

ОЦЕНИВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СОСУДОВ НА ИЗОБРАЖЕНИЯХ ГЛАЗНОГО ДНА В ОБЛАСТИ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

*А.В. Куприянов, Н.Ю. Ильясова, М.А. Ананьин
Институт систем обработки изображений РАН,*

Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королева

Аннотация

В работе предложена технология оценивания диагностических параметров сосудов в области диска зрительного нерва основанная на методе сегментации. Рассчитываются геометрические признаки выделенных областей сосудов и области диска зрительного нерва. Проведены исследования зависимости качества работы алгоритма под воздействием различных видов шумов и искажений на синтезированных и натуральных диагностических изображениях.

Введение

В настоящее время известны многочисленные данные, подтверждающие, что характерные для некоторых офтальмологических заболеваний (например, глаукомы) морфологические изменения глазного дна предшествуют нарушениям зрительных функций [1]. Очевидно, что задачей современной офтальмологии является своевременная высокоинформативная диагностика и мониторинг наиболее распространенных заболеваний. Сейчас уже не вызывает сомнения тот факт, что наибольшую специфичность в диагностике патологий глазного дна имеет состояние диска зрительного нерва (ДЗН) [2].

Научные центры всего мира бьются над задачей автоматизации процесса определения патологий. Например, в США совместными усилиями различных институтов разработан комплекс для автоматического диагностирования диабетической ретинопатии по фотоснимкам глазного дна. Видеокамера VISUCAM с программной системой VISUPAC, комплекс "АТЛАНТ-РЕТИНА" [3], Анализатор глазного дна ЭКСИМЕР-клиник, разработки МНИИ ГБ им. Гельмгольца, ГУ МНТК "Микрохирургия глаза", Кубанской микроциркуляторной медицинской академии для измерения морфологических характеристик глазного дна [4] – все это проекты, позволяющие эффективно и как можно более своевременно выявлять определенные патологии.

Однако ни одна из этих разработок не является оптимальным диагностирующим средством. Комплекс, разработанный в США, распространяется только на определение ретинопатии. Видеокамера VISUCAM с приложением VISUPAC, система "АТЛАНТ-РЕТИНА" и Анализатор глазного дна ЭКСИМЕР-клиник позволяют анализировать только качество снимков глазного дна, а также проводить сравнительный анализ изображений глазного дна, сделанных в разные моменты времени, но не определять патологии. Компьютерный метод количественной оценки пространственного распределения цветности диска зрительного нерва МНИИ ГБ им. Гельмгольца разработан с целью прогнозирования только лишь оптического неврита при рассеянном склерозе.

В связи с этим становится ясно, что необходима разработка узконаправленного комплекса программ

для своевременного определения офтальмологических заболеваний. Врачами офтальмологами Московского государственного медико-стоматологического университета, на базе которого проводились клинические испытания и исследования, перед нами была поставлена задача оценивания диагностических параметров ДЗН. Основными характеристиками сосудистой патологии являются отношение суммарной площади сосудов питающих ДЗН к его площади [5].

В настоящей работе рассматривается информационная технология формирования диагностических параметров области диска зрительного нерва. Задача данной работы состоит в том, чтобы определить область сосудов ДЗН, посчитать ее площадь и найти долю площади области сосудов в площади ДЗН.

1 Построение профиля контура ДЗН

На изображении ДЗН (рис.1) присутствуют два вида объектов, которые нас интересуют, – это контур области ДЗН и сосуды. Контур области ДЗН, в данной работе считается заданным пользователем, представим в виде эллипса, параметры которого известны: (X, Y) – координаты центра, (a, b) – размеры полуосей, φ – угол наклона.

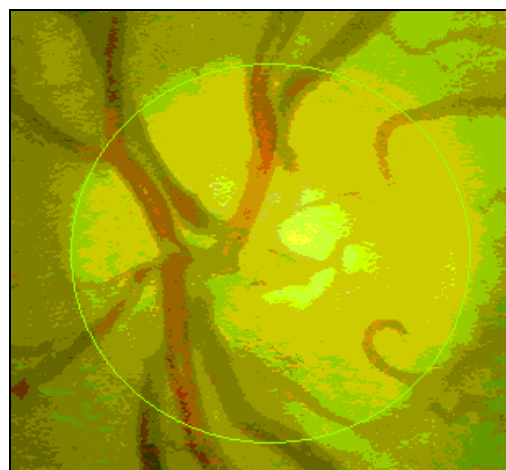


Рис. 1. Область ДЗН с выделенным краем диска

Введем понятие профиля. Профилем P будем называть яркостную развертку вдоль контура области ДЗН. Таким образом, профиль будет представлять собой одномерный массив, каждый эле-

мент которого является значением яркости в соответствующей точке на изображении.

Алгоритм построения профиля контура ДЗН включает в себя следующие этапы.

1) Определение длины профиля контура ДЗН, представляющего собой эллипс.

Параметрическое уравнение эллипса имеет вид: $\{x = a \cos(t); y = b \sin(t)\}$, тогда его длина L будет рассчитываться по следующей формуле:

$$L = 4a \int_0^{\pi/2} \sqrt{1 - \left(1 - \frac{b^2}{a^2}\right) \sin^2(t)} dt.$$

Интеграл в формуле является полным эллиптическим интегралом в нормальной форме Лежандра

$E(k) = \int_0^{\pi/2} \sqrt{1 - k^2 \sin^2(t)} dt = \tilde{E}(k, \pi/2)$ и вычисляется

по следующей схеме:

$$\frac{\pi}{2} E(k) = 1 - \sum_{i=1}^{\infty} \left(\frac{(2n-1)!!}{(2^n)n!} \right)^2 \frac{k^{(2n)}}{2n-1}.$$

В нашем случае $k^2 = 1 - b^2/a^2 = \varepsilon^2$, где ε – эксцентриситет эллипса. [6]

2) Построение профиля P на основе анализа яркостей точек, попавших на контур диска K . Функцию отсчетов яркости профиля можно описать с помощью формулы:

$$I_p(n) = F[I_{im}(x_n, y_n) | (x_n, y_n) \in K],$$

где $n = 1..N$, N – длина профиля, $F[]$ – функция преобразования RGB – составляющих профиля, $I_p(n)$ – значение яркости в текущей точке профиля, $I_{im}(x_n, y_n)$ – значение яркости в (x_n, y_n) точке изображения.

Для описания цифровых изображений используется цветовая система RGB, т.е. палитра представляет собой интенсивности красной, зеленой и синей составляющих. Однако, получив три массива R-, G- и B-составляющих профиля, трудно каким-либо образом определить сосуды (рисунок 2). Поэтому, приведем профиль к цветовой модели Lab.

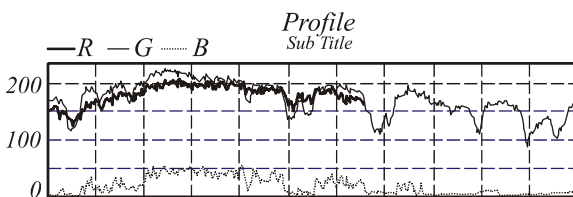


Рис. 2. Профиль в цветовом пространстве RGB

Lab также как и RGB представляет собой трехмерное цветовое пространство. Первый его канал Lightness является каналом яркостей, то есть, по сути – черно-белый вариант изображения. Канал а несет уже цветовую информацию. А именно – контраст цветов изображения между пурпурным цветом (Magenta) и зеленым (Green). Канал b несет информацию о другой паре контрастных цветов – желтом (Yellow) и синем (Blue).

Цветовые каналы в Lab имеют явные связи с цветами RGB. L-, a-, и b- составляющие можно вычислить по следующим формулам [13]:

$$\begin{aligned} L &= 100(Y/Y_0)^{1/3}; \\ a &= 500((X/X_0)^{1/3} - (Y/Y_0)^{1/3}); \\ b &= 200((Y/Y_0)^{1/3} - (Z/Z_0)^{1/3}). \end{aligned}$$

где (X_0, Y_0, Z_0) – белая точка, а

$$[XYZ] = [RGB] \begin{bmatrix} 1,3644 & -0,8958 & -0,4686 \\ -0,5148 & 1,4252 & 0,0896 \\ 0,0052 & -0,0144 & 1,0092 \end{bmatrix}.$$

Профиль, преобразованный в цветовом пространстве Lab, имеет вид, приведенный на рисунке 3.

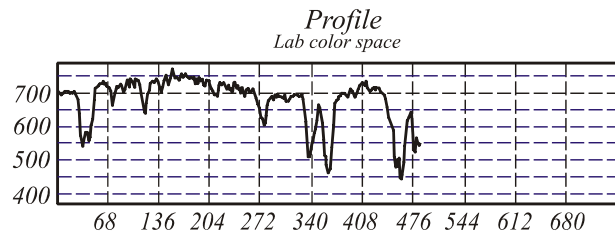


Рис. 3. Профиль в цветовом пространстве Lab

3) Предварительная обработка профиля. Существенной помехой для процесса обнаружения сосудов является наличие шумов. Для подавления шума используется усредняющий фильтр, работа которого сопровождается размытием профиля. Каждый элемент маски равен $1/M$, где M – размер маски [7].

Сглаживание на краях профиля вдоль края ДЗН производится с использованием дополнения соседними отсчетами, учитывая, что край области диска зрительного нерва представляет собой замкнутый контур. На рисунке 4 приведен профиль, обработанный таким фильтром.

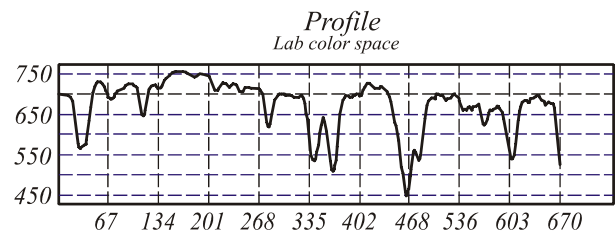


Рис. 4. Фильтрация профиля с маской 9

2 Выделение сосудов диска зрительного нерва

Для выделения областей сосудов зрительного нерва в данной работе рассмотрим метод сегментации [8]. Для его реализации в качестве исходных данных используются значения координат центров сосудов вдоль профиля ДЗН, а также несколько пороговых значений. Алгоритм обнаружения сосудов включает в себя следующие этапы.

1) Нахождение участков минимумов на выделенном профиле ДЗН. Значения минимумов будут использоваться в дальнейшем для непосредственно

го выделения областей сосудов диска зрительного нерва методом сегментации.

Исходными данными алгоритма поиска являются отсчеты профиля, длина профиля (L), размер маски аппроксимации (MA), пороговое значение параметра кривизны (\bar{a}). Результатом поиска будут координаты центров сосудов на профиле. Алгоритм нахождения центров включает в себя: поиск участков минимумов, формирование массивов минимумов, затем отсева ложных минимумов и подробно описан в работах [5,8].

2) Оценивание пороговых значений. В данной работе в качестве порога выбирается значение яркости на границе сосуда с фоном. Для этого используется массив минимумов M и последовательность значений параметра аппроксимирующей параболы $\{a_i\}_{i=1..L}$, поскольку эта последовательность указывает на участки перегибов функции яркости профиля ДЗН.

Значение яркости слева и справа ищется согласно следующему принципу: от каждого центра сосуда двигаемся влево и вправо до тех пор, пока выполняется условие $\{a_i\}_{i=1..L} \leq 0$. Т.е. порог яркости ищется как точка перегиба кривой, где точка перегиба – точка, в которой меняется направление выпуклости кривой.

Тогда $I_L(j_L(i))$, $I_R(j_R(i))$ – значения яркости соответственно слева и справа от центра i -го сосуда, где $j_L(i)$ и $j_R(i)$ – номера отсчета перегиба слева и справа.

В результате экспериментальных исследований было выяснено, что оптимальным вариантом порога яркости является минимальное из значений яркости справа и слева от центра сосуда:

$$I(i) = \min(I_R(i), I_L(i)).$$

При использовании других вариантов, например, $I(i) = \max(I_R(i), I_L(i))$, $I(i) = (I_R(i) + I_L(i))/2$ в процессе подсчета совокупной площади сосудов имеем большое количество ложных отсчетов, принадлежащих области фона.

В работе рассматривался и другой метод оценки порога. В качестве порога выбирался диапазон яркости по гистограмме профиля, соответствующий сосуду вдоль контура диска зрительного нерва. Однако такой метод оказался менее эффективным, поскольку на данном этапе не представляется возможным адаптивно в автоматическом режиме определять диапазон яркости, и диапазон яркости сосуда выбирается вручную по изображению гистограммы.

3) Локализация сосудов в области ДЗН методом сегментации. Исходные данные: параметры контура – координаты центра (X, Y) , размеры полуосей (a, b) , угол наклона φ , массив минимумов M , значения порогов яркостей $I(i)_{i=1..L}$, где i -ый отсчет соответствует минимуму в массиве M .

Для каждого центра предполагаемого сосуда продельваем следующие шаги:

3.1) Определяется значение яркости минимума $I(m, n)$ в новой области D . Обнуляется значение соответствующего минимума в массиве минимумов M .

3.2) Анализируются восемь ближайших отсчетов для рассматриваемой точки (m, n) : $(m-1, n-1)$, $(m-1, n)$, $(m-1, n+1)$, $(m, n+1)$, $(m+1, n+1)$, $(m+1, n)$, $(m+1, n-1)$, $(m, n-1)$. Для каждого отсчета производятся следующие шаги (далее для простоты отсчеты будут обозначаться (m, n)):

3.3) Проверяется принадлежность отсчета области ДЗН. Для этого, используя уравнение эллипса (модель контура ДЗН), легко проверить неравенство:

$$\frac{((m-X)\cos(\varphi)+(n-Y)\sin(\varphi))^2}{a^2} + \frac{((n-Y)\cos(\varphi)-(m-X)\sin(\varphi))^2}{b^2} \leq 1$$

Если отсчет принадлежит области ДЗН, переходим к следующему шагу, если не принадлежит, то возвращаемся к предыдущему шагу для другого отсчета.

3.4) Проверяется принадлежность отсчета какой-либо области D_k . Если отсчет уже принадлежит какой-либо из существующих областей D_k (k – количество найденных областей), возвращаемся к шагу 3.3 для следующего отсчета. Если отсчет еще не принадлежит никакой из найденных областей, переходим к следующему шагу.

3.5) Проверяется условие $I(m, n) < I(i)$, где $I(i)$ – порог яркости соответствующего минимума. Если условие выполняется, то переходим к следующему шагу, если не выполняется, то возвращаемся к шагу 3.3 для следующего отсчета.

3.6) Отсчет (m, n) добавляется к области D .

3.7) Проверяется соответствие отсчета отсчетам из массива минимумов M . Если отсчет является одним из минимумов, обнуляется значение соответствующего минимума в массиве M . Переходим к шагу 3.2 для восьми ближайших точек рассматриваемого отсчета.

Рекурсивный алгоритм завершается после проверки всех центров предполагаемых сосудов.

Таким образом, мы получим несколько областей, представляющих собой сосуды. Некоторые области могут соответствовать одному и тому же сосуду. Поэтому, в алгоритме дополнительно осуществляется проверка на принадлежность различных областей одной, а также их объединение.

Результатом обработки является количество областей k , а также количество отсчетов каждой области S_k – площадь (рис.5).

4) Совокупная площадь сосудов в области диска зрительного нерва вычисляется по следующей фор-

муле: $S = \sum_{i=0}^k S_i$, где S – суммарная площадь сосудов, k – количество найденных сосудов, S_i – площадь i -го сосуда.

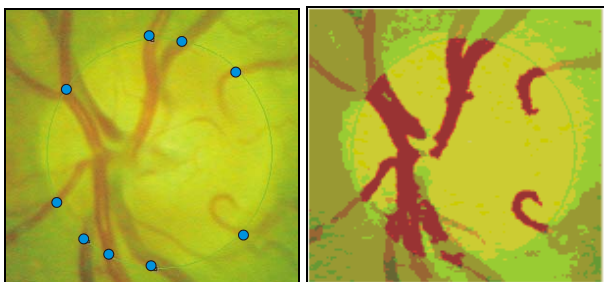


Рис. 5. Выделение сосудов в области ДЗН

Расчет относительной площади сосудов производится следующим образом: $\Delta = \frac{S}{S_{ДЗН}}$, где Δ – значение относительной площади, S – совокупная площадь сосудов, $S_{ДЗН}$ – площадь области ДЗН.

Площадь области ДЗН рассчитывается, как площадь эллипса с полуосями a , b $S_{ДЗН} = \pi ab$

3 Экспериментальные исследования

Исследование разработанной технологии проводилось на тестовых и натуральных изображениях. По причине отсутствия информации о совокупной площади сосудов в области диска зрительного нерва на натуральных изображениях, при проведении экспериментов использовались тестовые изображения, имитирующие область ДЗН глазного дна.

В ходе исследования анализировалось влияние параметров алгоритма на ошибку обнаружения сосудов и ошибку определения их совокупной площади в области ДЗН. Таким образом, были сделаны выводы об оптимальных значениях параметров Разработанных методов и алгоритмов.

Ошибку определения относительной площади сосудов в области ДЗН будем оценивать на основе среднеквадратического отклонения.

Пусть $y(n)$ – значение исходной площади сосудов (вычисляется на этапе моделирования). Полученное в результате работы алгоритма значение $\tilde{y}(n)$ будем называть оценкой исходной величины $y(n)$.

Квадратичную ошибку оценивания определим по следующей формуле:

$$\varepsilon^2(n) = \left(\frac{\tilde{y}(n) - y(n)}{y(n)} \right)^2 \cdot 100\%,$$

а среднеквадратическое отклонение:

$$\bar{\varepsilon}^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \left(\frac{\tilde{y}(n) - y(n)}{y(n)} \right)^2 \cdot 100\%.$$

Исследования тестовых изображений проводились на устойчивость разработанной технологии к

шумовым искажениям. Для этого на синтезированное изображение диска зрительного нерва наносился аддитивный шум с различной дисперсией, все прочие параметры оставались неизменными.

В процессе эксперимента исследовалось 10 моделей изображений с различными тестовыми характеристиками. Для каждой модели генерировалось 250 изображений, по 10 для каждого значения дисперсии шума. Примеры синтезированных изображений приведены на рисунке 6.

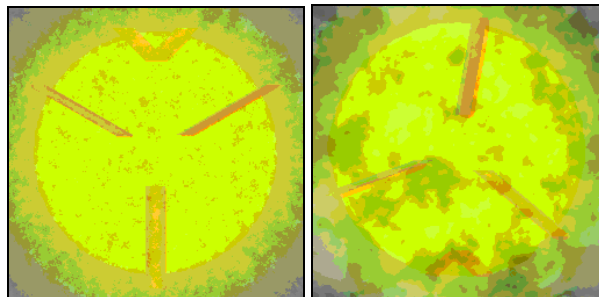


Рис. 6. Синтезированные изображения ДЗН

Исследуем, как зависит относительная площадь сосудов в области ДЗН от шумовых искажений. Проанализируем зависимость площади сосудов и квадратичной ошибки от роста отношения сигнал/шум.

Результаты эксперимента представлены на рисунке 7.

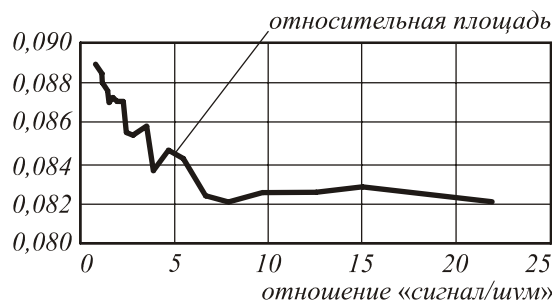


Рис. 7. Зависимость относительной площади сосудов от шумовых искажений

Из результатов исследований следует, что с увеличением шумовых искажений растет и ошибка определения оценивания относительной площади. Для исследуемого изображения итоговая СКО равна 21,38%.

Влияние отношения сигнал/шум на СКО относительной площади представлено на рисунке 8.

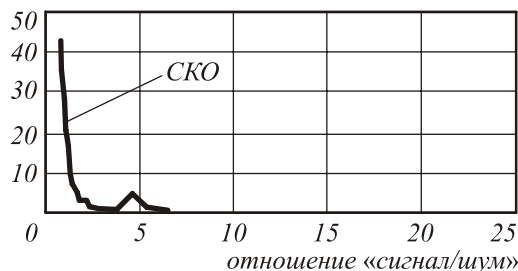


Рис. 8. Зависимость СКО от шумовых искажений

Часть исследований проводилась и на натуральных изображениях. Однако, в связи с невозможностью оценивания площади сосудов, визуально анализировалось ошибка определения количества сосудов. В качестве параметров, влияющих на ошибку, рассматривались размер маски сглаживания профиля контура диска зрительного нерва M , размер маски аппроксимирующих парабол MA и значение порога кривизны парабол \bar{a} . В результате сделаны следующие выводы:

1. Оптимальные значения параметров алгоритма: размер масок сглаживания и аппроксимации 9, 11, 13, порог параметра кривизны варьируется от 0,6 до 0,84.

2. Алгоритм устойчив к шумовым искажениям при значении отношения сигнал/шум превышающем 2,5.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что с увеличением маски сглаживания профиля контура ДЗН число ложных сосудов уменьшается, однако, при слишком больших значениях этого параметра наблюдается рост числа пропущенных сосудов. С увеличением маски аппроксимации общее число найденных сосудов вдоль контура ДЗН и число окончательно найденных сосудов близится к правильному значению. С увеличением порога параметра кривизны число найденных сосудов вдоль контура ДЗН уменьшается, а число окончательно найденных сосудов стремится к правильному значению.

Следует учитывать, что все три параметра являются взаимозависимыми, например, при увеличении маски сглаживания, параметры кривизны в каждой точке профиля уменьшаются.

Заключение

В работе предложена технология оценивания диагностических параметров сосудов в области диска зрительного нерва основанная на методе сегментации. Проведены исследования зависимости качества работы алгоритма при воздействии различных видов шумов и искажений на синтезированных и натуральных диагностических изображениях.

Экспериментальные исследования проводились методом имитационного моделирования тестовых изображений и путем тестирования на натуральных изображениях, а также на натуральных изображениях с наложением шума.

Анализ проведенных экспериментальных исследований свидетельствует о том, что разработанные алгоритмы могут применяться для диагностики глазных заболеваний по изображению глазного дна, содержащему диск зрительного нерва и для дальнейшей разработки программ комплекса обработки и анализа изображений.

Одним из достоинств работы можно назвать сокращение затрат времени на анализ изображения глазного дна, повышение точности диагностики заболеваний, а также расширение возможностей исследования глазных патологий.

Разработанные методы и алгоритмы оценивания геометрических параметров области ДЗН легли в основу компьютерной системы оценивания биомеханических характеристик для цифрового анализа изображений глазного дна [9]. Использование этой системы позволяет получать объективные количественные результаты и расширяет возможности существующих медицинских методик.

Благодарность

Работа выполнена при поддержке российско-американской программы «Фундаментальные исследования и высшее образование» (BRHE) и программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» и гранта РФФИ № 06-07-08006-офи.

Литература

1. Jomier J., Wallace D.K., Aylward, S.R. Quantification of Retinopathy of Prematurity via Vessel Segmentation // Proceedings of MICCAI 2003, LNCS 2879 620-626.
2. Osareh A., Mirmehdi M., Thomas B., Markham R.: Classification and Localisation of Diabetic-Related Eye Disease. // ECCV 2002, LNCS 2353 502-516.
3. Компьютерный офтальмологический комплекс «АТЛАНТ – RETINA». Автоматизированная система обработки изображений «АТЛАНТ – БИОПСИЯ»/ Никитаев В.Г., Проничев А.Н., Погорелов А.К., Бердникович Е.Ю. (www.eyenews.ru)
4. Оценка микроциркуляторных нарушений методом видеомикроскопии/ Петровский А.Н., Вчерашнюк С.П., Каде М.А., Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар (www.medlinks.ru)
5. Оценивание геометрических параметров области диска зрительного нерва на изображениях глазного дна / Куприянов А.В., Ильясова Н.Ю., Ананьин М.А., Малафеев А.М., Устинов А.В. Институт систем обработки изображений РАН // Компьютерная оптика – 2006. – №28 – С. 221 – 228.
6. Численные методы анализа. Приближение функций, дифференциальные и интегральные уравнения / Б.П. Демидович, И.А. Марон, Э.З. Шувалова. – М.: 1970. – 720 с.
7. Методы компьютерной обработки изображений / Под ред. В.А. Сойфера. – М.: Физматлит, 2001. – 784 с.
8. Разработка методов выделения аномальных структур на изображении глазного дна / Н.Ю. Ильясова, И.Н. Адаменко, А.В. Куприянов, А.В. Устинов, М.А. Ананьин, В.В. Ятульчик // Компьютерная оптика. – 2003. – №25 – С. 202 – 209.
9. Piyasova, N.Yu., Ustinov A.V., Baranov V.G.: An Expert Computer System for Diagnosing Eye Diseases from Retina Images. Optical Memory and Neural Networks, 2000. Vol. 9. No. 2 P. 133-145.

Evaluation of diagnostic parameters of retinal vessels in fundus images in the area of the optic nerve head

A.V. Kupriyanov^{1,2}, N.Y. Ilyasova^{1,2}, M.A. Ananiin^{1,2}

¹Image Processing Systems Institute of the RAS,

²Samara State Aerospace University (SSAU)

Abstract

The paper proposes a technology for evaluating diagnostic parameters of blood vessels in the area of the optic nerve disc based on the segmentation method. The geometric characteristics of the selected areas of blood vessels and the area of the optic nerve head are calculated. The dependence of the algorithm efficiency was studied under the influence of various types of noise and distortions on the synthesized and full-scale diagnostic images.

Keywords: diagnostic of blood vessels, segmentation method, area of the optic nerve head are, full-scale diagnostic images

Citation: Kupriyanov AV, Ilyasova NY, Ananiin MA. Evaluation of Diagnostic Parameters of Retinal Vessels in Fundus Images in the Area of the Optic Nerve Head. *Computer Optics* 2006; 29: 141-145.

Acknowledgements: This work was supported by the Russian-American program "Fundamental Research and Higher Education" (BRHE) and the program of the Presidium of the Russian Academy of Sciences "Fundamental Sciences for Medicine" and the RFBR grant No. 06-07-08006-ofi.

References

- [1] Jomier J, Wallace DK, Aylward SR. Quantification of retinopathy of prematurity via vessel segmentation. In Book: Ellis RE, Peters TM, eds. *Medical image computing and computer-assisted intervention – MICCAI 2003*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2003: 620-626. DOI: 10.1007/978-3-540-39903-2_76.
- [2] Osareh A, Mirmehdi M, Thomas B, Markham R. Classification and localisation of diabetic-related eye disease. In Book: Heyden A, Sparr G, Nielsen M, Johansen P, eds. *Computer vision – ECCV 2002*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002: 502-516. DOI: 10.1007/3-540-47979-1_34.
- [3] Nikitaev VG, Pronichev AN, Pogorelov AK, Berdnikovich EYu. Computer ophthalmological complex «ATLANT–RETINA». Automated image processing system «ATLANT–BIOPSIYA» [In Russian]. Source: www.eyenews.ru.
- [4] Petrovskii AN, Vcherashnuk SP, Kade MA. Evaluation of microcirculatory disorders by the method of video microscopy [In Russian]. *Angiology and Vascular Surgery* 2004; 10(3): 71-72.
- [5] Kupriyanov AV, Ilyasova NYu, Ananjin MA, Malafeev AM, Ustinov AV. Evaluation of the geometric parameters of the optic nerve head in the fundus images [In Russian]. *Computer Optics* 2005; 28: 221-228.
- [6] Demidovich BP, Maron IA, Shuvalova EŽ. Numerical methods in analysis: Approximation of functions, differential and integral equations [In Russian]. Moscow: "Mir" Publisher; 1970.
- [7] Soifer VA, ed. *Methods for computer design of diffractive optical elements*. New York: John Willey & Sons Inc; 2002. ISBN: 978-0-471-09533-0.
- [8] Ilyasova NYu, Adamenko IN, Kupriyanov AV, Ustinov AV, Ananjin MA, Yatulchik VV. Development of methods for isolating anomalous structures in the fundus image [In Russian]. *Computer Optics* 2003; 25: 202-209.
- [9] Ilyasova NYu, Ustinov AV, Baranov VG. An expert computer system for diagnosing eye diseases from retina images. *Optical Memory and Neural Networks* 2000; 9(2): 133-145.