



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTADE DE INFORMÁTICA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO INGENIERÍA INFORMÁTICA

MENCIÓN EN COMPUTACIÓN

Detección y segmentación de quistes multiescala

Autor: José Carlos Estévez Leret

Tutor: Jorge Novo Buján

Tutor: Manuel Francisco González Penedo

A Coruña, 11 de septiembre de 2019

Especificación

Título: Detección y segmentación de quistes multiescala

Clase:

Autor: José Carlos Estévez Leret

Director: Jorge Novo Buján

Tribunal:

Fecha de lectura:

Calificación:

"because one who knows not how to seek will never find ..." Umberto Eco, Foucault's Pendulum

Agradecimientos

A mis padres, José Luis y Mari Carmen, por su apoyo incondicional.

Resumen

Como resultado del desarrollo de nuevas técnicas para analizar y explorar las diferentes estructuras anatómicas, actualmente se dispone de una incesante cantidad de datos sobre detalles y funcionalidades del cuerpo humano. Para diversas aplicaciones como diagnósticos o planificaciones de cirugía, detectar las estructuras patológicas es fundamental.

Existen diferentes patologías oculares como edema macular, coriorretinopatía serosa central, membrana epirretinal, tracción vitreomacular, retinitis pigmentosa, retinopatía por cloroquina, siendo las más peligrosas aquella que no causan ningún signo ni síntoma en el paciente. El edema macular no causa ningun síntoma hasta una fase avanzada de la enfermedad y se caracteriza por causar quistes (áreas llenas de líquido) en la mácula . Es una consecuencia de la retinopatía diabética, complicación que sufren los enfermos de diabetes y que sucede cuando se dañan los vasos sanguíneos de la retina causando deficiencia visual. El paciente nota la pérdida de visión cuando la enfermedad ha avanzado, por lo que un diagnóstico tardío es peligroso. Para la detección de las estructuras quísticas se analizan imágenes OCT(Tomografía Coherencia Óptica). OCT es una técnica óptica no invasiva relativamente novedosa que se aplica en medicina y proporciona imágenes de la estructura interna de los objetos semitransparentes.

Esta técnica es de gran importancia no solo para la oftalmología sino también para cardiología, neurología, dermatología, biología del desarrollo, etc. En la detección de quistes, OCT ofrece información del tamaño, localización y volumen del quiste y capas de la retina afectadas. Para la detección de los síntomas es necesario desarrollar algoritmos que analicen la información proveniente de OCT.

Actualmente numerosas investigaciones se están realizando para facilitar a los espe-

cialistas la identificación y diagnóstico. Los estudios médicos muestran que el pronóstico para los pacientes puede ser hecho basado en la localización del quiste y el cálculo del volumen del líquido cistoide. Este problema indujo la motivación para desarrollar una metodología asistida por computador dedicada a detección automática de quistes. Existen similares soluciones en la literatura, pero no son completamente eficientes y universales. En este proyecto vamos a desarrollar una metodología basada en matrices hessianas usando las características locales de la imagen para la detección de las estructuras quísticas.

Palabras clave

Segmentación, log, matriz hessiana, autovalores, histéresis, diagrama correlación, diagrama Bland-Altman.

Índice general

| | |
|--|-----------|
| 1. Enfermedad ocular diabética | 1 |
| 1.1. Retinopatía diabética | 2 |
| 1.1.1. Fases | 3 |
| 1.1.2. Edema macular diabético | 3 |
| 1.1.3. Edad de riesgo | 4 |
| 1.1.4. Síntomas | 4 |
| 1.1.5. Diagnóstico | 5 |
| 2. Clasificación de la forma de la superficie | 7 |
| 2.1. Introducción | 7 |
| 2.2. Representación: sistemas de coordenadas de 1º orden | 8 |
| 2.3. Representación: sistemas de coordenadas de 2º orden | 9 |
| 2.4. Matriz hessiana y eigenvalues | 10 |
| 2.5. Sistemas de detección de curvas | 11 |
| 2.5.1. Descripción de los algoritmos | 13 |
| 3. Metodología | 21 |
| 3.1. Visión general del algoritmo | 21 |
| 3.2. Preprocesado | 22 |
| 3.3. Detección Automática de Quistes | 44 |
| 4. Discusión y conclusión | 59 |
| 4.0.1. Conclusión | 65 |

| | |
|-----------------------|-----------|
| A. Título | 67 |
| A.1. Título | 67 |

Índice de figuras

| | |
|--|----|
| 1.1. Partes del globo ocular | 2 |
| 1.2. Partes del globo ocular | 2 |
| 2.1. Diversas formas en un objeto | 8 |
| 2.2. Coordenadas esféricas | 9 |
| 2.3. Curvatura normal | 10 |
| 2.4. Imagen objetivo | 15 |
| 2.5. Renderización 3D | 16 |
| 2.6. Resultado shape index | 16 |
| 2.7. Curvedness | 17 |
| 3.1. Capas de la retina | 21 |
| 3.2. Capa ILM y RPE en imagen 1 | 23 |
| 3.3. Recorte en imagen 1 | 24 |
| 3.6. Gauss signal | 26 |
| 3.7. Gauss signal 1º derivate | 27 |
| 3.8. LoG 1D | 28 |
| 3.9. Imagen 19 | 30 |
| 3.10. Ground truth imagen 19 | 31 |
| 3.11. Enumeración imagen 1 | 42 |
| 3.12. Criterio relajado curvedness y shape index Paciente 1 | 46 |
| 3.13. Criterio relajado central adaptive medialness Paciente 1 | 46 |
| 3.14. Criterio relajado curvedness y shape index Paciente 4 | 46 |

| | |
|---|----|
| 3.15. Criterio relajado entral adaptive medialness Paciente 4 | 47 |
| 3.16. Criterio estricto curvedness y shape index Paciente 1 | 47 |
| 3.17. Criterio estricto central adaptive medialness Paciente 1 | 47 |
| 3.18. Criterio estricto curvedness y shape index Paciente 4 | 48 |
| 3.19. Criterio estricto central adaptive medialness Paciente 4 | 48 |
| 3.20. Criterio estricto central adaptive medialness Paciente 2 | 48 |
| 3.21. Criterio realajado central adaptive medialness Paciente 2 | 49 |
| 3.22. Coeficiente Jaccard | 55 |
| 4.1. Volumen Pequeño | 61 |
| 4.2. Bland-Altman Volumen Mediano | 62 |
| 4.3. Bland-Altman Volumen Grande | 62 |
| 4.4. Correlación Volumen | 63 |
| 4.5. Correlación Volumen | 64 |
| 4.6. Correlación Volumen Grande | 64 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| 2.1. Gaussian y Mean values | 13 |
| 2.2. Shape index range | 14 |
| 3.1. Predicted area 2444 | 40 |
| 3.2. Predicted area 2444 | 41 |
| 3.3. Predicted area 274 | 41 |
| 4.1. Estadísticas Murphy | 59 |
| 4.2. Estadísticas Krissian | 60 |
| 4.3. Estadísticas Combinación | 60 |

Capítulo 1

Enfermedad ocular diabética

La enfermedad ocular diabética se refiere a un grupo de problemas oculares que las personas con diabetes pueden enfrentar como una complicación de la diabetes. Las personas con diabetes corren el riesgo de sufrir retinopatía diabética, cataratas y glaucoma. La enfermedad ocular diabética puede afectar muchas partes del ojo, incluida la retina, la mácula, el cristalino y el nervio óptico.

Existen varios tipos de enfermedades oculares diabéticas:

- Retinopatía diabética: Afecta los vasos sanguíneos en el tejido sensible a la luz llamado retina que recubre la parte posterior del ojo. Es la causa más común de pérdida de visión entre las personas con diabetes y la principal causa de deterioro de la visión y ceguera entre los adultos en edad de trabajar.
- Edema macular diabético: Como consecuencia de la retinopatía diabética, el DME se hincha en un área de la retina llamada mácula.
- Cataratas: Es una opacidad de la lente del ojo. Los adultos con diabetes tienen de 2 a 5 veces más probabilidades que los que no tienen diabetes de desarrollar cataratas. La catarata también tiende a desarrollarse a una edad más temprana en personas con diabetes.
- Glaucoma: Es un grupo de enfermedades que dañan el nervio óptico del ojo: el haz de fibras nerviosas que conecta el ojo con el cerebro. Algunos tipos de glaucoma

están asociados con presión elevada dentro del ojo. En los adultos, la diabetes casi duplica el riesgo de glaucoma.

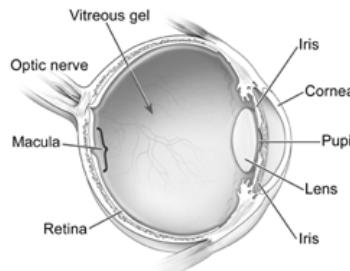


Figura 1.1: Partes del globo ocular

1.1. Retinopatía diabética

Un nivel alto de azúcar en la sangre asociado con la diabetes causa daños en los pequeños vasos sanguíneos de la retina, derivando en la retinopatía diabética. Cuando las paredes de estos vasos se alteran, se producen fugas de líquido, formación de otros vasos anormales (neovasos) y crecimiento de tejido fibroso. Todo provoca que la retina no realice bien su función, deteriorándose la visión. El riesgo de desarrollar retinopatía diabética es mayor cuanto más tiempo haya pasado, pero el momento en el que se presenta también varía, dependiendo del tipo de diabetes y del grado de control metabólico de cada paciente.

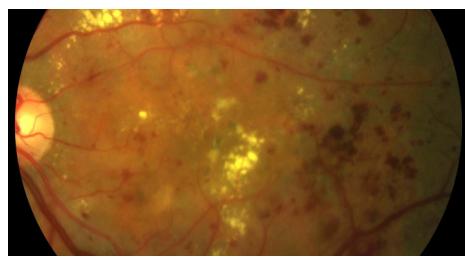


Figura 1.2: Partes del globo ocular

1.1.1. Fases

- Retinopatía no proliferativa leve. Pequeñas áreas de hinchazón similar a un globo en los diminutos vasos sanguíneos de la retina, llamados microaneurismas, ocurren en esta etapa temprana de la enfermedad. Estos microaneurismas pueden filtrar líquido en la retina.
- Retinopatía moderada no proliferativa. A medida que la enfermedad progresá, los vasos sanguíneos que nutren la retina pueden hincharse y distorsionarse. También pueden perder su capacidad de transportar sangre. Ambas afecciones provocan cambios característicos en la apariencia de la retina y pueden contribuir al DME.
- Retinopatía no proliferativa severa. Muchos vasos sanguíneos se encuentran bloqueados, privando el suministro de sangre a las áreas de la retina. Estas áreas segregan factores de crecimiento que señalan a la retina para hacer crecer nuevos vasos sanguíneos.
- Retinopatía diabética proliferativa (PDR). En esta etapa avanzada, los factores de crecimiento secretados por la retina desencadenan la proliferación de nuevos vasos sanguíneos, que crecen a lo largo de la superficie interna de la retina y en el gel vítreo, el líquido que llena el ojo. Los nuevos vasos sanguíneos son frágiles, lo que los hace más propensos a tener fugas y sangrado. El tejido cicatricial que lo acompaña puede contraerse y causar un desprendimiento de retina: la separación de la retina del tejido subyacente, como el papel tapiz que se desprende de la pared. El desprendimiento de retina puede llevar a la pérdida permanente de la visión.

1.1.2. Edema macular diabético

Es una consecuencia de la permeabilidad vascular. Para su diagnóstico es esencial el uso de lentes especiales que permiten la evaluación estereoscópica de la retina y con los cuales se puede observar la presencia de engrosamiento retinal (edema) así como la cercanía de éste a la fóvea (ubicación). La presencia y ubicación de exudados céreos (depósitos blanco amarillentos) es un elemento importante para el diagnóstico. El edema



Figura 1.3

macular se puede clasificar en Focal o Difuso. El Edema Macular es Focal cuando se produce por la filtración de uno, o varios microaneurismas o lesiones capilares. El Edema Macular es Difuso cuando se produce por una capilaropatía más extensa, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, dando una imagen de filtración difusa. El Edema Macular Difuso se asocia a menudo con la producción de quistes retinales (areas llenas de líquido) a nivel de la mácula (Edema Macular Quístico) como explica Wilkins, Houghton y Oldenburg en “Automated Segmentation of Intraretinal Cystoid Fluid in Optical Coherence Tomography” [WHO12].

1.1.3. Edad de riesgo

Las personas con todos los tipos de diabetes (tipo 1, tipo 2 y gestacional) están en riesgo de retinopatía diabética. El riesgo aumenta cuanto más tiempo una persona tiene diabetes. Entre el 40 y el 45 por ciento de los estadounidenses diagnosticados con diabetes tienen algún estadio de retinopatía diabética, aunque solo la mitad lo sabe. Las mujeres que desarrollan o tienen diabetes durante el embarazo pueden tener un inicio rápido o un empeoramiento de la retinopatía diabética.

1.1.4. Síntomas

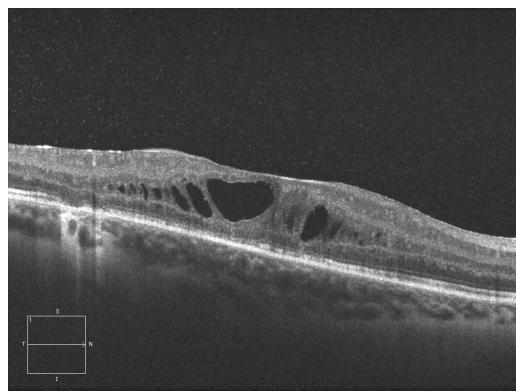
Las primeras etapas de la retinopatía diabética generalmente no tienen síntomas. La enfermedad a menudo progresiona desapercibida hasta que afecta la visión. El san-

grado de vasos sanguíneos retinianos anormales puede causar la aparición de manchas "flotantes". Estas manchas a veces desaparecen por sí mismas. Sin embargo, sin un tratamiento rápido, el sangrado recurre con frecuencia, lo que aumenta el riesgo de pérdida de visión permanente. Si ocurre Edema Macular, puede causar visión borrosa.

1.1.5. Diagnóstico

Existen diversas técnicas para realizar el exámen ocular:

- Pruebas de agudeza visual. Esta prueba de tabla optométrica mide la capacidad de una persona para ver a diferentes distancias.
- Dilatación de pupila. Las gotas colocadas en la superficie del ojo dilatan (ensanchan) la pupila, lo que permite que un médico examine la retina y el nervio óptico.
- Tomografía de coherencia óptica (OCT). Esta técnica es similar a la del ultrasonido, pero utiliza ondas de luz en lugar de ondas de sonido para capturar imágenes de los tejidos dentro del cuerpo. OCT proporciona imágenes detalladas de los tejidos que pueden ser penetrados por la luz, como el ojo.



(a) OCT de la retina paciente enfermo

Figura 1.4

En oftalmología a menudo se emplea para el diagnóstico de patologías, detección de enfermedades oculares y terapia según Wieclawek y Pietka en "Retina Analy-

sis in Optical Coherence Tomography Images” [WP14]. En una imagen OCT podemos observar las zonas de engrosamiento retinal (edema), quistes retinales(edema quístico) y comparar cuantitativamente su evolución. Se han empleado numerosas técnicas automáticas para la detección de quistes basadas en OCT como Wilkins, Houghton y Oldenburg en “Automated Segmentation of Intraretinal Cystoid Fluid in Optical Coherence Tomography” [WHO12] y Roychowdhury y col. en “Automated localization of cysts in diabetic macular edema using optical coherence tomography images” [Roy13].

Capítulo 2

Clasificación de la forma de la superficie

2.1. Introducción

Uno de las cuestiones más confusas en el ámbito de la percepción de la visión humana es la cualidad de clasificar los objetos por su forma. Cuando preguntamos a alguien que nos defina un objeto suele responder de 3 maneras concretas: A) Lo identifican con un objeto parecido en su forma, normalmente lo relacionan con una figura geométrica B) lo identifican estimando sus proporciones relativas de altura, peso y profundidad o C) lo identifican describiendo diferentes partes del objeto, como las regiones cóncavas o convexas. Si le preguntáramos por ejemplo por la figura 2.1 muchos lo identificarían con un diente. Si le preguntásemos por más detalles, normalmente señalaría con un dedo para especificar los valles y colinas.

Un observador además tiene también conocimiento de las propiedades de la superficie en los puntos individuales de un objeto. Por ejemplo, considerando los puntos marcados en la imagen. Cuando un observador examina la figura, puede fácilmente identificar qué región está más profunda, qué región aparece más inclinada o qué región aparece más curvada. De hecho, uno de los métodos más comunes para representar superficies lisas implica un mapa de propiedades en cada vecindario local, una estructura de datos que nos referiremos genéricamente como un mapa de propiedades locales. Hay

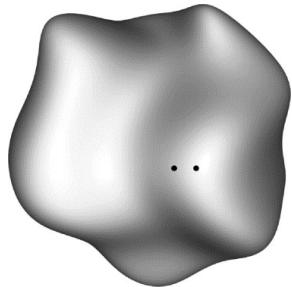


Figura 2.1: Diversas formas en un objeto

muchas propiedades locales de una superficie que podrían utilizarse, y es útil considerar unos cuantos factores generales con los que se pueden distinguir. Uno de los factores implica distintos niveles de la estructura diferencial. Por ejemplo, un método para representar la superficie tridimensional es codificar la profundidad (Z) de cada punto visible con el observador, en lo que se denomina mapa de profundidad, $Z = f(X,Y)$. Un mapa de profundidad representa una estructura de orden 0 de una superficie, pero también es posible definir propiedades de orden superior tomando derivadas espaciales de la estructura en direcciones ortogonales. La primera derivada de un mapa de profundidad (f_X, f_Y) define el patrón del gradiente de la profundidad de la superficie, y a menudo se define mapa de orientación. Las segundas derivadas espaciales (f_{XX}, f_{XY}, f_{YY}) definen el patrón de la curvatura de la superficie.

2.2. Representación: sistemas de coordenadas de 1º orden

Aunque un mapa de profundidad de una superficie es un campo escalar, todos los aspectos de orden superior de la estructura diferencial requieren múltiples componentes para representar adecuadamente cada punto de superficie local. Existen varios sistemas de coordenadas diferentes en los que estos componentes pueden ser parametrizados. Una posibilidad para la estructura diferencial de primer orden sería representar los gradientes de profundidad en las direcciones horizontal y vertical (f_X, f_Y), denominado como espacio gradiente. Una posibilidad alternativa es representar la orientación de la superficie utilizando un sistema de coordenadas esféricas centrado en el espectador que se parametriza en términos de slant(σ) y tilt (τ), donde

$$\tau = \sqrt{f_x^2 + f_y^2} \quad (2.1)$$

$$\sigma = \arctan2(f_x, f_y) \quad (2.2)$$

Para comprender mejor la naturaleza de estos parámetros, es útil considerar las posibles proyecciones ópticas de un disco con variables orientaciones respecto a la línea de visión.

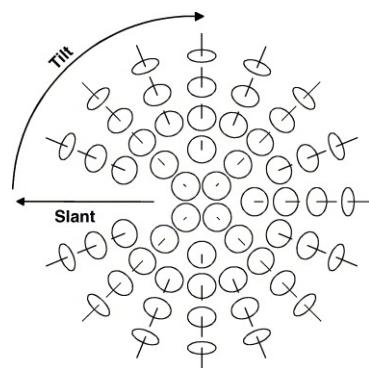


Figura 2.2: Coordenadas esféricas

2.3. Representación: sistemas de coordenadas de 2º orden

También hay diferentes sistemas de coordenadas para representar la estructura diferencial de segundo orden. En principio, se podrían utilizar las segundas derivadas espaciales del mapa de profundidad superficial (f_{XX} , f_{XY} , f_{YY}), aunque suele ser más conveniente parametrizar esta estructura en términos de curvatura de superficie. La curvatura normal (k) de una superficie en cualquier dirección dada (α) se define como un cambio angular en la superficie normal por unidad de longitud de arco. Entre todas las direcciones posibles en cualquier punto superficial dado, siempre habrá dos direcciones principales (λ_1, λ_2): una que tiene la curvatura normal más grande (λ_1) y otra que tiene la menor (λ_2). En geometría diferencial, las dos curvaturas principales para un punto conocido en una superficie se conocen como eigenvalues. La primera vez que se conoce su utilización fue Leonard Euler en 1743 en conexión con la solución

a una ecuación diferencial lineal de orden n^{th} . Eigenvalues son también conocidos como proper values(eigen en Alemán se traduce como auto o propio) Como descubrió el matemático suizo, las direcciones de los eigenvalues son siempre ortogonales entre sí.

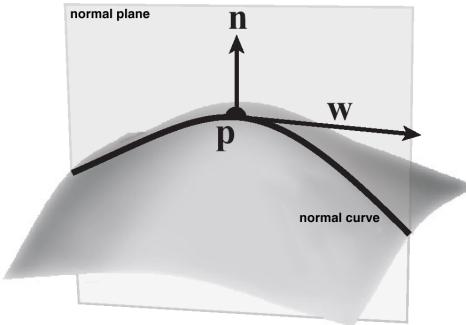


Figura 2.3: Curvatura normal

2.4. Matriz hessiana y eigenvalues

Dentro de los sistemas de 2º orden tenemos la matriz hessiana. Como la primera derivada de 2 o más variables tiene un nombre especial, gradiente, la segunda derivada también tiene un nombre especial, hessiana, debido a su descubridor Ludwig Otto Hesse. En nuestro caso que trabajamos con imágenes en 2D la matriz hessiana es de 2 variables, donde cada elemento es la segunda derivada parcial de F.

$$H(x, y) = \begin{bmatrix} F_{xx} & F_{xy} \\ F_{yx} & F_{yy} \end{bmatrix} \quad (2.3)$$

En procesamiento de imágenes podemos obtener la matriz hessiana de dos formas, mediante diferencias centrales o utilizando un filtro de 2ª derivada. Para analizar la matriz hessiana es muy importante el cálculo de los eigenvalues. Existen numerosas funciones para obtener los eigenvalues, aunque en 2D se obtienen directamente mediante esta ecuación:

$$\begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} x & 0 \\ 0 & x \end{bmatrix} = 0 \quad (2.4)$$

$$\begin{bmatrix} a-x & b \\ c & d-x \end{bmatrix} = 0$$

A continuación mostramos un ejemplo:

$$\begin{bmatrix} 2 & 3 \\ 5 & 4 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} x & 0 \\ 0 & x \end{bmatrix} = 0$$

$$\begin{bmatrix} 2-x & 3 \\ 5 & 4-x \end{bmatrix} = 0$$

$$(2-x)(4-x) - 15 = 0 \quad (2.5)$$

$$8 - 6x + x^2 - 15 = 0$$

$$x^2 - 6x - 7 = 0$$

$$(x-7)(x+1) = 0$$

$$x = 7; x = -1$$

2.5. Sistemas de detección de curvas

En nuestro proyecto de detección de estructuras quísticas, las estructuras objetivo tienen formas esféricas y ovaladas por lo que vamos a necesitar un sistema que detecte estructuras curvas. Se han propuesto diferentes sistemas de detección basados en métricas hessianas, que se basan en el principio de derivar la matriz hessiana de la imagen y calcular los eigenvalues. Estos eigenvalues son combinados para realzar las estructuras objetivo. Estas métricas han sido muy útiles en muchas aplicaciones, como la detección de estructuras tubulares, sangre o placas por Yang y Cheng en “Fast

computation of Hessian-based enhancement filters for medical images” [YC14], segmentación de vasos en imágenes cerebrales por Tankyevych y col. en “Direction-adaptive grey-level morphology. application to 3D vascular brain imaging” [Tan09], imágenes oftalmológicas por Tsai, Lee y Chen en “Automatic segmentation of vessels from angiogram sequences using adaptive feature transformation” [TLC15] o en imágenes por ultrasonido por Hennersperger y col. en “Multi-Scale Tubular Structure Detection in Ultrasound Imaging” [Hen15].

Ersoy y col. en “Cell segmentation using Hessian-based detection and contour evolution with directional derivatives” [Ers08] analizaron los eigenvalues para la detección de células en imágenes de células humanas cancerígenas. Un filtro multiescala de puntos mejorado fue diseñado por Shamekhi y col. en “A novel multi-scale Hessian based spot enhancement filter for two dimensional gel electrophoresis images” [Sha15] para detectar e aislar proteínas en imágenes de 2D de electroforesis en gel. Puntos son también el objetivo en el estudio de imágenes de retinopatía diabética en el fondo del ojo de Rubini y Kunthavai en “Diabetic Retinopathy Detection Based on Eigenvalues of the Hessian Matrix” [RK15] utilizando el análisis de los eigenvalues para detectar puntos rojos oscuros en imágenes de la retina.

En este proyecto vamos a utilizar dos nuevos sistemas empleados con éxito en la detección de nódulos pulmonares que nosotros vamos a adaptar para la detección de quistes retinales. Empezaremos primero con el utilizado por Murphy y col. en “A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest CT using local image features and k-nearest-neighbour classification” [Mur09] que utiliza las propiedades de Shape Index (SI) y Curvedness (CV) para extraer los nódulos. Adaptaremos este trabajo para extraer quistes retinales en imágenes OCT 2D y utilizaremos multiescala en vez de una única escala, para adaptarnos a los diferentes tamaños que presentan los quistes retinales. También utilizaremos el principio de central medialness adaptive, originalmente propuesto para extracción tubular Krissian y col. en “Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images” [Kri00a] y aplicado con éxito en la segmentación de vasos pulmonares Rudyanto y col. en “Comparing algorithms for automated vessel segmentation in computed tomography scans of the lung: the VESSEL12 study” [Rud14].

Combinaremos ambas estrategias, con el beneficio de obtener las ventajas de cada una.

2.5.1. Descripción de los algoritmos

A continuación pasaremos a presentar los métodos con más detalle. Hablaremos también de Mean y Gaussian curvature a modo de contextualización, por ser otro de los sistemas utilizados para la detección de estructuras.

Mean y Gaussian curvature

Las curvaturas Mean (H) y Gaussian (K) son dos indicadores muy utilizados para la clasificación de las formas de las superficies. La segmentación HK fue introducida por Besl en “Surfaces in Early Range Image Understanding” [Bes86], Besl y Jain en “Invariant Surface Characteristics for 3D Object Recognition in Range Images” [BJ86] y Trucco y Fisher en “Experiments in Curvature-Based Segmentation of Range Data” [TF95]. Definen las curvaturas Gaussian y Mean calculadas utilizando las dos curvaturas principales k_1 y k_2 .

$$K = k_1 * k_2 \quad (2.6)$$

$$H = \frac{k_1 + k_2}{2} \quad (2.7)$$

Los puntos de la imagen se pueden clasificar a un tipo de superficie basado en la combinación de los signos de las curvaturas Gaussian y Mean como se muestra en la tabla.

| | $K < 0$ | $K = 0$ | $K > 0$ |
|---------|---------------|------------------|-------------------|
| $H < 0$ | Saddle Valley | Concave Cylinder | Concave Ellipsoid |
| $H = 0$ | Minimal | lane | Impossible |
| $H > 0$ | Saddle Ridge | Convex Cylinder | Convex Ellipsoid |

Tabla 2.1: Gaussian y Mean values

Shape Index

Koenderink y Doorn en “Surface shape and curvature scales” [KD92] define una representación de curvatura alternativa, clasificación SC. Este enfoque desacopla la forma y la magnitud de la curvatura. La superficie en términos de curvatura relativa permanece invariante bajo cambios de escala. Definió shape index S, que es un número en el rango [-1,1]. El índice cubre todas las formas excepto la forma plana que tiene un índice de forma indeterminado ($\lambda_1 = \lambda_2 = 0$). Shape index proporciona una gradación continua entre las formas, como las cóncavas ($-1 < S < -1/2$), las hiperboloides ($-1/2 < S < 1/2$) y las formas convexas ($1/2 < S < 1$). Los puntos de imagen se pueden clasificar como se muestra en la Tabla 2. Utiliza las curvaturas principales positivas ($\lambda_1, \lambda_2 > 0$) para objetos convexos.

| Shape | Index range |
|-------------------|----------------------|
| Concave Ellipsoid | $S \in [-1, -5/8]$ |
| Concave Cylinder | $S \in [-5/8, -3/8]$ |
| Hyperboloid | $S \in [-3/8, 3/8]$ |
| Convex Cylinder | $S \in [3/8, 5/8]$ |
| Concave Ellipsoid | $S \in [5/8, 1]$ |

Tabla 2.2: Shape index range

$$SI = \frac{2}{\pi} * \arctan \left(\frac{\lambda_2 + \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} \right) \quad (2.8)$$

En la figura 2.4 se muestra un ejemplo generado con un número aleatorio de puntos para estructuras con shape index = 1, spherical caps.

La figura 2.5 muestra una renderización tomando valores de intensidad como la altura de la superficie 3D.

La figura 2.6 muestra el resultado del shape index. Como se puede apreciar, el shape index amplifica la forma local del ruido, pero es insensible a fenómenos globales(iluminación desigual). Las marcas azules y verdes son puntos con desviación menor a

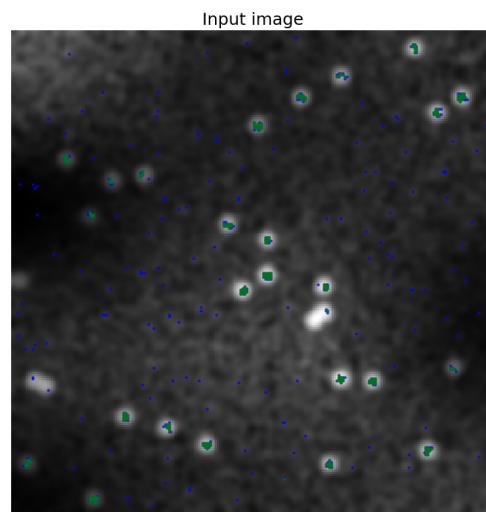


Figura 2.4: Imagen objetivo

0.05 del seleccionado valor. Para atenuar el ruido en la señal, las marcas verdes se obtienen después de aplicar un suavizado Gaussiano. Nótese como los puntos muy cercanos entre sí no son detectados, ya que no alcanzan el valor deseado.

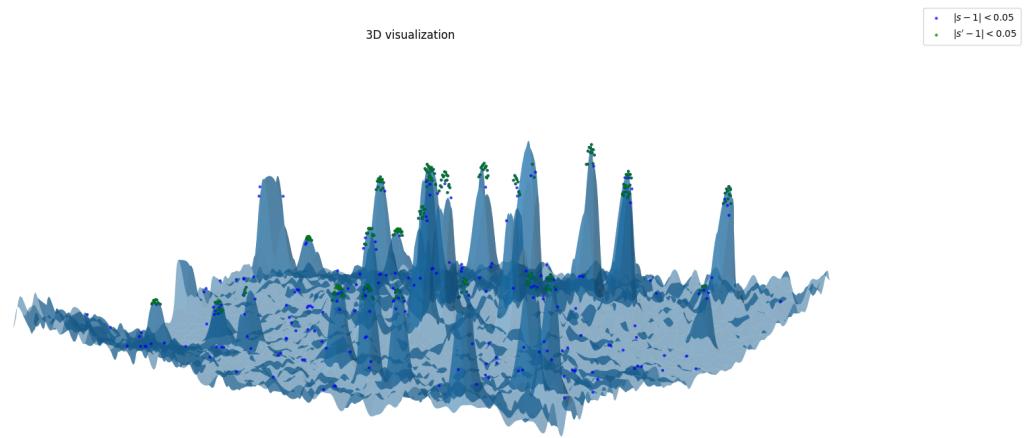


Figura 2.5: Renderización 3D

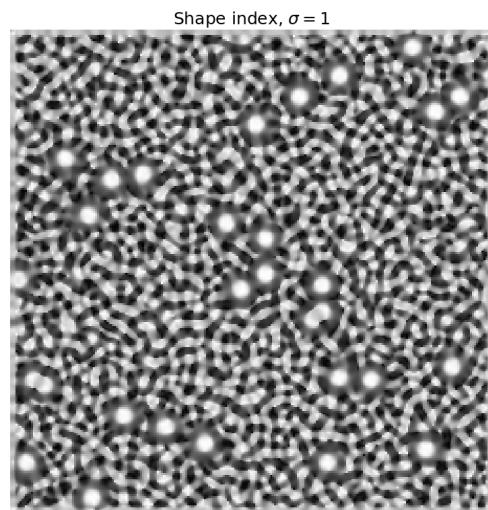


Figura 2.6: Resultado shape index

Curvedness

Además del índice de forma, Koenderink introdujo el valor positivo C para describir la magnitud de la curvatura en un punto. Qué tan fuertemente o suavemente curvado es un punto. En un punto que no tiene curvatura, el valor se vuelve cero. Por lo tanto, esta variable se puede usar para reconocer una superficie plana.

$$CV = \sqrt{\lambda_2^2 + \lambda_1^2} \quad (2.9)$$

A continuación mostramos un plot de curvedness calculado sobre la imagen de un círculo.

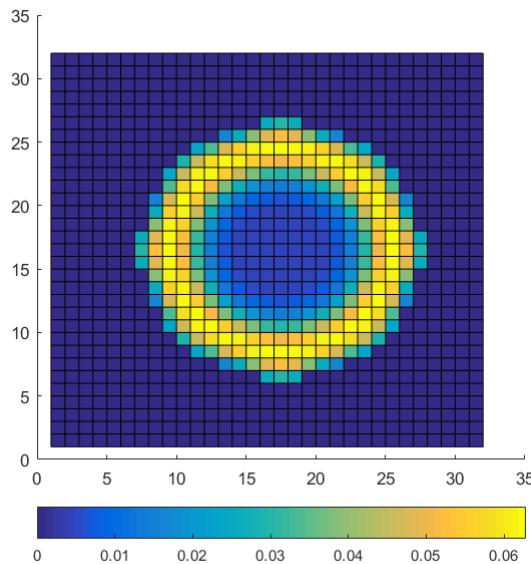


Figura 2.7: Curvedness

Medialness

Las funciones medialness se utilizan para extraer el medial axis de una estructura evaluando el grado de pertenencia a su medial axis. Pizer y col. en “Object shape before boundary shape: Scale-space medial axes” [Piz94] usa la noción introducida por Blum en “A transformation for extracting new descriptors of shape” [Blu67] a la hora de

caracterizar la forma de un objeto al utilizar el medial axis. Una función medialness puede ser definida como la convolución de la imagen incial con un kernel $K(x, \sigma)$:

$$M(x, \sigma) = I(x) * K(x, \sigma) \quad (2.10)$$

Donde $x = (x_1, x_2)^T$ es un punto en el espacio 2D y σ denota la escala de la medida.

Las funciones medialness pueden ser clasificadas según 2 criterios:

- Por localización geométrica: central o offset. Central medialness se obtiene mediante información local, utilizando derivadas espaciales de la imagen de un punto x y de una escala σ . Offset medialness usa la localización de límites promediando la información espacial de x sobre alguna región cuya media de radio es proporcional a σ .
- Segúñ el tipo de filtro del kernel: Linear o adaptive. Linear medialness cuando K es radialmente simétrico y data-independiente; y adpative medialness cuando K es data-dependiente.

Frangi y col. en “Multiscale vessel enhancement filtering” [Fra98] desarrolló un filtro mejorado de vasos sanguíneos basado en el análisis de los eigenvalues en el espacio de la matriz hessiana. En términos de clasificación de las funciones medialness el filtro mejorado de vasos puede ser clasificado como linear central medialness, ya que los eigenvalues son evaluados utilizando un filtro kernel data independiente exclusivamente basado en la información de central. Su definición de matriz hessiana es la siguiente.

$$\nabla^2 I^{(\sigma)}(X) = I^{(\sigma)}(X) = \sigma^{2\gamma} \left[\frac{\partial^2 I^{(\sigma)}}{\partial x_i \partial x_j} \right] \quad (2.11)$$

Krissian y col. en “Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images” [Kri00b] desarrolló una función adaptive offset medialness para segmentación de vasos cerebrales. Esta función se clasifica como adaptive porque la orientación del filtro kernel está localmente adaptado por los eigenvector v1 y v2, los cuales corresponden a las dos mayores curvaturas principales de la matriz hessiana. Además la función es clasificada como una función offset medialness, porque la función mide la información del contorno

de los puntos equidistantes al centro.

Nuestra aproximación de central adaptive medialness está basada en “Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images”. Utilizamos λ_1 y λ_2 de la siguiente manera:

$$V^m(\sigma, p) = \begin{cases} 0 & \lambda_1 + \lambda_2 < 0 \\ \frac{\lambda_1}{\lambda_2} * (\lambda_1 + \lambda_2) & otherwise \end{cases} \quad (2.12)$$

El método sólo se aplica cuando la suma de los eigenvalues es mayor que 0, esto es para objetos oscuros. En ese caso usamos los eigenvalues para medir la fuerza de la estructura, y se aplica el ratio para corregir la desviación del centro de la estructura objetivo. Esta estrategia tiene, como principal ventaja, una mayor robustez con respecto al ruido. Esta estrategia se utilizó previamente por Novo y col. en “3D lung nodule candidate detection in multiple scales” [Nov15] para la generación de nódulos pulmonares candidatos obteniendo buenos resultados.

Capítulo 3

Metodología

3.1. Visión general del algoritmo

Para el desarrollo del proyecto diseñamos una metodología dividida en 3 etapas. Después de obtener la imagen del dataset se realiza un paso de mejora de la imagen para reducir el ruido y tamaño para adaptarla a nuestro dominio de trabajo. A continuación se realiza la segmentación de los quistes utilizando los enfoques de curvedness, shape index y central media adaptive. Despues realizamos un proceso de parameter tuning para obtener el treshold óptimo de cada estrategia. Finalmente acondicionamos la imagen para su posterior presentación mejorando posibles imperfecciones. El algoritmo fue implementado en Matlab 2017 (Mathworks, Natick, MA) e instalado en una estación de trabajo con Intel (R) I5 (R) CPU E3-1226 v3 @ 3.30GHz y 16.0 GB RAM

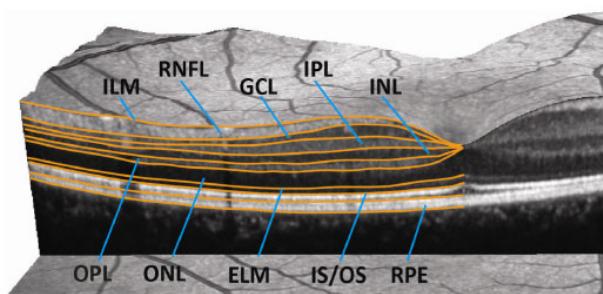


Figura 3.1: Capas de la retina

3.2. Preprocesado



Inicialmente, las imágenes proporcionadas están en un formato de mapa de bits en color de 24 bits y contiene una segmentación de la membrana limitante interna (ILM) y otra de la capa del epitelio pigmentario de la retina (EPR)(Figuras 3.1 y 3.2). La aparición de los quistes retinales se localizan entre estas capas de la retina.

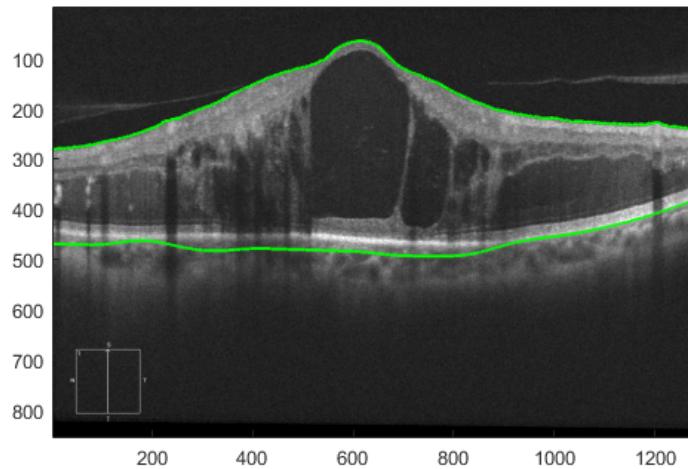


Figura 3.2: Capa1 ILM y RPE en imagen 1

RGB to Grayscale

Empezamos acondicionando las imágenes mapeando el color RGB a escala de grises. Utilizamos la función de Matlab `rgb2gray`. Esta función convierte los valores RGB en valores de escala de grises formando una suma ponderada de los componentes R, G y B.

$$\tau = 0,2989 * R + 0,5870 * G + 0,1140 * B \quad (3.1)$$

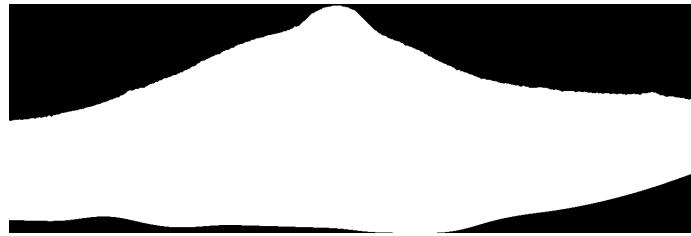


Figura 3.4: Máscaras 1

Recorte

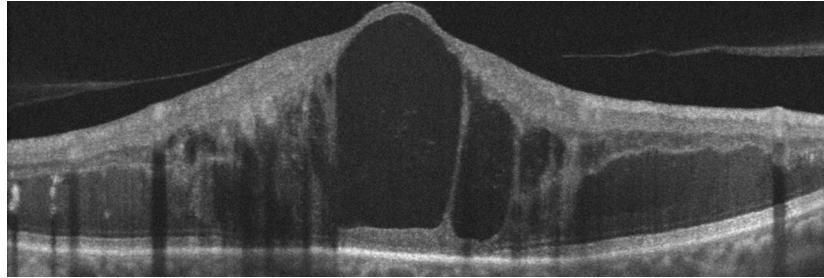


Figura 3.3: Recorte en imagen 1

Después reducimos el tamaño de las imágenes. Para ello utilizamos la función de Matlab imcrop. Para ello pasamos como parámetro un rectángulo de recorte [xmin ymin width height]. Estos valores los obtenemos a partir de la posición de las capas ILM y ERP en la imagen.

Máscara

A partir de las líneas de segmentación ERP e ILM definimos una ROI (región de interés). Utilizamos la función de Matlab poly2mask para convertir la ROI a máscara binaria. Las operaciones de filtrado y cálculo hessiano se realizarán sólo sobre la máscara, mejorando la eficiencia. Podemos ver un ejemplo en la figura 3.4.

Suavizado

Dado el considerable ruido que presentan las imágenes OCT, se aplica antes una operación de filtrado. Realizamos un suavizado multiescala Gaussiano definido con el siguiente kernel.

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma} * \exp\left(\frac{-(x^2 + y^2)}{2\sigma^2}\right) \quad (3.2)$$

Donde σ define la propagación efectiva de la función:

- La función gaussiana con un valor menor para σ más estrecha
- La función gaussiana con un valor mayor para σ es más ancha

Variaciones en el σ permiten variaciones de resolución en el nivel de detalle del objeto a detectar como explica Vernon en *Machine Vision: Automated Visual Inspection and Robot Vision* [Ver91]. Por ejemplo:

- Una imagen que se ha suavizado poco (pequeña σ) tendrá una cantidad significativa de detalle
- Mientras aquella que ha sido suavizado más (grande σ) retendrá sólo la estructura más gruesa

Esta característica permite la detección multiescala de diferentes tamaños de quistes. Como podemos ver en la Figura 3.4 distintos σ s producen una apertura de la campana gaussiana distinta para adaptarse a los diferentes tamaños de los objetos a detectar. Las estructuras pequeñas necesitan menor nivel de detalle y las estructuras grandes necesitan mayor nivel de detalle.

LoG

Para obtener la matriz Hessiana para una imagen en 2D tenemos que calcular la segunda derivada parcial de la imagen I_{xx} , I_{yy} y I_{xy} . Realizando el proceso general, primero suavizaremos la imagen y después calculamos una aproximación numérica a la derivada, pero es una operación que genera mucho ruido. En vez de aplicar un filtro

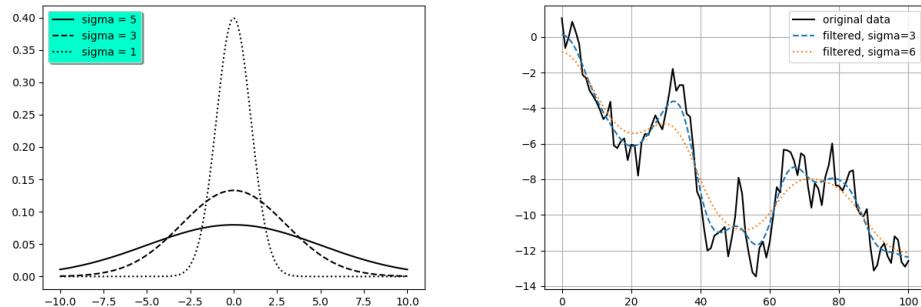


Figura 3.5

para suavizar la imagen y después calcular sus derivadas, la derivada puede aplicarse directamente sobre la función de suavizado, y a continuación usarse para filtrar la imagen. Esta operación sería además computacionalmente más eficiente. Este filtro de segunda derivada se conoce como Laplaciana de Gaussiana. En esta fase por tanto construiremos las máscaras de suavizado.

$$G(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma} * \exp\left(\frac{-(x^2 + y^2)}{2\sigma^2}\right) \quad (3.3)$$

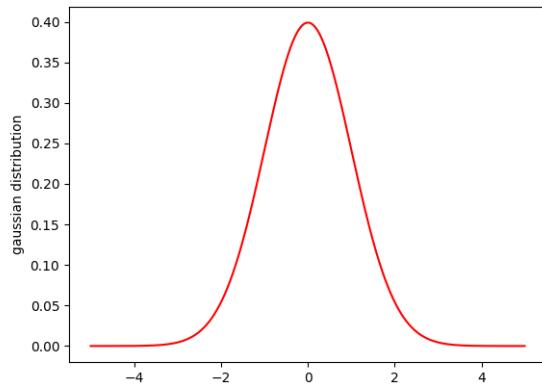


Figura 3.6: Gauss signal

A continuación calculamos la 1^a derivada parcial en x

$$\frac{\partial G(x, y, \sigma)}{\partial x} = \frac{-x}{2\pi\sigma^4} * \exp\left(\frac{-(x^2 + y^2)}{2\sigma^2}\right) \quad (3.4)$$

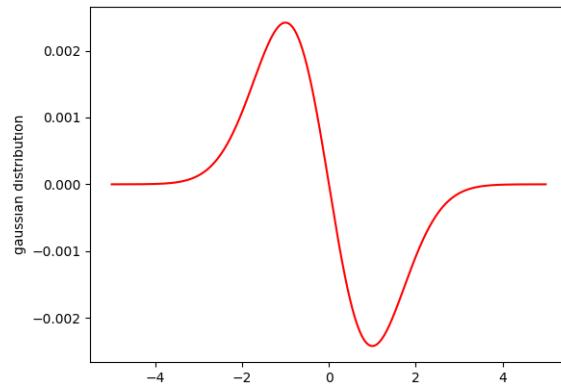


Figura 3.7: Gauss signal 1º derivate

Calculamos las segundas derivadas xx, yy e xy.

$$\frac{\partial^2 G(x, y, \sigma)}{\partial^2 x} = \left(-1 + \frac{x^2}{\sigma^2}\right) * \frac{\exp\left(\frac{-(x^2 + y^2)}{2\sigma^2}\right)}{2\pi\sigma^4} \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial^2 G(x, y, \sigma)}{\partial^2 y} = \left(-1 + \frac{y^2}{\sigma^2}\right) * \frac{\exp\left(\frac{-(x^2 + y^2)}{2\sigma^2}\right)}{2\pi\sigma^4} \quad (3.6)$$

$$\frac{\partial^2 G(x, y, \sigma)}{\partial xy} = \frac{-xy}{2\pi\sigma^6} * \exp\left(\frac{-(x^2 + y^2)}{2\sigma^2}\right) \quad (3.7)$$

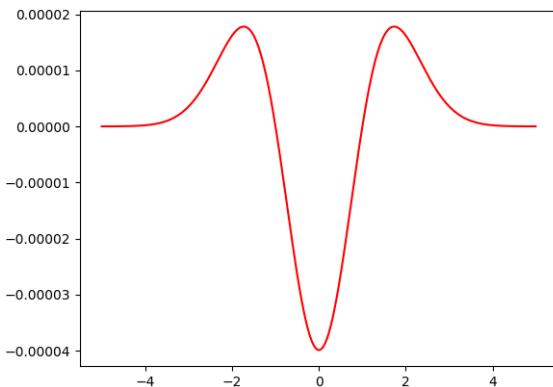


Figura 3.8: LoG 1D

Optimizaciones

Dentro de las operaciones necesarias a realizar la operación de convolución del filtro de segunda derivada gaussiana puede llegar a ser bastante costosa. Buscando el índice de cada aproximación con distinto rango de sigmas pueden llegar a producir convoluciones con kernels enormes, lo que ralentiza el tiempo de ejecución. Una de las medidas que realizamos desde un principio fue utilizar para la convolución del filtro de segunda derivada gaussiana kernels separables. Un kernel es linealmente separable cuando puede expresarse como el producto interior de dos vectores, vector fila y vector columna.

$$S = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \\ -2 & 0 & 2 \\ -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

$$V = \begin{bmatrix} 1 \\ 2 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

$$H = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

Siendo $S = V * H$. Señalemos además que la convolución es asociativa, con lo que

$$I * (V * H) = (I * V) * H \quad (3.11)$$

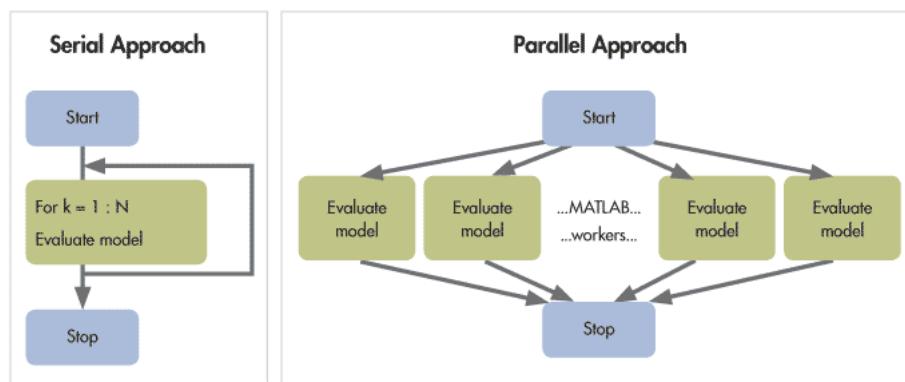
Por lo tanto en vez de convolucionar la imagen con el kernel gaussiano de segundo orden 2D podemos convolucionarlo con 2 kernels direccionales 1D

$$G(x, y) * I(x, y) = G(x) * G(y) * I(x, y) \quad (3.12)$$

Este es un método mucho más rápido. Filtrar una imagen M por N con un kernel P por Q requiere $MNPQ$ multiplicaciones y sumas. Si el kernel es separable, se puede filtrar en dos pasos. El primer paso requiere sobre MNP multiplicaciones y sumas. El segundo paso requiere MNQ multiplicaciones y sumas, un total de $MN(P+Q)$. La ventaja computacional de la convolución separable es por lo tanto

$$PQ/(P + Q) \quad (3.13)$$

Con un kernel de 9×9 , tenemos una aceleración teórica de 4.5. En nuestro proyecto la convolución es la operación más costosa, y se ejecuta multitud de veces con diferentes parámetros. Por lo tanto supone una mejora en el rendimiento realizar la convolución con kernels separables.



Otra optimización realizada fue utilizar el Toolbox de Matlab de Parallel Computing. Este toolbox ofrece un modelo ditribuido de computación haciendo uso de los sistemas multinucleo. Como explica Sharma y Martin en “MATLAB®: A Language for Parallel Computing” [SM09] las construcciones de alto nivel como for-loops paralelos, tipos especiales de arrays y algoritmos numéricos paralelizados permiten parallelizar las aplicaciones MATLAB® sin necesidad de programación MPI o CUDA. Podemos ver en la siguiente tabla un ejemplo de mejora durante el proceso de parameter tunning.

| Procesador | Workers | Serial | Parallel |
|--|---------|---------|----------|
| Intel Core™ i7-5600U CPU @ 2.60GHz × 4 | 2 | 3578 sg | 2972 sg |
| Intel Core™ i7-7700 CPU @ 2.80GHz × 4 | 4 | 7353 sg | 3952 sg |

Ground truth

En esta fase también elaboramos un ground truth para tomar como referencia. Creamos manualmente una ROI de cada imagen con el resultado esperado. Con ella contrastamos las metricas de evaluación.

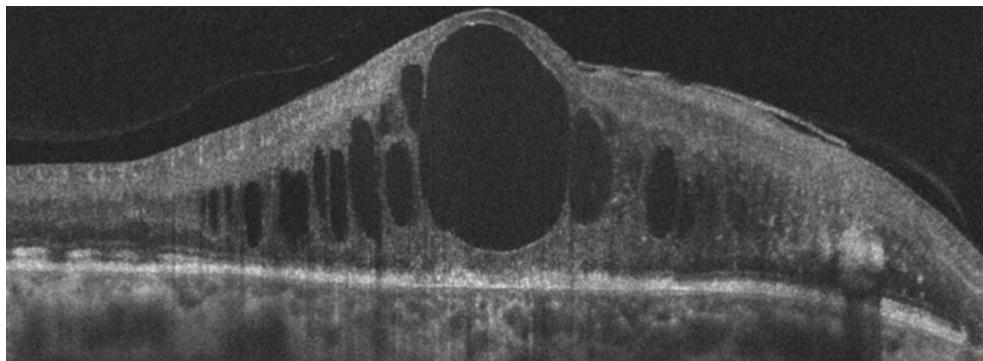


Figura 3.9: Imagen 19



Figura 3.10: Ground truth imagen 19

Medición

Como las imágenes OCT de la retina incluyen quistes con una gran variabilidad de tamaños, vamos a aplicar un suavizado multiescala con diferentes σ 's correspondiendo a los diferentes tamaños. Para ello es necesario clasificar los quistes obtenidos previamente del ground truth.



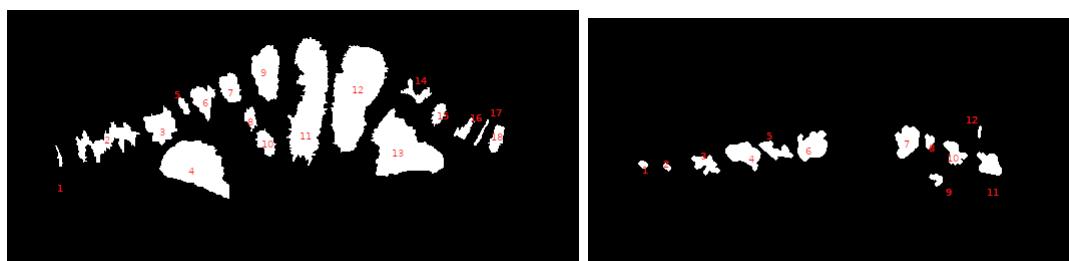


(b) Paciente 2

(c) Paciente 3

| Paciente 2 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 95 | 2 | 55 | 3 | 40 | 4 | 605 | 5 | 111 |
| 6 | 211 | 7 | 279 | 8 | 212 | 9 | 73 | 10 | 260 |
| 11 | 226 | 12 | 120 | 13 | 73 | 14 | 63 | 15 | 44 |

| Paciente 3 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 1634 | 2 | 183 | | | | | | |

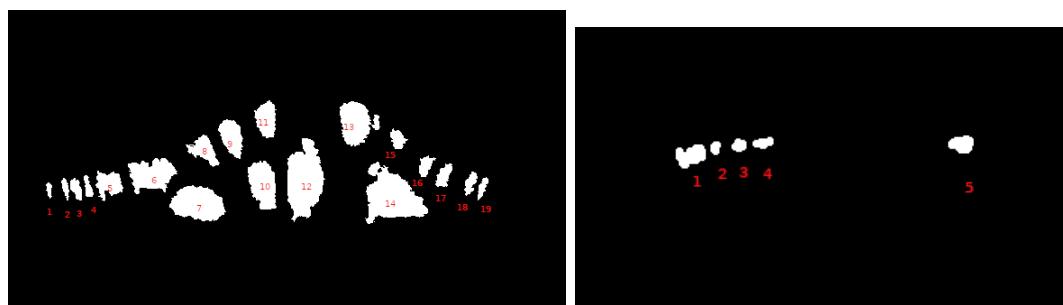


(d) Paciente 4

(e) Paciente 5

| Paciente 4 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 57 | 2 | 973 | 3 | 737 | 4 | 2444 | 5 | 116 |
| 6 | 498 | 7 | 473 | 8 | 184 | 9 | 1154 | 10 | 333 |
| 11 | 3215 | 12 | 3742 | 13 | 2796 | 14 | 251 | 15 | 214 |
| 16 | 183 | 17 | 80 | 18 | 274 | | | | |

| Paciente 5 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 57 | 2 | 42 | 3 | 314 | 4 | 604 | 5 | 323 |
| 6 | 674 | 7 | 566 | 8 | 102 | 9 | 105 | 10 | 318 |
| 11 | 404 | 12 | 36 | | | | | | |



(f) Paciente 6

(g) Paciente 7

| Paciente 6 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 79 | 2 | 124 | 3 | 214 | 4 | 156 | 5 | 626 |
| 6 | 1392 | 7 | 1778 | 8 | 614 | 9 | 779 | 10 | 1277 |
| 11 | 720 | 12 | 2613 | 13 | 1423 | 14 | 2699 | 15 | 268 |
| 16 | 256 | 17 | 302 | 18 | 222 | 19 | 157 | | |

| Paciente 7 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 226 | 2 | 50 | 3 | 69 | 4 | 80 | 5 | 156 |

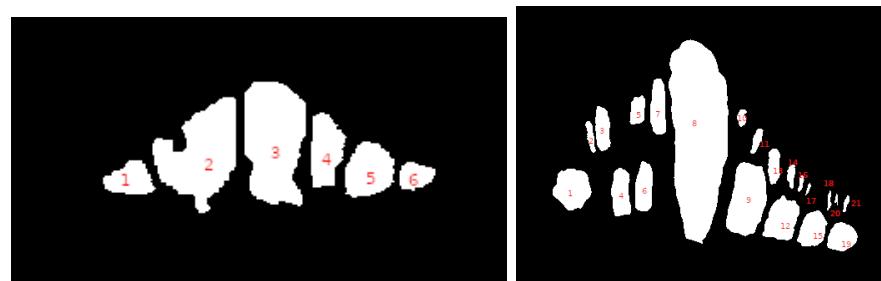


(h) Paciente 8

(i) Paciente 9

| Paciente 8 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 661 | 2 | 448 | 3 | 1513 | 4 | 1402 | 5 | 3834 |
| 6 | 694 | 7 | 2590 | 8 | 260 | 9 | 2750 | 10 | 784 |
| 11 | 4418 | 12 | 222 | 13 | 574 | 14 | 520 | 15 | 2086 |
| 16 | 575 | | | | | | | | |

| Paciente 9 | | | | | | | | | |
|------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 134 | 2 | 793 | 3 | 397 | 4 | 1114 | 5 | 128 |
| 6 | 3244 | 7 | 148 | 8 | 631 | 9 | 333 | 10 | 356 |

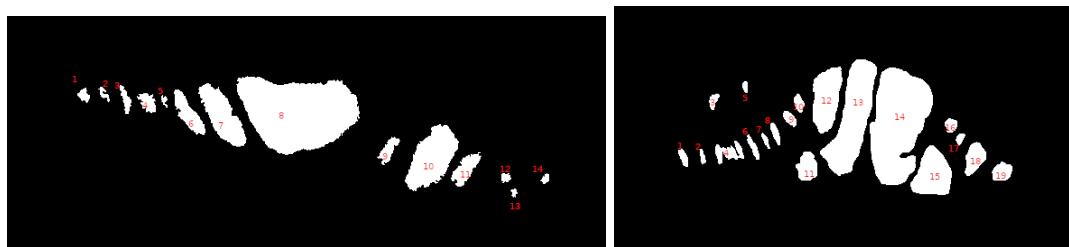


(j) Paciente 10

(k) Paciente 11

| Paciente 10 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 426 | 2 | 1967 | 3 | 2160 | 4 | 669 | 5 | 735 |
| 6 | 261 | | | | | | | | |

| Paciente 11 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 1704 | 2 | 250 | 3 | 782 | 4 | 1089 | 5 | 519 |
| 6 | 1046 | 7 | 1060 | 8 | 1300 | 9 | 3179 | 10 | 176 |
| 11 | 250 | 12 | 1620 | 13 | 509 | 14 | 205 | 15 | 1110 |
| 16 | 85 | 17 | 43 | 18 | 75 | 19 | 947 | 20 | 34 |
| 21 | 85 | | | | | | | | |



(l) Paciente 12

(m) Paciente 13

| Paciente 12 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 134 | 2 | 87 | 3 | 200 | 4 | 290 | 5 | 54 |
| 6 | 762 | 7 | 1825 | 8 | 8292 | 9 | 334 | 10 | 2534 |
| 11 | 607 | 12 | 90 | 13 | 48 | 14 | 73 | | |

| Paciente 13 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 137 | 2 | 77 | 3 | 129 | 4 | 420 | 5 | 65 |
| 6 | 163 | 7 | 79 | 8 | 155 | 9 | 167 | 10 | 167 |
| 11 | 574 | 12 | 1783 | 13 | 3850 | 14 | 6312 | 15 | 1736 |
| 16 | 171 | 17 | 90 | 18 | 582 | 19 | 365 | | |



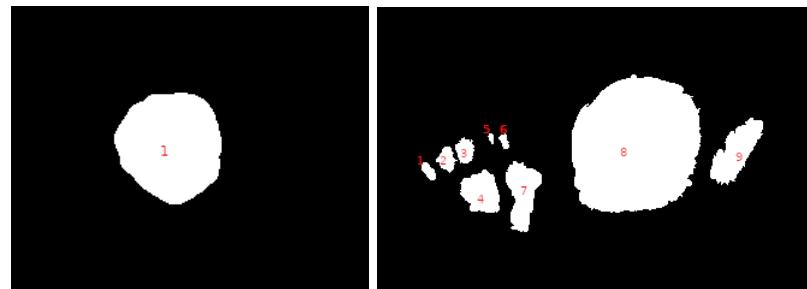
(n) Paciente 14



(ñ) Paciente 15

| Paciente 14 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 282 | 2 | 139 | 3 | 208 | 4 | 306 | 5 | 168 |
| 6 | 159 | 7 | 502 | 8 | 676 | 9 | 212 | 10 | 403 |
| 11 | 454 | 12 | 1931 | 13 | 4419 | 14 | 6619 | 15 | 2185 |
| 16 | 474 | 17 | 577 | 18 | 232 | | | | |

| Paciente 15 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 166 | 2 | 216 | 3 | 210 | 4 | 216 | 5 | 442 |
| 6 | 649 | 7 | 1214 | 8 | 689 | 9 | 2111 | 10 | 4366 |
| 11 | 1480 | 12 | 838 | 13 | 1103 | 14 | 1881 | 15 | 1051 |
| 16 | 71 | 17 | 599 | | | | | | |

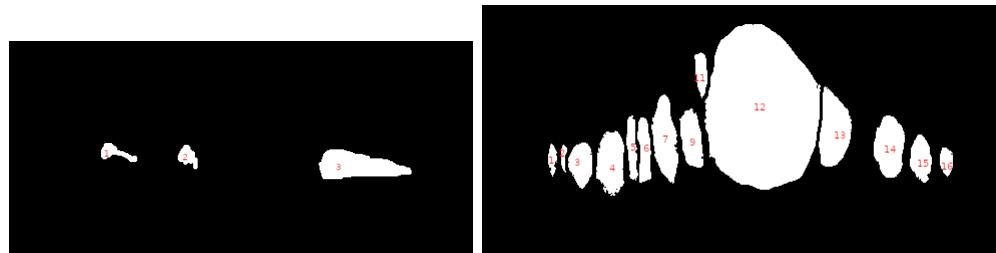


(o) Paciente 16

(p) Paciente 17

| Paciente 16 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 4231 | | | | | | | | |

| Paciente 17 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 114 | 2 | 223 | 3 | 250 | 4 | 873 | 5 | 31 |
| 6 | 71 | 7 | 1098 | 8 | 9943 | 9 | 1250 | | |

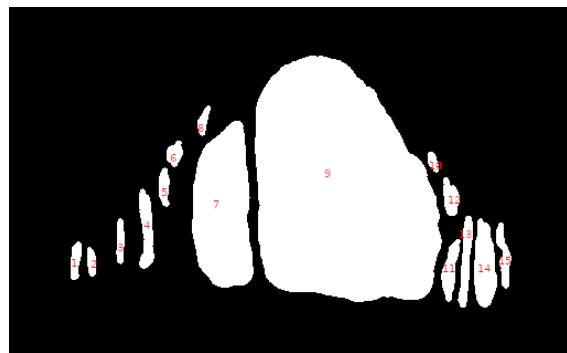


(q) Paciente 18

(r) Paciente 19

| Paciente 18 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 381 | 2 | 356 | 3 | 2259 | | | | |

| Paciente 19 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 192 | 2 | 107 | 3 | 807 | 4 | 1395 | 5 | 500 |
| 6 | 670 | 7 | 1537 | 8 | 1001 | 9 | 416 | 10 | 14751 |
| 11 | 1840 | 12 | 1459 | 13 | 746 | 14 | 290 | | |



(s) Paciente 20

| Paciente 20 | | | | | | | | | |
|-------------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|
| Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area | Cyst | Area |
| 1 | 266 | 2 | 180 | 3 | 256 | 4 | 693 | 5 | 274 |
| 6 | 249 | 7 | 6515 | 8 | 185 | 9 | 29452 | 10 | 131 |
| 11 | 534 | 12 | 375 | 13 | 631 | 14 | 1274 | 15 | 435 |

A continuación se muestra la tabla de frecuencia por tamaño. Mostramos para cada tamaño de quiste el número de apariciones dentro del dataset.

| Tabla de frecuencia tamaño quistes | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Area | Count | Area | Count | Area | Count | Area | Count | Area | Count |
| 60 | 29 | 120 | 18 | 180 | 22 | 240 | 26 | 300 | 11 |
| 360 | 8 | 420 | 9 | 480 | 6 | 540 | 6 | 600 | 12 |
| 660 | 9 | 720 | 6 | 780 | 6 | 840 | 1 | 900 | 1 |
| 960 | 2 | 1020 | 2 | 1080 | 5 | 1140 | 3 | 1200 | 1 |
| 1260 | 5 | 1320 | 1 | 1380 | 3 | 1440 | 2 | 1500 | 2 |
| 1560 | 1 | 1620 | 2 | 1680 | 1 | 1740 | 1 | 1800 | 3 |
| 1860 | 2 | 1920 | 1 | 1980 | 1 | 2100 | 2 | 2160 | 2 |
| 2280 | 1 | 2460 | 1 | 2520 | 1 | 2580 | 1 | 2640 | 1 |
| 2700 | 1 | 2760 | 1 | 2820 | 1 | 3180 | 1 | 3240 | 2 |
| 3600 | 1 | 3720 | 1 | 3840 | 2 | 4260 | 1 | 4380 | 1 |
| 4440 | 2 | 6300 | 1 | 6540 | 1 | 6600 | 1 | 8280 | 1 |
| 9960 | 1 | 14760 | 1 | 16680 | 1 | 19380 | 1 | 19500 | 1 |
| 29460 | 1 | 62160 | 1 | 116520 | 1 | | | | |

A cada tamaño de quiste le aplicaremos un suavizado con una escala distinta siendo la respuesta final la combinación de las respuestas de cada escala. Esta combinación se calcula como la mejor respuesta para cada pixel como se indica a continuación siendo $\sigma_i < \sigma_j < \sigma_n$. Esto garantiza una correcta segmentación para los distintos tamaños de quistes.

$$P = \max(P\sigma_i, P\sigma_j, P\sigma_n) \quad (3.14)$$

A continuación presentamos un ejemplo del suavizado multiescala sobre quistes de distinto tamaño.

| Sigma | Cyst | CV-SI | CMA | Area CV-SI | Area CMA |
|-------|------|-------|-----|---------------|-------------|
| 0.5 | | | | 14 | 17 |
| 1 | | | | 107 | 60 |
| 1.5 | | | | 228 | 192 |
| 2 | | | | 570 | 369 |
| 2.5 | | | | 1141 | 672 |
| 3 | | | | 1182 | 796 |
| 3.5 | | | | 1835 | 1385 |

Tabla 3.1: Predicted area 2444

Podemos ver un ejemplo concreto de la caracterización quística en uno de los pacientes, con el volumen esperado y el volumen obtenido.

| Sigma | Cyst | CV-SI | CMA | Area CV-SI | Area CMA |
|-------|------|-------|-----|---------------|-------------|
| 4 | | | | 1921 | 1623 |
| 4.5 | | | | 2121 | 1854 |
| 5 | | | | 2284 | 2065 |
| 5.5 | | | | 2397 | 2201 |

Tabla 3.2: Predicted area 2444

| Sigma | Cyst | CV-SI | CMA | Area CV-SI | Area CMA |
|-------|------|-------|-----|---------------|-------------|
| 0.5 | | | | 173 | 112 |
| 1 | | | | 293 | 294 |

Tabla 3.3: Predicted area 274

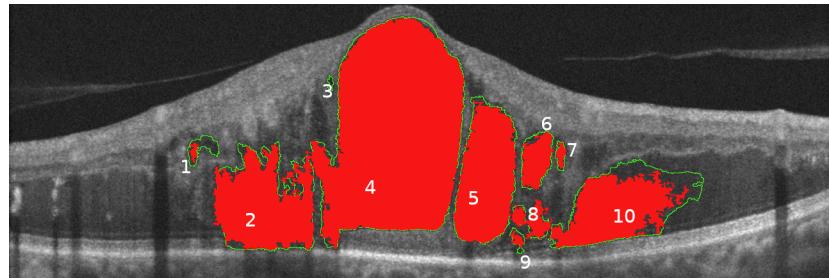
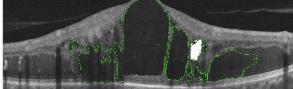
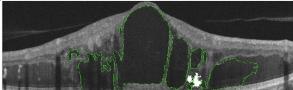
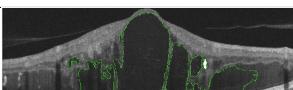
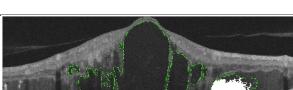


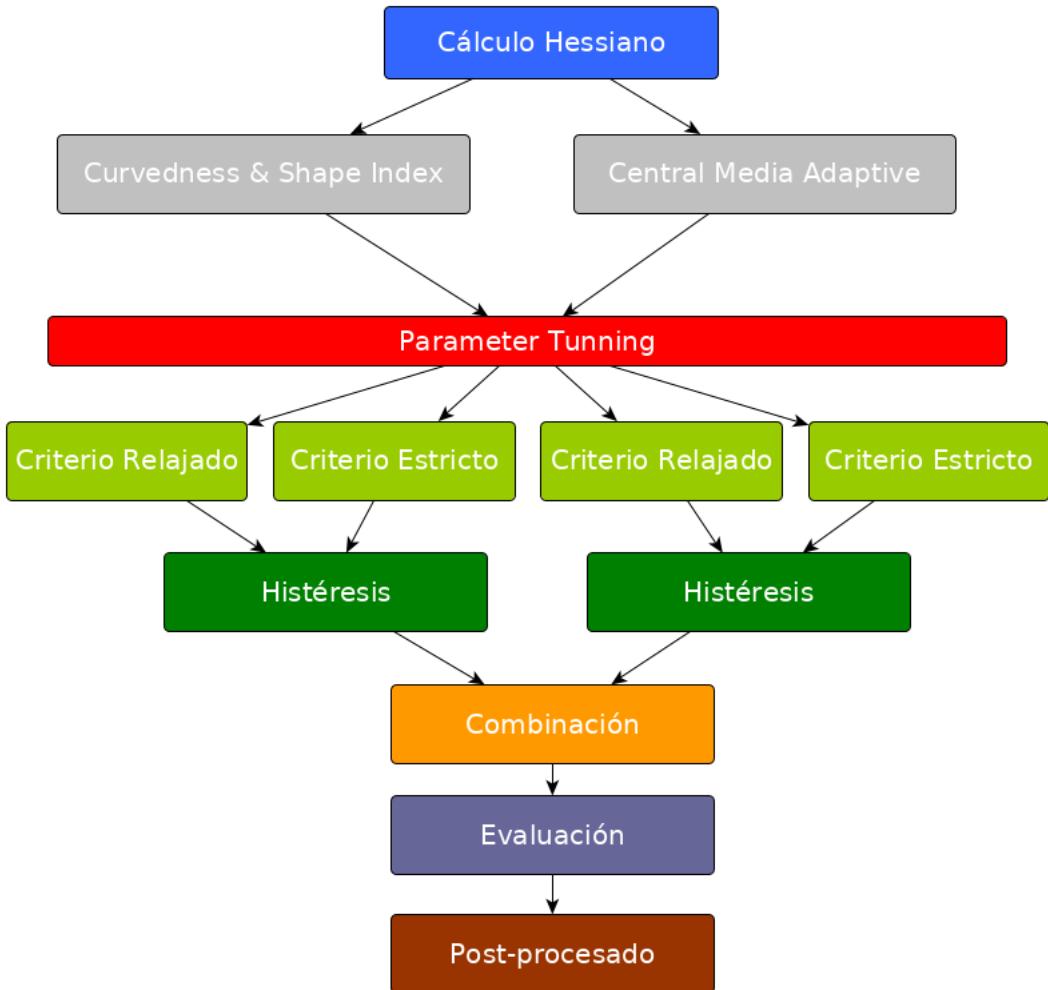
Figura 3.11: Enumeración imagen 1

| Cyst | Location | Prediction | Area | Result | Area |
|------|----------|------------|-------|--------|-------|
| 1 | | | 1266 | | 216 |
| 2 | | | 19408 | | 16654 |
| 3 | | | 19408 | None | None |
| 4 | | | 62130 | | 59389 |
| 5 | | | 16694 | | 15740 |
| 9 | | | 537 | | 272 |

El resultado obtenido depende directamente del nivel de detalle elaborado en el ground truth. Cuanto más nivel de detalle más precisión exigida en el resultado, por ejemplo el quiste 3 podría representarse como una continuación del 4, al representarlo independiente es más complejo el cálculo.

| Cyst | Location | Prediction | Area | Result | Area |
|------|---|---|-------|---|-------|
| 6 |  |  | 3582 |  | 2957 |
| 8 |  |  | 1915 |  | 1789 |
| 7 |  |  | 579 |  | 390 |
| 10 |  |  | 19510 |  | 13853 |

3.3. Detección Automatica de Quistes



Método hessiano

Con las máscaras obtenidas en la fase anterior convolucionamos y obtenemos la imagen de segunda derivada. Despues calculamos la matriz hessiana 2×2 de cada pixel = (x,y) para un σ dado de la siguiente manera

$$H(I)_\sigma = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 I_\sigma}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I_\sigma}{\partial xy} \\ \frac{\partial^2 I_\sigma}{\partial yx} & \frac{\partial^2 I_\sigma}{\partial y^2} \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

Una vez calculamos H para cada σ dado obtenemos los eigenvalues de la forma

$|\lambda_1| \leq |\lambda_2|$. Los diferentes σ son la base de la estrategia de detección para realizar las estructuras redondas, los quistes. Una vez que obtenemos las estructuras realzadas, donde los quistes se identifican claramente, el siguiente paso es realizar una umbralización con histéresis.

Histéresis

La histéresis es el retraso de un efecto, un tipo de inercia. En el contexto de los umbrales, significa que las áreas por encima de un umbral bajo se consideran que están por encima del umbral si también están conectadas a áreas por encima de un umbral más alto y más estricto. Por lo tanto, pueden verse como una continuación de estas áreas de alta confianza.

Utilizamos las diferentes estrategias mediante dos umbrales. Una umbral bajo que genera los puntos de los quistes candidatos y un umbral alto que proporciona una caracterización de la zona quística. La segmentación final son los píxeles que satisfacen ambas respuestas.

$$V^{SI-CV} = SI \cup CV \quad (3.16)$$

El objetivo con la respuesta estricta es obtener para cada quiste de la imagen un verdadero positivo, sin la existencia de falsos negativos. Con la respuesta relajada se trata de obtener una representación adecuada de cada quiste evitando en la medida de lo posible la aparición falsos positivos.

$$V^{SI-CV} = \begin{cases} SI_{low} \cup CV_{low} & \text{Detección} \\ SI_{high} \cup CV_{high} & \text{Caracterización} \end{cases} \quad (3.17)$$

$$V^{med} = \begin{cases} V^{med}_{low} & \text{Detección} \\ V^{med}_{high} & \text{Caracterización} \end{cases} \quad (3.18)$$

Criterio relajado

En el criterio relajado vamos a obtener numerosas estructuras. Cuidando la conectividad obtendremos una caracterización idónea de las estructuras quísticas.

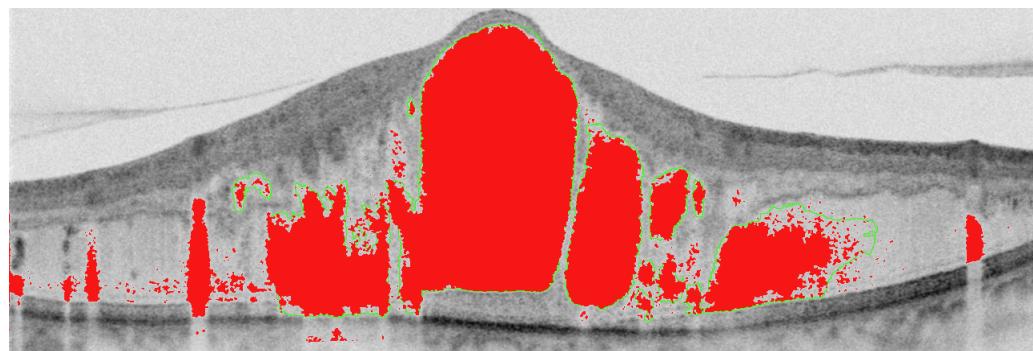


Figura 3.12: Criterio relajado curvedness y shape index Paciente 1

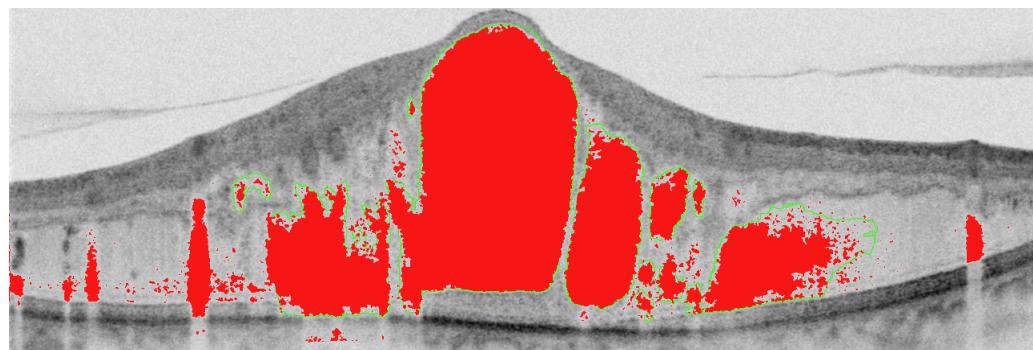


Figura 3.13: Criterio relajado central adaptive medialness Paciente 1

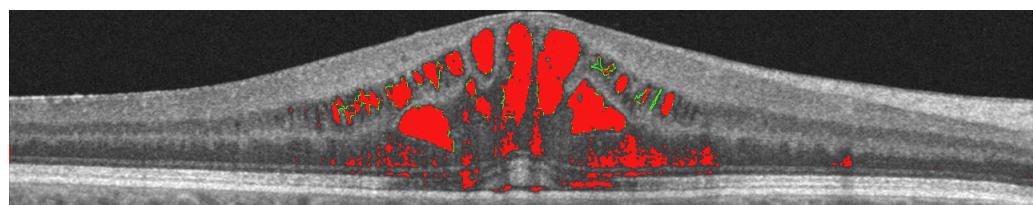


Figura 3.14: Criterio relajado curvedness y shape index Paciente 4

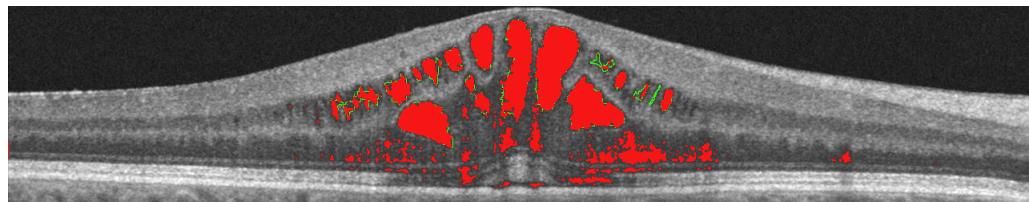


Figura 3.15: Criterio relajado entral adaptive medialness Paciente 4

Criterio estricto

En el criterio estricto vamos a centrarnos en las detecciones de zonas quísticas. Evaluaremos el resultado como el mayor número de quistes detectados en cada paciente.

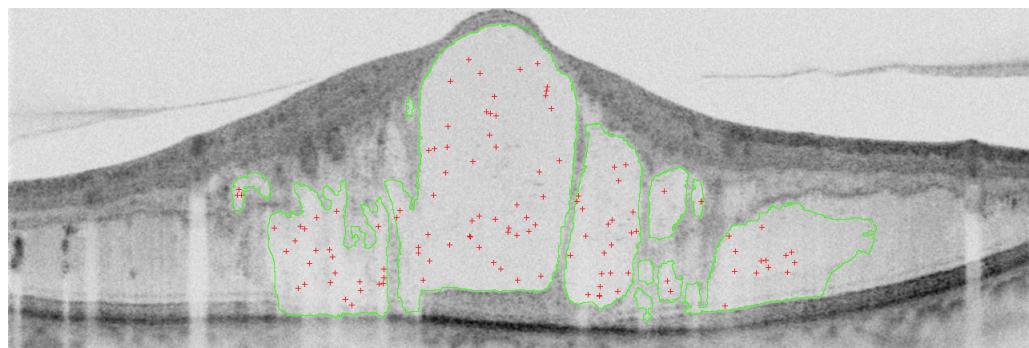


Figura 3.16: Criterio estricto curvedness y shape index Paciente 1

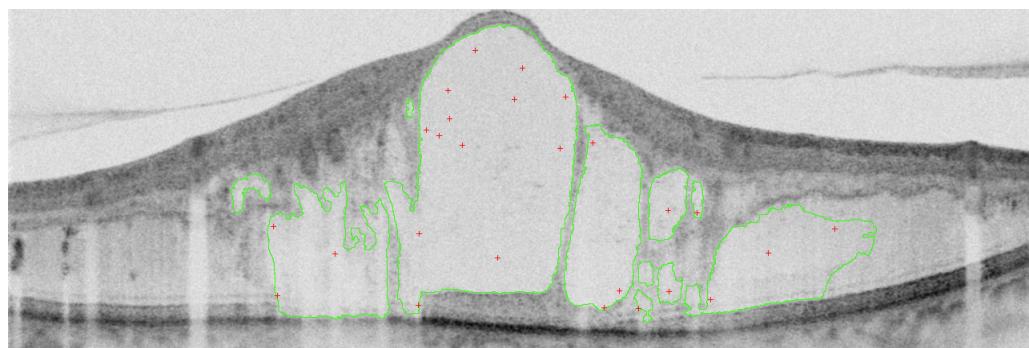


Figura 3.17: Criterio estricto central adaptive medialness Paciente 1

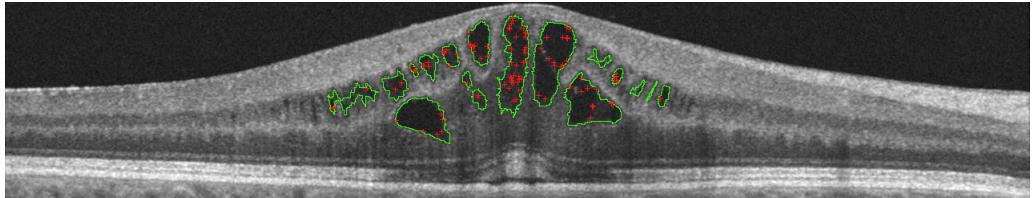


Figura 3.18: Criterio estricto curvedness y shape index Paciente 4

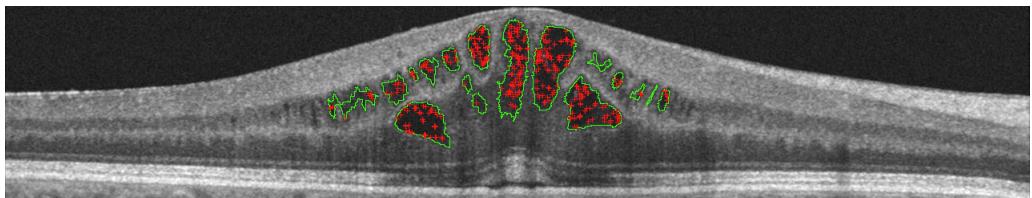


Figura 3.19: Criterio estricto central adaptive medialness Paciente 4

Parameter tunning

Los umbrales se obtuvieron empíricamente en un proceso de parameter tunning. Todos los quistes fueron evaluados sobre un rango de σ 's posibles. El conjunto de entrenamiento se estableció a partir del ground truth de las imágenes del dataset. Para visualizar el rendimiento utilizamos matrices de confusión. En el criterio estricto nos centramos en resultados sin falsos positivos evitando detecciones erroneas.

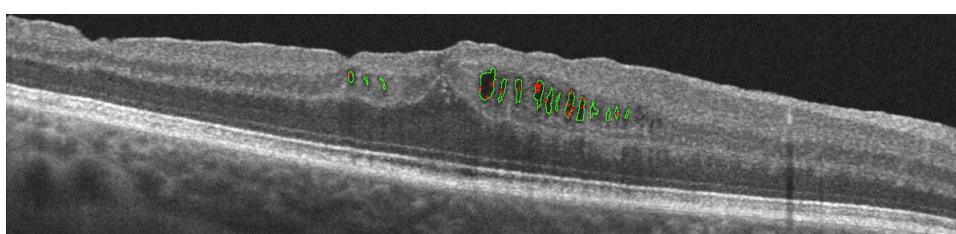
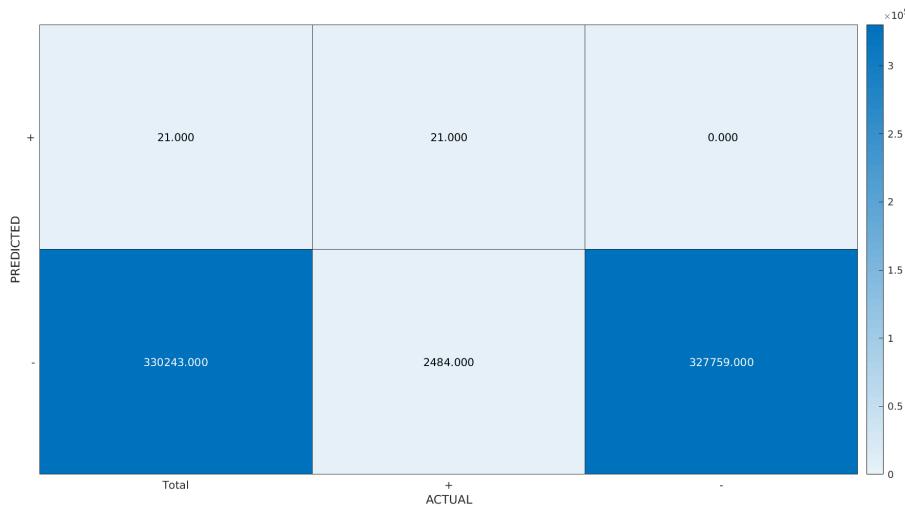


Figura 3.20: Criterio estricto central adaptive medialness Paciente 2

A continuación mostramos la matriz de confusión del resultado. Obtuvimos 0 Falsos Positivos (1º fila de la 3ª columna).



En el criterio relajado nos centramos en evitar falsos negativos para obtener una buena caracterización.

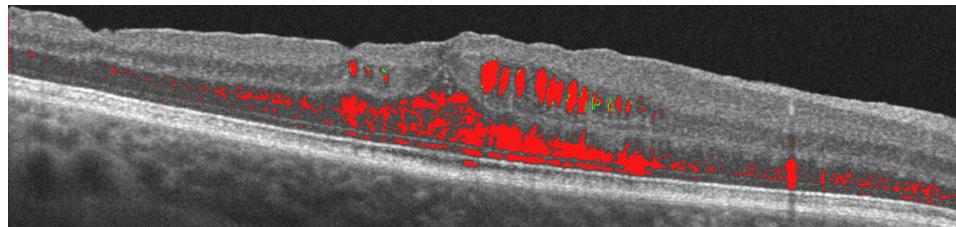
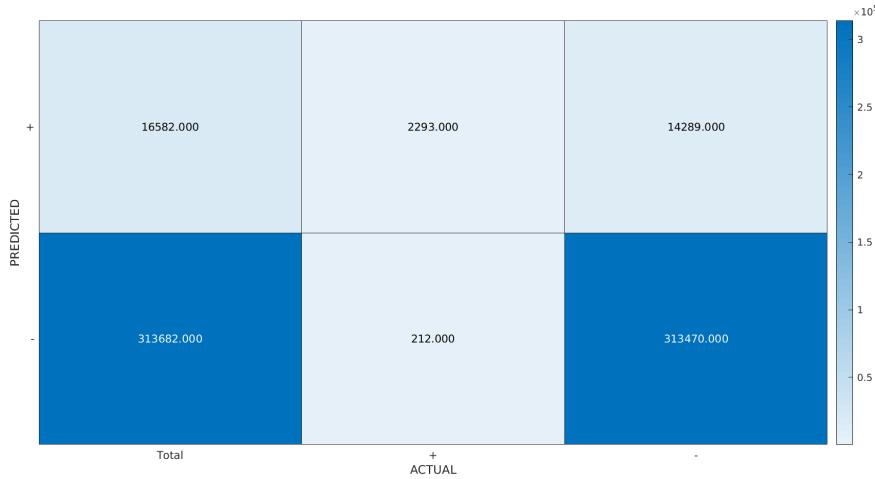


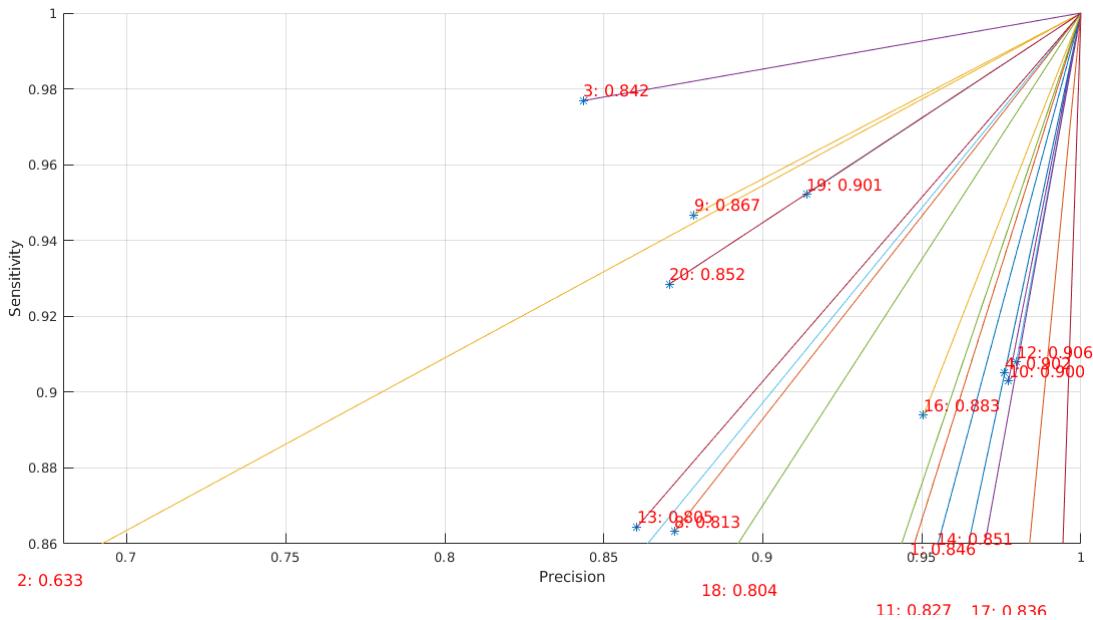
Figura 3.21: Criterio realajado central adaptive medialness Paciente 2

Comprobamos como el número de Falsos Negativos (2º fila de la 2ª columna) se reduce considerablemente respecto al resultado anterior evitando la subsegmentación.



Una forma de visualizar el resultado de todo el dataset completo de forma directa es utilizar la similitud. Esta se calcula en función de la precisión y la sensibilidad.

$$\text{Similitud} = \frac{\sqrt{(1-p)^2 + (1-s)^2}}{\sqrt{2}} \quad (3.19)$$



Resultado histéresis

El resultado de la histéresis son las capas del criterio relajado seleccionadas con el criterio estricto. Así estructuramos una máscara de conectividad de la segmentación final del quiste. En la aproximación de Murphy obtuvimos un valor $CV = 0.03$ y $SI = 0.9$. Para la aproximación de Krissian obtuvimos $CMA = 0.1$.

Combinación de ambos enfoques hessianos

En este proyecto vamos a combinar ambos enfoques para obtener las ventajas de cada aproximación. Se realiza mediante la unión de ambas detecciones, tratando de explorar las ventajas de cada método y con el objetivo de obtener la mayor precisión posible.

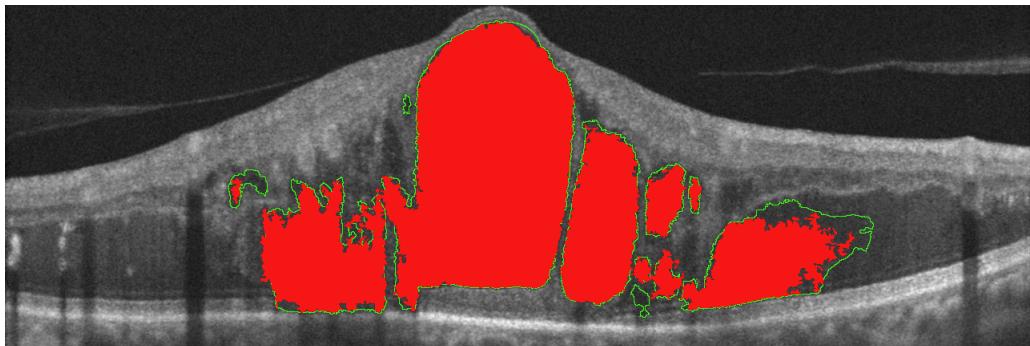
$$V^{comb} = V^{SI-CV} \cap V^{med} \quad (3.20)$$

Evaluación

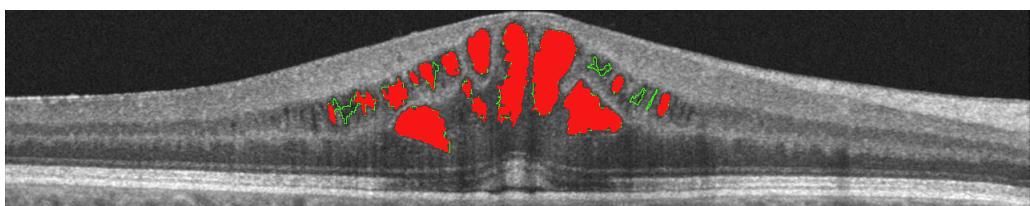
Los diferentes parámetros de cada enfoque se optimizaron en función de los resultados obtenidos con las diferentes métricas. Como medida de evaluación utilizamos el índice Jaccard porque nos permite una representación sencilla y precisa de una segmentación idónea. Jaccard se usa a menudo en la tarea de evaluación de imágenes médicas(Bouix y col. en “On evaluating brain tissue classifiers without a ground truth” [Bou07], Lassen y col. en “Robust semi-automatic segmentation of pulmonary sub-solid nodules in chest computed tomography scans” [Las15], [Sil11], Silva y col. en “Inter-observer variability assessment of a left ventricle segmentation tool applied to 4D MDCT images of the heart”) Para analizar la segmentación, usamos como referencia la ROI elaborada anteriormente. El índice de Jaccard está definido por

$$J = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad (3.21)$$

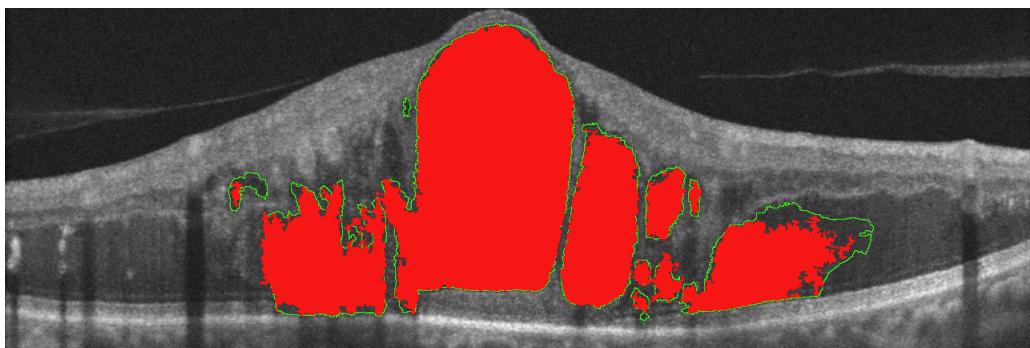
Donde A y B representan las segmentaciones que se comparan. El índice de Jaccard tiende a uno para un alto nivel de acuerdo. En este caso, con segmentaciones en gran



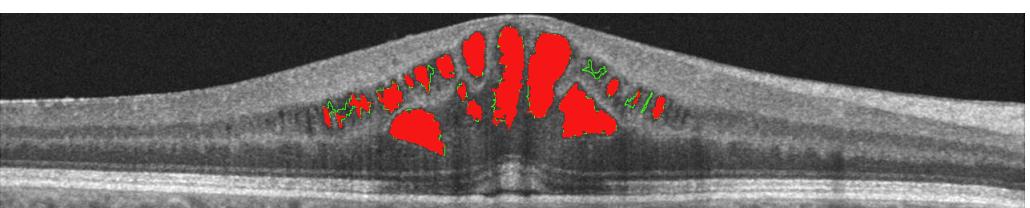
(a) Histéresis CV-SI paciente 1



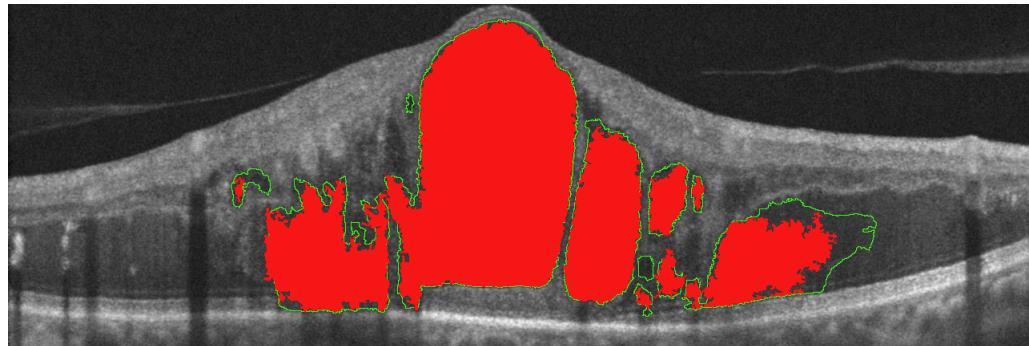
(b) Histéresis CV-SI paciente 4



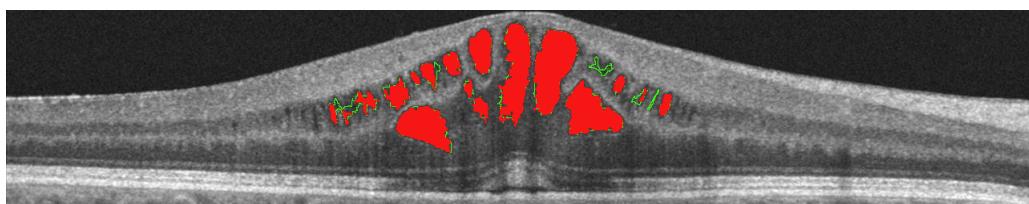
(c) Histéresis CMA paciente 1



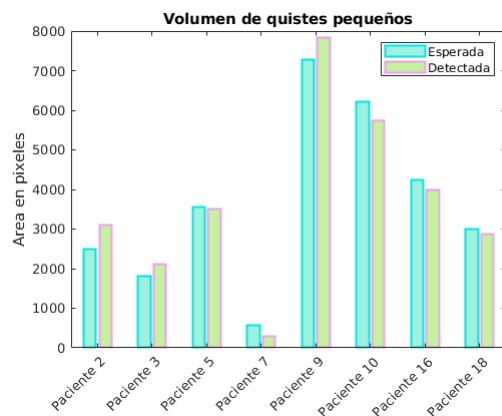
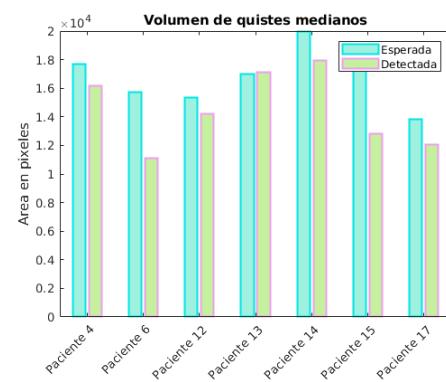
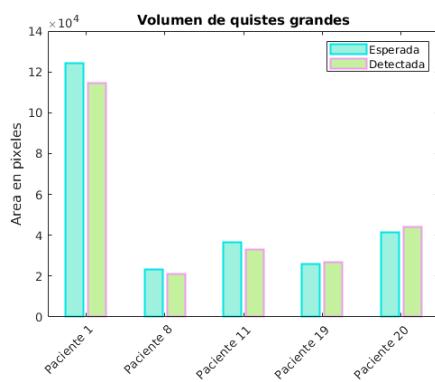
(d) Histéresis CMA paciente 4



(a) Combinación paciente 1



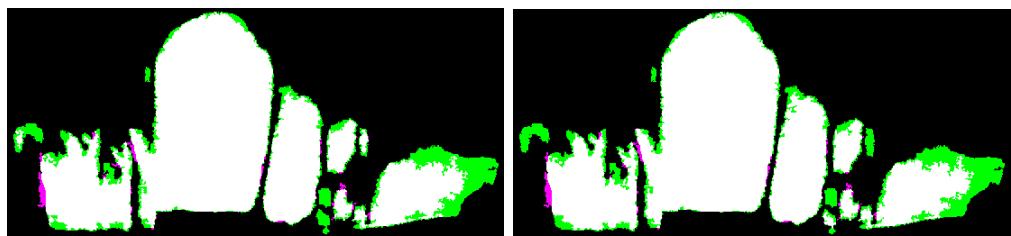
(b) Combinación paciente 4



Volumen total quistes cada paciente

parte similares, su intersección es prácticamente lo mismo que la unión. Por el contrario, el índice Jaccard tiende a cero para un nivel reducido de acuerdo. El coeficiente ó índice de Sørensen-Dice es similar a Jaccard y también se utiliza para evaluar la bondad de dos muestras. Las siguientes imágenes se puede comprobar el resultado, la zona blanca es la parte segmentada correctamente, la verde la parte subsegmentada y la lila la parte sobresegmentada.

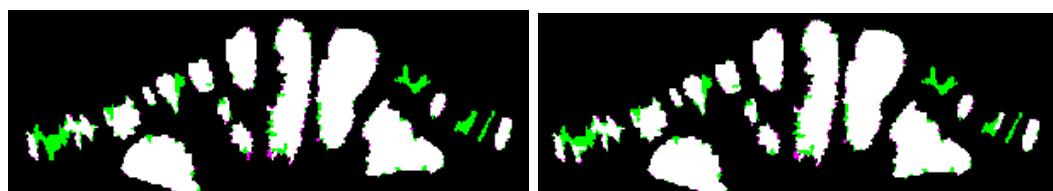
$$D = \frac{2 * |A \cup B|}{|A + B|} \quad (3.22)$$



(a) Jaccard 0.91086 Dice 0.95964

(b) Jaccard 0.9055 Dice 0.95718

CV-SI y CMA paciente 1



(c) Jaccard 0.92531 Dice 0.96559

(d) Jaccard 0.9265 Dice 0.96565

CV-SI y CMA paciente 4

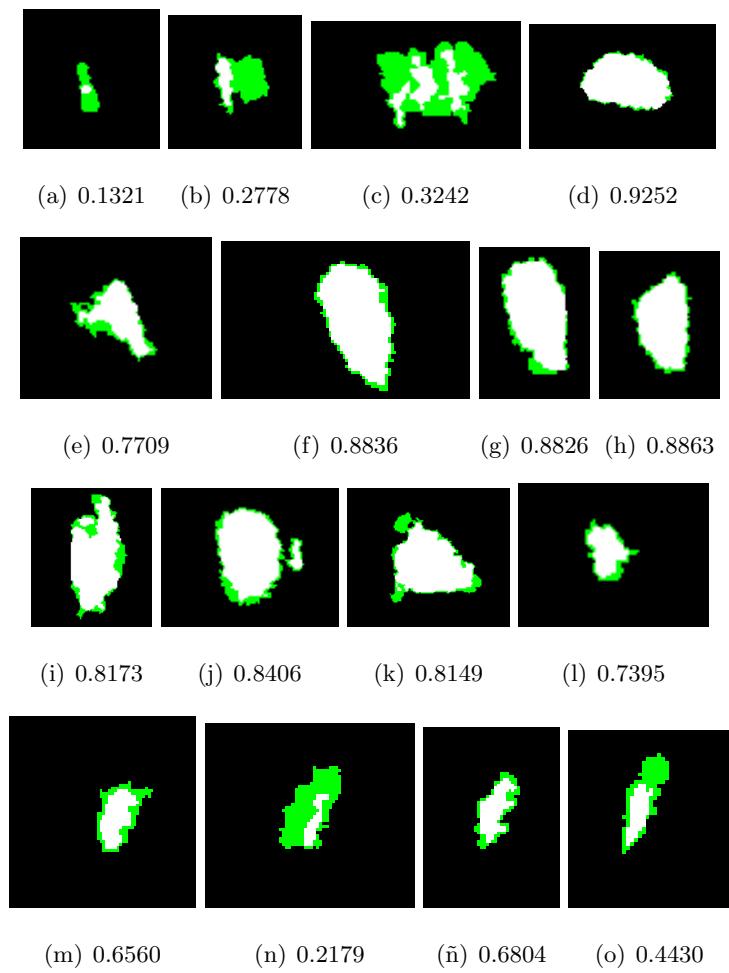
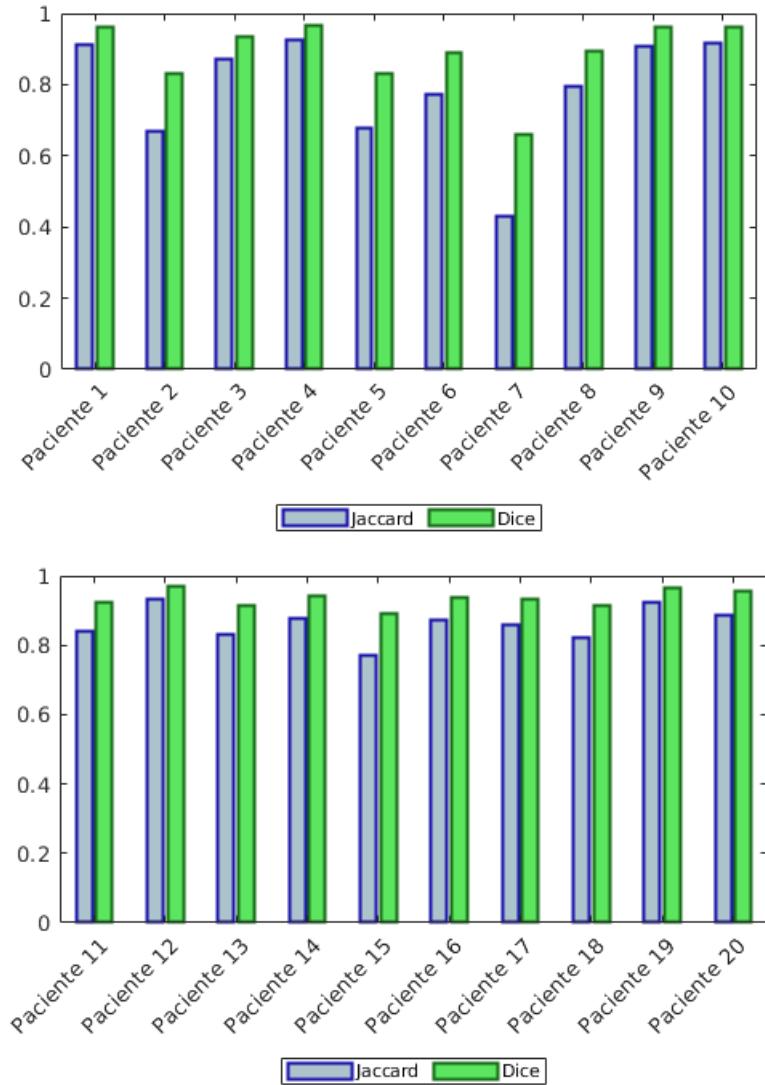


Figura 3.22: Coeficiente Jaccard



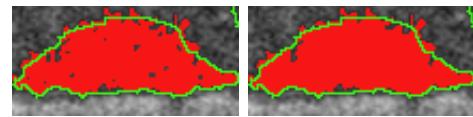
(b) Resultados Dice y Jaccard totales cada Paciente

Cabe destacar en los pacientes 2,5 y 7 donde el volumen del quiste es menor se ha obtenido un peor resultado.

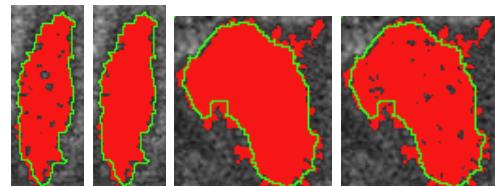
Post-procesado

Nuestro objetivo es obtener una caracterización compacta del quiste sin huecos interiores. Para ello utilizamos la función de Matlab bwfill, que hace una operación de relleno por inundación en la imagen binaria de entrada en píxeles 4 o 8 conectados. Con la opción holes llena los agujeros en la imagen binaria. bwfill determina automáti-

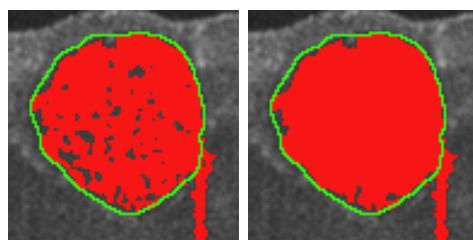
camente qué píxeles están en los agujeros de los objetos y luego cambia el valor de esos píxeles de 0 a 1.



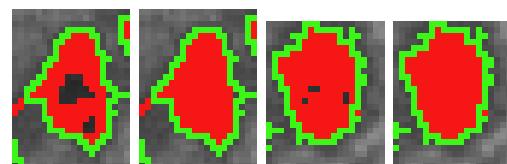
(c) 2417 px (d) 2469 px



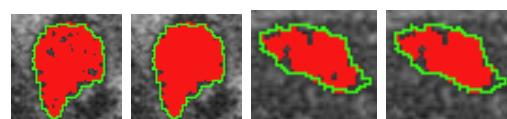
(e) 2360 (f) 2480 (g) 4041 px (h) 4186 px



(i) 3670 px (j) 3974 px



(k) 188 px (l) 213 px (m) 220 px (n) 225 px



(ñ) 1179 px (o) 1234 px (p) 495 px (q) 503 px

Capítulo 4

Discusión y conclusión

A continuación presentamos los resultados obtenidos con ambas aproximaciones utilizando como referencia el ground truth elaborado. Los distintos métodos se ejecutaron sobre un total de 245 quistes pertenecientes a 20 pacientes, siendo 134 quistes pequeños, 76 medianos y 35 grandes. Las siguientes tablas muestran el índice de acuerdo de Jaccard y Dice para cada aproximación según el tamaño.

| Quiste | Pequeño | Mediano | Grande |
|---------|------------|-----------------|-------------|
| Volumen | ≤ 500 | $\geq 500-2000$ | ≥ 2000 |
| Media j | 39.68 % | 67.07 % | 80.18 % |
| Media d | 46.37 % | 77.29 % | 87.89 % |
| Std j | 39.03 % | 28.93 % | 21.12 % |
| Std d | 42.87 % | 28.08 % | 15.74 % |
| Mdn j | 37.13 % | 77.40 % | 89.49 % |
| Mdn d | 60.71 % | 88.65 % | 94.82 % |
| Var j | 15.24 % | 8.37 % | 4.46 % |
| Var d | 18.38 % | 7.88 % | 2.48 % |

Tabla 4.1: Estadísticas Murphy

| Quiste | Pequeño | Mediano | Grande |
|---------|------------|-----------------|-------------|
| Volumen | ≤ 500 | $\geq 500-2000$ | ≥ 2000 |
| Media j | 39.45 % | 75.27 % | 90.93 % |
| Media d | 44.80 % | 82.27 % | 95.43 % |
| Std j | 40.74 % | 28.85 % | 7.95 % |
| Std d | 44.32 % | 28.62 % | 4.22 % |
| Mdn j | 32.40 % | 87.94 % | 93.27 % |
| Mdn d | 52.12 % | 94.05 % | 96.92 % |
| Var j | 16.6 % | 8.33 % | 0.63 % |
| Var d | 19.65 % | 8.19 % | 0.18 % |

Tabla 4.2: Estadísticas Krissian

Podemos observar en la Tabla 4.1 los quistes grandes tienen valores elevados uniformes, sin valores extremos (la mediana próxima a la media).

| Quiste | Pequeño | Mediano | Grande |
|---------|------------|-----------------|-------------|
| Volumen | ≤ 500 | $\geq 500-2000$ | ≥ 2000 |
| Media j | 48.89 % | 80.43 % | 92.54 % |
| Media d | 56.83 % | 88.62 % | 96.31 % |
| Std j | 38.20 % | 20.25 % | 7.03 % |
| Std d | 40.92 % | 15.79 % | 3.53 % |
| Mdn j | 60.48 % | 88.25 % | 94.82 % |
| Mdn d | 78.16 % | 94.23 % | 97.48 % |
| Var j | 14.59 % | 4.1 % | 0.49 % |
| Var d | 16.75 % | 2.49 % | 0.12 % |

Tabla 4.3: Estadísticas Combinación

Una forma de comparar gráficamente dos tipos de mediciones sobre una misma

muestra es el método de Bland y Altman en “Measuring agreement in method comparison studies” [BA99]. Con este método podemos cuantificar la diferencia entre ambas aproximaciones. En la gráfica Bland-Altman el eje Y corresponde a las diferencias entre los valores pareados de los métodos CV-SI y CMA ($CV-SI - CMA$), mientras que el eje X representa el respectivo valor de la media de ambos $((CV-SI + CMA)/2)$. Si ambas aproximaciones utilizan métodos similares entonces la diferencia se situará en cero o próxima a cero. Si se encontrara lejos de este valor, significaría que los dos métodos producen resultados diferentes (el nuevo sub- o sobreestima el valor del método validado). Se comparan ambas aproximaciones con ambos índices para los tres tamaños clasificados.

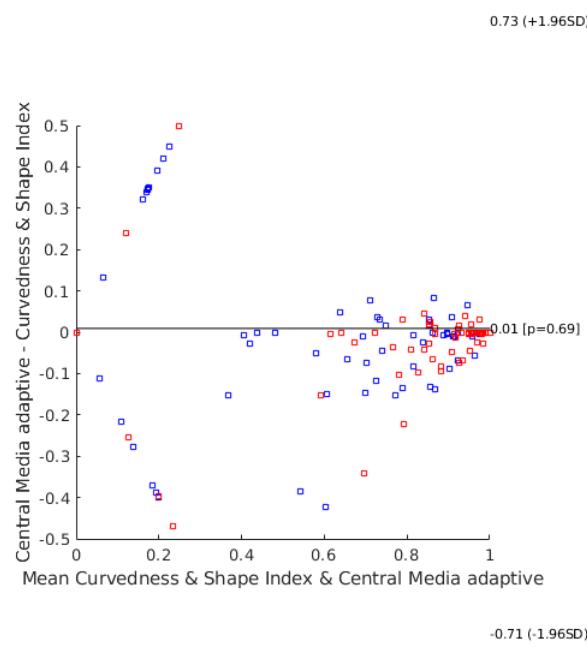


Figura 4.1: Volumen Pequeño

Azul: Jaccard *Rojo:* Dice

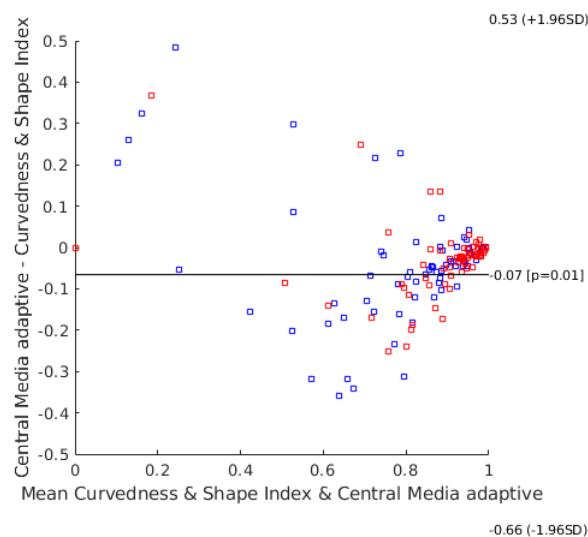


Figura 4.2: Bland-Altman Volumen Mediano

Azul: Jaccard *Rojo:* Dice

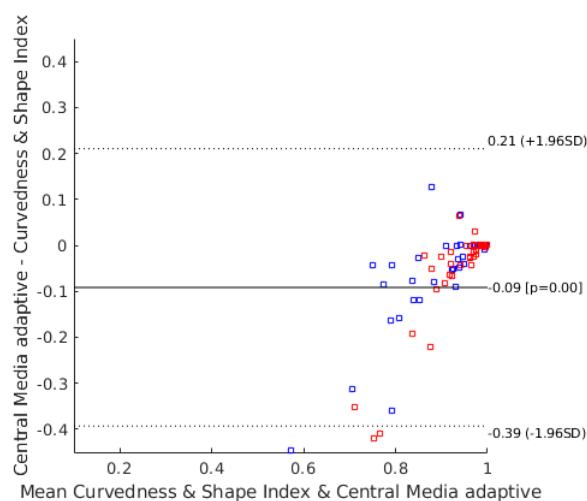


Figura 4.3: Bland-Altman Volumen Grande

Azul: Jaccard *Rojo:* Dice

Observamos en la Figura 4.1 valores inferiores a 0.6 muy dispersos y con una di-

ferencia alta. En cambio la mayoría de los datos parecen encontrarse más próximos a partir de 0.6 y más próximos a una diferencia media de cero. Esto indica valores muy disntintos con quistes pequeños. Alcanza el límite de superior en 0.73 y el inferior en -0.71. Un rango alto en estos límites significa baja precisión. En la Figura 4.2 podemos observar la misma situación se da en la anterior pero a partir de 0.8, siendo mucho menor el número con diferencias altas. Alcanza el límite de superior en 0.53 y el inferior en -0.66. En la Figura 4.3 podemos observar que los datos se agrupan en torno a 1 con diferencia de 0. No existen prácticamente valores con diferencias altas menores. Esto muestra que ambas aproximaciones tienen resultados mejores con los quistes más grandes. Alcanza el límite de superior en 0.21 y el inferior en -0.39.

También vamos a utilizar diagramas de correlación que permite demostrar la relación existente entre dos clases de datos y cuantificar la intensidad de dicha relación. Se comparan las mediciones Jaccard y Dice en cada aproximación hessiana en cada tamaño de quiste.

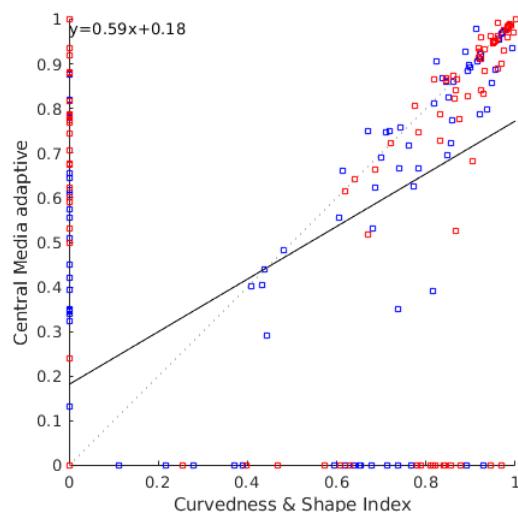


Figura 4.4: Correlación Volumen

Azul: Jaccard *Rojo:* Dice

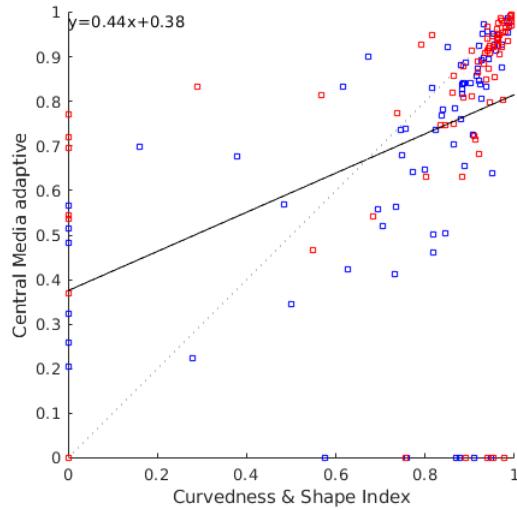


Figura 4.5: Correlación Volumen

Azul: Jaccard *Rojo:* Dice

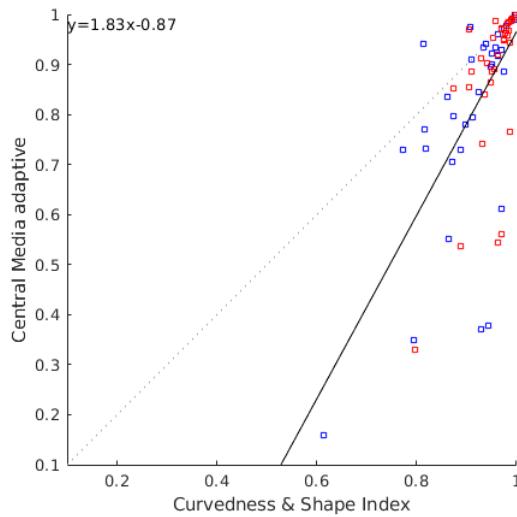


Figura 4.6: Correlación Volumen Grande

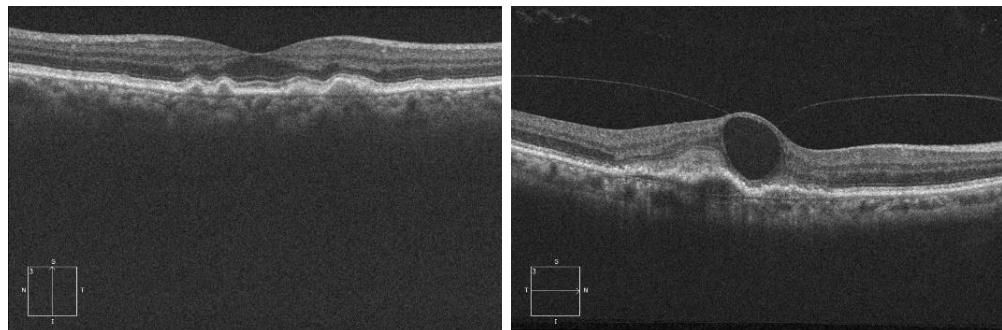
Azul: Jaccard *Rojo:* Dice

En la Figura 4.4 observamos que existe una gran correlación de los datos. Esto

indica la similitud de ambas aproximaciones hessianas. La recta de regresión $Y = 0.59x + 0.18$ con pendiente 0.59, lo cual indica una correlación positiva (el crecimiento de uno corresponde con el crecimiento del otro) e indica que el método de Central Media Adaptive sobreestima al de Curvedness y Shape Index. En la figura 4.5 bastantes valores tienen una correlación a partir de 0.8. La recta de regresión $Y = 0.44x + 0.18$ con pendiente 0.44 indica corelación positiva. Disminuyen los casos con menor correlación o sin correlación. En la figura 4.6 continua la corelación positiva. muchos datos tienen una corelación en torno a 1. No existen casos sin correlación. No hay dispersión de los datos estos se concentran en 1. El pendiente es 1.83 aumentando la mejoría con respecto los casos anteriores.

4.0.1. Conclusión

En este trabajo realizamos una detección multiescala de quistes empleando las estrategias hessianas CV-SI y CMA utilizadas por Gonçalves, Novo y Campilho en “Hessian based approaches for 3D lung nodule segmentation” [GNC16] para la segmentación de nódulos pulmonares. Nosotros adaptamos las estrategías para la segmentación de quistes retinales. Podemos comprobar en las tablas 4.1 y 4.2 como en general la aproximación CMA tiene mejores resultados con la mayoría de los quistes. En los quistes pequeños la aproximación CV-SI obtiene una leve mejoría respecto CMA, esto se debe a que esta aproximación tiene más sensibilidad con los objetos pequeños. Por otra parte podemos ver las figuras 4.4 y 4.5 que hay muchos casos sin correlación entre ambas aproximaciones, esto justifica la combinación de CV-SI y CMA. También podemos ver en las tablas 4.1 y 4.2 como la mayor diferencia entre ambas aproximaciones se produce en los quistes medianos. Esto también lo vemos en las figuras 4.4, 4.5 y 4.6 donde la pendiente de la recta de regresión es menor para los quistes medianos.



(a) Estado menos severo

(b) Estado más severo

Podemos ver en ambas aproximaciones que los mejores resultados se obtienen con los quistes grandes. Esto es muy importante, porque conseguimos una alta caracterización en una fase severa de la retinopatía diabética, permitiendo un mejor diagnóstico a los pacientes en esta fase.

Apéndice A

Título

Bla bla bla

A.1. Título

Bla bla bla

Bibliografía

- [Blu67] H. Blum. “A transformation for extracting new descriptors of shape”. En: *Models for the Perception of Speech and Visual Form* 5 (1967). cited By 37, págs. 362-380.
- [Bes86] Paul J Besl. “Surfaces in Early Range Image Understanding”. UMI order no. GAX86-12479. Tesis doct. Ann Arbor, MI, USA, 1986.
- [BJ86] Paul J. Besl y Ramesh C. Jain. “Invariant Surface Characteristics for 3D Object Recognition in Range Images”. En: *Comput. Vision Graph. Image Process.* 33.1 (ene. de 1986), págs. 33-80. ISSN: 0734-189X. DOI: 10.1016/0734-189X(86)90220-3. URL: [http://dx.doi.org/10.1016/0734-189X\(86\)90220-3](http://dx.doi.org/10.1016/0734-189X(86)90220-3).
- [Ver91] David Vernon. *Machine Vision: Automated Visual Inspection and Robot Vision*. Upper Saddle River, NJ, USA: Prentice-Hall, Inc., 1991. ISBN: 0-13-543398-3.
- [KD92] Jan J Koenderink y Andrea J van Doorn. “Surface shape and curvature scales”. En: *Image and Vision Computing* 10.8 (1992), págs. 557-564. ISSN: 0262-8856. DOI: [https://doi.org/10.1016/0262-8856\(92\)90076-F](https://doi.org/10.1016/0262-8856(92)90076-F). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/026288569290076F>.
- [Piz94] Stephen M. Pizer y col. “Object shape before boundary shape: Scale-space medial axes”. En: *Journal of Mathematical Imaging and Vision* 4.3 (jul. de 1994), págs. 303-313. ISSN: 1573-7683. DOI: 10.1007/BF01254105. URL: <https://doi.org/10.1007/BF01254105>.

- [TF95] Emanuele Trucco y Robert B. Fisher. “Experiments in Curvature-Based Segmentation of Range Data”. En: *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 17.2 (feb. de 1995), págs. 177-182. ISSN: 0162-8828. DOI: 10 . 1109 / 34 . 368172. URL: <http://dx.doi.org/10.1109/34.368172>.
- [Fra98] Alejandro F. Frangi y col. “Multiscale vessel enhancement filtering”. En: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI'98*. Ed. por William M. Wells, Alan Colchester y Scott Delp. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1998, págs. 130-137. ISBN: 978-3-540-49563-5.
- [BA99] J Martin Bland y Douglas G Altman. “Measuring agreement in method comparison studies”. En: *Statistical Methods in Medical Research* 8.2 (1999). PMID: 10501650, págs. 135-160. DOI: 10 . 1177 / 096228029900800204. eprint: <https://doi.org/10.1177/096228029900800204>. URL: <https://doi.org/10.1177/096228029900800204>.
- [Kri00a] Karl Krissian y col. “Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images”. En: *Computer Vision and Image Understanding* 80.2 (2000), págs. 130-171. ISSN: 1077-3142. DOI: <https://doi.org/10.1006/cviu.2000.0866>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107731420090866X>.
- [Kri00b] Karl Krissian y col. “Model-Based Detection of Tubular Structures in 3D Images”. En: *Computer Vision and Image Understanding* 80.2 (2000), págs. 130-171. URL: <https://hal.inria.fr/inria-00615029>.
- [Bou07] Sylvain Bouix y col. “On evaluating brain tissue classifiers without a ground truth”. En: *NeuroImage* 36.4 (2007), págs. 1207-1224. ISSN: 1053-8119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.031>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811907003485>.
- [Ers08] I. Ersoy y col. “Cell segmentation using Hessian-based detection and contour evolution with directional derivatives”. En: *2008 15th IEEE International Conference on Image Processing*. Oct. de 2008, págs. 1804-1807. DOI: 10 . 1109 / ICIP . 2008 . 4712127.

- [Mur09] K. Murphy y col. “A large-scale evaluation of automatic pulmonary nodule detection in chest CT using local image features and k-nearest-neighbour classification”. En: *Medical Image Analysis* 13.5 (2009). Includes Special Section on the 12th International Conference on Medical Imaging and Computer Assisted Intervention, págs. 757-770. ISSN: 1361-8415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.media.2009.07.001>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841509000516>.
- [SM09] Gaurav Sharma y Jos Martin. “MATLAB®: A Language for Parallel Computing”. En: *International Journal of Parallel Programming* 37.1 (feb. de 2009), págs. 3-36. ISSN: 1573-7640. DOI: 10.1007/s10766-008-0082-5. URL: <https://doi.org/10.1007/s10766-008-0082-5>.
- [Tan09] O. Tankyevych y col. “Direction-adaptive grey-level morphology. application to 3D vascular brain imaging”. En: *2009 16th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*. Nov. de 2009, págs. 2261-2264. DOI: 10.1109/ICIP.2009.5414356.
- [Sil11] S. Silva y col. “Inter-observer variability assessment of a left ventricle segmentation tool applied to 4D MDCT images of the heart”. En: *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Ago. de 2011, págs. 3411-3414. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6090923.
- [WHO12] G. R. Wilkins, O. M. Houghton y A. L. Oldenburg. “Automated Segmentation of Intraretinal Cystoid Fluid in Optical Coherence Tomography”. En: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 59.4 (abr. de 2012), págs. 1109-1114. ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2012.2184759.
- [Roy13] S. Roychowdhury y col. “Automated localization of cysts in diabetic macular edema using optical coherence tomography images”. En: *2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. Jul. de 2013, págs. 1426-1429. DOI: 10.1109/EMBC.2013.6609778.

- [Rud14] Rina D. Rudyanto y col. “Comparing algorithms for automated vessel segmentation in computed tomography scans of the lung: the VESSEL12 study”. En: *Medical Image Analysis* 18.7 (2014), págs. 1217-1232. ISSN: 1361-8415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.media.2014.07.003>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136184151400111X>.
- [WP14] Wojciech Wieclawek y Ewa Pietka. “Retina Analysis in Optical Coherence Tomography Images”. En: *Information Technologies in Biomedicine, Volume 3*. Ed. por Ewa Pitka, Jacek Kawa y Wojciech Wieclawek. Cham: Springer International Publishing, 2014, págs. 247-258. ISBN: 978-3-319-06593-9.
- [YC14] Shih-Feng Yang y Ching-Hsue Cheng. “Fast computation of Hessian-based enhancement filters for medical images”. En: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 116.3 (2014), págs. 215-225. ISSN: 0169-2607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.05.002>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260714001680>.
- [Hen15] C. Hennersperger y col. “Multi-Scale Tubular Structure Detection in Ultrasound Imaging”. En: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 34.1 (ene. de 2015), págs. 13-26. ISSN: 0278-0062. DOI: [10.1109/TMI.2014.2340912](https://doi.org/10.1109/TMI.2014.2340912).
- [Las15] B C Lassen y col. “Robust semi-automatic segmentation of pulmonary sub-solid nodules in chest computed tomography scans”. En: *Physics in Medicine Biology* 60.3 (2015), pág. 1307. URL: <http://stacks.iop.org/0031-9155/60/i=3/a=1307>.
- [Nov15] J. Novo y col. “3D lung nodule candidate detection in multiple scales”. En: *2015 14th IAPR International Conference on Machine Vision Applications (MVA)*. Mayo de 2015, págs. 61-64. DOI: [10.1109/MVA.2015.7153133](https://doi.org/10.1109/MVA.2015.7153133).
- [RK15] S. Saranya Rubini y A. Kunthavai. “Diabetic Retinopathy Detection Based on Eigenvalues of the Hessian Matrix”. En: *Procedia Computer Science* 47 (2015). Graph Algorithms, High Performance Implementations and Its Applications (ICGHIA 2014), págs. 311-318. ISSN: 1877-0509. DOI:

- <https://doi.org/10.1016/j.procs.2015.04.001>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877050915005025>.
- [Sha15] Sina Shamekhi y col. “A novel multi-scale Hessian based spot enhancement filter for two dimensional gel electrophoresis images”. En: *Computers in Biology and Medicine* 66 (2015), págs. 154-169. ISSN: 0010-4825. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.07.010>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482515002528>.
- [TLC15] Ying-Che Tsai, Hsi-Jian Lee y Michael Yu-Chih Chen. “Automatic segmentation of vessels from angiogram sequences using adaptive feature transformation”. En: *Computers in Biology and Medicine* 62 (2015), págs. 239-253. ISSN: 0010-4825. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2015.04.029>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001048251500147X>.
- [GNC16] L. Gonçalves, J. Novo y A. Campilho. “Hessian based approaches for 3D lung nodule segmentation”. En: *Expert Systems with Applications* 61 (2016), págs. 1-15. ISSN: 0957-4174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2016.05.024>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417416302494>.