

Artículo original

RED NEURONAL EN LA DETECCIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN IMÁGENES DE FONDO DE OJO

Hernán A Ríos¹, Oscar J Perdomo², Flor E. Gómez¹, Shirley M. Rosenstiehl¹, Fabio A. González²,
Francisco J Rodríguez¹

1. Fundación Oftalmológica Nacional
2. Universidad Nacional de Colombia

RESUMEN

Introducción: El Edema Macular Diabético es una de las principales causas de ceguera legal a nivel mundial. La aplicación de sistemas basados en Redes Neuronales Artificiales puede ser de utilidad para la detección del Edema Macular Diabético, sobre todo en países en vías de desarrollo, donde existen grandes limitaciones para el acceso a un manejo especializado. **Objetivo:** Determinar la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica basada en una Red Neuronal Artificial para detección automática del Edema Macular Diabético en fotos de polo posterior del ojo. **Metodología:** Estudio transversal de prueba diagnóstica basada en una Red Neuronal Artificial, donde se evaluó la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del Edema Macular Diabético en fotos de polo posterior del ojo. **Resultados:** La Red mostró una precisión del 73.5% en la detección y clasificación del tipo de Edema, durante la etapa de entrenamiento. En etapa final, al comparar la red con el Gold Standard, tuvo sensibilidad de 61%, y especificidad de 69% (valor predictivo positivo 63% y valor predictivo negativo 67%) para la detección del edema; y sensibilidad de 70% con especificidad de 61% para la clasificación correcta del mismo (Valor predictivo positivo de 64% y valor predictivo negativo de 68%). **Conclusión:** La Red Neuronal Artificial mostró buen rendimiento en la detección y clasificación de Edema Macular Diabético. Esta investigación es el primer paso en la construcción de herramientas de telemedicina que puede servir de apoyo y cobertura para la detección de patologías oftalmológicas usando fotos de fondo de ojo.

Palabras claves: Inteligencia Artificial, Redes neurales, Edema Macular, Retinopatía Diabética, Técnica de Diagnóstico Oftalmológico, Procesamiento de Imagen Asistida por Computador.

Recibido: 25 de julio de 2016

Aceptado: 25 de febrero de 2017

Correspondencia: fjrodriguez@fon.org.co

NEURONAL NETWORK IN THE DETECTION OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN EYE FUNDUS IMAGES

ABSTRACT

Introduction: Diabetic Macular Edema is one of the main causes of legal blindness worldwide. The use of Artificial Networks may be helpful in the identification of Diabetic Macular Edema, particularly in developing countries, where there are huge limitations to access specialized care. **Objectives:** To establish the sensitivity and specificity of a diagnostic test based on an Artificial Neuronal Network for the automatic detection of Diabetic Macular Edema based on images of the posterior pole of the eye. **Methodology:** Cross section study of a diagnostic test based on an Artificial Neuronal Network evaluating the sensitivity and specificity of the diagnosis of the Diabetic Macular Edema in images of the posterior pole of the eye. **Results:** The network showed a precision of 73.5% in detecting and classifying the type of Edema, during the treatment stage. In the final stage, when comparing the network against the gold standard, the former resulted in a 61% and 69% sensitivity and specificity, respectively (positive predictive value of 63% and negative predictive value of 67%) for the detection of edema. The sensitivity was 70% and the specificity was 61% for the correct classification of the edema (positive predictive value of 64% and negative predictive value of 68%). **Conclusion:** The Artificial Neuronal Network showed a good performance in the detection and classification of Diabetic Macular Edema. This research is the first step towards the development of telemedicine tools to provide support and coverage for the detection of eye pathologies using eye fundus images.

Keywords: Artificial intelligence, Macular Edema, Neural Networks, Diabetic Retinopathy, Diagnostic Techniques, Ophthalmological, Image Processing, Computer-Assisted.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una epidemia global, con altos costos para los diferentes sistemas de salud (1). En Colombia se estimó que al 2010 el 4.8 % de la población tendría DM (2). La diabetes puede afectar diferentes órganos, con complicaciones crónicas de tipo microvascular, macrovascular y neuropática. La Retinopatía Diabética (RD) es una complicación secundaria a la DM que consiste en una alteración microvascular de la circulación retiniana, y se ha convertido en la causa de ceguera más importante a nivel mundial en población de edad productiva (1). Se caracteriza por afectar el polo posterior del ojo (región más posterior de la retina), lesionando el área macular y la fovea (punto central de mejor visión), y puede ser detectada mediante el hallazgo de sus signos como: microaneurismas, hemorragias

y exudados en el polo posterior (Figura 1). Cuando hay acumulación de exudados en el área macular se genera el llamado Edema Macular Diabético (EMD) (3), que constituye una de las principales causas de pérdida visual en pacientes diabéticos (4). La detección y diagnóstico del EMD especialmente en las primeras etapas, donde el paciente aún es asintomático, es eficaz para prevenir la pérdida visual y la reducción de costos de los sistemas de salud (3). Los exudados maculares también se pueden detectar mediante un examen de fotografía a color del polo posterior del ojo al encontrar presencia de lesiones amarillentas típicas (Figura 2). Este examen es interpretado por un oftalmólogo especialista en retina (5), el cuál muchas veces está limitado por la cobertura de los especialistas, y es susceptible a variabilidad inter-observador. El EMD puede clasificarse con la escala internacional de severidad clínica del EMD (6) que lo estadifica según su cercanía a la fovea en: leve

(engrosamiento retiniano o presencia de exudados en la región mácula periférica), moderado (engrosamiento retiniano o presencia de exudados en región macular

central sin afectar la fóvea) o severo (engrosamiento retiniano o presencia de exudados que afectan la fóvea) (Figura 3) (6).

FIGURA 1. a. Foto a color de polo posterior ojo derecho sin RD, b. Esquema polo posterior ilustrando hallazgos de RD

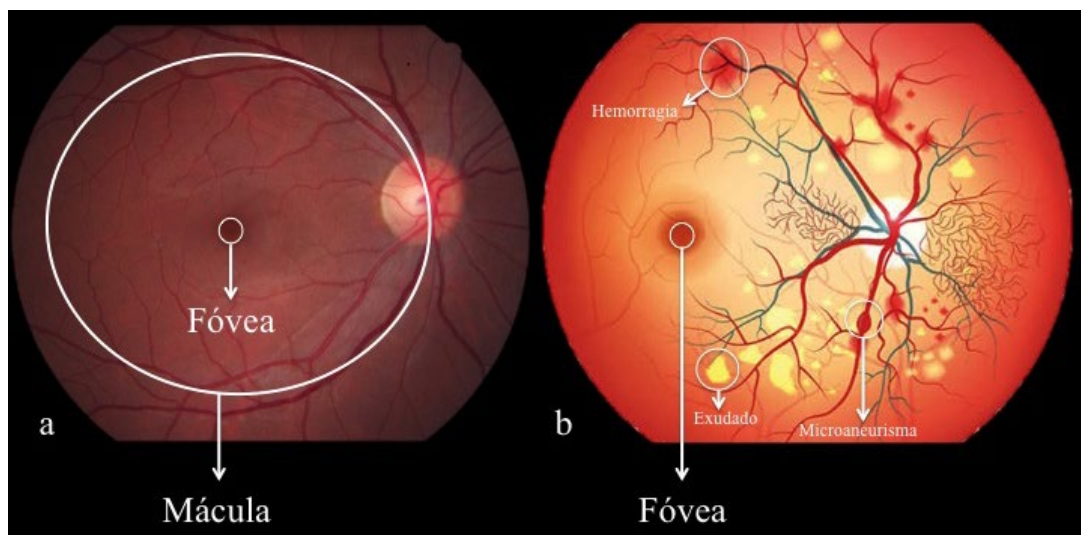
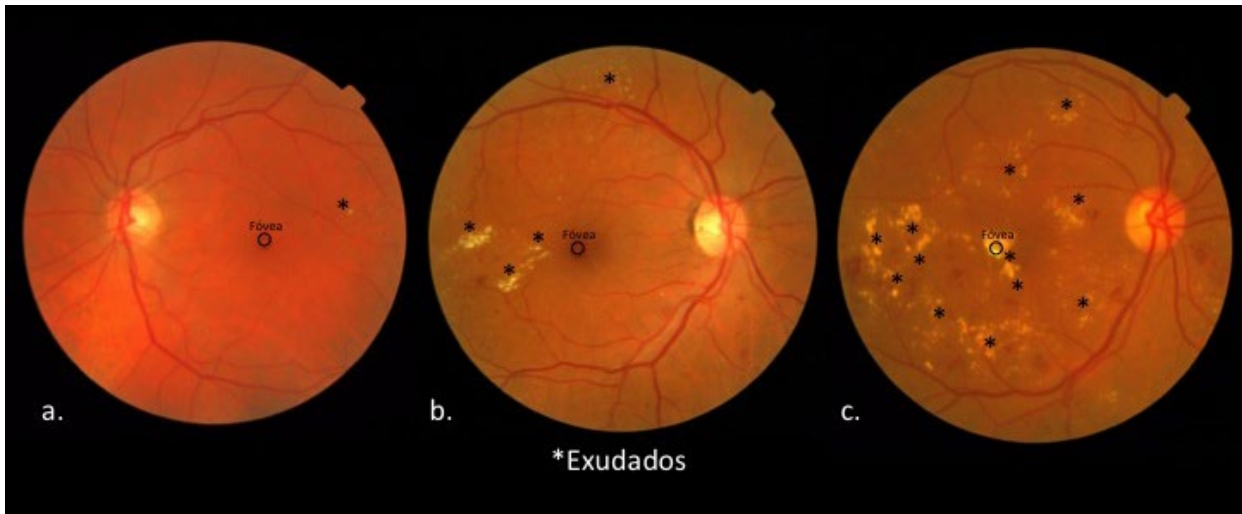


FIGURA 2. Foto a color de polo posterior de ojo izquierdo de una paciente con DM donde se muestra en el círculo blanco el acumulo de exudados en región macular (Edema Macular Diabético)



FIGURA 3. Fotos a color polo posterior con a. EMD leve, b. EMD moderado y c. EMD severo. Se evidencia la presencia de exudados y su cercanía a la fovea.



Las Redes Neuronales Artificiales (RNA) son sistemas computacionales que utilizan núcleos de procesamiento (utilizando software y hardware específicos) para simular una red de conexiones neuronales como las del cerebro animal (7) y así realizar una función específica de forma autónoma; estas redes logran su capacidad de reconocimiento e identificación de patrones mediante la exposición repetida de imágenes que guarden algún grado de similitud. Las RNA se han convertido en herramientas atractivas para el reconocimiento y clasificación de patrones e imágenes para el diagnóstico de diferentes enfermedades, incluido el EMD (8).

El diagnóstico del EMD a través de sistemas automáticos como las RNA ha sido un desafío para la ingeniería y la medicina. En Colombia no existen reportes acerca del uso de RNA en EMD. Este proyecto busca evaluar la exactitud de una nueva estrategia de RNA en la detección del EMD, conociendo la importancia de hacer un diagnóstico temprano de una patología muy frecuente que lleva a gran discapacidad visual, con altos costos para el individuo y la sociedad si no se detecta a tiempo.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal de prueba diagnóstica para determinar la sensibilidad y especificidad de

un sistema de aprendizaje basado en una RNA para el diagnóstico de EMD en fotos de polo posterior de ojos de sujetos con diabetes mellitus versus el Gold Standard (Interpretación por un oftalmólogo experto). El estudio fue realizado en 3 etapas:

- *Etapa 1:* Entrenamiento de la RNA
- *Etapa 2:* Validación de la RNA
- *Etapa 3:* Prueba

Etapa 1

Entrenamiento de la RNA: Se calculó (ver tamaño de muestra para el entrenamiento) el número necesario de fotos para que la RNA analizara los diferentes patrones (grados del EMD o sin ningún grado de EMD) y así poder realizar una clasificación. Las fotos fueron extraídas de la base de datos “*Métodos para evaluar las técnicas de segmentación y de indexación en el campo de la retina en oftalmología*” (*Methods to evaluate segmentation and indexing techniques in the field of retinal ophthalmology - MESSIDOR*) (9), que contiene fotos del polo posterior de ojos de sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus, sin datos con respecto a tiempo de evolución de la enfermedad, sexo o edad de los mismos. *MESSIDOR* (9) hace parte de un programa de investigación financiado por el

Ministerio de Investigación y Defensa de Francia llamado TECHNO-VISION del año 2004. *MESSIDOR* contiene 1200 fotos de polo posterior de fondo de ojo utilizadas para hacer diagnósticos clínicos reales (los datos incluidos en esta base se pueden utilizar de forma gratuita con un objetivo investigativo y de enseñanza, presenta prohibición para la multiplicación, redistribución, y cualquier uso comercial no autorizado) (9). Estas fotos fueron adquiridas por 3 departamentos oftalmológicos usando una cámara 3CCD de vídeo en color en un retinógrafo Topcon TRC NW6 con un campo de 45 grados cada foto. Las fotos fueron capturadas utilizando 8 bits por plano de color con rangos de 1440 x 960/2240 x 1488/2304 x 1536 píxeles. 800 fotos fueron adquiridas con dilatación de la pupila (con una gota previa de tropicamida al 0,5%) y 400 sin dilatación.

Las 1200 fotos fueron clasificadas según el grado de EMD (6) en cuatro clases: “0 (sin EMD)”, “1 (EMD leve)”, “2 (EMD moderado)” y “3 (EMD severo)” por un solo oftalmólogo experto especialista en retina (5 años de experiencia en lectura de fotos de polo posterior de fondo de ojo, con un promedio de 1000 lecturas/año), obteniendo la siguiente distribución: 877 fotos en clase 0, 140 en clase 1, 146 en clase 2, 36 en clase 3 y 1 foto fue descartada por no tener el área macular completa, imposibilitando realizar una lectura adecuada. Luego de ser clasificadas las 1199 fotos según el grado de EMD, se aleatorizó cada clase mediante un sistema de números MatLab (10), quedando finalmente 599 fotos para el entrenamiento y 600 fotos para la prueba (cantidad determinada según el cálculo de muestra para la prueba). Se realizó la aleatorización por clases para garantizar que sean seleccionadas fotos de todas las clases, necesarias para el aprendizaje del RNA. De las 600 fotos para realizar la prueba se seleccionó aleatoriamente el 20% para realizar la validación. Las 599 fotos aleatorizadas para el entrenamiento se les realizó una estrategia para mejorar el aprendizaje; la estrategia utilizada para esta mejora consistió en girar la foto en sentido izquierda-derecha y abajo-arriba, adicionalmente se realizaron rotaciones a las fotos a 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270° y 315° (Figura 4), sabiendo que con cada inversión o giro se crea una imagen que es nueva para la RNA, y

conservando su grado de EMD bajo la premisa médica de que la orientación de una foto de polo posterior no influye en su clasificación.

Por último, con el total de fotos para el entrenamiento se procedió a implementar la RNA AlexNet (11) (se eligió esta red por ser la RNA que mejor se ajustaba al tipo de características encontradas en las fotos de polo posterior de un fondo de ojo). La red Alexnet consta de 17 capas (número de procesos utilizados para llevar a cabo el análisis de cada foto), en donde su información de entrada fue las fotos de fondo de ojo (con diferentes grados de EMD), y después de un análisis individual de cada una, emitió una salida constituida como la clasificación de la foto (grado de EMD) (Figura 5).

Pre-procesamiento de las imágenes (fotos): Primero se realizó una transformación del tamaño de las fotos a 512 x 512 píxeles, guardando la relación de aspecto y sin realizar cortes. Esta es una etapa común en el análisis de imágenes médicas. Su objetivo principal es resaltar las características de la foto aplicando un conjunto de transformaciones que garantizan que no haya pérdida de información (áreas de la foto) por el tipo de formato, el tamaño o el dispositivo usado para realizar la captura de la foto. Las transformaciones realizadas durante esta etapa permiten un buen desempeño y funcionamiento de la RNA.

Etapa 2

Validación de las fotos por la RNA: Es un proceso que se realiza después del entrenamiento, su objetivo es estimar cuál de los algoritmos (diferentes estrategias dentro de una misma RNA) utilizado en la RNA presentó un mejor rendimiento. Las fotos utilizadas para esta fase no se usaron para el entrenamiento (corresponden al 20% de las fotos asignadas para la prueba), y es de aclarar que no constituyó aprendizaje para la RNA.

Etapa 3

Prueba: fue la etapa final, se realizó para determinar la sensibilidad y especificidad de la interpretación de las fotos de polo posterior. El resultado fue comparado con el resultado obtenido por el experto.

FIGURA 4. Foto con rotaciones y giros

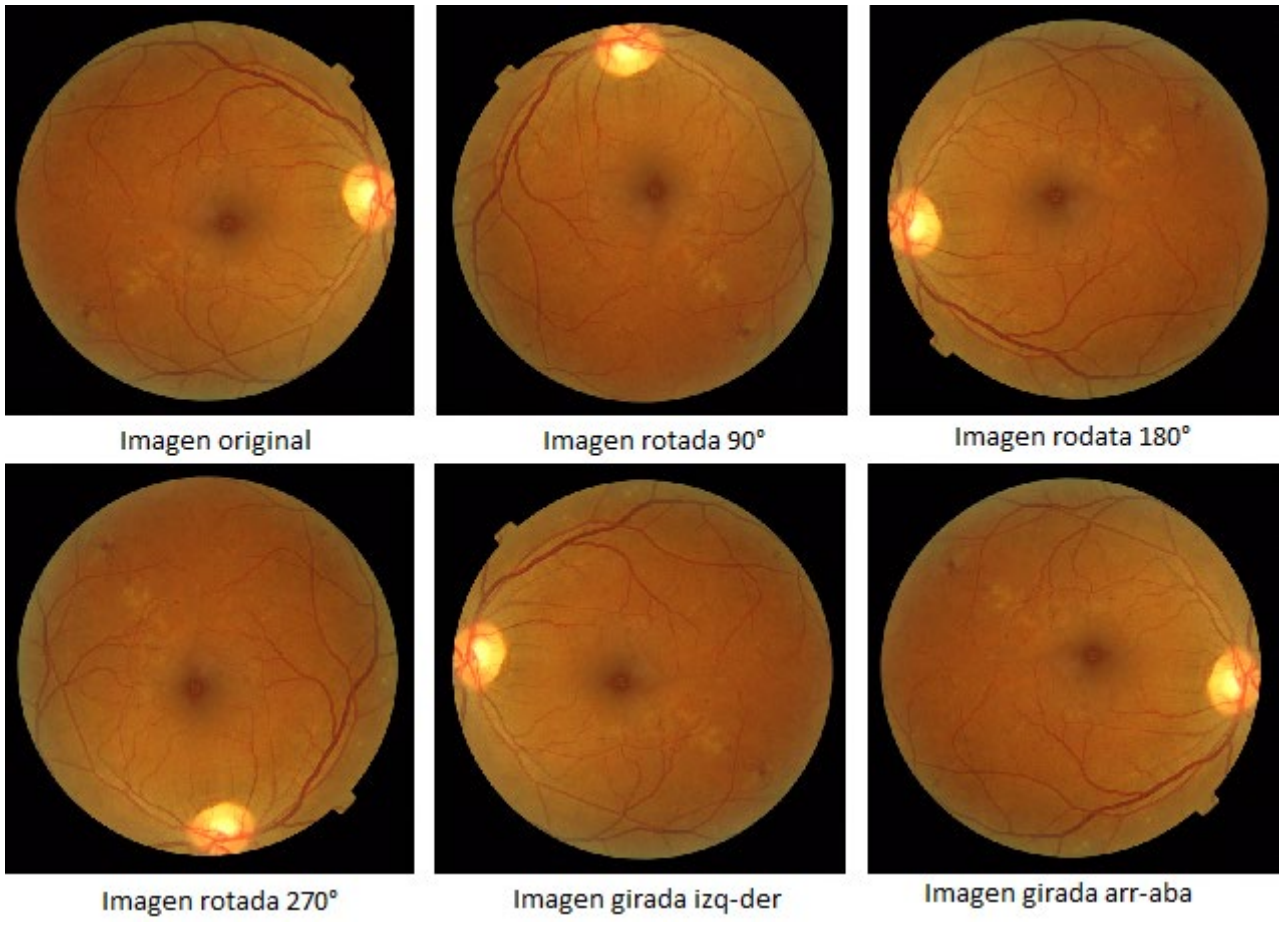
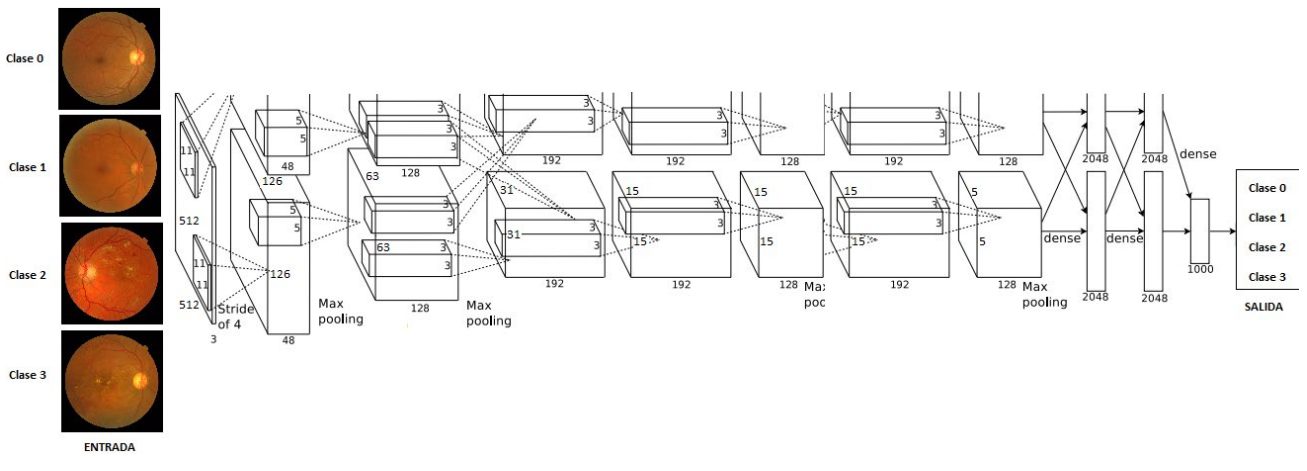


FIGURA 5. Diagrama de bloques ejemplificando el proceso que la RNA realiza para clasificar las fotos de polo posterior. Clase 0: no EMD, clase 1: EMD leve, clase 2: EMD moderado, clase 3: EMD severo



Durante las tres etapas la RNA fue ejecutada por un ingeniero perteneciente al grupo investigador, quien se encontraba cegado con respecto al resultado de las lecturas del oftalmólogo experto. De igual manera el oftalmólogo experto se encontraba cegado con respecto a los resultados de las lecturas finales de la RNA.

La totalidad de las fotos fueron utilizadas y manejadas durante las diferentes etapas del estudio: 50% para el entrenamiento y 50% para validación y prueba, lo que corresponde a la muestra calculada.

Cálculo del tamaño de la muestra

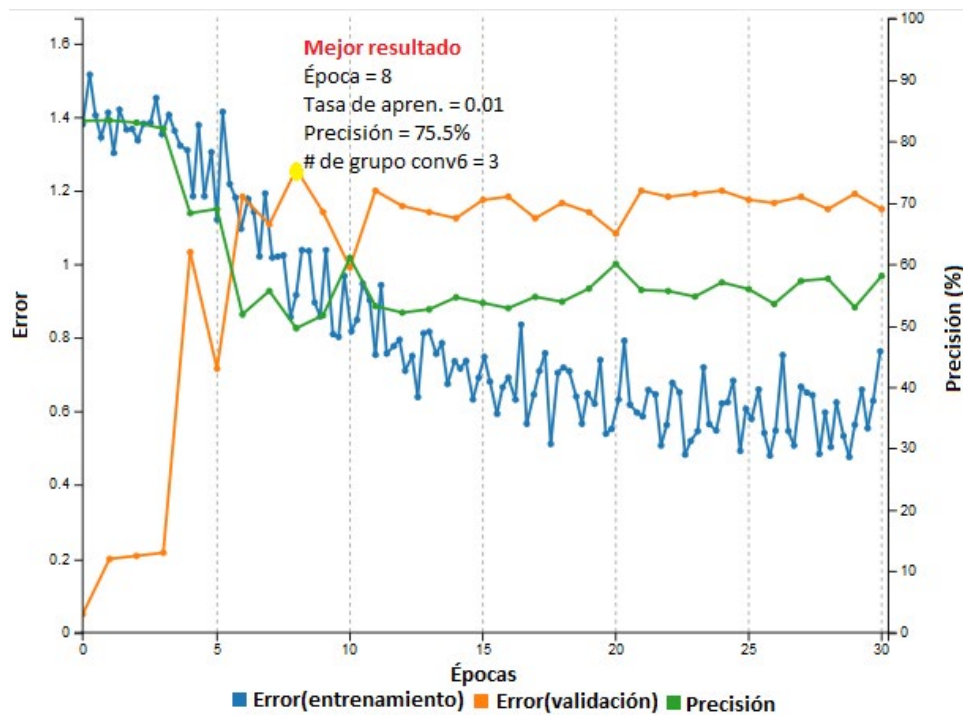
Cálculo del tamaño de la muestra para el entrenamiento: La red AlexNet mejora su capacidad de reconocimiento de las fotos a medida que aumenta el número de fotos leídas, por esta razón entre mayor sea el número de muestra (fotos a leer) presentará una mejor capacidad de reconocimiento. El total de fotos en la base MESSIDOR (9) que se destinaron para el entrenamiento como se describe en la tabla 1 fue de 599, de las cuales

la mayor cantidad tenían clasificación “clase 0” (503 fotos), presentando así un desbalance entre los grupos. Para corregir esta situación se implementó la estrategia de rotación y giro (figura 4) para lograr balancear los grupos. Para un resultado final de 1399 imágenes para entrenamiento de la RNA.

Cálculo del tamaño de la muestra para la prueba: El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en el programa Epidat 3.1, se utilizó una precisión del 5% y una sensibilidad esperada del 97%, con una confianza del 95%. Obteniendo una muestra necesaria de 600 fotos para realizar la prueba. La prevalencia de la enfermedad usada fue del 12% (12) y la exactitud de la prueba Gold Standar fue tomada del estudio de Acharya UR y cols. (13).

Los criterios de inclusión fueron: fotos a color de polo posterior de fondo de ojo de sujetos con diagnóstico de diabetes mellitus, independiente de la edad o género, y sin tener en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad. Como criterios de exclusión: Opacidad de medios moderada o severa que impida la visualización de detalles al fondo del ojo, foto sin evidencia

FIGURA 6. Gráfica de entrenamiento de la RNA en 30 épocas, mostrando la precisión, error, tasa de aprendizaje y número de grupos en conv6



completa de la región macular, evidencia de exudados en la imagen del fondo de ojo ocasionados por otras enfermedades retinianas (oclusiones venosas retinianas, vasculitis, Telangiectasias, enfermedad de Coats, tumores retinianos y/o enfermedad de Purstcher).

Para prevenir el sesgo de selección de las fotos, se realizó la selección de la muestra mediante un sistema de números aleatorios, con el programa MatLab (10), como se describió previamente. Para controlar el riesgo de sesgo sistemático, la evaluación y diagnóstico de las imágenes se realizó con el criterio de un mismo oftalmólogo experto. Como se describió inicialmente el oftalmólogo experto y el ingeniero responsable de realizar el entrenamiento y prueba de la RNA se encontraban cegados. Finalmente este estudio se atiene a las normas de reporte de estudios de prueba diagnóstica STARD.

Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico y recolección de los datos se realizó en el programa *SPSS Inc. Released 2009. Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.* Para realizar la validación de las fotos (etapa 2) Los parámetros utilizados para comparar los resultados entre los diferentes algoritmos fueron el error de entrenamiento, error en validación y la precisión. El error de entrenamiento se refiere a la diferencia obtenida a la salida del modelo al clasificar las fotos de entrenamiento al ser utilizadas como entrada. El error de validación se refiere a la diferencia que presenta el modelo al clasificar las fotos del conjunto de validación y finalmente la precisión es el porcentaje de fotos del conjunto de validación correctamente clasificadas. En la etapa 3 se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada uno de los métodos diagnósticos (Método diagnóstico realizado por RNA AlexNet y Método diagnóstico realizado por el experto).

RESULTADOS

Etapa 1

Las fotos de polo posterior de la base *MESSIDOR* (14) fueron transformadas en tamaño (512 x 512 píxeles) y

clasificadas como lo muestra la Tabla 1. A las clases 1 y 2 se les realizó un aumento en el número de fotos por un factor 8, estas nuevas se obtuvieron con la foto original invertida de izquierda a derecha, de arriba hacia abajo y rotadas a 90°, 180° y 270° en sentido de las manecillas del reloj. Las imágenes de la clase 3 fueron aumentadas en número, por un factor de 16, se obtuvieron de la imagen original invertida de izquierda a derecha, de arriba hacia abajo y rotadas a 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270° y 315° en sentido de las manecillas del reloj. El nuevo conjunto de fotos de entrenamiento se incrementó en un factor de 2.33 al pasar de un valor inicial de 599 imágenes a un nuevo valor de 1399, haciendo énfasis en solo aumentar las clases 1, 2 y 3 que presentaban un menor número con relación a la clase 0, permitiendo balancear el número de fotos por clases y así evitar resultados sesgados para la clase con mayor número de fotos (Clase 0 = 503, Clase 1 = 304, Clase 2 = 336, Clase 3 = 256). La figura 4 presenta las transformaciones realizadas a una foto de la clase 1. Finalmente la precisión encontrada en esta fase de entrenamiento fue de 73.5%.

TABLA 1. CONJUNTOS DE IMÁGENES USADOS PARA ENTRENAR, VALIDAR Y PROBAR LA RNA

CLASE	PRUEBA (VALIDACIÓN)	ENTRENAMIENTO	ENTRENAMIENTO*
0	323 (30)	503	503
1	102 (30)	38	304
2	104 (30)	42	336
3	71 (30)	16	256
TOTAL	600 (120)	599	1399

* Luego de la estrategia de aumento de fotos (Rotaciones y giros).

Etapa 2

Se realizó la validación de la RNA en diferentes ensayos. A nivel de la capa conv6 es donde se identificaron los diferentes patrones en las fotos, que al finalizar se agruparon y se lograron diferenciar las clases 0, 1, 2 y 3, así como las similitudes entre dos fotos de la misma clase. En la figura 6 se presenta el comportamiento de los errores de entrenamiento, validación y la precisión

presentada durante el ensayo con 30 épocas, evidenciándose el mejor resultado en la época 8, con una tasa de aprendizaje de 0.01 (velocidad de lectura de fotos), el cual fue empleado durante el resto del estudio.

Etapa 3

Se evaluó la habilidad de la red AlexNet aplicada a la muestra calculada de 600 fotos, con respecto al Gold Standard. Para la detección de EMD, la RNA mostró un 69% de sensibilidad y 61% de especificidad, 63% de valor predictivo positivo y 67% de valor predictivo negativo como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2. EXACTITUD DEL SISTEMA RNA PARA LA DETECCIÓN DE EMD

		INTERPRETACIÓN OFTALMÓLOGO EXPERTO		
		0	1	TOTAL
INTERPRETACIÓN ALEXNET	0	226	108	334
	1	97	169	266
TOTAL		323	277	600

Para la clasificación del EMD la sensibilidad fue de 70% con una especificidad de 61% con un valor predictivo positivo de 64% y un valor predictivo negativo de 68%.

DISCUSIÓN

Los resultados del entrenamiento mostraron que la RNA tiene buen rendimiento para clasificar el grado de EMD o normalidad de un paciente. El aumento de imágenes de las clases 1, 2 y 3 se realizó para llegar a un balance en el número de muestras entre las diferentes clases. Los 8 ensayos realizados fueron suficientes para la elección del mejor desempeño. Después de haber aprendido la labor de clasificación de las fotos, la RNA mostró que clasificaba mejor a las fotos de clases 0, 2 y 3, pero también, se presenta un grado de incertidumbre para clasificar las fotos de la clase 1, que en su mayoría fueron clasificadas en las clases 0 y 2.

La RNA presenta una sensibilidad de 70% y un valor predictivo negativo de 68%, lo que nos indica la habilidad de la red para clasificar correctamente fotos de polo posterior sin presencia de EMD. Estudios en otros países han mostrado buen rendimiento de los sistemas para lectura de patrones de imágenes diagnosticas, pero sus resultados no son comparables con este estudio, teniendo en cuenta diferencias en sistemas utilizados, metodología y tamaño de la muestra (15).

La detección temprana de signos clínicos en edema macular puede ayudar al diagnóstico precoz de la enfermedad y la clasificación entre los diferentes grados. El trabajo presentado anteriormente es el primer paso en la construcción de herramientas de telemedicina que puede servir de apoyo a personal médico para la detección de patologías oftalmológicas evidentes en fotos de fondo de ojo. Este estudio presentó buenos resultados preliminares, que pueden ser aplicados para la detección de otros hallazgos y enfermedades del fondo de ojo tales como degeneración macular relacionada con la edad o glaucoma. Finalmente la especificidad de 61% y el valor predictivo positivo de 64%, nos da el punto de partida para seguir mejorando la habilidad de la RNA en la clasificación del EMD, para lo cual se sugiere estudios futuros con un mayor número de fotos.

Este estudio tuvo como limitación el tamaño de la muestra para entrenamiento del sistema RNA, teniendo que recurrir a giros y rotaciones de las fotos, para obtener patrones nuevos sin afectar la clasificación del EMD; esto puede generar una tendencia a un patrón determinado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este estudio declaran que no presentan conflictos de intereses

FINANCIACIÓN

Este estudio se desarrolla con el apoyo y financiación de la Fundación Oftalmológica Nacional.

REFERENCIAS

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556–64.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4–14.
3. Lobo C, Pires I, Cunha-Vaz J. Diabetic Macular Edema. *Opt Coherence Tomogr*. 2012;32(2):1–21.
4. Saaddine JB, Honeycutt a a, Narayan K, Zhang X, Klein R, Boyle JP. Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United states, 2005-2050. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12):1740–7.
5. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001 Mar;108(3):572–85.
6. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677–82.
7. National Library of Medicine (US). Neural Networks. MeSH Term: PubMed; 1992. p. acceso 28 de junio de 2016.
8. Aguirre AH. Introducción a las Redes Neuronales Artificiales. *Rev Mex Ing Biomed*. 2001;22(1):4–11.
9. Decencièrè et al. the Messidor database. *Image Analysis & Stereology* [Internet]. Feedback on a publicly distributed database. 2014. p. 231–4. Available from: <http://www.ias-iss.org/ojs/IAS/article/view/1155>
10. MathWorks Inc. MatLab [Internet]. 1994-2016. [cited 2015 Jun 1]. Available from: http://www.mathworks.com/academia/student_version/?s_tid=main_sv_ML_tb
11. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. Toronto: Neural Information Processing Systems (NIPS); 2012: 1097-1105.
12. Paulus YM, Gariano RF. Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population. *Geriatrics*. 2009 Feb;64(2):16–20.
13. Acharya UR, Mookiah MRK, Koh JEW, Tan JH, Bhandary S V, Rao AK, et al. Automated screening system for retinal health using bi-dimensional empirical mode decomposition and integrated index. *Comput Biol Med*. 2016;(75):54-62.
14. ADCIS. Methods to evaluate segmentation and indexing techniques in the field of retinal ophthalmology (MESSIDOR) [Internet]. [cited 2015 May 20]. Available from: <http://www.adcis.net/en/Contact-Us/Contact-ADCIS.html>
15. Valverde C, Garcia M, Hornero R, Lopez-Galvez M. Automated detection of diabetic retinopathy in retinal images. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(1):26.