

Matemática Aplicada ao Estudo da Visão

Pedro Serranho

IBILI - Institute of Biomedical Research on Light and Image,
Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal,
pserranho@fmed.uc.pt

Resumo

Neste texto pretendemos ilustrar algumas aplicações de matemática no campo da medicina, nomeadamente na imagiologia do fundo ocular. Vamos enumerar algumas técnicas, problemas actuais e em aberto nos quais a Matemática pode ser útil.

1 Introdução

O estudo da visão é um interesse actual da medicina e das ciências da saúde em geral. Tal como muitos dos problemas associados à saúde, o estudo da visão é uma área multidisciplinar que envolve entre outras a engenharia, a matemática aplicada e estatística, a física e obviamente a clínica.

A matemática aplicada tem uma vasta aplicação nesta área. Em particular, vamos ilustrar neste artigo algumas das aplicações possíveis à imagiologia do fundo ocular. No entanto, alertamos desde já o leitor para o facto da abrangência desta apresentação ser bastante limitada e de conveniência para a experiência profissional do autor.

O sistema visual humano é bastante complexo e composto por vários órgãos e estruturas. *Grosso modo*, a luz é difractada pela córnea e lente, atravessando um meio aquoso chamado humor vítreo e é concentrada no fundo ocular, nomeadamente na retina, onde se encontram os fotorreceptores, sendo que todas estas estruturas fazem parte do olho humano. Nos fotorreceptores a luz é transformada em sinal eléctrico. Este sinal codifica a informação recebida e é depois transmitido através das células ganglionares pelas fibras nervosas que se concentram no disco óptico e depois transportam essa informação através dos axónios e neurónios até ao cortex visual que se encontra no lobo occipital do cérebro, onde esta informação é processada formando a percepção visual.

Alterações em quaisquer destas estruturas podem levar à perda de visão. Nesta breve apresentação vamos focar-nos na retina. É conhecido que a diabetes (doença em franca expansão no mundo ocidental) pode derivar em retinopatia diabética. Esta doença da retina leva geralmente à perda de visão, devido a deficiências no sistema vascular (derrame de sangue para o espaço extra-vascular) originadas pela diabetes. Outra doença de grande interesse em estudos actuais é a degenerescência macular devido à idade, onde o envelhecimento leva a que o tecido da retina (em particular na fóvea,

onde a concentração de fotorreceptores é maior) se deteriore e provoque geralmente perda de visão central.

Em qualquer dos casos mencionados, o diagnóstico precoce é uma grande vantagem na cura ou pelo menos no atraso da progressão da doença. Actualmente, o diagnóstico da retinopatia diabética e em particular de zonas de derrame é feito maioritariamente por angiografia fluoresceínica. Assim, um marcador fluorescente é administrado ao paciente, percorrendo os seus vasos sanguíneos na retina, sendo-lhe então fotografada a retina numa gama de frequências de fluorescência apropriada. Na imagem é clara a posição dos vasos e zonas de derrame, indicando falha de funcionamento da barreira hemato-retiniana (que impede o fluxo de substâncias da corrente sanguínea para o exterior dos vasos), o que indica uma deficiente irrigação sanguínea no local. A grande desvantagem deste método de imagiologia é ser invasivo. De facto, existem cerca de 5% de casos de alergia ao marcador fluorescente e 1 em cada 220 mil casos pode inclusivé levar à morte.

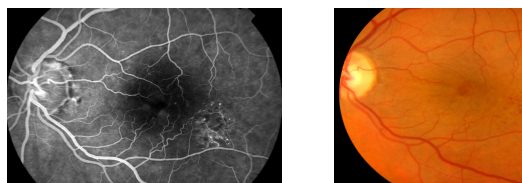


Figura 1: Angiografia Fluoresceínica (esquerda) e Retinografia (direita) para um mesmo sujeito.

Desta forma é importante determinar métodos não-invasivos que permitam obter os mesmos resultados em termos de auxílio ao diagnóstico. Neste âmbito existem duas possibilidades. Por um lado temos a retinografia, que é basicamente uma fotografia do fundo ocular após dilatação da pupila. É um método comparativamente barato com outras técnicas, acessível em qualquer consultório de oftalmologia e que por não ser invasivo pode ser utilizado em rastreio. No entanto, não existe informação sobre zonas de derrame e o contraste entre os vasos sanguíneos e o fundo é menor que na angiografia (ver figura 1).

Por outro lado temos a tomografia de coerência óptica (OCT - *Optical Coherence Tomography*) que se baseia em luz de baixa coerência espacial. O princípio baseia-se então na medição da interferência entre dois feixes, um que é reflectido na retina do paciente e outro que percorre uma distância de referência controlada. A partir da variação da distância percorrida pelo feixe de referência é possível obter um mapa em profundidade das propriedades de refração da retina, permitindo obter informação histológica sobre as várias camadas constituintes da retina (ver figura 2). Em relação às duas modalidades de imagem anteriores, este tomograma permite obter informação tridimensional ainda que a uma resolução lateral inferior. Cada volume é composto por uma sucessão de secções paralelas na direcção lateral a que se dá o nome de B-scan. Por outro lado, cada B-scan é composto por um conjunto de perfis axiais que geralmente se denominam por A-scan (ver figura 2).

Neste trabalho vamos então apresentar alguns problemas as quais a matemática pode ser aplicada de forma a tratar dados de OCT, nomeadamente da redução de ruído

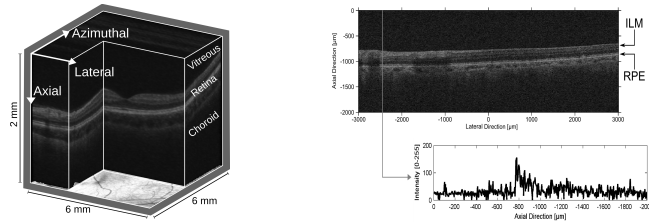


Figura 2: Volume OCT (direita), B-scan (fatia em cima à esquerda) e A-scan (linha vertical).

e na extração da rede vascular na retina.

2 Redução de Ruído

Existem várias formas para remover ruído em imagens, mas nesta análise vamos nos concentrar em métodos de difusão. A ideia passa por simular um processo de difusão (por exemplo de calor) na imagem com ruído, de forma a homogeneizar localmente a imagem. Comparando uma imagem 2D com ruído a uma placa metálica em que as altas intensidades na imagem correspondem a altas temperaturas na placa, o que pretendemos simular é um processo de difusão de calor em que um ponto de alta temperatura envolvido por outros a mais baixa temperatura (que corresponde a um pico de ruído isolado) transfira calor para a área vizinha até que a temperatura seja constante (eliminação de ruído). Em Física, este processo é modelado pela equação do calor

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla I) \quad (1)$$

em que $I = I(x, y, t)$ é o valor da intensidade da imagem na coordenada (x, y) e tempo t , ou seja, $I(x, y, 0) = I_0$ é a imagem inicial com ruído, $D = D(x, y, t, I)$ é o coeficiente de difusão, $\frac{\partial}{\partial t}$ é a derivada parcial no tempo, $\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y} \right)$ é o operador gradiente, pelo que $\nabla \cdot$ denota o operador divergência. Existem nesta altura duas questões para responder: *a*) como tratar numericamente a equação (1) através de uma discretização apropriada e *b*) como escolher apropriadamente o coeficiente de difusão D que elimine ruído mas não afecte as principais características da imagem.

2.1 Discretização

Para a discretização da equação (1) são geralmente utilizadas diferenças finitas, pela simplicidade de implementação e velocidade de computação. Começamos por discretizar o intervalo de tempo de interesse $[0, T]$ (em que T é o tempo máximo de difusão) em pontos igualmente espaçados $t_j = j h_t$ com espaçamento h_t . A discretização no espaço já está definida, uma vez que uma imagem é composta por pixels. Assim consideramos por conveniência o espaçamento espacial $h_x = h_y = 1$ e os pontos (x_i, y_j) correspondentes a cada pixel. O princípio das diferenças finitas baseia-se agora em

aproximar as derivadas de primeira e segunda ordens utilizando a fórmula de Taylor, que para uma função f suave (isto é, com derivadas finitas) nos diz que

$$f(x_0 \pm h) = f(x_0) \pm f'(x_0)h + f''(x_0)\frac{h^2}{2} + O(h^3), \quad h \rightarrow 0. \quad (2)$$

Assim sendo, temos as aproximações para as derivadas

$$\begin{aligned} f'(x_0) &\approx \frac{f(x_0 + h) - f(x_0)}{h} \\ f''(x_0) &\approx \frac{f(x_0 + h) - 2f(x_0) + f(x_0 - h)}{h^2}. \end{aligned}$$

Note-se que a aproximação obtida para a primeira derivada é de facto uma aproximação do declive da recta tangente ao gráfico de f no ponto x_0 quando h é muito pequeno. Voltando à equação (1), que podemos reescrever como

$$\frac{\partial I}{\partial t} = \frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial I}{\partial x} + \frac{\partial D}{\partial y} \frac{\partial I}{\partial y} + D \left(\frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 I}{\partial y^2} \right)$$

e atendendo à notação $I_{i,j}^k \approx I(x_i, y_j, t_k)$ e analogamente $D_{i,j}^k \approx D(x_i, y_j, t_k)$ obtemos o esquema de diferenças finitas

$$\begin{aligned} I_{i,j}^{k+1} = & I_{i,j}^k + h_t \left[D_{i,j}^k (D_{i+1,j}^k + D_{i,j+1}^k + D_{i-1,j}^k + D_{i,j-1}^k - 4D_{i,j}^k) \right. \\ & \left. + (D_{i+1,j}^k - D_{i,j}^k)(I_{i+1,j}^k - I_{i,j}^k) + (D_{i,j+1}^k - D_{i,j}^k)(I_{i,j+1}^k - I_{i,j}^k) \right]. \quad (3) \end{aligned}$$

Cada iteração para obter os valores no instante de tempo $t_{(k+1)}$ é obtida partindo apenas dos valores já conhecido no instante de tempo anterior t_k . O método é agora repetidamente iterado até se atingir o tempo máximo de difusão T , que por um lado terá de ser alto o suficiente para remover o ruído, mas por outro terá de ser baixo o suficiente para não deteriorar as arestas da imagem.

Obviamente que o método também pode ser generalizado para volumes de dados OCT, sendo que nesse caso o gradiente (1) será tridimensional. Deixamos as alterações necessárias na versão discreta (3) ao cuidado do leitor, embora apresentemos os resultados comparativos entre abordagens 2D e 3D na figura 3.

2.2 Escolha do coeficiente de difusão D

A escolha de D em (1) é de capital importância para que as principais características da imagem se mantenham, nomeadamente queremos D pequeno em zonas de grandes transições na imagem para dificultar a difusão nessas áreas de arestas e D grande em zonas mais planas e com ruído isolado, para o eliminar. Desta forma, um dos coeficientes mais usados é dado por

$$D = \frac{1}{1 + (\Delta I)^2}, \quad (4)$$

dependente do laplaciano da imagem dado por

$$\Delta I = \frac{\partial^2 I}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 I}{\partial y^2}.$$

Esta dependencia baseia-se no facto de que as segundas derivadas da imagem no laplaciano ΔI são pequenas em zonas de inflexão (arestas da imagem) e grandes em pontos de alta curvatura (ruído isolado). A desvantagem desta abordagem é o cálculo adicional de segundas derivadas, que em imagens com ruído é altamente instável, o que leva a maus resultados nas iterações iniciais. Mais recentemente foi sugerido por Gilboa [6] o uso de difusão complexa, em que o laplaciano em (4) é substituído por uma expressão complexa, nomeadamente

$$D = \frac{e^{i\theta}}{1 + \left(\frac{\text{Im}(I)}{k\theta}\right)^2}, \quad (5)$$

para θ muito pequeno, baseada no facto de

$$\lim_{\theta \rightarrow 0} \frac{\text{Im}(I(x, y, t))}{\theta} = tF(I_0)(x, y), \quad (6)$$

em que Im representa a parte imaginária e $F(I_0)$ é uma imagem obtida pela filtragem para as altas oscilações da imagem inicial I_0 . Desta forma obtem-se um coeficiente de difusão D com o mesmo efeito, mas evitando o cálculo de segundas derivadas da imagem. Mais recentemente, foi proposta uma adaptação melhorada deste método para o caso de imagens de OCT [3], fazendo uma escolha apropriada do parâmetro k . O estudo de convergência e estabilidade do método numérico proposto para difusão complexa foi estabelecido em [1].

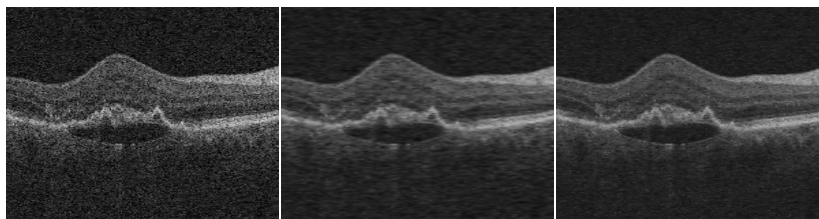


Figura 3: B-scan original de OCT de um sujeito com descolamento da retina (direita) e as respectivas filtrações 2D (meio) e 3D (esquerda) com o coeficiente complexo (5).

3 Rede Vascular a partir de dados de OCT

O OCT emite luz com comprimento de onda na ordem dos 800 nanómetros. Esta frequência permite que a luz penetre o suficiente no tecido biológico sem ser absorvida de forma a se obterem dados em toda a espessura da retina. No entanto, a esta frequência a luz é absorvida pelos vasos sanguíneos, o que provoca uma sombra em profundidade na imagem de OCT. Se por um lado este problema não permite obter informação abaixo do vaso, por outro abre a possibilidade para a reconstrução da posição tridimensional da rede vascular na retina por um método não invasivo.

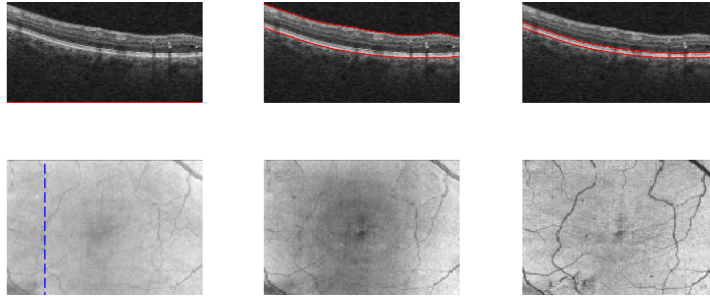


Figura 4: Topo: B-scan de um volume OCT (esquerda), a segmentação da retina (meio) e da zona dos fotorreceptores (direita); O B-scan ilustrado é a secção do volume correspondente à linha azul tracejada na imagem de fundo em baixo. Baixo: imagens de fundo obtidas pela integração em profundidade do sinal na zona segmentada.

Em particular, se se fizer o integral (equivalente à média) do sinal de um volume de dados de OCT em profundidade obtemos uma aproximação da projecção a duas dimensões da rede vascular na retina, conforme representado na figura 4.

É importante também referir que o contraste entre os vasos e o fundo pode ser melhorado. Por exemplo, se a integração for feita só na retina ou mesmo só na zona dos fotorreceptores onde a sombra é mais visível, o contraste é melhorado conforme ilustrado na figura 4. De facto, a rede vascular da retina encontra-se no terço superior, pelo que a zona dos fotorreceptores, que é representada pelas altas intensidades do volume OCT no fundo na retina, é muito sensível à sombra dos vasos. No entanto é necessária uma segmentação da imagem para este fim. No caso apresentado, a segmentação foi feita manualmente, o que é um processo moroso para cada volume considerado e sujeito a erros. Na realidade, a segmentação manual feita pelo mesmo indivíduo em dois instantes diferentes tem uma variabilidade considerável. Desta forma, uma hipótese é considerar um algoritmo de segmentação automática de camadas da retina, sendo que várias abordagens já estão disponíveis na literatura [2, 4, 5].

Outra hipótese é tentar obter uma imagem de fundo sem necessitar de segmentação da retina, usando noções fundamentais de estatística. Dado um A-scan (composto por 1024 pixels), isto é uma linha em profundidade de um volume OCT conforme ilustrado na figura 2, consideramos uma função densidade de probabilidade (FDP) discreta associada a cada posição x_i de profundidade baseada na distribuição de intensidade desse A-scan. Assim, definimos

$$p(x_i) = \frac{I(x_i)^k}{\sum_{j=1}^{1024} I(x_j)^k}, \quad i = 1, 2, \dots, 1024,$$

em que $k \geq 1$ é um parâmetro à escolha. É claro que p satisfaz todas as propriedades de uma FDP discreta. Mais ainda, temos que quanto maior a intensidade do pixel, maior a probabilidade associada e que esta probabilidade aumenta para os pixels de intensidade máxima à medida que k aumenta.

Sabe-se que num OCT os pontos de maior intensidade se encontram na zona dos fotorreceptores (camada inferior da retina, abaixo dos vasos) e na camada de fibras nervosas (camada superior da retina, acima dos vasos). Assim, numa zona de sombra de vasos, o sinal da primeira é muitíssimo atenuado enquanto que o da segunda se mantém. O mesmo é dizer que o valor esperado associado à FDP dado por

$$E(X) = \sum_{i=1}^{1024} x_i p(x_i), \quad (7)$$

varia consoante se está numa zona de vasos ou não, conforme ilustrado na imagem 5, a vermelho.

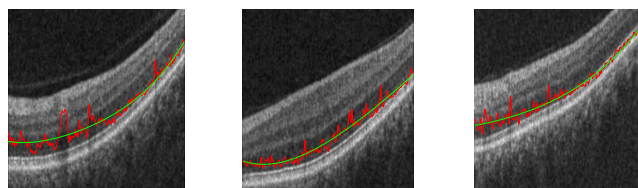


Figura 5: O valor esperado (7) (vermelho) para cada A-scan com $k = 5$ e a curva quadrática que melhor se adapta no sentido dos mínimos quadrados (verde).

Se agora representarmos uma imagem de fundo cuja intensidade é dada pelo valor esperado anterior para cada A-scan do volume OCT, obtemos a segunda imagem da figura 6.

Ainda que o contraste entre o fundo e os vasos seja maior que para o integral em todo o volume (imagem à esquerda na figura 6), o resultado ainda não é tão bom como o obtido a partir da integração entre a segmentação da zona dos fotorreceptores (imagem à direita na figura 6). Mais ainda, a imagem obtida tem uma grande oscilação de intensidade, devido à curvatura da retina no volume OCT (ver 5). Uma forma de corrigir a intensidade é retirar à curva do valor esperado a curva quadrática que melhor se adapta no sentido dos mínimos quadrados, conceito que explicamos de seguida. O objectivo é minimizar a soma dos erros quadráticos da curva quadrática em relação à função que queremos aproximar, neste caso o valor esperado (7) ao longo do B-scan.

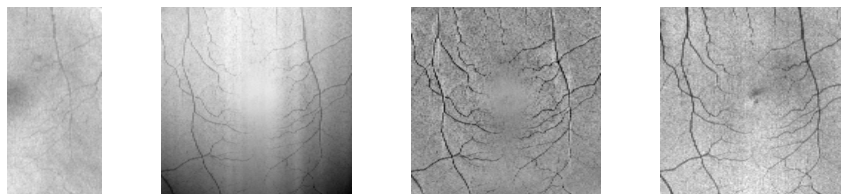


Figura 6: Da esquerda para a direita: imagens de fundo obtidas *a*) pela integração no volume todo, *b*) pelo método do valor esperado com $k = 5$, *c*) pelo anterior com a correcção quadrática e *d*) pela integração na zona segmentada junto aos fotorreceptores.

Como nos casos considerados, cada B-scan é composto por 512 A-scans, pretendemos minimizar a função de custo

$$F(a, b, c) = \sum_{y=1}^{512} (E_y(X) - (a + by + cy^2))^2, \quad (8)$$

em que $E_y(X)$ é o valor esperado (7) para o A-scan y do B-scan considerado. Sabemos então que num mínimo local da função de custo a derivada se anula, logo obtemos o sistema de equações

$$\begin{cases} \frac{\partial F}{\partial a} = 0 \\ \frac{\partial F}{\partial b} = 0 \\ \frac{\partial F}{\partial c} = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{bmatrix} \sum_{y=1}^{512} 1 & \sum_{y=1}^{512} y & \sum_{y=1}^{512} y^2 \\ \sum_{y=1}^{512} y & \sum_{y=1}^{512} y^2 & \sum_{y=1}^{512} y^3 \\ \sum_{y=1}^{512} y^2 & \sum_{y=1}^{512} y^3 & \sum_{y=1}^{512} y^4 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a \\ b \\ c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_{y=1}^{512} E_y(X) \\ \sum_{y=1}^{512} y E_y(X) \\ \sum_{y=1}^{512} y^2 E_y(X) \end{bmatrix}.$$

A curva obtida pela resolução do sistema é representada a verde na figura 5. Se subtrairmos esta curva quadrática aos valores esperados para a posição (representados a vermelho), obtemos uma imagem de fundo (terceira imagem na figura 6) com correcção de intensidade e cujo contraste entre vasos e fundo é da mesma ordem de qualidade que o obtido com a segmentação manual na zona dos fotorreceptores (imagem à direita, figura 6).

A partir da imagem de fundo é agora necessário obter aproximações para as paredes dos vasos de forma a calcular parâmetros sobre o seu diâmetro e tortuosidade. De um forma bastante simplista e sujeita a erros devido à presença de ruído, podemos simplesmente aproximar a posição das paredes dos vasos usando a norma do gradiente da imagem de fundo, conforme representado na figura 7. Altos valores dessa norma correspondem a zonas de transição entre altas e baixas intensidades e logo a posições de paredes de vasos.

4 Conclusões e Trabalho Futuro

Neste artigo pretendeu-se ilustrar algumas aplicações de Matemática ao processamento e análise de imagem médica, nomeadamente da retina humana. As áreas de aplicação de conceitos e métodos de Matemática nas ciências da saúde têm vindo a aumentar com o grande desenvolvimento de novas tecnologias nos últimos anos. Neste artigo mostrámos alguns exemplos, como a aplicação de esquemas de diferenças finitas a modelos de difusão para a eliminação de ruído em imagens, aplicações de estatística para obter imagens de fundo com melhor contraste entre vasos e restante tecido da retina e ainda ilustramos princípios simples de aplicações de gradientes e derivadas para determinar paredes de vasos nessas mesmas imagens. A combinação destes procedimentos permite obter a projecção da rede vascular a duas dimensões e retirar alguns

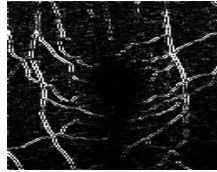


Figura 7: Norma do gradiente da imagem de fundo (terceira imagem na figura 6).

parâmetros quantitativos (diâmetro e comprimento dos vasos, tortuosidade, ângulo de bifurcação, etc...) de auxílio ao diagnóstico.

Trabalho futuro incidirá também sobre a determinação da componente em profundidade do vaso, que corresponde ao início da zona de sombra no volume OCT. Desta forma seria possível obter mais informação sobre a rede vascular na retina, uma vez actualmente a análise da rede vascular é feita na sua projecção a duas dimensões em imagens de angiografia fluoresceínica. A obtenção da localização tridimensional da rede vascular permitiria melhor precisão no cálculo dos parâmetros quantitativos anteriormente referidos, o que poderia melhorar as técnicas actualmente existentes de auxílio ao diagnóstico precoce.

Agradecimentos

O autor agradece à Fundação para a Ciência e Tecnologia pelo financiamento do projeto PTDC/SAU-ENB/111139/2009 e do program COMPETE (FCOMP-01-0124-FEDER-015712). As imagens do artigo foram gentilmente cedidas pelo AIBILI - Associação para a Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem.

Referências

- [1] A. Araújo, S. Barbeiro, and P. Serranho. Stability of finite difference schemes for complex diffusion processes. to appear.
- [2] A. M. Bagci, M. Shahidi, R. Ansari, N. P. Blair, and R. Zelkha. Thickness profiles of retinal layers in optical coherence tomography image segmentation. *American Journal of Ophthalmology*, 2008.
- [3] R. Bernardes, C. Maduro, P. Serranho, A. Araújo, S. Barbeiro, and J. Cunha-Vaz. Improved adaptive complex diffusion despeckling filter. *Opt. Express*, 18(23):24048–24059, 2010.
- [4] A. Fuller, R. Zawadzki, S. Choi, D. Wiley, J. Werner, and B. Hamann. Segmentation of three-dimensional retinal image data. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 13(6):1719–1726, 2007.

- [5] M. Garvin, M. Abramoff, X. Wu, S. Russell, T. Burns, and M. Sonka. Automated 3-d intraretinal layer segmentation of macular spectral-domain optical coherence tomography images. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 28(9):1436–1447, 2009.
- [6] G. Gilboa, N. Sochen, and Y. Zeeni. Image enhancement and denoising by complex diffusion processes. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 26(8):1020–1036, 2004.