

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

МЕТОДЫ ЦИФРОВОГО АНАЛИЗА СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ильясова Н.Ю.

Институт систем обработки изображений РАН,
Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королёва
(национальный исследовательский университет)

Аннотация

В статье представлен обзор основных подходов к цифровому анализу изображений сосудистых систем человека. Выделены основные этапы обработки диагностических изображений, проведён анализ различных подходов к выделению и количественному оцениванию морфологических признаков сосудов.

Ключевые слова: сосудистая система человека, обработка изображений.

Введение

Компьютерный анализ изображений стал основным инструментом медицинских диагностических систем, позволяющих существенно повысить качество диагностики. Современная медицина является одной из самых высокотехнологичных отраслей, важнейшей задачей которой является разработка новых эффективных методик ранней диагностики различных патологий. Несколько последних десятилетий характеризуются значительным прорывом в области технической оснащённости медицины. В настоящее время практически все методы обследования в офтальмологии, кардиологии и др. областях медицины компьютеризированы.

Что касается офтальмологии, с появлением цифровых фундус-камер, а затем лазерных сканирующих офтальмоскопов изображение глазного дна можно получить и распечатать в считанные секунды. Цифровые фотографии сетчатки обширно используются в масштабных исследованиях, направленных на выявление глаукомы, диабетической ретинопатии, возрастной дегенерации макулы и кардиососудистых заболеваний. Изображение глазного дна человека хранит в себе информацию о сосудистых, офтальмологических и даже системных заболеваниях, таких как диабет, гипертония, артериосклероз. Помимо использования в крупных программах мониторинга, цифровой анализ изображений сосудистой системы способен помочь в оценке степени тяжести диабетической ретинопатии [1], возрастной ретинопатии [2], ретинопатии недоношенных [3]; обнаружении фовеальной аваскулярной области [4], сужения артериол [5]; измерении диаметра в рамках диагностики гипертонии [6], для определения связей между извитостью сосудов и гипертонической ретинопатией [7], раннего обнаружения таких заболеваний, как дистрофия зрительного нерва, отслоение сетчатки. Анализ взаимосвязей между изменениями характеристик сосудов и различными заболеваниями способствует своевременному выявлению и лечению заболеваний ещё на ранних стадиях. Автоматизированный анализ также находит применение в компьютерной лазерной хирургии и биометрической идентификации [8].

С развитием биомедицинской информатики, систем анализа и обработки изображений стали появляться полуавтоматические, а позже и полностью автоматизированные компьютерные системы распознавания и количественного анализа микрососудистых изменений.

Создание методики цифрового анализа сосудистых систем (СС) невозможно без решения ряда задач: распознавание сосудов на цифровых изображениях, выбор методологии анализа сосудов и математической модели сосудистого русла для последующих расчётов, определение нормативных значений для диагностических параметров.

Распознавание сосудов и определение их морфологических признаков – ключевые этапы автоматизированных методик диагностического анализа СС, поскольку от точности выделения и измерения её элементов зависят результаты диагностики.

1. Обзор методов цифрового анализа СС

Выделение сосудов и оценка их морфологических признаков, таких как ширина, длина, извилистость, углы ветвления и др., на сегодняшний день активно используется для диагностики, мониторинга, лечения и оценки различных кардио-сосудистых, офтальмологических и др. заболеваний. Ручная обработка и анализ диагностических изображений (сегментация кровеносных сосудов, измерение их ширины и извилистости сосудов) – это долгая и утомительная задача, которая требует также подготовки и мастерства [9]. Специалисты учатся отличать повреждения СС от внешнего вида СС без патологий. Кроме того, при подобном роде анализа всегда присутствует субъективный фактор, что часто приводит к различиям в диагнозах, поставленных врачами.

Не удивительно, что с ростом числа больных и необходимостью поиска путей повышения качества мониторинга СС на протяжении последних 20 лет были приложены значительные усилия для разработки компьютерных технологий, способных обнаруживать изменения СС. Медицинское сообщество соглашается, что автоматическая количественная оценка СС является первым шагом в развитии компьютерных систем диагностики заболеваний [9]. Было оуб-

ликовано большое количество алгоритмов и методов цифрового анализа СС человека.

Анализ изображений сосудистых систем на предмет выявления патологий сводится к задаче распознавания образов. Процесс обнаружения множества образов и их взаимосвязи на изображениях сосудов связан с рядом операций или этапов, с использованием методов обработки низкокачественных изображений, позволяющих перейти к более сложному анализу. Цифровые изображения сосудов обрабатываются с применением последовательности алгоритмов, которая может состоять из одного или более шагов предварительной обработки, предшествующих этапам сегментации изображения, оценки признаков и классификации. Предварительная обработка может быть использована для выравнивания яркости изображения, коррекции неоднородностей, подавления шума или устранения искажений. Сегментация разбивает изображение на фрагменты, содержащие отдельные объекты, к примеру, кровеносные сосуды, корень зрительного нерва или злокачественные повреждения. В процессе вычисления признаков оценивается численная информация об отдельных объектах, полученных с помощью сегментации. Вычисленные признаки могут быть использованы для классификации объектов в соответствии с заранее определёнными критериями, такими как размер, структура или цвет.

В 2003 году Sharp в своём отчёте для NHS (Health Technology Assessment) опубликовал обзор технологий работы с цифровыми изображениями в области диабетической ретинопатии, который был завершён в 1998 году. По словам авторов, их первоначальной целью было проведение численного анализа различных технологий работы с цифровыми диагностическими изображениями. В работе [10] отмечается, что им не удалось сделать этого, так как цифровые технологии находились только на ранней стадии своего развития в этой области. Первые обзоры алгоритмов выделения сосудоподобных структур на медицинских изображениях можно увидеть в работах [11, 12]. К примеру, Kirbas и Quek [13] представили сравнительный обзор методов и алгоритмов выделения сосудов и продолговатых объектов как на двумерных, так и на трёхмерных медицинских изображениях, применяемых в различных задачах. Краткий обзор алгоритмов сегментации и регистрации сетчатки представлен Mabrouk et al. [14], который ограничил обсуждение задачами выделения границ и центральных линий сосудов. В последних исследованиях [10,15] обсуждаются алгоритмы автоматического диагностирования диабетической ретинопатии на изображениях сетчатки. Обзор [10] является уникальным в том плане, что он представил анализ и категоризацию литературы, связанной с технологиями цифровой обработки изображений в области диабетической ретинопатии (ДР), опубликованной в период с 1998 по 2008 год, и сфокусировался на алгоритмах и методах сегментации на двумерных цветных изображениях сетчатки, полученных с помощью фундус-камер. Этот обзор является пока лучшим из известных по диабетической ретинопатии. В

статье сделан акцент только на ДР и включён анализ таких признаков ДР, как микроаневризмы, мелкие точечные кровоизлияния, кровяные пятна, липидные экссудаты и ватообразные пятна, которые по сути являются микроинфарктами нервного волокна.

В [9] представлен обзор алгоритмов, главным образом сосредоточенных на выделении сосудов на двумерных, цветных изображениях сетчатки, полученных с помощью фундус-камер либо флуоресцентной ангиографии, за период с 1995 до 2010 года, и акцент сделан только на исследованиях, связанных с сегментацией сосудов сетчатки.

В этой статье представлена классификация основных этапов цифрового анализа СС в задачах диагностики сосудистой патологии, классификация и обзор методов и алгоритмов, используемых исследователями для выделения сосудов и оценивания их морфологических характеристик. Работы, включенные в обзор, исследовались на наличие новых компьютерных алгоритмов для обнаружения признаков сосудистой патологии. Для статистического анализа в качестве вторичного источника использовался список литературы найденных статей. При анализе статей проводилась их категоризация в соответствии с принадлежностью к различным этапам обработки диагностического изображения СС. В обзоре было рассмотрено 216 статей и включён анализ 312 вторичных источников [9, 10]. Было выделено 7 основных этапов анализа ключевых особенностей сосудов: доказательная медицина (А), предварительная обработка (Б); локализация и сегментация диска зрительного нерва (В); сегментация сосудов (Г); трассировка сосудов (Д), оценка диаметров (Е), оценка диагностических признаков (Ж). В таблице 1 приведён список статей, относящихся к представленным в обзоре этапам А-Ж полностью или частично. На рис. 1 показано количество статей, относящихся к каждому шагу из последовательности (А-Ж).



Рис 1. Распределение статей по этапам работы с изображением сосудов: доказательная медицина (Этап А), предварительная обработка (Этап Б); обработка ДЗН (Этап В); сегментация сосудов (Этап Г); трассировка сосудов (Этап Д), оценка диаметров (Этап Е), оценка диагностических признаков (Этап Ж)

Наибольшее количество публикаций (175 статей) связано с сегментацией СС. С оценкой диагностических признаков (этап Ж) связано наименьшее количество статей. Проблема предварительной обработки изображений затрагивается в 31 публикации. На рис. 2 показано, какое количество статей связано с тем или

ным методом предварительной обработки. Методы нормализации цвета рассматриваются в 11 статьях, что составляет 35,5%. Локальному улучшению контраста посвящено 22,6 % статей от общего числа найденных публикаций, а методам выравнивания освещённости – 26% статей.

Таблица 1. Список статей, представленных в обзоре в каждом из этапов А-Ж полностью или частично

<p>А. Доказательная медицина C.S.Cheung [3], A.Haddouche [4], E.Grisan [5], S.Gangaputra [20], R.Gelman[21], A.Stanton [22], N.Chapman [23], T.Y.Wong, T.Y.[24], B.R.McClintic[25], M.Goldbaum[27], Qin Li[28], R.Pai [29], S.M.Abramoff [30], E.J.Sussman [33], D.Klonoff [34], G.Bresnick [35], C.P.Wilkinson [36], G.M.Hutchins [37], R.G.Miller [38], S.C.Ugurbas [39], C.Wilson [40], D.H.Ghodsra [41], A.B.Терещенко [42], H.A.Mintz-Hittner [43], L.Grunwald [45], D.N.Shah [46], K.Wallace [47], T.Y.Wong [146], H.Hanssen [160], E.Bullitt [193], M.B.Sasongko [197], C.Y.Cheung [189], D.A.Mosher [162], H.Leung [198], Y.P.Liu [145], A.R.Sharret [169], C.Swanson [181], L.A.King [150], M.K.Ikram [147], B.Kimball [188], O. Brinchmann-Hansen [152], S.M.Rassam[151].</p> <p>Б. Предварительная обработка R.J. Winder [10].</p> <p>В. Локализация и сегментация оптического диска (ДЗН) K.Akita [16], M.Goldbaum[27], C.Muramatsu [170], B.Kochner[77], M.R.K.Mookiaha [64], J.Xu[116], Y.Huang[143], H.K.Hsiao[117], A.Hoover[49].</p> <p>Г. Сегментация сосудистой системы T.Teng [1], C.Heneghan[2], M.Foracchia[7], K.Akita [16], B.D.Thackray[17], J.J.Staal[19], S.Chaudhuri [26], S.M.Abramoff [30], M.Ni58meijer [31], J.Souares[32], D.A.Adjeroh[48], A.Hoover[49], V.R Newey[50], J.Jan[51], G.G.Kheng [52], M.I.Iqbal [53], D.Marin[54], S.Gregory[55], T.Beck[56], C.Sinthanayothin [57], M.Niemeijer [58], S.V.Ablameyko[59], R.Rangayyan [60], Z.Q. Liu [61], J.H.Deemter [62], E.Ricci [63], M.R.K.Mookiaha[64], L.Xu[65], A.Osareh [66], M.E.Martinez-Perez[67,68], S.A.Salem [70], G.B.Kande [71], F. Villalobos-Castaldi [72], J. Ng[73], A.P.Condurache [74], M.Adel[75], Y.Xinge[76], B.Kochner[77], L.Sukkaew [78], C.Yao [79], Cinsdikici, M.G.[80], P.Bankhead [81], L.Gang[82], M.Al-Rawi [83], B.Zhang [84], F.Zana [85,86], G.Ayala [87], M.S.Miri [88], D.Calvo [89], M.M.Fraz [90], B.Bouraoui [91], Y.Yang [92], K.Sun [93], A.B.Насонов[94], A.M.Mendonca [95], Qin Li [96], U.T.V.Nguyen [97], E.Moghimirad [98], G.Läthén [99], A.F.Frangi [100], O.Wink[101], M.Sofka [102], A.Anzalone [103], A.Biesdorf [104], H.Narasimha-Iyer [108], G.Xiaohong [111], T.Zhu [113], P.Kovesi [114], A.Osareh [115], J.Xu[116], H.K.Hsiao[118], B.Al-Diri[120,121], X.Jiang [123], C.S.Tong [125], B.Y. Lam [126], G.S.Ramlugun [127], M.Vlachos [140], A.Fathi [157], A.Hunter [200].</p> <p>Д. Трассировка сосудов M.Patasius[130], A.Can[107], B.Bouraoui [91], Y.Yin[142], P.H.Gregson [199], F.Zana[85], Y.A.Tolias[69], G.Xiaohong[111], W.A.Barrett[138], K.K.Delibasis[139], T.Lalonde[141].</p> <p>Е. Оценка диаметров J.Lowell [6], N.Chapman [23], X.W.Gao[144,153], F.Zana[86,85], L.Gang[82], L.Pedersen[154], K.K.Delibasis[139], V.R Newey[50], M.E.Martinez-Perez[67,68], W.Vilser[158], R.S.Newsom[148], S.M.B.Rassam[151], J.A.Tyrrell[159], K.A.Vermeer[105], V.Mahadevan[106], L.Wang[109], B.S.Y.Lam[112], H.Narasimha-Iyer[110], L.Espona[119], B.Al-Diri[121], Y.Zhang[124], G.Xiaohong[111].</p> <p>Ж. Оценка признаков M.Foracchia[7], N.Chapman[175], X.W.Gao[153], A.Biesdorf [104], M.J.Johnson[177], G.Dougherty[176], W.E. Hart[179], C.Muramatsu[163], Z.Martin Rodriguez[190], C.Y.Cheung[189], M.Saez[161], A.Mosher[162], Y.P.Liu[145], P.H.Gregson [199], J.Jomier[44], A.B.Терещенко [42], A.Stanton[22], S.M.Rassam[151], C.Swanson [181], M.B.Sasongko [197], K.V.Chandrinis[195], W.Lotmar [183], D.Bracher[184], J.A.Kylstra[196], A.Kaupp [192], J.J.Capowski [180], A.M.Brinkman [185], B.Kimball [188], O.Smedby [186,187], M.D.Knudtson [164], L.Tramontan [165], H.S.Nam [166], M.Niemeijer [167], O. Brinchmann-Hansen[152].</p>
--

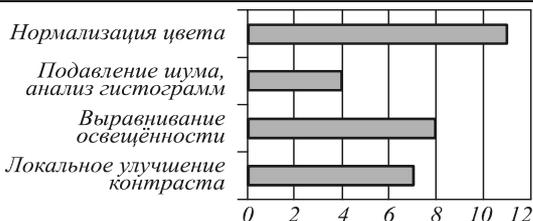


Рис. 2. Частота использования различных методик предварительной обработки

Проблема цифрового анализа сосудов диска зрительного нерва (ДЗН) затрагивается в 60 публикациях. Рис. 3 демонстрирует, что наибольшее количество статей посвящено задаче локализации ДЗН и меньшее – алгоритмам оценки признаков ДЗН для диагностики патологий (они составляют всего 12%).

2. Классификация методов выделения сосудов

Для выделения сосудов используется два основных подхода – сегментация сосудов, позволяющая

выделить всё дерево сосудов за один этап обработки, и отслеживание сосудов – пошаговая трассировка сосудов. Сегментация сосудов имеет дальнейшее разделение на подкатегории.

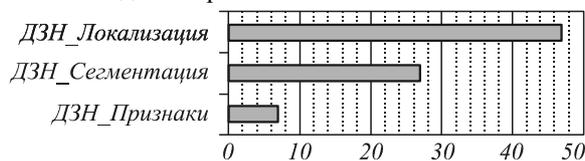


Рис. 3. Распределение статей по этапам работы с изображением ДЗН: локализация ДЗН, сегментация сосудов ДЗН, оценка диагностических признаков ДЗН

В литературе алгоритмы выделения сосудоподобных объектов на медицинских изображениях обычно разделяют на следующие классы: алгоритмы на основе выделения границ объекта; алгоритмы разрастания областей; методы распознавания шаблонов; методы, основанные на моделях; с использованием нейронных сетей; алгоритмы на основе отслеживания объек-

тов [9, 10]. Совокупность алгоритмов выделения сосудов представим следующими шестью категориями:

- классификация отсчётов изображения (без обучения, с обучением);
- согласованная фильтрация;
- математическая морфология;
- мультимасштабные подходы;
- подходы, основанные на моделях;
- прослеживание и трассировка сосудов.

Некоторые из этих категорий получили дальнейшее разделение на подкатегории.

В общей сложности из всех рассмотренных статей проблема выделения сосудов посвящено 218, в которые входят методы сегментации и трассировки. Рис. 4 показывает частоту использования в статьях каждого из подходов и долю в общем количестве статей, посвящённых выделению сосудов.



Рис. 4. Частота использования в статьях различных методов выделения сосудов

Рис. 4 демонстрирует, что среди подходов к выделению сосудов преобладают три метода: 25% из рассмотренных статей использовали методики трассировки сосудов, другие 22,9% и 23,4% используют подходы на основе согласованной фильтрации и методы классификации пикселей с участием пользователя (с обучением), из которых методы с использованием нейронных сетей составляют 32%. Примерно в 17% статей применяются мультимасштабные подходы, морфологический анализ – 15%, методы на основе моделей – 17% и 6,4% используют автоматизированные алгоритмы распознавания без обучения.

Впервые компьютерная обработка изображений сосудов применялась в 1982 году [16], а первая статья по выделению сосудов опубликована Thackray et al. [17] в 1982 году. Среди 410 статей (без доказательной медицины) 115 было опубликовано в период до 2000 года. Распределение статей по годам публикации приведено на рис. 5. Было 18 публикаций в 2000 году, затем 31 в 2001 году, 19 и 24 в 2002 и 2003 годах соответственно. Количество статей увеличилось до 27 в 2004 году, заметно снизилось до 17 в 2005 году, 19 в 2006 году и 14

в 2009 году, а затем возросло до 34 к октябрю 2010 года, и было заметное снижение в 2011 году до 21. За период 2012–середина 2013 года найдено 26 публикаций.

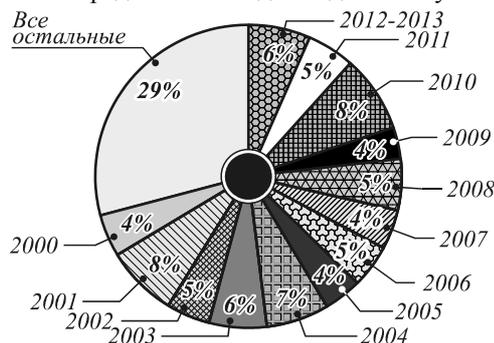


Рис. 5. Распределение статей по годам

На рис. 6 также представлено распределение статей по годам и этапам анализа изображений сосудов (этап А-Ж), показывающее вклад исследований по годам в каждый этап обработки изображений сосудов.

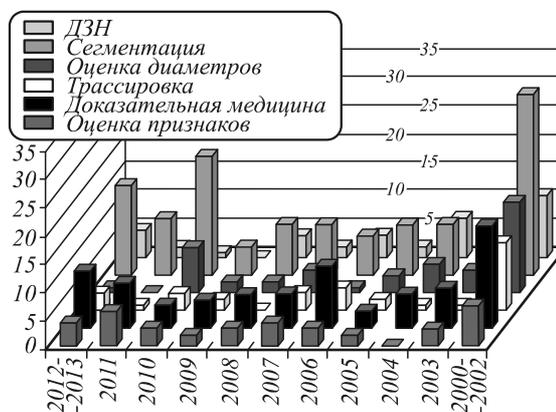


Рис. 6. Распределение статей по годам и этапам анализа изображений сосудов

Таким образом, методики, описанные в статьях, разбивались на категории в соответствии с принадлежностью одному из этапов анализа изображений:

- А. Доказательная медицина.
- Б. Предварительная обработка.
 - (1) Устранение неравномерности освещения.
 - (2) Выравнивание цвета.
 - (3) Повышение контраста.
- В. Обработка изображений ДЗН.
 - (1) Локализация оптического диска.
 - (2) Сегментация оптического диска.
 - (3) Оценка параметров оптического диска.
- Г. Сегментация сосудистой системы.
 - (1) Классификация отсчётов изображения (без обучения, с обучением).
 - (2) Согласованная фильтрация.
 - (3) Математическая морфология.
 - (4) Мультимасштабные подходы.
 - (5) Подходы, основанные на моделях.
- Д. Прослеживание и трассировка сосудов.
- Е. Оценка диаметров.
- Ж. Оценка диагностических признаков.

3. Доказательная медицина (А)

Было рассмотрено 118 статей, посвящённых доказательной медицине, что составляет от общего числа статей, посвящённых анализу изображений СС, 21% и показывает большой интерес врачей к этой области исследования. В статьях данной категории доказывается, что выделение сосудов и оценка их морфологических признаков, таких как длина, ширина, извилистость, углы ветвления и др., может применяться для диагностики, мониторинга, лечения и оценки различных кардиососудистых, офтальмологических заболеваний, таких как диабет, гипертония, артериосклероз и неоваскуляризация сосудистой оболочки и др. [18]. Также демонстрируются разнообразные исследования в этой области. Авторами активно используются численные измерения СС в качестве вспомогательных инструментов для исследования связи между изменением структуры сосудов и различными заболеваниями.

В работах показано, что автоматизированное выделение и цифровой анализ СС способны помочь в реализации систем мониторинга диабетической ретинопатии [1, 19, 20], старческой ретинопатии в [1, 21]. Повреждения проявляются при гипертонии у людей пожилого возраста, а также у людей, обладавших малым весом при рождении. Согласно исследованиям [22, 23] оба эти фактора связаны с частой заболеваемостью и даже смертностью от кардиососудистых заболеваний. В работах [24, 25] показана связь между изменениями в сосудистой системе и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Первый проект по автоматизации диагностики с использованием изображений сетчатки STARE (STructured Analysis of the REtina) был начат в 1975 году в США доктором Michael Goldbaum и его исследовательской командой [26]. Они создали базу данных медицинских изображений под названием STARE и проделали много важной работы в области автоматизации диагностики. В 1989 году они спроектировали согласованный фильтр, также известный как North filter, для сегментации сосудов [26], и на сегодняшний день он остаётся самым надёжным детектором сосудов. В 1996 году они опубликовали обзор [27], в котором собрали результаты большинства исследований, существовавших на тот момент в области постановки диагноза. Они представили следующий алгоритм постановки диагноза [28]:

- 1) Локализация наиболее важных областей, таких как сосуды, оптический диск, с использованием методов сегментации.
- 2) Поиск признаков патологий, таких как венозное расширение, чрезмерная кривизна сосудов и т.д., при помощи классификации.
- 3) Постановка диагноза на основе выявленных признаков патологий.

Они также опубликовали свои исследования в области медицины [29], которые послужили теоретической основой для автоматической диагностики. Они отмечали, что сетчатка глаза может рассказать о сотнях заболеваний, и их система могла делать 13

различных диагностик на основе 39 признаков изменений сосудов. Несмотря на то, что данная система существенно уступала врачу-эксперту по вопросам диагностики, на тот момент она уже показывала довольно хорошие результаты [28].

В Европе был также запущен проект по созданию диагностической системы под названием EyeCheck, над которым работали доктор Михаил Абрамов и его команда [30]. Они создали базу изображений под названием DRIVE и проделали большую работу в области сегментации сосудов [19, 31].

Многочисленные исследования в области диагностики сосудистой патологии сфокусированы на распознавании изображения сетчатки глаза [1, 19, 21, 26, 32] как первый шаг в построении автоматизированных систем сосудистой диагностики [28]. Наиболее значимые области сетчатки – это оптический диск, фовеа и сосудистая система сетчатки. Идентификация этих областей поможет специалистам в выявлении заболеваний, которые затрагивают эти области в первую очередь [28]. Это глаукома, которая вызывает расширение диска зрительного нерва, гипертония, которая делает сосуды более извитыми, диабетическая ретинопатия, которая может вызывать рост новых сосудов, имеющих характерную извилистую форму, и др. [33, 34, 35, 36]. Оптический диск может служить также ориентиром или отправной точкой для алгоритмов выделения сосудов. Авторами [28] также отмечалось, что несмотря на существование множества заболеваний, вызывающих ретинопатию, большинство исследователей сосредоточили своё внимание на диабетической ретинопатии по следующим причинам: 1) ДР является серьёзным заболеванием, вызывающим слепоту. Она даже может стать причиной смерти; 2) данное заболевание затрагивает огромное число людей, и есть возможность её раннего обнаружения и успешного лечения [33–36]; 3) для обнаружения диабетической ретинопатии необходима локализация диска зрительного нерва, выделение сосудов, и в этой области уже накоплен немалый опыт.

В работе [37] врачами была исследована корреляция между увеличением диаметра, удлинением или искривлением коронарных артерий и возрастом пациентов с инфарктом миокарда. Врачи показали увеличение диаметра и извитости в большой промежуток времени после инфаркта миокарда. В работе [38] изучали связь между диаметром сосудов и ишемической болезнью сердца (ИБС) в заболеваемости диабетом 1 типа (СД1) с использованием данных Эпидемиологии осложнений диабета (EDC) из Питтсбурга. Авторы утверждают, что меньший калибр артериол может указывать на повышенный риск ИБС у женщин с СД1 и необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения роли микрососудистых заболеваний в патогенезе ИБС у женщин с СД1.

Большое количество статей посвящено исследованию ретинопатии недоношенных (РН) [3, 39 – 43]. Ретинопатия недоношенных является заболеванием, которое отражается на глазах многих младенцев, ко-

торые родились преждевременно. Если ретинопатию не обнаружить в первые дни после рождения, может возникнуть слепота. Исследования показали [44], что анализ сосудистых изменений может помочь определить болезнь на ранней стадии, а своевременно начатое лечение может спасти глаз ребёнка. Авторами был разработан новый инструмент для оценки ретинопатии недоношенных на основе количественного оценивания извилистости и расширения кровеносных сосудов. Авторы в работе [40] доказали, что извилистость оказалась более надёжным и перспективным параметром, чем ширина сосуда для выявления РН. В работе [45] врачами исследовалась связь скорости изменения диаметра сосудов сетчатки с высоким риском тяжелой ретинопатии недоношенных (РН). В [46, 47] авторами были представлены методы прослеживания и оценивания извитости сосудов для анализа прогрессирования и степени тяжести РН, исследовалась корреляция степени тяжести РН с шириной сосудов и извилистости.

В работе [20] авторы поставили цель оценить отношения между калибрами сосудов сетчатки, связанных с факторами СПИДа и смертности. И показали, что происходят изменения калибра сосудов сетчатки, связанных с ВИЧ-специфическими факторами. Данные изменения являются маркерами повышенного риска смертности. Отношения калибров согласуются с гипотезой о том, что сосудистые изменения связаны с известными атерогенными эффектам ВААРТ или длительными хроническим воспалительными состояниями, связанными со СПИДом [20].

4. Предварительная обработка цифровых изображений сосудов (Б)

Важной характеристикой изображения сосудов является его качество, которое затрагивается такими факторами, как помутнение, дефокусировка, наличие шумовой компоненты или неравномерной освещённости, и главной целью методов предварительной обработки является повышение качества диагностического изображения для его последующего анализа. Искажения появляются на одиночных изображениях вследствие различия в рассеянии света на различных участках фотографируемого объекта, изменения его толщины [10]. Различия между изображениями одного и того же объекта появляются по причинам различия камер, различия в освещении, различия углов съёмки и пигментации. Предварительная обработка как полутоновых, так и цветных изображений сосудов может быть разбита на устранение неравномерности освещения, улучшение контраста и выравнивание цвета. Подробно проблемы данного этапа обработки СС изложены в работе [10].

5. Методы сегментации (Г)

Выделение и количественная оценка сосудов представляют основной интерес в задачах диагностики и лечения ряда заболеваний. Как отмечалось выше, точное выделение СС часто является важным шагом в задачах локализации различных анатомических

частей органа, а также локализации признаков патологий. Сложности точного выделения сосудов связаны с тем, что 1) ширина сосудов может варьироваться в больших пределах; СС сетчатки представляет собой древовидную структуру, и чем ближе сосуды к основанию дерева, тем они толще; в зависимости от местоположения сосуда и разрешения изображения, толщина может меняться от 1 до 20 пикселей, 2) интенсивность сосуда может слабо отличаться от интенсивности фона, 3) различные повреждения сетчатки могут вызывать ложное срабатывание алгоритмов сегментации.

Для выделения сосудов существует два основных подхода – сегментация сосудов, позволяющая выделить всё дерево сосудов в одну итерацию, и отслеживание сосудов (трассировка). Применительно к разработке алгоритмов сегментации сосудов, согласно литературе [9, 10], можно выделить следующие подходы:

- классификация отсчётов изображения (без обучения, с обучением);
- согласованная фильтрация;
- математическая морфология;
- мультимасштабные подходы;
- подходы, основанные на моделях.

Алгоритмы классификации на диагностических изображениях. Алгоритмы распознавания образов основаны на детектировании анатомических частей исследуемого органа или классификации сосудов и других объектов, включая фон. Они разделяются на две категории: методы с участием пользователя, использующие информацию, предварительно им указанную, для принятия решения о принадлежности пикселя сосуду и полностью независимые методы, проводящие сегментацию без участия пользователя.

Методы с обучением. В этих методах используются правила, выработанные алгоритмом на основе обучающей выборки из изображений, размеченных офтальмологом вручную с достаточно высокой точностью [9, 48]. Набор таких изображений обычно именуется золотым стандартом. Однако, как было отмечено в [49], имеются существенные различия в разметке даже среди специалистов. Так как подобные методы основываются на уже классифицированных изображениях, их эффективность обычно выше по сравнению с другими методами.

В работах [30, 50 – 54] для классификации сосудов использовались предварительно обученные нейронные сети. В [30, 55] представлен KNN классификатор (k-nearest neighbor classifier), изначально предложенный Staal [19], где каждому пикселю ставилась в соответствие вероятность его принадлежности сосуду. Искусственные нейронные сети используют весовые коэффициенты для определения соответствия между входными и выходными данными. Они могут быть настроены с использованием обучающей выборки на основе сетей обратного распространения ошибки [16]. Пиксели окна, скользящего по изображению, использовались в качестве входных данных сети. Для каждого пикселя формировался вектор признаков на

основе значений интенсивности пикселей из окна, центрированного относительно классифицируемого пикселя. Для обучения сети использовались размеченные ангиограммы.

Использование метода главных компонент PCA [56] (principal component analysis) для локализации анатомических частей сетчатки продемонстрировали в работе [57]. Метод показал хорошее совпадение с разметкой опытного офтальмолога, сделанной на 73 изображениях. Staal и Niemeijer [58] для каждого пикселя изображения вычислял вектор признаков и отклик согласованного фильтра на основе функции Гаусса и её первых и вторых производных. Затем для оценки вероятности принадлежности пикселя сосуду применялся метод KNN [55]. Бинарное изображение СС получалось после пороговой обработки полученной карты вероятностей. Staal в своих работах [19, 58] представил алгоритм сегментации сосудов на основе априорной информации о том, что сосуды имеют продолговатую, вытянутую форму. Подход основан на поиске на изображении хребтов, которые являются естественными признаками сосудов и приблизительно совпадают с местоположением центральной линии сосуда. В процессе поиска хребтов рассчитывалось в общей сложности 27 локальных признаков пикселей. Для классификации пикселей использовался KNN классификатор. Средняя точность метода составила 95,16%.

Использование вейвлета Габора [60] и классификации с обучением для сегментации сосудов продемонстрировал Soares et al. [32]. Для каждого пикселя рассчитывался вектор признаков, состоящий из интенсивности пикселя и отклика 2D вейвлет-преобразования Габора, рассчитанного для различных масштабов. Классификатор на основе модели из комбинации функций Гаусса применялся к каждому из пикселей для определения вероятности принадлежности сосуду. Алгоритм принимает во внимание локальную информацию, полученную в процессе фильтрации, но игнорирует весьма важную информацию о формах и структурах, представленных на изображении. Метод плохо работает на изображениях с неравномерной освещённостью из-за ложного срабатывания на границе оптического диска, кровоизлияния и другой патологии, имеющей высокий контраст с фоном. Полосовой фильтр Габора [61] широко используется в обработке изображений вследствие наличия возможности настройки его пространственной ориентации, возможности выделения частот в двумерном пространстве с хорошими показателями в пространственной и частотных областях. В работе [62] Deemer и Vuf предложили использовать фильтр Габора в алгоритме поиска параллельных краёв. В работе [61] Liu использовал модификацию фильтра Габора, позволяющего получить единичный пик отклика в центре линии. Он использовал фильтр, полученный из фильтра Габора вращением по определённому количеству направлений. Для того, чтобы выделить линии различной ширины, необходимо применять фильтр с различным масштабом.

Применение линейных операторов в качестве вектора признаков и использование SVM (машины опорных векторов) для классификации пикселей предложено в работах [63, 64, 65]. Простой детектор, основанный на оценке среднего уровня яркости вдоль линий фиксированной длины, проходящей через рассматриваемый пиксель, применялся к зелёному каналу цветных изображений [63]. Затем отклик детектора подвергался пороговой обработке. Для создания вектора признаков также применялся детектор на основе двух ортогональных линий, а классификация проводилась с помощью SVM классификатора. По сравнению с другими подходами алгоритм (1) требовал для классификации меньшее количество признаков, (2) признаки очень просто рассчитать, (3) для обучения требовалось меньше изображений. Алгоритм показал хорошую надёжность при работе на изображениях с неравномерной освещённостью и контрастом. Также алгоритм показал приемлемые результаты на изображениях, содержащих сосуды с центральным рефлексом.

В работах [32, 66] применялся GMM классификатор (Gaussian mixture models classifier) к изображениям, обработанным мультимасштабным фильтром Габора для отбора среди пикселей кандидатов на принадлежность сосуду. GMM классификатор по сути является байесовской сетью, в которой функция распределения для каждого из параметров классификации представлена в виде линейной комбинации гауссовских функций.

Методы без обучения. Подходы, основанные на классификации пикселей без использования обучения, осуществляют поиск шаблонов, характерных для кровяных сосудов на изображениях сетчатки. В этих алгоритмах не требуется непосредственного использования обучающей выборки [67–76]. В работах [67, 68] был предложен метод разрастания областей на основе анализа информации о градиенте и кривизне поля.

В работе [69] представлен алгоритм нечёткой кластеризации FCM (fuzzy C-means clustering algorithm), который использует разделение пикселей по принадлежности к сосудам для трассировки СС на ангиографических изображениях. Их алгоритм использует только информацию об интенсивности изображения и не делает каких-либо предположений о форме сосуда. Алгоритм нечёткой группировки применяется к каждому вероятному сосуду. Каждая область изображения, которая содержит больше 3 точек, принадлежащих сосудам, рассматривается в качестве кандидата на должность стартовой точки итеративного алгоритма нечёткой трассировки. Ложные кандидаты отбрасываются алгоритмом в течение 2 или 3 итераций. Удивительная особенность алгоритма заключается в том, что он не использует какой-либо информации о границах для определения положения сосудов, что сокращает чувствительность к шуму, также не делает каких-либо предположений о модели профиля сосуда. Более того, алгоритму не требуется настройка и какие-либо действия по инициализации. Алгоритм хорошо

справляется с задачей трассировки чётко выраженных сосудов, однако не учитывает сосуды малого диаметра и низкого контраста.

В [70] предложен алгоритм кластеризации RACAL (Radius based Clustering ALgorithm), который использует расстояния, основанные на принципе отображения распределения пикселей изображения. Для работы алгоритма использовался зелёный цветовой канал изображения, локальные максимумы градиента и локальные максимумы собственных значений матрицы Гессмана. Алгоритм RACAL сравнивался по эффективности с алгоритмом KNN и показал лучшие результаты при детектировании мелких сосудов.

Метод нечёткой сегментации, предложенный Kande et al. [71], использовал информацию об интенсивности красного и зелёного цветовых каналов изображения для коррекции неравномерной освещённости. Согласованная фильтрация использовалась для улучшения контраста сосудов относительно фона. FCM алгоритм использовался для извлечения всей СС.

Информация о локальной энтропии в комбинации с матрицей GLCM (gray-level co-occurrence matrix) использовалась Villalobos- Castaldi et al. [72] для сегментации сосудов. Сначала использовалась согласованная фильтрация для улучшения контраста сосудов, а затем вычислялась матрица GLCM, на основе которой определялись статистические значения для последующей пороговой обработки. Затем применялась пороговая обработка на основе локальной энтропии для сегментации сосудистой системы. Тестирование проводилось на базе DRIVE и показало точность метода в 97,59%. Ng et al. [73] разработал систему детектирования сосудов, основанную на вероятностной модели. Авторы применяли фильтр с различным масштабом на основе второй производной функции Гаусса к изображению, а отклик фильтра использовался для детектирования сосудов и оценки их признаков. Также использовалась модель гауссового шума для его подавления. Модели профиля сосудов и распределения шума использовались совместно для вероятностной оценки параметров сосудов. Система позволяла проводить оценку ширины, контраста и направления кровяных сосудов в каждой точке изображения. В алгоритме также использовалась модель аддитивного шума, которая совместно с оценкой параметров сосуда позволяла определить положение центральной линии сосуда.

Согласованная фильтрация. Согласованная фильтрация позволяет выделять сосуды при помощи свёртки изображения с двумерным ядром фильтра [9, 10]. Ядро проектируется таким образом, чтобы соответствовать модели некоторого объекта при отсутствии информации о его местоположении и пространственной ориентации, а отклик фильтра MFR (matched filter response) говорит о присутствии объекта на изображении. При проектировании фильтра обычно используют следующую априорную информацию о сосудах: кривизна сосуда ограничена, сам сосуд можно аппроксимировать с помощью кусочно-

линейной функции; диаметр сосуда уменьшается с удалением от центра ДЗН; поперечное сечение сосуда можно аппроксимировать с помощью кривой Гаусса. В [9] подчеркивалось, что ядро фильтра должно быть довольно большим, а сам фильтр необходимо применять в нескольких направлениях, что приводит к значительному росту сложности вычислений. Ядро фильтра должно также соответствовать масштабу сосуда, который необходимо найти. Как следствие, фильтр не даст чёткого отклика на сосуды с профилем, имеющим отличный масштаб. Изменение фона изображения и присутствие различных патологических артефактов также увеличивает процент ложных срабатываний фильтра, так как патологии могут иметь параметры, схожие с параметрами сосудов. Использование согласованной фильтрации является оправданной в комбинации с другими методами обработки изображений [49, 77–81].

В [26, 82] авторы предложили использовать для сегментации сосудов двумерное ядро фильтра на основе функции Гаусса или её производной. Профиль фильтра проектируется таким образом, чтобы наилучшим образом соответствовать профилю сосуда, который обычно имеет форму функции Гаусса или её производной. В [26] ядро фильтра вращается с шагом в 15° для соответствия сосуда, имеющим различную пространственную ориентацию. Для получения бинарного изображения сосудов для каждого пикселя определяется наилучший отклик фильтра, который затем подвергается пороговой обработке. Далее применяются другие методы обработки изображений для получения сегментов, содержащих сосуды.

Подход доказал, что ширина сосудов может быть измерена на основе амплитудных параметров фильтра, дающего наилучший отклик. Измерение ширины сосудов позволяет не только оценить размер сосуда, но и может быть полезен для оптимизации параметров согласованного фильтра.

В [83] применялся согласованный фильтр, использованный в [26], улучшенный с помощью оптимизирующей поисковой процедуры. Процедура оптимизации применялась на 20 изображениях сетчатки для определения наилучших параметров согласованного фильтра, таких как размер фильтра, стандартное отклонение функции Гаусса, использованной для проектирования фильтра и значения порога. Улучшенный фильтр превзошёл по эффективности стандартный фильтр, использованный Chaudhuri.

В работе [84] классический согласованный фильтр был доработан с помощью использования первой производной функции Гаусса. Данная модификация была сделана исходя из симметрии гауссообразного сечения сосуда относительно его пика, в то время как границы при патологии не симметричны. Методика использовала два фильтра: фильтр на основе функции Гаусса (MF) и фильтр на основе первой производной функции Гаусса (FDOG). В области максимальной интенсивности сосуда MF фильтр давал сильный отклик, в то время как FDOG фильтр давал нулевой отклик. В проти-

воположность, структуры, отличные от сосудов, к примеру, имеющие резкие границы, имели сильный отклик как на MF, так и на FDOG фильтр. Методика позволила существенно сократить число ложных срабатываний и определять большее количество тонких сосудов по сравнению с обычным MF фильтром.

Морфологическая обработка. Математическая морфология используется как инструмент для извлечения частей изображения, которые полезны для описания различных форм, таких как границы и скелет сосуда. Математическая морфология предлагает мощный инструмент для решения множества проблем обработки изображения. Морфологические операторы применялись для локализации микроаневризм, а также для сегментации сосудов [85 – 91].

Морфологическая обработка – это набор подходов для цифровой обработки изображений, основанный на математической морфологии. Морфологические операторы применяют структурные элементы (СЭ) к изображению и обычно оперируют с бинарными изображениями, хотя область применения может быть расширена до полутоновых изображений. Используются два основных морфологических оператора: эрозия и дилатация. Дилатация расширяет объект с помощью СЭ, заполняя дыры и соединяя разъединённые области. Эрозия сжимает объект с помощью СЭ. Существуют две другие операции: морфологическое закрытие (к объекту применяется сначала операция дилатации, а затем операция эрозии) и открытие (дилатация следует за эрозией). В сегментации медицинских изображений применяются 2 схожие операции: ТорНат преобразование [86, 92] и метод водораздела [93]. Подчёркивание сосудов производится с помощью ТорНат преобразования (его эффект связан с морфологическим открытием), которое оценивает локальный фон, а затем вычитает его из исходного изображения, выделяя таким образом сосуды. Априорно известно, что базовую структуру сосудистой системы можно представить с помощью соединённых между собой линейных сегментов. Морфологическая обработка для идентификации определённых форм имеет преимущество высокой скорости работы и устойчивости к шуму. Главным недостатком использования исключительно морфологических методов является то, что они не используют информацию о форме профиля сосудов. Вдобавок, осуществляя поиск только продолговатых структур, можно упустить из виду сильно извитые сосуды.

Комбинация морфологических фильтров и оценки профиля сосуда для сегментации сосудоподобных структур предложена в [85, 86]. Для подчёркивания сосудов на монохроматических изображениях сетчатки математическая морфология использует тот факт, что в локальном масштабе сосуды имеют прямолинейную форму, связаны между собой и их кривизна может меняться лишь в определённых пределах. Оценка профиля используется для фильтрации объектов, не являющихся сосудами.

Ayala et al. [87] предложил алгоритм, использующий среднее нечётких множеств, вычисляемое по формуле, предложенной Baddeley, и меры Воробьёва. Алгоритм сегментации, представленный в работах [2, 26, 86], был доработан с использованием этих средних значений. Все эти алгоритмы после предварительной обработки снимка конструируют монохроматическое изображение, на котором подчёркнуты сосуды. Для получения бинарного изображения сосудов используется пороговая обработка. В алгоритме Zana and Klein [86] результаты сегментации сильно зависели от длины применяемых структурных элементов. Определялся нечёткий набор структурных элементов, а далее с использованием среднего на основе нечёткого набора получали результат. Производительность предлагаемого подхода оценивалась с помощью процента неверно классифицированных фрагментов на двух изображениях. В [1] для сегментации сосудов использовался алгоритм на основе комбинации DoOG (Difference of Offset Gaussian) фильтра и мультимасштабной морфологической реконструкции. Центральные линии сосудов выделялись с использованием DoOG фильтра, а сами сосуды подчёркивались с помощью модифицированного ТорНат преобразования на основе структурных элементов различного размера для выделения сосудов различной ширины. Бинарное изображение сосудов получалось на 4 различных масштабах с использованием морфологической реконструкции в комбинации с пороговой обработкой. Итоговое изображение, содержащее сегментированные сосуды, получалось при помощи итерационного алгоритма разрастания областей.

Автоматический гибридный алгоритм, состоящий из комбинации математической морфологии и нечёткой кластеризации, был представлен в работе [92]. Выделение сосудов и устранение фона проводилось с помощью морфологической ТорНат операции, а затем сосуды извлекались на основе нечёткой кластеризации. Sun et al. [93] использовал морфологическую мультимасштабную обработку совместно с нечёткой фильтрацией и методом водораздела для извлечения СС на ангиографических изображениях. Фон оценивался при помощи нелинейной мультимасштабной операции морфологического открытия на основе структурных элементов различного размера, а затем вычитался из изображения для выравнивания его контраста. Нормализованные ангиограммы обрабатывались с помощью нечёткой морфологической операции на основе 12 линейных структурных элементов размером в 9 пикселей, повернутых на угол от 0 до 180 градусов с шагом 15 градусов. Центральная линия сосуда извлекалась с помощью операции утоньшения, следовавшей за пороговой фильтрацией. В заключение, границы сосуда определялись с помощью метода водораздела. Алгоритм проверялся на ангиографических снимках сетчатки 7 пациентов и показал устойчивость к гауссовскому шуму, наложенному на изображения.

Мультиструктурная математическая морфология [88] совместно с FDCT (fast discrete curvelet transform) преобразованием использовались для детектирования сосудов. FDCT преобразование использовалось для повышения контраста, а границы сосудов детектировались при помощи морфологического мультиструктурного преобразования. Ложно определённые границы убирались с помощью операции морфологического открытия. Адаптивный анализ связанных компонент использовался для получения всего дерева сосудистой системы.

В работе [94] представлен алгоритм выделения сосудов, основанный на использовании метода морфологических амёб. Рассмотрено применение алгоритма к задаче продолжения сосудов от множества точек, заведомо являющихся точками сосудов. Наилучшую точность выделения сосудов показал метод, предложенный Mendoca and Campilho [95].

Мультимасштабный анализ. Поперечный профиль сосуда можно аппроксимировать функцией Гаусса, в локальном масштабе он является прямолинейным объектом с плавно уменьшающимся диаметром. Идея, лежащая в основе использования пространственно-масштабного анализа для извлечения сосудов, заключается в определении не зависящей от масштаба информации о сосудах [96, 97, 98, 99]. Авторы работы [100] рассматривали мультимасштабные структуры второго порядка (функции Гесссиана) в контексте разработки фильтра для выделения сосудов. Алгоритм поиска сосудов основан на анализе собственных векторов матрицы Гесссиана. Он определяет основные направления, по которым локальная структура может быть разложена на составляющие, дающие направления наименьшей кривизны поля вдоль русла сосуда. Результирующая оценка сосуда вычислялась с использованием геометрических параметров сосуда, а также собственных значений и норм матрицы Фробениуса и проверялась на изображениях, полученных с помощью ангиографии и трёхмерной магниторезонансной томографии. Подход показал способность одновременного подавления шума и фона изображения. На этом подходе основаны многие алгоритмы.

В [67] представлен метод на основе пространственно-масштабного анализа для оценки ширины, размера и пространственной ориентации кровяных сосудов с использованием двух геометрических признаков на основе первой и второй производных интенсивности. Этот подход даёт информацию о топологии изображения. Граничные точки сосуда характеризуются величиной градиента на изображении, наибольшее изменение значения которого наблюдается в направлении на соответствующий максимум интенсивности в области хребтов изображения (наибольшая кривизна поля). Максимальное значение градиента и максимальная кривизна на различных масштабах изображения далее использовались в алгоритме разрастания областей. Алгоритм тестировался на изображениях без красной компоненты и флуоресцентных ангиограммах сетчатки и показал, по утверждению ав-

торов, многообещающие результаты. Модификация [68] этого пространственно-масштабного алгоритма [67] сделана на основе наблюдения, что интенсивность изображения пропорциональна количеству крови сосуда. Поэтому к мультимасштабной информации применялся диаметрозависимый фактор эквализации.

В [101] разработан метод для извлечения центральной линии сосуда, который находил путь с наименьшей стоимостью при помощи векторного мультимасштабного представления изображения. Вначале образ сегмента сосуда на различных масштабах конструировался с использованием разложения по собственным значениям матрицы Гесссиана, а затем на его основе формировалась трёхмерная матрица стоимости для поиска путей с минимальной стоимостью для распространения волны между двумя или более точками, определяемыми пользователем, позволяя извлекать центральную линию сосуда. Методика проверялась на тестовых и реальных ангиографических изображениях и показала потенциал для корректной обработки ярко выраженного стеноза и артефактов изображения.

Метод отношения правдоподобия [102] использовался для извлечения центральных линий сосуда в комбинации с согласованной фильтрацией и оценкой границ сосудов. Мультимасштабный согласованный фильтр для выделения сосудов был разработан с целью выделения сосудов различного диаметра. Отклик фильтра дополнялся коэффициентом правдоподобия, который определялся как проекция вектора, сформированного из нормализованных значений окружающих пикселей, на нормализованный профиль идеального сосуда. Оценка границ сосуда и связанный с ним коэффициент правдоподобия вычислялись в точках предполагаемой границы. Вектор оценки, состоящий из 6 значений, рассчитывался с помощью комбинации откликов фильтра. Коэффициент правдоподобия сосуда использовался в трассировке сосудов для выделения центральных линий всего сосудистого дерева.

В работе [103] предложен модульный алгоритм с обучением для сегментации сосудов на изображениях сетчатки без красной компоненты. Фон изображения выравнивался, а затем проводилось подчёркивание сосудов на основе пространственно-масштабного принципа. Процедура оптимизации использовалась для определения наилучшего масштабного фактора и пороговой обработки сегментированного изображения.

В [9] авторы показали, что подходы [67, 68] демонстрируют наилучшую точность на изображениях из баз STARE и DRIVE.

Подходы, основанные на моделях. Эти подходы используют явные модели сосудов для извлечения СС [104]. В статье [9] авторы разделили эти подходы на 2 категории: (1) модели профиля сосуда; (2) деформируемые модели.

1) *Модели профиля сосуда.* В данном подходе поперечный профиль сосуда аппроксимируется с помощью кривой Гаусса или комбинацией кривых в случае присутствия центрального рефлекса. Также

могут использоваться вторая производная функции Гаусса, кубические сплайны или полиномы Эрмита. В более сложные модели включаются яркие или тёмные повреждения сетчатки и характеристики фона, для того чтобы повысить точность сегментации на сложных изображениях. В некоторых моделях также учитывался равномерный фон. Учёт ветвления и пересечений сосудов приводит к дальнейшему усложнению модели. В [105] моделировался профиль сосуда с помощью функции Лапласа, чтобы учесть эффект центрального рефлекса сосуда. Для этого проводилась свёртка изображения с двумерным ядром оператора Лапласа. Для устранения полостей в изображении сосуда использовалась операция морфологического закрытия. Точность работы алгоритма зависела от настроек для использования на различных наборах изображений.

Mahadevan et al. [106] представил ряд алгоритмов для создания надёжного, модульного инструмента выделения сосудов на зашумлённых изображениях. Авторы представили способ вероятностной оценки параметров сосудов с использованием различных моделей профиля сосуда, таких как модель на основе функции Гаусса, производных функции Гаусса, и различных моделей шумов, таких как Гауссов шум и пуассоновский шум. Инструмент проверялся как на смоделированных данных, так и на клинических изображениях. Проводилось сравнение метода с согласованной фильтрацией [26] и поисковыми алгоритмами трассировки [107], продемонстрировано значительное повышение эффективности сегментации. Другими авторами были предложены модификации этого инструмента [108] на основе модели двойной гауссианы для улучшения сегментации сосудов, содержащих центральный рефлекс.

В мультимасштабной модели Эрмита для сегментации сосудов, предложенной Li et al. [109], использована двумерная модель профиля сосуда на основе функции Эрмита. Методики моделирования и оценки сосудов на основе полиномов Эрмита и комбинаций из функций [110, 111] используются для учёта эффекта центрального рефлекса. Сегментация сосудов происходит совместно с оценкой локальных направлений, ширины и углов ветвления сосудов, учитывая медленные изменения фона. Авторы заявили чувствительность и точность данного подхода до 75,2% и 98%.

Lam et al. [112] представил алгоритм, способный работать с изображениями сетчатки, имеющими яркие и тёмные повреждения одновременно, на основе оценки локальной вогнутости. Для сегментации кровяных сосудов было предложено несколько способов оценки вогнутости, спроектированных таким образом, чтобы устранить ложное срабатывание на различные повреждения сетчатки. В работе [110] для сегментации сосудов и вен использовались изображения, полученные с одновременным использованием света с длиной волны 570 и 600 нм. В этом алгоритме применялась модель для учёта профиля сосуда на основе двух функций Гаусса.

Zhu [113] предложил универсальное представление поперечного профиля сосудов в Фурье-области с помощью подобия фаз. Входящее изображение преобразуется при помощи набора из 24 фильтров Габора, покрывающих 6 пространственных направлений и имеющих по 4 масштаба в каждом из них. Симметричность и антисимметричность локальных компонентов Фурье измеряется с помощью пространственно-инвариантного параметра и модели подобия фазы Kovesi [114]. Для каждого из пикселей вычисляется сингулярное разложение SVD на основе 24 значений, полученных после фильтрации, в результате чего получаются максимальное (а) и минимальное (б) собственные значения. Ключевая точка характеризуется большим значением максимального собственного значения (а). Точки ветвления и пересечения сосудов характеризуются большими и близкими между собой значениями а и б. Бинаризация изображения осуществляется для определения границ сосудов и стартовых точек, которые затем используются в алгоритме разрастания областей.

2) *Деформируемые модели.* Авторы работы [9] разбили методики сегментации сосудов на основе деформируемых моделей на 2 категории: (а) параметрические модели; (б) геометрические деформируемые модели.

а) *Параметрические модели.* Метод активных контуров, также известный как метод змей [115 – 117], основан на изменении формы контура вокруг объекта под действием внутренних и внешних сил. Внешние и внутренние силы устроены таким образом, что под их воздействием контур сожмётся до границ объекта. Внутренние силы придают контуру жёсткость, ограничивая таким образом его поведение и форму. К преимуществам метода по сравнению с другими подходами относится способность адаптироваться к объектам различной формы и находить состояния с минимальной энергией, в которых внутренние и внешние силы уравновешены. Метод активных контуров может использоваться для отслеживания объектов как в пространстве, так и во времени. Основным ограничением методов является использование информации только о границах объекта, без учёта других параметров изображения. Для корректной работы необходимо задать первоначальное положение контура достаточно близко к объекту, в противном случае контур не сможет сойтись к границам, зацепившись за какой-либо мелкий локальный объект. Точность метода регулируется с помощью задания параметра сходимости. Достижение большей точности требует увеличения времени вычислений. Метод змей часто используется в таких областях, как трассировка, распознавание формы объекта, сегментация и определение границ объекта. Много авторов занялось исследованиями использования активных моделей контура в сегментации сосудов.

Авторы в работе [118] использовали классический метод змей в комбинации с топологическими свойствами сосудов для их сегментации на изображениях сетчатки. Задание начального положения и деформа-

ция змеи проводилась в соответствии с энергией, определяемой изгибом сосуда. Силы притяжения, создаваемые сосудом, заставляют змею растекаться вдоль его границы. Внутренние силы, придающие змее жёсткость, не позволяют ей просочиться через мелкие разрывы в теле сосуда. В [119] авторы предложили ряд доработок этого метода, включая морфологические операции для оценки изгиба сосуда и точную настройку параметров змеи для минимизации начальной энергии. Точность и чувствительность модифицированного метода составили 93,5% и 74,3% соответственно.

В работах [120, 121] был использован метод двойной ленты ROT (Ribbon of Twin) на основе параметрической модели активных контуров, которая использует сочетание двух пар контуров для захвата границ сосуда. Они связаны между собой моделью пружины для того, чтобы избежать проблем, возникающих при инициализации алгоритма, и моделью, состоящей из двух змей с соответствующими значениями ширины. В модели используется 4 контура для извлечения сегментов, содержащих границы контуров. Две пары контуров представляют ленту, опоясывающую сосуд, по одной паре на каждый край сосуда. Каждая пара состоит из двух контуров, один внутри, а другой снаружи сосуда. Каждый из контуров состоит из ряда узлов. Соответствующие узлы на всех 4 контурах соединены вместе, формируя целостную модель. Два внешних контура соединены силами притяжения с внутренними контурами, в то время как внутренние контуры испытывают между собой силы отталкивания. Модель сходится, когда максимальное расстояние между двумя контурами из пары становится меньше определённого порога. Границы сосуда захватываются с обеих сторон внутренними и внешними контурами. Расстояние между внутренними контурами даёт оценку ширины сосуда. Данная модель демонстрирует надёжное поведение даже на зашумлённых изображениях и на изображениях, содержащих параллельные сосуды, находящиеся близко друг к другу, на изображениях с размытыми краями сосудов, с сосудами, у которых присутствует центральный рефлекс, и с сосудами, имеющими очень тонкие края. Алгоритм показал точность и чувствительность в 72,82% и 95,51% соответственно. Проверка алгоритма измерения ширины сосудов проводилась на изображениях из базы REVIEW [122].

б) Геометрические модели. Геометрическая модель активных контуров основана на теории эволюции геометрических форм. Эти модели обычно реализуются с использованием численных алгоритмов [9]. Одна из реализаций таких моделей, метод LSM (level set method), является численным алгоритмом для трассировки определённых поверхностей и форм [123]. Преимуществом LSM метода является то, что численная обработка различных кривых и поверхностей может быть проведена без указания параметров этих объектов. Методика, основанная на нелинейных проекциях, предложена в работе [124]. Нелинейные проекции могут быть использованы для захвата текстурных

структур изображения. Изображение (зелёный канал) проецируется на замкнутую выпуклую область, состоящую из осциллирующих функций с нулевым средним значением. Сегментированное дерево сосудов получается в результате применения метода адаптивной сегментации, основанного на вариационном алгоритме бинаризации изображения [125]. К полученным бинарным изображениям применялась морфологическая постобработка. Авторы [9] отмечали, что среди алгоритмов подхода, основанного на моделях, наилучшей точностью обладает разработанный Lam [126] алгоритм на основе дивергенции векторных полей.

6. Трассировка сосудов (Д)

Алгоритмы трассировки выделяют сосуд между двумя его точками, используя локальную информацию, и работают на уровне одного сосуда, а не всей сосудистой системы. При трассировке алгоритм шаг за шагом двигается вдоль русла сосуда. Центральная точка профиля сосуда определяется с использованием различных свойств сосуда, включая средний диаметр и извилистость, измеряемые в процессе трассировки. Трассировка отслеживает центральную линию сосуда с использованием локальной информации, обычно пытаясь определить точку, в которой распределение интенсивности наилучшим образом соответствует модели профиля сосуда. Главным преимуществом методов трассировки является высокая точность измерения диаметра сосуда и извлечение информации о каждом сосуде, которая недоступна при использовании других методов. Ещё одно преимущество заключается в том, что алгоритмы трассировки требуют меньшего количества вычислений. Учитывая, что все сосуды связаны между собой в общей сосудистой системе, алгоритм трассировки может выделить всё дерево целиком без потери времени на обработку тех частей изображения, которые не содержат сосудов. Таким образом, в отличие от других подходов трассировка может дать информацию о структуре сосудистого дерева: о бифуркациях и соединениях отдельных ветвей [130].

Алгоритмы трассировки различны и используют самые разнообразные подходы [69, 131–142]. Объединяет методы шаг итерации: следующая точка сосуда находится, используя информацию о текущей (положение, направление касательной к сосуду, исходящей из его центра). Различие алгоритмов заключается в способе обработки сосудов в местах их пересечений и разветвлений, а также в форме скользящего окна. В [131] нами представлен метод трассировки сосудов круглой сканирующей рамкой, характеризующийся простой реализацией, высокой скоростью работы и точностью оценивания локальных характеристик сосуда.

Существует ряд проблем, связанных с этой техникой обработки изображения, среди которых невозможность отследить, обнаружить сосуды или сегменты сосудов, для которых не указаны начальные точки, или некорректное обнаружение определённого разветвления из-за пропуска точки бифуркации. Таким образом, теряется часть сосудистого дерева. Некото-

рые доработки и модификации, предлагаемые в литературе, решают эти проблемы. К примеру, для корректной трассировки сосудов с центральным рефлексом [111] предлагается аппроксимировать профиль сосуда с помощью модели на основе двух функций Гаусса. Часто алгоритмы трассировки используются в сочетании с согласованной фильтрацией или морфологическими операторами.

Метод нечёткой кластеризации (fuzzy clustering) – ещё один подход к проблеме детектирования сосудов. После сегментации изображения к каждому вероятному участку-сосуду применяется данный метод трассировки [132]. Toliás и Panas [69] решает проблему трассировки сосудов из условий размытой логики. Процесс трассировки основан на нечёткой кластеризации пикселей, возможно принадлежащих сосуду. Рассматриваются два класса: «сосуд» и «не сосуд». Критерий причастности пикселя к той или иной группе изменчив, ведь принимаются во внимание некоторые статистические данные, взятые с поперечного сечения сосуда (прямой, перпендикулярной направлению трассировки) на каждой итерации. Анализируя эти сечения, алгоритм обнаруживает T-образные пересечения сосудов и их разветвления. Процесс заканчивается в случае малой контрастности или если более двух групп пикселей на одной итерации принадлежат классу «сосуд».

Alyward [133] использует простой подход анализа всплесков интенсивностей, чтобы примерно находить средние линии объектов трубчатой формы, таких как сосуды. Более сложный подход заключается в использовании представления сосуда в виде графа. В этом случае процесс сегментации сводится к нахождению оптимального пути в графовом представлении изображения. Lesouffi в [134] выделяет сосуды на ангиограмме одновременной трассировкой обоих краёв, используя теорию графов. Строится полная модель, в которой указываются некоторые свойства сосуда, такие как местоположение, размер и криволинейность данного сегмента. Используется эвристический подход, в котором на изображении ищется лучший край, который определяется как оптимальный путь на графовом представлении ветвей. Алгоритм улучшен использованием новой концепции узлов, по которой оба противоположных края выступают в качестве сегмента сосуда.

Харт и Холли [135] разработали автоматизированный метод трассировки коронарной артерии, который собирает информацию с нескольких участков изображения для более стабильной трассировки. Используя схему прогнозирования первого порядка, система итерационно оперирует с частями изображения. Такие данные, как ширина сосуда и его направление, собранные на шаге с номером n , используются как начальная информация на следующем шаге. Затем системой выбирается размер окна, оптимальный для данной ширины сосуда и его направления для следующего шага. Ширина и направление сосуда на первом шаге задаётся пользователем. Этот алгоритм

относительно медленный и плохо работает при разветвлении сосудов и в случае быстрого изменения его ширины.

В работе [136] использовался алгоритм трассировки совместно с фильтром на основе функции Гаусса и фильтром Калмана. Распределение интенсивности вдоль линии, перпендикулярной предыдущему направлению сосуда, сворачивается с ядром согласованного фильтра на основе второй производной функции Гаусса и по наилучшему отклику оценивается положение очередной точки центральной линии сосуда. Согласованная фильтрация позволяет игнорировать мелкие ветви сосуда без использования каких-либо дополнительных операций, позволяя алгоритму следовать вдоль одного крупного сосуда. Фильтр Калмана использовался для определения следующей точки трассы на основе не только локальной информации, но и информации, полученной в течение всего процесса трассировки, так же, как это делается при отслеживании летящих объектов. Для учёта точек ветвления сосудов использовалась соответствующая методика.

Представленный в [137] полуавтоматический метод трассировки сосудов на изображениях сетчатки включает в себя использование мультимасштабных фильтров, спроектированных для выделения сосудов в рамках программного обеспечения Livewire [138]. Определяются редкие начальные точки вдоль границы сосуда, далее находятся оптимальные контуры, соединяющие эти точки с использованием алгоритма Дейкстры. Метод показал точность в 77,2%. В работе [140] был предложен мультимасштабный алгоритм трассировки. После выравнивания освещённости и контраста выбирались стартовые точки алгоритма с использованием соответствующего правила. Алгоритм трассировки применялся на нескольких масштабах для учёта сосудов различной ширины. После трассировки сосудов вычислялась матрица правдоподобия сосудов. Медианная фильтрация использовалась после восстановления разорванных сосудов. На заключительном этапе постобработка удаляла ошибочно определённые сосуды с помощью анализа направления сосудов и морфологической реконструкции. Алгоритм показал высокую чувствительность к выбору начальных точек для трассировки.

Marc Lalondet et al. [141] осуществляют трассировку краёв сосуда по отдельности (при этом фиксируется наличие второй границы) до тех пор, пока либо не закончится линия, либо не встретится бифуркация. Как следствие, каждый сосуд анализируется два раза, причем результаты обоих проходов должны быть согласованы. Такой подход гарантирует правильное распознавание расхождений и пересечений сосудов и улучшает качество распознавания. В этом методе используется механизм создания новых начальных точек при встрече с разрывами и бифуркациями, что позволяет обрабатывать все сосуды полностью. После того, как процесс трассировки закончится, происходит сопоставление

границ друг с другом и находится средняя линия соответствующего сосуда и его диаметр на всем пути.

В работе [142] использован вероятностный метод трассировки для детектирования кровеносных сосудов на изображениях сетчатки глаза. Размер окна динамичен и на каждом шаге подбирается исходя из ширины сосуда (в 1,5 – 2 раза больше его). При этом рассматривается 3 возможных конфигурации сосудов: 1) в окне находится один сосуд (2 крайевые точки), 2) один сосуд разделяется на два (3 крайевые точки), 3) пересечение двух сосудов (4 крайевые точки). Далее на каждой итерации используется вероятностный подход для определения одной из 3 возможных конфигураций. В статье не рассматривается случай проходящих очень близко друг к другу сосудов.

Наиболее часто встречающаяся проблема алгоритмов, не принимая во внимание их эффективность, связана с распознаванием бифуркаций. У Lesornu (1994) трассировка видится как проблема оптимизации, в которой выбираются два наилучших пути между двумя конечными точками сосуда (очевидно, что эти пути должны совпадать с границами сосуда). В качестве параметров минимизируемой функции выступают контраст на краях объекта, его параллелизм, но среди них нет таких, которые позволили бы корректно найти и обработать бифуркации. Другие алгоритмы трассировки (среди них Zhou, 1994) основаны на использовании фильтра, который представляет из себя одномерную гауссовскую функцию распределения интенсивности. И в этом случае алгоритм может проигнорировать разветвления или даже остановиться при встрече с ними. Но есть и исключения: Liu и Sun (1993) хоть и использовали подобные фильтры, но снабдили алгоритм возможностью справляться с разветвлением и пересечением сосудов. Подробно все этапы методики выделения и сам алгоритм трассировки представлены также в работах [139, 143].

Если рассматривать все алгоритмы выделения сосудов, то согласно [9, 10] производительность алгоритмов, основанных на классификации с предварительным обучением, в целом лучше, чем у их аналогов. Наилучшую эффективность показал алгоритм, предложенный в [32]. Однако эти методы не дают хороших результатов на изображениях с неравномерной освещённостью (она даёт ложные срабатывания на краях оптического диска), кровоизлияниями и другими патологиями, имеющими сильный контраст. Согласованная фильтрация широко использовалась для автоматизированной сегментации сосудов. Впервые использовалась согласованная фильтрация на основе функции Гаусса в [26], и с тех пор было предложено множество модификаций и доработок этого подхода. Для параметрической оптимизации согласованного фильтра используются специализированные поисковые алгоритмы [83] и муравьиная оптимизация [80], что значительно повысило точность алгоритма выделения сосудов. Использование концепции управляемых фильтров [77] позволяет сократить время обработки изображения. Согласованная фильтрация не

может в одиночку корректно осуществлять сегментацию сосудов, поэтому она часто применяется в комбинации с другими методами обработки изображений [80, 102]. Проблема наличия центрального рефлекса решается при помощи использования модели профиля сосуда, на основе комбинации функций Гаусса [110, 108], и применения ленты из двух пар активных контуров [121]. Вейвлеты Габора являются очень полезными при анализе изображений сосудистых систем. Помимо сегментации сосудов [32, 66, 127] и детектирования оптического диска [128], преобразование на базе вейвлетов Габора используется для надёжного фактального анализа СС [129].

В то время как выделение тех или иных особенностей изображения является важной задачей в проектировании автоматизированных диагностических систем, не менее важной задачей является расчёт объективных характеристик СС человека. В статьях, объединённых в категорию А, доказывается, что многие заболевания вызывают изменения в геометрии СС сетчатки, так же как и образование новых сосудов, имеющих характерную извилистую форму [18]. Уже ранние изменения СС, вызванные ГР, позволяют выявить заболевание и спрогнозировать его последствия. Эти заболевания могут быть исследованы и диагностированы с помощью измерения геометрических параметров сосудов, таких как диаметр, углы ветвления, длина ветвей сосудов, извилистость, соотношение диаметров сосудов, их кривизна и т.д. [144, 22].

7. Оценка диаметра сосудов (Е)

Диаметр артериол связан с этнической принадлежностью, полом, возрастом, кровяным давлением, курением и ожирением [145, 146]. Калибр венул связан с возрастом, кровяным давлением, уровнем сахара в крови, курением, ожирением и воспалительными процессами [147]. Согласно [148] диаметры артериол сетчатки лежат в диапазоне 50–200 мкм. Сужение артериол является ранним признаком ГР, сужение основных артерий вызывает гипертония, диабет и многие аутоиммунные заболевания [149]. Отношение длины к диаметру сосуда значительно больше для гипертоников по сравнению со здоровыми людьми [150]. В работе [20] авторы оценивают соотношения калибров сосудов сетчатки, связанных с факторами СПИДа и смертности.

Попытки измерить ширину сосудов впервые были предприняты Wagener в 1947 году. Появление цифрового анализа изображений в середине 1980-х годов позволило проводить более объективные измерения [148, 151 – 153]. С тех пор разработано множество различных подходов для оценки диаметра сосудов, причём все они опираются на идею измерения диаметра вдоль линии, перпендикулярной локальному направлению сосуда. Распространённой методикой оценки ширины сосуда является замер расстояния между полуспадами интенсивности (точки, где интенсивность есть среднее между максимальной и минимальной интенсивностью) сечения профиля сосуда

[148, 152, 154]. Такой подход минимизирует эффект дефокусировки при получении изображения [152]. Низкокачественные изображения могут быть улучшены при помощи использования различных преобразований (линейное увеличение контраста, эквализация гистограммы и т.д.) для усиления контраста между фоном и сосудами. Ещё одна сложность измерения диаметра сосудов связана с сердцебиением, которое вызывает сужение и расширение сосудов [155]. Малые поперечные размеры сосудов вынуждают использовать изображения с большим разрешением для точного измерения размеров сосудов, которые могут составлять всего 15 – 20 пикселей в диаметре. Richard и Newsom в работе [148] для повышения точности измерения используют измерение диаметра на небольшом участке сосуда и вычисляют среднее значение из трёх измерений, а диаметр определяется по величине полуспада интенсивности.

В работе [156] предлагается более динамичный метод измерения диаметра совместно с использованием процедуры трассировки с учётом статистических характеристик изображения. В работе [157] оценка локального диаметра сосуда проводилась на изображениях с выделенным зелёным каналом. В качестве первоначальной обработки использовалось улучшение контраста изображения, а основой являлся метод роста областей и вейвлет-преобразование, которые использовались для выделения сосудов. На заключительном этапе проводилась бинаризация изображения с помощью пороговой обработки и оценка локального диаметра сосуда. Алгоритм показал хорошую точность от 92% до 95% на изображениях из открытой офтальмологической базы DRIVE.

Другие подходы измерения диаметра основаны на аппроксимации профиля яркости сосуда. К таким методам относятся "kick-point" метод [158], методы согласованной фильтрации, описанные выше [82], и SLRF (скользящие линейные регрессионные фильтры) [23, 82]. Недостатком подобных методов, несмотря на высокую точность измерения диаметра сосуда, является высокая трудоёмкость и вероятность ошибки в случае измерения вблизи границы сосуда или измерения на локальном сужении сосуда или места изгиба.

Как правило, профиль яркости сосуда имеет Гауссов профиль, поэтому часто для оценки диаметра сосуда используется аппроксимация его поперечного сечения с помощью кривой Гаусса [144, 153]. Однако большие сосуды склонны иметь ярко выраженные границы, поэтому их профиль напоминает комбинацию из двух гауссиан, что создаёт проблемы в измерении их диаметра автоматизированными системами, а также ложное распознавание одного сосуда как двух. Поэтому на снимках высокого разрешения, когда у сосуда присутствует эффект центральной линии (центр сосуда имеет меньшую яркость, чем его края), для аппроксимации профиля сосуда используется комбинация из двух кривых Гаусса или параболических кривых [111]. В работе [159] для оценки диаметра профиль интенсивности аппроксимировался с помощью модели, со-

стоящей из кривой Гаусса и константы, что позволяло учесть наличие фоновой составляющей. В алгоритмах сегментации используются также параметрическая модель профиля сосудов [139], Bayesian вероятностная модель [75] и мультимасштабный профиль [140] для определения точек, в которых распределение интенсивности наилучшим образом укладывается в модель.

В работе [23] проводился сравнительный анализ точности следующих подходов к измерению диаметра сосуда: ручная оценка экспертом; аппроксимация профиля сосуда с использованием комбинации из двух функций Гаусса; стандартного алгоритма выделения границ объекта фильтром Собеля; с помощью SLRF фильтра. Метод SLRF показал лучшее совпадение с оценкой эксперта, а также продемонстрировал наилучшую повторяемость результата. Метод на основе функций Гаусса показал плохую воспроизводимость результатов. Фильтр Собеля показал плохие результаты для сосудов, у которых присутствует эффект центральной линии. По мнению авторов, метод SLRF является наилучшим из перечисленных, однако метод становится ненадёжным при диаметрах сосудов менее 10 пикселей. Вопросы использования различных моделей профиля сосудов были подробно описаны в одной из категорий методов сегментации, посвящённой подходам, основанным на моделях.

В то время как измерение ширины одного сосуда может предоставить некоторую важную информацию, анализ статей из категории доказательной медицины показал, что для диагностики более полезной является количественная оценка морфологических изменений СС человека.

8. Оценка признаков сосудистых систем (Ж)

Кровеносные сосуды окружают и пронизывают органы человеческого тела. Почти каждая болезнь от рака до простуды влияет на характеристики сосудов (количество сосудов, изменения калибров сосудов, радиус искривления, частота ветвления и извитость). Рак, например, провоцирует рост патологических скоплений аномально извилистых сосудов (Folkman, 2000; Baish и Jain, 2000), и успешное лечение нормализует форму сосудов (Jain, 2001). Гипертония, диабет и многие аутоиммунные заболевания вызывают сужение крупных артерий и повышение сосудистой извилистости (Hiroki и др., 2002; Спенглер и др., 1994). Хроническое воспаление вызывает неангиогенез (McDonald, 2001). Даже обычная простуда влияет на морфологию сосудов, вызывая расширение кровеносных сосудов (Фергюсон и Eccles, 1997). Автоматизированное, количественное измерение двумерных и трёхмерных признаков сосудов может таким образом обеспечить новый метод диагностики болезни и постановки диагноза.

В последнее время активно в качестве количественной характеристики сосудистых изменений в медицинской практике используют артериально-венозный масштаб (AVR) [20, 22, 145, 160 – 169].

Артериально-венозный масштаб. Артериально-венозный масштаб (AVR) был впервые предложен в качестве параметра для исследования изменений морфологии СС глаза Stokoe и Turner в 1966 году. Параметр предлагался как основная мера отношения между средним диаметром артерий и вен. Он состоял из двух компонент: центральный артериальный эквивалент (CRAE), предложенный Part and Spears в 1974 году, и центральный венозный эквивалент (CRVE). CRAE рассчитывался по следующему правилу: так как сосудистая система имеет древовидную структуру, то оценка диаметров начиналась с сосудов, не имеющих разветвлений. Далее сосуды группировались в зависимости от принадлежности к тому или иному родительскому сосуду. На основе полученных оценок их диаметров рассчитывались диаметры родительских сосудов, которые, в свою очередь, также группировались. Этот процесс продолжался итеративно до тех пор, пока не был достигнут корневого сосуда, т.е. расчёт CRAE был завершён [168]. Подход Part для расчёта артериального эквивалента был слишком трудоёмким. Hubbard в 1992 году изобрёл схожий эквивалент для расчёта центрального венозного эквивалента. Дальнейшие исследования Hubbard [169] были направлены на возможность группировки сосудов в соответствии с определённым правилом, где самый большой сосуд комбинировался с самым маленьким, второй по величине сосуд ставился в пару со вторым самым маленьким сосудом и так далее. Так продолжалось до тех пор, пока все сосуды не были разбиты по парам. Если количество сосудов оказывалось нечётным, оставшийся сосуд переносился на следующую итерацию. Такой подход был гораздо менее трудоёмким, кроме того, он показал хорошую корреляцию с эквивалентом, рассчитанным по методике Part. Артериально-венозный масштаб (AVR) рассчитывался на основе калибров всех вен и артерий, которые лежали в концентрической области ДЗН на расстоянии между 0,5 и 1 радиусом ДЗН.

Ограничением формулы Part–Hubbard является тот факт, что количество сосудов, задействованных при расчёте эквивалента, оказывает большое влияние на его значение [164]. Knudtson разработал новый AVR эквивалент, основанный на измерении 6 самых крупных артерий и вен, находящихся, как и раньше, в концентрической зоне между 0,5 и 1 радиусом ДЗН от его центра. Эта обновлённая формула сильно зависела от предыдущей, но уже не зависела от количества сосудов. Случайным образом выбирались для измерения 6 наиболее крупных артериол и венул, и рассчитывался «коэффициент ветвления», основанный на отношении ширины корневого и 2 дочерних сосудов [168]. На основе выборки из изображений сетчатки 44 здоровых молодых людей были рассчитаны коэффициенты ветвления, и оказалось, что в 95% случаев он составляет 1,28 для артериол и в 95% случаев 1,11 для венул (Sherman, 1981). Используя ту же итерационную процедуру, сопоставляя самые крупные и самые мелкие сосуды в пары, были вычислены экви-

валенты CRAE и CRVE, а также их частное – AVR. Так как использовалось всего 6 венул и артериол, для вычисления AVR необходимо всего 5 итераций. На сегодняшний день во всех исследованиях кардиососудистых заболеваний для расчёта артериовенозного масштаба AVR используется именно обновлённая формула, так как она является гораздо более простой в вычислении, при этом не уступая в точности старой формуле (Ikram, 2004; Wong, 2004).

В работе [163] представлен автоматизированный алгоритм для вычисления CRAE- и CRVE-эквивалентов. Сложностью вычисления является не только выделение сосудов и оценка их диаметров, но и разделение сосудов на венулы и артериолы. В статье представлено решение этой проблемы с помощью заранее обученного классификатора. В работе [145] проводилось исследование зависимости коэффициентов CRAE, CRVE, AVR от таких факторов, как употребление алкоголя, возраст и т.д.

Автоматический метод для расчёта AVR был предложен Tramontan et al. [165]. Он включал этап выделения сосудов при помощи трассировки и локализации диска зрительного нерва, а AVR рассчитывался на основе анализа сосудов с диаметром свыше 45 мкм. Метод измерения AVR, предложенный Nam et al. [166], основан на измерении диаметра сосудов на основе полукруглого профиля, а для расчёта артериально-венозного масштаба использовались сосуды крупнее, чем 7 пикселей. Niemeijer et al. [167] предложил полностью автоматизированный метод для расчёта AVR. В данной работе сосуды утоньшались с помощью морфологического утоньшения. Для сегментации использовалось TopHat преобразование и DRF (double-ring filtering), применяемое к зелёному каналу изображения, так как в этом случае сосуды имеют наилучший контраст. Для обнаружения оптического диска использовался метод активных контуров, описанный в [170]. Для разделения сосудов на артериолы и венулы использовался дискриминантный линейный классификатор [163].

Ограничением использования AVR является тот факт, что венулы и артериолы могут по-разному меняться в зависимости от наличия различных заболеваний. Так, венулы могут утоньшаться при воспалительных процессах, в то время как форма артериол меняется из-за гипертонии. Таким образом, независимое использование CRAE и CRVE может давать информацию об изменениях сосудов при различных патологиях, которые могут быть не замечены при использовании AVR [168]. Mosher [162] сравнивал центральный артериальный эквивалент (CRAE) и центральный венозный эквивалент (CRVE), измеренные на изображениях с разрешением 6,3 мегапикселя, полученных с помощью цифровой камеры и с помощью цифровой видеокамеры. Некоторые искажения, такие как блики от нервного волокна, более выражены на изображениях с высоким разрешением, что может снижать точность работы алгоритмов.

Классификация сосудов на артериолы и венолы является важной задачей в оценке диаметров сосудов и расчёта таких глобальных параметров сосудистой системы, как CRAE/CRVE/AVR. Поэтому необходимо создание обширных баз медицинских изображений, содержащих разметку, сделанную специалистом, включая выделение сосудов и других анатомических частей сетчатки, а также классификацию сосудов на венолы и артериолы. Кроме широко известных баз DRIVE и STARE, существуют также база REVIEW [122] для измерения диаметров сосудов, MESSIDOR [171], ImageRet [172], ARIA Online [173] для диагностики диабетической ретинопатии VICA VR [174] для вычисления AVR (arterio venous ratio).

Коэффициент ветвления. Чтобы описать связь между родительским и дочерними сосудами, в [168] вводится «коэффициент ветвления», который фигурирует в уравнении, связывающем диаметры сосудов. Коэффициент ветвления можно использовать для расчёта коэффициента AVR в случае, когда дочерние сосуды имеют одинаковый диаметр (Knutson et al., 2003). В случае, когда диаметр дочернего сосуда больше диаметра родительского сосуда, расчёт коэффициента ветвления невозможен. Чтобы обойти эту проблему, Charman et al. [175] ввёл аналог коэффициента ветвления – параметр оптимальности, который используется, чтобы охарактеризовать ветвление сосудов. Данный параметр является менее чувствительным к погрешностям вычисления. Рассчитывая этот параметр, Charman обнаружил существенное различие в его значении для здоровых и больных людей.

Извилистость сосуда. При многих сосудистых заболеваниях одним из признаков заболевания является изменение извилистости сосудов. Автоматическая оценка извилистости сосудов является мощным инструментом для раннего диагностирования заболевания сосудов [176, 177]. В работах Hiroki et al. [149] и Spangler et al. [178] говорится, что такие заболевания, как гипертония, диабет и многие аутоиммунные заболевания вызывают увеличение извилистости сосудов. Извилистость может повышаться при удлинении сосуда, как в случае с возрастной ретинопатией (Hart et al. [179], Capowski [180]), гипертонией и старением (Spangler et al. [178], King [150]), а также другими изменениями, вызванными заболеваниями. Сосуд часто извивается с малой амплитудой колебания, что связано с ростом новых сосудов вследствие злокачественных опухолей (Baish and Jain, 2000).

Для оценки клинических последствий изменения извилистости или сравнения различных степеней развития ретинопатии крайне важно разработать способы оценки извилистости. Для начала необходимо определить основные факторы, влияющие на классификацию сосудов в соответствии с их извитостью. Это особенно важно в задачах анализа изображений сетчатки, на которых присутствуют не только прямые сосуды, но и длинные сосуды округлой формы, которые офтальмологи не рассматривают как извитые. Необходимость разработки признаков, учитывающих эти факторы, вы-

текает из наблюдений, что ранее предложенные методы оценки не всегда способны различать структуры, извилистость которых визуально кажется различной [179]. Способы оценки извилистости не имеют точной медицинской формулировки, однако, как показала практика, оценка извилистости может быть проведена на основе других, легко измеряемых параметров [182]. В целях получения клинически значимого способа оценки извилистости сосудов, т.е. меры, которая будет совпадать с мнением офтальмологов, необходимо явно определить эти параметры. Затем её значение может быть вычислено, используя подходящую математическую модель извилистости.

Впервые численная оценка извитости сосудов была описана в 1979 году Lotmar, Freiburghaus and Bracher [183] и доработана Bracher [184]. С приходом цифровой фотографии в медицину появилась возможность компьютерной оценки параметров сосудов. Было предложено множество различных подходов к измерению извилистости: на основе измерения длины сосуда [180, 185, 186]; интегральной кривизны сосуда [179, 180, 189, 190]; на основе количества точек перегиба [187]; изменения углов направления сосуда [185, 188]; стандартного отклонения координат сосуда вдоль его средней линии от прямой, соединяющей начальную и конечную точки сосуда [191]. Kaupp et al. [192] опубликовал результаты измерения извилистости сосудов на основе Фурье-анализа. В [180] представлен подход к оценке извилистости на основе частотного анализа. Smedby et al. [187] описал ряд подходов к измерению извилистости, которая используется для определения искривления в бедренной артерии. Сюда входили измерения интегральной кривизны вдоль кровеносных сосудов, количества точек перегиба сосуда и доля сосуда, которая обладает наибольшей кривизной.

Одной из трудностей в обнаружении и анализе патологической извитости сосуда на медицинских изображениях является то, что для врача понятие «неправильно извилистая» структура фактически включает несколько различных определений.

В работе [193] авторы предлагают различать 3 вида извилистости:

1) Сосуд удлиняется и становится волнообразным, как в случае с возрастной ретинопатией [179], с артериальной гипертонией, старением (Spangler et al., 1994) и другими изменениями, вызванными заболеваниями.

2) Сосуд часто меняет направление и становится похожим на мешок червей, что случается в области развития артерио-венозной мальформации (Burger и соавт., 1991) и в более мягкой форме при гиперваскулярной опухоли.

3) Тип 3 характеризуется высокой частотой, малой амплитудой колебаний или скручиванием и связано с ростом новых сосудов, возникновением злокачественных опухолей (Baish and Jain, 2000).

Также авторами были представлены две метрики извилистости, способные обнаружить патологические извитости:

а) Количество перегибов сосудов плюс 1. Хорошо подходит для оценки извилистости вида 1 и 2, но не 3. Метод способен обнаружить патологическую извитость во внутричерепной сосудистой системе (Bullitt и соавт., 2003а).

б) Сумма углов изгибов. Суммируются углы изгибов сосуда, после чего осуществляется нормировка на его длину. Данный параметр хорошо описывает извилистость 3-го вида, но чувствителен к погрешности измерения углов.

Для каждого сосуда рассчитывались также [193] средний радиус кривизны сосуда и частота ветвления (отношение общего количества ветвей сосуда к длине сосуда). Эти же признаки рассчитывались для групп сосудов путём усреднения признаков с учётом весовых коэффициентов каждого сосуда. Весовой коэффициент считался тем меньше, чем больше порядок сосуда, считая от корня зрительного нерва.

Таким образом, среди всех методов оценки извилистости, рассмотренных в статьях, можно выделить три основных подхода:

1) *Оценка извилистости на основе измерения длины сосуда.* Строится как отношение длины сосуда к кратчайшему расстоянию между его крайними точками [1, 47, 179]. Brey и др. (2002) расширил эту метрику на трёхмерные структуры для анализа сосудов в гистологическом срезе. Это наиболее простой и часто используемый подход к измерению извилистости (Smedby и др., 1993; Bracher, 1982; Zhou и др., 1994; Гольдбаум и др., 1994; Харт и др., 1999). Идея заключается в том, что чем больше это отношение, тем более отдалён сосуд от прямой линии, то есть более извилист. Недостатком этого подхода является то, что если имеем более короткий патологический сосуд, обладающий закрученной формой или высокочастотными колебаниями, то рассчитанная извилистость будет меньше, чем для полностью прямого (не осциллирующего) длинного сосуда, но "S" или "U"-образной формы. В самом деле, сосуд, имеющий постоянную или малую кривизну и независимо от амплитуды описывающей его дуги (как для основных сосудов сетчатки), будет рассматриваться врачом как незначительное искривление. Baish and Jain (2000) and Sabo et al. (2001) попытались решить проблему, используя для оценки извилистости рекурсивные измерения микрососудов на гистологических срезах для определения злокачественной опухоли на основе фрактальной размерности. Swanson et al. использовал первый подход в работе [181], где он описал полуавтоматическую систему для оценки диаметра и извилистости сосудов недоношенных детей.

2) *Оценка извилистости на основе измерения кривизны сосуда.* Hart [179] представил ряд подходов определения извилистости с использованием интеграла от абсолютной кривизны или квадрата кривизны. Идея заключается в том, что извилистость должна отражать изменчивость кривизны сосуда в каждой его точке. Преимуществом данного подхода является учёт параметров сосуда в каждой его точке, что по-

зволяет получить более объективную оценку [194]. Данный подход является чувствительным к точности измерения кривизны. Для уменьшения чувствительности метода форму сосудов аппроксимируют с помощью некоторой модели, на основе которой и вычисляется кривизна [194]. Аналогично в [190] извилистость описывается как изменение кривизны сосудов. В качестве меры извилистости используется быстрое преобразование Фурье кривизны сосудов. В работе представлен спектральный анализ набора моделируемых сосудов (фантом) и натуральных клинических данных. Анализ спектров позволил выявить локальные изменения кривизны. Спектральный анализ кривизны обеспечил компактное и графическое представление извитости.

3) *Извилистость как степень изменчивости направления сосуда.* Данный подход к оценке извилистости основан на оценке скорости изменения локального направления сосуда и был предложен в [195]. Для оценки вычисляется угол, на который изменяется направление сосуда в каждой точке. Подход обладает высокой чувствительностью к точности оценки выделения сосуда на изображении и оценки его направления. Чувствительность метода можно снизить, если аппроксимировать форму сосуда с помощью той или иной модели. Линию, проходящую через центр сосуда, можно аппроксимировать с помощью полиномов, сплайнов и т.д. [194]. Аппроксимацию формы сосудов часто осуществляют с помощью синусоидальной модели [196]. Оценивая извитость, офтальмологи объединяют информацию о том, сколько времени сосуд крутит (изменения в выпуклости или знаке искривления) и насколько велика амплитуда каждого завихрения. Поэтому в [194] предложили модификацию данного подхода путём введения порога на искривление сосудов.

В работе [175] на основе мультимасштабного алгоритма сегментации [67] был представлен полуавтоматический алгоритм для измерения и оценки геометрических и топологических свойств сосудистого дерева сетчатки. Алгоритм состоит из полуавтоматической разметки скелетизированного дерева сосудов, за которой следует автоматическое измерение длины, площади, диаметра и углов ветвления сосудов. Эта информация формируется в виде таблиц и используется для клинического анализа. Также рассчитывался ряд геометрических и топологических коэффициентов. Результаты работы метода сравнивались с ручным измерением, а сам метод использовался для пробного изучения 10 нормальных и 10 патологических изображений сетчатки больных гипертонией при помощи поиска различий в морфологических свойствах между этими двумя группами. Численное измерение извилистости сосудов, кривизны траектории сосуда проводилось на цифровых изображениях сетчатки, центрированных относительно оптического диска, с использованием полуавтоматической компьютерной программы SIVA (Singapore I Vessel Assessment, Department of Computer Science, National University of Singapore, Singapore).

Использованная процедура была предварительно опубликована [197]. На первом этапе программа находила оптический диск и делила его на 3 концентрические зоны (А, В, and С), расположенные между 0,5, 1,0, и 2,0 диаметрами оптического диска. Затем программа последовательно выделяла сосуды внутри каждой из 3 зон. Точность выделения составляла порядка 70% и 80%. Затем на основе 6 самых крупных венул и артериол рассчитывался индекс извилистости сосудов [179]. Индекс рассчитывался как интеграл от квадрата локальной кривизны сосуда, делённый на его длину. Измерение кривизны показало хорошие результаты; точность в 80% для квадратичного индекса извилистости и 90% для простого индекса извилистости [197]. В работе измерялись такие параметры СС, как средний диаметр, объём сосудов, плотность узлов ветвления в единице объёма, длина сосудов [198].

Отношение длины сосуда к его диаметру также использовалось для оценки сосуда. King et al. [150] разработал этот параметр для оценки *степени утоньшения* сосуда. Он в своей работе отмечал, что значение параметра увеличивается при гипертонии.

Венозная чёткообразность и образование новых сосудов – важные индикаторы предпролиферативной и пролиферативной ретинопатии [199].

В работе [200] авторы представили алгоритм оценивания признаков чёткообразности вен. В процессе прогрессирования диабетической ретинопатии к опасной «предпролиферативной» стадии появляются её многочисленные индикаторы: отек диска, ваты, повышение венозной чёткообразности. Венозная чёткообразность была описана как «самый сильный показатель» перехода в пролиферативную ретинопатию [199]. Многие авторы предложили для обнаружения чёткообразности и образования новых сосудов методы, основанные на различии в диаметре сосуда и его извитости соответственно [179, 180, 183]. Хотя эти методы измерения показали неплохие результаты, недостатком является то, что авторы не полностью автоматизировали процесс выделения областей анализа, существует необходимость выделения начальной и конечной точек на сосудах. Ясно, что компьютеризированное обнаружение сосудистых аномалий в данной задаче является более полезным, чем сам процесс сегментации. Тем не менее этот этап выдвигает значительные требования к сегментации процесса ввиду того, что аномальные сосуды в целом труднее обрабатывать, чем здоровые, т.к. в предпролиферативной стадии на изображениях появляются значительные дистракторы, в том числе большие кровоизлияния и экссудаты. Это приводит ко множественному изменению диаметра и угловых измерений и таким образом ставит под угрозу возможность обнаружения чёткообразности и неоваскуляризации.

Разработка исследовательских приложений, которые включают в себя различные вспомогательные алгоритмы для анализа изображений СС сердца и сетчатки, такие как выделение сосудов, определение важных элементов изображений, таких как оптиче-

ский диск, измерение диаметра, углов ветвления сосудов и других диагностических признаков СС является перспективным направлением для исследования. Все эти типы приложений могут ускорить темпы изучения связей между изменениями в анатомии сосудистых систем и различными заболеваниями.

Резюме

В статье представлен обзор основных подходов цифрового анализа изображений сосудов человека. Выделены основные этапы обработки диагностических изображений, проведён анализ различных подходов к выделению и количественному оцениванию морфологических признаков сосудов.

Собранная статистика позволяет показать, какой из подходов использовался наиболее часто в рамках каждого из этапов. Несмотря на то, что частота использования не обязательно связана с наилучшей эффективностью, она показывает, какой из методов был испытан наиболее основательно. Проведённый анализ позволил сгруппировать статьи в соответствии с методами, использованными в каждом из этапов, и определить существующие тренды, проблемы в области цифровой обработки сосудов и будущие направления. Было обнаружено, что в большинстве случаев существующие методы имеют некоторые недостатки и многие из статей направлены на разработку улучшенного подхода на базе уже существующего. Весьма сложной для исследователей является задача определения оптимального алгоритма для использования на каждом из этапов, чтобы обеспечить наиболее эффективную обработку изображений сосудов. Эту точку зрения подтверждает в своей статье Abramoff et al. [201], говоря, что «в настоящее время использование автоматизированной системы обнаружения ДР на основе существующих алгоритмов не рекомендуется для клинического использования».

Таким образом, несмотря на то, что решено большое количество задач в области работы с изображениями сосудистых систем, остаётся актуальной задача определения оптимального набора алгоритмов для создания автоматизированной системы мониторинга и диагностики сосудистых патологий.

Из диаграммы на рис. 1 видно, что достаточно большое количество статей посвящено доказательной медицине (21%), хорошо проработан вопрос медицинской постановки задачи, выявлены необходимые требования врачей к задачам цифрового анализа сосудов и проведены множественные исследования в этой области для установления связей изменения морфологии сосудов с основными заболеваниями. Диаграмма показывает также, что в основном все силы исследователей брошены на решение задач выделения сосудистых систем (31% – сегментации, 10% – трассировки). И хотя результатом доказательной медицины явилась необходимость количественного анализа СС для диагностики заболеваний, а именно: повышение точности оценивания диаметра сосудов, оценка морфологических признаков сосудов – на диа-

граммах видно, что данному направлению посвящено наименьшее число статей (всего 10%), что говорит о неизученности данного вопроса в этой области. Поэтому стоят открытыми вопросы разработки новых и эффективных морфологических признаков диагностики и методов их оценивания, а также создания на их основе автоматизированной системы цифрового анализа сосудистых систем человека. Автоматизированный анализ количественных показателей позволит стандартизировать постановку диагноза, значительно сократить время обследования, а также его стоимость.

Благодарности

Работа выполнялась при поддержке грантов РФФИ 12-01-00237-а, гранта Президента РФ поддержки ведущей научной школы НШ-4128.2012.9, программы фундаментальных исследований РАН-ОНИТ6.

Литература (References)

1. **Teng, T.** Progress towards automated diabetic ocular screening: a review of image analysis and intelligent systems for diabetic retinopathy / T. Teng, D. Claremont, M. Lefley // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 2002. – Vol. 40(1). – P. 2-13.
2. **Heneghan, C.** Characterization of changes in blood vessel width and tortuosity in retinopathy of prematurity using image analysis / C. Heneghan, J. Flynn, M. O'Keefe, M. Cahill // *Med. Image. Anal.* – 2002. – Vol. 6(4). – P. 407-29.
3. **Cheung, C.S.** Computer-assisted image analysis of temporal retinal vessel width and tortuosity in retinopathy of prematurity for the assessment of disease severity and treatment outcome / C.S. Cheung, Z. Butty, N.N. Tehrani, W.C. Lam // *J AAPOS.* – 2011. – Vol. 15(4). – P. 374-380.
4. **Haddouche, A.** Detection of the foveal avascular zone on retinal angiograms using Markov random fields / A. Haddouche, M. Adel, M. Rasigni, J. Conrath, S. Bourennane // *Digital Signal Processing.* – 2010. – Vol. 20(1). – P. 149-154.
5. **Grisan, E.** A divide et impera strategy for automatic classification of retinal vessels into arteries and veins / E. Grisan, A. Ruggeri // *Engineering in Medicine and Biology Society 2003 / Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE.* – 2003. – Vol. 891. – P. 890-893.
6. **Lowell, J.** Measurement of retinal vessel widths from fundus images based on 2-D Modeling / J. Lowell, A. Hunter, D. Steel, A. Basu, R. Ryder, R.L. Kennedy // *IEEE Trans Med Imaging.* – 2004. – Vol 3(10). – P. 1196-1204.
7. **Foracchia, M.** Extraction and quantitative description of vessel features in hypertensive retinopathy fundus images / M. Foracchia // *Book Abstracts / 2nd International Workshop on Computer Assisted Fundus Image Analysis.* – 2001. – P. 6.
8. **Kose, C.** A personal identification system using retinal vasculature in retinal fundus images / C. Kose, C. Ikibas // *Expert Systems with Applications.* – 2011. – Vol. 38(11). – P. 13670-13681.
9. **Fraz, M.M.** Blood vessel segmentation methodologies in retinal images / M.M. Fraz, P. Remagnino, A. Hoppe, B. Uyyanonvara, A.R. Rudnicka, C.G. Owen, S.A. Barman // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2012. – Vol. 108(1). – P. 407-433.
10. **Winder, R.J.** Algorithms for digital image processing in diabetic retinopathy / R.J. Winder, P.J. Morrow, I.N. McRitchie, J.R. Bailie, P.M. Hart // *Computerized Medical Imaging and Graphics.* – 2009. – Vol. 33(8). – P. 608-622.
11. **Felkel, P.** Vessel tracking in peripheral CTA datasets – an overview / P. Felkel, R. Wegenkittl, A. Kanitsar. – *Computer Graphics (Spring Conference on)*, 2001. – P. 232-239.
12. **Buhler, K.** Geometric methods for vessel visualization and quantification – a Survey / K. Buhler, P. Felkel, A.L. Cruz // *Geometric Modelling for Scientific Visualization.* – 2003. – P. 399-421.
13. **Kirbas, C.** A review of vessel extraction techniques and algorithms / C. Kirbas, F. Quek // *ACM Computing.* – 2004. – Vol. 36(2). – P. 81-121.
14. **Mabrouk, M.S.** Survey of retinal image segmentation and registration / M.S. Mabrouk, N.H. Solouma, Y.M. Kadah // *GVIP Journal.* – 2006. – Vol. 6(2). – P. 1-11.
15. **Faust, O.R.A.U.** Algorithms for the automated detection of diabetic retinopathy using digital fundus images: a review / O.R.A.U. Faust, E.Y.K. Ng, K.-H. Ng, J.S. Suri // *Journal of Medical Systems.* – 2012. – Vol. 36(1). – P. 145-57.
16. **Akita, K.** A computer method of understanding ocular fundus images / K. Akita, H. Kuga // *Pattern Recognition.* – 1982. – Vol. 15. – P. 431-443.
17. **Thackray, B.D.** Semi-automatic segmentation of vascular network images using a rotating structuring element (rose) with mathematical morphology and dual feature thresholding / B.D. Thackray, A.C. Nelson // *IEEE Trans. Med. Imaging.* – 1993. – Vol. 12(3). – P. 385-392.
18. American Academy of Ophthalmology, *Ophthalmic Pathology // in Basic and Clinical Science Courses.* – section 11, 179,1991.
19. **Staal, J.J.** Ridge based vessel segmentation in color images of the retina / J.J. Staal, M.D. Abramoff, M. Niemeijer, M.A. Viergever, and B. van Ginneken // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* – 2004. – Vol. 23(4). – P. 501-509.
20. **Gangaputra, S.** Retinal vessel caliber among people with acquired immunodeficiency syndrome: relationships with disease-associated factors and mortality / P.S. Kalyani, A.A. Fawzi, M.L. Van Natta, L.D. Hubbard, R.P. Danis, J.E. Thorne, G.N. Holland // *Am. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 153(3). – P. 434-444.
21. **Gelman, R.** Diagnosis of Plus Disease in Retinopathy of Prematurity Using Retinal Image multiScale Analysis / R. Gelman, M.E. Martinez-Perez, D.K. Vanderveen, A. Moskowitz, A.B. Fulton // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 2005. – Vol. 46(12). – P. 4734-4738.
22. **Stanton, A.** Vascular network changes in the retina with age and hypertension / A.V. Stanton, B. Wasan, A. Cerutti, S. Ford, R. Marsh, P.P. Sever, S.A. Thom, A.D. Hughes // *J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 13(12). – P. 1724-1728.
23. **Chapman, N.** Computer algorithms for the automated measurement of retinal arteriolar diameters / N. Witt, X. Gao, A.A. Bharath, A.V. Stanton, S.A. Thom, A.D. Hughes // *Br. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85(1). – P. 74-79.
24. **Wong, T.Y.** Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the atherosclerosis risk in communities study / T.Y. Wong, R. Klein, D.J. Couper, L.S. Cooper, E. Shahar, L.D. Hubbard, M.R. Wofford, A.R. Sharrett // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358(9288). – P. 1134-1140.
25. **McClintic, B.R.** The relationship between retinal microvascular abnormalities and coronary heart disease: a review / B.R. McClintic, J.I. McClintic, J.D. Bisognano, R.C. Block // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123(4). – P. 374.e1-374.e7.
26. **Chaudhuri, S.** Detection of Blood Vessels in Retinal Images Using Two-Dimensional Matched Filters / S. Chaudhuri, S. Chatterjee, N. Katz, M. Nelson, M. Goldbaum // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* – 1989. – Vol. 8(3). – P. 263-269.
27. **Goldbaum, M.** Automated diagnosis and image understanding with object extraction, object classification, and inferring in retinal images / M. Goldbaum, S. Moezzi, A. Taylor, S. Chatterjee, J. Boyd, E. Hunter, R. Jain // *IEEE conference on ICIP.* – 1996. – Vol. 3. – P. 695-698.
28. **Li, Q.** Colour Retinal Image Segmentation For Computer-aided Fundus Diagnosis Department of Computing / Qin Li. – The Hong Kong Polytechnic University, 2010. – 126 p.
29. **Pai, R.** Automated Diagnosis of Retinal Images Using Evidential Reasoning / R. Pai, A. Hoover, M. Goldbaum. – *International Conference on SENG*, 2002.
30. **Abramoff, M.** Web-based screening for diabetic retinopathy in a primary care population: The eye check project / M. Abramoff, M. Suttorp // *Telemedicine and e-Health.* – 2005. – Vol. 11(6). – P. 668-674.
31. **Niemeijer, M.** Automatic detection of red lesions in digital color fundus photographs / M. Niemeijer, B. van Ginneken, J. Staal, M.S.A.S. Schulten, M.D. Abramoff // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* – 2005. – Vol. 24(5). – P. 584-592.
32. **Soares, J.** Retinal vessel segmentation using the 2-d gabor wavelet and supervised classification / J. Soares, J. Leandro, R. Cesar, H. Jelinek, M. Cree // *IEEE Transactions of Medical Imaging.* – 2006. – Vol. 25(9). – P. 1214-1222.

33. **Sussman, E.J.** Diagnosis of diabetic eye disease / E.J. Sussman, W.G. Tsiras, K.A. Soper // *J. Am. Med. Assoc.* – 1982. – Vol. 247. – P. 3231-3234.
34. **Klonoff, D.** An economic analysis of interventions for diabetes / D. Klonoff, D. Schwartz // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23(3). – P. 390-404.
35. **Bresnick, G.** A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy / G. Bresnick, D. Mukamel, J. Dickinson, D. Cole // *Ophthalmology.* – 2000. – Vol. 107(1). – P. 19-24.
36. **Wilkinson, C.P.** Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales / C.P. Wilkinson, F.L. Ferris, R.E. Klein, P.P. Lee, C.D. Agardh, M. Davis, D. Dills, R. Pararajasegaram, A. Kampik, J.T. Verdager // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110(9). – P. 1677-1682.
37. **Hutchins, G.M.** Tortuosity as an index of the age and diameter increase of coronary collateral vessels in patients after acute myocardial infarction / G.M. Hutchins, M.M. Miner, B.H. Bulkley // *Am. J. Cardiol.* – 1978. – Vol. 41(2). – P. 210-215.
38. **Miller, R.G.** Retinal vessel diameter and the incidence of coronary artery disease in type 1 diabetes / R.G. Miller, C.T. Prince, R. Klein, T.J. Orchard // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147(4). – P. 653-660.
39. **Ugurbas, S.C.** Comparison of UK and US screening criteria for detection of retinopathy of prematurity in a developing nation / S.C. Ugurbas, H. Gulcan, H. Canan, H. Ankarali, B. Torer, Y.A. Akova // *J. AAPOS.* – 2010. – Vol. 14(6). – P. 506-520.
40. **Wilson, C.M.** Digital image analysis in retinopathy of prematurity: A comparison of vessel selection methods / C.M. Wilson, K. Wong, N. Jeffery, K.D. Cocker, A. Ells, A.R. Fielder // *J. AAPOS.* – 2012. – Vol. 16 – P. 223-228.
41. **Ghadasra, D.H.** The rate of change in retinal vessel width and tortuosity in eyes at risk for retinopathy of prematurity / D.H. Ghadasra, A. Thuangtong, K.A. Karp, G.S. Ying, M.D. Mills, C.A. Wilson, A.R. Fielder, G.E. Quinn // *J. AAPOS.* – 2012. – Vol. 16(5). – P. 431-446.
42. **Терещенко, А.В.** Цифровая технология для диагностики ретинопатии недоношенных / А.В. Терещенко, М.С. Терещенкова, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова, Ю.А. Юдина // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2011. – № 1. – С. 79-82. (**Tereshchenko, A.V.** Digital technology for diagnostics of retinopathy of prematurity / A.V. Tereshchenko, M.S. Tereshchenkova, Y.A. White, I.G. Trifanenkova, Y.A. Yudina // *Kuban science medical Herald.* – 2011. – № 1. – С. 79-82.
43. **Mintz-Hittner, H.A.** Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors / H.A. Mintz-Hittner // *Early Human Development.* – 2012. – Vol. 88(12). – P. 937-1041.
44. **Jomier, J.** Aylward, quantification of retinopathy of prematurity via vessel segmentation / J. Jomier, K.D. Wallace, R. Stephen // *In: MICCAI 2013 proceedings.* – 2003. – Vol. 62879, LNCS 2879. – P. 620-626.
45. **Grunwald, L.** The rate of retinal vessel dilation in severe retinopathy of prematurity requiring treatment / L. Grunwald, D.M. Mills, S. Keegan, K.A. Karp, G.E. Quinn, Y. Gui-Shuang, J.E. Grunwald // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147(6). – P. 1086-1091.
46. **Shah, D.N.** Semiautomated digital image analysis of posterior pole vessels in retinopathy of prematurity / D.N. Shah, C.M. Wilson, G.S. Ying, K.A. Karp, A.R. Fielder, J. Ng, M.D. Mills, G.E. Quinn // *J. AAPOS.* – 2009. – Vol. 13(5). – P. 504-516.
47. **Wallace, D.K.** Computer-automated quantification of plus disease in retinopathy of prematurity / D.K. Wallace, J. Jomier, S.R. Aylward, M.B. Landers // *J. AAPOS.* – 2003. – Vol. 7(2). – P. 126-130.
48. **Adjeroh, D.A.** Texton-based segmentation of retinal vessels / D.A. Adjeroh, A. Kandaswamy, J.V. Odom // *J. Opt. Soc. Am. A: Opt. Image Sci. Vis. (OSA-A).* – 2007. – Vol. 24(5). – P. 1384-1393.
49. **Hoover, A.** Locating blood vessels in retinal images by piecewise threshold probing of a matched-filter response / A. Hoover, V. Kouznetsova, M. Goldbaum // *IEEE Trans Med Imaging.* – 2000. – Vol. 19(3). – P. 203-210.
50. **Newey, V.R.** Online artery diameter measurement in ultrasound images using artificial neural networks / V.R. Newey, D.K. Nassiri // *Ultrasound Med. Biol.* – 2002. – Vol. 28(2). – P. 209-216.
51. **Jan, J.** Retinal image analysis aimed at blood vessel tree segmentation and early detection of neural-layer deterioration / J. Jan, J. Odstrcilik, J. Gazarek, R. Kolar // *Computerized Medical Imaging and Graphics.* – 2012. – Vol. 36(6). – P. 431-441.
52. **Kheng, G.G.** An automatic diabetic retinal image screening system book chapter in medical data mining and knowledge discovery / G.G. Kheng, H.S. Wynne, M. Li, H. Wang // Edited by Krzysztof Cios. – 2001. – Vol. 29. – P. 181-210.
53. **Iqbal, M.I.** Detection of vascular intersection in retina fundus image using modified cross point number and neural network technique / A.M. Aibinu, M. Nilsson, I.B. Tijani more authors // *Int. Conf. Comput. Commun. Eng.* – 2008. – P. 241-246.
54. **Marin, D.** A new supervised method for blood vessel segmentation in retinal images by using gray-level and moment invariants-based features / D. Marin, A. Aquino, M.E. Gegundez-Arias, J.M. Bravo // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* – 2011. – Vol. 30(1). – P. 146-158.
55. **Gregory, S.** Nearest-neighbor methods in learning and vision: theory and practice / S. Gregory, D. Trevor, I. Piotr // *Neural Information Processing / MIT Press,* 2006.
56. **Beck, T.** Robust model-based centerline extraction of vessels in CTA data / T. Beck, C. Biermann, D. Fritz, R. Dillmann // *Proceedings of SPIE.* – 2009. – Vol. 7259. – 72593O(9 pp). – doi:10.1117/12.810753.
57. **Sinthanayothin, C.** Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images / C. Sinthanayothin, J. Boyce, H. Cook, T. Williamson // *British Journal of Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 83(8). – P. 902-910.
58. **Niemeijer, M.** Comparative study of retinal vessel segmentation methods on a new publicly available database / M. Niemeijer, J.J. Staal, B. van Ginneken, M. Loog, M.D. Abramoff // *SPIE Medical imaging.* – 2004. – Vol. 5370. – P. 648-656.
59. **Ablameyko, S.V.** Fast method of extraction of the network of vessels on gray angiography images / S.V. Ablameyko, A.M. Nedzved, A.M. Belotserkovsky, T.M. Lehmann // *Artificial Intelligence.* – 2006. – Vol. 2 – P. 206-211.
60. **Rangayyan, R.** Detection of the optic nerve head in fundus images of the retina with gabor filters and phase portrait analysis / R. Rangayyan, X. Zhu, F. Ayres, A. Ells // *Journal of Digital Imaging.* – 2010. – Vol. 23(4). – P. 438-453.
61. **Liu, Z.Q.** Handwriting Recognition: Soft Computing and Probabilistic Approaches / Z.Q. Liu, J. Cai, R. Buse // *Studies in Fuzziness and Soft Computing / Berlin, Heidelberg, New York: Springer,* 2003. – Vol. 133. – P. 31-57.
62. **Deemter, J.H.** Simultaneous detection of lines and edges using compound gabor filters / J.H. Deemter, J.M.H. Du Buf // *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence.* – 2000. – Vol. 14(6). – P. 757-777.
63. **Ricci, E.** Retinal blood vessel segmentation using line operators and support vector classification / E. Ricci, R. Perfetti // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* – 2007. – Vol. 26(10). – P. 1357-1365.
64. **Mookiah, M.R.K.** Data mining technique for automated diagnosis of glaucoma using higher order spectra and wavelet energy features / M.R.K. Mookiah, U.R. Acharya, C.M. Lima, A. Petznick, S. Jasjit // *Knowledge-Based Systems.* – 2012. – Vol. 33. – P. 73-82.
65. **Xu, L.** A novel method for blood vessel detection from retinal images / L. Xu, S. Luo // *BioMedical Engineering.* – 2010. – Vol. 9(1). – P. 9-14.
66. **Osareh, A.** Automatic blood vessel segmentation in color images of retina / A. Osareh, B. Shadgar // *Iranian Journal Of Science And Technology Transaction.* – 2009. – Vol. 23(B2). – P. 191-206.
67. **Martinez-Perez, M.E.** Retinal blood vessel segmentation by means of scale-space analysis and region growing / M.E. Martinez-Perez, A.D. Hughes, A.V. Stanton, S.A. Thom, A.A. Bharath, K.H. Parker. – *Proc. 2nd MICCAI, 1999.* – Vol. 1679. – P. 90-97. – ISBN:3-540-66503-X.
68. **Martinez-Perez, M.E.** Segmentation of blood vessels from red-free and fluorescein retinal images / M.E. Martinez-Perez, A.D. Hughes, S.A. Thom, A.A. Bharath, K.H. Parker // *Medical Image Analysis.* – 2007. – Vol. 11(1). – P. 47-61.
69. **Tolias, Y.A.** A fuzzy vessel tracking algorithm for retinal images based on fuzzy clustering / Y.A. Tolias, S.M. Panas // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* – 1998. – Vol. 17(2). – P. 263-273.
70. **Salem, S.A.** Segmentation of retinal blood vessels using a novel clustering algorithm (RACAL) with a partial supervision strategy /

- S.A. Salem, N.A. Salem, A.K. Nandi // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 2007. – Vol. 45(3). – P. 261-273.
71. **Kande, G.B.** Unsupervised fuzzy based vessel segmentation in pathological digital fundus images / G.B. Kande, P.V. Subbaiah, T.S. Savithri // *Journal of Medical Systems*. – 2010. – Vol. 34(5). – P. 849-858.
 72. **Villalobos-Castaldi, F.** A fast, efficient and automated method to extract vessels from fundus images / F. Villalobos-Castaldi, E. Felipe-Rivervyn, L. Sánchez-Fernández // *Journal of Visualization*. – 2010. – Vol. 13(3). – P. 263-270.
 73. **Ng, J.** Maximum likelihood estimation of vessel parameters from scale space analysis / J. Ng, S.T. Clay, S.A. Barman, A.R. Fielder, M.J. Moseley, K.H. Parker, C. Paterson // *Image and Vision Computing*. – 2010. – Vol. 28(1). – P. 55-63.
 74. **Condurache, A. P.** Segmentation of retinal vessels with a hysteresis binary-classification paradigm / A.P. Condurache, A. Mertins // *Computerized Medical Imaging and Graphics*. – 2012. – Vol. 36(4). – P. 325-335.
 75. **Adel, M.** Statistical-based tracking technique for linear structures detection: Application to vessel segmentation in medical images / M. Adel, A. Moussaoui, M. Rasigni, S. Bourennane, L. Hamami // *IEEE Signal Process.* – 2010. – Vol. 17(6). – P. 555-558. – ISSN 1070-9908.
 76. **Xinge, Y.** Segmentation of retinal blood vessels using the radial projection and semi-supervised approach / Y. Xinge, Q. Peng, Y. Yuan, Y. Cheung, J. Lei // *Pattern Recognition*. – 2011. – Vol. 44(10-11). – P. 2314-2324.
 77. **Kochner, B.** Course tracking and contour extraction of retinal vessels from color fundus photographs: Most efficient use of steerable filters from model based image analysis / B. Kochner, D. Schuhmann, M. Michaelis, G. Mann, K.H. Englmeier // *Proc. SPIE Medical Imaging*. – 1998. – Vol. 3338. – P. 755-761.
 78. **Sukkaew, L.** Automatic extraction of the structure of the retinal blood vessel network of premature infants / L.B. Uyyanonvara, S.A. Barman, A. Fielder, K. Cocker // *Journal of the Medical Association of Thailand*. – 2007. – Vol. 90(9). – P. 1780-1792.
 79. **Yao, C.** Automated retinal blood vessels segmentation based on simplified PCNN and fast 2D-Otsu algorithm / C. Yao, H.-j. Chen // *Journal of Central South University of Technology*. – 2009. – Vol. 16. – P. 640-646.
 80. **Cinsdikici, M.G.** Detection of blood vessels in ophthalmoscope images using MF/ant (matched filter/ant colony) algorithm / M.G. Cinsdikici, D. Aydin // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2009. – Vol. 96(2). – P. 85-95.
 81. **Bankhead, P.** Fast retinal vessel detection and measurement using wavelets and edge location refinement / P. Bankhead, C.N. Scholfield, J.G. McGeown, T.M. Curties // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(3). – P. 1-12.
 82. **Gang, L.** Detection and Measurement of Retinal Vessels in Fundus Images Using Amplitude Modified Second-Order Gaussian Filter / L. Gang, O. Chutatape, S.M. Krishnan // *IEEE Tran. Biomedical Engineering*. – 2002. – Vol. 49(2). – P. 168-172.
 83. **Al-Rawi, M.** An improved matched filter for blood vessel detection of digital retinal images / M. Al-Rawi, M. Qutaishat, M. Arrar // *Computers in Biology and Medicine*. – 2007. – Vol. 37(2). – P. 262-267.
 84. **Zhang, B.** Retinal vessel extraction by matched filter with first-order derivative of Gaussian / B. Zhang, L. Zhang, L. Zhang, F. Karray // *Computers in Biology and Medicine*. – 2010. – Vol. 40(4). – P. 438-445.
 85. **Zana, F.** Registration Algorithm of Eye Fundus Images Using Vessels Detection and Hough Transform / F. Zana, J.C. Klein // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 1999. – Vol. 18(5). – P. 419-428.
 86. **Zana, F.** Segmentation of vessel-like patterns using mathematical morphology and curvature evaluation / F. Zana, J.C. Klein // *IEEE Trans Image Processing*. – 2002. – Vol. 10(7). – P. 1010-1019.
 87. **Ayala, G.** Different averages of a fuzzy set with an application to vessel segmentation / G. Ayala, T. Leon, V. Zapater // *IEEE Transactions on Fuzzy Systems*. – 2005. – Vol. 13(3). – P. 384-393.
 88. **Miri, M.S.** Retinal image analysis using curvelet transform and multistructure elements morphology by reconstruction / M.S. Miri, A. Mahloojifar // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2011. – Vol. 58(5). – P. 1183-1192.
 89. **Calvo, D.** Automatic detection and characterisation of retinal vessel tree bifurcations and crossovers in eye fundus images / M. Ortega, M.G. Penedo, J. Rouco // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2011. – Vol. 103(1). – P. 28-38.
 90. **Fraz, M.M.** An approach to localize the retinal blood vessels using bit planes and centerline detection / M.M. Fraz, S.A. Barman, P. Remagnino, A. Hoppe, A. Basit, B. Uyyanonvara, A.R. Rudnicka, C.G. Owen // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2012. – Vol. 108(2). – P. 600-616.
 91. **Bouraoui, B.** 3D segmentation of coronary arteries based on advanced mathematical morphology techniques / B. Bouraoui, C. Ronse, J. Baruthio, N. Passat, P. Germain // *Computerized Medical Imaging and Graphics*. – 2010. – Vol. 34(5). – P. 377-387.
 92. **Yang, Y.** An automatic hybrid method for retinal blood vessel extraction / Y. Yang, S. Huang, N. Rao // *International Journal of Applied Mathematics and Computer Science*. – 2008. – Vol. 18(3). – P. 399-407.
 93. **Sun, K.** Morphological multiscale enhancement, fuzzy filter and watershed for vascular tree extraction in angiogram / K. Sun, Z. Chen, S. Jiang, Y. Wang // *Journal of Medical Systems*. – 2011. – Vol. 35(5). – P. 811-824.
 94. **Насонов, А.В.** Применение метода морфологических амёб для выделения сосудов на изображениях глазного дна / А.В. Насонов, А.А. Черноморец, А.С. Крылов, А.С. Родин // *DSPA'2011*. – 2011. – Т. 2. – С. 158-161. (**Nasonov, A.V.** Application of the method of morphological amoebas to blood vessels in the eye detection fundus images / A. Nasonov, A.A. Chernomoretz, A.S. Krylov, A.S. Rodin // *DSPA'2011*. – 2011. – Vol. 2. – P. 158-161).
 95. **Mendonca, A.M.** Segmentation of retinal blood vessels by combining the detection of centerlines and morphological reconstruction / A.M. Mendonca, A. Campilho // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 2006. – Vol. 25(9). – P. 1200-1213.
 96. **Li, Q.** Vessel segmentation and width estimation in retinal images using multiscale production of matched filter responses / Q. Li, Y. Jane, D. Zhang // *Expert Systems with Applications*. – 2012. – Vol. 39(9). – P. 7600-7610.
 97. **Nguyen, U.T.V.** An effective retinal blood vessel segmentation method using multi-scale line detection / U.T.V. Nguyen, A. Bhuiyan, L.A.F. Park, K. Ramamohanarao // *Pattern Recognition*. – 2013. – Vol. 46(3). – P. 703-715.
 98. **Moghimirad, E.** Retinal vessel segmentation using a multi-scale membership function / E. Moghimirad, S.H. Rezaatofighi, H. Soltanian-Zadeh // *Computers in Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 42(1). – P. 50-60.
 99. **Láthén, G.** Blood vessel segmentation using multi-scale quadrature filtering / G. Láthén, J. Jonasson, M. Borga // *Pattern Recognition Letters*. – 2010. – Vol. 31(8). – P. 762-767.
 100. **Frangi, A.F.** Multiscale vessel enhancement filtering, in: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* / A.F. Frangi, W.J. Niessen, K.L. Vincken, M.A. Viergever. – MIC-CAI'98, 1998. – Vol. 1496. – P. 130-137.
 101. **Wink, O.** Multiscale vessel tracking / O. Wink, W.J. Niessen, M.A. Viergever // *IEEE Trans Med Imaging*. – 2004. – Vol. 23(1). – P. 130-133.
 102. **Sofka, M.** Retinal vessel centerline extraction using multiscale matched filters, confidence and edge measures / M. Sofka, C.V. Stewart // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. – 2006. – Vol. 25(12). – P. 1531-1546.
 103. **Anzalone, A.** A modular supervised algorithm for vessel segmentation in red-free retinal images / A. Anzalone, F. Bizzarri, M. Parodi, M. Storace // *Computers in Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 38(8). – P. 913-922.
 104. **Biesdorf, A.** Segmentation and quantification of the aortic arch using joint 3D model-based segmentation and elastic image registration / A. Biesdorf, K. Rohr, D. Feng, H. von Tengg-Koblighk, F. Rengier, D. Böckler, H.U. Kauczor, S. Wörz // *Medical Image Analysis*. – 2012. – Vol. 16(6). – P. 1187-1201.
 105. **Vermeer, K.A.** A model based method for retinal blood vessel detection / K.A. Vermeer, F.M. Vos, H.G. Lemij, A.M. Vossepoel // *Comput Biol Med*. – 2004. – Vol. 34(3). – P. 209-219.
 106. **Mahadevan, V.** Robust model-based vasculature detection in noisy biomedical images / V. Mahadevan, H. Narasimha-Iyer, B. Roy-sam, H.L. Tanenbaum // *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*. – 2004. – Vol. 8(3). – P. 360-376.

107. **Can, A.** Rapid automated tracing and feature extraction from retinal fundus images using direct exploratory algorithms / A. Can, J.N. Turner, H.L. Tanenbaum, B. Roysam // IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. – 1999. – Vol. 3(2). – P. 125-138.
108. **Narasimha-Iyer, H.** Improved detection of the central reflex in retinal vessels using a generalized dual-gaussian model and robust hypothesis testing / H. Narasimha-Iyer, V. Mahadevan, J.M. Beach, B. Roysam // IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine. – 2008. – Vol. 12(3). – P. 406-410.
109. **Wang, L.** Analysis of retinal vasculature using a multiresolution Hermite model / L. Wang, A. Bhalerao, R. Wilson // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2007. – Vol. 26(2). – P. 137-152.
110. **Narasimha-Iyer, H.** Automatic identification of retinal arteries and veins from dual-wavelength images using structural and functional features / H. Narasimha-Iyer, J.M. Beach, B. Khoobehi, B. Roysam // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2007. – Vol. 54. – P. 1427-1435.
111. **Xiaohong, G.** A method of vessel tracking for vessel diameter measurement on retinal images / G. Xiaohong, A. Bharath, A. Stanton, A. Hughes, N. Chapman, S. Thom // International Conference on Image Processing. – 2001. – Vol. 2. – P. 881-884.
112. **Lam, B.S.Y.** General retinal vessel segmentation using regularization-based multiconcavity modeling / B.S.Y. Lam, G. Yongsheng, A.W.C. Liew // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2010. – Vol. 29(7). – P. 1369-1381.
113. **Zhu, T.** Fourier cross-sectional profile for vessel detection on retinal images / V. Mahadevan, H. Narasimha-Iyer, B. Roysam // Computerized Medical Imaging and Graphics. – 2010. – Vol. 34(3). – P. 203-212.
114. **Kovesi, P.** Phase congruency detects corners and edges / P. Kovesi. – The Australian Pattern Recognition Societys Conference: DICTA2003, 2003. – P. 309-318.
115. **Osareh, A.** Color morphology and snakes for optic disc localization / A. Osareh, M. Mirmehdi, B. Thomas, R. Markham // Pattern Recognition. – 2002. – Vol. 1. – P. 743-746.
116. **Xu, J.** Optic disk feature extraction via modified deformable model technique for glaucoma analysis / J. Xu, O. Chutatape, E. Sung, C. Zheng, Paul Chew Tec Kuan // Pattern Recognition. – 2007. – Vol. 40(7). – P. 2063-2076.
117. **Hsiao, H.K.** novel optic disc detection scheme on retinal images / H.K. Hsiao, C.C. Liu, C.Y. Yu, S.W. Kuo, S.S. Yu // Expert Systems with Applications. – 2012. – Vol. 39(12). – P. 10600-10606.
118. **Espona, L.** A snake for retinal vessel segmentation / L. Espona, M.J. Carreira, M. Ortega, M.G. Penedo // Proceedings of the 3rd Iberian conference on Pattern Recognition and Image Analysis / International Conference on Pattern Recognition, 2007. – Vol. 4478. – P. 178-185.
119. **Espona, L.** Retinal vessel tree segmentation using a deformable contour model / L. Espona, M.J. Carreira, M.G. Penedo, M. Ortega. – ICPR International Conference on Pattern Recognition, 2008. – Vol. 5197 – P. 683-690.
120. **Al-Diri, B.** A ribbon of twins for extracting vessel boundaries / B. Al-Diri, A. Hunter. – EMBE05 The 3rd European Medical and Biological Engineering Conference, 2005. – Vol. 11(1).
121. **Al-Diri, B.** An active contour model for segmenting and measuring retinal vessels / B. Al-Diri, A. Hunter, D. Steel // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2009. – Vol. 28(9). – P. 1488-1497.
122. **Al-Diri, B.** REVIEW – a reference data set for retinal vessel profiles, in: Engineering in Medicine and Biology Society / B. Al-Diri, A. Hunter, D. Steel, M. Habib, T. Hudaib, S. Berry. – EMBS Annual International Conference of the IEEE, 2008. – Vol. 2008. – P. 2262-2265.
123. **Jiang, X.** Structural performance evaluation of curvilinear structure detection algorithms with application to retinal vessel segmentation / M. Lambers, H. Bunke // Pattern Recognition Letters. – 2012. – Vol. 33(15). – P. 2048-2056.
124. **Zhang, Y.** Detection of retinal blood vessels based on nonlinear projections / Y. Zhang, W. Hsu, M. Lee // Journal of Signal Processing Systems. – 2009. – Vol. 55(1-3). – P. 103-112.
125. **Tong, C.S.** Variational image binarization and its multi-scale realizations / C.S. Tong, Y. Zhang, N. Zheng // Journal of Mathematical Imaging and Vision. – 2005. – Vol. 23(2). – P. 185-198.
126. **Lam, B.Y.** A novel vessel segmentation algorithm for pathological retina images based on the divergence of vector fields / B.Y. Lam, Y. Hong // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2008. – Vol. 27(2). – P. 237-246.
127. **Ramlugun, G.S.** Small retinal vessels extraction towards proliferative diabetic retinopathy screening / G.S. Ramlugun, V.K. Nagarajan, C. Chakraborty // Expert Systems with Applications. – 2012. – Vol. 39(1). – P. 1141-1146.
128. **Rapantzikos, K.** Detection and segmentation of drusen deposits on human retina: potential in the diagnosis of age-related macular degeneration / K. Rapantzikos, M. Zervakis, K. Balas // Med Imaging Anal. – 2003. – Vol. 7(1). – P. 95-108.
129. **Azemin, M.Z.** Robust methodology for fractal analysis of the retinal vasculature / M.Z. Azemin, D.K. Kumar, T.Y. Wong, R. Kawasaki, P. Mitchell, J.J. Wang // IEEE Transactions on Medical Imaging. – 2011. – Vol. 30(2). – P. 243-250.
130. **Patasius, M.** Recursive Algorithm for Blood Vessel Detection in Eye Fundus Images / M. Patasius, V. Marozas, D. Jegelevicius, A. Lukosevicius // IFMBEProceedings – 2009. – Vol. 25(11). – P. 212-215.
131. **Ильясова, Н.Ю.** Информационные технологии анализа изображений в задачах медицинской диагностики / Н.Ю. Ильясова, А.В. Куприянов, А.Г. Храмов. – М.: Радио и связь, 2012. – 424 с. (**Ilyasova, N.Yu.** Information technologies of image analysis in medical diagnostics / N.Yu. Ilyasova, A.V. Kupriyanov, A.G. Khramov. – Moscow: "Radio i svyaz" Publisher, 2012. – 424 p.)
132. **Корепанов, А.О.** Метод выделения центральных линий кровеносных сосудов на диагностических изображениях / А.О. Корепанов, Н.Ю. Ильясова. П.М. Чиккулаев // Компьютерная оптика. – 2006. – № 29. – С. 146-151. (**Korepanov, A.O.** A method of allocating the Central lines of blood vessels of the diagnostic images / A.O. Korepanov, N.Yu. Ilyasova, M. Chikulaev // Computer Optics. – 2006. – Vol. 29. – P. 146-151)
133. **Aylward, S.R.** Intensity ridge and widths for tabular object segmentation and registration / S.R. Aylward, S. Pizer, E. Bullitt and D. Eberl // Wksp on Math Image Analysis. – 1996. – Vol. 7. – P. 131-138. – ISBN: 0-8186-7367-2.
134. **Lecornu, L.** Extraction of vessel contours in angiograms by simultaneous tracking of the two edges / L. Lecornu, C. Roux, J.J. Jacq // Engineering in Medicine and Biology Society. – 1994. – Vol. 1. – P. 678-679.
135. **Hart, M.** A method of automated coronary artery tracking in unsubtracted angiograms / M. Hart, L. Holley // IEEE Computers in Cardiology. – 1993. – P. 93-96.
136. **Chutatape, O.** Retinal blood vessel detection and tracking by matched Gaussian and Kalman filters / O. Chutatape, L. Zheng, S.M. Krishnan // Proceedings of IEEE EMBS. – 1998. – Vol. 6. – P. 3144-3149.
137. **Poon, K.** Live-vessel: extending livewire for simultaneous extraction of optimal medial and boundary paths in vascular images / K.Poon, G.Hamareh, R.Abugharbieh // Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention MICCAI-2007, 2007. – Vol. 4792 – P. 444-451.
138. **Barrett, W.A.** Interactive live-wire boundary extraction / W.A. Barrett, E.N. Mortensen // Medical Image Analysis. – 1997. – Vol. 1(4) – P. 331-341.
139. **Delibasis, K.K.** Automatic model-based tracing algorithm for vessel segmentation and diameter estimation / K.K. Delibasis, A.I. Kechriniotis, C. Tsonos, N. Assimakis // Comput. Methods Programs Biomed. – 2010. – Vol. 100(2). – P. 108-122.
140. **Vlachos, M.** Multi-scale retinal vessel segmentation using line tracking / M. Vlachos, E. Dermatas // Computerized Medical Imaging and Graphics. – 2010. – Vol. 34(3). – P. 213-227.
141. **Lalonde, T.** Non-recursive paired tracking for vessel extraction from retinal images / M. Lalonde, L. Gagnon, M.C. Bouchert. – Montreal: Proceedings of the Conference Vision Interface 2000, 2000. – P. 61-68.
142. **Yin, Y.** Retinal vessel segmentation using a probabilistic tracking method / Y. Yin, M. Adel, S. Bourennane // Pattern Recognition. – 2012. – Vol. 45(4). – P. 1235-1244.
143. **Huang, Y.** An automated computational framework for retinal vascular network labeling and branching order analysis / Y. Huang, J. Zhang, Y. Huang // Microvascular Research. – 2012. – Vol. 84(2). – P. 169-177.
144. **Gao, X.** Measurement of vessel diameters on retinal images for cardiovascular studies / X. Gao, A. Bharath, A. Stanton, A. Hughes, N. Chapman, S. Thom. – On-line Conference Proceedings: Medical Image Understanding and Analysis, 2001.

145. **Liu, Y.P.** Retinal arterio lar and venular phenoty pes in a Flemish populati on: Repro ducibility and correlates / Y.P. Liu, T. Richart, Y. Jin, H.A. Struijker-Boundierc, J.A. Staessen // *Artery Research*. – 2011. – Vol. 5(2). – P. 72-79.
146. **Wong, T.Y.** Retinal vascular caliber, cardiovascular risk factors, and inflammation: the multi-ethnic study of atherosclerosis (ME-SA) / T.Y. Wong, F.M. Islam, R. Klein, B.E. Klein, M.F. Cotch, C. Castro, A.R. Sharrett, E. Shahar // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2006. – Vol. 47(6). – P. 2341-2350.
147. **Ikram, M.K.** Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes / M.K. Ikram, J.A. Janssen, A.M. Roos, I. Rietveld, J.C. Witteman, M.M. Breteler, A. Hofman, C.M. van Duijn, P.T. de Jong // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55(2). – P. 506-510.
148. **Newsom, R.S.** Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods / R.S. Newsom, P.M. Sullivan, S.M. Rassam, R. Jagoe, E.M. Kohner // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 1992. – Vol. 230(3). – P. 221-225.
149. **Hiroki, M.** Tortuosity of the white matter medullary arterioles is related to the severity of hypertension / M. Hiroki, K. Miyashita, M. Oda // *Cerebrovasc Dis*. – 2002. – Vol. 13(4). – P. 242-250.
150. **King, L.A.** Arteriolar length-diameter (L:D) ratio: a geometric parameter of the retinal vasculature diagnostic of hypertension / L.A. King, A.V. Stanton, P.S. Sever, S.A. Thom, A.D. Hughes // *J. Hum. Hypertens*. – 1996. – Vol. 10(6). – P. 417-418.
151. **Rassam, S.M.** Accurate vessel width measurement from fundus photographs: a new concept / S.M. Rassam, V. Patel, O. Brinchmann-Hansen, O. Engvold, E.M. Kohner // *British Journal of Ophthalmology*. – 1994. – Vol. 78(1). – P. 24-29.
152. **Brinchmann-Hansen, O.** Microphotometry of the blood column and light streak on retinal vessels in fundus photographs / O. Brinchmann-Hansen, O. Engvold // *Acta Ophthalmologica*. – 1986. – Vol. 64(S179). – P. 9-19.
153. **Gao, X.W.** Quantification characterisation of arteries in retinal images / X.W. Gao, A. Bharath, A. Stanton, A. Hughes, N. Chapman, S. Thom // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2000. – Vol. 63(2). – P. 133-146.
154. **Pedersen, L.** Quantitative measurement of changes in retinal vessel diameter in ocular fundus images / L. Pedersen, M. Grunkin, B. Ersboll, K. Madsen, M. Larsen, N. Christoffersen, U. Skands // *Pattern Recognition Letters*. – 2000. – Vol. 21(13-14). – P. 1215-1223.
155. **Wong, T.Y.** A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality / T.Y. Wong, M.D. Knudtson, R. Klein [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159(9). – P. 819-825.
156. **Yiming, W.** A fast method for automated detection of blood vessels in retinal images / W. Yiming, Y. Wang, C. Lee // *Signals, Systems & Computers*. – 1997. – Vol. 2. – P. 1700-1704.
157. **Fathi, A.** Automatic wavelet-based retinal blood vessels segmentation and vessel diameter estimation / A. Fathi, A.R. Naghsh-Nilchi // *Biomedical Signal Processing and Control*. – 2013. – Vol. 8(1). – P. 71-80.
158. **Vilser, W.** Automated measurement of retinal vascular diameter / W. Vilser, S. Klein, P. Wulff, G. Fuchs // *Fortschr. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 88(5). – P. 482-486.
159. **Tyrrell, J.A.** 2-D/3-D model-based method to quantify the complexity of microvasculature imaged by in vivo multiphoton microscopy / V. Mahadeva, T. Tong, E.B. Brown, R.K. Jain, B. Roysam // *Microvascular Research*. – 2005. – Vol. 70(3) – P. 165-178.
160. **Hanssen, H.** Retinal vessel diameter, obesity and metabolic risk factors in school children (JuvenTUM 3) / H. Hanssen, M. Siegrist, M. Neidig, A. Renner, P. Birzele, A. Siclovan, K. Blume, C. Lamme, B. Haller, A. Schmidt-Trucksäss, M. Halle // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 221(1). – P. 242-248.
161. **Saez, M.** Development of an automated system to classify retinal vessels into arteries and veins / M. Saez, S. González-Vázquez, M. González-Penedo, M.A. Barceló, M. Pena-Seijo, G. Coll de Tuero, A. Pose-Reino // *Comput. Methods Programs Biomed*. – 2012. – Vol. 108(1). – P. 367-376.
162. **Mosher, A.** Comparison of Retinal Vessel Measurements in Digital vs Film Images / A. Mosher, E.K. Klein, R. Klein, M.D. Knudtson, N.J. Ferrier // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142(5). – P. 875-878.
163. **Muramatsu, C.** Automated selection of major arteries and veins for measurement of arteriolar-to-venular diameter ratio on retinal fundus images / C. Muramatsu, Y. Hatanaka, T. Iwase, T. Hara, H. Fujita // *Computerized Medical Imaging and Graphics*. – 2011. – Vol. 35(6). – P. 472-480.
164. **Knudtson, M.D.** Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters / M.D. Knudtson, K.E. Lee, L.D. Hubbard, T.Y. Wong, R. Klein, B.E. Klein // *Curr. Eye. Res.* – 2003. – Vol. 27(3) – P. 143-149.
165. **Tramontan, L.** Computer estimation of the AVR parameter in diabetic retinopathy / L. Tramontan, A. Ruggeri // *IFMBE Proc.* – 2009. – Vol. 25(11) – P. 141-154.
166. **Nam, H.S.** Automated measurement of retinal vessel diameters on digital fundus photographs / H.S. Nam, J.M. Hwang, H. Chung, J.M. Seo // *IFMBE Proc.* – 2009. – Vol. 25(11) – P. 277-280.
167. **Niemeijer, M.** Automatic determination of the artery-vein ratio in retinal fundus images / M. Niemeijer, B. van Ginneken, M.D. Abramoff // *Proc SPIE*. – 2010. – Vol. 7624
168. **Niall, P.** Retinal image analysis: Concepts, applications and potential / P. Niall, M.A. Tariq, M. Thomas, J.D. Ian, D. Baljean, I.E. Robert, Y. Kanagasam, J.C. Ian // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2006. – Vol. 25(1). – P. 99-127.
169. **Sharrett, L.D.** Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the atherosclerosis risk in communities study / L.D. Hubbard, L.S. Cooper, P.D. Sorlie, R.J. Brothers, F.J. Nieto, J.L. Pinsky, R. Klein // *American Journal Epidemiology*. – 1999. – Vol. 150(3) – P. 263-270.
170. **Muramatsu, C.** Automated segmentation of optic disc region on retinal fundus photographs: comparison of contour modeling and pixel classification methods / C. Muramatsu, T. Nakagawa, A. Sawada, Y. Hatanaka, T. Hara, T. Yamamoto // *Comput Methods Programs Biomed*. – 2011. – Vol. 101(1). – P. 23-32.
171. **MESSIDOR: Methods for Evaluating Segmentation and Indexing techniques Dedicated to Retinal Ophthalmology** [Электронный ресурс], 2004. – <http://messidor.crihan.fr/index-en.php>.
172. **Kauppi, V.** DIARETDB1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol / T. Kauppi, V. Kalesnykiene, J.K. Kamarainen, L. Lensu, I. Sorri, A. Raninen, R. Voutilainen, J. Pietild, H. Kälviäinen, H. Uusitalo. – *Medical Image Understanding and Aberystwyth (MIUA2007)*, 2007. – Vol. 41 - P. 61-65.
173. **ARIA Online, Retinal Image Archive** [Электронный ресурс]: <http://www.eyecharity.com/aria/online/>. – 2006.
174. **The VICA VR database** [Электронный ресурс]: <http://www.varpa.es/vicavr.html>. – 2010.
175. **Chapman, N.** Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification / N. Chapman, M.E. Martinez-Perez, A.D. Hughes, A.V. Stanton, S.A. Thorn, A.A. Bharath, K.H. Parker // *IEEE Trans. Biomedical Engineering*. – 2002. – Vol. 49(8). – P. 912-917.
176. **Dougherty, G.** A quantitative index for the measurement of the tortuosity of blood vessels / G. Dougherty, J. Varro // *Medical Engineering & Physics*. – 2000. – Vol. 22(8). – P. 567-574.
177. **Johnson, M.J.** Robust measures of three-dimensional vascular tortuosity based on the minimum curvature of approximating polynomial spline fits to the vessel mid-line / M.J. Johnson, G. Dougherty // *Med. Eng. Phys.* – 2007. – Vol. 29(6). – P. 677-690.
178. **Spangler, K.M.** Arteriolar tortuosity of the white matter in aging and hypertension / V.R. Challa, D.M. Moody, M.A. Bell // *A micro-radiographic study. J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1994. – Vol. 53(1). – P. 22-26.
179. **Hart, W.E.** Measurement and classification of retinal vascular tortuosity / W.E. Hart, M. Goldbaum, B. Côté, P. Kube, M.R. Nelson // *International Journal of Medical Informatics*. – 1999. – Vol. 53(2-3). – P. 239-252.
180. **Capowski, J.J.** A numeric index based on spatial frequency for the tortuosity of retinal vessels and its application to plus disease in retinopathy of prematurity / J.J. Capowski, J.A. Kylstra, S.F. Freedman // *Retina*. – 1995. – Vol. 15(6) – P. 490-500.
181. **Swanson, C.** Semiautomated computer analysis of vessel growth in preterm infants without and with ROP / C. Swanson, K.D. Cocker, K.H. Parker, M.J. Moseley, A.R. Fielder // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87(12). – P. 1474-1477.
182. **Ильясова, Н.Ю.** Биомеханические характеристики сосудов для цифрового анализа изображений глазного дна / Н.Ю. Ильясова, А.В. Куприянов, Н.А. Гаврилова, Г.А. Шилкин, Н.И. Ланевская // *Биомеханика глаза*. – 2002. – С. 18-30. (Ильясова, Н.Ю. Biomechanical characteristics of blood vessels for digital image analysis fundus / N.Yu. Ilyasova, A.V. Kupriyanov, N.A. GavriloVA, G.A. Shilkin, N.I. Lanevskaya // *Biomechanika glaza*. – 2002. – P. 18-30.)

183. **Lotmar, W.** Measurement of vessel tortuosity on fundus photographs / W. Lotmar, A. Freiburghaus, D. Bracher // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1979. – Vol. 221(1). – P. 49-57.
184. **Bracher, D.** Changes in peripapillary tortuosity of the central retinal arteries in newborns / D. Bracher // Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 218(4). – P. 211-217.
185. **Brinkman, A.M.** Variability of human coronary artery geometry: an angiographic study of the left anterior descending arteries of 30 autopsy hearts / A.M. Brinkman, P.B. Baker, W.P. Newman, R. Vigorito, M.H. Friedman // Ann Biomed Eng. – 1994. – Vol. 22(1). – P. 34-44.
186. **Smedby, O.** Tortuosity and atherosclerosis in the femoral artery: what is cause and what is effect / O. Smedby, L. Bergstrand // Ann. Biomed. Eng. – 1996. – Vol. 24(4). – P. 474-480.
187. **Smedby, O.** Two-dimensional tortuosity of the superficial femoral artery in early atherosclerosis / O. Smedby, N. Högman, S. Nilsson, U. Erikson, A.G. Olsson, G. Walldius // J. Vasc. Res. – 1993. – Vol. 30(4). – P. 181-191.
188. **Kimball, B.** Angiographic features associated with acute coronary artery occlusion during elective angioplasty / B. Kimball, S. Bui, N. Dafopoulos. J. Can // Cardiol. – 1990. – Vol. 6(8) – P. 327-332.
189. **Cheung, C.Y.** Retinal Vascular Tortuosity, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk / C.Y. Cheung, Y. Zheng, W. Hsu, M.L. Lee, Q.P. Lau, P. Mitchell, J.J. Wang, R. Klein, T.Y. Wong // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118(5). – P. 812-818.
190. **Martin Rodriguez, Z.** Improved characterisation of aortic tortuosity / Z. Martin Rodriguez, P. Kenny, L. Gaynor // Med. Eng. Phys. – 2011. – Vol. 33(6). – P. 712-719.
191. **Wenn, C.M.** Arterial tortuosity / C.M. Wenn, D.L Newman // Phys. Eng. Sci. Med. – 1990. – Vol. 13(2) – P. 67-70.
192. **Kaupp, A.** Automatic evaluation of retinal vessel width and tortuosity in digital fluorescein angiograms, Invest / A. Kaupp, H. Toonen, S. Wolf, K. Schulte, R. Effert, D. Meyer-Ebrecht, M. Reim // Ophthalmol. – 1991. – Vol. 84. – P. 952-987.
193. **Bullitt, E.** Analyzing attributes of vessel populations / E. Bullitt, K.E. Muller, I. Jung, W. Lin, S. Aylward // Med. Image Anal. – 2005. – Vol. 9(1). – P. 39-49.
194. **Grisan, E.** A novel method for the automatic evaluation of retinal vessel tortuosity / E. Grisan, M. Foracchia, A. Ruggeri // IEEE Trans. Med. Imaging Proc. – 2008. – P. 310-319.
195. **Chandrinios, K.V.** Image processing techniques for the quantification of atherosclerotic changes / K.V. Chandrinios, R.B. Fisher, P.E. Trahanias // Proc. MEDICO98 / Cyprus: Limassol, 1998.
196. **Kylstra, J.A.** The relationship between retinal vessel tortuosity, diameter and transmural pressure / T. Wierzbicki, M.L. Wolbarsht, M.B. Landers III, E. Stefansson // Clin. Exp. Ophthalmol. – 1986. – Vol. 224(5). – P. 477-480.
197. **Sasongko, M.B.** Alterations in retinal microvascular geometry in young type 1 diabetes / J.J. Wang, K.C. Donaghy, N. Cheung, A.J. Jenkins, P. Benitez-Aguirre, J.J. Wang // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(6). – P. 1331-1336.
198. **Leung, H.** Does hormone replacement therapy influence retinal microvascular caliber? / H. Leung, J.J. Wang, E. Roctchina, T.Y. Wong, R. Klein, P. Mitchell // Microvascular Research. – 2004. – Vol. 67(1). – P. 48-54.
199. **Gregson, P.H.** Automated grading of venous beading / Z. Shen, R.C. Scott, V. Kozousek // Computers And Biomedical. – 1995. – Vol. 28(4). – P. 291-304.
200. **Hunter, A.** Non-linear Filtering for vascular segmentation and detection of venous beading / A. Hunter, J. Lowell, D. Steel, A. Basu and R. Ryder // Tech. report, University of Durham. – 2003. – P.100-104.
201. **Abramoff, M.D.** Evaluation of a system for automatic detection of diabetic retinopathy from color fundus photographs in a large population of patients with diabetes / M.D. Abramoff, M. Niemeijer, M.S. Suttorp-Schulten, M.A. Viergever, S.R. Russell, B. van Ginneken // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31(2). – P. 193-198.

METHODS FOR DIGITAL ANALYSIS OF HUMAN VASCULAR SYSTEM. LITERATURE REVIEW

N.Yu. Ilyasova

Image Processing Systems Institute of the RAS,

S.P. Korolyov Samara State Aerospace University (National Research University)

Abstract

A review of key approaches to the digital analysis of the human vascular system images is given. We outline major stages of diagnostic image processing and analyze different approaches to the extraction and quantification of blood vessel morphological features.

Key words: human vascular system, image processing.

Сведения об авторе



Ильясова Наталья Юрьевна, 1966 года рождения. В 1991 году окончила с отличием Самарский государственный аэрокосмический университет имени С.П. Королёва (СГАУ). В 1997 году защитила диссертацию на соискание степени кандидата технических наук. В настоящее время работает старшим научным сотрудником в Учреждении Российской академии наук Институте систем обработки изображений РАН и одновременно доцентом кафедры технической кибернетики СГАУ. Круг научных интересов включает цифровую обработку сигналов и изображений, анализ и интерпретацию биомедицинских изображений. Имеет более 100 публикаций, в том числе 35 статей и три монографии (в соавторстве).

E-mail: ilyasova@smr.ru.

Nataly Yu. Ilyasova (b. 1966), graduated (1991) from the S.P. Korolyov Samara State Aerospace University (SSAU). She received her PhD in Technical sciences (1997). At present she is a senior researcher at the Image Processing Systems Institute of the Russian Academy of Sciences, and holding a part-time position of Associate Professor at SSAU's Technical Cybernetics sub-department. The area of interests includes digital signals and image processing, pattern recognition and artificial intelligence, biomedical imaging and analysis. She's list of publications contains more than 100 scientific papers, including 35 articles and 3 monographs published with coauthors.

Поступила в редакцию 1 сентября 2013 г.