



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA INFORMAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV INTELIGENTNÍCH SYSTÉMŮ
FACULTY OF INFORMATION TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF INTELLIGENT SYSTEMS

KLASIFIKACE A ROZPOZNÁVÁNÍ PATOLOGICKÝCH NÁLEZŮ V OBRAZECH SÍTNICE OKA

CLASSIFICATION AND RECOGNITION OF PATHOLOGIC FOUNDINGS IN EYE RETINA IMAGES

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

BC. JÁN MACEK

VEDOUcí PRÁCE

SUPERVISOR

DOC. ING., DIPL.-ING. MARTIN DRAHANSKÝ, PH.D.

BRNO 2016

Vysoké učení technické v Brně - Fakulta informačních technologií

Ústav Integrovaných systémů

Akademický rok 2015/2016

Zadání diplomové práce

Řešitel: **Macek Ján, Bc.**

Obor: Inteligentní systémy

Téma: **Klasifikace a rozpoznávání patologických nálezů v obrazech sítnice oka**
Classification and Recognition of Pathologic Findings in Eye Retina Images

Kategorie: Umělá inteligence

Pokyny:

1. Prostudujte literaturu, která se zabývá klasifikací a rozpoznáváním patologických nálezů v obrazech sítnice oka z medicínského hlediska, se zaměřením na algoritmickou stránku. Seznamte se se zařízením na pracovišti ÚITS FIT VUT v Brně, které slouží k nasnímání sítnice oka.
2. Navrhněte vhodnou metodu klasifikace a rozpoznávání zvolených konkrétních druhů patologických nálezů ve snímcích sítnice oka.
3. Vámi navrženou metodu prakticky implementujte v programovacím jazyce C/C++ a proveďte experimenty s minimálně 50 vzorky.
4. Dosažené výsledky zhodnoťte a diskutujte závěry.

Literatura:

- SAEED, Emil, et al. Influence of Eye Diseases on the Retina Pattern Recognition. In: *Computer Information Systems and Industrial Management*. Springer Berlin Heidelberg, 2014. p. 130-140.
- SEN, Barshon; ISLAM, Md Rabiul. Iris and Retina Recognition based Multimodal Person Identification System. *Current Trends in Information Technology*, 2015, 5.1: 22-28.
- KANAGASINGAM, Yogesan, et al. Progress on retinal image analysis for age related macular degeneration. *Progress in retinal and eye research*, 2014, 38: 20-42.
- ISFAHANI, Arash Mozayan; HATAMI, Nima; GOLDBAUM, Michael Henry. Automated Diagnosis of Ocular Fundus Images. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014, 55.13: 4828-4828.

Při obhajobě semestrální části projektu je požadováno:

- Body 1 a 2.

Podrobné závazné pokyny pro vypracování diplomové práce naleznete na adrese

<http://www.fit.vutbr.cz/info/szz/>

Technická zpráva diplomové práce musí obsahovat formulaci cíle, charakteristiku současného stavu, teoretická a odborná východiska řešených problémů a specifikaci etap, které byly vyřešeny v rámci dřívějších projektů (30 až 40% celkového rozsahu technické zprávy).

Student odevzdá v jednom výtisku technickou zprávu a v elektronické podobě zdrojový text technické zprávy, úplnou programovou dokumentaci a zdrojové texty programů. Informace v elektronické podobě budou uloženy na standardním nepřepisovatelném paměťovém médiu (CD-R, DVD-R, apod.), které bude vloženo do písemné zprávy tak, aby nemohlo dojít k jeho ztrátě při běžné manipulaci.

Vedoucí: **Drahanský Martin, doc. Ing., Dipl.-Ing., Ph.D., ÚITS FIT VUT**

Datum zadání: 1. listopadu 2015

Datum odevzdání: 25. května 2016

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
Fakulta informačních technologií
Ústav Integrovaných systémů
602 00 Brno, Božetěchova 2

doc. Dr. Ing. Petr Hanáček
vedoucí ústavu

Abstrakt

Diabetická retinopatia a vekom podmienená makulárna degenerácia patria v dnešnej dobe medzi dve najčastejšie ochorenia sietnice, ktoré môžu mať za následok čiastočnú alebo úplnú stratu zraku. Práve z tohto dôvodu je potrebné vytvárať nové prístupy, pomocou ktorých bude možné tieto ochorenia odhaliť a pacienta včasne varovať. Hlavným cieľom práce je navrhnutie a implementácia algoritmu pre klasifikáciu spomenutých ochorení na základe snímky sietnice oka. V prvej časti tejto práce sú bližšie popísané jednotlivé fázy ochorení a ich najčastejšie prejavy. Taktiež je v práci bližšie popísaná fundus kamera, ktorá slúži na zhotovovanie snímok sietnice oka. V druhej časti práce je navrhnutý postup riešenia klasifikácie diabetickej retinopatie a vekom podmienenej makulárnej degenerácie. Zároveň sú tiež rozobrané algoritmicke postupy pre manipuláciu s obrazom a detekciu útvarov na snímkach. V poslednej časti práce sa nachádzajú výsledky testovania a ich vyhodnotenie, pomocou ktorých je na konci zhodnotená úspešnosť navrhnutých a implementovaných postupov.

Abstract

Diabetic retinopathy and age-related macular degeneration are two of the most common retinal diseases in these days, which can lead to partial or full loss of sight. Due to it, it is necessary to create new approaches enabling to detect these diseases and inform the patient about his condition in advance. The main objective of this work is to design and to implement an algorithm for retinal diseases classification based on images of the patient's retina of previously mentioned diseases. In the first part of this work, there is described in detail each stage of each disease and its the most frequent symptoms. In this thesis, there is also a chapter about fundus camera, which is a tool for image creation of human eye retina. In the second part of this thesis, there is proposed an approach for classification of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. There is also a chapter about algorithmic methods which can be used for image processing and object detection in image. The last part of this thesis contains the test results and their evaluation. Assessment of success of proposed and implemented methods is also part of this chapter.

Kľúčové slová

sietnica ľudského oka, vekom podmienená makulárna degenerácia, diabetická retinopatia, patologické nálezy, fundus kamera, spracovanie obrazu, knižnica OpenCV

Keywords

human retina, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, pathological findings, fundus camera, image processing, OpenCV library

Citácia

MACEK, Ján. *Klasifikace a rozpoznávání patologických nálezů v obrazech sítnice oka*. Brno, 2016. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta informačních technologií. Vedoucí práce Dražanský Martin.

Klasifikace a rozpoznávání patologických nálezů v obrazech sítnice oka

Prehlásenie

Prehlasujem, že som túto diplomovú prácu vypracoval samostatne pod vedením Doc. Ing., Dipl.-Ing. Martina Dražanského, Ph.D. Uviedol som všetky literárne pramene a publikácie, z ktorých som čerpal.

.....

Ján Macek
25. mája 2016

Podakovanie

Rád by som touto cestou poďakoval tým, ktorí mi pri príprave tejto práce podali pomocnú ruku. Osobitné poďakovanie patrí vedúcemu práce Doc. Ing., Dipl.-Ing. Martinovi Dražanskému, Ph.D. za jeho odborné vedenie pri vypracovaní práce, pomoc poskytnutú pri riešení problému a za nápomocné odpovede na moje otázky, čo viedlo k úspešnému dokončeniu bakalárskej práce. Takisto by som chcel poďakovať MUDr. Tomášovi Mňukovi za odborné konzultácie.

© Ján Macek, 2016.

Táto práca vznikla ako školské dielo na FIT VUT v Brně. Práca je chránená autorským zákonom a jej využitie bez poskytnutia oprávnenia autorom je nezákonné, s výnimkou zákonne definovaných prípadov.

Obsah

1	Úvod	3
2	Ľudské oko	5
2.1	Anatómia sietnice oka	7
2.1.1	Sietnica ako súčasť mozgu	8
2.1.2	Jednoduchý okruh	9
2.2	Klasifikácia buniek sietnice	10
2.2.1	Fotoreceptory: tyčinky a čapíky	11
2.2.2	Fovea	13
2.2.3	Horizontálne bunky	13
2.2.4	Bipolárne bunky	14
2.2.5	Amakrinné bunky	14
2.2.6	Gangliové bunky	15
2.3	Klinický význam funkčnej anatómie	16
2.3.1	Zhrnutie	17
3	Choroby sietnice oka	18
3.1	Vekom podmienená makulárna degenerácia	18
3.1.1	Starnutie	20
3.1.2	Klinické nálezy v starnúcom oku	21
3.1.3	Morfologické zmeny v starnúcom oku	21
3.1.4	Počiatok a vývoj ne-neovaskulárnej formy VPMD	22
3.1.5	Geografická atrofia	24
3.1.6	Exsudatívna (neovaskulárna) forma VPMD	26
3.2	Diabetická retinopatia	30
3.2.1	Neproliferatívna diabetická retinopatia	30
3.2.2	Proliferatívna retinopatia	32
4	Snímanie očného pozadia	38
4.1	Priamy oftalmoskop	38
4.2	Binokulárny nepriamy oftalmoskop	39
4.3	Fundus kamera	41
5	Detekcia nálezov na fundus snímke	44
5.1	Predspracovanie	45
5.1.1	Maska pozadia	45
5.1.2	Optický disk	46
5.1.3	Makula	48

5.1.4	Cievne riečisko	51
5.2	Hemorágie a mikroaneurizmy	53
5.2.1	Získanie kandidátnych oblastí	55
5.2.2	Vytvorenie vektoru vlastností a klasifikácia oblastí	55
5.3	Drúzy a Exsudáty	57
5.3.1	Zvýraznenie hľadaných regiónov	57
5.3.2	Získanie kandidátnych oblastí	58
5.3.3	Vektor vlastností a klasifikácia kandidátnych regiónov	62
6	Implementácia a testovanie	64
6.1	Popis implementácie	64
6.2	Testovanie implementácie a vyhodnotenie	66
7	Záver	70
	Literatúra	71
	Zoznam príloh	74

Kapitola 1

Úvod

Zo všetkých možných postihnutí má strata zraku najväčší dopad na každodenný život človeka. Tento dopad je väčší ako strata pamäti, hlasu alebo sluchu. Je to z toho dôvodu, že 80% všetkých sensorických informácií ktoré prijíma ľudský mozog prichádza pomocou zraku. Týmto sa stáva oko najdôležitejším zmyslovým orgánom. Nejedného človeka môže prekvapiť fakt, že strata zraku nie je pre proces starnutia normálna. Ešte viac je ale zaujímavý fakt, že väčšine prípadom straty zraku je možné predísť včasnou detekciou ochorenia a jeho liečbou.

Práve z tohto dôvodu môže podcenenie dôležitosti návštevy lekára zapríčiniť stratu zraku. Návšteva lekára môže byť pre niektorých ľudí nepríjemná a to nie len kvôli obave z vyšetrenia ale aj kvôli časovej tiesni. Toto je možné aspoň čiastočne odstrániť vývojom automatizovaných prístrojov, ktoré by mohli takmer bez nutnosti zásahu lekára vyhodnotiť stav pacienta, prípadne aspoň zjednodušiť určovanie anamnézy. Týmto môžu byť buď hardwarové zariadenia, ktoré dokážu samé skenovať ľudské oko a jeho časti alebo softwarové systémy, ktoré po vložení snímky dokážu diagnostikovať stav oka pacienta.

Jedným z cieľov tejto práce je popísanie jednotlivých ochorení zrakového ústrojenstva, ktoré môžu spôsobiť stratu zraku a vybrať si z nich tie, o ktorých klasifikáciu sa budeme zaujímať. Ďalším cieľom je navrhnúť postup pre detekciu vybraných ochorení na sietnici oka, tento postup implementovať a následne otestovať jeho spoľahlivosť.

Medzi najzávažnejšie a najčastejšie ochorenia zrakového ústrojenstva človeka patria veľkom podmienená makulárna degenerácia a diabetická retinopatia. Práve preto je táto práca zameraná na tieto dve ochorenia. Pre to, aby bolo možné tieto ochorenia klasifikovať je nutné, aby bolo dobre porozumené anatómii oka a základným procesom, ktoré v ňom prebiehajú. Práve preto je prvá časť tejto práce zameraná na jeho popis. Obzvlášť na popis sietnice, lebo na sietnici sú prejavy týchto ochorení značne viditeľné a preto aj vhodné na detekciu. Tretia kapitola práce sa venuje vysvetleniu spomenutých chorôb. Podrobne sú popísané jednotlivé štádiá týchto ochorení. V rámci toho sú taktiež rozobrané zmeny na sietnici ktorými sa prejavujú jednotlivé štádiá.

Jeden z prístrojov, ktorý je využívaný očnémi lekármi pre bližšie skúmanie ľudského oka sa nazýva fundus kamera. Tento dokáže snímať aj prednú časť oka (predný segment) aj zadnú časť oka (zrakový nerv, cievy a sietnica) a výsledné snímky uložiť v elektronickej podobe. Tieto snímky v elektronickej podobe sa dajú následne algoritmicke vyhodnotiť a na tento proces je zameraná druhá polovica tejto práce. Štvrtá kapitola popisuje fundus kameru a v nej prebiehajúci proces pri zhotovovaní snímky.

V piatej kapitole sú predstavené postupy na ktorých je založená implementácia, ktorá bola v rámci práce zhotovená. Postupy pre lokalizáciu základných útvarov, ktoré sú prí-

tomné na sietnici ľudského oka, ako napríklad makula alebo optický disk a taktiež postupy pre detekciu lézií na sietnici, ktoré sprevádzajú vekom podmienenú makulárnu degeneráciu a diabetickú retinopatiu, akými sú napríklad drúzy alebo hemorágie.

Implementácia zvolených metód, popis funkcií programu, testovanie týchto funkcií a ich vyhodnotenie sú popísané v šiestej kapitole. Postupne sú popísané testy jednotlivých častí aplikácie. Taktiež nechýba popis testovania programu, ako systému pre detekciu a klasifikáciu zvolených ochorení. Každý test je sprevádzaný aj jeho vyhodnotením.

Kapitola 2

L'udské oko

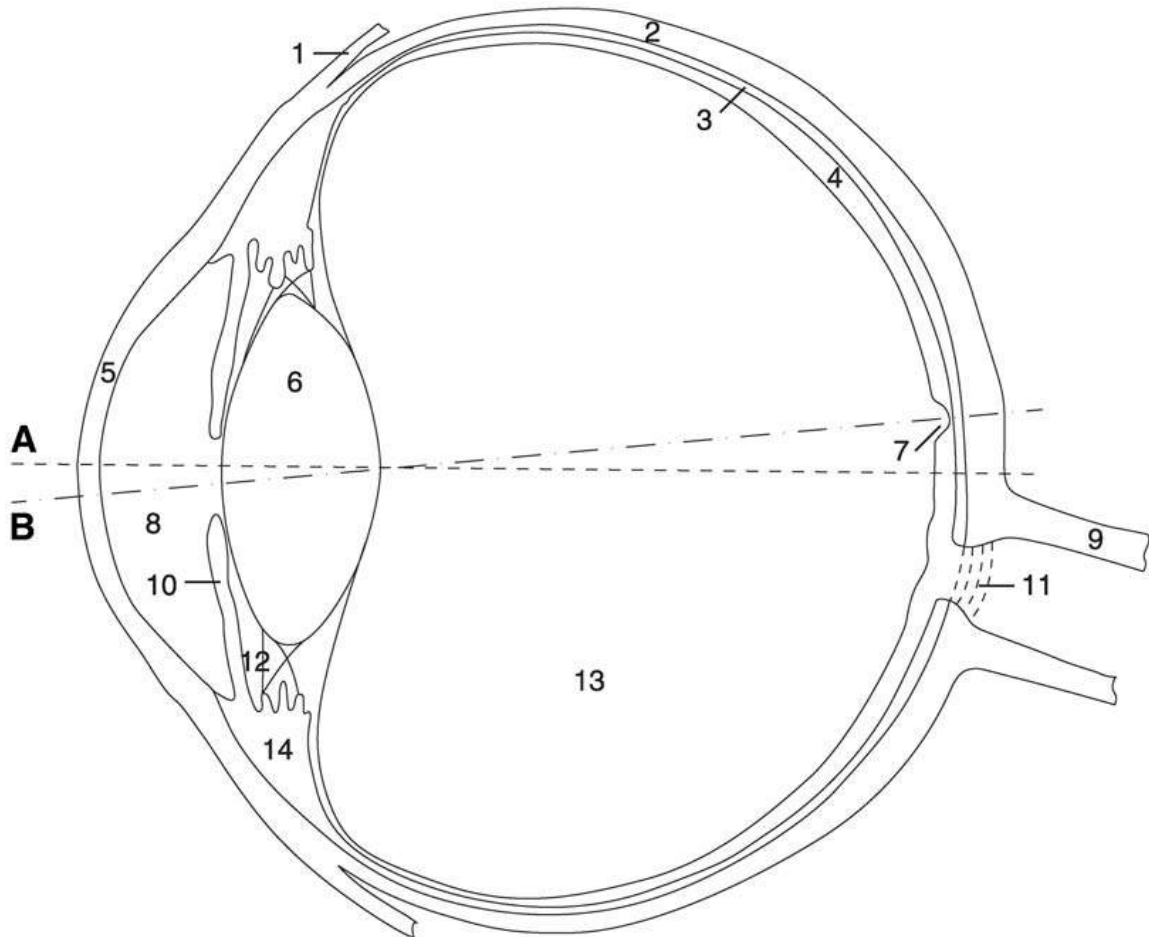
Oko [4] má funkciu zmyslového orgánu a pripisuje sa mu najdôležitejšia úloha zo všetkých zmyslov človeka. Ide o zmyslový analyzátor, ktorý nám umožňuje prijímať informácie z vonkajšieho prostredia a poskytuje nám 80 až 85 percent informácií o okolitom svete. Dáva nám informácie a tvare, farbe, veľkosti, ale aj pohybe rôznych predmetov umiestnených v priestore. Okrem toho má aj významnú úlohu pri udržiavaní biorytmu. Vznik obrazu a tým aj samotné videnie je zložitý proces. Podstatou vzniku obrazu je premena svetelnej energie absorbovanej vo fotoreceptoroch sietnice na elektrický signál, ktorý je prenášaný zrakovou dráhou až do zrakového centra, ktoré sa nachádza v kôre záhlavového laloku mozgu. Oko je zmyslový orgán, tvorený 3 vrstvami [4]:

1. Vonkajšia vrstva – vrstva spojivového tkaniva, tvoria ju skléra a rohovka.
2. Stredná vrstva – cievna vrstva, pozostáva z dúhovky, ciliárneho telieska a choroidei.
3. Vnútoraná vrstva – ide o vrstvu nervovú, ktorá je tvorená sietnicou.

Tento špecifický orgán je rozdelený na 3 priestory: predná očná komora, zadná očná komora a sklovec. Každá časť oka má špecifickú a nenahraditeľnú funkciu. Skléra je biela a nepriehľadná a jej povrch pokrýva spojovka. Rohovka, ktorá je priehľadná, umožňuje prechod svetelných lúčov do vnútra oka a pomáha ich sústrediť na sietnicu. Dúhovka má funkciu membrány, ktorá reguluje, koľko svetla sa dostane k zrenici oka. Priemer zrenice je pod funkciou dúhovkových svalov, ktoré sú riadené autonómnym nervovým systémom. Ciliárne alebo aj vráskovcové teleso je producentom zložiek komorového moku v oku a zároveň obsahuje aj sval, ktorý má pod kontrolou tvar a zakrivenie šošovky. Choroidea, taktiež nazývaná aj cievnatka, je hustá cievna pleteň, obklopujúca sietnicu. Úlohou cievnatky je dodávať štruktúram oka potrebné živiny. Úlohou sietnice - rohovky, ktorú tvorí nervové tkanivo, je prostredníctvom zložitých biochemických dejov, meniť slnečné lúče na ňu dopadajúce na nervový signál, ktorý je následne prenášaný ďalej. Signál zo sietnice je prenášaný cez optický (zrakový) nerv von z oka a dostáva sa do rôznych častí mozgu, kde následne podlieha spracovaniu. Optický nerv je tvorený viac než miliónom nervových vlákien. Časť spracovania prebieha v očnej guľi, druhá v lebke, kde sa zrakové nervy oboch strán krížia a spoja. Šošovka zabezpečuje presné sústredenie lúčov na sietnicu. Dôležitou funkciou šošovky je to, že je schopná akomodácie. To znamená, že je podľa potreby schopná meniť svoj tvar a tým nám umožňuje vidieť objekty nachádzajúce sa blízko nás.

Súčasť oka tvorí aj komorový mok, ktorý je produkovaný ciliárnym telieskom, vyplňa prednú a zadnú očnú komoru. Tieto dve komory spolu komunikujú prostredníctvom zrenice

(pupily). Funkciou komorového moku je zabezpečovať výživu pre okolité časti oka, najmä rohovku a šošovku. Sklovec, ktorý zaberá najväčší priestor v oku, je spredu ohraničený šošovkou a zozadu nalieha na sietnicu. Sklovec je tvorený sklovcovou tekutinou, ktorá má gélovú konzistenciu.



Obr. 2.1: Schématické znázornenie hlavných štruktúr a ôs ľudského oka v horizontálnom (meridionálnom) reze [4].

Okrem toho sú súčasťou očného aparátu aj prídavné očné štruktúry. Medzi tieto štruktúry zaraďujeme [4]: väzivový aparát oka, viečka (*palpebrae*) – horné a dolné, obočie, spojovka (*conjunctiva*), slzný aparát a svalový aparát oka. Spojovka je akousi spojkou medzi očným viečkom a očnou guľou a sprostredkuje hladký pohyb viečok po očnej guľi. Zároveň sa podieľa aj na imunitnej obrane oka (spolu so slzným aparátom). Slzy, ktoré sú produktom slzného aparátu, majú úlohu pri očisťovaní vonkajšieho povrchu oka. Svalový aparát oka tvoria okohybné svaly a dvíhač horného viečka. Úlohou okohybných svalov je umožniť aj veľmi jemné pohyby očí. Na obrázku 2.1 sú zobrazené štruktúry ľudského oka a popísané sú nasledovne: (A) optická os, (B) = vizuálna os, (1) úpon okohybného svalu, (2) očné bielko, (3) cievkovka, (4) sietnica, (5) rohovka, (6) šošovka, (7) fovea / žltá škvrna, (8) predná komora, (9) optický nerv, (10) dúhovka, (11) riečicovitá platňa, (12) zadná komora, (13) sklovec a (14) riasovité teliesko.

2.1 Anatómia sietnice oka

V nasledujúcich kapitolách je popísaná stavba sietnice z anatomického hľadiska, klasifikácie buniek, ktoré sa v nej nachádzajú a funkcie ktoré tieto bunky zastupujú. Informácie pre tieto kapitoly boli prevažne čerpané z [18].

Sietnica (*retina*) stavovcov tvorí tenkú vrstvu v zadnej časti oka, podobnú filmu v kamere. Správne povedané, pozostáva z neurálnej sietnice a pigmentového epitelu. Neurálna sietnica je priemerne 100 μm až 200 μm hrubá a reprezentuje triumf miniaturizácie. Zvyklo sa tvrdiť, že sietnica predstavuje jednoduchý model pre mozog živočícha. Viac pravdepodobnejšie je ale tvrdenie, že tak ako sietnica dosahovala limity stanovené metabolizmom, prítokom krvi a difúziou, tak bol aj tlak na zapúzdrenie viacerých funkcií do malého množstva neurálneho tkaniva a ten následne viedol k zvýšeniu komplexivity. Väčšina retinálnych neurónov je veľmi malých a produkujú stupňované napätie vhodné len na prenos naprieč krátkymi vzdialenosťami. Niektoré obehy v sietnici používajú rovnaké komponenty.

Prostá analógia filmu vo fotoaparáte môže byť zavádzajúca. Videnie je zdanlivo jednoduché iba preto, že sme v ňom veľmi dobrí. Videniu je venovaná veľká časť mozgu cicavcov. Chvíľa premýšľania ukáže, že proces videnia musí úhľadne skĺbiť vysokoúrovňové procesy, ako sú ukladanie obrazov ktoré sú pozorované okom, ich vyvolanie, proces učenia a proces pamätania. Tieto procesy sú nevyhnutné pre porovnávanie a rozpoznávanie objektov.



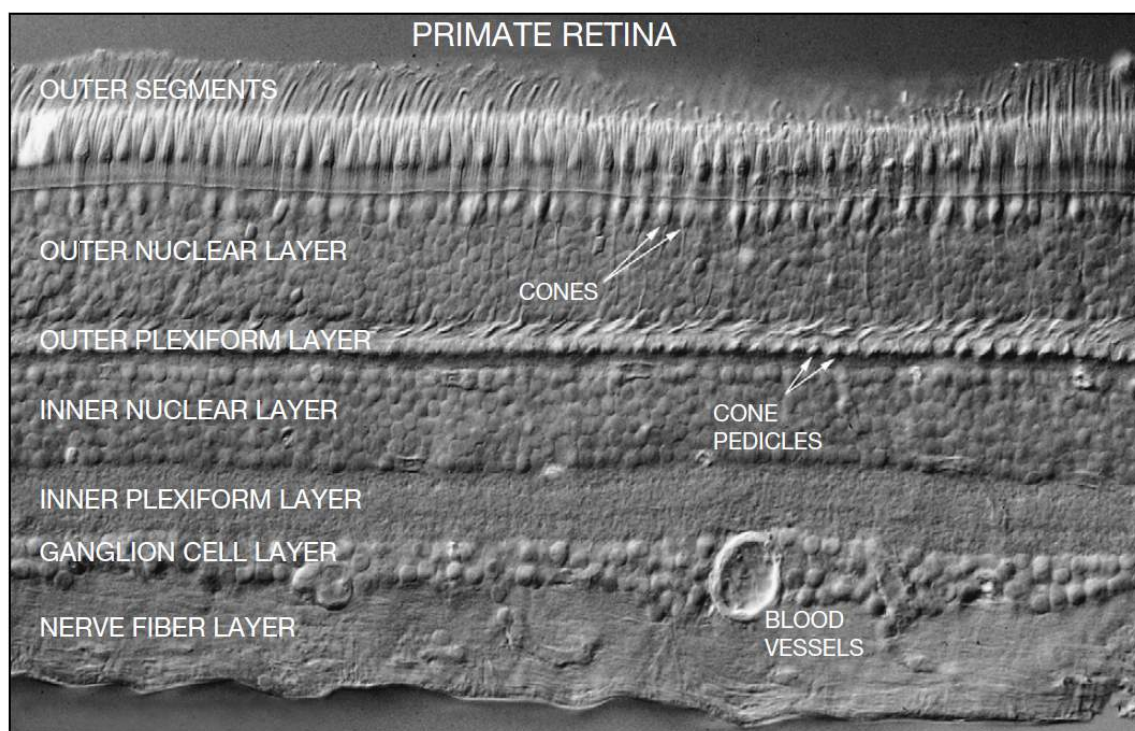
Obr. 2.2: Vysoko filtrovaný obrázok, 13×20 pixelov, veľmi dobre známej ikony [18].

Na sietnici je možné ľahko demonštrovať prítomnosť viacerých procesov využitím známych zrakových ilúzií. Na prvý pohľad sa môže zdať, že na obrázku 2.2 je pole náhodných pixelov s tromi svetlými oblasťami. Pokiaľ sa ale na obrázok zahľadíme z väčšej vzdialenosti, alebo skúsime prižmúriť oči, rozoznáme na ňom da Vinciho Monu Lisu. Svetlé oblasti sú vlastne tvár, hrudník a ruky. Ako je ale možné, že obrázok sa zdá byť lepšie rozpoznateľný, pokiaľ je vizuálny vstup viac skreslený? Rozpoznateľnosť objektov ktoré sa nachádzajú na obrázku bola znížená redukovaním počtu zobrazených pixelov. To čo zostalo, je mäťúce pole rôznofarebných štvorcov. Avšak, tento detailný pohľad je účinne odfiltrovaný prižmúrením očí, zanechávajúc iba verziu s nízkou ostrosťou, ktorá môže byť ľahko rozpoznaná. Toto je priama demonštrácia toho, že zrakový systém pracuje s minimálne dvomi vizuálnymi systémami súčasne.

Aj verzia obrazu s nízkou ostrosťou poskytuje možnosť rozpoznania objektov. Preto môžeme povedať, že vizuálny systém je charakterizovaný dvomi kanálmi informácií s rôznymi priestorovými váhami. V skutočnosti je dôvod sa domnievať, že videnie sa skladá z približne 15 kanálov, alebo prúdov informácií, ktoré sú prenášané paralelne.

2.1.1 Sietnica ako súčasť mozgu

Sietnica [17] je súčasťou centrálného nervového systému (CNS), v embryonálnom štádiu odpojená z neurálnej trubice. Inými slovami, ide o časť mozgu, ktorá je vytvorená z rovnakých zložiek ako mozog samotný a to nezávisle na požadovanej špecializovanej štruktúre pre fotoreceptory. Rovnako ako v iných častiach CNS, aj v sietnici je glutamát hlavným excitačným neurotransmitterom. Sietnica je dôležitým kúskom mozgu, pretože obsahuje niekoľko bariér, aby zabránila prenikaniu liekov a protilátok. Dowling charakterizoval sietnicu ako vnímavú časť mozgu.



Obr. 2.3: Vertikálny rez cez sietnicu makaka nasnímaný pomocou DIC optiky [18]. Na obrázku je vidieť vrstvená štruktúra s dvomi synaptickými (pletivovými) vrstvami obloženými tromi nukleárnymi vrstvami: ONL, INL a vrstva gangliových buniek.

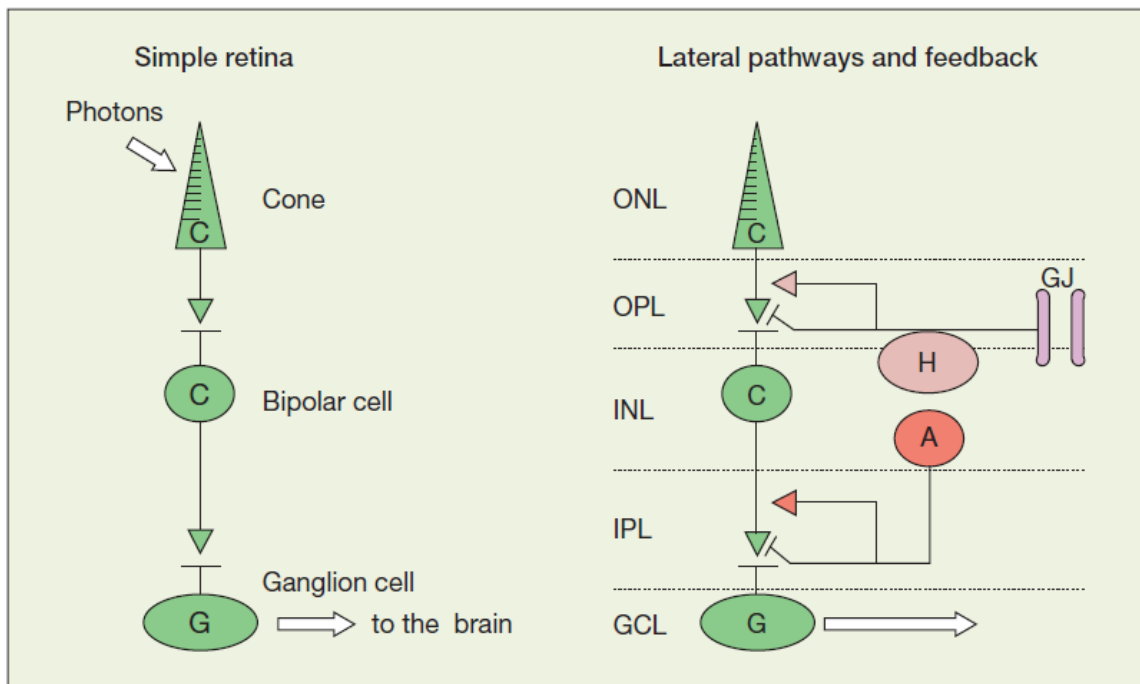
Vrstvená štruktúra sietnice [18] je jedným z jej základných charakteristík a hĺbku v sietnici často určujú synaptické spoje. Na obrázku 2.3 je možné vidieť 3 vrstvy sietnice. Vonkajšia nukleárna vrstva (ONL) obsahuje bunky fotoreceptorov, tyčinky a čapíky. Vnútorňá nukleárna vrstva (INL) obsahuje horizontálne, bipolárne a amakrinné bunky. Taktiež sa tu nachádzajú skupiny radiálnych gliálnych buniek. Vrstva gangliových buniek obsahuje presunuté amakrinné a gangliové bunky, ktoré formujú výstup zo sietnice do mozgu prostredníctvom optického nervu. Tieto tri vrstvy buniek sú oddelené dvomi synaptickými (pletivovými) vrstvami, ktoré obsahujú prevažnú časť jemných dendritov a synapsí. Vonkajšia pletivová vrstva (OPL) leží medzi vonkajšou a vnútornou nukleárnou vrstvou. Vnútorňá

pletivová vrstva (IPL) oddeluje vnútornú nukleárnu vrstvu a vrstvu gangliových buniek.

Sietnica obsahuje šesť hlavných tried neurónov. Fotoreceptory sú umiestnené v ONL a môžu byť rozdelené do dvoch skupín a to na čapíky a tyčinky. Bipolárne bunky preposielajú signál od fotoreceptorov z vonkajšej vrstvy sietnice do jej vnútornej vrstvy. Horizontálne a amakrinné bunky prenášajú impulzy medzi ostatnými neurónmi vo vonkajšej, respektíve vnútornej vrstve sietnice. Gangliové bunky formujú výstup zo sietnice. Navyše, pletivové bunky zdieľajú veľa vlastností s amakrinnými bunkami.

2.1.2 Jednoduchý okruh

Najjednoduchší sietnicový okruh [18] je neurónový reťazec troch neurónov z čapíku do bipolárnej bunky a následne do gangliovej bunky. Na obrázku 2.4 je možná vidieť jednoduchý okruh samostatne tak isto ako aj okruh s doplnenými laterálnymi elementami. Táto štruktúra sa nazýva vertikálna dráha. Je to najkratší okruh, najrýchlejšia cesta von zo sietnice. Všetky tri elementy používajú glutamát ako neurotransmiter. Axióny gangliových buniek sa zbiehajú pri zrakovom nerve, ktorý nesie všetky vizuálne informácie do vyšších zrakových centrál. Dodatočne k vertikálnej dráhe existujú dve triedy bočných interneurónov, horizontálnych buniek v OPL a amakrinných buniek v IPL. Horizontálne bunky poskytujú negatívnu spätnú väzbu čapíku a sú značne prepojené cez medzerové spoje (*gap junction*). Amakrinné bunky sú veľmi rôznorodé. Jedna z ich funkcií je poskytovanie ďalšej vrstvy spätnej väzby na vstupy bipolárnych buniek. V najvšeobecnejšej rovine laterálne neuróny tvarujú odozvu vertikálnych prvkov sietnice.



Obr. 2.4: Jednoduchý okruh [18]. Na ľavej strane je zobrazený najkratší okruh, ktorý popisuje základ šírenia informácie v sietnici. Ako doplnok v vertikálnej dráhe sú laterálne elementy, zobrazené v ľavej časti obrázku.

2.2 Klasifikácia buniek sietnice

Hoci sietnica obsahuje šesť hlavných tried buniek [18], tieto môžu byť ďalej rozdelené do mnohých odlišných podtypov, ktorých je približne 60 - 70. Sietnica je síce celkovo zložitá, neznamená to však, že je chaotická. Bunky určitého typu formujú nenáhodnú mozaiku naprieč celou sietnicou, zdieľajú základné morfológické vlastnosti a používajú rovnaký neurotransmitter. Okrem toho sa tieto bunky nachádzajú v charakteristickej hĺbke v sietnici a vytvárajú stereotypné synaptické spojenia s prekvapivou dôslednosťou. Tým je myslené, že vytvárajú rovnaké typy a počty synapsí. Pri detailnejšom skúmaní neurónových okruhov je možné vidieť opakujúce sa vzory naprieč sietnicou, ktoré pripomínajú fakt, že sietnica je dvojdimenzionálne pole opakujúcich sa okruhov.

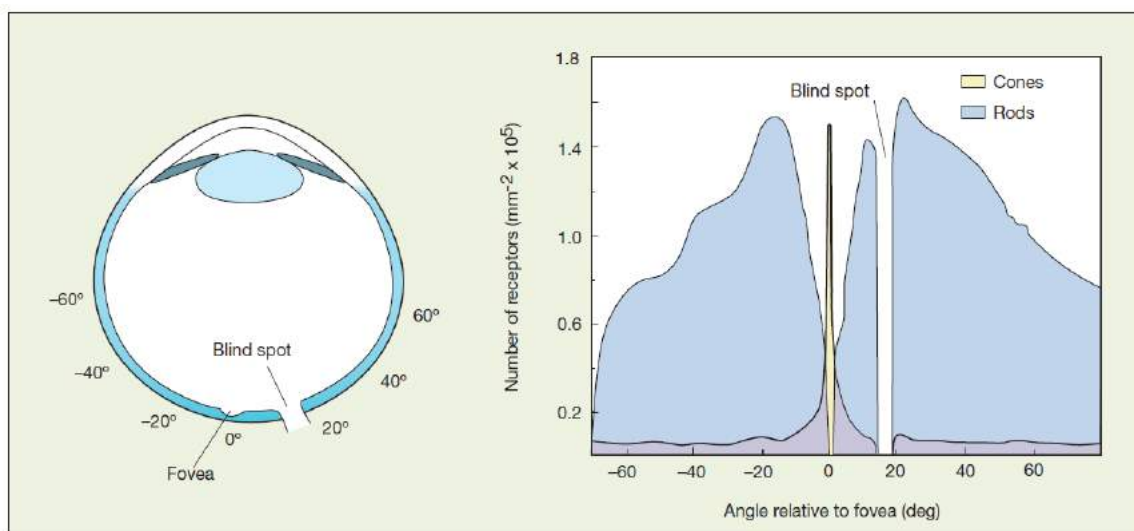
Klasifikácia sa komplikuje veľkým množstvom rozličných typov buniek, nízkou pravdepodobnosťou častého získania vzácnych druhov buniek a variáciou vo veľkosti buniek. Neuróny môžu byť rozdelené do unikátnych tried na základe nasledujúcich vlastností [18]:

- Podľa morfológie, čo znamená podľa tvaru, veľkosti a štruktúry neurónu. Toto môže zahŕňať merania hustoty dendritov a vzory ich vetvení.
- Podľa hĺbky umiestnenia v sietnici, hlavne dendritická úroveň v IPL.
- Podľa reakcie. Najčastejšie sa vykonávajú elektrofyziologické merania. Tieto môžu byť rozdelené medzi excitačné a inhibičné vstupy.
- Podľa biochémie, najmä s ohľadom na rozdielne neurotransmitery používané na komunikáciu medzi neurónmi. Toto môže takisto zahŕňať aj štrukturálne proteíny alebo receptory.
- Vzor spojení s ostatnými neurónmi by mal byť zhodný pre jedinečný typ buniek.
- V poslednom rade sa berú do úvahy vlastnosti celej populácie pre špecifický typ buniek.

Skupina buniek s rovnakým typom má určité špecifické vlastnosti. Sietnica je dvojrozmerné pole a väčšina bunkových typov pokrýva sietnicu zhodným štýlom, takže sa získa rovnomerné pokrytie. Bunky rovnakého typu sú zvyčajne vedľa seba. Pozícia bunky v porovnaní s inými z rovnakej triedy je tiež ukazateľom typu buniek, pretože unikátna populácia formuje nenáhodnú mozaiku. Môžeme si to predstaviť tak, že máme hrst plnú guľôčok a tieto pustíme na zem. Niektoré guľky sa zastavia blízko seba a niektoré sa odgúľajú do rohu miestnosti. Ak zmeriame vzdialenosti medzi najbližšími susedmi zistíme, že tieto vzdialenosti sú veľmi rôznorodé. V kontraste s nenáhodnou mozaikou neurónov je vzdialenosť riadená tak, aby vzdialenosť medzi najbližšími susedmi rovnakého typu bola relatívne konštantná a premenlivosť tejto vzdialenosti je malá. Pomer priemernej vzdialeností najbližších susedov k rozptylu dáva index regularity pre populáciu buniek. Očakávali by sme, že pomer bude nízky pre náhodne rozptýlené guľičky. Napriek tomu je ale index väčší ako 3 bežný pre nenáhodné mozaiky neurónov sietnice. Najuspokojivejšie výsledky klasifikácie pochádzajú z aproximácie týchto metód a indikujú funkcie buniek sietnice v procese videnia. V nasledujúcich kapitolách budú popísané najdôležitejšie typy buniek, ktoré sa nachádzajú v sietnici. Informácie pre tieto kapitoly sú prevažne čerpané z [18].

2.2.1 Fotoreceptory: tyčinky a čapíky

Sietnica cicavcov obsahuje dva typy fotoreceptorov a tyčinky [18] tvoria 95% z nich. Sú početné, s nepatrnými vonkajšími segmentami, nahustené a špecializované pre vysokú citlivosť pri tmavých alebo nočných podmienkach. Čapíky [18] sú väčšie, so špicatým vonkajším segmentom a je ich možné nájsť vo vrchnom rade ONL. Čapíky tvoria iba 5% celkového počtu fotoreceptorov ale poskytujú vysokú ostrosť a farebné videnie v dennom svetle, kedy sú fotóny hojne zastúpené v okolitom prostredí. Táto všestranná kombinácia tyčieniek a čapíkov a k nim asociované obehy, pokrývajú intenzitu okolo 10 log jednotiek a to od najtemnejších nocí až po presvetlené poludnia. Pokiaľ má priemerná vizuálna scéna rozsah intenzity pokrývajúci okolo 2 - 3 log. jednotiek, neustála adaptácia citlivosti sietnice posúva toto operačné rozhranie naprieč celým rozsahom intenzity svetla. Toto je rozhodujúca funkcia sietnice, pretože mimo normálny rozsah je človek funkčne slepý. Bežné príklady zahŕňajú pády zo schodov pri vchode do tmavých miestností, alebo oslepenie slnkom pri jazde autom. Veľká časť adaptácie sa vykonáva na fotoreceptoroch, ale ako uvidíme ďalej, toto je sprevádzané významnými zmenami v neurálnych dráhach naprieč sietnicou. Hneď po samotnej detekcii svetla je toto nesporne najdôležitejšia funkcia sietnice.



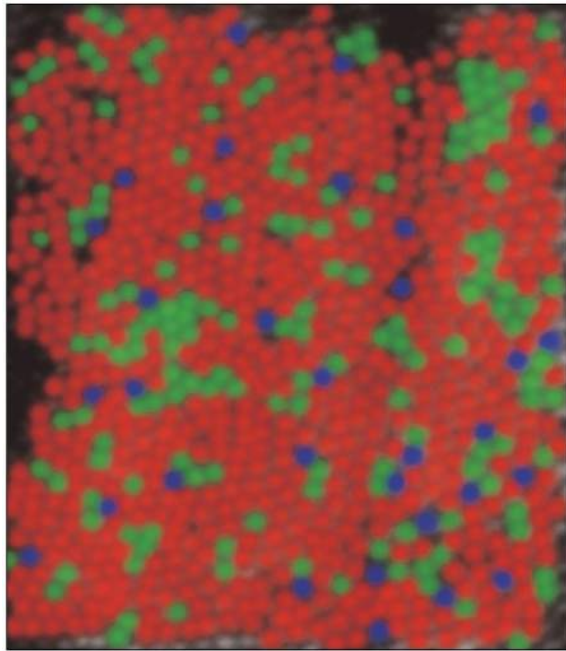
Obr. 2.5: Distribúcia fotoreceptorov. [18].

V ľudskej sietnici je priemerne 5 miliónov čapíkov. Dôležité je to, že čapíky nie sú rovnomerne rozdelené. V ľudskej sietnici je masívny vrchol hustoty rozdelenia na fovei, kde hustota dosahuje maximum okolo 200 000 čapíkov na mm^2 . To je približne 100-násobok priemernej hustoty. Toto je oblasť maximálnej ostrosti. V skutočnosti hustota na vrchole jemne prevyšuje experimentálne zmerané hodnoty vizuálnej ostrosti z dôvodu rozmazania pomocou optiky oka. Tam kde sa axóny gangliových buniek zbierajú a formujú optický nerv, tam sa žiadne fotoreceptory nenachádzajú. Toto miesto sa nazýva slepý bod (*blind spot*). Na obrázku 2.5 je možné bližšie nahliadnuť na distribúciu čapíkov (*cones*) a tyčieniek (*rods*) naprieč sietnicou.

Čapíky napomáhajú farebnému videniu. Ľudia a staršie svetové primáty majú tri typy čapíkov: červené, zelené a modré. Maximálna citlivosť týchto druhov čapíkov je 561 nm, 530 nm a 430 nm svetla. Ostatné cicavce majú evolučne zastaranú formu farebného videnia, založenú iba na zelených a modrých čapíkoch. Prítomnosť červených a zelených proteínov

čapíkov na chromozóme X sa dáva do spojitosti s nedávnou duplikáciou génov a je základom pre farbosleposť medzi samcami. V poslednej dobe sa pri používaní adaptívnej optiky pri korekcii rozmazania šošovky a rohovky zistilo, ako sú mapované červené, zelené a modré čapíky naprieč ľudským okom. Prekvapivé je, že distribúcia čapíkov bola náhodná. Neexistuje žiadny pevne daný vzor pre podporu farebného videnia a neurálneho mechanizmu, ktorého pochopenie je zatiaľ predmetom skúmania. Okrem toho sa zdá, že je enormný rozdiel pomeru červených a zelených čapíkov medzi rôznymi jedincami s normálnym farebným videním. Červené a zelené čapíky nemožno morfológicky rozoznať.

Avšak modré čapíky môžeme mapovať so selektívnou protilátkou proti proteínu modrého čapíka, opsínu, alebo pomocou selektívnej akumulácie niektorých farieb. Modré čapíky sú prítomné ako menšina, zastupujú priemerne iba 10% celkového počtu populácie čapíkov. Toto nie je dostačujúce pre podporu vysokej ostrosti, ale výpočty ukazujú, že hustota modrých čapíkov je dostačujúca pre podporu nižšieho rozlíšenia spôsobenú zrakovou anomáliou na konci modrého spektra. V úplnom centre fovei modré čapíky úplne chýbajú. Obrázok 2.6 zobrazuje mozaiku čapíkov na ľudskej sietnici. Bol zachytený pomocou adaptívnej optiky a ukazuje distribúciu troch tried čapíkov. Modré čapíky tvoria iba malú časť sietnice, ale zároveň tvoria usporiadanú mozaiku. Červené a modré čapíky majú náhodnú distribúciu a tvoria taktiež náhodné zhluky. Na tomto obrázku červené čapíky prečísľujú zelené, ale tento pomer je vysoko variabilný naprieč populáciou. Toto platí aj pre subjekty, ktoré majú normálne farebné videnie.



Obr. 2.6: Mozaika červených, zelených a modrých čapíkov na ľudskej sietnici [18].

ONL [18] obsahuje telá buniek fotoreceptorov oboch typov - aj tyčínok aj čapíkov. Dokonca aj v ľudskej sietnici, v ktorej dominujú čapíky, ich tyčinky ďaleko prečísľujú pomerom 20:1 a tým tvoria väčšinu ONL, okrem miest v blízkosti fovei. Ľudská sietnica obsahuje v priemere okolo 100 miliónov tyčínok, čo je viac ako 95% všetkých fotoreceptorov. Vytvárajú signál poskytujúci vysokú senzitivitu pre videnie v prítomnosti, ktoré sa pre človeka javí ako monochromatické. Nedostatok farebného videnia je charakteristickým znakom videnia sprostredkovaného tyčinkami. Tyčinky sa nenachádzajú vo vzdialenosti väčšej ako 350 nm

od fovei. Vrchol ich hustoty je v prstencovej oblasti, ktorá je asi 20 stupňov vychýlená od jej stredu. Toto nezodpovedá oblasti maximálnej optickej ostrosti, ktorá sa nachádza v oblasti okolo piatich stupňov. Z toho dôvodu sa zvažuje, že existuje iná komponenta dráh tyčínok, ako napríklad amakrinná bunka AII, ktorá je obsiahnutá v omnoho nižšej hustote a táto formuje zúženie pre limitovanie ostrosti. Všetko, čo má v sietnici súvislosť s tyčinkami, je navrhované pre dosiahnutie najvyššej citlivosti. Toto sa odráža aj v anatomických detailoch a synapsiách tyčínok. Tyčinky sú schopné reagovať na jednotlivé fotóny s binárnym signálom, ale vizuálny prah vyžaduje prijatie signálu na piatich až desiatich tyčinkách. V závislosti od druhu živočicha, niečo medzi dvadsať až sto tyčinkami konverguje do jednej bipolárnej bunky tyčinky. Táto vysoká konvergencia prispieva k vysokej citlivosti tyčinkových dráh. Ak sto tyčínok konverguje do jednej jedinej bipolárnej bunky a následne sa sto bipolárnych buniek zbíha do gangliovej bunky, potom absolútna hodnota vstupu pre videnie je určená ako výsledok rovný priemerne jednej fotoizomerizácii na 10 000 tyčínok.

2.2.2 Fovea

Centrálna oblasť najostrejšieho videnia v sietnici primátov je známa ako fovea [18]. Táto štruktúra je jedinečná pre primátov. Keď sa dostane do našej pozornosti periférny vizuálny stimul, automaticky foveujeme, zameriame retinálny obraz na oblasť tejto vysokej ostrosti. Z dôvodu nedostatku prekrývajúcich sa neurónov sa tu nachádza priehlbina v sietnici (angl. foveal pit). Axóny čapíkov, Henlové vlákna, nepriamo smerujú k synaptickým vstupom čapíkov. Gangliové bunky, napojené na centrum čapíkov, sú v prstencovej zóne okolo fovei a táto zóna gangliových buniek je zložená zo 6 až 8 vrstiev buniek. Štruktúra fovei je zameraná na maximalizáciu citlivosti, keďže svetlo tu nie je rozptýlené prechodom ostatnými retinálnymi vrstvami. To sa deje optimalizáciou ostrosti prostredníctvom zhlukovania maximálneho množstva čapíkov. Pre dosiahnutie zvýšenia hustoty sú čapíky zmenšované na ich minimálnu veľkosť. V ľudskej sietnici dosahuje vrchol hustoty čapíkov hodnotu na $200\,000\text{ mm}^2$ a ONL je jemne hrubšia kvôli tomu, aby na nej mohli byť umiestnené tieto extra bunky. V oblasti fovei sa nenachádzajú žiadne cievy a v centrálnej fovei sa nenachádzajú ani modré čapíky, ktoré majú nízku ostrosť vzhľadom k ich nízkej hustote. Pre maximálnu ostrosť pri adaptácii na tmavé vizuálne podmienky je nevyhnutné pozeráť sa mierne mimo zrakovú os kvôli zameraniu obrázku v regióne najvyššej hustoty čapíkov.

2.2.3 Horizontálne bunky

Sledovanie vysoko kontrastných obrazov pri jasnom osvetlení je jedna vec. Vizuálne objekty majú často nízky kontrast s pozadím. To čo oko v tomto prípade potrebuje, je spôsob, ako zanedbať prítomné pozadie a zamerať sa na malé, nízko kontrastné detaily predmetu na ktorý sme zahľadný. Aspoň čiastočne je táto rola vykonávaná horizontálnymi bunkami [18] na vonkajšej vrstve sietnice. Sieť horizontálnych buniek udržuje veľký obraz vizuálnej scény, ktorá je zasielaná ako spätná väzba do čapíkov. Pretože majú horizontálne bunky veľké vnímavé pole, kvôli ich veľkosti a uskupeniu, dokážu extrahovať hlavné osvetlenie a umožňujú fotoreceptorom reagovať na lokálne zmeny vo viditeľnom svetle. Vzhľadom k tomu, že sú horizontálne bunky veľmi pomalé, sú vždy pozadu a tlmia vizuálny signál bez blokovania rýchlo sa meniacich vrcholov, ktoré nesú najpodstatnejšie vizuálne informácie. Horizontálne bunky sú priečne rozšírenie interneurónov situovaných na vonkajších radoch v INL, priliehajúce k OPL. Reagujú na rozptýlené svetlo s veľkou hyperpolarizáciou.

2.2.4 Bipolárne bunky

Bipolárne bunky [18] získajú vstup od fotoreceptorov a následne prevedú vizuálny signál do vnútornej sietnice. Sú to excitačné interneuróny. Ako neurotransmitter používajú glutamát a špecializujú sa na súvislý prenos signálu. Na ich ukončeniach sa nachádzajú synaptické stuhy podobné ako pri fotoreceptoroch, len sú menšie. Existuje asi deväť až dvanásť druhov čapíkových bipolárnych buniek naprieč všetkými druhmi cicavcov, ktoré boli dôsledne skúmané. Aj napriek vzrastajúcemu počtu dostupných selektívnych protilátok je náročné ich klasifikovať. Hlavným diagnostickým rysom je hĺbka ich ukončenia v IPL. Sietnica oka je rozdelená na ON a OFF kanály, ktoré sú obsluhované ON a OFF bipolárnymi bunkami čapíkov. Odrážajúc podstatnosť hĺbky v sietnici, bipolárne bunky môžu byť ukončené v rôznych vrstvách IPL. OFF bipolárne bunky sa rozvetvujú v hornej polovici IPL, v sublamine a tam, kde sa ich synapsie spájajú s OFF gangliovými bunkami. ON bipolárne bunky zostupujú nižšie do IPL, do sublaminy b, kde sa ich synapsie spájajú s ON gangliovými bunkami. ON a OFF bipolárne bunky produkujú opačné signály ako odozvu na zmenu intenzity svetla. Ako sa toto ale dosiahne ak oba typy bipolárnych buniek kontaktujú rovnaké čapíky? Jednoduchou odpoveďou sú postsynaptické receptory. Glutamát produkuje opačné odozvy pre ON a opačné odozvy pre OFF bipolárne bunky. Tento jednoduchý trik, rozdelenie signálu čapíkov na dve skupiny komponent, je princíp, pomocou ktorého je zdvojnásobený rozsah sietnice. Polovica bipolárnych buniek nesie signál, ktorý je vyšší ako lokálny priemer a druhá polovica nesie signál ktorý je nižší ako spomínaný priemer.

2.2.5 Amakrinné bunky

Amakrinné bunky [18] formujú morfológicky a fyziologicky odlišné skupiny. Najčastejšie to sú skupiny inhibítorov interneurónov, ktoré sú primárne umiestnené na vnútornej strane INL. Táto vrstva je neoficiálne známa ako vrstva amakrinných buniek. Tieto bunky môžeme taktiež nájsť aj vo vrstve gangliových buniek, kde sú známe ako presunuté amakrinné bunky. V skutočnosti je v myšej sietnici viac ako polovica gangliovej vrstvy tvorená amakrinnými bunkami. Všeobecne platí, že dve hlavné spojenia amakrinných buniek sú spätnými inhibíciami pre ukončenia bipolárnych buniek a doprednými inhibíciami pre gangliové bunky. Okrem toho ešte existuje mnoho spojení medzi amakrinnými bunkami, ktorých funkcie sú nám zatiaľ neznáme. Vo veľkej populácii amakrinných buniek, ako má zajac, bolo náhodne získaných 28 rôznych morfológických typov. Tieto boli získané pomocou moderných zobrazovacích metód. Hlavnými odlišnosťami sú morfológia, veľkosť dendritického poľa a veľmi dôležitá je aj hĺbka zanorenia v IPL.

Žiadny z týchto druhov amakrinných buniek nemá veľké zastúpenie. Najpočetnejší typ dosahoval 11%, zatiaľ čo ostatné typy dosahovali 3% - 5%. Dôvod, pre takú rozmanitosť amakrinných buniek nie je známy. Napriek tomu poznáme dve funkcie, ktoré sú často opakované medzi týmito bunkami.

Za prvé to vyzerá tak, že všetky ukončenia bipolárnych buniek prijímajú sprostredkované spätné väzby. V tomto prípade bipolárnych buniek tyčínok je spätná väzba sprostredkovaná dvomi typmi amakrinných buniek. Týmito sú typy S1 a S2. Bipolárne bunky sú dôkladne rozmiestnené. Ak do každej bipolárnej bunky sprostredkujú spätnú väzbu rôzne amakrinné bunky, tieto potom môžu zodpovedať desiatim, až dvadsiatim typom.

Za druhé je asi polovica gangliových buniek (priemerne osem typov) prepojených s jednou alebo dvomi amakrinnými bunkami medzerovými spojmi. Ak sú rôzne amakrinné bunky spájané s každým typom gangliových buniek, celkovo nám to dáva okolo 10 typov.

Tieto dve hlavné skupiny nemusia byť jediné a nepochybne majú amakrinné bunky aj iné funkcie. Podľa inej kalkulácie bolo odhadnuté, že okolo 15 gangliových typov formuje jeden nezávislý okruh, kanál. V každom kanále sú požadované dve amakrinné bunky, čo môže vo výsledku produkovať až 30 druhov amakrinných typov.

K hlavným funkciám radeným ku amakrinným bunkám patrí spätná inhibičná väzba, určitá forma adaptácie, priemerovanie signálu a redukcia šumu. Amakrinné bunky taktiež zabezpečujú že pri rýchlom pohybe oka alebo pri jeho kmitaní nie je obraz rozmazaný.

2.2.6 Gangliové bunky

Gangliové bunky [18] sú výstupnými neurónmi sietnice. Prijímajú signál od bipolárnych buniek na stuhovitých synapsiách pomocou glutamátových receptorov. Navyše sa tam nachádza viac vstupov amakrinných buniek, konvenčné synapsie a medzerové spoje. Gangliové bunky sú výstupnými neurónmi sietnice. Prijímajú signál od bipolárnych buniek na stuhovitých synapsiách pomocou glutamátových receptorov. Navyše sa tam nachádza viac vstupov amakrinných buniek, konvenčné synapsie a medzerové spoje. Tieto sa tam nachádzajú kvôli nastavovaniu vlastností gangliových buniek komplexným spôsobom, ktorý zatiaľ nie je dobre pochopený. Gangliové bunky sa riadia pravidlami z vonkajšej sietnice. Ako bolo spomínané, OFF gangliové bunky prijímajú vstup od OFF bipolárnych buniek a ON gangliové bunky prijímajú vstupy z ON bipolárnych buniek. Existuje niekoľko typov ON/OFF gangliových buniek ako napríklad dobre známy smerovo selektívny typ gangliových buniek.

Axóny gangliových buniek idú cez sklovcový povrch sietnice a spájajú sa v optickom nerve. Na rozdiel od iných retinálnych buniek, gangliové bunky produkujú bežný akčný potenciál vhodný pre prenos relatívne veľkými vzdialenosťami až do mozgu. Prevažná väčšina gangliových buniek používa glutamát ako excitačný neurotransmitter pre komunikáciu s vyššími zrakovými centrami. Všetko čo môžeme vidieť v okolitom prostredí k nám prichádza cez odozvy gangliových buniek. Pokiaľ niečo gangliové bunky nesignalizujú, nevidíme to. Ľudské oko má okolo 20 typov gangliových buniek a faktor pokrytia je 1 - 3. Úplné pokrytie sietnice celou populáciou gangliových buniek je potom niečo okolo 50. Inými slovami, každý bod na sietnici je pokrytý asi 50 gangliovými bunkami. Počet gangliových buniek v každej ľudskej sietnici je okolo 1,5 milióna, čo je toľko isto ako počet axónov v optickom nerve.

Gangliové bunky sú fyziologicky aj morfológicky rôznorodé. Najlepšie odhady počtu typov gangliových buniek sa pohybujú niekde v rozmedzí 15 - 20 typov. Myslíme si, že počet rozličných typov je extrémne dôležitý. Existuje myšlienka, že každým typom gangliových buniek je reprezentovaný jeden nezávislý vizuálny kanál. Gangliové bunky môžu byť klasifikované pomocou množstva fyziologických a anatomických kritérií. Napríklad pomocou veľkosti, odozvy, receptorového poľa, farby, šírky pásma, ON alebo OFF typu, rýchlosti vedenia vzruchu, morfológie, vetvenia, zhlukovania, alebo pokrytia. Klasifikácia gangliových buniek založená na morfolických detailoch je zložitá a diskutabilná. Avšak tichá revolúcia v technikách farbenia a digitálnej projekcie priniesla prekvapujúce uznesenie pre počet typov gangliových buniek. Laboratórium Masland použilo štyri odlišné stratégie farbenia na označenie okolo 700 gangliových buniek v sietnici zajaca. Táto testovacia skupina buniek bola rozdelená na 13 rozličných typov podľa veľkosti dendritického poľa, štruktúry a podľa hĺbky zanorenia v IPL. Niekoľko buniek nebolo klasifikovaných, čo by mohlo umožniť existenciu ešte niekoľko ďalších typov s nízkou hustotou pokrytia. Výpočty založené na predpokladanom pokrytí a hustote pre každý bunkový typ ukázali, že toto číslo sedí na celkový počet gangliových buniek v sietnici zajaca. Ďalším zo spôsobov rozdelenia gangliových buniek do rôznych skupín je podľa vstupov bipolárnych buniek.

Je každá bipolárna bunka spájaná s jedným typom gangliových buniek? Na takúto jednoduchú schému existuje až príliš veľa gangliových buniek. Je možné, že gangliové bunky s vysoko informačným obsahom potrebujú vstup z viacerých bipolárnych buniek.

Reprezentuje každý typ gangliových buniek jeden vizuálny kanál? Odpoveď na túto otázku je jednoduchá. Áno, myslíme si, že áno. Avšak stále nepoznáme definitívne množstvo vizuálnych kanálov. Taktiež nie je pre všetky typy gangliových buniek, ktoré boli klasifikované morfológicky, úplne zrejmé do ktorého fyziologického kanálu patria. Nie je úplne známe prepojenie medzi funkcionálnou anatómiou a fyziologickým typom. Záver je taký, že veľká skupina nervových kódov, kde väčšina z nich ešte nebola dešifrovaná, je prenášaná do mozgu paralelne. Toto sú vizuálne kanály, ktoré vyplývajú z rôznych vstupov z oddelených vrstiev IPL z ktorých niektoré nesú rôzne verzie Mony Lisy z obrázku 2.2.

2.3 Klinický význam funkčnej anatómie

Ako vidíme, sietnica je v zásade organizovaná ako vrstvená štruktúra. Toto platí nielen pre hlavné bunkové a synaptické vrstvy, ale predovšetkým pre IPL, kde je úroveň stratifikácie niečím ako adresou. Zdá sa, že stratifikácia v príslušnej hĺbke IPL umožňuje gangliovým bunkám prijímať vstup z určitej množiny procesov bipolárnych a amakrinných buniek. Súčet týchto vstupov do konkrétneho typu gangliových buniek vytvára jedinečný kanál vizuálneho systému. Celková zložitosť sa zdá skľučujúca. Napriek tomu ale môže byť rozdelená na opakujúce sa skupiny stereotypných lokálnych obehov, ktoré sa prísne riadia súborom pravidiel týkajúcich sa pozície a príslušných synaptických partnerov. V nasledujúcich odsekoch sú popísané dva očividné prípady porušenia základného vrstvenia a organizácie sietnice, s čím sa viažu aj závažné klinické následky.

V prvom prípade to je zelený zákal, základný defekt vo vrstve gangliových buniek. Zvýšený vnútroočný tlak očividne vyvoláva v sietnicových gangliových bunkách naprogramovanú bunkovú smrť. Zahŕňajúcimi faktormi môže byť anoxia, redukovaný axonálny transport a prebytok glutamátu, ktorý vedie k excitačnému poškodeniu známemu ako excitotoxicita. Gangliové bunky sa javia ako obzvlášť citlivé, zatiaľ čo ostatné retinálne neuróny nie sú ovplyvnené. Absencia gangliových buniek môže mať za následok dramatickú redukciu ostrosti zraku, obzvlášť v perifériálnych oblastiach sietnice. Veľký počet mutácií fotoreceptorov vedie k ich degenerácii, ako napríklad v prípade *retinitis pigmentosa* [20]. Vada často vzniká v tyčinkách, ale časom degenerujú aj čapíky.

Degenerácia fotoreceptorov má vážne následky pre organizáciu ostatných častí sietnice. Neurónová sietnica očividne vyžaduje vstup z jej senzorickej časti pre udržanie svojej dobre organizovanej štruktúry. V prípade, že je neurálna sietnica eferentná, tzn. neschopná viesť podnety, sekundárna vrstva neurónov, ako napríklad bipolárne bunky tyčínok, vytvárajú nové dendrity ktoré rýchlo rastú, čo má za následok mnoho nevhodných spojení. Mnoho neurónov si vytvorí nové procesy, ktoré narušajú ostatné vrstvy, do ktorých prerastajú a vytvárajú zamotané mikroadenomy - nezhubné nádory. Gliové bunky sú značne premodelované a vzniká hromadná migrácia neurónov a takmer úplné narušenie vrstvenej štruktúry sietnice. Stratégia pre zníženie vážnosti absencie fotoreceptorov je v zameraní sa na stimulovanie zostávajúcej neurálnej sietnice použitím sietnicového implantátu. Toto riešenie ale bude neúspešné, pokiaľ nebudeme schopný kontrolovať proces retinálneho premodelovania.

2.3.1 Zhrnutie

Naše porozumenie sietnice cicavcov je na pomerne vysokej úrovni. Pomer vyčíslených a popísaných bunkových typov v sietnici, v pomere k tým ktoré nášmu pochopeniu unikajú, je vysoký, omnoho vyšší ako v ostatných častiach centrálnej nervovej sústavy. Táto úroveň analýzy je najkompletnejšia pre sietnicu kráľika, ktorá poskytuje určité experimentálne výhody pre štúdium sietnice cicavcov. Podobné dáta, aj keď menej kompletne, sú dostupné pre ostatných cicavcov, najmä hlodavcov a primátov.

Tyčinky sa špecializujú na vysokú citlivosť v noci, zatiaľ čo čapíky poskytujú ostrosť a farebné videnie pri dennom svetle. Adaptácia vo fototransdukčnej kaskáde hrá kľúčovú rolu pri nastavovaní citlivosti. Vieme, že naprieč sietnicou existujú dráhy ktoré slúžia buď pre tyčinky alebo pre čapíky. Horizontálne bunky poskytujú spätnú väzbu pre fotoreceptory a pravdepodobne odstraňujú veľkú časť priemerného pozadia. Zrakové dráhy sa dramaticky rozchádzajú do niekoľko typov bipolárnych buniek, ktorých ukončenia smerujú do rôznych úrovní, adries v IPL. Jednou z úloh amakrinných buniek je poskytnúť ďalšiu úroveň negatívnej spätnej vrstvy do ukončení bipolárnych buniek. Amakrinné bunky sú extrémne rozmanité a pravdepodobne slúžia aj pre iné funkcie ako napríklad pre extrakciu rysov, laterálnu inhibíciu alebo pre rozličné typy adaptácie na obrazové parametre. Gangliové bunky sú výstupné neuróny sietnice. V centrálnej sietnici primátov dominuje systém, kde je jeden čapík napojený na jednu bipolárnu bunku a tá je napojená na jednu gangliovú bunku. Tento systém môže taktiež prenášať aj farebný signál. Existuje okolo 15 až 20 rôznych typov gangliových buniek, kde každý jeden prenáša jedinečný kanál vizuálnej informácie. Niektoré z týchto kanálov reprezentujú priestorové videnie s rôznymi šírkami pásma a iné zase reprezentujú napríklad pohyb očí, sledovanie obrazu alebo resetovanie cirkadiálneho rytmu.

Kapitola 3

Choroby sietnice oka

Zradnosť väčšiny chorôb sietnice spočíva v riziku rýchleho vzniku nezvratného poškodenia zraku. Chorobám sietnice a tiež ich zhoršovaniu je možné často predchádzať. Čím skôr sú príznaky choroby rozpoznané pomocou preventívnych vyšetrení, tým väčšia je nádej na záchranu zraku.

Najčastejšími ochoreniami sietnice oka a zároveň ochoreniami na ktorých klasifikáciu bude zameraná táto práca, sú vekom podmienená makulárna degenerácia a diabetická retinopatia. Okrem nich to môžu byť dystrofia sietnice, čapíková dystrofia, cievna oklúzia a iné. Informácie, ktoré sú v nasledujúcich kapitolách poskytnuté sú prevažne čerpané z [18].

3.1 Vekom podmienená makulárna degenerácia

Vekom podmienená makulárna degenerácia (VPMD) [18] je nielen najčastejšou príčinou slepoty u pacientov vo veku vyššom ako 65 rokov ale taktiež je aj najčastejšou príčinou slepoty vôbec v krajinách západného sveta. Odhaduje sa, že viac ako osem miliónov ľudí v Spojených štátoch má VPMD v určitom štádiu. S rastúcim percentom starších osôb výskyt stále stúpa a taktiež stúpa aj so stúpajúcou schopnosťou zvládnuť ostatné choroby oka.

Pokročilé formy VPMD sú spojené so stratou ostrosti videnia. Sú delené na ne-neovaskulárnu, atrofickú (suchú) formu a neovaskulárnu (vlhkú) formu. Pri atrofickej VPMD vedie postupné miznutie retinálneho pigmentového epitelu (RPE) k jednej alebo viacerým atrofickým škvrnám, ktoré sa pomaly zväčšujú. Taktiež môže nastať prípad zlúčenia týchto atrofických škvŕn. Postihnuté oblasti strácajú vizuálnu funkciu, pretože strata RPE je sprievodný jav rozpadu fotoreceptorov. Tento jav je pomenovaný ako „geografická atfia retinálneho pigmentového epitelu“. Jedná sa o prirodzený konečný dôsledok VPMD.

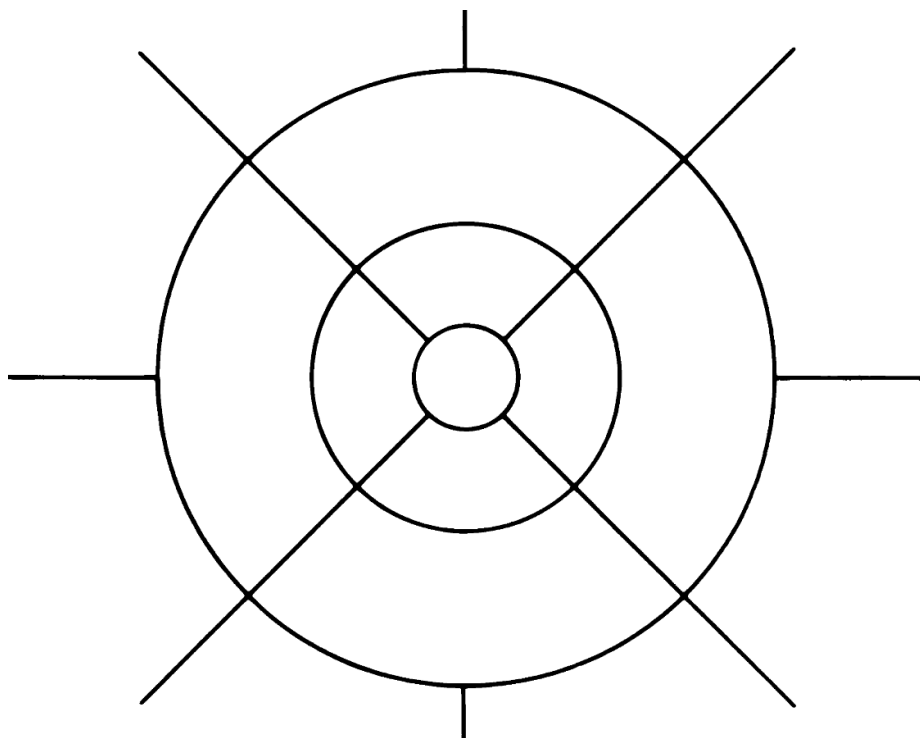
V prvých kapitolách tejto sekcie budeme pojmom VPMD myslieť ne-neovaskulárnu formu VPMD. Neovaskulárna forma bude popísaná v druhej polovici sekcie zameranej na ochorenie.

V mnohých epidemiologických štúdiách sa používa definícia, ktorá definuje VPMD ako degeneratívne ochorenie jedincov vo veku 50 rokov alebo starších, charakterizovaná prítomnosťou jednou z nasledujúcich lézií [18]:

- Mäkké (velké, $\geq 63 \mu\text{m}$) drúzy. Výskyt samostatných, mäkkých, nezreteľných drúz je považovaný za dôležitejší indikátor VPMD ako výskyt mäkkých zreteľných drúz. Taktiež je aj výskyt drúz s veľkosťou nad $125 \mu\text{m}$ oveľa významnejší oproti výskytu menších drúz.

- Oblasti hyperpigmentácie ktoré sú asociované s drúzami, s výnimkou tvrdých drúz obklopených pigmentom.
- Oblať depigmentácie hyperpigmentácie asociovaná s drúzami. Tieto oblasti sa často javia ako tieň drúz a najčastejšie sú ostro ohraničené.
- Zrková ostrosť sa pre definovanie VPMD nepoužíva, pretože pokročilé zmeny v dôsledku VPMD môžu byť prítomné bez zmeny centrálnej fixácie.

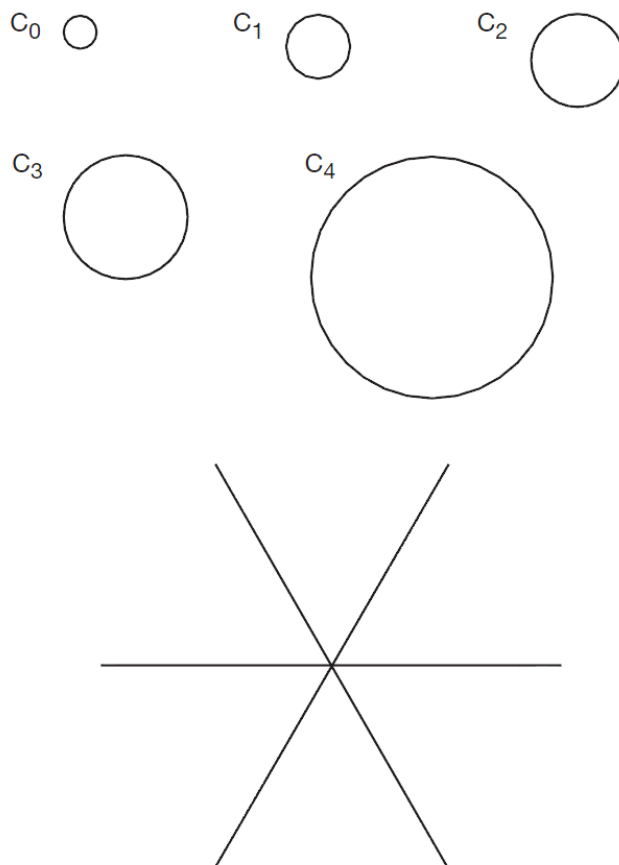
Táto definícia skorej VPMD vylučuje malé osamotené tvrdé drúzy, osamotené pigmentové zmeny a dokonca aj pigmentové zmeny obklopujúce malé, tvrdé drúzy. To je z dôvodu, že sa tvrdé drúzy začínajú stávať takmer konštantným nálezom v piatej dekáde a tiež kvôli tomu, že množstvo rôznorodých procesov môže spôsobovať rozličné pigmentové abnormality, kde tieto procesy nie je možné odlíšiť od začiatku VPMD. Teda, zahrnutie iba mäkkých drúz definuje skorú VPMD viac špecificky. Oko s početnými malými, tvrdými drúzami alebo oko s pigmentovými abnormalitami bez očividných drúz môže taktiež signalizovať vznik VPMD. Súčasné štúdie ale neexistujú dostatočne dlho na to, aby mohli potvrdiť význam tvrdých drúz, alebo určiť koľko drúz by malo byť považovaných ako abnormálnych pre vek pacienta. Bol vytvorený klasifikačný systém pre umožnenie porovnania veľkosti, počtu a rozsahu drúz a závažnosti ich vývoja v čase. Mriežka je pripravená na priehľadnej fólii. Priemer kruhov je v poradí od najmenšieho 1 000 μm , 3 000 μm a 6 000 μm . Centrálne a prostredná kružnica definujú vnútornú makulu. Vonkajšia kružnica definuje makulu samotnú. Na obrázku 3.1 je možné vidieť menšie štandardné kruhy, ktoré sa používajú pre klasifikáciu veľkosti a oblasti špecifických nálezov. Kružnice reprezentujú centrálnu, vnútornú a vonkajšiu pole makuly.



Obr. 3.1: Štandardná mriežka pre klasifikáciu VPMD [18].

Tieto klasifikačné systémy sú aplikované na farebné diapozitívy a sú určené predovšetkým pre epidemiologické štúdie a klinické pokusy. Fluorescenčná angiografia často poskytuje

doplňujúci pohľad na prirodzený priebeh choroby. Patologické štúdie demonštrujú starnutie a degeneráciu ako kontinuum založené na difúzných morfológických zmenách na úrovni RPE pod makulou, na rozdiel od centrálnych abnormalít ako sú napríklad drúzy. Štúdie na posmrtných darcoch ukazujú, že objektívnymi znakmi prítomnosti VPMD môže byť prítomnosť aspoň jednej drúzy väčšej ako $125\ \mu\text{m}$, alebo oblasť pigmentového zhlukovania väčšia ako $500\ \mu\text{m}$ v priemere.



Obr. 3.2: Štandardné kružnice, používané pri určovaní závažnosti nálezov na sietnici oka pri VPMD [18].

3.1.1 Starnutie

Jedným z problémov pri stanovení patologických zmien pri VPMD je oddelenie efektov starnutia od efektov ochorenia. Starnutie je základný biologický jav, ktorý sa vyskytuje aj pri absencii ochorenia. Každá bunka má geneticky naprogramovanú svoju životnosť. Tkanivá, ktoré nepodstupujú mitotické delenie pre odstránenie týchto sprievodných javov, ako napríklad centrálny nervový systém a sietnica, majú vysoký výskyt prejavov starnutia. Najmä vo veku vyššom ako 75 rokov. Toto vekom podmienené zhoršenie indikuje zníženie rezervovanej anatomickej kapacity u starších jedincov.

3.1.2 Klinické nálezy v starnúcom oku

Fundus jedinca v normálnom veku sa zvyčajne prejavuje stratu foveálnych a foveoálnych reflexov. Toto môže byť zapríčinené rozpadom buniek vo vnútorných vrstvách sietnice, zužovaním stien fovei alebo zväčšovaním bezkapilárnej zóny. Takmer vždy sú prítomné malé tvrdé drúzy.

Nepravidelnosť retinálnej pigmentácie spôsobuje jemnú zrnitosť a bežne je viditeľné tigrované pozadie fundu. Takýto starecký tigrovitý fundus je postupne viac a viac viditeľný s rastúcim vekom. Tento ale nemusí byť prekážkou pre normálne videnie. Nesúvisí s pigmentáciou kože a odlišuje sa od tigrovitého fundu v mladosti, pri ktorom začínajú byť viditeľné choroidálne cievy pod makulou. Taktiež sa bežne ukazuje aj peripapilárna svätožiara antrofie, v ktorej môžu byť zapuzdrené odhalené cievy a intravaskulárne medzery môžu pôsobiť vyblednuto. Štúdie ukazujú znížený prietok krvi v makulárnych vlásočniciach sietnice starších jedincov a taktiež bol zistený nižší počet perifoveálnych malých tepien (*arteriol*) a krvných ciest napojených na kapiláru (*venúl*). Tieto nálezy sú konzistentné so zväčšenou bezkapilárnou zónou a s úbytkom gangliových buniek.

Mnoho aspektov zrakových funkcií, nielen zrakovej ostrosti, vykazuje slabnutie s rastúcim vekom. Toto zahŕňa aj adaptáciu na tmu, priestorové videnie, kontrastnú citlivosť a citlivosť na prenikavé svetlo. Je pozorované slabnutie vnímania farieb a zníženie hustoty pigmentu foveálnych čapíkov. Je zložité definovať hranice normálneho starnutia vo vzťahu ku zrakovému výkonu. Na obrázku 3.2 sú vyobrazené geografické objekty, ktoré sú používané pre klasifikáciu veľkosti špecifických nálezov pri VPMD. Veľkosť ich priemeru je vo výsledku v rozmedzí od 1/24 až do 1/3 priemeru disku, čo reprezentuje 63 μm , 125 μm , 175 μm , 250 μm a 500 μm . Kružnica C_0 je používaná pre odlíšenie malých a veľkých drúz. Kružnica C_2 zobrazuje minimálnu oblasť geografickej atrofie. Diagonálne čiary uľahčujú lokalizáciu centrálného bodu a odhad veľkosti nálezov.

3.1.3 Morfologické zmeny v starnúcom oku

Vývoj procesu starnutia je jednoduchšie pochopiť pomocou študovania morfológických zmien. RPE, Brunchova membrána a choriokapilaris (kapilárna sieť cievnatky, ktorá vyživuje pigmentový epitel sietnice a svetlocitlivé elementy) musia fungovať efektívne ako nutričný systém pre fotoreceptory. V normálnom oku formuje RPE pravidelnú vrstvu, Brunchova membrána nie je nevhodne zhrubnutá a cievovka je zvyčajne zložená z troch vrstiev ciev. Každé z týchto tkanív bolo niekedy považované za hlavný dôvod porúch pri VPMD. Z tohto dôvodu je najdôležitejším krokom zváženie zmien prebiehajúcich v týchto štruktúrach počas života.

Fotoreceptory [18]: Nezdá sa, že by sa hustota čapíkov výrazne menila počas prvých osem dekád. Až počas deviatej dekády bola zaznamenaná výrazná zmena, ale aj táto je premenlivá. Vonkajšie segmenty tyčínok sa stávajú spletené. Toto môže viesť k hromadeniu materiálov vonkajšieho segmentu na kapilárnom povrchu RPE. Taktiež sa vyskytuje aj rozpad tyčínok, ktorého najrýchlejší spád môžeme pozorovať v druhej a štvrtej dekáde. Bunky vo vrstve gangliových buniek vykazujú rovnakú rýchlosť úbytku, takže počet tyčínok a hustota gangliových buniek udržiavajú rovnaký pomer. Tyčinky a gangliové bunky sietnice sa preto javia viac zraniteľnými v porovnaní s úbytkom čapíkov v priebehu života. Toto môže byť skutočnosťou začiatočným stupňom VPMD, pretože sa v priebehu dospelosti populácia parafoveálnych tyčínok znižuje o 30% a VPMD často začína pri podobnej parafoveálnej distribúcii.

Retinálny pigment sietnice [18]: Aj naďalej musí každá bunka pigmentového epitelu pohltiť vyčerpaný fotoreceptorový disk podľa základov bežného života. Tyčinky sú stravované počas dňa a čapíky počas noci. Ostatné zostávajúce telá buniek zostávajú ako lipofuscín (tzv. pigment z opotrebovania). RPE musí taktiež odstrániť všetok materiál, z ostatným buniek retinálneho pigmentu alebo fotoreceptorov, ktorý môže byť odstránený. Táto záťaž ostro narastá akonáhle sa začne degenerácia spomínaných tkanív. Na záver, samotná autofágia môže viesť ku hromadeniu lipofuscínu. To sa deje rovnakou cestou, aká je aj v neurónoch centrálnej nervovej sústavy, ktoré nemajú žiadne fotoreceptory pre fagocytózu (pohlcovanie pevných častíc z okolitého prostredia bunkami). Z tohto dôvodu je RPE obzvlášť nechránená voči bunecnému zaťaženiu.

Vo fotoreceptoroch vonkajšieho segmentu môže dôjsť k poškodeniu molekúl ako výsledok reťazovej reakcie voľných radikálov, ktorá môže byť spustená radiáciou alebo metabolizmom kyslíka. Po fagocytóze môžu neuspieť lyzozomálne enzýmy pri rozpoznávaní týchto abnormálnych molekúl, čo vedie k molekulárnej degradácii a hromadeniu lipofuscínu. Voľné radikály môžu taktiež poškodiť samotné molekuly buniek, čo vedie k nefunkčnosti enzýmov. Akumulácia lipofuscínu v RPE, ktorá sa môže objavovať už v druhej dekáde života, znižuje veľkosť cytoplazmy. Ako sa znižuje miesto ktoré je k dispozícii bunkovým organelám, redukuje sa aj schopnosť vysporiadať sa s fotoreceptormi. K určitej strate buniek RPE dochádza vekom, najmä v periférii. Pre foveu bol tento pokles hustoty buniek odhadnutý na asi 0,3% ročne. Pomer fotoreceptorov na RPE bunky zostáva rovnaký a preto fotoreceptory a RPE bunky vykazujú v priebehu starnutia rovnaký úbytok. Avšak, najznamenjšie zmeny v RPE sa odohrávajú v báze buniek.

Choroid [18]: Bolo dokázané zníženie choroidálneho prietoku krvi so zvyšujúcim sa vekom. Toto sa deje skôr v dôsledku znižovaní objemu krvi, ako kvôli zníženiu rýchlosti toku krvi. Toto ostáva nemenné aj pri histologických zmenách v starnúcom oku. Porovnanie bežnej makuly z prvej a desiatej dekády ukazuje, že sa hustota choroidálnych kapilár lineárne znižuje o 45%. Taktiež sa znižuje anteroposteriorný rozmer choroidálnych kapilár o 34%. Prostredná vrstva stredne veľkých ciev sa s vekom znižuje, čo vedie k postupnému poklesu hrúbky cievovky z 200 μm , čo je hrúbka cievovky pri narodení, až na 80 μm , čo je hrúbka cievovky vo veku 90 rokov. Výsledné stenčovanie cievovky spôsobuje vynikanie zostávajúcich veľkých ciev, čo sa prejavuje tigrovitým fundom. Tento klinický zjav bol všeobecne prisúdený procesu odhaľovania ciev cievovky a strate pigmentu z retinálnych pigmentových buniek. Starecká atrofia cievovky zjavne významne prispieva k zvýšeniu viditeľnosti ciev.

3.1.4 Počiatok a vývoj ne-neovaskulárnej formy VPMD

Klinické prejavy pri neprítomnosti drúz: RPE bunky ktoré zaniknú s vekom sú fagocytované svojimi susedmi. Počas tohto procesu je zvyčajne zachovaný normálny vzhľad fundu. Počet buniek v starších očiach môže byť ale postačujúci na to, aby bola zmena viditeľná v očnom pozadí. Toto sa javí ako rozptýlená škrvnitosť malých pigmentových zhlukov alebo ako mikroretikulálne vzory drobných liniek. Priebeh VPMD teda úzko súvisí s mierou pigmentového rozrušenia v očnom pozadí. Toto sa môže vyskytovať aj bez prítomnosti typických drúz.

Morfologické zmeny [18]: Doteraz zvažované morfologické zmeny fotoreceptorov, RPE, Brunchovej membrány a cievnatky sa zhoršujú postupom veku. Avšak v siedmej dekáde sa objavujú aj iné zmeny v základe RPE ktorým nepredchádzajú žiadne prejavy v skoršom živote. Tieto zahŕňajú napríklad povlak z materiálu podobného membráne. Hoci sa tieto zmeny najprv vyvíjajú s nerovnomerným rozdelením, zatiaľ čo je očné pozadie stále

normálne, ich rozptýlený výskyt je hlavným rysom VPMD.

Drúzy [18]: Napriek ich očividne veľmi významnej role vo vývoji VPMD, rozptýlené ložiská detekované pomocou histopatológie je veľmi náročné študovať a preto je ich prítomnosti prisudzovaný prognostický význam. Sú ľahko viditeľné ako nažltlé ložiská ležiace hlboko v sietnici. Drúzy sa líšia veľkosťou a tvarom a občas majú kryštalický vzhľad vyplývajúci z kalcifikácie. Kryštalický vzhľad sa zvyčajne vyskytuje vo vnútri alebo v blízkosti oblastí atrofie RPE. Zatiaľ čo bolo v minulosti uznané, že pacienti s veľkými (63 μm), mäkkými alebo splývavými drúzami majú predispozíciu k rozvoju pokročilých štádií VPMD, nedávne informácie zo štúdie AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*) predkladajú popis ne-neovaskulárnej VPMD vzťahujúci sa na nálezy do vzdialenosti 3 000 μm od centra makuly. Za oko, v ktorom nie je rozvinutá VPMD je považované také, na ktorom nie sú pozorované žiadne drúzy, alebo iba málo malých (menších ako 63 μm) drúz pri absencii iných prejavov VPMD. Oko v počiatočnom štádiu VPMD je také, ktoré obsahuje málo (priemerne menej ako 20) stredne veľkých drúz (63 μm až 124 μm) alebo pigmentové abnormality (zvýšená pigmentácia alebo depigmentácia), bez žiadnych iných prejavov VPMD. Pri stredne pokročilom štádiu je prítomná aspoň jedna veľká drúza (aspoň 125 μm , približná šírka retinálnej žily pri prechode cez zrakový nerv). Znakom tohto štádia taktiež môže byť početná prítomnosť (priemerne 20 alebo viac pokiaľ sú hranice drúz nezreteľné, amorfné alebo mäkké, priemerne 65 alebo viac, pokiaľ sú hranice drúz zreteľné, ostré alebo tvrdé) stredne veľkých drúz alebo prítomnosť geografickej atrofie, ktorá nezasahuje do centra makuly. Pokročilým štádiom VPMD je geografická atrofia ktorá zasahuje do centra makuly alebo choroidálna neovaskularizácia, CNV.

Klasifikácia drúz popísaná vyššie je dôležitá hlavne pre správu a je relatívne jednoducho aplikovateľná v klinickej praxi. Pre vedecké štúdie je potrebná viac špecifická klasifikácia drúz, najlepšie taká, pri ktorej nebude potrebná fluorescenčná angiografia. Systém navrhovaný IESG (International Epidemiology Study Group), ktorý je založený na farebných stereoskopických snímkach očného pozadia, klasifikuje podľa prevládajúceho typu drúz, najväčšieho typu drúz, počtu drúz, veľkosti najrozmernejšej drúzy, veľkosti plochy postihnutej drúzami, zhlukov drúz a podľa miznutia drúz.

Typ drúz [18]: Drúzy sú všeobecne rozdelené na tvrdé a mäkké s niekoľkými podtypmi. Mäkké drúzy sú všeobecne väčšie a majú mäkký vzhľad. Majú zreteľnú hrúbku a sklon k spájaniu, takže vykazujú väčšie variácie veľkostí a typov. Zhluk mäkkých drúz má kľukatý charakter. Histopatológia prekazala že štruktúra bola odvodená od zaniknutých tvrdých drúz.

Miera postihu očného pozadia [18]: Toto môže byť posúdené podľa počtu drúz, oblasti postihnutia fundu alebo hustoty drúz čo znamená, či sú oddelené, dotýkajúce sa alebo či sa zhlukujú.

Distribúcia drúz [18]: Najväčší význam sa prisudzuje drúzam, ktoré sa nachádzajú vo vnútornej makule, ktorá je definovaná ako oblasť vnútri kružnice s priemerom 3 000 μm . Na obrázku 3.3 je možné vidieť oko s početnými dobre viditeľnými, mäkkými, žltými drúzami nachádzajúcich sa prevažne práve v oblasti vnútornej makuly. Toto zahŕňa foveu s priemerom 1 500 μm a centrálnu kružnicu s priemerom 1 000 μm . Centrálna kružnica je viac použiteľná v prípade, keď je v centre fovei prítomných niekoľko málo drúz. Okrem toho, oblasť medzi menšou, centrálnou kružnicou a vonkajšou kružnicou s priemerom 3 000 μm zahŕňa foveálny okruh, v ktorom sa nachádza najväčšie množstvo tyčíniek. V tejto oblasti sa taktiež prejavuje aj najväčší selektívny úbytok foveálnych tyčíniek. Okrem toho tu často začínajú prejavy, akými sú mäkké drúzy, zmeny pigmentu a geografická atrofia.

Farba drúz býva označovaná ako žltá, svetlá alebo biela.



Obr. 3.3: Mäkké drúzy zrnitého charakteru [18].

Súmernosť drúz [18]: Porovnanie distribúcie, počtu a typu drúz medzi očami pacienta má tendenciu vykazovať neobyčajnú symetriu, ktorá zvyčajne vedie k totožným prejavom v oboch očiach. Najčastejšími bilaterálnymi drúzami sú mäkké, nezreteľné drúzy.

3.1.5 Geografická atrofia

Geografická atrofia [18] je posledným stavom atrofickej formy VPMD. V súčasnej dobe je definovaná ako akákoľvek ostro ohraničená oblasť okrúhleho alebo oválneho tvaru s prejavmi hyperpigmentácie, depigmentácie alebo zrejmej absencie RPE, v ktorej sú viditeľné choroidálne cievy ktoré sú viac viditeľné ako mimo tejto oblasti. Taktiež musí mať podľa definície priemer 175 μm alebo viac. Pretože takáto malá oblasť môže vzniknúť z regresie jednej drúzy boli navrhované aj iné rozmery oblasti ako napríklad 200 μm , 138 μm až 500 μm , 139 μm až 700 μm a 1 mm. Pokiaľ sa zvolí oblasť s väčším priemerom, táto oblasť

má potom väčší význam pri určovaní postupu príznakov, obzvlášť pokiaľ už atrofia zasahuje do fovei, pretože potom nastáva menšia pravdepodobnosť rozvoja CNV. Je potrebné poznamenať fakt, že v momente keď oko vykazuje ľubovoľný prejav CNV, je klasifikované ako oko s neovaskulárnou VPMD. Toto platí aj pre prípad keď prevláda atrofia.

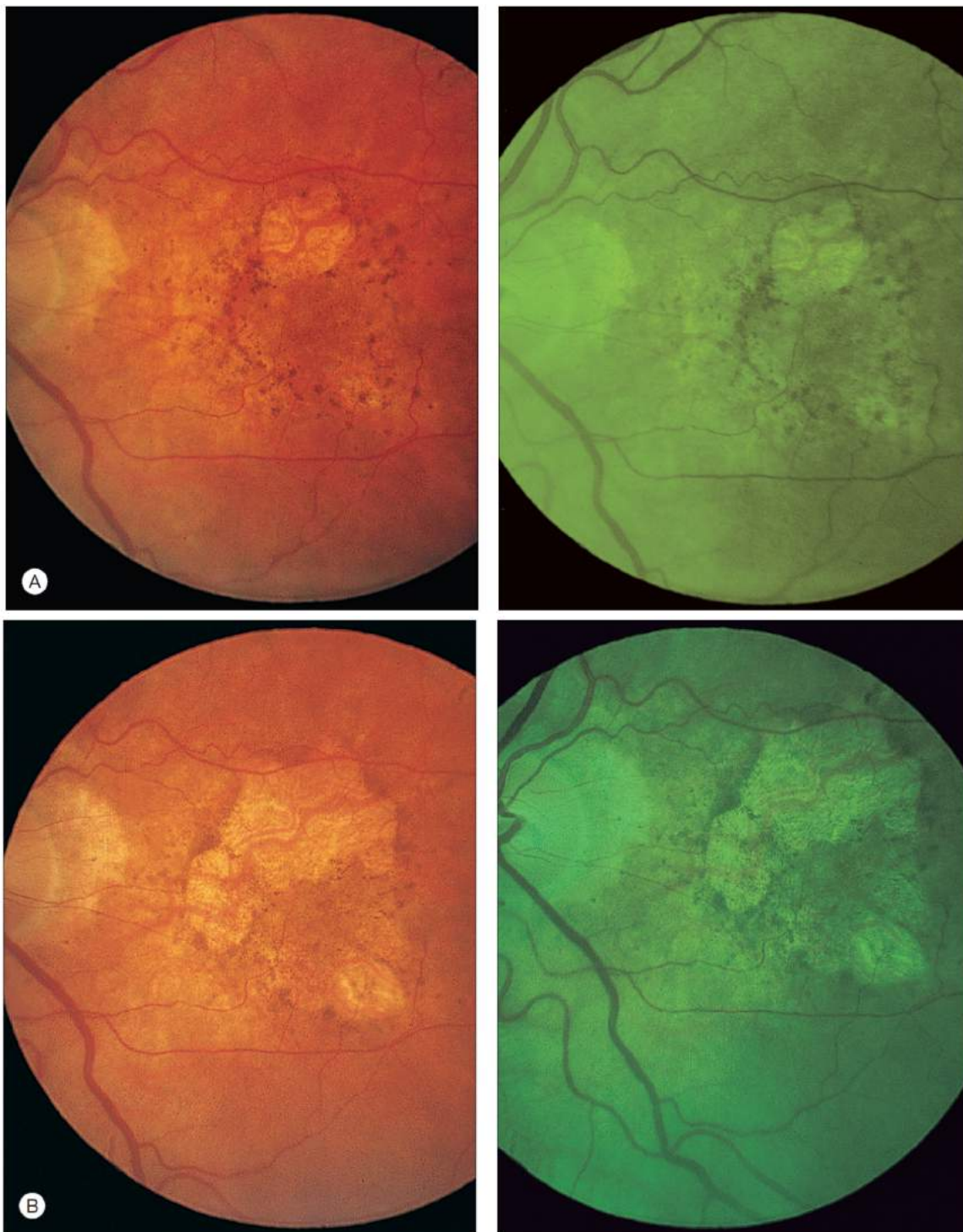
Atrofia nesúvisiaca s drúzami [18]: Jedná sa o rozšírenie VPMD. Často sa naraz objavuje bodkovanie a malé drúzy. V týchto prípadoch ale nie je existencia atrofie prepojená s existenciou drúz. Atrofia často začína po obvode fovei v pásme mikroretikulárnej hyperpigmentácie. Šírenie pokračuje do sietnice, ktorá je postihnutá prvotnou atrofiou. Šírenie je rýchlejšie pokiaľ je viditeľný kruh pigmentových zhlukov. Má tendenciu rozširovať sa do tvaru podkovy okolo centrálnej fovei. Nazálna alebo temporálna časť kruhu je zvyčajne ukončujúcou časťou a dotvára obraz podobný terču.

Na obrázku 3.4 je zobrazená geografická atrofia ktorá nemá spojitosť s drúzami. Na pravej strane obrázku sú nálezy zvýraznené pomocou fluorescenčnej angiografie. Je možné sledovať, že geografická atrofia vytvára prstenecový tvar. Taktiež je viditeľná pigmentácia, ktorá je po obvode fovei. (A) bolo snímané, keď mal pacient 68 rokov. O rok neskôr je možné pozorovať rozširujúcu sa atrofiu (B). Obrázok 3.5 zobrazuje snímku čného pozadia toho istého pacienta vo veku 73 rokov. Je patrné, že bolo dokončené obkolesenie centrálneho ostrovčeku. Atrofia zaberá 75% priestoru fovei.

Atrofia súvisiaca s drúzami [18]: Vo väčšine prípadov sa geografická atrofia vyskytuje v očiach s viditeľnými drúzami a rozvíja sa s regresiou drúz. Degenerácia RPE je zvyčajne viac pokročilá ako drúzy a postup atrofie preto odráža rozloženie drúz. U mladších pacientov zostáva takáto ložisková atrofia nemenná veľa rokov. Keď ale VPMD zasiahne RPE, škvrny sa zväčšujú a splývajú nepravidelným spôsobom. Tento spôsob rozvoja má väčšiu tendenciu k rozvoju po okrajoch fovei a až potom sa šíri do jej stredu. Nakoniec je jediným dôkazom toho, že sa atrofia vyvinula v spojitosti s drúzami, niekoľko rozptýlených kalcifikovaných ložísk a niekoľko malých vzdialených ostrovčekov atrofie. U týchto mladších pacientov s rozšírenými drúzami sa začínajú objavovať rozptýlené pigmentové poruchy z ktorých sa neskôr vyvinú ohniskové oblasti atrofie.

Choroidálna atrofia [18]: V dlhotrvajúcej geografickej atrofií sa objavuje aj pár veľkých choroidálnych ciev. Taktiež môžu odhalené choroidálne tepny vykazovať biele opláštenie na ich stenách, alebo sa môžu dokonca zdať prázdne a bez krvi. Tento úkaz bol formálne nazvaný ako starecká choroidálna skleróza aj keď sa histologicky nejedná o sklerózu. Vo väčšine prípadov sa jedná o výmenu vlákien média bez zhrubnutia stien a so zachovaním hrúbky luminy. Vzhľad je prejavom choroidálnej atrofie. Strata choriokapilaris a prostrednej vrstvy ciev zvýrazňuje zostávajúce väčšie cievy. Biele opláštenie je spôsobené neprimeraným hrubnutím cievnych stien z dôvodu stlačenia zužujúcou sa cievnatkou, ale v mnohých prípadoch toto taktiež reflektuje znížený prietok krvi. Vzhľadom k tomu, že je choroidálna atrofia normálnou zmenou pri starnutí, biele opláštenie odhalených choroidálnych tepien sa oveľa rýchlejšie vyvíja u pacientov nad 80 rokov. U mnohých pacientov so senilným tigrovitým fundom a dobrým zrakom aj neodhalené choroidálne tepny prejavujú biele sfarbenie.

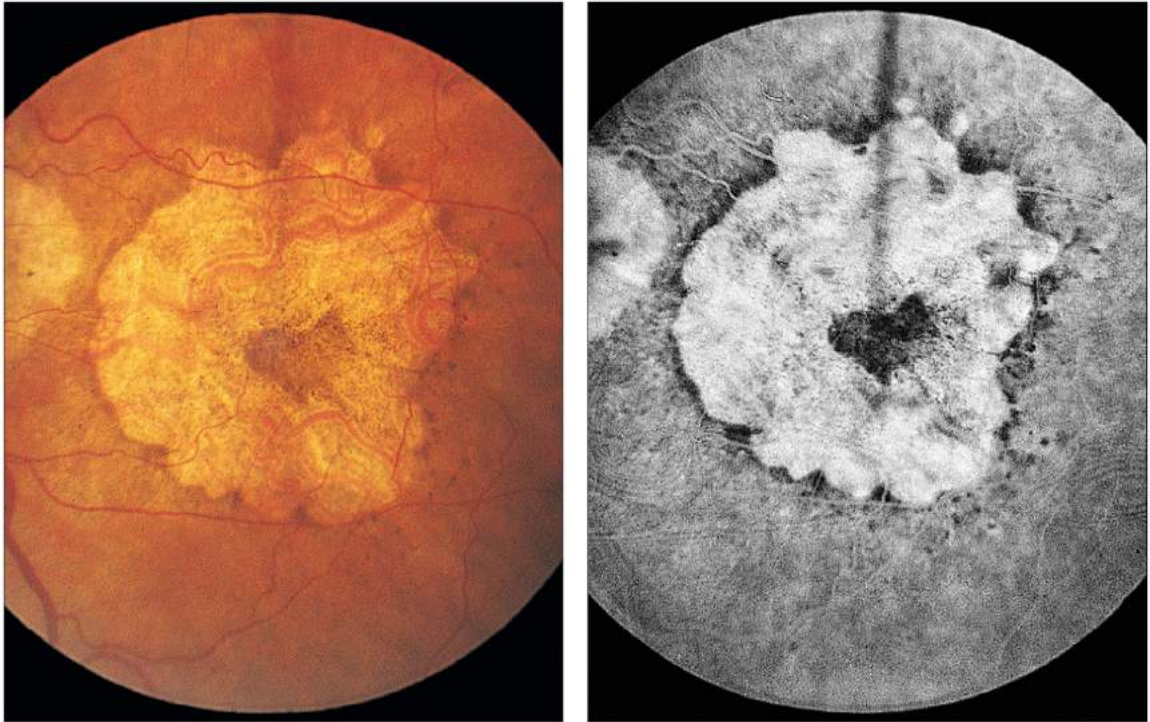
VPMD a vek [18]: Už v minulosti bol dokázaný vzťah medzi starnutím a zhoršením zraku. Ak je navyše prítomné VPMD, subjektívne testy, ako napríklad čas na zotavenie zraku po pohľade na žiarivý objekt, sa stávajú nefunkčnými. Výskyt a vývoj VPMD sú úzko späté s vekom. V 5 ročnom období majú 75 ročné osoby a staršie, viac ako 10-násobne vyššiu pravdepodobnosť vzniku VPMD a viac ako 40-násobne vyššiu pravdepodobnosť vzniku drúz o veľkosti 250 μ m v priemere oproti osobám vo vekovom rozmedzí 43 až 54 rokov. Toto urýchlenie vývoja VPMD u starších osôb sa zhoduje s hromadením rozptýlených ložísk a zároveň sťažuje prognózu u mladších ľudí.



Obr. 3.4: Prvé dve štádiá geografickej atrofie, ktorá nemá spojitosť s drúzami [18].

3.1.6 Exsudatívna (neovaskulárna) forma VPMD

V predchádzajúcich kapitolách sa pojednávalo o ne-neovaskulárnej forme VPMD ktorá sa prejavuje drúzami a abnormalitami v retinálného pigmentového epitelu. Avšak 10% pacientov s VPMD prejavuje príznaky neovaskulárnej formy tohto ochorenia. Táto zahŕňa



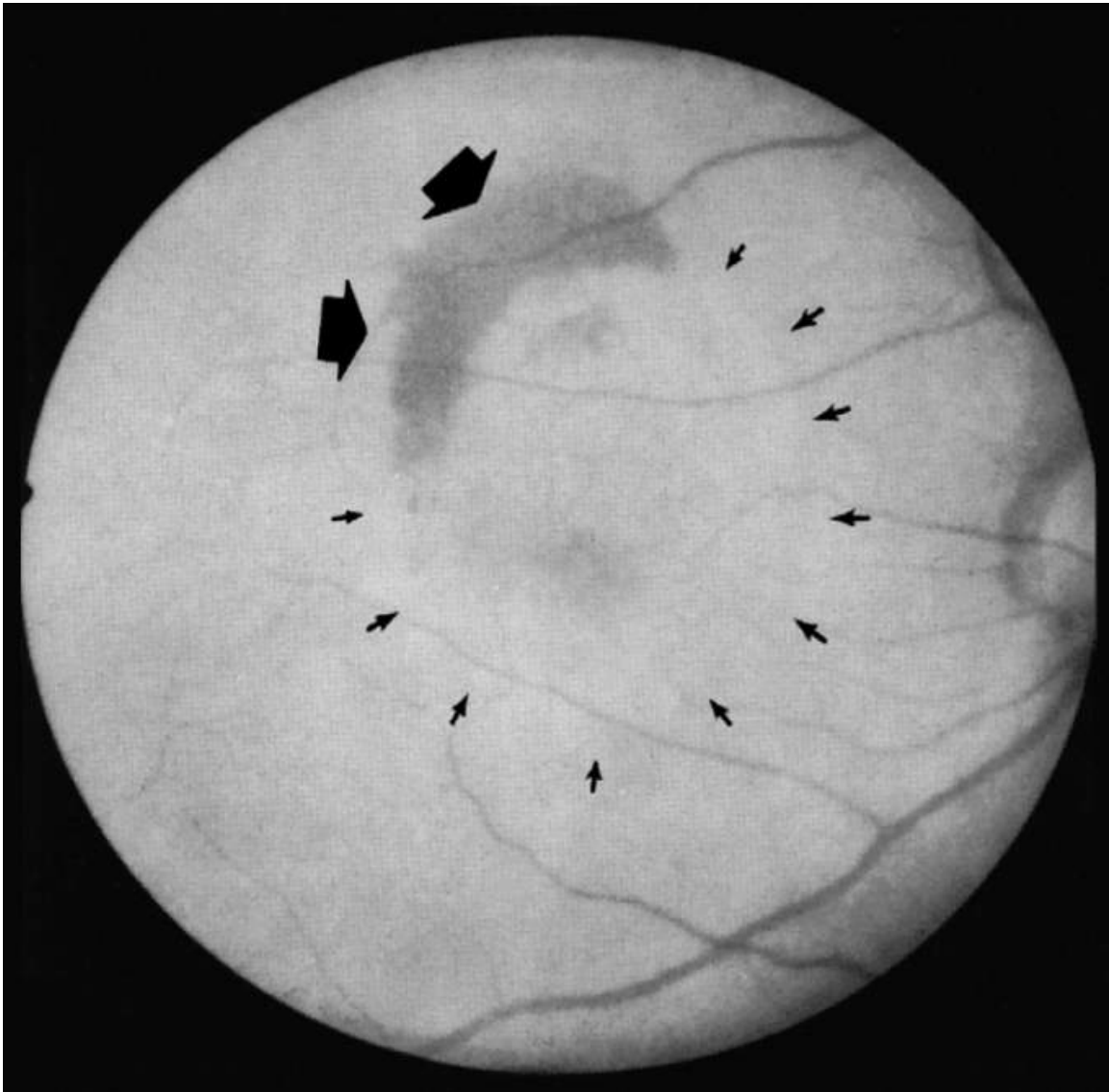
Obr. 3.5: Tretie štádium geografickej atrofie, ktorá nemá spojitost s drúzami [18].

choroidálnu neovaskularizáciu (CNV) a s tým súvisiace prejavy ako napríklad odchýlenie pigmentového epitelu (PED), slzy pigmentového epitelu, fibrovaskulárne diskové zjazvenie a krvácanie sklovca. Drvivá väčšina pacientov s vážnym poškodením zraku v dôsledku VPMD, trpia neovaskulárnou formou tohto ochorenia. V nasledujúcich kapitolách budeme pojmom VPMD označovať neovaskulárnu formu tohto ochorenia.

Rozmazané videnie a skreslenie videnia, hlavne skreslenie blízkeho videnia, sú prejavmi väčšiny pacientov s CNV. Pacienti sa taktiež môžu sťažovať na zhoršené videnie, mikropsiu, metamorfózu alebo ora skotóm, avšak mnohokrát nenahlásia žiadne z týchto príznakov alebo len nejasné zrakové poruchy. Symptómy obvykle vznikajú zo subretinálnej tekutiny, intraretinálnej tekutiny, krvi alebo deštrukciou fotoreceptorov a retinálneho pigmentového epitelu (RPE) fibróznym alebo fibrovaskulárnym tkanivom. Zraková ostrosť nemusí byť ovplyvnená, aj keď v mnoho prípadoch je zhoršená. U niektorých pacientov s VPMD sa môže CNV prejavovať ako sivozelená elevácia tkaniva uloženého hlboko v sietnici. U starších jedincov s VPMD tento tmavozelený zjav nie je vždy prítomný. U nich indikuje prítomnosť CNV prítomnosť krvi, lipidov alebo odchýlenie senzorickej sietnice. Vlásoknicová sieť CNV môže byť viac viditeľná ak je atrofický k nej priliehajúci RPE.

Choroidálnou neovaskularizáciou [18] označujeme patologický rast nových krvných ciev z už existujúcich choroidálnych ciev v subretinálnom priestore. Ako sa tento stav prejavuje na sietnici môžeme vidieť na obrázku 3.6. Novovytvorené cievy ležia pod cievnatkou a retinálnym pigmentovým epitelom (RPE) alebo medzi RPE a neurosenzoricou sietnicou, preto sa toto ochorenie môže taktiež označovať ako subretinálna neovaskularizácia (SRN). Široké spektrum porúch, ktoré ovplyvňujú RPE a Bruchovu membránu, vedie k rozvinutiu CNV. Význam CNV je v tom, že je determinantom procesu pri ktorom vzniká jazvenie na fibrovaskulárnej membráne a následne dochádza k obmedzeniu až strate funkcie makuly.

Odchýlenie sietnicového pigmentového epitelu (RPED) [18] sa klinicky javí ako



Obr. 3.6: Fundus fotografia choroidálnej neovaskularizácie [18]. Je dobré povšimnúť si oblasť krvácania (veľké šípky) tak isto ako aj odlúčenie neurosenzorickej sietnice (malé šípky).

ostro ohraničené, kupolovité vyvýšenie RPE (viď obrázok 3.7). Často je sprevádzané aj atrofiou RPE a utvorením „pigmentovej formácie“. Pigmentové formácie, mriežkované vzory zvýšenej pigmentácie lúčovito roztiahnuté cez PED, indikujú pretrvávajúce ochorenie ale pravdepodobne nemajú žiadny prognostický význam. Hoci môže byť retinálne odchýlenie neurosenzorov kľúčom k odhaleniu prítomnosti CNV pod PED, niekedy môže dôjsť k miernemu odchýleniu neurosenzorov z dôvodu poškodenia fyziologických RPE čerpadiel alebo kvôli narušeniu napnutých spojení medzi susednými bunkami RPE, bez prítomnosti CNV. Na rozdiel od PED, hranice tohto úkazu nie sú ostro ohraničené.

Sklovcové krvácanie [18]: Okrajové zorné pole ostáva väčšine prípadov neovaskulárneho typu VPMD nedotknuté. Ak však krvácanie zo sietnice zasahuje až do sklovca, pacienti sa môžu sťažovať na závažnú a náhlu zmenu zraku zahŕňajúcu aj okrajové zorné pole tak isto ako aj centrálné. Tento jav môže byť sprevádzané bolesťou.

Masívne subretinálne krvácanie [18] je neobvyklou komplikáciou neovaskulárneho



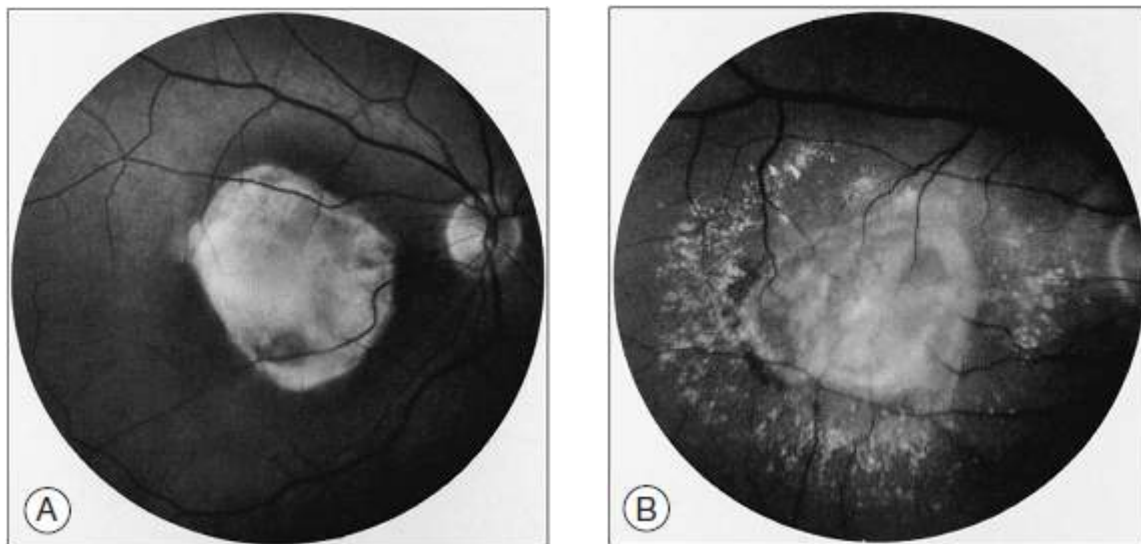
Obr. 3.7: Fundus fotografia na ktorej je možné pozorovať okrúhle, ostro ohraničené vyvýšenie, ktoré indikuje odchýlenie retinálneho pigmentu [18].

typu VPMD. Pokiaľ sa objavuje (veľmi zriedkavo) úplné krvácajúce retinálne odchýlenie, môže sa objaviť sekundárny opuch. Títo pacienti môžu hlásiť náhlu stratu zraku nasledovanú bolesťou.

Retinálne slzy pigmentového epitelu (RPE slzy, RPE dehistencia) [18] sú komplikáciou spojené s CNV, často v oku so seróznou alebo fibrovaskulárnou PED. Bolo naznačené, že CNV, nachádzajúce sa pod odchýlenou RPE, môže prispievať k formácií RPE slz. Slzy sa vyskytujú v strede medzi odchlípenou a neochlípenou RPE. Keď RPE slzí, voľná hrana RPE sa stiahne a zvinie smerom k vyvýšenine fibrovaskulárneho tkaniva.

Diskovité zjazvenie [18]: Z histologického hľadiska je CNV zvyčajne sprevádzané fibróznym tkanivom, dokonca aj vtedy, ak nie je žiadne fibrózne tkanivo na prvý pohľad pre pozorovateľa ľahko rozpoznateľné. Často sa behom času rovina RPE naruší fibrovaskulárnym alebo fibrogliálnym tkanivom, čo má za následok, že umiestnenie CNV s ohľadom na

RPE, nie je jednoduché identifikovať. Pokiaľ začne byť fibrózne tkanivo viditeľné, CNV a komplex fibrózneho tkaniva môžeme nazvať diskovitým zjazvením, toto môžeme pozorovať na obrázku 3.8. Farba diskovitého nálezu môže nadobúdať rôzne zafarbenie aj keď typicky sa javí ako biele alebo žlté. Diskovité fibrovaskulárne zjazvenie môže pokračovať v raste a napádať predtým ešte neovplyvnené oblasti. Jazvu môžu obklopovať lipidy alebo rôzne stupne subretinálneho krvácania.



Obr. 3.8: Obrázok 14: Fundus snímky oka s diskovitým zjazvením [18]. Na (A) je fotografia zobrazujúca diskovité zjazvenie po choroidálnej neovaskularizácii. (B) zachycuje diskovité zjazvenie a následné presakovanie subretinálnej tekutiny a lipidov z pokračujúcej choroidálnej neovaskularizácie. Po obvode je možné vidieť fibrózne tkanivo.

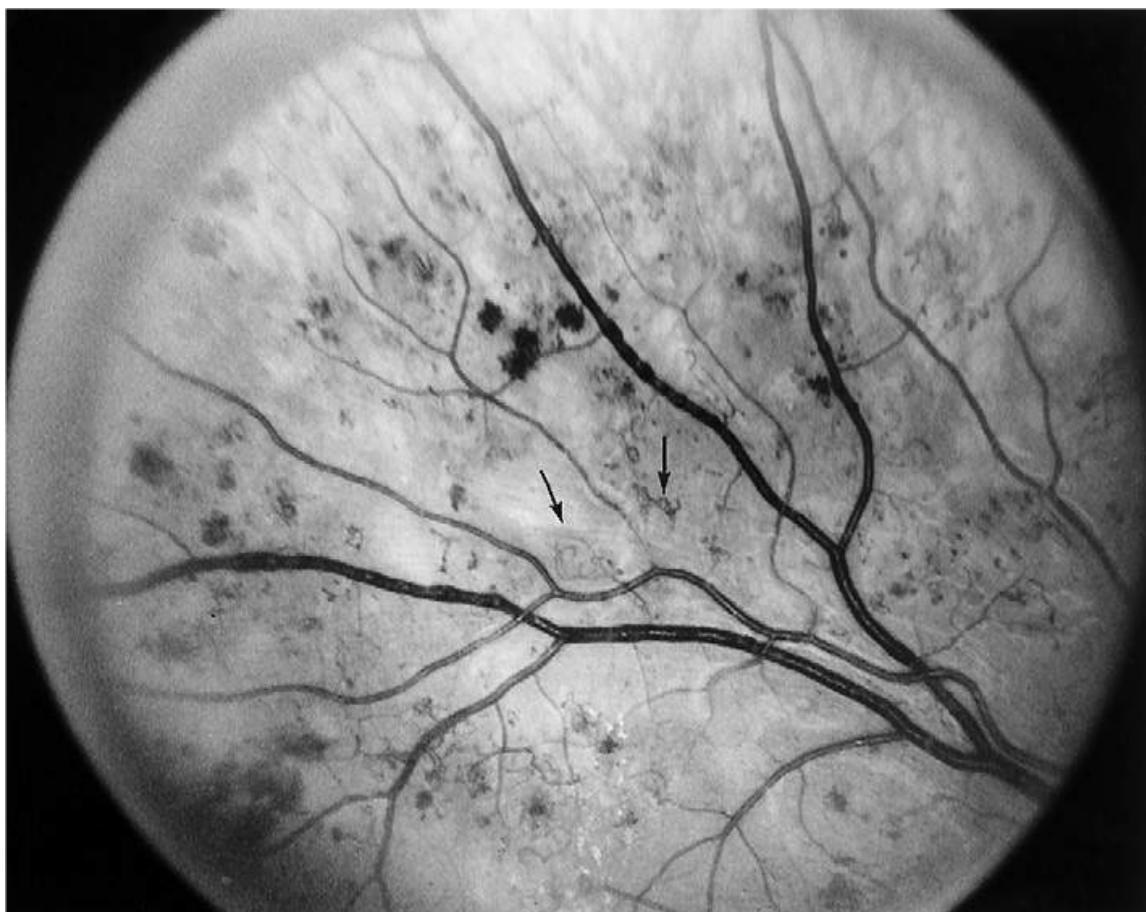
3.2 Diabetická retinopatia

V USA je diabetická retinopatia je hlavnou príčinou nových prípadov slepoty u ľudí vo veku 20 až 74 rokov. Klasifikácia diabetickej retinopatie je vo všeobecnosti založená na závažnosti intraretinálnych mikrovaskulárnych zmien a na prítomnosti alebo neprítomnosti retinálnej neovaskularizácie. Retinopatie je klasifikovaná ako neproliferatívna diabetická retinopatie (NPDR), pokiaľ dochádza iba k intraretinálnym mikrovaskulárnym zmenám. Toto prvotné štádium retinopatie prechádza do proliferatívnej fáze, v ktorej sa formujú nové cievy a fibrózne tkanivo. Abnormality fundu pri neproliferatívnej fáze sú mikroaneuryzmy a intraretinálne abnormality, ktoré sú výsledkom zmien priepustnosti ciev sietnice a prípadných upchatí sietnicových ciev. Upchatie ciev vedie k zlému prekrveniu, ktoré sa prejavuje zvyšujúcimi krvácami, žilovými abnormalitami a intraretinálnymi mikrovaskulárnymi abnormalitami. Nedokrvenie sietnice sa dáva do spojitosti s rozvinutím proliferatívnej diabetickej retinopatie.

3.2.1 Neproliferatívna diabetická retinopatia

Patologické procesy spojené s progresiou diabetickej retinopatie zahŕňajú tvorbu mikroaneuryzmov sietnicových kapilár, zvýšená permeabilita ciev, cievne oklúzie a upchatie vlásočníc.

Mikroneurizmy sietnicových vlásočníc [18] sú zvyčajne prvým viditeľným znakom diabetickej retinopatie. Mikroneurizmy sú oftalmologicky definované ako tmavo červené bodky s veľkosťou priemeru pohybujúcou sa medzi 15 μm a 60 μm . Najčastejšie sa nachádzajú v posteriálnych častiach. Aj napriek tomu, že sa môžu mikroneurizmy vyskytovať aj pri iných cievnych ochoreniach, sú brané ako charakteristický znak NDPR. Histologicky sú mikroneurizmy chápané ako hypercelulárna evaginácia vlásočnicových stien. Skorým morfológickým nálezom je pri diabetickej retinopatii zhustenie bazálnej membrány sietnicových vlásočníc. Dôvod tohto hrubnutia je neznámy tak isto ako mechanizmus ich tvorby. Možnými mechanizmami môže byť slabnutie kapilárnych stien, chyba prilahlej sietnice alebo intraluminálny tlak. Pre jednotlivé mikroneurizmy je typické, že sa objavujú a časom miznú. Samostatné mikroneurizmy, bez prítomnosti iných príznakov diabetickej retinopatie, nemajú veľký klinický význam. Napriek tomu je zvýšenie ich výskytu v sietnici spájané s rozvojom retinopatie a taktiež existuje zvýšená pravdepodobnosť že sa so zvýšením ich výskytu objavia aj iné mikrovaskulárne zmeny súvisiace s diabeticou retinopatiou. Snímka pravého oka 25-ročného muža, ktorému bol diabetes diagnostikovaný vo veku 12 rokov je na obrázku 3.9. Je prítomná veľmi ťažká neproliferatívna diabeticá retinopatia. Vyznačuje sa rozsiahlim krvácaním sietnice a intraretinálnymi mikrovaskulárnymi abnormalitami (IRMA)



Obr. 3.9: Fundus fotografia na ktorej je vidieť mikroaneurizmy a IRMA [18].

Cievna priepustnosť [18]: So zvyšujúcou sa tvorbou mikroaneurizmov môže dochádzať k nadmernej cievnej priepustnosti kapilár sietnice. Toto vedie k vzniku retinálneho

edému, zvyčajne v oblasti makuly. Makulárny edém je definovaný ako zhrubnutie sietnice spôsobené zhromažďovaním tekutiny v makule. Makulárny edém je často sprevádzaný s tvrdými exsudátmi v sietnici. Tieto tvrdé exsudáty sú lipidové usadeniny, ktoré sa pravdepodobne hromadia pod vplyvom úniku lipoproteínov. Tento únik je spôsobený poškodením endoteliálnych tesných spojení pri mikroaneuryzmách v sietnicových kapilárach. Klinicky sú tvrdé exsudáty dobre ohraničené, žltobiele intraretinálne usadeniny, zvyčajne viditeľné na hraniciach medzi edematózneou a needematóznou sietnicou. Tekutina, ktorá tvorí opuch môže prichádzať a odchádzať bez viditeľných následkov. Lipidové usadeniny sú na rozdiel od spomínanej tekutiny spojené s poškodením sietnice a permanentnou stratou zraku, obzvlášť pokiaľ sa nachádzajú pod centrom makuly.

Klasifikácia neproliferatívnej diabetickej retinopatie [18]: Ako už bolo spomenuté, diabetická retinopatia je rozdelená na proliferatívnu (PDR) a neproliferatívnu (NPDR). Neproliferatívne štádium je rozdelené do 4 stupňov závažnosti: mierna, pokročilá, závažná a veľmi závažná. Hlavnými faktormi pre priradenie do určitého stupňa závažnosti sú: rozsah IRMA, žilové abnormality a retinálne krvácanie. V závislosti od rozsahu a závažnosti týchto lézií je oko klasifikovaná pokročilá alebo závažná NDPDR. Pri miernom stupni závažnosti sa vyskytuje iba málo intraretinálnych krvácaní a mikroaneurizmov a minimálne zmeny žíl či IRMA. Závažné štádium (formálne nazývané preproliferatívna retinopatia) je reprezentované rastúcou ischémiou a klinicky je detekované vyhodnotením štyroch retinálnych kvadrantov s použitím takzvaného 4-2-1 pravidla. Klasifikáciu je možné ukázať na obrázku 3.10. Na snímke je vidieť prítomnosť krvácania a mikroaneurizmov vo všetkých štyroch kvadrantoch. Pacientom, v ktorých oku bola zistená niektorá z nasledujúcich vlastností, je klasifikovaná závažná NPDR:

- Závažné krvácania a mikroneurizmy vo všetkých štyroch kvadrantoch.
- Rozšírenie oblastí žíl (*venous beading*) v dvoch alebo viacerých kvadrantoch.
- IRMA v aspoň jednom kvadrante.

Za veľmi závažnú NDPDR je považovaný stav, pri ktorom sú prítomné minimálne dve z týchto vlastností naraz.

Makulárny edém [18]: Najčastejšou príčinou poruchy zraku pri NPDR je makulárny edém. Rozpad endoteliálnych pevných spojov môže byť asociovaný nielen s NPDR ale aj s PDR. Táto nadmerná priepustnosť tekutiny má za následok únik kvapaliny a zložiek plazmy, ako napríklad lipoproteínov do sietnice a toto má za následok zhrubnutie sietnice. Tento makulárny edém sa dá najlepšie zachytiť pomocou stereoskopickej vyšetrovacej techniky. Pokiaľ sa zhrubnutie odohráva v strede fovei, vzniká vysoké riziko straty zraku. Podľa ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) je toto riziko 32% vo výhlade troch rokov.

3.2.2 Proliferatívna retinopatia

Proliferácia vaskulárnych endoteliálnych buniek v sietnici je považovaná za počiatočnú časť patogenézy lézií ako sú napríklad intraretinálne mikrovaskulárne abnormality (IRMA) a rozšírenie ciev a ich reduplikácia. Bežne sú videné pri závažnom stupni neproliferatívnej diabetickej retinopatie. Osamotená prítomnosť týchto lézií nie je dostatočná pre splnenie konvenčnej definície proliferatívnej diabetickej retinopatie. Táto definícia vyžaduje prítomnosť novo-vytvorených ciev a fibrózneho tkaniva, ktoré začínajú v sietnici alebo v optickom



Obr. 3.10: Fundus fotografia s klasifikovanou diabetickou retinopatiou pomocou pravidla 4-2-1 [18].

disku a rozširujú sa pozdĺž vnútorného povrchu sietnice sietnice, optického disku alebo výdute sklovca. Prírodný priebeh PDR je zložený zo štyroch základných procesov:

- Cyklus proliferácie a regresie nových ciev.
- Proliferácia fibrózneho tkaniva, ktoré je prítomné pri nových cievach.
- Formovanie zrastov medzi fibrovaskulárnymi proliferáciami a zadným povrchom sklovca.
- Spevnenie spojenia medzi zadnou stranou sklovca a s ňou asociovaných proliferácií.

Vznik a skorá detekcia nových preretinálnych ciev [18]: Najpravdepodobnejším vysvetlením proliferácie endotelu a formovania nových ciev v sietnici je ischemia jej vnútorných vrstiev. Predpokladá sa že ischemická sietnica produkuje stimulačnú faktor pre tvorbu nových ciev. Tento faktor pôsobí lokálne, ale je schopný sa rozptýliť aj do iných oblastí sietnice, do optického disku a do prednej komory. Z výsledkov súčasných výskumov vyplývajú možný kandidáti pre rolu predpokladaného angiogénneho faktoru sietnice. Najslubnejším je vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF).

Pozadie intraretinálnych lézií, na ktorom vznikajú nové preretinálne cievy, je premenlivé. Riziko PDR je väčšie pre oko s vážnou formou preproliferatívnej retinopatie. Táto je reprezentovaná prítomnosťou mäkkých exsudátov, IRMA (pojem ktorý znamená aj tvorbu

nových ciev aj rozširovanie už existujúcich), rozšírenie ciev a prítomnosťou rozsiahlych krvácaní sietnice alebo mikroaneurizmov. Okolo 50% prípadov preproliferatívnej retinopatie sa v priebehu 15 mesiacov vyvinie do PDR.

Lézie charakterizujúce závažné NPRD sa týkajú upchatia sietnicových kapilár a ich častej prítomnosti v očiach, v ktorých sa vyvíjajú nové preretinálne cievy. Taktiež bol doložený dôkaz, že rozsah upchatia kapilár sa vyvíja v nasledujúcich krokoch [18]:

- Bez nálezu.
- Nové cievy sa nachádzajú v sietnici ale nie v celom disku.
- Nové cievy sa nachádzajú aj v disku.
- Neovaskularizácia predných komôr a neovaskulárny glaukóm.

Pomocou fluorescenčnej angiografie boli získané dôkazy, že niektoré lézie prvotne označené ako IRMA alebo ako zdvojenie malých žiliek boli v skutočnosti nové intraretinálne cievy revaskulačných oblastí, v ktorých došlo k úbytku kapilár. Hoci nie je pochýb o tom, že je závažné štádium NPDR predpokladom neskoršej neovaskularizácie, charakteristické intraretinálne lézie nemusia byť prítomné už v momente, keď sú rozoznané prvé novovzniknuté preretinálne cievy. Možným vysvetlením je fakt, že niektoré z týchto lézií majú relatívne premenlivý charakter. Mäkké exsudáty zvyčajne vymiznú počas 6 až 12 mesiacov. Škvrité hemorágie a IRMA majú po upchatí kapilár tendenciu zmiznúť po tom ako sa počet malých cievnych vetiev zníži. Niektoré malé tepny vyblednú, pri čom sa naskytá obraz známi pod pojmom beztvárá sietnica. V niektorých očiach sú však pri prvom zaznamenaní nových ciev intraretinálne lézie slabé a chýbajú známky rozsiahleho upchatia kapilár. Zdá sa, že nie všetky oči, ktoré majú PDR, mali v minulosti NPDR v závažnom štádiu. Napriek tomu, že môžu nové cievy vzniknúť hocikde v sietnici, najčastejšie sa vyskytujú v zadnej časti, asi 45 stupňov od optického disku. Čiastočne sú taktiež bežné aj v samotnom optickom disku. Nové cievy na disku (NVD) začínajú ako jemné slučky alebo sieť ciev ležiacich na povrchu disku. Zväčša sú ľahko identifikovateľné aj keď v prvotných štádiách môžu byť prehliadnuteľné.

Proliferácia a regresia nových ciev [18]: Spočiatku sú nové cievy sotva viditeľné. Neskôr je ich priemer bežne od jednej osminy do jednej štvrtiny priemeru veľkej retinálnej žily na okraji disku a občas sa stáva je ich priemer zhodný. Nové cievy často vytvárajú sieť, ktorá sa veľmi podobá na vozové koleso. Cievy sa rozrastajú ako lúče z centra škvritny až do obvodových ciev, ktoré tvoria okraje ich periférie. Taktiež ale môžu tieto nové cievy tvoriť nepravidelný tvar bez zreteľného lúčovitého vzoru. Centrálné škvritny nových ciev často ležia cez retinálne žily a vyzerajú, ako by ich odčerpávali. V niektorých prípadoch sa cievy rozširujú na vzdialenosť niekoľko priemerov disku bez toho, aby vytvorili viditeľnú sieť. Vyzerajú ako normálne cievy sietnice. Napriek tomu je ich jednoduché rozlíšiť vďaka ich jedinečnej schopnosti križovať arterioly a žily ležiace pod sietnicou. Nové cievy tohto typu často vznikajú v disku a často sú počas ich rastovej fázy sprevádzané jemným hrubnutím disku a okolitej sietnice (pravdepodobne edém). Opuchnutie disku a intraretinálne cievy sa často zhoršujú súčasne a často sa súčasne aj s nimi asociované nové cievy. Tempo rastu nových ciev je veľmi variabilný. U niektorých pacientov sa môže objaviť zmena zhľuku ciev až po mnoho mesiacoch, ale u iných pacientov môže byť nárast pozorovaný počas jedného alebo dvoch týždňov. Spočiatku vyzerajú novovytvorené cievy normálne, ale neskôr začne byť okolo nich viditeľné jemné fibrózne biele tkanivo. Šírenie nových ciev sa chová podľa určitého cyklu, ktorý je nasledovaný čiastočnou alebo úplnou regresiou. Regresia

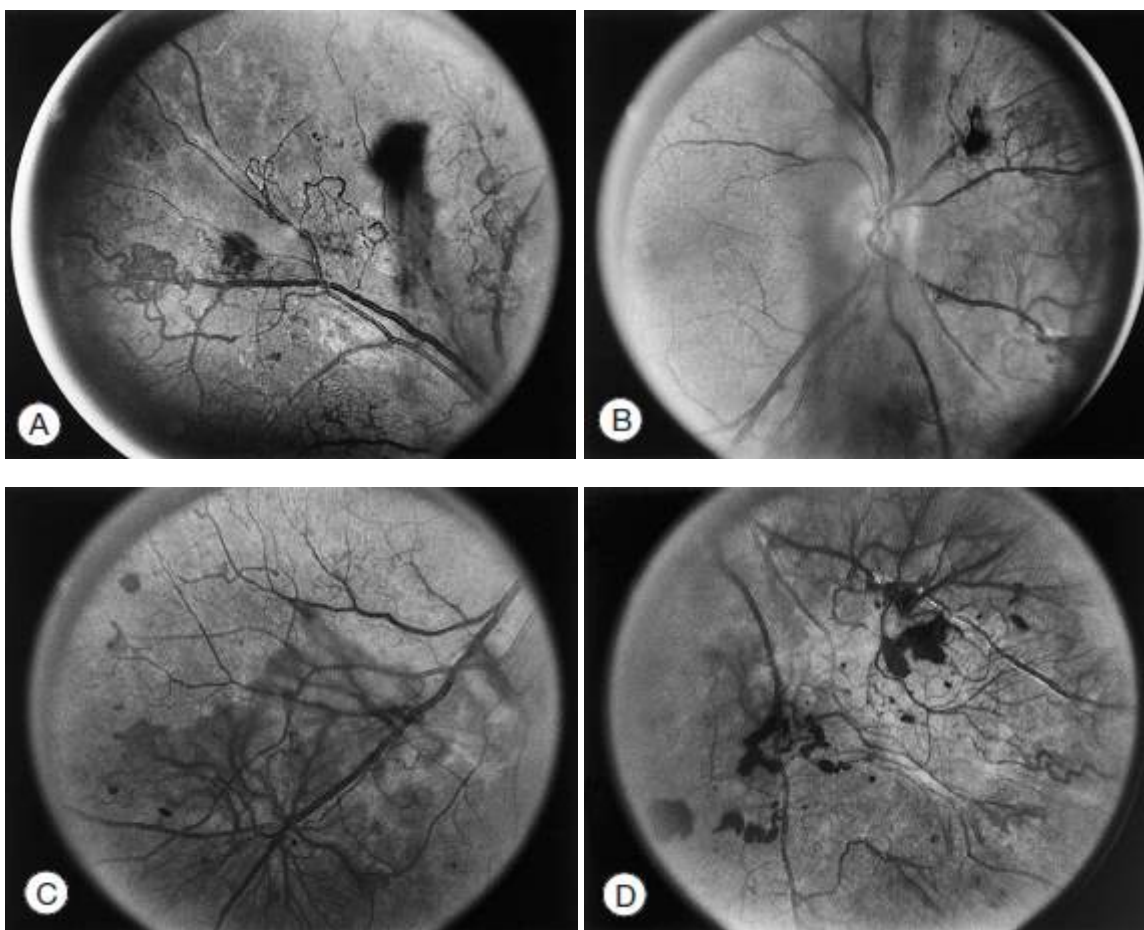
kolenovitých sietí nových ciev typicky začína s poklesom počtu a priemeru ciev v centre zhluku, ktorý je nasledovaný ich čiastočnou výmenou za fibrózne tkanivo. Zároveň s týmto procesom sa zužujú okrajové ciev. Taktiež môžu pokračovať vo svojom raste do dĺžky a zhluk sa teda môže stále rozrastať. Zhoršujúce ciev sa môžu časom zdať opláštené.



Obr. 3.11: Skoré štádium proliferatívnej diabetickej retinopatie (PDR) [18].

Šírka pláštá, ktorú pravdepodobne reprezentuje zakalenie a zhrubnutie cievnych stien, rastie až pokiaľ nie je viditeľná iba sieť bielych čiar, bez zreteľného prietoku krvi. Časom sa niektoré nové ciev stanú preferovanými, zatiaľ čo s nimi susediace nové ciev miznú. Nové ciev sa zvyknú objaviť na okraji čiastočne regresných zhlukov a v jednom momente je možné v jednom oku vidieť viac zhlukov nových ciev v rôznych štádiách vývoja. V ich skorých štádiách sa zdajú fibrózne časti fibrovaskulárnej proliferácie priehľadné a ľahko sa podceňujú. Následne začnú rýchlejšie rásť a taktiež sa môžu oddeliť od sietnice. Pokiaľ sa nevyskytnú kontrakcie sklovca a fibrovaskulárnej proliferácie, všetky spomenuté štádiá môžu prebehnúť bez akýchkoľvek viditeľných. Tak ako sa retinopatia postupne dostáva do štádia vyhorenia, tak sa môže vyskytovať pokles počtu intraretinálnych lézií a zmenšenie priemeru hlavných retinálnych ciev. Občas nové ciev zmiznú úplne a nezanechajú žiadnu stopu o ich existencii. Na obrázku 3.11 je možné vidieť sieť nových ciev ktorá formuje malý útvar podobný vozovému kolesu (označené šípku). Taktiež je na snímke možné pozorovať škvrnité krvácanie, intraretinálne mikrovaskulárne abnormality (IRMA) a mäkké exsudáty.

Kontrakcia sklovca a fibrovaskulárnej proliferácie [18]: Pred tým, ako dôjde k oddeleniu zadnej časti sklovca, neovaskulárne siete sa zdajú byť umiestnené na sietnici,



Obr. 3.12: Kontrakcia fibrovaskulárnych proliferácií s ohraničenými vitreoretinálnymi zrastami [18].

alebo tesne pred ňou. Pri pozorovaní týchto zhlukov nových ciev sa neukazujú žiadne zmeny prilahlého sklovca a taktiež nedochádza ani k oddeleniu týchto ciev od sietnice. Toto naznačuje, že dôvodom toho, že sa nám zdajú cievy jemne nadvihnuté je mierne hrubnutie sietnice. Typicky sú okraje takéhoto zhuku pevne prichytené k sietnici a jeho stred sa zdá mierne nadvihnutý, vďaka čomu sa nám môže javiť celý zhuk vypuklý. Skôr ako dôjde k odlúčeniu sklovca sú nové cievy asymptomatické. Môžu byť viditeľné malé krvácania zadnej časti sklovca a občas sú tieto krvácania viditeľné aj v blízkosti rastúcej strany nových ciev. Ak sa dostavia symptómy krvácania sklovca, zvyčajne je možné nájsť aj dôkaz oddelenia zadnej časti sklovca. Pokiaľ je oddelená iba malá časť sklovca, javí sa ako ploché a veľmi blízko pri sietnici. Tento proces sa dá zjednodušene popísať pomocou analógie s misou, ktorá je omotaná látkou. Táto látka je pripevnená o hrany misy. V prípade že sa tkanina zmrští, pevne sa natiahne okolo hornej časti misy. Ako sa ale oddelenie postupne zväčšuje, táto vrstva sa postupne dostáva viac a viac dopredu a získava vypuklý zjav. Hrúbka povrchu zadnej strany sklovca je premenlivá. Na obrázku 3.12 je možné vidieť snímku oka pacienta s kontrakciou fibrovaskulárnych proliferácií a ohraničenými vitreoretinálnymi zrastami. Tieto viedli k vystúpeniu retinálnych ciev a k odchlípeniu sietnice. Taktiež je možné pozorovať spontánnu regresiu nových ciev. Na (A) je zobrazená sietnica 25 ročného muža, ktorému bol diabetes diagnostikovaný v ôsmom roku. Je možné pozorovať niekoľko malých kolesových sietí nových ciev na povrchu sietnice, intraretinálne mikrovaskulárne abnormality, krvácania

lokalizované v prednej časti isetnice blízko sklovca. Taktiež je prítomných niekoľko malých bielych tenkých arteriol, čo prezrádza stratu veľkej časti kapilárneho riečiska sietnice. Pri pohľade na (B) je vidno disk a nové cievy, ktoré sú rozmazané v dôsledku krvácania v sklovci. Makula je viditeľná na normálnej pozícii, v ľavej časti snímky. (C) zobrazuje nové cievy pozdĺž hlavnej temporálnej žily. Na (D) je vidieť nové cievy a tenké fibrózne proliferácie inferonazálne k disku. Nové cievy sú usadené na povrchu sietnice a boli vyvýšené okolo pol priemeru disku, prilnuté k odchlýpenej zadnej strane sklovca. Preretinálne krvácania značia zhoršenie rozsahu odchlípenej sklovca.

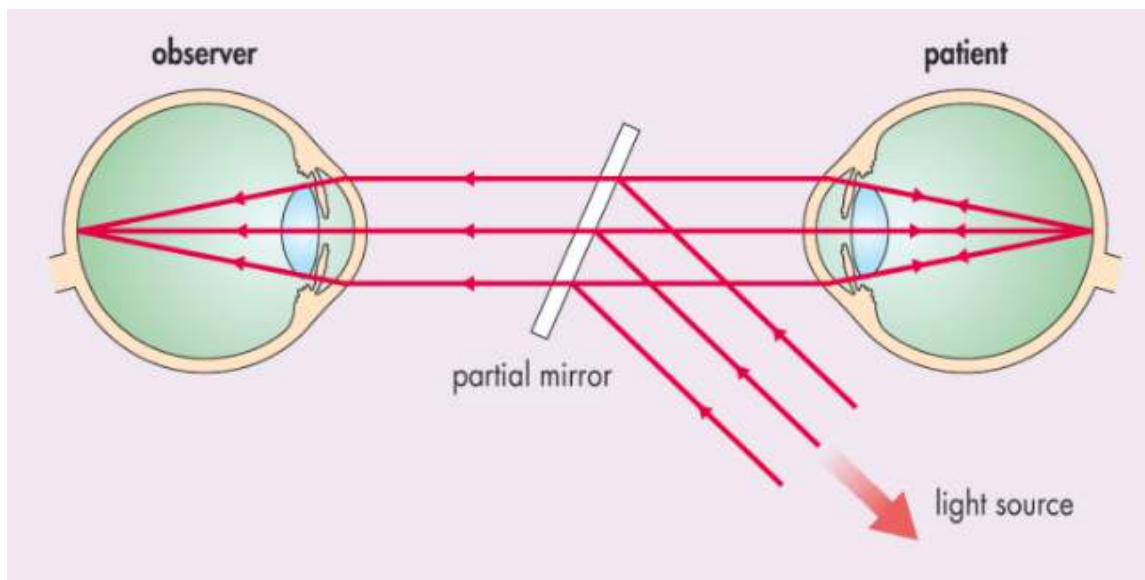
Vyhorená proliferatívna diabetická retinopatia [18]: Do tohto štádia sa ochorenie dostáva keď je dokončené oddelenie sklovca od všetkých oblastí sietnice, s výnimkou tých, v ktorých vitreoretinálna prílnavosť k novým cievam zabránila takémuto oddeleniu. Zníži sa počet krvácaní v sklovci a taktiež ich závažnosť. Môže dôjsť k úplnému zastaveniu výskytu krvácaní, avšak úplné vyčistenie sklovca môže trvať mnoho mesiacov. V tomto štádiu môže byť pozorované čiastočné oddelenie sietnice. Pokiaľ je ale oddelenie lokalizované a makula ostáva nedotknutá, je veľká pravdepodobnosť, že vizuálna ostrosť ostane taktiež nedotknutá. Často ale vedie nťahovanie makuly, alebo jej dlhotrvajúci edém, k podstatnému narušeniu videnia. V mnohých prípadoch zahŕňa odlúčenie sietnice aj celú zadnú oblasť sietnice s výslednou vážnou stratou zraku. Hoci občas nastáva samovoľné čiastočné navrátenie sietnice do stavu pred oddelením, ak bola makula oddelená mesiace alebo roky, nenastáva žiadny významný návrat zraku. V tomto štádiu taktiež nastáva značné zmenšenie priemeru sietnicových ciev. Predtým rozšírené cievy sa navracajú k pôvodnému priemeru, alebo sa dokonca stávajú užšími a často majú opláštený vzhľad. Taktiež dochádza k úbytku viditeľných žilových vetiev. Ešte viac prekvapujúce sú zmeny v arteriolách, ako zmenšovanie priemeru a značný úbytok počtu viditeľných vetiev. Niektoré malé arterioly sa môžu javiť ako bledé vlákna bez viditeľného prietoku krvi. Charakteristický je malý počet krvácaní sietnice a mikroaneurizmov. Nové cievy sa zvyčajne taktiež zmenšujú v priemere a na určitú dobu nie sú vytvárané ďalšie nové cievy. Fibrózne tkanivo sa stáva užším a viac priehľadným v dôsledku čoho je sietnica lepšie viditeľná. Dôvodom značnej straty zraku v tomto štádiu je vážne nedokrvenie sietnice.

Kapitola 4

Snímanie očného pozadia

Po dlhú dobu bolo pre človeka či už ľudské alebo zvieracie oko orgánom, ktorý bol na prvý pohľad temný a nepriepustný. Toto sa začalo meniť až v polovici 19. storočia vďaka objavu oftalmoskopu. Pomocou neho bolo možné sledovať veľkú časť vnútorného oka.

Vyšetrením očného pozadia môže očný špecialista preskúmať zadnú časť oka pacienta a určiť jeho zdravotný stav. K vyšetreniu tohto očného pozadia sa používa práve oftalmoskop. Je to zariadenie zhruba veľkosti baterky. Je vybavený rotujúcimi šošovkami, ktoré môžu jednotlivé časti oka zväčšovať až 15×. V nasledujúcich kapitolách sú popísané rôzne typy tohto zariadenia, história ich vývoja a taktiež ich súčasti.

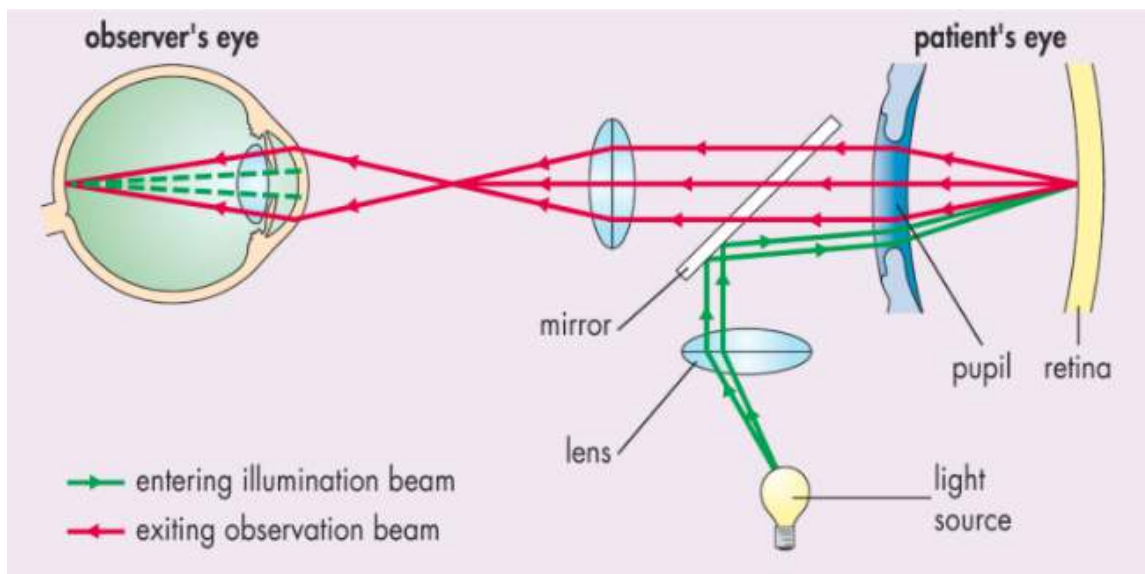


Obr. 4.1: Optika priameho oftalmoskopu [29]. Použitím zrkadla sa smery oboch svetlov stávajú koncentrickými, súosovými. Pacient je na pravej strane obrázku a pozorovateľ na ľavej strane.

4.1 Priamy oftalmoskop

Pokiaľ sa zaoberáme pôvodom takmer akéhokoľvek významného vedeckého zariadenia zistíme, že do jeho vývoja sa zapojil väčší počet odborníkov. Tak isto to bolo aj pri vynáleze prvého oftalmoskopu [29]. V roku 1823 boli publikované kompletne techniky oftalmoskopie

ktorých autorom bol Jan Purkině. Nasledujúcich 25 rokov pracovalo na vytvorení oftalmoskopu mnoho ľudí s rôznym zameraním, medzi ktorých patrí Kussmaul, Cumming, Brucke a Babbage. Prvý použiteľný oftalmoskop predstavil Hermann von Helmholtz v roku 1851. Tomu sa toto podarilo na základe práce Bruckeho, ktorý ale stroskotal na tom, že si nevedel vysvetliť, čím je obraz výsledných lúčov, ktoré vchádzajú do pozorovaného oka a následne z neho vychádzajú. V 70-tych rokoch 20-teho storočia navrhla spoločnosť zaoberajúca sa fotoaparátmi žiarovku, ktorá sa zmestila do malého, úzkeho fotoaparátu. K prekvapeniu celej spoločnosti mali všetci fotografovaní ľudia na výsledných snímkach desivo červené zorničky. Tento jav bol spôsobený odfotografovaním nezaostreného očného pozadia. Toto ale nebolo spoločnosťou zamýšľané a teda sa rozhodla presunúť zdroj svetla z línie, ktorá bola medzi fotoaparátom a fotenými osobami. Na zaoštrovanie a vytvorenie detailného obrazu očného pozadia sa v dnešných oftalmoskopoch používajú diskové šošovky. Pravdepodobne najdôležitejším posunom v priamej oftalmoskopii bolo začatie používania halogénových volfrámových žiaroviek, ktoré mali mnoho výhod oproti obyčajným volfrámovým žiarovkám. Vydržia vyššie teploty, vďaka čomu je možné dosiahnuť väčšiu žiarivosť. Zaujímavosťou je, že obraz má rovnaké spektrum ako pri použití predchádzajúceho typu žiarovky. Pozorovací uhol, maximálny uhol pod ktorým je možné snímať odrazené svetlo, je pre toto zariadenie v priemere 10° . Pre zvýšenie tejto hodnoty pri pozorovaní oka priamym oftalmoskopom môžu byť použité prístupy, ktoré zahŕňajú čo najtesnejšie priblíženie zariadenia k oku pacienta alebo rozšírenie zorničky oka. Optika priameho oftalmoskopu je na obrázku 4.1.

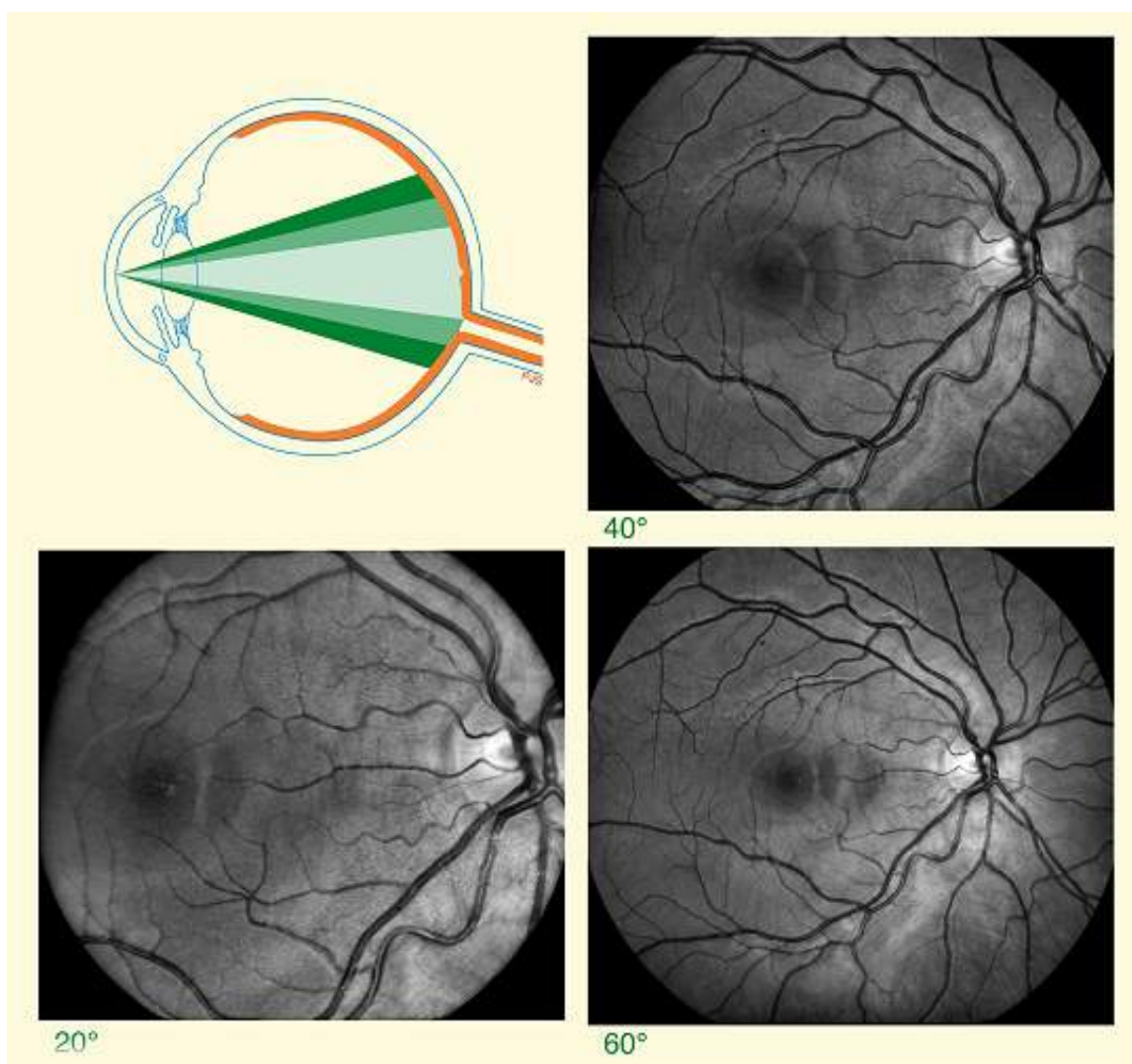


Obr. 4.2: Princíp optiky nepriameho oftalmoskopu [29]. Osvetľujúci lúč dopadá na malú časť zorničky a neprekrýva sa s pozorovacím lúčom, čím je minimalizovaná pravdepodobnosť rušivých odrazov. Zelenou farbou je zobrazený osvetľujúci lúč a červenou farbou je označený pozorovací lúč. Na pravej strane obrázku sa nachádza pacient a na ľavej strane pozorovateľ.

4.2 Binokulárny nepriamy oftalmoskop

Ak by sme sietnicu oka z neho extrahovali, potom ju narovnali a následne zmerali, zistili by sme že jej veľkosť je asi taká istá ako veľkosť poštovej známky. Okrem toho sú dôležité štruktúry, ktoré nás na nej zaujímajú ešte násobne menšie. Napríklad zrakový nerv má v

priemere asi 1.5 mm a hlavné krvné cievy majú v priemere hrúbku iba 0.1 mm - 0.2 mm. Väčšina dôležitých červených a žltých detailov ako sú cievy, hemorágie alebo exsudáty sú viditeľné oproti svetlo-červenému pozadiu krvou naplnenej cievnatky oka. Jemné a voľným okom skoro neviditeľné zmeny môžu byť dôležité príznaky prebiehajúceho ochorenia. Zdá sa takmer nemožné, že očný špecialista dokáže určiť značné množstvo diagnóz len s pomocou priameho oftalmoskopu. Ešte lepšie výsledky ako pri priamom oftalmoskope je možné docieľiť s použitím binokulárneho nepriameho oftalmoskopu [29], ktorý poskytuje široké zorné pole, stereoskopický dojem a taktiež vysoko kontrastný výsledný obraz (viď obrázok 4.2). Samozrejme, za tieto výhody je zaplatená aj tomu odpovedajúca daň a to nasledovne. Pacientova zornička musí byť rozšírená, prístroj je väčší, ťažší a taktiež aj viac cenovo náročný. Najneprijemnejšie fakt pre pacienta je ten, že žiarenie je jasnejšie, niekedy až bolestivo prenikajúce.



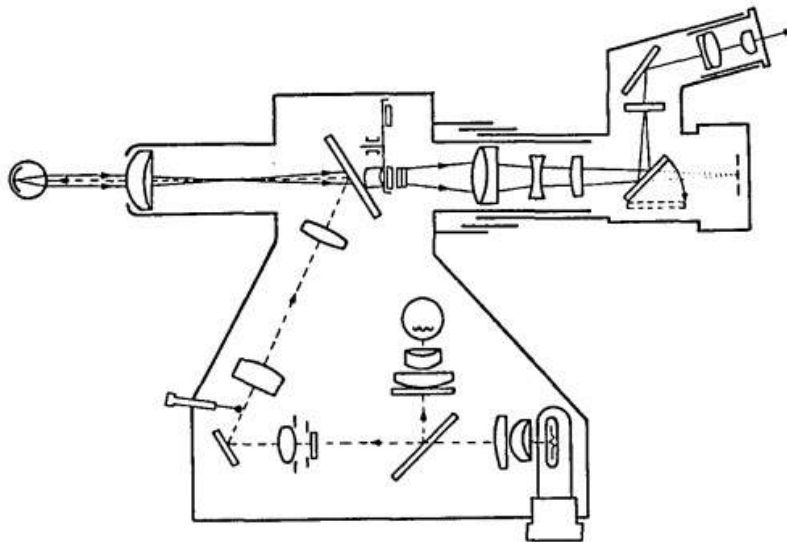
Obr. 4.3: Porovnanie účinnosti fundus kamery s rôznymi uhlami pohľadu [19].

4.3 Fundus kamera

V roku 1851 Helmholtzov oftalmoskop umožnil oftalmológom vidieť očné pozadie živého človeka. Asi o 35 rokov neskôr publikovali Jackman a Webster prvé fotografie očného pozadia in vivo. Samozrejme sú tieto snímky pre terajšiu medicínu žalostne nekvalitné, optický disk vyzerá ako nepravidelná škvrna a cievy sú nerozoznatelné. Snímanie očného pozadia prešlo ale dlhým vývojom a dnes je možné používať pre pozorovanie zmien v oku fundus kameru.

Fundus snímka zobrazuje sietnicu oka. Fundus kamera [19] je špecializovaný elektronický mikroskop s pripojenou kamerou. Jeho konštrukcia je založená na nepriamom oftalmoskope. Toto zariadenie je zvyčajne opísané pomocou hodnoty maximálneho uhla pod ktorým je možné snímať svetlo odrazené od snímaného očného aparátu, uhla pohľadu. Uhol o veľkosti 30° , ktorý je považovaný za štandardný pozorovací uhol, zachycuje obraz objektu 2,5 krát väčší ako je objekt v skutočnosti. Širokouhlá fundus kamera zachycuje obraz pod uhlom 45° až 140° . V závislosti od zväčšenia alebo zmenšenia pozorovacieho uhla sa úmerne mení veľkosť objektu, ktorý je zachytený na snímke. Úzkouhlá fundus kamera používa pozorovací uhol o veľkosti 20° alebo menej. Na obrázku 4.3 sú zobrazené snímky jedného oka snímané s rôznymi pozorovacími uhlami.

Svetlo je generované buď pomocou vstavanej lampy alebo pomocou elektronického blesku a následne premietané cez sadu filtrov do okrúhleho zrkadla. Toto zrkadlo odráža svetlo do skupiny šošoviek, ktoré svetlo zaostrujú. Maska na najvrchnejšej šošovke tvaruje svetlo do podoby kružnice s hrubými okrajmi. Svetlo sa následne znovu odráža od ďalšieho okrúhleho zrkadla s centrálnym otvorom, vystupuje z kamery pomocou šošovky objektívu a pokračuje do oka pacienta cez rohovku. Za predpokladu že sú osvetľovací systém a obraz správne zarovnané a zaostrené, výsledný obraz sietnice vystupuje rohovkou znovu do zariadenia cez neosvetlenú časť šošovky. Svetlo pokračuje cez centrálny otvor zrkadla do časti zariadenia pre astigmatickú korekciu, do šošoviek pre dioptrickú kompenzáciu a výsledný obraz je zobrazený na výstupných šošovkách kamery. Popísaná štruktúra optiky fundus kamery je na obrázku 4.4.



Obr. 4.4: Detailné zobrazenie optiky fundus kamery [27].

Pri snímaní fundus kamerou je pacient usadený pred optiku kamery s bradou položenou na jednej opierke a čelom opretým o druhú opierku zariadenia. Osoba ktorá sa stará o

zhotovenie snímky zaostří a zarovná optiku pre dosiahnutie najlepšieho výsledku. Vytvorená fotografia sa následne používa na určenie diagnózy pacienta.



Obr. 4.5: Fundus kamera EZ-Horus 25 [6].

V súčasnosti existuje viac výrobcov ktorých produktami sú fundus kamery. V nasledujúcom ich niekoľko predstavím a taktiež popíšem základne parametre fundus kamier ktoré ponúkajú. Prvým spomenutým výrobcom je ELI EZER a ich produkt EZ-Horus 25 [6], ktorý je zobrazený na obrázku 4.5.



Obr. 4.6: Fundus kamera DRS [3].

Jedná sa o fundus kameru s automatickým zaostrovaním. Je špecifická malými rozmermi a jednoduchou manipuláciou a výslednými snímkami vo formáte JPEG s maximálnym rozlíšením 2560×1920 pixelov. Taktiež poskytuje možnosť zhotovenia videa vo formáte

H.264 v maximálnom rozlíšení $1\,280 \times 960$ pixelov. Zhotovené výsledky je možné uložiť do počítača pomocou mini-USB portu alebo uložiť na SD kartu. Súčasťou zariadenia je taktiež dotykový TFT-LCD displej. Pozorovací uhol kamery je 45° . Fundus kamera je napájaná pomocou nabíjateľnej lítiovej $3.7\text{ V}/2\,500\text{ mA h}$ batérie.

Druhým popísaným prístrojom je fundus kamera DRS od výrobcu CenterVue [3], ktorú je možné vidieť na obrázku 4.6. Jej použitie je extrémne jednoduché vďaka automatického prispôsobeniu pacientovi, automatickému zaostreniu a prispôsobeniu blesku a následnému automatickému zhotoveniu snímky po vykonaní všetkých prispôbení pre zhotovenie čo najkvalitnejšej snímky. Ďalšími kľúčovými vlastnosťami sú snímanie oboch pacientových očí naraz, plná funkcionálna bez potreby dodatočného počítača a vysoká kvalita snímok. Tieto sa zhotovujú v rozlíšení $2\,592 \times 1\,944$ pixelov. Zariadenie je vybavené farebným dotykovým displejom s uhlopriečkou 10,4 palcov. Pozorovací uhol kamery je 45° . Vnútorňa pamäť zariadenia je 160GB a zdieľať zhotovené snímky je možné pomocou Wi-Fi alebo Ethernet rozhrania.

Kapitola 5

Detekcia nálezov na fundus snímke

V predchádzajúcich kapitolách boli predstavené najčastejšie choroby sietnice oka, ktorými sú diabetická retinopatia a vekom podmienená makulárna degenerácia. Podrobne bol popísaný priebeh týchto ochorení a tiež nálezy ktorými sa tieto ochorenia prejavujú. Keďže má výsledný program tejto práce zjednodušiť detekciu a klasifikáciu týchto ochorení, snímky ktoré budú vstupovať do programu by mali byť zhotovené neinvazívnou metódou ako napríklad pomocou fundus kamery.

Najmarkantnejšími nálezmi, podľa ktorých je možné klasifikovať ochorenie ako vekom podmienenú makulárnu degeneráciu (VPMD), sú drúzy. Tieto je možné rozdeliť na mäkké a tvrdé. Dodatočným nálezom v oku s diagnostikovanou pokročilou fázou VPMD je geografická atrofia. Pre klasifikáciu tohto ochorenia bude ale prvoradé detekovať drúzy.

Druhou, dôkladne predstavenou chorobou sietnice oka, je diabetická retinopatia (DR). Medzi prejavy DR, ktoré je možné detekovať na snímkach z fundus kamery, patria tvrdé a mäkké exsudáty, hemorágie a mikroneuryzmy. Keďže hemorágie a mikroneuryzmy majú veľmi podobné vlastnosti, medzi týmito dvomi nálezmi nebudeme rozlišovať a vo zvyšných kapitolách sa budeme zaoberať iba detekciou hemorágií.

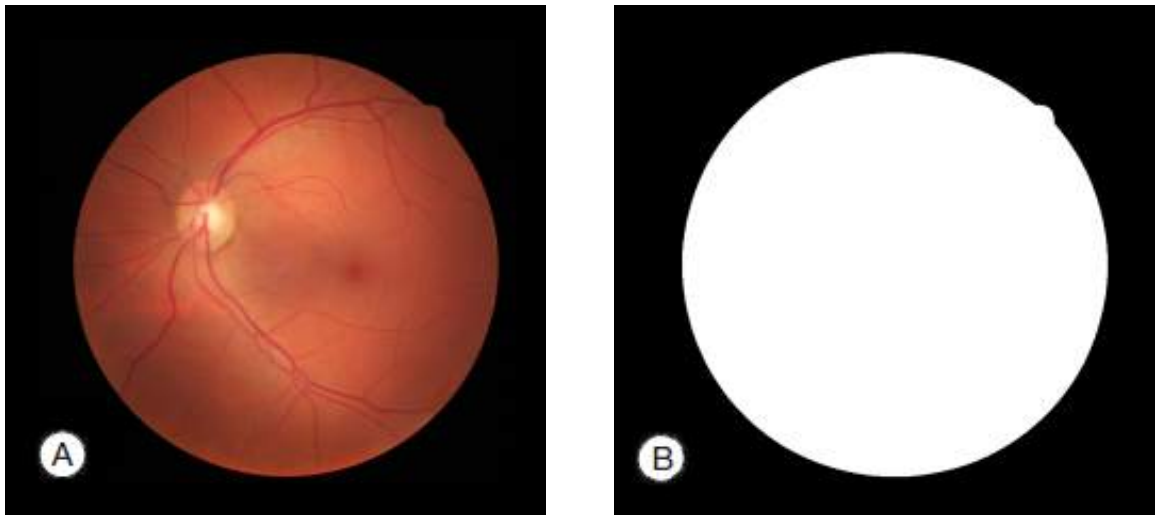
Pri detekcii nálezov prechádza snímka sietnice v prvom kroku predspracovaním a lokalizáciou základných objektov, ktoré sú prítomné na všetkých snímkach sietnice, ako napríklad optický disk alebo makula. V poslednom kroku sú na sietnici vyhľadávané nálezy, ktorými sa vyznačujú DR a VPMD. Keďže majú drúzy a exsudáty na fundus snímkach veľmi podobnú charakteristiku, budeme tieto lézie lokalizované ako keby išlo o dve totožné skupiny patológií. Pre ich odlíšenie sa použije fakt, že pokiaľ sa na sietnici objavujú exsudáty, často sú na sietnici viditeľné aj hemorágie a mikroneuryzmy. Zároveň sú vytvorené aj dva rozdielne klasifikátory pre tieto dva typy lézií.

Pri detekcii objektov na sietnici oka sú použité rôzne parametre, ktoré sú pre prevažnú väčšinu ľudí totožné. Týmito sú napríklad veľkosť optického disku alebo hrúbka hlavných ciev. Pokiaľ sú ale fundus snímky vytvárané s rozličným rozlíšením nastáva problém a tieto parametre nie sú pre všetky snímky rovnaké. Z tohoto dôvodu je potrebný ešte jeden ďalší parameter a to pomer. Keďže snímka môže mať rôzne veľkú masku pozadia, tento pomer je počítaný z kruhovej oblasti snímky, ktorá nesie informácie o sietnici.

Okrem rozlíšenia môže tieto parametre ovplyvniť aj pozorovací uhol fundus kamery. V tejto práci ale predpokladáme, že všetky spracovávané snímky budú vytvárané s fundus kamerami ktoré majú štandardný pozorovací uhol a to 45°.

5.1 Predspracovanie

Okrem objektov o ktorých detekciu máme záujem, sa na snímke sietnice nachádzajú aj objekty, ktoré sú pre sietnicu typické a ktoré môžu rušivo ovplyvniť celý proces klasifikácie. Preto treba tieto lokalizovať a brať ich do úvahy pri vyhodnocovaní nálezov. Okrem toho je tiež potrebné vykonať predspracovanie snímky aby boli špecifické rysy objektov zvýraznené a tým bola zjednodušená ich identifikácia.



Obr. 5.1: Originálna fundus snímka (A) a jej odpovedajúca maska pozadia (B).

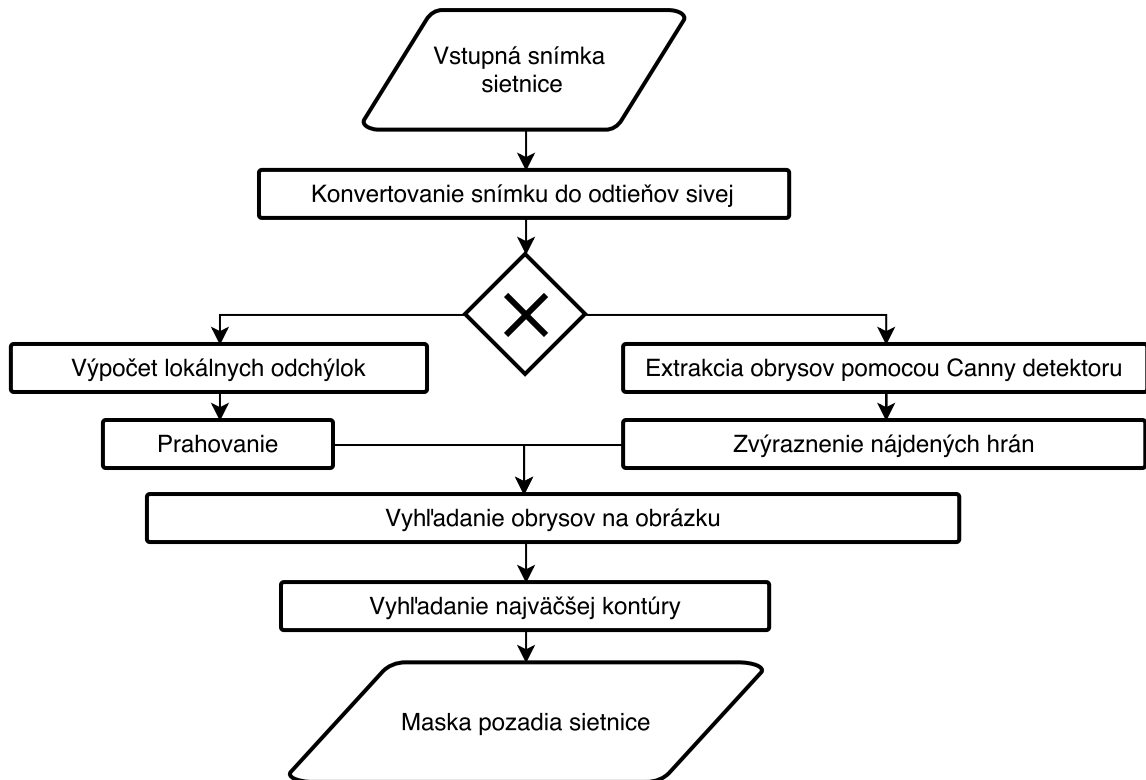
5.1.1 Maska pozadia

Keďže má snímka obecné obdĺžnikový charakter a obraz sietnice, ktorý sa na nej nachádza má v prevažnej väčšine snímok charakter kruhovitý, je nutné vedieť, kde je na snímke sietnica a kde už ide len o doplnkové pozadie. Tento čierny alebo biely priestor na snímke nazývame maskou pozadia. Na obrázku 5.1 je zobrazená snímka sietnice a extrahovaná maska pozadia tejto snímky odpovedajúca. Existujú rôzne prístupy k extrakcii tejto masky ako napríklad pomocou detekcie najväčšej kontúry, alebo pomocou lokálnej štandardnej odchýlky. Keďže v oboch prípadoch sa vo výsledku hľadajú obrysy objektu sietnice, obrázku sú pridané okraje, aby bola maska pozadia súvislá. Tieto okraje nemajú konštantnú farbu, ale kopírujú farbu obrazových bodov k nim prilahlým.

Štandardná odchýlka σ sa dá vyjadriť pomocou algebraického vzťahu pre rozptyl. Majme náhodnú hodnotu x , jej priemernú hodnotu μ a platí že $E(x) = \mu$. Potom môžeme písať:

$$\sigma = \sqrt{E(x^2) - E(x)^2} \quad (5.1)$$

Tento vzťah vyjadruje, že štandardná odchýlka je druhá odmocnina priemernej hodnoty $(X - \mu)^2$. Po aplikovaní tohto princípu na snímku sietnice, vo výsledku budú mať najväčšiu hodnotu pixely, ktoré sa najviac odlišujú od svojich susedov. Keďže pozadie je tmavé a popredie, objekt sietnice, je svetlý, oblasť kde sa tieto dve časti stretávajú bude zvýraznený. Posledným krokom je získanie najväčšej kontúry. Vo výslednej maske sú hodnoty obrazových bodov vo vnútri nájdennej kontúry kladné a obrazové body mimo kontúry nulové. Celý proces je zobrazený na obrázku 5.2.

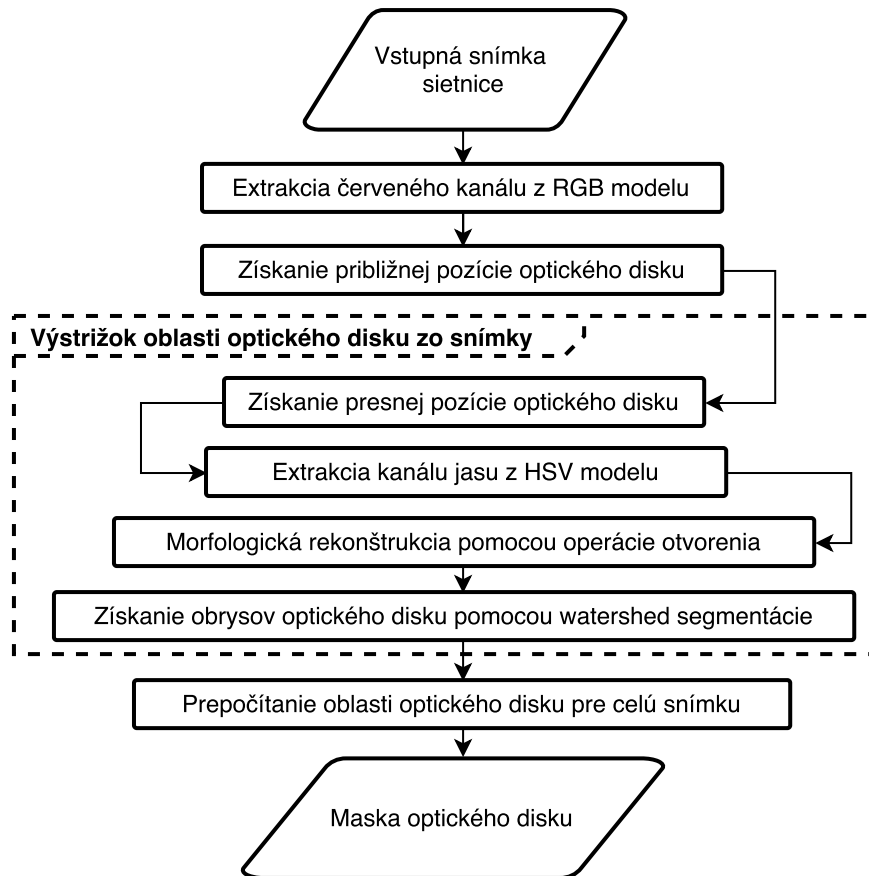


Obr. 5.2: Vývojový diagram algoritmu pre extrakciu masky pozadia.

5.1.2 Optický disk

Optický disk má podobné vlastnosti ako exsudáty, o ktorých detekciu budeme mať záujem v ďalších kapitolách. Týmito podobnými vlastnosťami sú jas, farba a kontrast. Ako bolo popísané v úvodných kapitolách tejto práce, optický disk je vstupom ciev a optického nervu do sietnice. Na farebných fundus snímkach má jasne žltú až bielu farbu. Má viacmenej kruhový tvar, ktorý je prerušovaný vystupujúcimi cievami. Niekedy môže byť jeho tvar na snímke eliptický, čo je spôsobené nezanedbateľným uhlom medzi rovinou snímky a rovinou optického disku. Jeho veľkosť sa pre rôznych pacientov líši, ale priemerom sa blíži niečomu medzi 40 až 60 pixelov pre snímku s rozmermi 640×480 pixelov.

Existujú rôzne prístupy k detekcii optického disku. Jedným z prístupov je detekcia optického disku v snímke s vysokou úrovňou šedi [23]. Tento prístup funguje dobre, pokiaľ sa nenachádzajú na snímke žiadne patológie, ktoré by boli veľmi jasné a dobre kontrastné voči pozadiu. V [15] je k lokalizácii optického disku použitý princíp prahovania oblasti. Obrysy disku sú detekované pomocou Houghovej transformácie. Znamená to, že sa spočíta gradient obrazu a ako disk sa zvolí oblasť, ktorá najviac odpovedá jeho tvarovým vlastnostiam. Problém tohoto prístupu spočíva v tom, že optický disk nie vždy nadobúda na snímke kruhovitý alebo eliptický tvar. Môže byť prekrytý z neho vystupujúcimi cievami. Princíp Houghovej transformácie bol použitý aj v [1]. Aj napriek niektorým vylepšeniam boli prítomne problémy pri detekcii optického disku, pokiaľ bol kontrast snímky nízky, alebo pokiaľ bol tvar disku na snímke netradičný. Spätné trasovanie ciev, ktoré vychádzajú z optického disku, bolo predstavené v [26]. Táto metóda je jedna z najúspešnejších pre lokalizáciu optického disku. Jej nevýhoda je vysoká časová náročnosť. V [21] bol predstavený prístup založený na segmentácii watershed. Na tomto prístupe je založený aj postup detekcie v tejto práci.



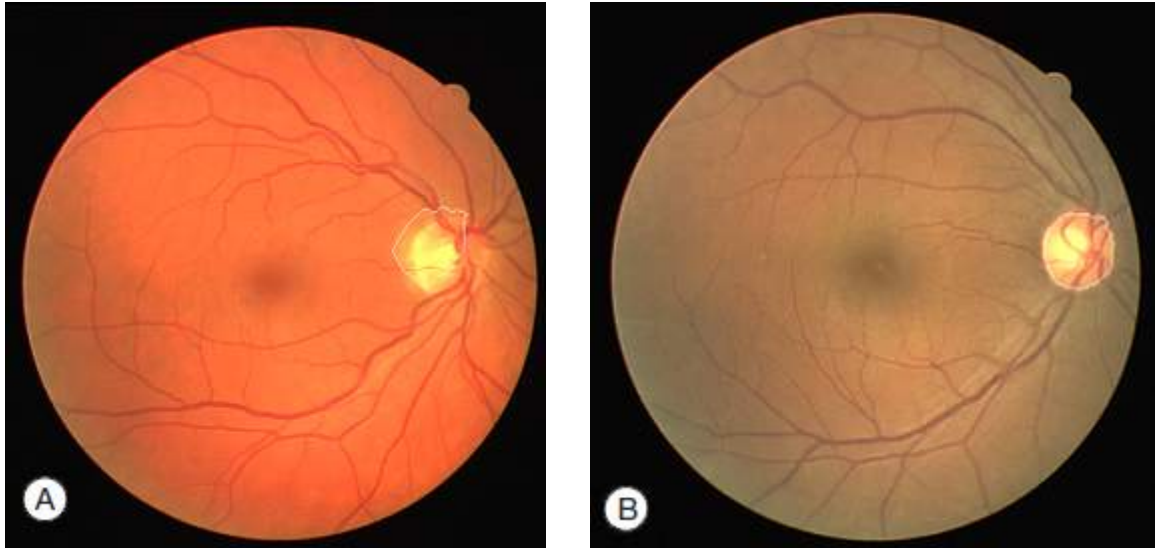
Obr. 5.3: Vývojový diagram algoritmu pre lokalizáciu optického disku.

Podľa [21], kde boli porovnané rôzne farebné spektrá, vychádza ako najúčinnnejšie použiť pre detekciu obrysov optického disku červený kanál z RGB spektra, kde sú jeho obrysy najviac spojité a taktiež najviac kontrastné s pozadím. Vzhľadom k tomu, že tento kanál má veľmi malý dynamický rozsah a taktiež preto, že vieme, že optický disk patrí medzi najjasnejšie objekty snímky, pre samotnú detekciu je lepšie použiť kanál jasu z HSV modelu.

Celý použitý postup pre lokalizáciu optického disku a jeho obrysov je zobrazený na obrázku 5.3. Pre lokalizáciu disku je použitá odchýlka úrovně šedi. Vzhľadom k tomu, že je optický disk jasným vizuálnym objektom a cievy sa javia na snímke ako tmavé, úroveň šedi je v papilárnej oblasti vyššia ako v ostatných oblastiach snímky. Nanešťastie je toto pravdivé iba v prípade, ak sa na snímke nenachádzajú exsudáty alebo iné svetlé objekty na tmavom pozadí. Pre odstránenie spomenutého problému sa používa tieňovací korektor. Na snímke s úpravou šedi je spočítaná lokálna odchýlka pre každý pixel. Globálne maximum je na tejto upravenej snímke situované v papile, alebo vedľa nej, čo umožňuje pracovať s podmnožinou pixelov, výstrižkom z originálneho obrázku, ktorý neobsahuje exsudáty, ktoré by mohli narušiť detekciu optického disku. Tento výstrižok môžeme zhotoviť vďaka tomu, že vieme aká je oblasť disku priemerne veľká a stred tejto oblasti získame ako pixel, ktorý môže byť získaný ako ťažisko získaného objektu. Predtým, ako sa použije watershed segmentácia [24] pre nájdenie obrysov optického disku, eliminujú sa cievy, ktoré by mohli skresľovať výsledok.

Aby sa predišlo prílišnému segmentovaniu, vytvoríme interný a externý marker. Interným je ťažisko disku, ktorá sme získali v predchádzajúcom odseku a externým je kruh s

počiatkom v ťažisku s priemerom asi 1,5 predpokladaného priemeru disku. Následne je vykonaná segmentácia watershed, ktorej výsledkom je obrys disku. Na obrázku 5.4 sú zobrazené dve snímky s lokalizovanými obrysami optického disku. Na (A) je detekovaný optický disk iba čiastočne a vyznačený región presahuje jeho hranice. Na (B) je lokalizovaný optický disk presne a hranice optického disku odpovedajú hraniciam vyznačeného regiónu.



Obr. 5.4: Fundus snímky na ktorých sú vyznačené oblasti optického disku.

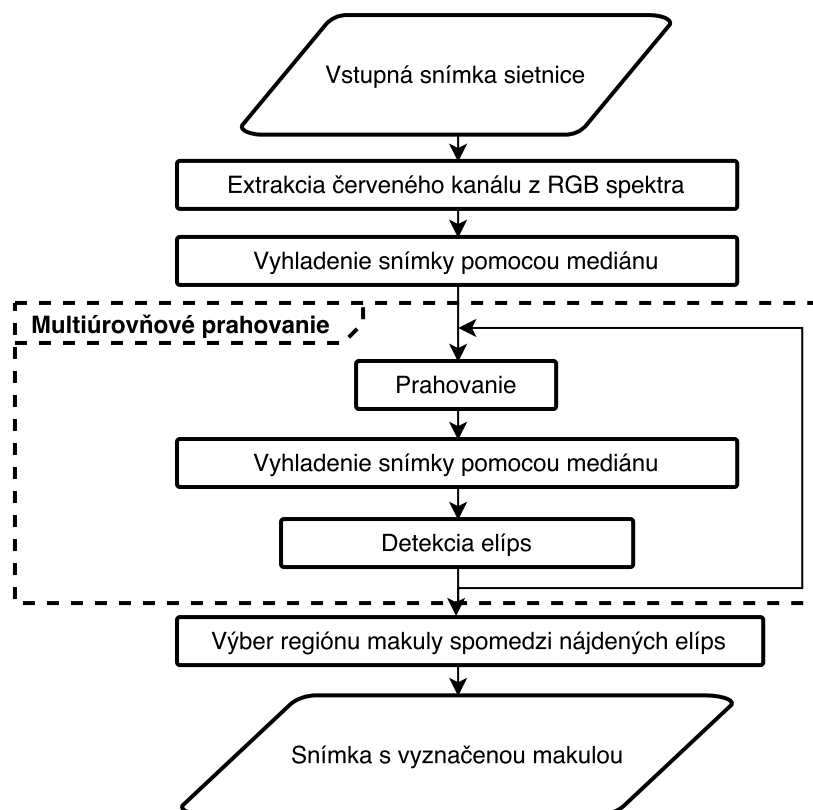
5.1.3 Makula

Ďalším dôležitým objektom na sietnici oka je makula. Je to vysoko pigmentovaná škvrna oválneho tvaru. Obvykle býva umiestnená v strede sietnice ľudského oka. Makula je najtmavšia oblasť a nachádza sa v blízkosti optického disku.

V literatúre existujú rôzne prístupy k detekcii makuly. V [10] bol predstavený prístup založený na detekcii kontúr makuly a následnej optimalizácii použitím algoritmu mravčej kolónie. Predstavený bol aj prístup z [11], v ktorom je najprv potrebné lokalizovať stred optického disku a cievne riečisko. Následne sa pozícia makuly zisťuje v závislosti od vzdialenosti od stredu optického disku. Pomocou prahovania kombinovaného so získanou maskou cievneho riečiska sa hľadajú najtmavšie obrazové body v kandidátnej oblasti. V tejto práci je prezentovaný postup z [28]. Tento postup používa pre detekciu makuly multiúrovňové prahovanie bez potreby detekcie kandidátnych oblastí na sietnici. Algoritmus sa vyznačuje nízkou časovou náročnosťou a to je jeden z dôvodov, prečo bol v tejto práci tento princíp použitý. Navrhovaný algoritmus pre detekciu makuly využíva princíp viacúrovňového prahovania a lokalizácie elíps naprieč všetkými úrovňami obrázku. Vývojový diagram algoritmu je zobrazený na obrázku 5.5. Pozostáva z troch základných častí: Výber správneho kanála obrázku a jeho predspracovanie, multiúrovňové prahovanie a lokalizácia samotnej makuly.

V prvom kroku je z RGB obrázku extrahovaný červený kanál. Tento kanál bol vybraný po analýze všetkých farebných kanálov. Červený kanál nesie najviac informácií o pozícii makuly. Taktiež obsahuje oproti ostatným kanálom najmenej informácií o žilách a cievach na sietnici, ktoré môžu negatívne ovplyvniť výsledky detekcie elipsy.

Makula zvyčajne nemá tvar kruhu alebo dokonalej elipsy. Jej obvod je často nepravi-



Obr. 5.5: Vývojový diagram algoritmu pre lokalizáciu makuly.

delný. Práve toto je dôvodom na predpracovanie červeného kanálu obrázku. Na predpracovanie je použitý filter rozostrenia. Následne je tento výsledný obrázok sietnice v cykle segmentovaný, kde každá iterácia znamená o jednu väčšiu hraničnú hodnotu pri prahovaní. Výsledok jednej iterácie možné vidieť na obrázku 5.6. Takto sa prahuje naprieč všetkých 256 úrovní, keďže obrázok sietnice je v tomto štádiu ako šedý obrázok s 8-bitovou informáciou pre každý obrazový bod. Analýzou výsledných obrázkov bolo zistené že hodnoty prahov od 100 do 230 majú výsledky ktoré nesú najviac informácií o pozícii makuly a teda sú najvhodnejšie pre nasledujúci krok v ktorom sú v jednotlivých výsledných obrázkoch hľadané elipsy.

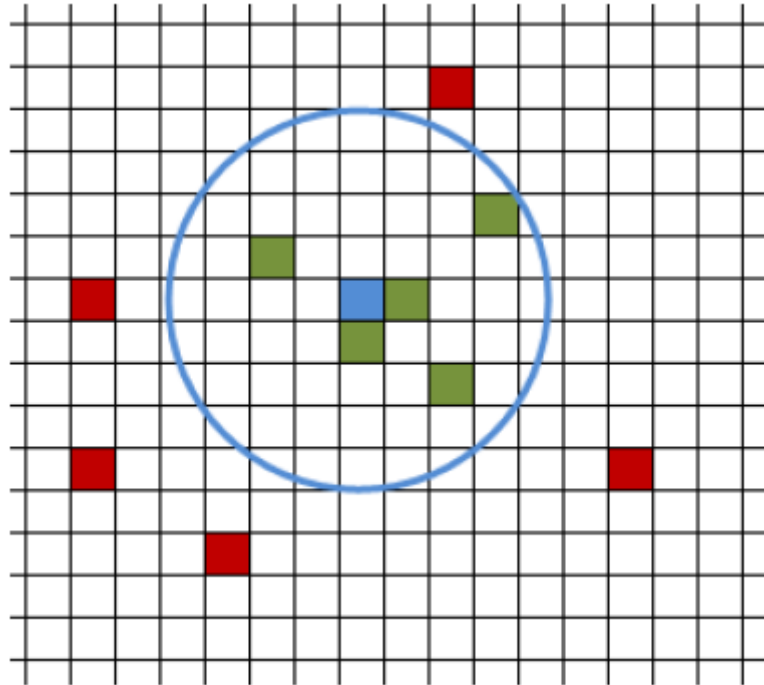


Obr. 5.6: Výsledok prahovania červeného kanálu fundus snímky [28].

Obrisy elíps sú vyhľadávané naprieč všetkými úrovňami prahovania. Aby sme sa vyhli detekcie elipsy pre prahovaný objekt sietnice ako takej, je použitý algoritmus semienkového zaplavovania so štartom v obrazovom bode umiestnenom v ľavom hornom rohu. Všetky nájdené elipsy zo všetkých rovni prahovania sú uložené pre neskoršie spracovanie. Pred tým sa ale ešte vyradia elipsy ktorých tvar nespĺňa podmienku, že ich excentricita musí byť väčšia ako 0.5 a zároveň menšia ako 1.5. Excentricita je spočítaná z obdĺžnika (5.2), ktorý opisuje elipsu a šírky (w) a výšky (h) tohoto obdĺžnika. Eliminácia týchto nevyhovujúcich elíps je dôležitá pre odstránenie zavádzajúcich oblastí, z dôvodu, že tvar makuly je buď kruh alebo elipsa s malou excentricitou.

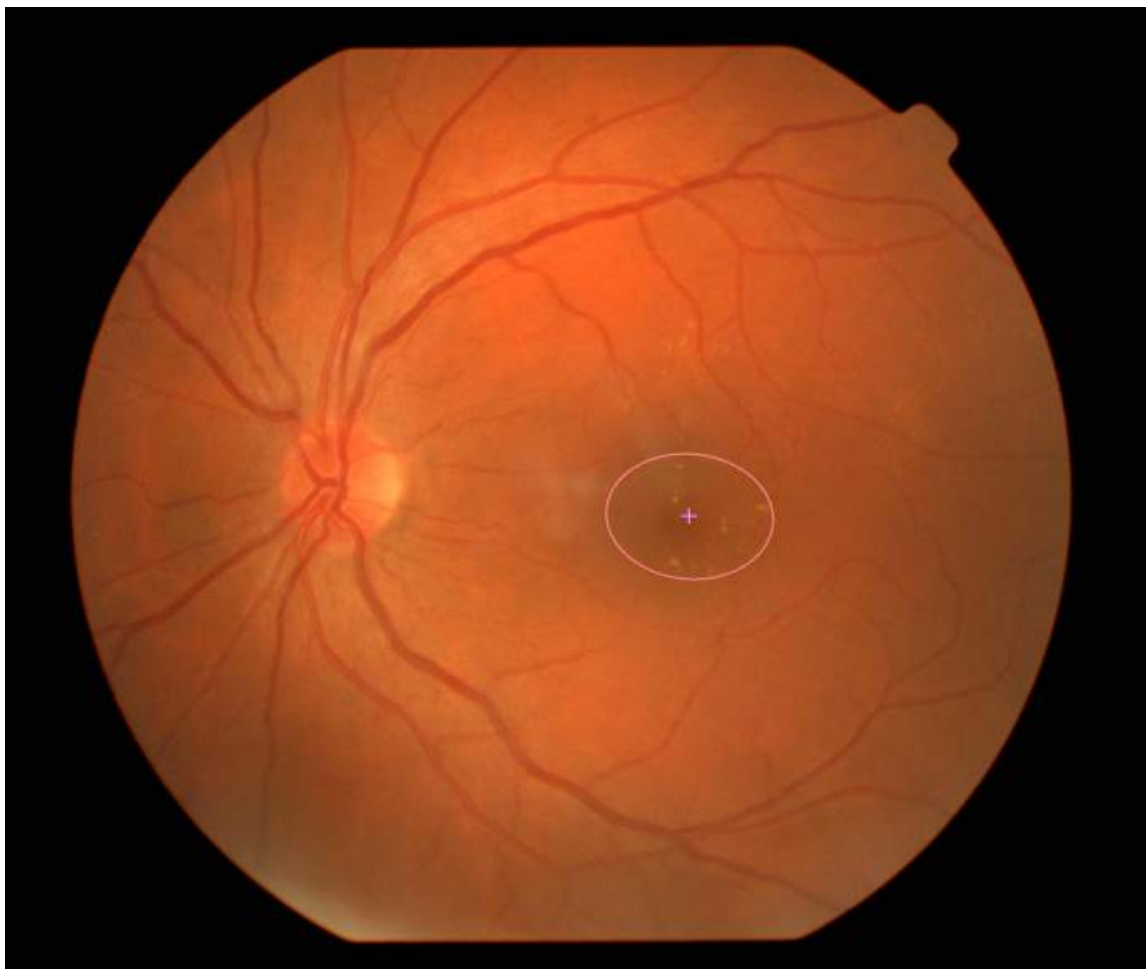
$$exc = \frac{\sqrt{w^2 - h^2}}{w} \quad (5.2)$$

Na prahované vrstvy je znovu použitý filter rozostrenia. Toto je vykonané pre zvýraznenie okrúhleho tvaru oblastí na snímke.



Obr. 5.7: Zhlukovanie nájdených elíps podľa ich ťažiska. Modrý pixel je ťažisko skupiny, zelené pixely sú ťažiská elíps, ktoré patria do skupiny a červené pixely sú ťažiská elíps ktoré do skupiny nepatria [28].

Posledná časť algoritmu pre detekciu makuly pozostáva zo spracovania všetkých nájdených elíps. Toto je vykonané pomocou zhlukovania podľa ťažiska elipsy a toto je vizualizované na obrázku 5.7. Na začiatku je vytvorená jedna skupina pre všetky elipsy a jej ťažiskom je zvolené ťažisko prvej elipsy. Všetky elipsy sú pridané do tejto skupiny. Následne sa v cykle prechádzajú všetky elipsy. Pokiaľ je vzdialenosť ťažiska aktuálne prechádzanej elipsy od ťažiska skupiny do ktorej patrí väčší ako zvolený prah, je vytvorená nová skupina. Do tejto novovytvorenej skupiny je táto elipsa pridaná a ako ťažisko skupiny je nastavené ťažisko elipsy. Keď sa takto prejdú všetky elipsy, pre každú skupinu sa prepočítajú ťažiská ako priemerná hodnota ťažísk všetkých elíps ktoré patria do skupiny. Po tomto prepočítaní sa znovu vyhodnocujú všetky elipsy a ak je ich ťažisko príliš vzdialené od ťažiska skupiny,



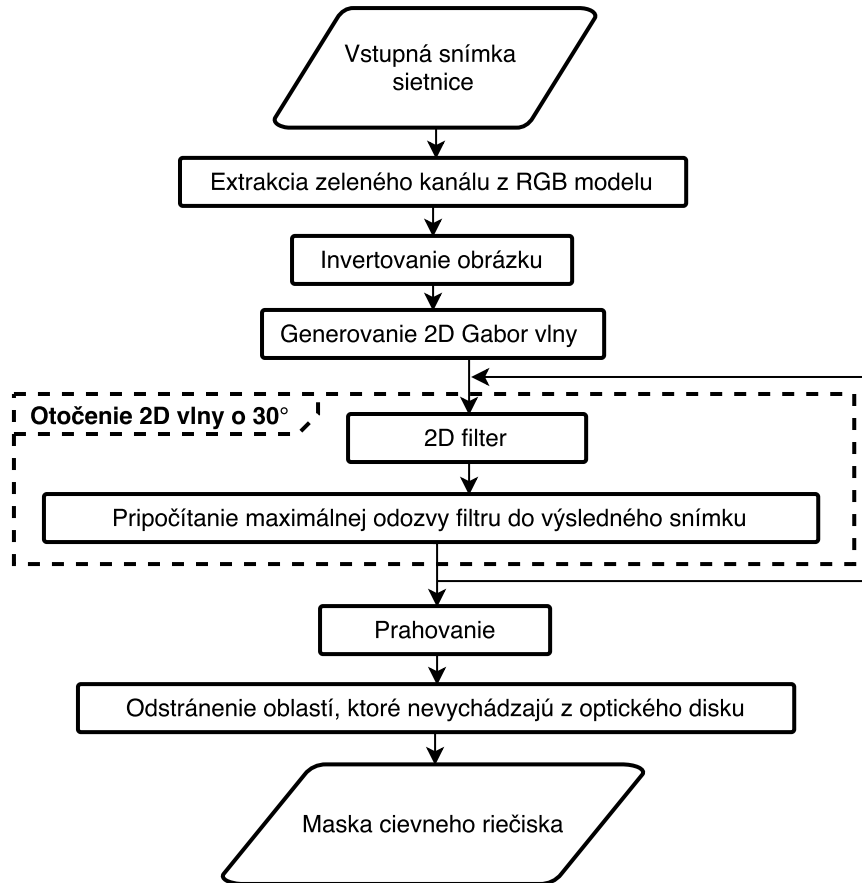
Obr. 5.8: Výsledok detekcie makuly na fundus snímke. Lokalizovaný stred makuly je vyznačený krížikom a nájdená oblasť makuly je opísaná elipsou.

sú tieto presunuté do inej skupiny alebo je pre ne vytvorená nová skupina. Toto sa opakuje až pokiaľ v cykle vyhodnocovania elíps nedôjde k presunu elipsy medzi skupinami. Najpočetnejšia skupina je označená ako skupina s možnou pozíciou makuly. Oblasťou makuly je zvolená najväčšia elipsa z tejto skupiny. Fundus snímka s vyznačenou makulou je zobrazená na obrázku 5.8.

5.1.4 Cievne riečisko

Automatická a presná lokalizácia ciev a žíl na snímke sietnice oka je veľmi dôležitá pre systémy, ktoré detekujú patologické nálezy v oku. Originálne fundus snímky sú v RGB. Pre detekciu cievneho riečiska je modrý kanál tohto farebného modelu takmer prázdny. Červený kanál je väčšinou príliš svetlý bez výrazných objektov. Najlepšie viditeľné cievy sú prostredníctvom zeleného kanálu z RGB. Okrem toho, pokiaľ pracujeme s invertovaným zeleným kanálom, cievy sú svetlejšie ako ich pozadie a práve preto je výhodné použiť tento invertovaný zelený kanál pre detekciu cievneho riečiska.

Predtým ako sa pristúpi k detekcii, je vykonaný morfológický uzáver obrázku. Toto odstráni drobné patológie ktoré by mohli byť nesprávne klasifikované ako cievy. Na obrázku 5.9 je zobrazený postup použitý pre lokalizáciu cievneho riečiska.



Obr. 5.9: Vývojový diagram algoritmu pre získanie masky cievneho riečiska.

Problém segmentácie ciev je v tom, že viditeľnosť ciev na pozadí nie je zvyčajne moc dobrá, hlavne pre malé cievy. Z tohto dôvodu je potrebné tieto cievy zvýrazniť a zároveň odstrániť detaily a výraznosť ostatných objektov sietnice. Na toto je použitý Gabor filter [9], ktorý sa vyznačuje tým, že dokáže zvýrazniť objekty na základe ich smeru. Jednotlivé Gabor vlny sa správajú ako smerovo orientované nízkoúrovňové detektory hrán a zároveň dokážu odfiltrovať šum pozadia. Keďže aj cievy sú smerovo orientované, je pre ich detekciu výhodné použiť 2-D Gabor vlny, lebo sú dobre smerovo a frekvenčne škálovateľné.

Jedna z možností reprezentácie Gabor filtra je pomocou Gaussovej krivky. Táto krivka môže modelovať rôzne tvary pomocou zmeny parametrov. Tento fakt ju robí vhodnou aj pre detekciu ciev v sietnici oka.

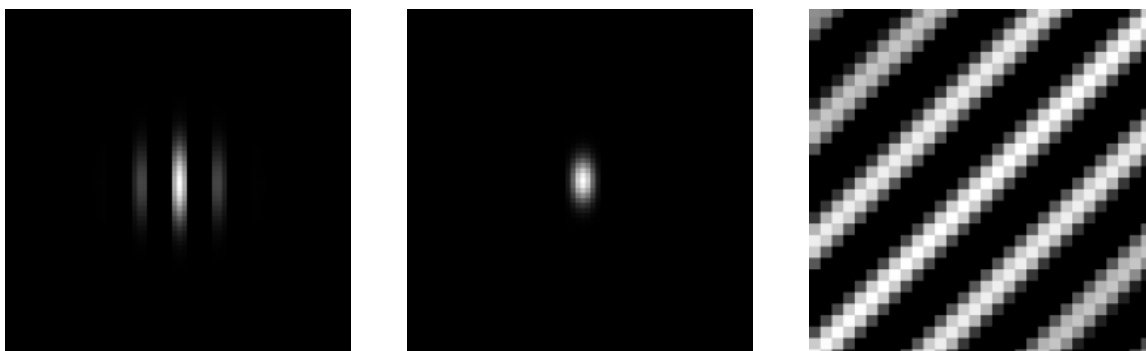
$$G(x, y, \sigma, \Omega, \theta, r) = \frac{1}{\sqrt{\pi}r\sigma} e^{-\frac{1}{2}[(\frac{d_1}{\sigma})^2 + (\frac{d_2}{\sigma})^2]} (d_1(\cos(\Omega) + \sin(\Omega))) \quad (5.3)$$

Ω , σ a r sú štandardné odchýlky Gaussovej krivky, θ je orientácia filtra a $d_1 = x * \cos(\theta) + y * \sin(\theta)$ a $d_2 = -x * \sin(\theta) + y * \cos(\theta)$. Následne je $c(x, y)$ spojené pomocou Gabor filtra s $G(s, t)$ aby sme získali výsledné γ pre zvolené hodnoty Ω , σ a θ .

$$\gamma(s, t, \sigma, \Omega, \theta) = \sum_x \sum_y g(x, y) G(s - x, t - y, \sigma, \Omega, \theta, r) \quad (5.4)$$

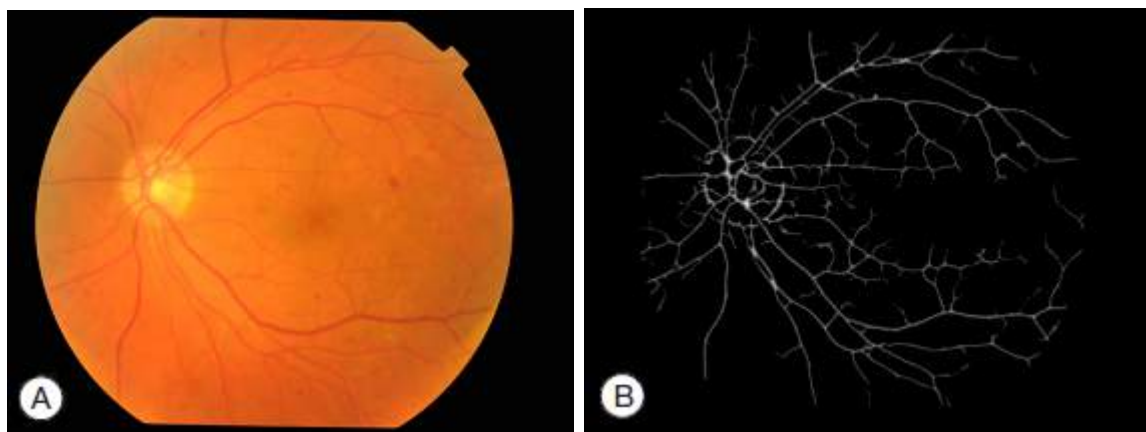
Použitie vlny (viď obrázok 5.10) boli otáčané po 30° s inicializačnou hodnotou nastavenou na 0° a koncovou hodnotou rovnou 150° . Pre získanie celkovej odozvy sa sčítajú maximálne

odozvy pre všetky krivky. Na tomto výslednom obrázku sú zvýraznené všetky objekty ktoré majú charakter ciev. Pre získanie kandidátnych oblastí cievného riečiska je potrebné vykonať prahovanie. Je vhodné zvoliť nízku hodnotu hraničného parametra pre prahovania, aby sa v maske objavili aj menšie cievy, ale zároveň nie príliš nízku, aby sa odstránil šum pozadia. Analýzou výsledkov prahovania bola ako optimálna zistená hodnota 5.



Obr. 5.10: Vizualizované Gabor vlny použité pre detekciu cievného riečiska.

Vstupný bod do sietnice oka je pre všetky cievy optický disk. Toto je možné využiť pre detekciu nesprávne klasifikovaných nálezov. Aby sme tento fakt mohli využiť, je potrebné nájsť optický disk. Princípy pre detekciu optického disku boli predstavené v kapitole 5.1.2. Nájdená oblasť optického disku je zaznačená do masky cievného riečiska. Pre odstránenie falšných kandidátnych regiónov použijeme algoritmus semienkového zaplavovania. Ako jeho štartovací bod zvolíme ťažisko optického disku, ktoré je možné získať pomocou spočítania vzdialenosti k najbližšiemu obrazovému bodu s nulovou hodnotou pre všetky nenulové obrazové body. Ťažiskom je zvolený bod s maximálnou hodnotou výsledného obrázku. Výsledok tohoto procesu je zobrazený na obrázku 5.11.

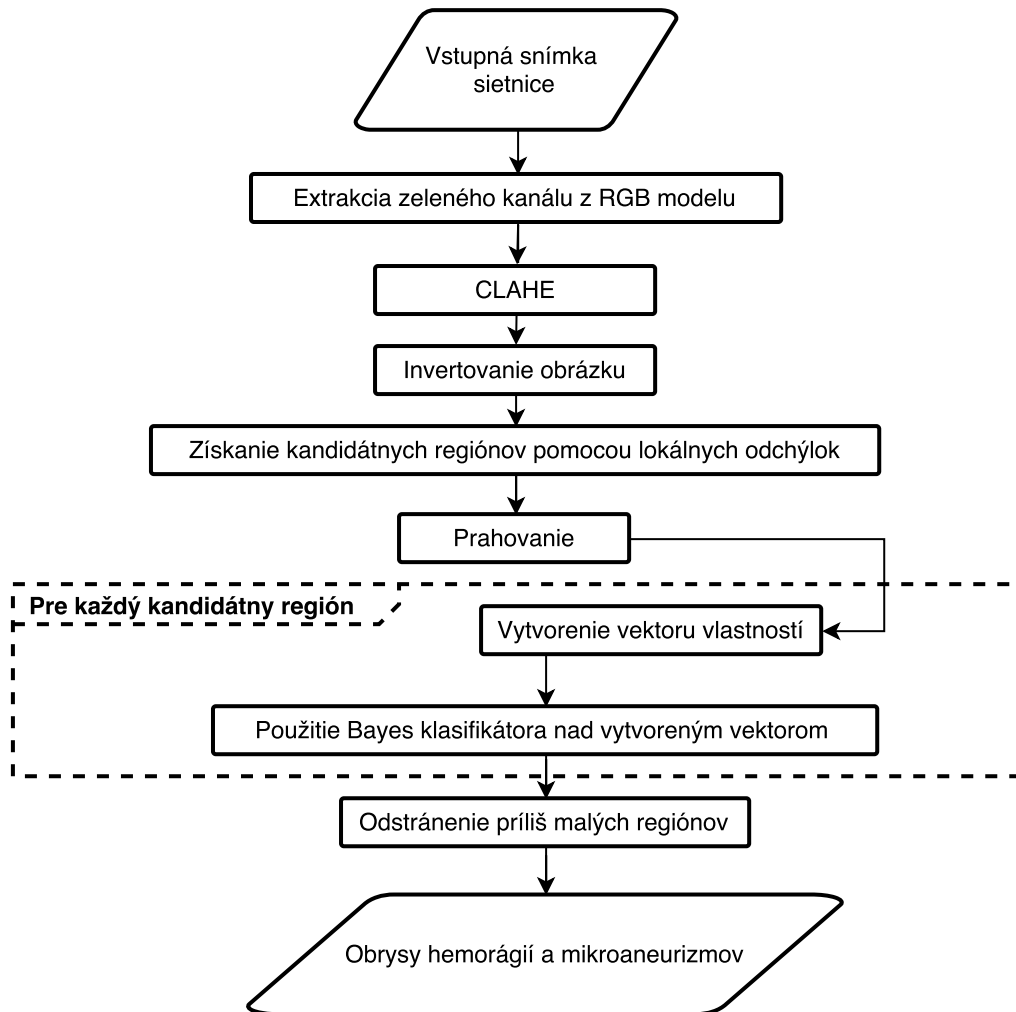


Obr. 5.11: Originálna fundus snímka (A) a na nej detekovaná maska cievného riečiska (B).

5.2 Hemorágie a mikroaneuryzmy

Mikroaneuryzmy sú malé, takmer okrúhle, červené patológie na sietnici oka. Hemorágie sú taktiež červené. Vznikajú v dôsledku zoslabnutia stien mikroaneuryzmov alebo tenkých

ciev a následnému prasknutiu týchto stien. Hemorágie sa vyskytujú v dvoch typoch. V prvom type majú hemorágie charakter bodiek. Takéto patológie vyzerajú ako svetlé malé červené bodky. Druhý typ hemorágií nadobúda rozmazaný zjav a väčšie rozmery.



Obr. 5.12: Vývojový diagram algoritmu pre získanie hemorágií a mikroaneurizmov.

Tak isto, ako aj pri ostatných patológiách sietnice, boli aj v tomto prípade publikované práce, ktoré ponúkajú postupy pre detekciu nami zvolených lézií. Viacúrovňová korelácia s rôznymi koeficientami bola predstavená v [30]. Pre presnú detekciu patológií sa využíva dynamické prahovanie. V [25] používajú pre detekciu kandidátnych oblastí morfológické operácie. Následne je pre určenie správne identifikovaných oblastí z kandidátnych regiónov použitý klasifikátor založený na hustote. Automatizovaný systém pre detekciu mikroaneurizmov bol predstavený aj v [2]. V prvom kroku je extrahované zo snímky sietnice cieвне riečisko. Je to z toho dôvodu, že cievy majú podobné vlastnosti a intenzitu ako hľadané patológie. Týmto krokom znížili počet nesprávne klasifikovaných oblastí a zlepšili presnosť procesu lokalizácie. Následne predstavili metódu založenú na Gabor filtrovaní, pomocou ktorého sa získavajú kandidátne oblasti. Z tých sú následne pomocou klasifikátora získané oblasti mikroaneurizmov a hemorágií. Postupom, z tejto poslednej publikácie je inšpirovaný aj postup pre detekciu hemorágií a mikroaneurizmov, ktorý bude popísaný v nasledujúcej kapitole.

Postup detekcie je rozdelený do viacerých fáz. V prvej fáze je vykonaná extrakcia kandidátnych regiónov, ktorá pozostáva z detekcie všetkých červených regiónov a extrakcie regiónov, ktoré patria cievnemu riečisku. Následne je pre každý kandidátny región vytvorený vektor vlastností. V poslednej fáze je použitý klasifikátor, ktorý vyhodnotí kandidátne oblasti podľa ich vlastností. Vývojový diagram celého procesu je zobrazený na obrázku 5.12.

5.2.1 Získanie kandidátnych oblastí

Mikroaneuryzmy sú, ako bolo spomínané, tmavé červené body alebo škvrny na sietnici. Najviac sú kontrastné v zelenom kanále RGB farebného spektra. Identifikácia týchto patológií očným lekárom nie je náročná. Problém pre algoritmus prichádza s faktormi, ako je napríklad rôzna úroveň jasnosti snímok, zámena kandidátnych oblastí a ciev, alebo výskyt iných typov lézií na sietnici oka. Na vyhladenie optického disku a iných malých lézií je použitá operácia morfológického uzáveru. Definujme množinu B ako podmnožinu množiny \mathbb{Z}^2 a posuvné okno sB o veľkosti $s \in \mathbb{N}$. Potom je morfológický uzáver (5.7) definovaný pomocou operácie dilatácie (5.5) a erózie (5.6).

$$[\delta^{sB}(f)](x) = \max_{b \in sB} [f(x + b)] \quad (5.5)$$

$$[\varepsilon^{sB}(f)](x) = \min_{b \in sB} [f(x + b)] \quad (5.6)$$

$$[\phi^{sB}](f) = \varepsilon^{b \in sB} [\delta^{b \in sB}(f)] \quad (5.7)$$

Po tejto operácii na zelenom kanále obrázku získame vyhladený obraz v ktorom sa vyskytujú iba tmavé lézie a cievy. Pre zjednodušenie detekcie týchto objektov je použitá operácia pre zvýšenie kontrastu. Touto operáciou je kontrastom limitované adaptívne vyhladenie histogramu (CLAHE). Táto sa odlišuje od klasickej metódy vyrovnania histogramu tým, že na rozdiel od klasickej metódy kde sa spočíta jeden histogram pre všetky obrazové body obrázku, v tejto metóde sa využíva viac histogramov. Každá zvolená oblasť má vlastný histogram a v rámci tejto oblasti je vykonané klasické vyrovnanie histogramu. Vďaka tomuto dokáže zvýšiť lokálny kontrast obrázku a zvýrazniť hrany v každom postupne prechádzanom regióne. Aby sa predišlo zosilneniu šumu pozadia, je kontrast v jednotlivých oblastiach obmedzovaný na základe spočítaných lokálnych štatistík. Výsledok predchádzajúceho kroku je invertovaný. Na invertovanom obrázku spočítame lokálne odchýlky pre každý obrazový bod pomocou matematického vzťahu 5.8, kde e_1 značí invertovaný obrázok.

$$e_2(x) = \frac{1}{N-1} * \sum_{\xi \in W(x)} (e_1(\xi) - \mu_{e_1}(x))^2 \quad (5.8)$$

Prahovaním lokálnych odchýlok sú získané kandidátne regióny. Z týchto je ešte nutné odstrániť (5.9) regióny ktoré patria cievam. Postup pre získanie masky cievného riečiska je bližšie popísaný v kapitole 5.1.4.

$$e_K = e_{LV} - e_{CR} \quad (5.9)$$

5.2.2 Vytvorenie vektoru vlastností a klasifikácia oblastí

Mikroaneuryzmy sú špecifické dobre rozoznatelnými vlastnosťami od ostatných nálezov. Tieto vlastnosti je možné rozdeliť do štyroch skupín:

- Vlastnosti založené na tvare nálezu ako napríklad veľkosť a súvislosť okrajov nálezu.
- Vlastnosti založené na intenzite nálezu. Tieto sú spočítané zo zeleného kanálu s upraveným kontrastom.
- Farebné vlastnosti obrázku ako napríklad jas a sýtosť farieb.
- Štatistické vlastnosti ako entropia alebo energia kandidátnej oblasti.

Oblasti získané predchádzajúcim postupom je ešte nutné dodatočne od seba oddeliť, aby bolo pre ne možné spočítať vektor vlastností. Na toto je využitá watershed segmentácia. Sú použité dve masky markerov pre túto transformáciu. Jedna vznikne použitím erózie (5.6) a druhá použitím dilatácie (5.5). Obe tieto morfológické operácie sú aplikovaná na masku kandidátnych oblastí. Pre každú jednu takto separovanú kandidátnu oblasť je vytvorený vektor vlastností tvorený nasledujúcimi charakteristikami:

1. Oblasť, tj. súčet všetkých pixelov kandidátnej oblasti.
2. Excentricita, tj. pomer vzdialeností medzi foci elipsy a jej hlavnej osi. Táto hodnota je nulová pre objekt v tvare kruhu.
3. Perimeter, tj. veľkosť obvodu kandidátnej oblasti.
4. Kompaktnosť, tj. $C = P^2/4A\pi$, kde A a P je oblasť a perimeter kandidátnej oblasti. Je to ďalšia miera okrúhlosti objektu.
5. Pomer strán, tj. pomer dĺžok kandidátnej oblasti naprieč hlavnej a vedľajšej osi.
6. Stredná a štandardná odchýlka vnútornej oblasti kandidátneho regiónu vyznačeného v zelenom kanále RGB spektra.
7. Stredná a štandardná odchýlka vnútornej oblasti kandidátneho regiónu vyznačeného v zelenom kanále RGB spektra, v ktorom bol zlepšený kontrast pomocou metódy CLAHE.
8. Stredná hodnota okrajových obrazových bodov kandidátneho regiónu.
9. Stredná hodnota všetkých obrazových bodov v štvorcovom regióne, ktoré sa nachádzajú mimo kandidátnej oblasti.
10. Stredná hodnota všetkých kanálov farebného modelu HSV. Týmito sú odtieň, sýtosť a jas.
11. Štandardná odchýlka pre všetky kanály farebného modelu HSV.
12. Entropia, tj. miera náhodnosti. Je používaná pri charakterizovaní textúry regiónu.
13. Energia, tj. pomer súčtu všetkých obrazových bodov v oblasti kandidátneho regiónu a celkového počtu obrazových bodov na snímke.

Pomocou týchto vektorov vlastností je vytvorený klasifikátor. Bol zvolený pravdepodobnostný Bayes klasifikátor, ktorý pracuje na princípe Bayesovských rozhodovacích pravidiel. Tento môže klasifikovať kandidátny región do dvoch skupín a to ako správne / nesprávne nájdený región.

5.3 Drúzy a Exsudáty

Ako už bolo popísané v úvode kapitoly o detekcii nálezov, exsudáty a drúzy majú veľmi podobnú charakteristiku a preto je ich náročné algoritmicke pri detekcii rozlíšiť. Preto bol zvolený postup, v ktorom sa tieto dve patológie pri detekcii kandidátnych regiónov nerozlišujú a pre ich lokalizáciu budú použité rovnaké metódy.

Exsudáty a drúzy sa zvyčajne na fundus snímkach sietnice javia ako jasné svetlé objekty s veľmi dobrým kontrastom s ohľadom na pozadie, ktoré ich obklopuje. Ich tvar a veľkosť sa líšia od prípadu a ich obrysy sú zvyčajne nepravidelné. Tvrdé a mäkké exsudáty a drúzy je možné jednoducho rozlíšiť vďaka tomu, že tvrdé nálezy sú ostro ohraničené a mäkké nálezy takto dobre ostro ohraničené nie sú. Pri detekcii existuje niekoľko problémov, ako napríklad to, že aj niektoré iné objekty na sietnici môžu mať rovnako vysoký kontrast s pozadím.

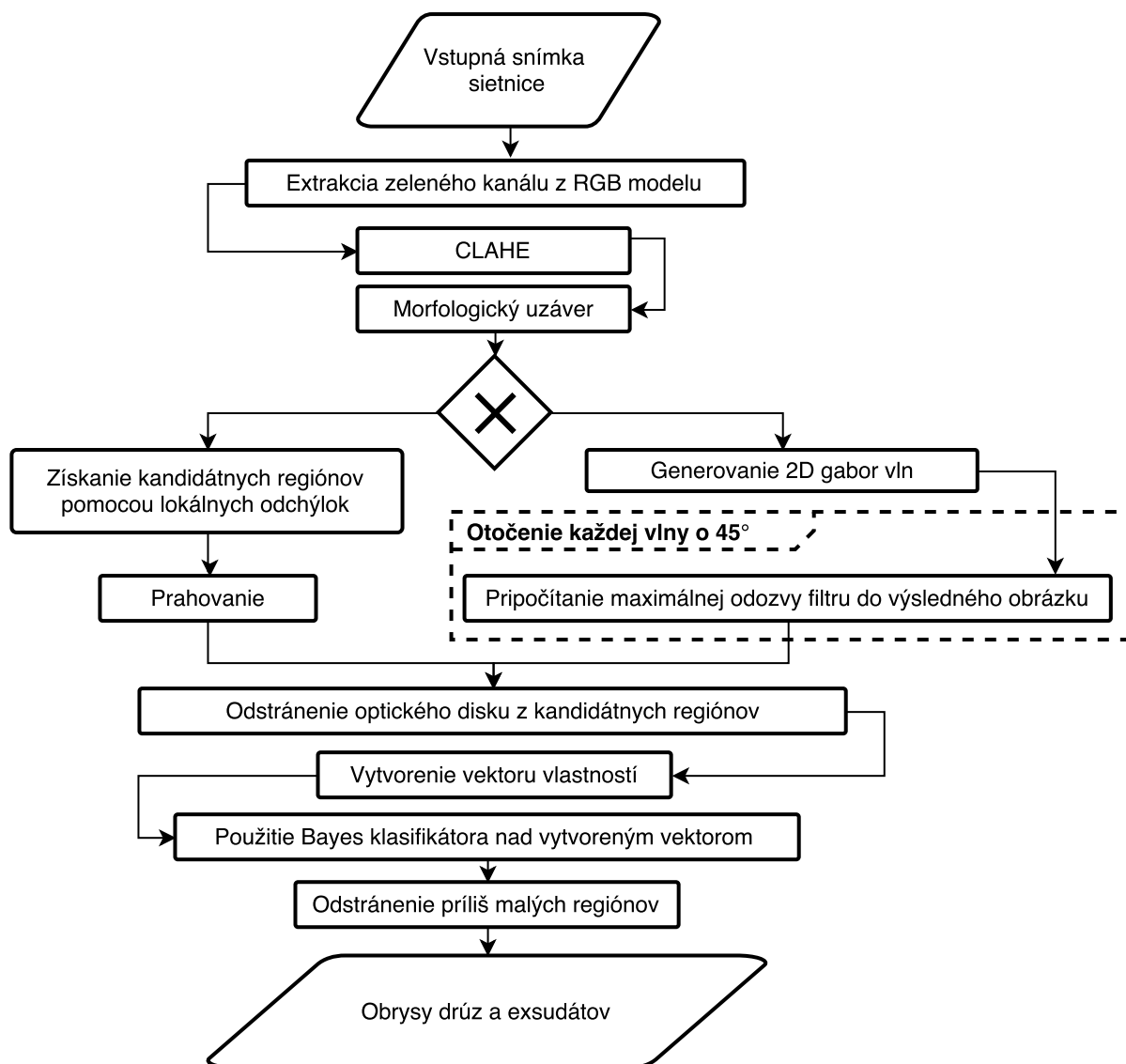
Existujú rôzne prístupy, ktorými je možné lokalizovať exsudáty na fundus snímkach. Niektoré si zhrnieme. V [14] pozostáva algoritmus pre detekciu z korekcie šedi, vylepšenia kontrastu a zo zostrenia obrazu. Používa sa ručné zvolenie prahu. Tento algoritmus nebol zvolený pre implementáciu v tejto práci, lebo existujú iné metódy, ktoré umožňujú úplnú automatizáciu tohoto procesu bez nutnosti ľudského zásahu. Plne automatizovaná metóda bola predstavená v [12], ktorá je založená na korekcii šedi, vylepšení kontrastu a lokálneho a globálneho prahovania. Metóda založená na morfológických technikách bola predstavená v [21].

Taktiež boli predstavené aj postupy pomocou ktorých je možné detekovať a lokalizovať presné oblasti výskytu drúz. Pre segmentáciu drúz na snímke sietnice bol v [13] použitý postup s použitím Fuzzy logiky. Najprv bol rozdelený obrázok na menšie časti, ktoré boli začlenené do troch skupín: pozadie obrázku, neurčené oblasti a oblasti už detekovaných drúz. Následne použili Fuzzy logiku pre klasifikáciu neurčených oblastí z prvého kroku. V [7] predstavili porovnávaciu štúdiu prístupov k detekcii drúz a zhodnotili, že najpresnejšia je metóda založená na modeloch. Toto odôvodnili tým, že táto metóda poskytuje informácie potrebné pre klasifikáciu. Problém je ten, že táto metóda má problém s detekciou malých a nejasne viditeľných drúz. Získavanie kandidátnych oblastí pomocou Gabor filtra bolo predstavené v [16].

Celý postup lokalizácie jasných žltých regiónov na sietnici oka je zobrazený na obrázku 5.13. Najprv je vykonané predspracovanie pre zvýraznenie dôležitých aspektov hľadaných objektov na sietnici. Potom je na rade vytvorenie masky optického disku. Následne sa pristúpi k samotnej detekcii kandidátnych riešení. Pre tento účel boli zvolené dva rôzne prístupy. Jedným z prístupov je použitie Gabor filtrovania z [16] a druhým je použitie morfológických techník z [21]. Ďalším krokom je detekcia prítomnosti hemorágie podľa čoho určíme, či sú tieto kandidátne oblasti možnými oblasťami s prítomnosťou drúz alebo s prítomnosťou exsudátov. Nakoniec sa pre kandidátne regióny vykoná klasifikácia po ktorej nám ostane finálny výsledok lokalizácie nálezov.

5.3.1 Zvýraznenie hľadaných regiónov

Pre potreby presnejšej lokalizácie lézií sa najprv získajú štandardné objekty sietnice oka, ktorých oblasti budú pri detekcii obchádzané. Týmto sú optický disk a maska pozadia. Okrem toho, že oblasti týchto objektov sú obchádzané, veľkosť optického disku je použitá aj pri detekcii kandidátnych oblastí pre správne nastavenie parametrov algoritmov. Pred samotným procesom získavania kandidátnych regiónov je nutné zvýšiť kontrast snímky a taktiež je potrebné vykonať predspracovanie snímky pre zlepšenie vlastností hľadaných oblastí. V

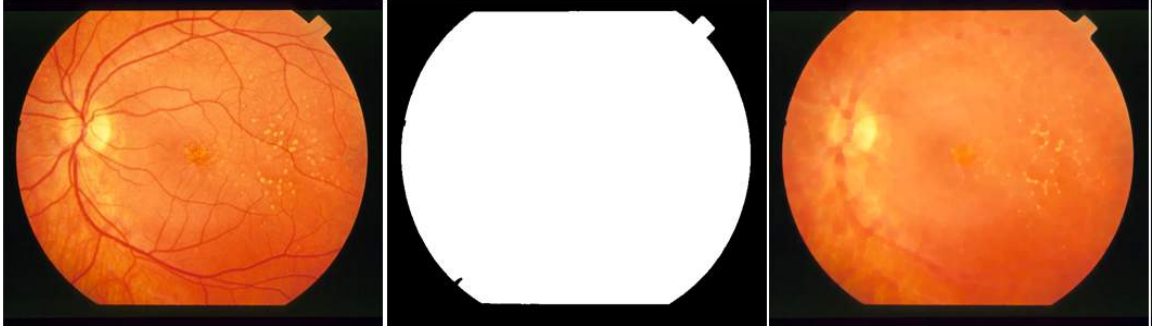


Obr. 5.13: Vývojový diagram algoritmu pre získanie hemorágií a mikroaneurizmov.

prvom kroku sa upraví pozadie pomocou strednej hodnoty a štandardnej odchýlky. Následne sa zvýraznia jasné regióny a tmavé regióny sú potlačené pomocou morfológického uzáveru (5.7). Tento efekt, ktorý dáva snímke pravidelnejší charakter je zobrazený na obrázku 5.14. Snímka po tomto kroku obsahuje iba svetlé objekty. Ako posledný krok predspracovania snímky je zlepšenie kontrastu pomocou kontrastom limitovaného adaptívneho vyhladenia histogramu. Tento krok zlepší lokálny kontrast snímky a taktiež zvýrazní detaily lézií.

5.3.2 Získanie kandidátnych oblastí

Oba zvolené postupy pre lokalizáciu exsudátov a drúz môžu byť rozdelené na dve fáze. V prvej fáze sa nájdu kandidátne oblasti. Toto sú oblasti, ktoré môžu ale nemusia obsahovať hľadané lézie. Následne sa pracuje s týmito kandidátnymi oblasťami a hľadajú sa ich presné obrysy. Najprv bude rozobraný postup inšpirovaný [21], ktorý je založený na morfológických technikách. Zelený kanál z RGB farebného modelu sa javí ako najkontrastnejší



Obr. 5.14: Jednotlivé kroky predspracovania snímky pred detekciou kandidátnych oblastí drúz a exsudátov [16]. Z ľava originálny obrázok, maska pozadia a výsledok potlačenia tmavých regiónov pomocou morfológického uzáveru.

čo sa týka žltých jasných objektov a teda aj najvhodnejší pre algoritmickú detekciu exsudátov a drúz. Regióny, ktoré obsahujú tieto lézie sú charakterizované vysokým kontrastom a vysokým stupňom šedi. Pri použití lokálneho kontrastu pre hľadanie kandidátnych oblastí nastáva problém a tým je fakt, že aj svetlé oblasti medzi tmavými cievami sú presne tak isto charakterizované vysokým kontrastom. Z tohto dôvodu treba najprv eliminovať cievy pomocou operácie morfológického uzáveru definovaného vzťahom (5.7). Veľkosť posuvného okna s zvolíme takú, aby bol súčin s a B väčší ako maximálna šírka cievy. Na vzniknutom obrázku spočítame lokálne odchýlky pre každý pixel x v okne $W(x)$ a výsledný obrázok označíme ako e_2 . Tento postup bol použitý aj pri detekcii hemorágií a bližšie je popísaný v kapitole 5.2 pomocou matematického vzťahu (5.8). Prahovaním výsledného obrázku e_2 na stupeň šedi α_1 získame všetky regióny so štandardnou odchýlkou väčšou alebo rovnou α_1 , ako napríklad malé svetlé objekty, alebo obrysy veľkých svetlých (5.10). Aby sme získali aj vyplnené veľké objekty a nielen ich obrysy, vyplníme ich pomocou rekonštrukcie obrazu podľa ich ohraničení B_f (5.12). Rekonštrukcia obrazu je definovaná vzťahom (5.11) Taktiež rozšírime kandidátne oblasti, aby sme zaistili, že sú zahrnuté aj pixely pozadia exsudátov, ktoré sa nachádzajú vedľa nich.

$$e_3 = \delta^{sB}(T_{[\alpha_1, t_{max}]}(e_2)) \quad (5.10)$$

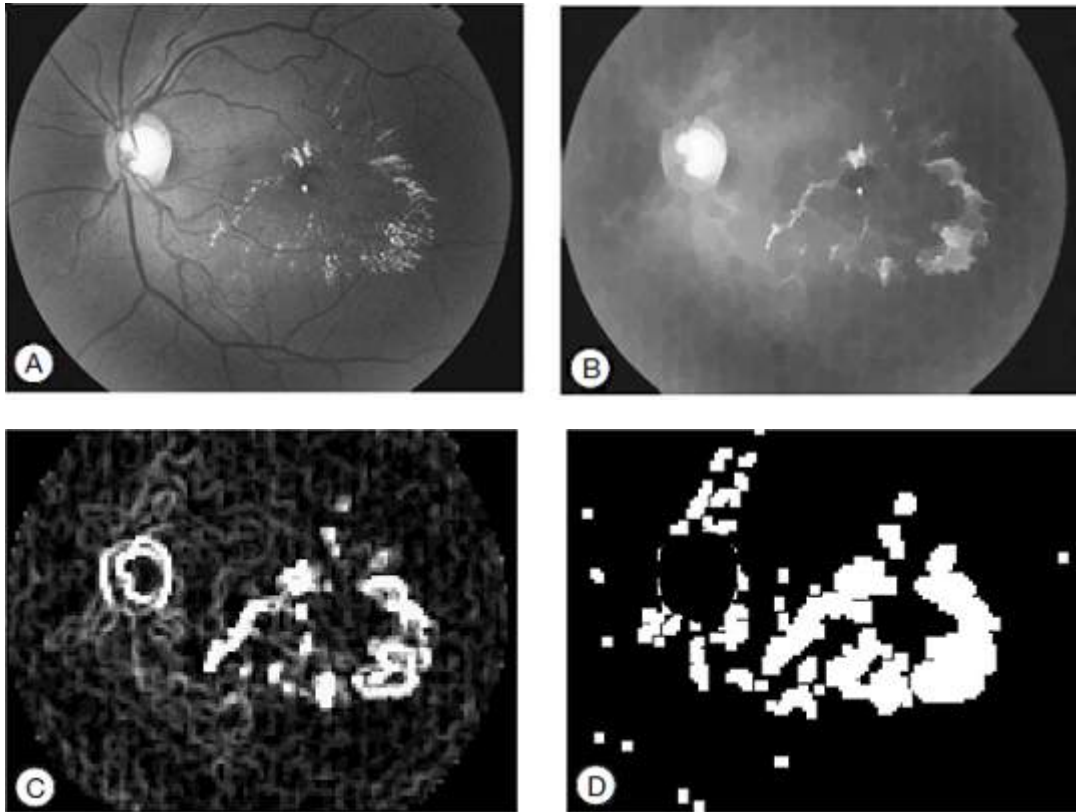
$$R_g^*(f) = \varepsilon_g^{(i)}(f) | \varepsilon_g^{(i)}(f) = \varepsilon_g^{(i+1)}(f) \quad (5.11)$$

$$e_4 = R_{e_3}^*(b) | b = \begin{cases} 0 & \text{ak } x \in B_f \\ t_{max} & \text{ak } x \notin B_f \end{cases} \quad (5.12)$$

Výsledok predchádzajúcich operácií je zobrazený na obrázku 5.15. Nakoniec musíme ešte odstrániť kandidátne oblasti, ktoré sa nachádzajú v optickom disku. Na toto použijeme oblasť optického disku, ktorú získame postupom popísaným v kapitole 5.1.2.

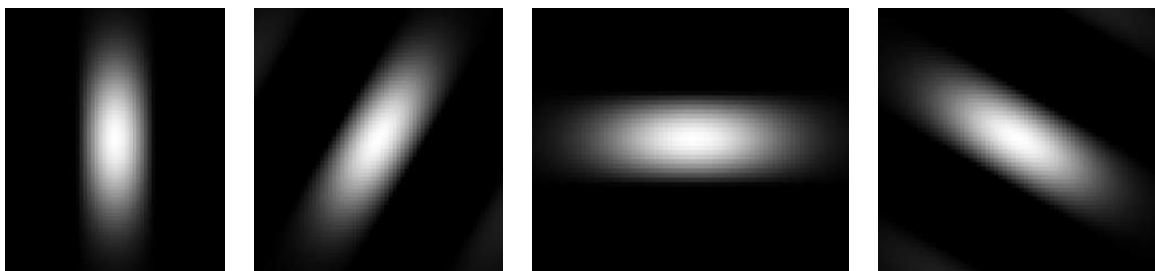
$$e_5 = e_4 - (e_4 \cap \delta^{sB}) \quad (5.13)$$

Predstavený postup má dva hlavné parametre, ktorými sú veľkosť okna W a hodnota prahu α_1 . Je dobré prvý parameter nastaviť na hodnotu $W = 11 \times 11$ (toto platí pre rozmery snímky 640×480 obr. bodov). Pokiaľ je okno moc veľké, malé izolované exsudáty nie sú detekované. Hraničná hodnota prahovania určuje minimálnu odchýlku v okne v ktorom



Obr. 5.15: Postup získavania kandidátných oblastí pre detekciu exsudátov [21]. Na obrázku (A) je zobrazený kanál jasu pre farebný obrázok ľudskej sietnice, na (B) je morfológický uzáver. (C) zobrazuje lokálne štandardné odchyľky v posuvnom okne a (D) výsledné kandidátne regióny

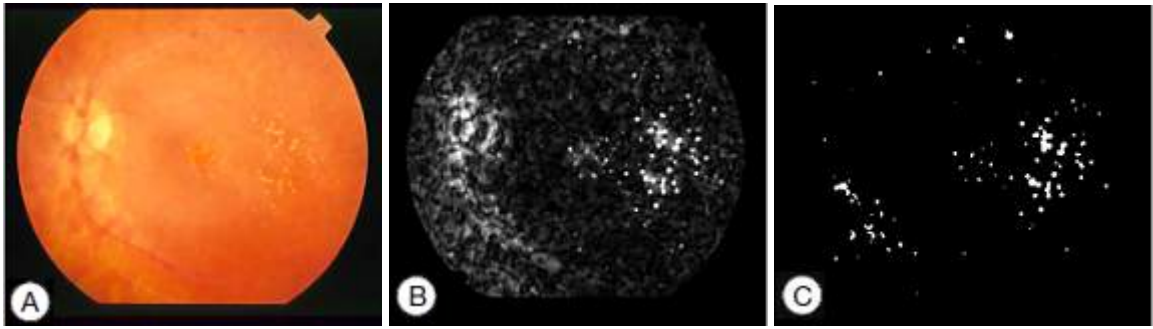
je predpokladaný výskyt lézií. Pokiaľ je zvolená moc nízka, klesá presnosť a pokiaľ moc vysoká, klesá citlivosť. Ako najvhodnejšie po analýze vychádzajú hodnoty $\alpha_1 \in 3, 6$.



Obr. 5.16: Vizualizované Gabor vlny použité pre detekciu drúz a exsudátov.

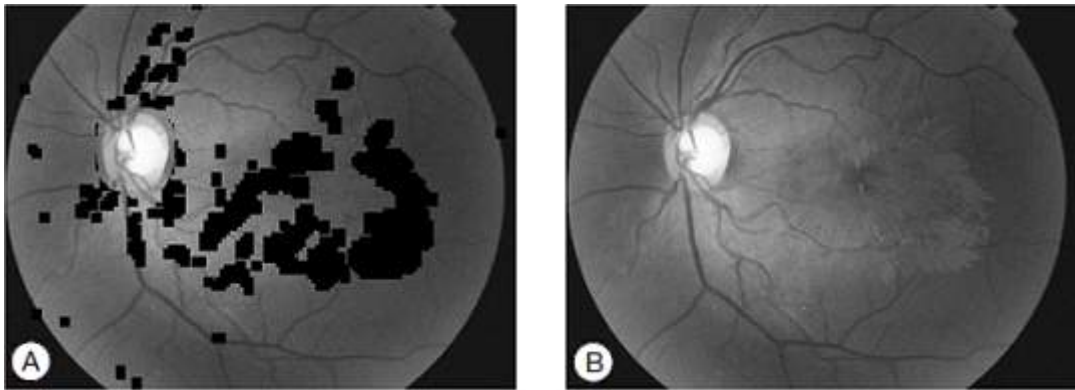
Druhým zvoleným postupom pre detekciu kandidátnych regiónov je použitie Gabor filtrovania. Tento filter je veľmi dobre škálovateľný pomocou frekvencie a pomocou zvolenia smeru. Tak isto ako aj pri detekcii hemorágií aj tu je výhodné použiť pre Gabor filter reprezentáciu Gaussovou krivkou (5.4). Táto je pre spomínanú škálovateľnosť taktiež vhodná aj pre detekciu drúz a exsudátov.

Generovaná gabor vlna bola použitá viac krát s rôznym otočením začínajúc na 0° a končiac na 360° s pravidelným prírastkom 45° . Niektoré z týchto otočení sú zobrazené na obrázku 5.16. Pre zvýraznenie lézií rôznych veľkostí a orientácií sa použije maximum



Obr. 5.17: Jednotlivé kroky získania kandidátných oblastí pomocou Gabor filtrovania [16]. (A) zobrazuje predspracovaný obrázok, (B) výsledok filtrovania a (C) binarizovaný obrázok obsahujúci možné oblasti drúz bez oblastí nachádzajúcich sa v optickom disku.

výslednej hodnoty z Gabor filtru. Kandidátne oblasti sú následne extrahované pomocou nízkej hodnoty adaptívneho prahovania. V poslednej časti sa, tak isto ako aj v prvej metóde pre získanie kandidátnych oblastí, odstránia pixely ktoré patria optickému disku (5.13). Tento proces môžeme vidieť na obrázku 5.17.



Obr. 5.18: Morfológická rekonštrukcia obrazu [21]. Na (A) sú oblasti kandidátnych oblastí nastavené na 0. (B) zobrazuje výsledok morfológickej rekonštrukcie.

Týmto boli popísané dva rôzne prístupy ktoré boli v tejto práci použité pre získanie kandidátnych oblastí. Pomocou týchto oblastí je ešte potrebné získať kandidátov na lézie a to tak že zistíme ich presné ohraničenie. Pre získanie obrysov lézií a taktiež pre odlíšenie lézií od chybné detekovaných svetlých dobre kontrastných oblastí, ktoré sú stále zahrnuté medzi kandidátnymi regiónmi, nastavíme hodnotu pixelov kandidátnych oblastí v originálnom obrázku na nulovú hodnotu (5.14).

$$e_6 = \begin{cases} 0 & \text{ak } e_5(x) \neq 0 \\ f_g(x) & \text{ak } e_5(x) = 0 \end{cases} \quad (5.14)$$

Následne spočítame morfológickú rekonštrukciu obrázku pomocou dilatácie (5.16) výsledného obrázku definovanú vzťahom (5.15). Táto operácia propaguje hodnoty pixelov do týchto regiónov, ktoré sú vedľa kandidátnych regiónov, postupnou dilatáciou pod maskou (viď obrázok 5.18).

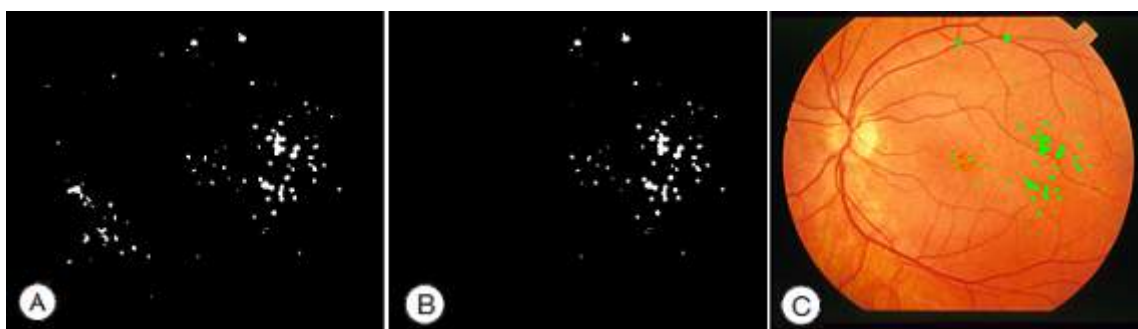
$$R_g(f) = \delta_g^{(i)}(f) | \delta_g^{(i)}(f) = \delta_g^{(i+1)}(f) \quad (5.15)$$

$$e_7(x) = R_{f_g}(e_6) \quad (5.16)$$

Finálny výsledok s vyznačenými obrysami exsudátov (viď obrázok 5.19) získame aplikovaním jednoduchšej operácie prahovania na rozdiel originálnej snímky a zrekonštruovaného obrázku (5.17).

$$e_{fin}(x) = T_{[\alpha_2, t_{max}]}(f_g - e_7) \quad (5.17)$$

Hraničnú hodnotu prahovania je vhodné zvoliť ako $\alpha_2 \in \{10, 12, 14, 16\}$. Tento prah určuje minimálnu hodnotu rozdielu od okolitého pozadia pre klasifikáciu nálezu ako exsudát alebo drúzu.



Obr. 5.19: Klasifikácia exsudátov a drúz [16]. (A) Binárny obrázok obsahujúci kandidátne oblasti v ktorých sa môžu nachádzať lézie. (B) Výsledok klasifikácie, obrázok zobrazuje iba správne detekované oblasti. (C) Snímka s farebne vyznačenými областami exsudátov a drúz.

5.3.3 Vektor vlastností a klasifikácia kandidátnych regiónov

V tejto fáze sa najprv vytvorí binárna mapa kandidátnych oblastí. Na toto je znovu použitá watershed transformácia s dvomi maskami markerov. Jedna vznikne použitím erózie (5.6) a druhá použitím dilatácie (5.5). Pre každú takto získanú oblasť sa následne vytvorí vektor s nasledujúcimi vlastnosťami:

1. Oblasť, tj. súčet všetkých pixelov kandidátnej oblasti.
2. Kompaktnosť, tj. druhá mocnina obvodu oblasti.
3. Priemerná intenzita ohraničenia, tj. stredná hodnota pixelov nachádzajúcich sa v obrysoch oblasti.
4. Minimálna intenzita ohraničenia, tj. minimálna hodnota pixelov nachádzajúcich sa v obrysoch kandidátnej oblasti.
5. Maximálna intenzita ohraničenia, tj. maximálna hodnota pixelov nachádzajúcich sa v obrysoch oblasti.
6. Stredná hodnota všetkých kanálov farebného modelu HSV.
7. Priemerná hodnota gradientu, tj. veľkosť zmeny smeru intenzity pixelov. Táto vlastnosť je nápomocná pri rozlišovaní tvrdých a mäkkých okrajov.

8. Energia, tj. pomer súčtu všetkých obrazových bodov v oblasti k celkovému počtu obrazových bodov snímky.
9. Entropia, tj. miera náhodnosti. Je používaná pri charakterizovaní textúry regiónu.

Pre zaradenie regiónu sa používa Bayesov klasifikátor. Celý vektor vlastností sa vloží do klasifikátora a výsledkom bude klasifikácia regiónu ako regiónu s léziami, alebo ako chybné určený región. Bayesov klasifikátor je pravdepodobnostný klasifikátor, ktorý rozhoduje, či sa v danej kandidátnej oblasti nachádzajú drúzy na základe Bayesovských rozhodovacích pravidiel. Algoritmus predpokladá, že prítomnosť alebo neprítomnosť určitej vlastnosti nezáleží na ostatných vlastnostiach objektu. Keďže rozdelenie na drúzy a exsudáty prebieha pomocou faktu, či sú prítomné hemorágie alebo mikroaneuryzmy, v tejto časti už je zrejmé o ktorý typ nálezu ide. Preto je vhodné pre každý typ vytvoriť rôzne databázy správne a nesprávne detekovaných lézií, podľa ktorých bude prebiehať proces učenia klasifikátora. Týmto je možné ešte dodatočne ošetriť rozdiely medzi drúzami a exsudátmi.

Kapitola 6

Implementácia a testovanie

Okrem textu tejto práce bol vytvorený program, ktorý implementuje metódy popísané v predchádzajúcich kapitolách. Táto kapitola popisuje jeho základné časti, jeho parametre a spôsob práce s ním. Okrem toho obsahuje výsledky testovania implementovaných algoritmov a ich vyhodnotenie.

6.1 Popis implementácie

Pre implementáciu algoritmov bol zvolený jazyk C++. Tento bol zvolený z viacerých dôvodov. Je založený na dobre preverenom jazyku C. Taktiež je široko používaný a preto otvára jeho použitie možnosť zaradenia medzi ostatné knižnice a možnosť jeho znovupoužitia. Keďže sa jedná o kompilovaný jazyk, spadá medzi jazyky, ktoré sa vyznačujú svojou vysokou rýchlosťou vyhodnocovania príkazov. Jeho rýchlosť ovplyvňuje aj fakt, že neobsahuje systém pre automatickú správu pamäti, čo ale na druhej strane necháva toto bremeno správy pamäti na programátorovi. Vďaka faktu, že existuje mnoho kvalitných prekladačov pre rôzne hardwarové platformy, sa tento program v tomto jazyku javí ako veľmi dobre prenositeľný. Vďaka tomu je možné program použiť aj v rámci vstavaného systému.

Jedným zo základných faktov, ktorý viedol k rozhodnutiu použitia jazyka C++ je ten, že pre tento jazyk existuje knižnica pre manipuláciu s obrazom. Touto je OpenCV (*Open Source Computer Vision*)[8]. Je to slobodná a multiplatformová knižnica na prácu s obrazovými dátami napísaná v jazyku C++. Prevažne je zameraná na počítačové videnie a spracovanie obrazu v reálnom čase, ale taktiež implementuje metódy strojového učenia. Aktuálna verzia je 3.1. Bolo zvolené použitie najnovšej verzie a to hlavne z toho dôvodu, že v tejto verzii prešli metódy strojového učenia reimplementáciou a boli oddelené od ostatných častí knižnice.

Implementáciu môžeme logicky rozdeliť na dve časti. Súbory ktoré implementujú spracovanie vstupnej snímky a detekciu lézií na ňom, tj. `retinaFindings.cpp` a `retinaFindings.h`. V hlavičkovom súbore sa taktiež nastavujú hlavné parameter algoritmov, ako napríklad štandardná veľkosť optického disku, maximálna hodnota excentricity makuly alebo minimálna veľkosť nálezov, ktoré budú algoritmom brané do úvahy a vyznačené vo výslednom obrázku. Druhou časťou je hlavný súbor, tj. `main.cpp` v ktorom sa nachádza spracovanie parametrov a postupné volanie funkcií pre detekciu požadovaných lézií. Dá sa povedať, že je možné použiť program pre 3 rôzne úlohy: detekcia lézií, čo je najdôležitejšou časťou programu, ručná klasifikácia nájdených lézií čo znamená ich zaradenie do skupiny správne alebo chybné určených regiónov a nakoniec tréningovanie klasifikátora podľa databázy nálezov. Pre



Obr. 6.1: Proces ručnej klasifikácie nájdených regiónov. Zelené oblasti boli označené ako správne lokalizované a červené boli naopak zaradené medzi nesprávne lokalizované regióny.

každú z vymenovaných úloh je potrebné spustiť program s rôznymi parametrami. Tieto sú nasledujúce:

- h Po zadaní tohoto parametru sa na štandardný výstup vypíše návod na použitie programu a zoznam jeho parametrov.
- o ZLOŽKA Ak je zadaný parameter -o, výsledný obrázok na ktorom sú vyznačené nájdené lézie sa uloží do zadanej zložky. Názov súboru bude vytvorený tak, že pred originálny názov obrázku bude pridaná predpona `findings-`. Pokiaľ nie je tento parameter pri spustení programu zadaný, výsledný obrázok je zobrazený v novom aplikačnom okne. Zavrieť toto okno je možné pomocou stisku ľubovoľnej klávesy alebo tlačidlom zavrieť.
- m ZLOŽKA Tento parameter programu určuje umiestnenie, kde sú uložené štatistické modely pre použitý klasifikátor. Štatistické modely sú typu XML.

- d ZLOŽKA Tento parameter určuje umiestnenie súborov, ktoré obsahujú databázu s vektormi vlastností jednotlivých lézií. Pre hemorágie a mikroaneuryzmy obsahuje tento vektor položky z kapitoly 5.2 v rovnakom poradí. Zoznam položiek ktoré obsahuje vektor vlastností pre drúzy a exsudáty je v 5.3 a ich poradie je totožné. Databázové súbory sú typu CSV.

- c [0 .. 2] Tento parameter sa použije, pokiaľ chce užívateľ manuálne vybrať a klasifikovať nálezy. Číselný parameter ktorý nasleduje, určuje aký typ lézií sa bude spracovávať. Hodnota 0 znamená drúzy, 1 znamená exsudáty a 2 sú hemorágie a mikroaneuryzmy (viď obrázok 6.1). Iné hodnoty nie sú povolené. Pokiaľ je pri spustení zadaný tento parameter, vyžadovaný je aj parameter -d.

- t [0 .. 2] Preučenie klasifikátora je spustené týmto parametrom. Tak isto ako pri predchádzajúcom parametre aj tu pre číselný parameter platí že hodnota 0 znamená drúzy, 1 znamená exsudáty a 2 hemorágie a mikroaneuryzmy. Učenie klasifikátora je vykonávané nad dátami z databázového súboru a výstup do súboru so štatistickým modelom. Z tohto dôvodu sú pri zvolení tohto parametru povinné aj parametre -d a m.

6.2 Testovanie implementácie a vyhodnotenie

V tejto kapitole je popísaný postup testovania a následné vyhodnotenie výsledkov týchto testov. Pre účely testovania boli použité snímky sietnic z viacerých zdrojov. Testovanie programu na databázach z rôznych zdrojov bolo zvolené z toho dôvodu, aby sa otestovala schopnosť zhotoveného programu pracovať so snímkami bez nutnosti konfigurácie parametrov po zmene zariadenia na tvorbu snímkov sietnice oka. Zdroje snímkov sú: DRIVE (*Digital Retinal Images for Vessel Extraction*) [22] s počtom použitých snímkov 40 a s rozmermi snímkov 565×584 obrazových bodov, ADCIS e-optha [5] z ktorej boli čerpané snímky sietnic bez lézií. Týchto bolo použitých 35 a rozmery snímkov boli rôznorodé. Poslednou použitou bola anonymizovaná databáza snímkov UNM poskytnutá Univerzitnou nemocnicou v Martine. Počet snímkov tejto databázy bol 50 a ich rozmery boli $4\,288 \times 2\,848$ obrazových bodov. Okrem testovania programu ako jedného systému, ktorý má detekovať prítomnosť lézií a na obrázku vyznačiť nájdené regióny bolo vykonané testovanie jednotlivých častí programu. Pre tieto čiastkové testy boli zvolené iba vhodné databázy.

Spomenutými programovými časťami sú lokalizácia optického disku, makuly, pozadia snímky a cievneho riečiska, jednotlivé prístupy k lokalizácii svetlých regiónov na sietnici oka a lokalizácia hemorágií a mikroaneuryzmov. Parametre, ktoré boli pri testoch sledované a zaznamenávané, neboli pre všetky testy rovnaké. Medzi možné parametre patrí pomer správne pozitívnych výsledkov (*true positive rate*), pomer nesprávne pozitívnych výsledkov (*false positive rate*), výpočetný čas spotrebovaný algoritmom, presnosť a úspešnosť, ktorá určuje či sa podarilo aspoň čiastočne nájsť daný objekt alebo či bola klasifikácia úspešná. Výsledné hodnoty boli získané priemerovaným v rámci skupiny.

Testovanie bolo vykonávané na zariadení s týmito parametrami: 8GB RAM, Intel Core i7-5500U CPU s frekvenciou 2.40 GHz, Ubuntu 14.04 LTS 64-bit OS.

Ako prvé boli testované implementované prístupy k detekcii pozadia sietnice. Týmto sú prístup založený na detekcii obrysov (A) a prístup založený na lokálnej štandardnej odchýlke

Metóda	Databáza	True positive rate	False positive rate	Čas[s]	Úspešnosť
A	DRIVE	99,9778905250	100	0,015485	92,5%
A	UNM	99,9547801425	99,99899540	0,014251	94%
A	ADCIS	99,8475477454	99,98979548	0.015253	97%
B	DRIVE	99,9764172750	99,99915750	0,013745	90%
B	UNM	99,9587412547	99,99984554	0,013777	94%
B	ADCIS	99,2547854755	99,99201541	0.013158	94%

Tabuľka 6.1: Výsledky testovania lokalizácie pozadia sietnice.

(B). Sledovanými hodnotami boli *true positive rate*, *false positive rate*, čas a úspešnosť detekcie masky pozadia. Výsledky sú zobrazené v tabuľke 6.1. Z nich je zrejmé, že síce výpočet pomocou metódy A trvá dlhšie a detekuje pozadie sietnice s menšou presnosťou ale zároveň je táto metóda úspešnejšia pri detekcii ako metóda B. Preto bola v ďalších testoch pre detekciu pozadia snímky použitá metóda A. Pre lokalizáciu makuly bol v práci predstavený a implementovaný postup založený na multiúrovňovom prahovaní. Pri jeho testovaní boli sledovanými hodnotami presnosť a úspešnosť. Presnosť vyjadruje pomer odchýlky lokalizácie stredu makuly k priemeru sietnice. Výsledky sú zaznačené v tabuľke 6.2.

Databáza	Presnosť	Úspešnosť
DRIVE	96,3992544471	76%
UNM	98,1268204898	68%
ADCIS	96,3819485263	81%

Tabuľka 6.2: Výsledky testovania lokalizácie makuly.

Optický disk je v implementácii lokalizovaný pomocou metódy lokálnej odchýlky v predspracovanom červenom kanále. V tomto prípade boli sledovanými hodnotami *true positive rate* a *false positive rate*. Výsledky testovania sú zobrazené v tabuľke 6.3. Výsledky ukazujú, že algoritmus dokáže lokalizovať optický disk a dobrou úspešnosťou. Nájdený región neohraničuje celú oblasť optického disku, ale len jeho časť.

Databáza	True positive rate	False positive rate	Úspešnosť
DRIVE	71,9230769230	92,3845578102	90%
UNM	65,8547851222	87,0521474128	74%
ADCIS	70,9985458606	88,1454474652	91%

Tabuľka 6.3: Výsledky testovania lokalizácie optického disku.

Metóda, ktorá bola testovaná ako ďalšia, slúži na extrakciu cievného riečiska. Sledovanými hodnotami boli *true positive rate* a *false positive rate*. Z výsledkov v tabuľke 6.4 je zrejmé, že pri použití tejto metódy dochádza k vysokému počtu nesprávne určených regiónov. Toto následne znamená aj dobré výsledky správne klasifikovaných regiónov.

Ďalšou metódou na ktorú je testovanie zamerané, je metóda pre lokalizáciu hemorágií a mikroaneurizmov. Hodnotami, ktoré boli pri testoch zaznamenávané sú *true positive rate* a *false positive rate*. Výsledky sú zaznačené v tabuľke 6.5. V tomto prípade sa naskytá možnosť vidieť opačné výsledky, ako pri detekcii hemorágií a mikroaneurizmov. Nesprávne označených regiónov je síce minimum, ale zároveň pomer správne značených regiónov je nízky. Toto je možné pripisovať faktu, že z kandidátnych oblastí sa odstraňujú oblasti cievného riečiska. Pokiaľ existuje príliš mnoho nesprávne klasifikovaných oblastí obsahujúcich

Databáza	True positive rate	False positive rate
DRIVE	99,8735054785	51,2214080998
UNM	98,9314851687	32,0036080966
ADCIS	97,3264874515	41,4945784221

Tabuľka 6.4: Výsledky testovania lokalizácie makuly.

cievy, je pravdepodobnosť že aj niektoré mikroaneurizmy a hemorágie boli klasifikované ako cievy.

Databáza	True positive rate	False positive rate	Úspešnosť
DRIVE	58,0048075474	99,8547829307	
UNM	59,4321012547	85,3593214580	

Tabuľka 6.5: Výsledky testovania lokalizácie svetlých regiónov na sietnice.

Poslednou časťou programu, ktorá bola samostatne testovaná, bolo lokalizovanie exsudátov a drúz. Pre toto boli popísané v kapitole 5.3 dva postupy. Týmto sú použitie morfológických techník (A) a použitie Gabor filtrovania (B). Pretože bolo testovaných viac prístupov k riešeniu rovnakého zadania, okrem *true positive rate* a *false positive rate* bol sledovaný aj čas, ktorý strávili jednotlivé metódy výpočtom. Tieto hodnoty sú zaznamenané v tabuľke 6.6. Pokiaľ ide o časovú náročnosť, metóda B je lepšia. Počet úspešne klasifikovaných regiónov nenaznačuje výhodu ani A ani B. Keďže ale metóda A vykazuje lepšie výsledky čo sa týka nesprávne určených regiónov, bola použitá vo finálnom testovaní implementácie.

Metóda	Databáza	True positive rate	False positive rate	Čas[s]
A	DRIVE	70,5211745877	78,8721005488	94,393288
A	UNM	85,3365254785	89,9989452114	240,251436
B	DRIVE	75,2917315548	50,1250054785	67,559965
A	UNM	77,1145141178	88,9141846549	239,548574

Tabuľka 6.6: Výsledky testovania lokalizácie hemorágií a mikroaneurizmov.

Posledným testom a zároveň aj najdôležitejším, bolo testovanie schopnosti klasifikácie snímok pomocou implementovaného programu. Výsledkom testu nad jednou snímkou je pravdivostná hodnota, ktorá značí, či boli alebo neboli na fundus snímke lokalizované lézie, ktoré sa tam nachádzajú. Pokiaľ sú na snímke prítomné viaceré typy lézií, musia byť lokalizované všetky tieto typy. Do tabuľky 6.7 boli následne zaznamenávané percentá úspešnosti pre jednotlivé databázy.

Výsledky finálneho testu ukazujú, že úspešnosť pri klasifikácii je minimálne 54%. To znamená, že v minimálne 54 prípadoch zo 100 dokáže program správne určiť, či sa na fundus snímke nachádzajú hemorágie, mikroaneurizmy, drúzy alebo exsudáty.

Pokiaľ zhrnieme závislosti jednotlivých testov medzi sebou, môžeme povedať že najdôležitejším faktorom pre detekciu ľubovoľných objektov na snímke sietnice je to, či sa podarilo lokalizovať masku pozadia. Pokiaľ sa toto nepodarilo dostatočne presne, okrajové obrazové body sietnice môžu byť nesprávne klasifikované ako lézie. Toto sa môže stať aj pro lokalizácii optického disku, kde sa pre lokalizáciu jeho stredu používa metóda lokálnych odchýlok. Lokálne odchýlky sú ale v rámci obrázku najväčšie v oblasti kde sa stretáva sietnica a pozadie. Toto môže spôsobiť nesprávne určenie miesta kde sa nachádza stred optického disku a

Databáza	Úspešnosť
DRIVE	67,5%
UNM	60%
ADCIS	54%

Tabuľka 6.7: Výsledky testovania lokalizácie svetlých regiónov na sietnice.

následne aj jeho obrysov. V oboch metódach pre detekciu masky pozadia je možné nastaviť parametre. Týmto sú pri metóde, ktorá využíva lokálne odchýlky veľkosť oblasti, ktorá sa pre výpočet odchýlky použije a pri metóde založenej na detekcii obrysov to sú spodná a vrchná hranica pre funkciu detekcie hrán. Tým, že sa tieto parametre nastavujú pre každú databázu (budeme predpokladať, že všetky snímky databázy majú rovnaké rozlíšenie) je možné docieľiť vysokú úspešnosť detekcie masky pozadia.

Druhou dôležitou metódou, ktorá ovplyvňuje aj ostatné metódy, je lokalizácia cievného riečiska. Ak je oblasť cievného riečiska určená nesprávne, veľmi pravdepodobne to ovplyvní detekciu mikroaneurizmov a hemorágií. Pokiaľ obsahuje maska cievného riečiska veľký počet nesprávne klasifikovaných oblastí, tak je možné, že v týchto oblastiach sa nachádzajú mikroaneurizmy a hemorágie. Pokiaľ niektoré cievy nebudú zahrnuté v maske cievného riečiska, tak to bude znamenať že ako hemorágie budú značené tieto neklasifikované cievy. Tomto prípade sa ale nenaskytá možnosť nastavenia parametrov metódy a teda sa otvára možnosť do budúcnosti zlepšiť metódu detekcie cievného riečiska a to tak, aby bola menšia pravdepodobnosť klasifikácie nesprávnych regiónov.

Výsledný program je teda možné použiť jednak ako samostatnú aplikáciu a zároveň aj ako súčasť väčšieho systému. Znovupoužitie je uľahčené výberom ľahko šíriteľného programovacieho jazyka C++ a taktiež vďaka rozdeleniu celku na dve časti: spracovanie užívateľských vstupov a klasifikácia snímky. Keďže sa pri testovaní zistilo, že metóda pre lokalizáciu ciev na sietnici je pravdepodobným dôvodom prehliadnutia niektorých hľadaných lézií, v budúcnosti by bolo dobré túto zlepšiť, s dôrazom na *false positive rate*. Taktiež by bolo dobré do aplikácie pridať detekciu neovaskularizácií, ktorá by prispela k presnejšej klasifikácii fundus snímok.

Kapitola 7

Záver

Cielom, ktorý bol pre túto prácu zvolený, bolo navrhnutie a implementácia systému, ktorý dokáže klasifikovať ochorenia na sietnici oka. Zvolenými ochoreniami, o ktorých detekovanie ide, sú vekom podmienená makulárna degenerácia (VPMD) a diabetická retinopatia (DR). Na začiatok je potrebné pochopenie štruktúry ľudského oka a v ňom prebiehajúcim procesom. Týmto sa zaoberá prvá polovica práce. V druhej kapitole bolo popísané ľudské oko ako jeden celok. Keďže spomenuté ochorenia sa prejavujú na sietnici oka, časť tejto kapitoly je zameraná práve na sietnicu. Rozobraný bol proces videnia a postup signálov, ktoré vedú k odoslaniu vizuálneho obrazu do mozgu pomocou signálov. V tretej kapitole boli vysvetlené VPMD a DR. Táto kapitola obsahuje popis počiatku ochorení a taktiež aj ich vývoj v čase. Sprievodné javy, ktoré sa s výskytom chorení prejavujú na sietnici, boli taktiež v tejto kapitole popísané aj s ich klasifikáciou podľa závažnosti.

Prístroj pre získavanie snímok sietnice ľudského oka bol popísaný vo štvrtej kapitole. Tento sa nazýva fundus kamera. Bol vysvetlený princíp jeho fungovania a parametre s akými môže zhotoviť snímku.

V piatej kapitole boli predstavené jednotlivé prístupy k detekcii zvolených nálezov. Boli predstavené metódy pre detekciu jednotlivých objektov sietnice oka, ktoré slúžia pre nastavenie parametrov, alebo pre odstránenie falošných nálezov. Týmto objektami sú maska pozadia, optický disk, makula a cievne riečisko. Ďalej boli rozobrané zvolené postupy, ktorými je možná lokalizácia hemorágií, mikroaneurizmov a svetlých regiónov, ktorými sú drúzy a exsudáty. Predstavené algoritmy boli následne implementované. Výsledkom bol program pre klasifikáciu fundus snímok. Pre jeho implementáciu bol použitý jazyk C++ a knižnica pre manipuláciu s obrazom OpenCV. Práca s programom je rozdelená na viac činností. Prvou je samotná klasifikácia snímok, druhou je použitie programu pre vyhľadanie zvolených lézií a následná klasifikácia týchto lézií ako správnych alebo nesprávnych nálezov. Klasifikované nálezy sa následne pridávajú do databázy, čím sa dostávame k tretiemu účelu programu a to k učeniu klasifikátora na základe zvolenej databázy.

Implementácia bola testovaná na 3 rôznych databázach s celkovým počtom snímok 125. Výsledky testov a ich vyhodnotenie sa nachádza v šiestej kapitole. Snímky z rôznych databáz sa líšili v rozlíšení. Najprv bola testovaná schopnosť detekcie jednotlivých útvarov sietnice oka a následne bolo vykonané finálne testovanie celého systému pre klasifikáciu sietnice. Minimálna úspešnosť testov systému naprieč všetkými použitými databázami bola 54%. Taktiež boli v tejto kapitole popísané možnosti do budúcnosti, pomocou ktorých by bolo možné úspešnosť klasifikácie zvýšiť.

Literatúra

- [1] Akita, K.; Kuga, H.: A computer method of understanding ocular fundus images. *Pattern Recognition*, ročník 15, č. 6, jan 1982: s. 431–443, doi:10.1016/0031-3203(82)90022-x.
- [2] Akram, M. U.; Khalid, S.; Khan, S. A.: Identification and classification of microaneurysms for early detection of diabetic retinopathy. *Pattern Recognition*, ročník 46, č. 1, jan 2013: s. 107–116, doi:10.1016/j.patcog.2012.07.002.
- [3] CenterVue Inc.: DRS fundus / retinal camera. 2016.
URL <http://www.centervue.com/producta556.html?id=637>
- [4] Csillag, A.: *Atlas of the sensory organs : functional and clinical anatomy*. Totowa, N.J: Humana Press, 2005, ISBN 978-1-58829-412-8.
- [5] Decencière, E.; Cazuguel, G.; Zhang, X.; aj.: TeleOphta: Machine learning and image processing methods for teleophthalmology. *IRBM*, ročník 34, č. 2, apr 2013: s. 196–203, doi:10.1016/j.irbm.2013.01.010.
- [6] Eli Ezer Inc.: Ezer USA. 2012.
URL <http://ezerusa.com/info-item.php?equipment2=EZ-Horus%2025>
- [7] Freund, D.; Bressler, N.; Burlina, P.: Automated detection of drusen in the macula. In *2009 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE), jun 2009, doi:10.1109/isbi.2009.5192983.
- [8] Intel Corporation: ABOUT | OpenCV. 2016.
URL <http://opencv.org/about.html>
- [9] Jähne, B.: *Digital Image Processing Concepts, Algorithms, and Scientific Applications*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1997, ISBN 978-3-662-03479-8.
- [10] Kavitha, G.; Ramakrishnan, S.: Identification and analysis of macula in retinal images using Ant Colony Optimization based hybrid method. In *2009 World Congress on Nature & Biologically Inspired Computing (NaBIC)*, Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE), 2009, doi:10.1109/nabic.2009.5393783.
- [11] Mubbashar, M.; Usman, A.; Akram, M. U.: Automated system for macula detection in digital retinal images. In *2011 International Conference on Information and Communication Technologies*, Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE), jul 2011, doi:10.1109/iciict.2011.5983555.

- [12] Niemeijer, M.; van Ginneken, B.; Russell, S. R.; aj.: Automated Detection and Differentiation of Drusen, Exudates, and Cotton-Wool Spots in Digital Color Fundus Photographs for Diabetic Retinopathy Diagnosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, ročník 48, č. 5, may 2007: str. 2260, doi:10.1167/iovs.06-0996.
- [13] Parvathi, S. S.; Devi, N.: Automatic Drusen Detection from Colour Retinal Images. In *International Conference on Computational Intelligence and Multimedia Applications (ICCIMA 2007)*, Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE), dec 2007, doi:10.1109/iccima.2007.100.
- [14] Phillips, R.; Forrester, J.; Sharp, P.: Automated detection and quantification of retinal exudates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, ročník 231, č. 2, feb 1993: s. 90–94, doi:10.1007/bf00920219.
- [15] Pinz, A.; Bernogger, S.; Datlinger, P.; aj.: Mapping the human retina. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, ročník 17, č. 4, 1998: s. 606–619, doi:10.1109/42.730405.
- [16] Raza, G.; Rafique, M.; Tariq, A.; aj.: Hybrid classifier based drusen detection in colored fundus images. In *2013 IEEE Jordan Conference on Applied Electrical Engineering and Computing Technologies (AEECT)*, Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE), dec 2013, doi:10.1109/aeect.2013.6716473.
- [17] Remington, L.: *Clinical anatomy and physiology of the visual system*. St. Louis: Elsevier/Butterworth-Heinemann, 2012, ISBN 978-1-4377-1926-0.
- [18] Ryan, S.: *Retina*. Philadelphia: Elsevier/Mosby, 2006, ISBN 978-0-323-04323-6.
- [19] Saine, P.: *Ophthalmic photography : retinal photography, angiography, and electronic imaging*. Boston: Butterworth-Heinemann, 2002, ISBN 978-0-7506-7372-3.
- [20] Sehu, K.: *Ophthalmic pathology : an illustrated guide for clinicians*. Malden, Mass. Oxford: BMJ Books/Blackwell Pub, 2005, ISBN 978-0-7279-1779-9.
- [21] Sinthanayothin, C.; Boyce, J. F.; Cook, H. L.; aj.: Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images. *British Journal of Ophthalmology*, ročník 83, č. 8, aug 1999: s. 902–910, doi:10.1136/bjo.83.8.902.
- [22] Staal, J.; Abramoff, M.; Niemeijer, M.; aj.: Ridge based vessel segmentation in color images of the retina. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, ročník 23, č. 4, 2004: s. 501–509.
- [23] Tamura, S.; Okamoto, Y.; Yanashima, K.: Zero-crossing interval correction in tracing eye-fundus blood vessels. *Pattern Recognition*, ročník 21, č. 3, jan 1988: s. 227–233, doi:10.1016/0031-3203(88)90057-x.
- [24] Umbaugh, S.: *Digital image processing and analysis : human and computer vision applications with CVIPtools*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2011, ISBN 978-1-4398-0205-2.

- [25] Walter, T.; Massin, P.; Erginay, A.; aj.: Automatic detection of microaneurysms in color fundus images. *Medical Image Analysis*, ročník 11, č. 6, dec 2007: s. 555–566, doi:10.1016/j.media.2007.05.001.
- [26] Ward, N. P.; Tomliivson, S.; Taylor, C. J.: Image Analysis of Fundus Photographs. *Ophthalmology*, ročník 96, č. 1, jan 1989: s. 80–86, doi:10.1016/s0161-6420(89)32925-3.
- [27] Wiggins, R. L.; Vaughan, K. D.; Friedmann, G. B.: Holography Using a Fundus Camera. *Appl. Opt.*, ročník 11, č. 1, Jan 1972: s. 179–181, doi:10.1364/AO.11.000179.
- [28] Wong, D. W. K.; Liu, J.; Tan, N.-M.; aj.: Automatic detection of the macula in retinal fundus images using seeded mode tracking approach. In *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Institute of Electrical & Electronics Engineers (IEEE), aug 2012, doi:10.1109/embc.2012.6347103.
- [29] Yanoff, M.: *Ophthalmology*. Edinburgh: Mosby Elsevier, 2009, ISBN 978-0-323-04332-8.
- [30] Zhang, B.; Wu, X.; You, J.; aj.: Detection of microaneurysms using multi-scale correlation coefficients. *Pattern Recognition*, ročník 43, č. 6, jun 2010: s. 2237–2248, doi:10.1016/j.patcog.2009.12.017.

Zoznam príloh

1. DVD so zdrojovými súbormi, aplikáciou, výberom obrázkov z testovacích fundus snímok a databázami klasifikovaných nálezov.