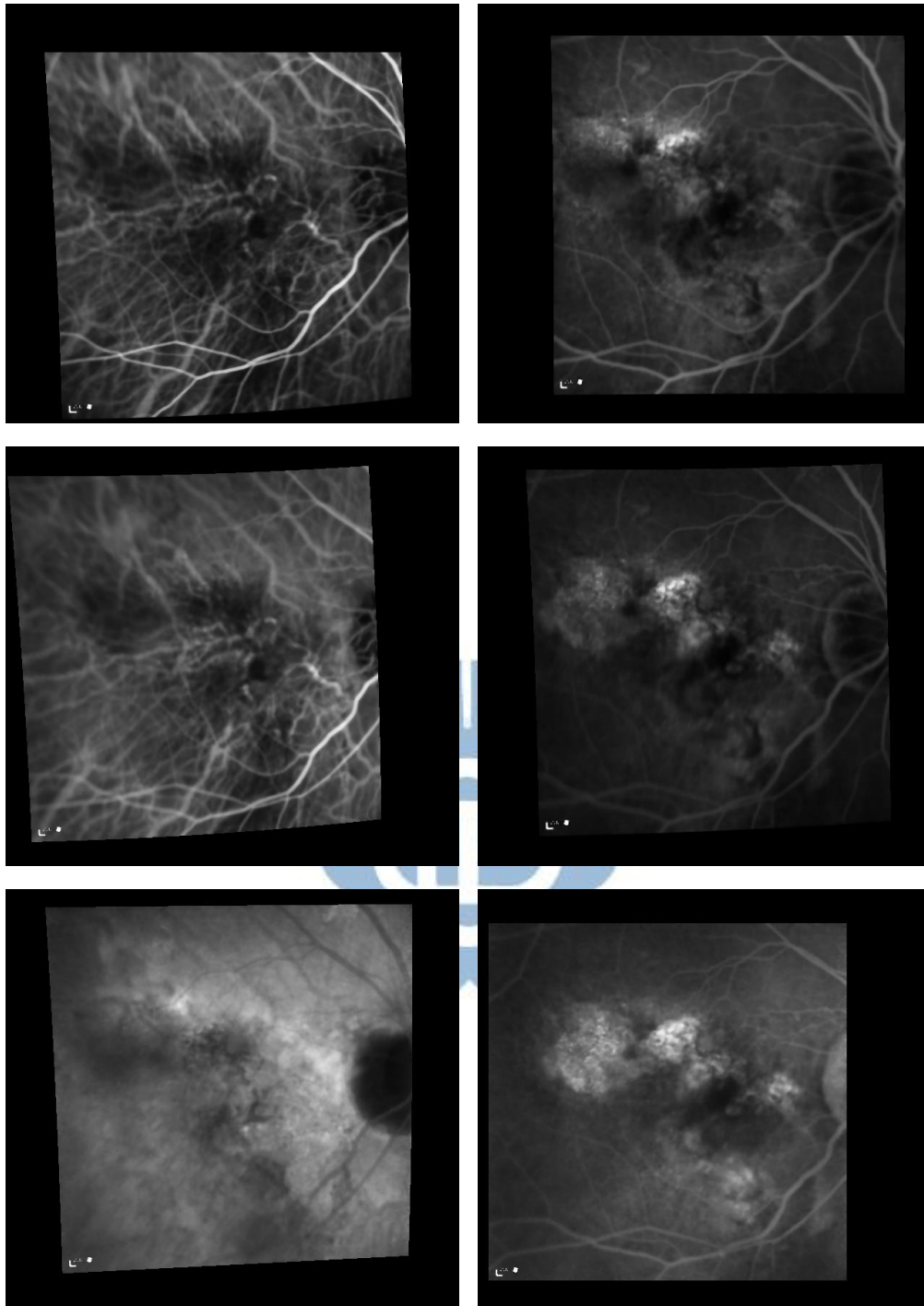


圖 4.19 病歷 CBPD952A2209_0121_03，包含一致性結果，與基底圖(右下) 血管正確。左直列為 ICG，右直列為 FA。

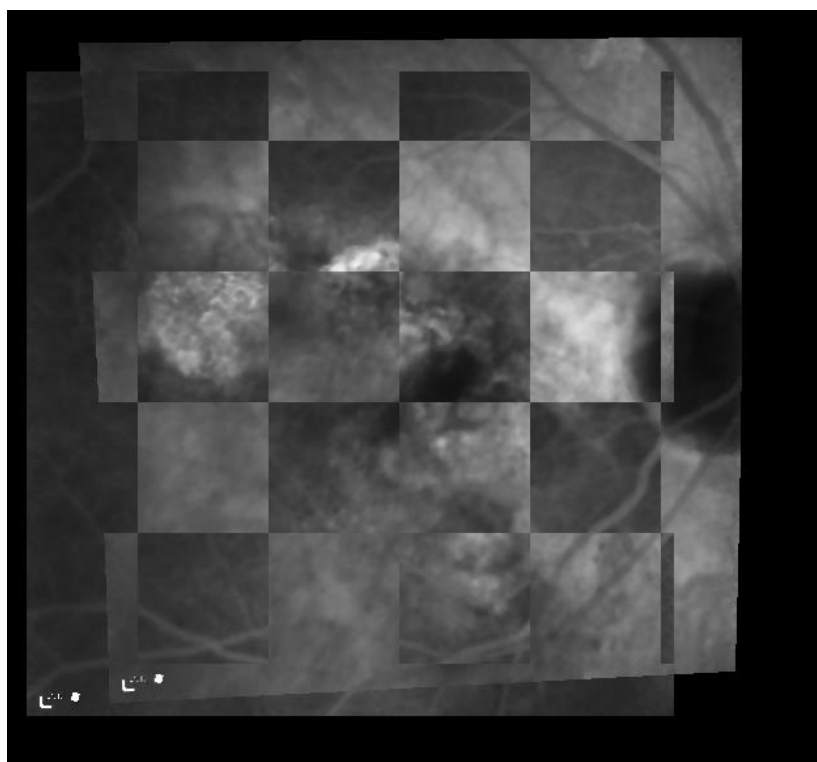


圖 4.20 包含一致性 ICG 晚期 (圖 4.19 左下) 與 FA 晚期 (圖 4.19 右下) 合成圖。

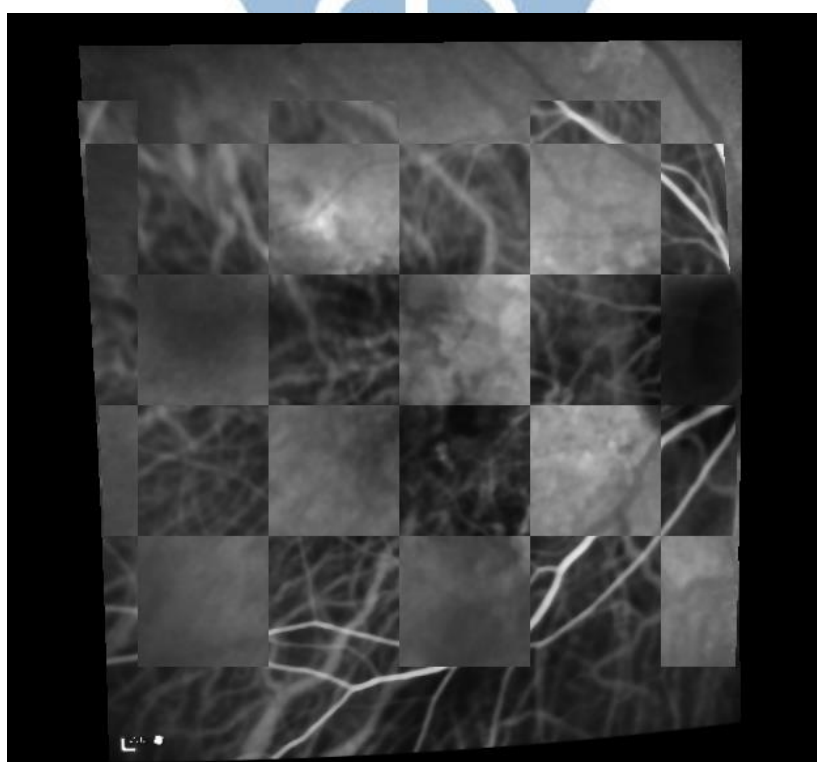


圖 4.21 包含一致性 ICG 前期 (圖 4.19 左上) 與晚期 (圖 4.19 左下) 合成圖。

Chapter 5

結論與展望

本論文提出一個可以自動判斷是否應用 Gabor wavelet 的強化血管技術，將兩兩套合從原本 91.03% 的成功率提高至 94.82% 左右。主要有二個步驟，判斷影像是否清楚及血管強化。利用 AdaBoost 判斷血管是否清晰可見，如果模糊不清，則進行血管強化，血管強化使用 Gabor wavelet 分割出血管結構，再將其分割結果強化至原影像上。本論文缺點在於 Groundtruth 的判別不夠精確，導致 AdaBoost 挑選出來的影像部分因病變區產生誤判，沒有強化到該強化的影像，因而無法再將成功率進一步提升。希望未來能找到一個比較好的清晰度判別方式決定影像品質的好壞，進一步將成功率提升至 95% 以上。



Chapter 6

附錄

6.1 簡易使用者手冊

- 輸入資料：

輸入資料為一組病人所擁有的 ICG 與 FA 影像，本論文輸入是以 ICG 先 FA 後的方式輸入。

執行方式：

- AdaBoost 評估：

adaboost.exe 功用：測試影像的強化係數

指令：adaboost.exe Gra(原影像之 gradient magnitude 影像的名稱前綴) .png(gradient magnitude 影像的副檔名) 1(編號)

輸出：prob.txt：一個需強化的係數(0-1)

使用方式(評估 img6.png，其 Gradient magnitude: Gra6.png)：

adaboost.exe Gra .png 6

- Gabor 血管強化：

VE_Gabor.exe 功用：Gabor 強化影像

指令：VE_Gabor.exe img(輸入影像名稱前綴) .png(輸入影像副檔名) 1(編號)

輸出：G_(輸入影像名稱前綴)(編號)(輸入影像副檔名)：強化影像圖檔

combine.exe 功用：將 Gabor 強化影像與原影像結合

指令：combine.exe img(輸入原影像名稱前綴) .png I(輸入 invert 影像名稱前綴) 1(編號)

輸出：final_en_(輸入原影像名稱前綴)(編號)(輸入影像副檔名)：結合強化與原影像的圖檔

Image_invert.exe 功用：將白血管轉成黑血管

指令：Image_invert.exe 轉換前影像名稱+副檔名(ex：img1.png) 轉換後影像名稱+副檔名(ex：I1.png)

- 血管強化正式使用方式(假設強化 img6.png，需先執行 AdaBoost 取得 prob.txt 或自行設定強化係數)：

VE_Gabor.exe img .png 6

Image_invert.exe img6.png I6.png

VE_Gabor.exe I .png 6

combine.exe img .png I 6

- 整體套合：

generate_simple_mask_images.exe 功用：製造所有轉換影像 mask 降低

joint_images.exe 自動切割效果

指令：generate_simple_mask_images.exe *.jpg

特別動作：首先執行指令

將指令所產生檔案放入名稱為 mask 的資料夾

joint_images.exe 功用：製造所有轉換影像到基準影像上

指令：joint_images.exe image_joint.txt(此為 ourmethod 固定輸出)

-mask_path ./mask

ourmethod.exe 功用：製造所有轉換影像到基準影像上的轉換矩陣

指令：ourmethod.exe en(輸入影像名稱前綴) 1(起始編號從 1 開始) 4(結束編號) .png(輸入影像名稱副檔名) img(最後輸入影像參考名稱前綴) .jpg(最後輸入影像參考名稱副檔名) (-t 數字)(可修改論文參數所用平均值) (-m 數字)(可修改論文參數所用比例值)

corres.exe 功用：建立整體套合後對應點關係

指令：corres.exe 轉換影像名稱前綴+編號(ex:rsp1) 基準影像名稱前綴+編號(ex:rsp2) joint_init.txt(ourmethod.exe 固定輸出)

features_for_registration.exe 功用：建立單張影像特徵點應用在 corres.exe 上
指令：features_for_registration.exe 轉換影像名稱前綴+編號+副檔名
(ex:rsp1.png) 轉換影像名稱前綴+編號(ex:rsp1 與前面相同編號) -nops(去除最邊邊) -debug(產生特徵點)

eddbicp.exe 功用：套合程式

- 整體套合輸出：

joint_init.txt 功用：corres.exe 會使用到 ourmethod 產生的整體轉換中一個

accuracym.txt 功用：紀錄 ourmethod 所用到的兩兩套合個別誤差

checkm.txt 功用：紀錄 ourmethod 通過檢查過的連線

jointm.txt 功用：紀錄 ourmethod 經由整體套合連線

time.txt 功用：紀錄 ourmethod 執行時間 需使用 echo %date% %TIME% >> time.txt

- 整體套合正式使用方式

ourmethod.exe final_en_img 1 4 .png img .jpg

joint_images.exe image_joint.txt -mask_path ./mask

參考文獻

- [1] J.V.B. Soares, J.J.G. Leandro, R.M. Cesar, H.F. Jelinek and M.J. Cree. Retinal Vessel segmentation using the 2-D Gabor wavelet and supervised classification. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 25(9):1214-1222, sep. 2006.
- [2] Chia-Ling Tsai, Chun-Yi Li, Gehua Yang, and Kai-Shung Lin. The edge-driven dual-bootstrap iterative closest point algorithm for registration of multimodal fluorescein angiogram sequence. Medical Imaging, IEEE Transactions on, 29(3):636-649, mar. 2010.
- [3] Xin-Chang Wu and Wei-Yang Lin. An end-to-end robust joint registration system for Indocyanine Green and Fluorescein Angiograms. 2012.
- [4] Poli, Riccardo and Valli, Guido. An algorithm for real-time vessel enhancement and detection. Computer methods and programs in Biomedicine, 52(1):1-22, 1997.
- [5] Eiho, Sigeru and Qian, Ying. Detection of coronary artery tree using morphological operator. Computers in Cardiology 1997, 525-528, 1997.
- [6] Frangi, Alejandro F and Niessen, Wiro J and Vincken, Koen L and Viergever, Max A. Multiscale vessel enhancement filtering. Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI'98, 1496:130-137, 1998.
- [7] Fleming, Alan D and Philip, Sam and Goatman, Keith A and Sharp, Peter F and Olson, John A. Medical engineering & physics, 34(7):849-859, 2012.
- [8] Fleming, Alan D and Philip, Sam and Goatman, Keith A and Olson, John A and Sharp, Peter F. Automated assessment of diabetic retinal image quality based on clarity and field definition. Investigative ophthalmology & visual science, 47(3):1120-1125, 2006.

- [9] Can, Ali and Shen, Hong and Turner, James N and Tanenbaum, Howard L and Roysam, Badrinath. Rapid automated tracing and feature extraction from retinal fundus images using direct exploratory algorithms. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 3(2):125-138, 1999.
- [10] Chutatape, O and Zheng, Liu and Krishnan, SM. Retinal blood vessel detection and tracking by matched Gaussian and Kalman filters. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 1998. *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE*, 6:3144-3149, 1998.
- [11] Chaudhuri, Subhasis and Chatterjee, Shankar and Katz, Norman and Nelson, Mark and Goldbaum, Michael. Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 8(3):263-269, 1989.
- [12] Hoover, Adam and Kouznetsova, Valentina and Goldbaum, Michael. Locating blood vessels in retinal images by piecewise threshold probing of a matched filter response. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*. 19(3):203-210, 2000.
- [13] Sofka, Michal and Stewart, Charles V. Retinal vessel centerline extraction using multiscale matched filters, confidence and edge measures. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 25(12):1531-1546, 2006.
- [14] Freund, Yoav and Schapire, Robert E. A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting. *Computational learning theory*, 23-37, 1995.
- [15] Paul Viola and Michael J. Jones. Robust Real-Time Face Detection. *International journal of computer vision*, 57(2):137-154, 2004.
- [16] Domingo, Carlos and Watanabe, Osamu. MadaBoost: A modification of AdaBoost. *COLT*, 180-189, 2000.

- [17] Arneodo, A and Decoster, NGRS and Roux, SG. A wavelet-based method for multifractal image analysis. I. Methodology and test applications on isotropic and anisotropic random rough surfaces. The European Physical Journal B-Condensed Matter and Complex Systems, 15(3):567-600, 2000.
- [18] Yang, Gehua and Stewart, Charles V and Sofka, Michal and Tsai, Chia-Ling. Registration of challenging image pairs: Initialization, estimation, and decision. Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on, 29(11):1973-1989, 2007.

