

# **Distancia KullBack Leibler entre distribuciones de dimensión fractal: cuantificación de la relevancia patológica de las imágenes retinianas.**

## **Kull-Back Leibler distance between fractal dimension distributions: quantification of the pathological relevance of retinal images.**

Asmae IGALLA <sup>(1)</sup>, José Manuel LOPEZ ALONSO <sup>(1)</sup>

1. Departamento de Óptica, Facultad de Óptica y Optometría, Universidad Complutense de Madrid.

Persona de contacto: Asmae (asmaeiga@ucm.es)

### **RESUMEN:**

Se ha desarrollado un método de cuantificación del grado de patología de imagen de fondo de ojo mediante el análisis de la dimensión fractal conectada de la vasculatura retiniana. El método se basa en la cuantificación de la diferencia entre la distribución de probabilidad de esta dimensión para retinas sanas y patológicas, usando la divergencia de Kullback Leibler entre ellas. Los resultados sobre imágenes de retinopatía diabética y glaucoma muestran una alta fiabilidad respecto a la detección de patología por expertos humanos, teniendo en cuenta, además, la variabilidad propia entre retinas sanas y permitiendo cuantificar el grado de patología.

**Palabras clave:** Bio-Óptica, dimensión fractal, imagen retina, retinopatía diabética, glaucoma, Biofotónica, procesamiento de imagen.

### **ABSTRACT:**

A method for quantifying the degree of retinal image pathology has been developed by analyzing the connected fractal dimension of the retinal vasculature. The method is based on the quantification of the difference between the probability distribution of this dimension for healthy and pathological retinas, using the Kullback Leibler divergence between them. The results for images of diabetic retinopathy and glaucoma show a high reliability with respect to the detection of pathology by human experts, taking into account, in addition, the own variability between healthy retinas. Moreover, the method quantifies the degree of pathology.

**Key words:** Bio-Optics, fractal dimension, retina image, diabetic retinopathy, glaucoma, Biophotonics, image processing.

## **1.- Introducción**

La Dimensión Fractal (DF) es una medida relevante para analizar la vasculatura retiniana. Nos proporciona mucha información sobre la salud y las enfermedades sistémicas y cardiovasculares mediante el análisis cuantitativo de

los vasos sanguíneos de la retina que se pueden observar de forma de directa y no invasiva [1], [2]. Además, la DF es una medida global de la complejidad fisiológica de varias estructuras que se encuentran en la naturaleza, incluidas las redes vasculares. Las patologías retinianas y las disfunciones sistémicas pueden alterar la estructura normal de la red vascular

retiniana humana (por ejemplo: retinopatía diabética, glaucoma, hipertensión etc.), por lo tanto, el análisis fractal de la misma permite evaluar el patrón vascular retiniano y puede servir como una valiosa herramienta para la cuantificación y la detección de patologías que afectan la vasculatura retiniana [3], [4].

En el presente trabajo utilizamos la dimensión fractal local de la vasculatura para calcular la función de distribución de probabilidad de la misma, tanto en retinas sanas como en patológicas, estableciendo posteriormente una cuantificación de la diferencia entre estas distribuciones a través de la Divergencia Kullback Leibler (KL) que es una medida métrica o distancia no simétrica de la similitud entre dos funciones de distribución de probabilidad P (retina patológica) y Q (retina sana) para la cuantificación de la relevancia patológica de nuestro banco de imágenes retinianas patológicas [5]. Nuestra base de datos está constituido por dos grupos de imágenes retinianas: un grupo control (retinas sanas) que está formado por 15 imágenes retinianas en RGB con un tamaño 2336 x 3504 píxeles, y otro grupo de imágenes retinianas patológicas clasificadas en: Glaucoma y Retinopatía Diabética y están formados por 15 imágenes retinianas cada grupo, también en RGB y con un tamaño de 2336 x 3504 píxeles.

## 2.- Método Experimental

Comenzamos el procedimiento del cálculo de la DF y la cuantificación de la relevancia patológica KL, segmentando nuestro banco de imágenes retinianas, tanto las sanas como las patológicas con un método de segmentación morfológica [6] que consiste en extraer los vasos sanguíneos sin tener en cuenta el resto del fondo retiniano.

### 2.1.- La Segmentación

Este procedimiento consiste en detectar la forma de la vasculatura retiniana mediante filtros de forma o “morfológicos” implementados en librerías MATLAB de acceso libre [6]. Con ello sólo se analizan los vasos sin tener en cuenta el resto del fondo de la imagen (Fig.1). Para este método, existe un nivel de umbralización (Threshold) para detectar “más” o “menos” vasos, que debe ser im-

puesto dependiendo de la aplicación hasta encontrar el valor óptimo para segmentar los vasos principales de la retina sin tener cuenta los vasos de las capas adyacentes, El nivel de umbralización óptimo ha sido estudiado por los autores en un trabajo anterior [7]. Para llevar a cabo la segmentación con un gasto computacional aceptable las imágenes son reducidas de tamaño 584 x 565 píxeles.

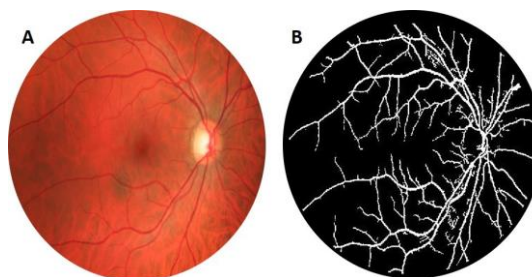


Fig. 1: A) Imagen de una retina sana en RGB. B) La segmentación morfológica de la vasculatura retiniana de la imagen A.

### 2.2.- Cálculo de la Dimensión Fractal

Existen varios métodos para la medida de la DF de la vasculatura retiniana, entre ellos, la dimensión local fractal (LFD) y la local conectada (DLc). Estos dos métodos estiman la DF basándose en el método de recuento de cajas (Box-Counting) de distinto tamaño ( $\epsilon$ ), siendo el número de cajas necesarias  $N(\epsilon)$ , que contienen parte del objeto. Formalmente, la dimensión fractal Box-Counting ( $D_B$ ) puede calcularse como [1]:

$$D_B = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log N(\epsilon)}{\log (1/\epsilon)} \quad (1)$$

Para su cálculo computacional se cuenta el número de las cajas  $N(\epsilon)$ , y en una gráfica log-log se representa el número de las miasmas frente al logaritmo ( $\epsilon$ ) del tamaño de la caja para obtener la medida de la DF- $D_B$  del objeto. En el caso de la LFD este cálculo se realiza localmente alrededor de cada punto P del objeto. Para el caso de la DLc el cálculo se realiza sólo con los puntos alrededor de cada punto P de la imagen que se conectan de manera continua con él [8]. Esta última medida de la dimensión fractal se puede utilizar muy bien para caracterizar la vasculatura retiniana ya que, si la segmentación ha sido bien realizada, forma un conjunto de puntos conectados de manera continua.

Con las imágenes segmentadas previamente procedemos a calcular la dimensión fractal local conectada de cada retina con un plugin “FracLac” [9] del programa ImageJ [10] que estima un mapa de dicha dimensión. La zona local estudiada es de 31 x 31 pixels, reconfigurable en “FracLac”. El resultado final es un mapa espacial de la distribución fractal local conectada (Fig. 2).

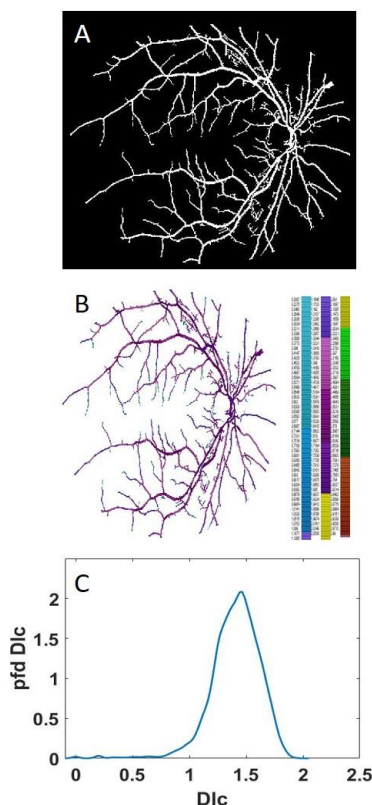


Fig. 2: A) Imagen segmentada de una retina sana. B) El mapa del análisis fractal que representa todos los puntos de la DF local (azul) y local conectada (morado) de la retina sana junto con el código de colores. C) La distribución de probabilidad de la Dlc de la retina sana.

### 2.3.- Distancia Kullback-Leibler (KL)

Con los mapas espaciales calculados, los datos se exportan a MATLAB y se calculan las curvas de las distribuciones de probabilidad de la dimensión fractal local conectada. El siguiente paso es calcular la distancia KL para lo cual separamos las distribuciones en dos grupos para formar dos funciones de distribuciones distintas que son la “Q” (distribución de probabilidad teórica o de referencia) y P siendo esta otra distribución que queremos ver cuánto diverge de Q [11]. De acuerdo con esto, tomamos la distribución “Q” como la

media de las distribuciones de retinas sanas dado que estas se comportan de una forma similar [12] y “P” será la distribución de probabilidad de la dimensión fractal conectada de una retina patológica (Fig. 3). La definición de KL viene dada por la fórmula siguiente [11]:

$$D_{KL}(P \parallel Q) = \int_{-\infty}^{\infty} P(x) \ln \frac{P(x)}{Q(x)} dx \quad (3)$$

Para obtener un valor no patológico de esta divergencia, se mide la distancia KL de cada distribución de probabilidad de la DF de las retinas sanas a la distribución media de todas ellas, obteniéndose un valor medio de este valor junto con una incertidumbre dada por la desviación estándar ( $KL_{sanas} \pm \sigma(KL_{sanas})$ ). Este valor KL medio de las retinas sanas,  $KL_{sanas}$ , se utiliza como un valor de normalización para comparar con las distancias KL de las retinas patológicas. Esto implica que el valor de la KL normalizado sea  $KL_N = KL/KL_{sanas}$  siendo la 1, es decir los valores de la  $KL_N > 1$  serían casos patológicos, permitiendo cuantificar de este modo el grado de patología de la retina. Fijémonos que este valor  $KL_N$  tiene un valor de incertidumbre ya que  $KL_{sanas}$  tiene también una incertidumbre  $\sigma(KL_{sanas})$ . Su incertidumbre vendrá dada por:

$$\sigma(KL_N) = KL_N \frac{\sigma(KL_{sanas})}{KL_{sanas}} \quad (4)$$

De este modo, podríamos clasificar la patología en tres niveles distintos.

Cuando  $KL_N - \sigma(KL_N) > 1$ , claramente la retina es patológica. Si  $KL_N + \sigma(KL_N) < 1$  la retina no mostraría patología. En el resto de los casos tendríamos dudas sobre la clasificación. Además, el valor de  $KL_N$  nos cuantificaría el grado de patología.

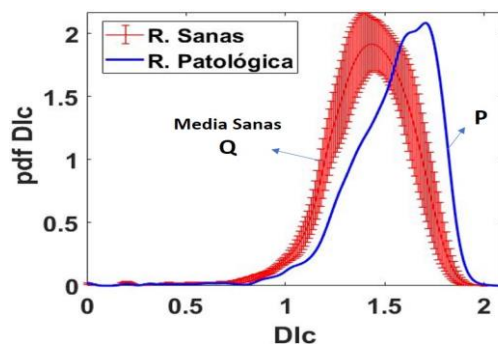


Fig. 3: La muestra gráfica de la divergencia o distancia KullBack Leibler entre la distribución media de las retinas sanas.

### 3.- Resultados

El procedimiento anterior se ha aplicada a la cuantificación de dos tipos de patología, el glaucoma (G) y la retinopatía diabética (RD), sobre imágenes retinianas. Estas imágenes proceden de un banco de datos y ya han sido clasificadas como patológicas o no por especialistas humanos [5]. Sin embargo, en esta clasificación no aparece ningún tipo de cuantificación de la patología.

Vamos a definir el grado de fiabilidad como la concordancia entre la clasificación humana y la del método expuesto en el presente trabajo. Los resultados de la fiabilidad en el caso de la RD y G fueron aproximadamente del 89% para ambas patologías. Estos resultados nos demuestran que con el método de la segmentación morfológica se puede cuantificar la relevancia patológica de nuestras imágenes retinianas patológicas con alta precisión y fiabilidad, lo cual quiere decir que la DF y la divergencia Kullback Leibler pueden ser una buena herramienta para detectar casos de retinas patológicas cuando estas están relacionadas con alteraciones con la vasculatura retiniana. Además, el método permite asignar un número  $KL_N$  a cada retina patológica para la cuantificación de la patología. En la figura 4 se muestran 3 imágenes de retinas clasificadas como claramente patológicas junto con su número  $KL_N$  (Fig. 4).

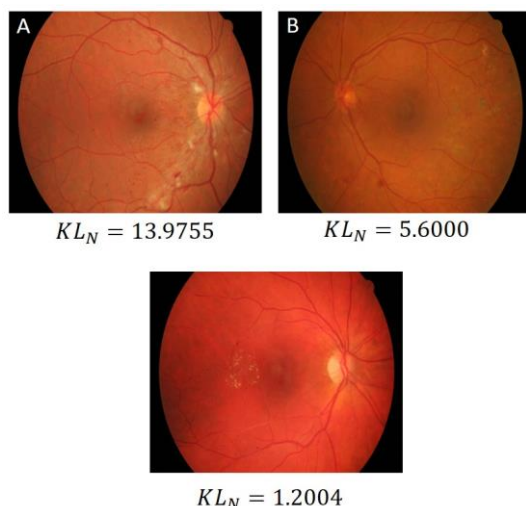


Fig. 4: La muestra de tres imágenes retinianas patológicas con retinopatía diabética clasificadas por un experto Humano y la  $KL_N$  que cuantifica el grado patológico de la retina. A) Es una retina con

retinopatía diabética con  $KL_N$  muy alto, B) otra retina con retinopatía diabética y con  $KL_N$  medio y C) otra retina con  $KL_N$  bajo.

### 4.- Conclusión

Se han desarrollado métricas para cuantificar el grado de patología de la vasculatura retiniana, comparando las distribuciones de probabilidad de la dimensión fractal conectada entre retinas sanas y patológicas, mediante la divergencia Kullback Leibler entre dichas distribuciones. El método muestra una fiabilidad en torno al 90% en los bancos de imágenes utilizados para retinopatía diabética y glaucoma. Además, el método permite cuantificar el grado de patología lo cual puede ser de utilidad para el seguimiento de tratamientos y la clasificación de pacientes mediante estas técnicas de imagen y tratamiento.

### Referencias

- [1] Fan HUANG, Behdad DASHTBOZORG, Jiong ZHANG, et al., "Reliability of Using Retinal Vascular Fractal Dimension as a Biomarker in the Diabetic Retinopathy Detection", *Journal of Ophthalmology*, 1–13, 2016.
- [2] Behzad ALIAHMAD, Dinesh KANT KUMAR, Hao HAO, et al, "Zone Specific Fractal Dimension of Retinal Images as Predictor of Stroke Incidence", *The Scientific World Journal*, 1–7, 2014.
- [3] Fergus DOUBAL, Nail PATTON, et al, "Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke", *Neurology*, 74: 1102–1107, 2010.
- [4] Audrey L.KARPERIEN, Herbert F.JELINEK, Jorge de Jesus G.LEANDRO, et al, "Automated detection of proliferative retinopathy in clinical practice", *Clin Ophthalmol*, 2: 109–122, 2008.
- [5] Attila BUDAI, Georg MICHELSON, Andreas MAIER, et al, "Robust Vessel Segmentation in Fundus Images", *International journal of biomedical imaging*, 154860, 2013.
- [6] Ashkan ABBASI, "Blood vessel segmentation using morphological", Top-Hat transform (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/54689-blood-vessel-segmentation-using-morphological-top-hat-transform>), MATLAB Central File Exchange, Retrieved April 17, 2021.

- [7] Asmae IGALLA, José Manuel LÓPEZ-ALONSO, "Optimization and validation of biomedical retinal images for fractal vascular measurement", *Frontiers in Optics / Laser Science* (2020), paper JTU7C.5, Optical Society of America, 2020.
- [8] Gabriel LANDINI, Philip I. MURRAY, Gary P. MISSONF, "Local Connected Fractal Dimensions and Lacunarity Analyses of 60° Fluorescein Angiograms", *Investigative Ophthalmology*, 36: 7, 1995.
- [9] Audrey L.KARPERIEN, "FracLac for ImageJ", NIH, 2013.
- [10] Michael D. ABRÁMOFF, Paulo J. MAGALHÃES, Sunanda J. Ram, "Image processing with ImageJ", *Biophotonics International*, 11: 36–42, 2004.
- [11] Tomas M. COVER, Joy A.Thomas, "Elements of information theory", New York: Wiley & Sons, Inc, 1991
- [12] Asmae IGALLA, José Manuel LÓPEZ-ALONSO, "Distribuciones de probabilidad de la dimensión fractal de retina sanas frente a retinas patológicas", V Congreso Internacional de Jóvenes Optometristas 2020.