

Processamento morfológico automático da zona avascular foveal em imagens de fundo de olho

Alexandre Gonçalves Silva*, Marina Silva Fouto†
Rangel Arthur‡, Jacqueline Mendonça Lopes de Faria§

5 de Julho de 2015

Resumo

A retina é a única parte do organismo onde é possível visualizar a estrutura vascular diretamente, sem a necessidade de exames radiológicos, intervenções cirúrgicas ou outros métodos invasivos. A partir de diversos equipamentos e métodos de aquisição, imagens de alta resolução podem ser obtidas para exames laboratoriais. Este projeto consiste na pesquisa e desenvolvimento de algoritmos para a segmentação e caracterização da zona avascular foveal em imagens de fundo de olho, obtidas sem injeção de contraste, com o propósito de produzir dados estatísticos para um conjunto de pacientes (com e sem patologias), auxiliar a análise deste tipo de estrutura por especialistas, permitir o acompanhamento de sua morfologia com base na evolução de um tratamento, além contribuir com diagnósticos médicos para prevenção da perda de acuidade visual.

Palavras-chave: *processamento de imagens de retina, zona avascular foveal, morfologia matemática, retinopatia diabética*

1 Descrição do problema

A causa mais comum de deficiência visual e cegueira em adultos, nos países desenvolvidos, é atribuída à retinopatia diabética (Walter et al., 2002). Neste sentido, existem vários esforços, na área computacional, em encontrar métodos para facilitar o diagnóstico dessa doença em exames (ou de outras, como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica). A retinopatia diabética possui alguns sintomas característicos como aumento da microvascularização da retina e alargamento da Zona Avascular Foveal (ZAF). É importante ter cuidado especial com a ZAF, pois nela se concentra um grande número de células ópticas (Haddouche et al., 2010) e os danos nesta área podem ser irreversíveis.

A retina é a única região do corpo humano onde se tem acesso à visualização da estrutura vascular sem necessidade de métodos invasivos. Existem vários sistemas digitais desenvolvidos para a obtenção de imagens de fundo de olho, oferecendo imagens com resolução suficiente para diagnóstico médico de doenças. Também com o auxílio de computadores, é possível efetuar pré-classificações iniciais e facilitar a tomada de decisões sobre grandes quantidades dessas imagens, reduzindo a ocupação de técnicos e médicos em relação a essas observações, de modo que tais profissionais possam se concentrar prioritariamente em casos mais graves.

*Coordenador, Professor do Departamento de Informática e Estatística da UFSC – alexandre.silva@inf.ufsc.br

†Participante, Mestranda em Computação Aplicada da UDESC, Bolsista CAPES – marinafouto@gmail.com

‡Participante, Professor da Faculdade de Tecnologia da UNICAMP – rangel@ft.unicamp.br

§Participante, Professora da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP – jmlfaria@fcm.unicamp.br

Um aparelho denominado *Retinal Function Imager* (RFI) foi desenvolvido recentemente pela *Optical Imaging Company* (Grinvald et al., 2004), permitindo a visualização não invasiva da estrutura microvascular da retina, por meio de imagens digitais de alta resolução, com características inovadoras. O retinógrafo é ainda um equipamento experimental (não disponível comercialmente), disponibilizando imagens multiespectrais (incluindo o tradicional filtro da cor verde), além de interessantes mapas de perfusão capilar, sem necessidade de contrastes químicos injetáveis.

Neste projeto, alguns algoritmos devem ser desenvolvidos para a segmentação da ZAF em imagens obtidas pelo equipamento RFI, visando o levantamento de características de voluntários do Hospital de Clínicas da UNICAMP, e a investigação de aspectos discrepantes entre a morfologia da ZAF identificada entre pacientes saudáveis e aqueles com alguma patologia, especialmente a retinopatia diabética. De acordo com Bresnick et al. (1984), pacientes com retinopatia diabética possuem aumento significativo da ZAF em comparação com imagens de controle, correlacionando seu tamanho e a severidade da não perfusão na retina posterior. Na retinopatia diabética, conforme Fadzil et al. (2010), o alargamento da ZAF acontece em decorrência da perda de capilares da rede perifoveal. Devido ao aumento da frequência cardíaca e fluxo de sangue, os pequenos capilares que se encontram nas bordas da ZAF tendem a ser bloqueados ou danificados. Por causa disso, é possível que ocorra grande perda de acuidade visual. O grau, a forma da mudança e a quantidade de alargamento da ZAF podem auxiliar o oftalmologista no diagnóstico da retinopatia diabética.

Estrutura da retina

A retina é um tecido que recobre a região interna do fundo do olho, possuindo os fotorreceptores denominados cones e bastonetes, sensíveis à variação de iluminação. Estas células transformam os estímulos provocados pela luminosidade em impulsos elétricos que são então transmitidos por meio da retina interna ao nervo óptico. Depois, através da via óptica, os sinais são transmitidos ao córtex occipital, que decodifica-os tornando possível a imagem ser reconhecida e entendida (Arthur, 2012). Na Figura 1, estruturas que compõem a retina são ilustradas. É possível observar o disco óptico, a mácula, a fóvea e vasos sanguíneos que se bifurcam. Na mácula, localizada na retina central, estão concentrados os cones (células sensíveis a cores) com a função de prover acuidade visual. Na fóvea está a ZAF, uma região não vascularizada onde estão concentrados os bastonetes (células que detectam níveis de luminosidade), sendo importantes à visão noturna e periférica. A circulação sanguínea na retina depende de sua rede vascular, com o suprimento de sangue para as camadas internas sendo provido pela artéria central, que corta o disco óptico. Caso o sangue não flua adequadamente, coágulos, estreitamento de artérias ou hemorragias podem ocorrer.

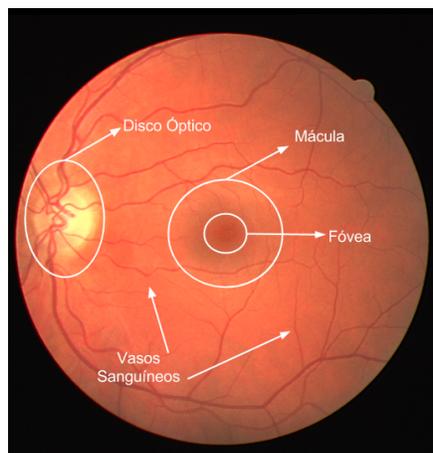


Figura 1: Regiões de uma retina saudável

Zona avascular foveal

A ZAF é uma estrutura central da mácula, com importantes funções. Numerosos estudos, desde a década de 1970, têm identificado a isquemia macular por meio de angiografia e acuidade visual (Kohner and Henkind, 1970; GH et al., 1975). Estudos mais recentes têm demonstrado que, em pacientes diabéticos, a isquemia extensa da região macular amplia a ZAF, sendo a principal característica de maculopatia, na qual, pode ocorrer perda visual, por vezes, profunda e irreversível (O et al., 1995; Sim et al., 2013). Em particular, nos casos de maculopatia diabética, a extensão da isquemia é mascarada pela coexistência de edema macular. Estudo recente descreveu que as características da tomografia de coerência óptica (OCT) correlacionam a acuidade visual com a isquemia macular diabética (Sim et al., 2014).

Na Figura 2, são apresentados dois exemplos de ZAF (Nelson et al., 2010), em que se observa uma diferença de área (A) e diâmetro (D) entre pacientes saudáveis ($A = 0,114mm^2$, $D = 464\mu m$), na Fig. 2(a), e pacientes com retinopatia diabética ($A = 0,225mm^2$, $D = 672\mu m$), na Fig. 2(b).

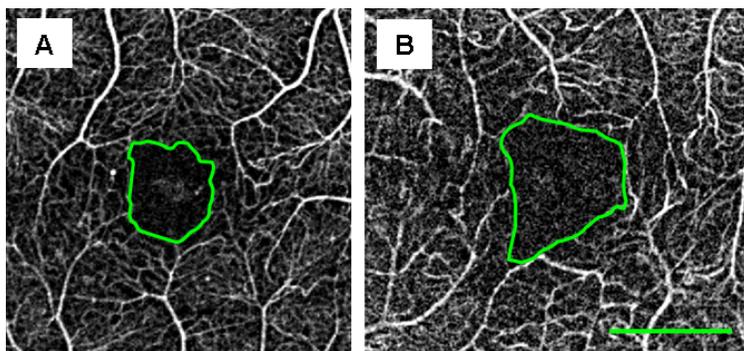


Figura 2: Zona avascular foveal (circulada em verde) em imagens de mapa de perfusão capilar; (a) paciente saudável; (b) paciente com retinopatia diabética (Nelson et al., 2010)

2 Justificativa

Não há nenhuma ferramenta automática para a segmentação da ZAF em imagens RFI (imagens de fundo de olho de alta resolução e sem necessidade de contraste). Seu desenvolvimento é requerido pela oftalmologista Dra. Jacqueline Mendonça Lopes de Faria da UNICAMP para o acompanhamento de pacientes e desenvolvimento de pesquisas inovadoras na área de retinopatia diabética. Os trabalhos observados na literatura, em geral, utilizam imagens de angiografia com a substância contrastante fluoreceína. Apesar de ser uma molécula não tóxica, deve ser injetada no sangue e não pode ser administrada a todos os pacientes, podendo gerar reações alérgicas. Outro aspecto importante é que não foi identificado nenhum método totalmente automático. Ou seja, no processo de segmentação da estrutura, os trabalhos exigem que a ZAF seja perfeitamente enquadrada ou que um ponto inicial em seu interior seja manualmente posicionado.

3 Importância, impactos e resultados

A pesquisa se restringe à detecção, segmentação e caracterização da ZAF, utilizando as imagens provenientes do grupo de retina da UNICAMP, cujas aquisições, feitas pelo RFI, não exigem utilização de substância contrastante. Espera-se que as estatísticas levantadas possam, de maneira eficiente e robusta, auxiliar especialistas da área médica na tomada de decisões ou mesmo propiciar relações novas entre as medidas realizadas e as patologias identificadas. Por fim, o acompanhamento

não-invasivo por este tipo de imagem, ao longo do tempo, pode ser útil na avaliação de evolução de um tratamento, ou mesmo na prevenção de doenças, a partir de uma interface se software de simples utilização.

4 Objetivos

O monitoramento não-invasivo e seguro das dimensões ZAF podem ser uma ferramenta importante para o diagnóstico precoce, acompanhamento e tratamento de pacientes diabéticos (Nelson et al., 2010). Os poucos trabalhos identificados na literatura ou segmentam a ZAF de modo manual ou têm ao menos uma etapa manual no processo. Havendo centenas ou milhares de imagens a analisar, o simples fato de introduzir um ponto de semente, em cada uma delas, acaba se tornando um processo oneroso e caro. O objetivo do trabalho não é o de substituir totalmente o trabalho de um especialista nesta tarefa, mas de pré-classificar e caracterizar as imagens, de maneira mais confiável possível e totalmente automática, para a posterior avaliação médica.

Objetivo geral

- Localização, segmentação e caracterização da ZAF em imagens digitais de fundo de olho, obtidas sem contraste, de forma totalmente automática.

Objetivos específicos

- Desenvolvimento de um classificador para a determinação de qualidade mínima das imagens de fundo de olho (se há, por exemplo, nitidez suficiente e existência da ZAF) de RFI de voluntários do Hospital de Clínicas da UNICAMP;
- Adaptação dos algoritmos de processamento de imagens, inicialmente implementados com base nos mapas de perfusão capilar, para imagens de fundo de olho de alta resolução tradicionais;
- Comparações entre os resultados obtidos e os métodos aplicados em imagens de angiografia descritos pela literatura;
- Classificação das morfologias e medidas de cada ZAF em relação ao tipo de paciente (saudável ou diabético);
- Construção de um software com interface simples e amigável para aplicação clínica de avaliação e acompanhamento de pacientes.

5 Trabalhos relacionados

Para serem analisadas por especialistas ou métodos computacionais, as imagens de fundo de olho devem ter alguns aspectos de qualidade, como nitidez mínima ou ausência de artefatos para diferenciação correta das estruturas, de modo a propiciar diagnósticos sem interferências. Em relação a este tema, alguns trabalhos procuram efetuar uma análise objetiva de qualidade para um eventual descarte de imagens não apropriadas à análise (Lalonde et al., 2001; Niemeijer et al., 2006; Veiga et al., 2014). O conceito de qualidade apresentado no trabalho de Lalonde et al. (2001) é definido com base em histogramas da distribuição da magnitude de borda da imagem e distribuição local de intensidade dos pixels, fazendo uso de um conjunto de imagens pré-selecionadas consideradas de excelente qualidade. Um modelo típico de histograma destas imagens é gerado, e uma nova imagem é então tida como de excelente qualidade se seu histograma se aproximar deste modelo.

O trabalho apresentado por Niemeijer et al. (2006) não requer segmentação das imagens e utiliza uma base proprietária para testes com imagens de tamanhos variados, adquiridas por meio de câmeras diferentes. São criados conjuntos de testes independentes contendo 1000 amostras, sendo 500 de imagens de qualidade boa e 500 de qualidade baixa. Quatro categorias são criadas por um oftalmologista para comparação de desempenho: definitivamente imagem de baixa qualidade, possivelmente imagem de baixa qualidade, possivelmente imagem de qualidade normal e definitivamente imagem de qualidade normal. Os vetores de características são obtidos por meio de clusterização não supervisionada de vetores gerados por conjuntos de filtros que são utilizados nas imagens. A clusterização é necessária pelo fato dos filtros serem aplicados a cada pixel da imagem, gerando um número proibitivamente grande de características. Também foram utilizados histogramas dos pixels clusterizados anteriormente, para cada banda RGB. Os vetores de características foram aplicados a quatro classificadores, dentre eles o *KNN* e o *SVM* (este último com melhores resultados).

Em Fleming et al. (2012), busca-se encontrar o disco óptico, que é considerada a região mais importante da imagem pelo seu valor clínico, onde os pequenos vasos podem ser obscurecidos até por baixos níveis de degradação da imagem, e classificar imagens por meio de avaliação de clareza. Somente a banda verde da imagem é utilizada, pois as bandas azul e vermelha trazem pouca informação relevante sobre a estrutura da imagem. Foram utilizados três filtros: o *kernel* gaussiano para remoção de ruído; o filtro de mediana de 68×68 pixels para resolver problemas de variação de baixa frequência na iluminação; e os filtros de Gabor para realçar a aparência dos vasos sanguíneos. Este trabalho também faz uso de histogramas, utilizando medidas estatísticas como o desvio do gradiente de magnitude. Os descritores deste trabalho também são classificados com *SVM* após a aplicação de uma redução de dimensionalidade.

O trabalho apresentado por Pires Dias et al. (2012) possui uma etapa de pré-processamento de remoção de pequenas regiões consideradas de pouco interesse e áreas que não correspondessem à retina (na maioria dos casos, imagens de fundo de olho possuem uma borda preta ao redor da informação). O restante do método consiste em manipulação de atributos de cor, foco, contraste e iluminação. As informações finais são classificadas, por *SVM*, *KNN* e redes neurais, em imagens *gradable* e *ungradable*, obtendo resultados próximos a 100% de especificidade e sensibilidade.

Alguns métodos são considerados para a definição de descritores. Dentre eles, destaca-se o descritor baseado em distribuição de Rayleigh, conforme citado por Lalonde et al. (2001) e Gagnon et al. (2001). De acordo com os primeiros trabalhos revisados, os classificadores mais comumente utilizados são *SVM*, *KNN*, além de redes neurais de vários tipos. Porém, testes com *AdaBoost* e classificadores baseados em árvores também devem ser realizados.

A aplicação do *AdaBoost* também deve ser investigada por permitir a construção de classificadores fracos e estabelecer iterativamente pesos diferenciados a classificações bem sucedidas. Ao final do processo, os últimos classificadores fracos são concentrados em exemplos classificados erroneamente nas iterações anteriores, aumentando as chances de sucesso do classificador (Hastie et al., 2009). O método é usado em segmentação de vasos sanguíneos em imagens de retina, conforme visto em Lupascu et al. (2010) e Fraz et al. (2012). A segmentação automática de vasos sanguíneos é importante no auxílio a diagnósticos, porém não é objetivo principal do presente projeto, e a vasta literatura à respeito não será, à princípio, o foco da revisão bibliográfica.

Ainda com respeito à caracterização de imagens, outros métodos, baseados em árvores, como o *Extremely Randomized Trees*, devem ser observados. Trata-se de uma variação de *Random Forests*, na qual, cada árvore estimadora é construída a partir de um exemplo do conjunto de treinamento. Quando um nó é separado durante a construção da árvore, o ponto de separação selecionado é o melhor encontrado em um conjunto aleatório de dados de treinamento. O método extremamente aleatório possui uma variação na forma como seleciona o ponto de separação do nó da árvore. *Random Forests* são usadas para classificação de imagens de retina nos trabalhos de Bosch et al. (2007) e Verma et al. (2011). Tais métodos podem contribuir com a pré-seleção de imagens RFI

que tenham uma qualidade considerada mínima para a formação de um banco de dados e testes dos algoritmos de segmentação da ZAF.

Segmentação da zona avascular foveal

A ZAF é uma região não vascularizada da retina ao centro da mácula, onde estão localizadas células fotorreceptoras, essenciais à boa acuidade da visão humana. É cercada por capilares interconectados, sendo que esta rede vascular termina na mácula central, formando um anel ao redor da borda periférica. Essa região tem formato dependente do padrão vascular, variando entre oval ou redonda e não passando dos 0,6mm (Zheng et al., 2010).

Nelson et al. (2010) detectaram que a área média da ZAF em pacientes com retinopatia diabética é significativamente maior comparada aos demais pacientes selecionados no estudo ($0,21 \pm 0,07$ vs $0,13 \pm 0,06mm^2$), bem como o diâmetro (657 ± 72 vs $480 \pm 95\mu m$), em decorrência de processo isquêmico em olhos de diabéticos (a Figura 2 ilustra um exemplo).

Apesar de sua importância, a segmentação da ZAF tem sido considerada por poucos autores. Em todos os casos, o procedimento é manual em sua totalidade (Nelson et al., 2010) ou em ao menos uma das etapas. No trabalho mais representativo, de Zheng et al. (2010), além da indicação manual de um ponto no interior da estrutura, as imagens são de angiofluoresceinografia, ou seja, obtidas a partir de administração intravenosa de produto contrastante.

6 Metodologia

Recentemente, um novo dispositivo chamado *Retinal Function Imager* (RFI) foi desenvolvido pela *Optical Imaging Company* (Grinvald et al., 2004). Este equipamento permite a visualização não-invasiva da microvasculatura da retina até 4^a-5^a ordem com imagens de alta resolução sem necessidade de injeção intravenosa de contraste. O retinógrafo possui um conjunto de filtros com comprimentos de onda em um intervalo de 548 a 600nm, permitindo a construção de um mapa de perfusão capilar e a medição de velocidade de fluxo (Nelson et al., 2005; Ian; Izhaky et al., 2009; Landa and Rosen, 2009).

A dinâmica da pesquisa se concentrará na proposta de novos algoritmos para a classificação de critérios mínimos de qualidade, detecção automática da posição da ZAF e sua segmentação, a partir, em um primeiro momento, das imagens de mapas de perfusão capilares de alta resolução disponíveis no aparato RFI. Zheng et al. (2010), por exemplo, propuseram uma segmentação da ZAF em imagens de angiofluoresceinografia de fundo de olho, mas usando uma inicialização manual posicionada no interior da ZAF. A segmentação se deu pela determinação do contorno do objeto representado como nível zero da derivação de uma função sinal a partir de um *framework* de minimização de energia. O programa foi hábil em reproduzir medidas da ZAF com boa acurácia.

Neste projeto, um método totalmente automático deve ser desenvolvido sobre imagens de alta resolução sem injeção intravenosa de contraste. Medidas como área, largura, altura, diâmetro, perímetro, entre outras, além de características morfológicas de alongamento, inclinação, concavidades, etc, devem ser diretamente obtidas do componente conexo segmentado. Uma análise destes atributos em pacientes saudáveis e com diabetes deve ser realizada.

População de estudo e aquisição de imagens

Membros da equipe do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas foram convidados a participar deste estudo. Voluntários, com idades entre 20 a 45, foram incluídos na base de imagens, em conformidade com a Declaração de Helsinki e com aprovação do Comitê de Ética

local (número de aprovação 745/2011). Um termo de consentimento foi obtido dos participantes antes da condução do exame oftalmológico.

A aquisição de imagens da retina é descrita no trabalho de Lopes de Faria et al. (2014). Resumidamente, foram adquiridos pela RFI usando iluminação de fundo de olho em comprimentos de onda no espectro verde (passa-banda 548 de 8,5nm, livre de vermelho) a qual as células vermelhas de sangue (RBCs) são fortemente absorvidas. Usando uma rápida iluminação estroboscópica e uma câmera CCD, com um tempo de exposição de 700 μ s em uma resolução de 1024 \times 1024 pixels, oito imagens são obtidas em 122,5ms. As imagens de alta resolução da ZAF são obtidas a 20 graus do centro da fóvea, em uma resolução de 4,27 micron/pixel.

7 Experiência do grupo

Em recente trabalho inicial dos integrantes deste projeto (Silva et al., 2015), segmentações da ZAF foram produzidas por um método proposto usando operadores morfológicos (Dougherty and Lotufo, 2003), com base em filtro alternado sequencial (Morales et al., 1995). A vantagem do método é a de ser totalmente automático, com possibilidade de medição precisa da área da zona macular, mesmo com a presença de edemas ou outras estruturas. No estudo, foram utilizados os mapas de perfusão capilares de alta resolução da RFI. O passo final do algoritmo, para a segmentação propriamente dita, foi implementado com a transformada *watershed*. Além da área, outros atributos como largura, altura e perímetro são facilmente extraídos do componente conexo final. A ferramenta, portanto, quantifica a ZAF, sendo objeto de interesse em diagnóstico em telemedicina e também para estudos clínicos de doenças maculares. O método proposto pode ser implementado em tempo linear, considerando imagens com intensidades em inteiro sem sinal de 8 bits (intervalo de 0 a 255), levando 3.8619 ± 0.0285 segundo por imagem no ambiente de teste (Intel[®] Core[™] i5-3470 3.20GHz 64bit 4GB). O filtro alternado sequencial adotado realça a ZAF de forma bastante surpreendente, sendo desnecessários quaisquer outros métodos geométricos (Tobin et al., 2007) ou procedimentos assistidos para sua localização. Os resultados, comparados com o “padrão ouro” (segmentações manuais), foram expressivos em termos de acurácia e especificidade, respectivamente de 0,9947 e 0,9972. A sensibilidade foi de 0,8442 e deve ser melhorada em trabalhos futuros por ser mais apropriada para comparação com o resultado manual, considerando que a ZAF é relativamente pequena em relação ao tamanho da imagem.

Neste projeto, além do aprimoramento do primeiro algoritmo desenvolvido pelo grupo (Silva et al., 2015), nenhum teste ainda foi feito em pacientes diabéticos. É preciso estabelecer algum treinamento básico sobre parte das imagens para que a parametrização envolvida no procedimento se adeque ao maior número possível de imagens. Novas técnicas devem ser testadas para deixar o algoritmo mais robusto. Outro aspecto é que o método desenvolvido funciona somente para imagens de mapas de perfusão capilares, que não são encontradas em bases públicas (imagens de angiografia também não são disponibilizadas pela comunidade). O ideal seria permitir que novas versões do algoritmo pudessem trabalhar diretamente com imagens tradicionais de fundo de olho. Imagina-se que seja possível a identificação da ZAF em imagens de alta resolução como as de 1024 \times 1024 do próprio RFI da UNICAMP ou as de 3504 \times 2336 do banco *High-Resolution Fundus* (HRF) oferecido por Odstrcilik et al. (2013).

8 Planejamento

Seguem detalhes do planejamento, com informações da duração do projeto, equipe de desenvolvimento e listagem das atividades.

Duração

O projeto contará com integrantes de três universidades e terá duração de **dois anos**.

Equipe

- **Alexandre Gonçalves Silva.** Coordenador. Professor Adjunto do INE/CTC/UFSC. Graduado em Engenharia de Computação pela UNICAMP, Mestrado e Doutorado em Engenharia Elétrica também pela UNICAMP. Terá a função de gerenciamento do projeto e será responsável pela arquitetura, metodologia e desenvolvimento do sistema.
- **Marina Silva Fouto.** Participante. Aluna Bolsista–CAPES de Mestrado em Computação Aplicada do DCC/CCT/UDESC. Graduada em Bacharelado em Ciência da Computação pela UDESC. Auxiliará no levantamento de requisitos do projeto, no refinamento do banco de imagens e participará no desenvolvimento de partes do sistema.
- **Rangel Arthur.** Participante. Professor Diretor Associado da FT/UNICAMP. Graduado em Engenharia Elétrica pela UNESP, Mestrado e Doutorado em Engenharia Elétrica pela UNICAMP. Contribuirá com a categorização dos pacientes, a construção do banco de imagens e a análise dos resultados.
- **Jacqueline Mendonça Lopes de Faria.** Participante. Professora da FCM/UNICAMP. Graduada em Medicina pela UNICAMP, com especialização em Oftalmologia pela UNICAMP e por HARVARD, e Doutorado em Clínicas Médicas pela UNICAMP. Responsável pela aquisição e disponibilização de imagens de pacientes com prévia aprovação do Comitê de Ética da UNICAMP, pela assessoria nas segmentações no “padrão ouro”, além da análise, validação e eventual utilização clínica dos resultados em sua atividade médica.

Atividades

As seguintes etapas de pesquisa científica deverão ser cumpridas:

1. Inicialmente será efetuada uma revisão bibliográfica a fim de avaliar, de maneira mais detalhada, as pesquisas em áreas relacionadas e trabalhos correlatos;
2. Um levantamento de métodos de classificação de qualidade de imagens, bem como a aplicação de diferentes algoritmos, deve ser realizado como etapa de pré-processamento e ferramenta auxiliar para a construção ou refinamento de um banco de imagens de fundo de olho;
3. Uma atualização dos métodos de segmentação da ZAF deve ser efetuada a cada seis meses, visto que há poucos trabalhos ainda nesta área de pesquisa, e que bancos de mapas de perfusão capilar do RFI, com o benefício importante de não ser invasivo, têm sido produzidos recentemente;
4. Métodos de localização e segmentação da ZAF devem ser avaliados, validados e comparados; e novos métodos, propostos;
5. Uma avaliação dos métodos desenvolvidos para a segmentação da ZAF, em mapas de perfusão capilar (Fig. 2), serem adaptados para imagens de alta resolução mais comumente utilizadas de fundo do olho (Fig. 1);
6. Devem ser levantados os atributos da área segmentada, e efetuadas comparações com os mesmos atributos das segmentações totalmente manuais realizadas por especialistas;

7. Uma análise computacional das morfologias, geometrias e medidas obtidas, com base em métodos de classificação, deve procurar encontrar diferenças entre a ZAF de pacientes saudáveis e de pacientes diabéticos;
8. Resultados importantes deve ser reportados em relatórios técnicos e artigos científicos;
9. Trabalhos futuros serão indicados para partes da solução que ainda tenham espaço para melhoramento.

Cronograma trimestral

Atividade	1º trim.	2º trim.	3º trim.	4º trim.	5º trim.	6º trim.	7º trim.	8º trim.
1	×							
2	×	×						
3		×		×		×		×
4		×	×	×				
5				×	×			
6				×	×			
7					×	×	×	
8							×	×
9							×	×

9 Recursos necessários

- Banco de imagens (atualmente com aproximadamente 50 gigabytes) do grupo de retina da UNICAMP¹, obtido pelo retinógrafo RFI (financiado pelo projeto de pesquisa FAPESP 2009/52890-4 da FCM/UNICAMP);
- Computadores disponíveis nos ambientes de trabalho e de pesquisa da UFSC, UDESC e UNICAMP para desenvolvimento das implementações, documentações e testes.

Referências

- A. M. Arthur. Contribuições para segmentação e análise de características de imagens de alta resolução da retina humana. Master's thesis, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação—Universidade Estadual de Campinas, Brasil, Setembro 2012.
- A. Bosch, A. Zisserman, and X. Muoz. Image classification using random forests and ferns. In *Computer Vision, 2007. ICCV 2007. IEEE 11th International Conference on*, pages 1–8. IEEE, 2007.
- G. H. Bresnick, R. Condit, S. Syrjala, M. Palta, A. Groo, and K. Korth. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Archives of ophthalmology*, 102(9):1286–1293, 1984.
- E. R. Dougherty and R. A. Lotufo. *Hands-on morphological image processing*, volume 71. SPIE Press Bellingham, 2003.

¹<http://www.lcv.fee.unicamp.br/userspace/rlarico/retina/web/index.htm>

- M. A. Fadzil, L. I. Izhar, and H. A. Nugroho. Determination of foveal avascular zone in diabetic retinopathy digital fundus images. *Computers in biology and medicine*, 40(7):657–664, 2010.
- A. D. Fleming, S. Philip, K. A. Goatman, P. F. Sharp, and J. A. Olson. Automated clarity assessment of retinal images using regionally based structural and statistical measures. *Medical engineering and physics*, 34(7):849–859, 2012.
- M. M. Fraz, P. Remagnino, A. Hoppe, B. Uyyanonvara, A. R. Rudnicka, C. G. Owen, and S. A. Barman. Blood vessel segmentation methodologies in retinal images—a survey. *Computer methods and programs in biomedicine*, 108(1):407–433, 2012.
- L. Gagnon, M. Lalonde, M. Beaulieu, and M.-C. Boucher. Procedure to detect anatomical structures in optical fundus images. *Medical Imaging 2001*, pages 1218–1225, 2001.
- B. GH, D. V. G, M. FL, H. JA, and D. MD. Retinal ischemia in diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*, 93(12):1300–1310, 1975. doi: 10.1001/archophth.1975.01010020934002. URL <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1975.01010020934002>.
- A. Grinvald, T. Bonhoeffer, I. Vanzetta, A. Pollack, E. Aloni, R. Ofri, and D. Nelson. High-resolution functional optical imaging: from the neocortex to the eye. *Ophthalmology clinics of North America*, pages 53–68, 2004.
- A. Haddouche, M. Adel, M. Rassigni, J. Conrath, and S. Bourennane. Detection of the foveal avascular zone on retinal angiograms using markov random fields. *Digital Signal Processing*, 20(1):149–154, 2010.
- T. Hastie, R. Tibshirani, J. Friedman, T. Hastie, J. Friedman, and R. Tibshirani. *The elements of statistical learning*, volume 2. Springer, 2009.
- D. Izhaky, D. A. Nelson, Z. Burgansky-Eliash, and A. Grinvald. Functional imaging using the retinal function imager: Direct imaging of blood velocity, achieving fluorescein angiography-like images without any contrast agent, qualitative oximetry, and functional metabolic signals. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 53(4):345–351, 2009. ISSN 0021-5155. doi: 10.1007/s10384-009-0689-0. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s10384-009-0689-0>.
- E. M. Kohner and P. Henkind. Correlation of fluorescein angiogram and retinal digest in diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*, 69(3):403–414, 1970. ISSN 0002-9394. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(70\)92273-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(70)92273-7). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002939470922737>.
- M. Lalonde, L. Gagnon, and M.-C. Boucher. Automatic visual quality assessment in optical fundus images. *Proceedings of Vision Interface 2001*, 2001.
- G. Landa and R. B. Rosen. New patterns of retinal collateral circulation are exposed by the retinal functional imager (rfi). *British Journal of Ophthalmology*, 94:54–58, 2009. doi: 10.1136/bjo.2009.161257. URL <http://bjo.bmj.com/content/early/2009/08/13/bjo.2009.161257.abstract>.
- J. M. Lopes de Faria, D. Andreazzi Duarte, R. F. Larico Chavez, A. M. Arthur, R. Arthur, and Y. Iano. Reliability and validity of digital assessment of perifoveal capillary network measurement using high-resolution imaging. *British Journal of Ophthalmology*, 98(6):726–729, 2014. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304100. URL <http://bjo.bmj.com/content/98/6/726.abstract>.
- C. A. Lupascu, D. Tegolo, and E. Trucco. Fabc: retinal vessel segmentation using adaboost. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 14(5):1267–1274, 2010.

- A. Morales, R. Acharya, and S.-J. Ko. Morphological pyramids with alternating sequential filters. *Image Processing, IEEE Transactions on*, 4(7):965–977, Jul 1995. ISSN 1057-7149. doi: 10.1109/83.392337.
- D. A. Nelson, S. Krupsky, A. Pollack, E. Aloni, M. Belkin, I. Vanzetta, M. Rosner, and A. Grinvald. Special report: noninvasive multi-parameter functional optical imaging of the eye. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging*, 36(1):57–66, 2005.
- D. A. Nelson, H. Barash, A. Ruf, Z. Burgansky-Eliash, D. Izhaky, A. Barak, A. Lowenstein, T. Rock, E. Bartov, and A. Grinvald. Increased foveal avascular zone in diabetic retinopathy patients detected non-invasively by the retinal function imager. In *Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology*. ARVO, 2010.
- M. Niemeijer, M. D. Abramoff, and B. van Ginneken. Image structure clustering for image quality verification of color retina images in diabetic retinopathy screening. *Medical image analysis*, 10(6):888–898, 2006.
- A. O, W. S, H. A, and R. M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Archives of Ophthalmology*, 113(5):610–614, 1995. doi: 10.1001/archophth.1995.01100050078034. URL <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.1995.01100050078034>.
- J. Odstrcilik, R. Kolar, A. Budai, J. Hornegger, J. Jan, J. Gazarek, T. Kubena, P. Cernosek, O. Svoboda, and E. Angelopoulou. Retinal vessel segmentation by improved matched filtering: evaluation on a new high-resolution fundus image database. *IET Image Processing*, 7:373–383, June 2013. ISSN 1751-9659. doi: 10.1049/iet-ipr.2012.0455. URL <http://digital-library.theiet.org/content/journals/10.1049/iet-ipr.2012.0455>.
- J. M. Pires Dias, C. M. Oliveira, and L. A. da Silva Cruz. Retinal image quality assessment using generic image quality indicators. *Information Fusion*, 2012.
- A. G. Silva, M. S. Fouto, A. T. da Silva, R. Arthur, and A. M. Arthur. Segmentation of foveal avascular zone of the retina based on morphological alternating sequential filtering. In *Computer-Based Medical Systems (CBMS), 2015 IEEE 28th International Symposium on*, pages 38–43. IEEE Computer Society, 2015. doi: 10.1109/CBMS.2015.65.
- D. A. Sim, P. A. Keane, J. Zarranz-Ventura, S. Fung, M. B. Powner, E. Platteau, C. V. Bunce, M. Fruttiger, P. J. Patel, A. Tufail, and C. A. Egan. The effects of macular ischemia on visual acuity in diabetic retinopathy: novel angiographic parameters for macular ischemia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(3):2353, 2013. doi: 10.1167/iovs.12-11103. URL <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-11103>.
- D. A. Sim, P. A. Keane, S. Fung, M. Karampelas, S. R. Sadda, M. Fruttiger, P. J. Patel, A. Tufail, and C. A. Egan. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography: features of diabetic macular ischemia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(1):417, 2014. doi: 10.1167/iovs.13-12677. URL <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.13-12677>.
- K. W. Tobin, E. Chaum, V. Govindasamy, and T. Karnowski. Detection of anatomic structures in human retinal imagery. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 26(12):1729–1739, Dec 2007. ISSN 0278-0062. doi: 10.1109/TMI.2007.902801.
- D. Veiga, C. Pereira, M. Ferreira, L. Goncalves, and J. Monteiro. Quality evaluation of digital fundus images through combined measures. *Journal of Medical Imaging*, 1(1):014001–014001, 2014.

- K. Verma, P. Deep, and A. Ramakrishnan. Detection and classification of diabetic retinopathy using retinal images. pages 1–6, 2011.
- T. Walter, J.-C. Klein, P. Massin, and A. Erginay. A contribution of image processing to the diagnosis of diabetic retinopathy-detection of exudates in color fundus images of the human retina. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 21(10):1236–1243, 2002.
- Y. Zheng, J. S. Gandhi, A. N. Stangos, C. Campa, D. M. Broadbent, and S. P. Harding. Automated segmentation of foveal avascular zone in fundus fluorescein angiography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 51(7):3653–3659, 2010.