

Caracterización de la morfología foveal: parametrización, diferencias de sexo y efectos de la edad

D. Romero-Bascones¹, I. Gabilondo Cuellar^{1,2,3}, M. Barrenechea Carrasco¹, U. Ayala Fernández¹

¹ Mondragon Unibertsitatea, Mondragón, España, {dromero, mbarrenetxea, uayala}@mondragon.edu

² Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

³ IkerBasque, Basque Foundation for Science, Bilbao, España

Resumen

Frente a los análisis convencionales de grosores de la retina, el análisis morfológico de la fovea presenta una metodología alternativa de gran potencial pero poco explorada. En este estudio se implementa un pipeline completo de análisis morfológico basado en imágenes OCT (Optical Coherence Tomography), comparando los modelos matemáticos existentes para estudiar la fovea y demostrando su capacidad de ajuste y mejora de la fiabilidad test-retest. Asimismo, se analiza la influencia de la edad y el sexo en parámetros morfológicos como la altura, anchura, pendiente o área de la fovea en una cohorte de 272 sujetos sanos. Los resultados muestran un claro dimorfismo sexual en la fovea junto con relevantes cambios experimentados durante el envejecimiento.

1. Introducción

La Tomografía por Coherencia Óptica (OCT, Optical Coherence Tomography) es una técnica de imagen in-vivo no invasiva capaz de obtener imágenes de alta resolución de la retina [1]. Además de facilitar el diagnóstico visual, las imágenes de OCT permiten analizar de forma cuantitativa y sencilla las capas que conforman la retina. Una de las aplicaciones más prometedoras de la OCT es su uso en neurología, donde se evalúa su potencial como biomarcador en enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Parkinson. Los resultados de numerosos estudios basados en OCT apuntan a una degeneración específica de las capas interiores de la retina derivada de dichas patologías [2]. No obstante, pese a la gran cantidad de estudios, los resultados obtenidos hasta ahora presentan importantes discrepancias [3] que evidencian la necesidad de plantear metodologías y estudios más robustos.

En lo referente a la metodología, la gran mayoría de estudios en la literatura se han limitado a analizar el grosor promedio en un número limitado de sectores, lo cual no permite caracterizar de forma precisa la fovea [4], situada en el centro de la visión y de gran interés en enfermedades con un impedimento visual asociado. Como posible alternativa se ha propuesto el uso de modelos matemáticos para describir y estudiar la fovea en base a parámetros morfológicos como la anchura, la pendiente máxima o el grado de concavidad.

Pese a que estos parámetros ya están comenzando a ser explorados para aplicaciones de diagnóstico [5], para emplear dichos parámetros como biomarcadores es crucial comprender previamente su distribución en sujetos sanos. Si bien los efectos de la edad y el sexo en el grosor de la

retina han sido ampliamente documentados, sus efectos sobre la morfología foveal no han sido estudiados en profundidad. El presente estudio aborda esta problemática. Para ello, se busca en primer lugar determinar el modelo más adecuado mediante una comparación cuantitativa de cinco modelos de la bibliografía. A partir de estos resultados, se emplea el modelo escogido para estudiar los efectos de la edad y el sexo sobre la morfología de la fovea en una cohorte de sujetos sanos.

2. Materiales y métodos

2.1. Base de datos

Un total de 272 sujetos sanos con edades entre 22 y 88 años dieron su consentimiento expreso para participar en el presente estudio. Todas las imágenes fueron revisadas por un optometrista excluyendo aquellas que no cumplían con los requerimientos mínimos de calidad OSCAR-IB [6] o que mostraban lesiones oftalmológicas. La Tabla 1 resume las características de los datos finalmente empleados.

Sexo	Sujetos	Ojos	Edad*°
Mujeres	169	327	54.4 ± 12.2
Hombres	103	197	56.1 ± 13.6
Total	272	524	55.0 ± 12.8

* Media ± desviación estándar

° No hay diferencias estadísticamente significativas en edad de hombres y mujeres (p=0.29, prueba t de Welch)

Tabla 1 Características demográficas de la base de datos

Mediante un escáner OCT de dominio espectral Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) se adquirieron imágenes OCT maculares de ambos ojos tanto de tipo ráster como estrella. Los volúmenes tipo ráster están formados por 25 cortes transversales (B-scans) de 512x469 píxeles con una resolución espacial de 243µm x 11.4µm x 3.9µm. Por otro lado, los volúmenes de tipo estrella constan de 12 B-scans radiales de 251x469 píxeles con una resolución de 15° x 7µm x 3.9µm. Cada B-scan fue obtenido promediando 49 B-scans.

2.2. Procesado de imágenes y análisis morfológico

La Figura 1 muestra las etapas del pipeline empleado para el procesado de las imágenes. En primer lugar, el software del equipo segmenta las capas que delimitan la retina: la Membrana Limitante Interna (MLI) y la Membrana de Bruch (MB).

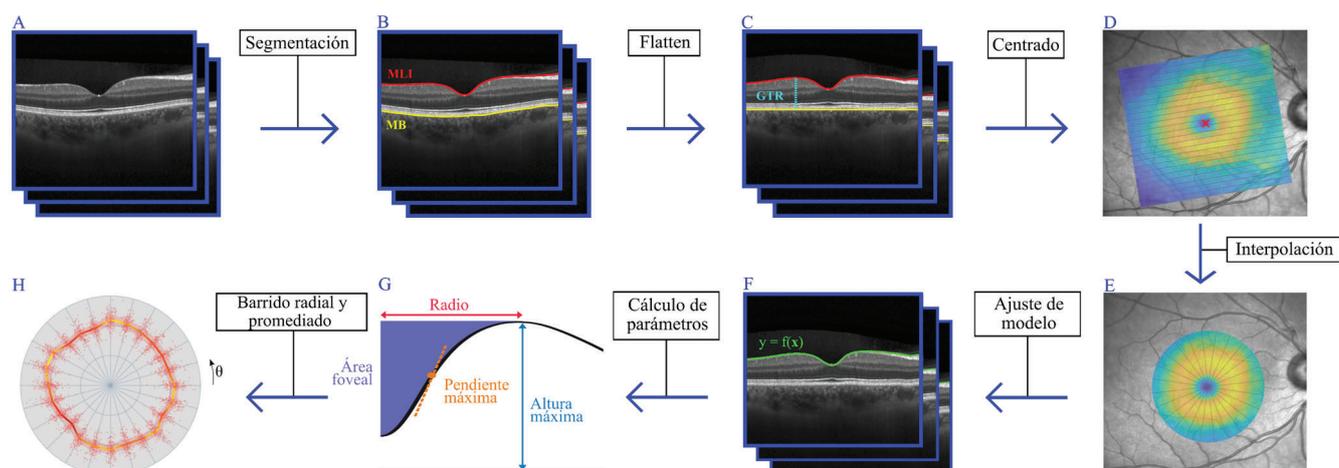


Figura 1 Etapas de procesado de imagen y cálculo de parámetros morfológico

A continuación, se obtiene el grosor total de la retina (GTR) como la diferencia entre las capas MLI y MB. Este paso, conocido como “flatten”, es equivalente a recolocar los A-scans tomando la MB como referencia, reduciendo así posibles distorsiones debidas a la curvatura del ojo. Combinando los valores de GTR de los diferentes B-Scans se obtiene un mapa de grosor 2D como el de la Figura 1, D.

Para corregir posibles errores de centrado es importante garantizar que el origen de coordenadas se sitúa en el centro de la fovea. Para ello, se determina primero el centro real de la fovea como el mínimo del mapa de espesor que ha sido previamente suavizado mediante un filtro gaussiano tal y como está implementado en el software AURA tools [7]. La posición estimada es empleada después para centrar el mapa de espesor.

Finalmente, se transforman los puntos de muestreo tipo ráster en un patrón de muestreo radial (estrella) de 2.5 mm de radio con un total de 24 direcciones angulares mediante interpolación lineal para poder caracterizar la fovea radialmente.

Para el análisis morfológico, en la literatura existen diversos modelos matemáticos que permiten modelar la fovea y derivar parámetros morfológicos. La Tabla 2 muestra un resumen de los modelos implementados y comparados en este estudio. Las diferencias entre ellos radican en las ecuaciones matemáticas subyacentes y en la parte de los datos que modelan. Así, modelos como el de Dubis et al. [8] modelan cada B-scan por separado mientras que otros como el propuesto por Ding et al. [9] ajustan la superficie 2D completa.

Los cinco modelos se emplearon para modelar los valores de GTR de forma radial. El ajuste se llevó a cabo mediante el método de mínimos cuadrados no lineal tal y como está implementado en Matlab R2019b. Los valores iniciales, así como los rangos de cada parámetro, fueron ajustados de forma manual para cada modelo.

Modelo	Número de parámetros	Datos modelados
Dubis et al., 2010 [8]	6/B-scan	B-Scan
Ding et al., 2014 [9]	8	Mapa de grosor 2D
Scheibe et al., 2014 [10]	8/B-scan	½ B-scan
Yadav, 2017 [11]	8/B-scan	¼ B-scan
Breher, 2019 [12]	9/B-scan	B-Scan

Tabla 2 Características de los modelos comparados

A partir de la curva obtenida se derivaron la altura máxima, el radio, la pendiente máxima y el área foveal (ver Figura 1, G). El valor final de cada parámetro se obtuvo promediando todas las direcciones angulares por cada sujeto. Este proceso fue realizado tanto para las imágenes tipo ráster como para las de estrella.

2.3. Análisis de datos

El error de ajuste de cada modelo se evaluó mediante el Error Absoluto Medio (EAM) entre la curva original (GTR) y la ajustada (GTR_{fit}) para los N puntos dispuestos en un patrón radial con coordenadas polares r y θ .

$$EAM = \frac{1}{N} \sum_r \sum_\theta |GTR[r, \theta] - GTR_{fit}[r, \theta]|$$

Por otra parte, para evaluar la fiabilidad test-retest de cada modelo se empleó el coeficiente de reproducibilidad (CR) definido como el percentil 95 de las diferencias absolutas entre la estimación ráster y estrella de cada parámetro p :

$$CR_p = P_{95} |p_{ráster} - p_{estrella}|$$

$$p \in \{altura\ max, radio, pendiente\ max, área\}$$

En base al CR de los datos en bruto se definió a su vez la mejora de CR (MCR) como la mejora porcentual de cada modelo promediando los 4 parámetros estudiados:

$$MCR (\%) = \frac{1}{4} \sum_p 100 \left(1 - \frac{CR_p^{bruto}}{CR_p^{modelo}} \right)$$

A efectos de comparación se consideró como modelo óptimo aquel que maximice el ratio MCR/EAM, es decir, que mejore la repetibilidad de los datos en bruto introduciendo el menor error de ajuste posible.

Tras comparar los modelos en base a estas métricas se estudió la relación entre el sexo, la edad y los parámetros morfológicos calculados. En el análisis se emplearon las imágenes tipo ráster de todos los ojos. Dado que los ojos de cada sujeto no son estadísticamente independientes, se optó por un modelo mixto basado en regresión lineal múltiple:

$$Parámetro = \beta_0 + \beta_1 Sexo + \beta_2 Edad + \gamma_{sujeto},$$

con β_0, β_1 y β_2 como efectos fijos y γ_{sujeto} como intercepto aleatorio tomando el mismo valor en ambos ojos de cada sujeto. Para cada uno de los parámetros morfológicos escogidos se calcularon los intervalos de confianza del 95% de los coeficientes de los efectos fijos mediante bootstrapping. El análisis de datos fue llevado a cabo mediante los paquetes *lme4* [13] y *boot* [14] de R.

3. Resultados

3.1. Comparación de modelos

La Figura 2 compara los modelos en base a los valores de EAM y MCR obtenidos. Las líneas de contorno indican el ratio MCR/EAM.

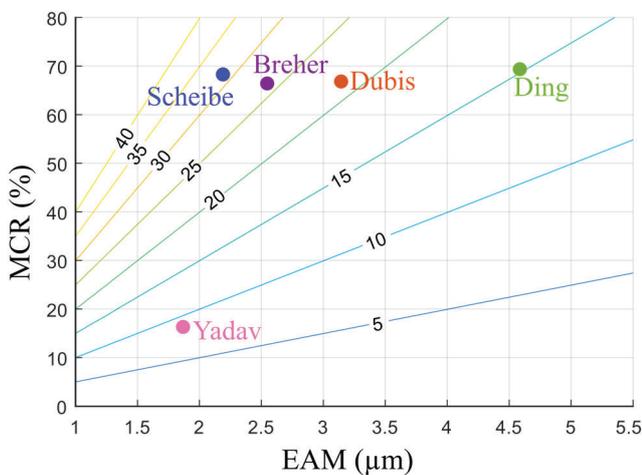


Figura 2 Comparación de modelos en base al error de ajuste (EAM) y la mejora de la reproducibilidad test-retest (MCR) visualizando su ratio (MCR/EAM) mediante líneas de contorno.

Como se puede observar, todos los modelos logran ajustar los datos con un EAM inferior a 5 μm . Los modelos propuestos por Dubis et al. [8] y Ding et al. [9] son los que peor ajuste presentan. Por otra parte, el modelo propuesto por Yadav et al. [11], pese a ser el que mejor ajusta los datos, presenta una mejoría de tan sólo un 17% en cuanto a valores de CR. Los modelos con mejores prestaciones son los propuestos por Scheibe et al. [10] y Breher et al. [12], con errores inferiores a 3 μm y valores de MCR superiores al 60%. Finalmente, para los siguientes análisis se optó por el modelo de Scheibe et al. [10] por ser éste el modelo con el máximo ratio MCR/EAM.

3.2. Estudio poblacional

Los resultados del estudio de población se resumen en la Tabla 3. En ella, se muestra la estimación de cada uno de los coeficientes fijos junto con su intervalo de confianza del 95 por ciento para cada uno de los parámetros morfológicos estudiados.

Los resultados del efecto del sexo muestran que los hombres tienen en promedio una fovea 9.2 μm más alta y con una pendiente máxima 0.87° mayor. Las mujeres, sin embargo, presentan una fovea 60 μm más ancha con un área foveal 2501 μm^2 mayor. Estas diferencias se observan de forma más clara en la Figura 3, donde se superponen la fovea promedio de hombres y mujeres en un B-scan horizontal.

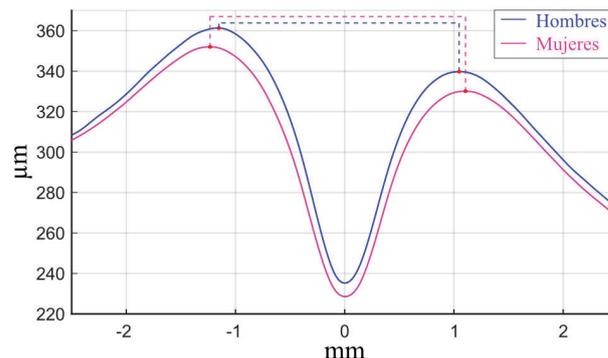


Figura 3 Grosor total de la retina (GTR) promedio en hombres y mujeres en el B-scan horizontal central.

Respecto al efecto de la edad, se observa una disminución de 0.22 $\mu\text{m}/\text{año}$ en la altura y de 163 μm^2 en el área foveal. Los resultados también apuntan a una disminución del radio y de la pendiente máxima de la fovea con la edad, aunque la incertidumbre de las estimaciones es mayor. Esto es posiblemente indicador de que el tamaño del efecto es pequeño considerando la alta variabilidad interindividual.

Parámetro	Intercepto*	Sexo (Hombre)*	Edad (x/año)*
Altura máxima (μm)	359.7 [352.5, 367.5]	9.21 [5.58, 12.69]	-0.22 [-0.36, -0.09]
Radio (μm)	1145 [1096, 1192]	-62.6 [-85.1, -39.1]	-0.70 [-1.52, 0.18]
Pendiente máxima (°)	10.43 [9.49, 11.47]	0.87 [0.39, 1.36]	-0.009 [-0.027, 0.007]
Área foveal (μm^2)	59556 [52383, 66501]	-2501 [-5666, 464]	-163 [-281, -35]

* Coeficiente estimado (β) e [intervalo de confianza del 95%]

Tabla 3 Resultados del análisis poblacional

4. Discusión

Tal y como muestra la Figura 2, el uso de modelos matemáticos permite mejorar la fiabilidad test-retest en más de un 60% a costa de introducir cierto error de ajuste. Esta mejora está probablemente relacionada con una reducción del ruido intrínseco de las medidas de OCT. Este ruido, debido a errores de cuantización, segmentación e interpolación, hace que los valores de grosor varíen de forma abrupta y que medidas como el punto de máximo grosor fluctúen sustancialmente entre adquisiciones. Ante esto, el ajuste de modelos, que considera las medidas de GTR en su conjunto, permite obtener una estimación suavizada de la fovea mejorando la repetibilidad de los parámetros morfológicos derivados. Interesantemente, la relación entre esta mejora y el error de ajuste no es lineal. De hecho, la mayoría de los modelos no consiguen mejorar los valores MCR del modelo de Scheibe et al. [10], pese a introducir un error mayor. Por ello, éste fue el modelo empleado en el estudio poblacional. Su superioridad puede atribuirse a su diseño radial y a que, a diferencia del modelo propuesto por Yadav et al. [11], no utiliza el punto de grosor máximo como un punto prefijado.

Las diferencias morfológicas observadas entre hombres y mujeres son similares a las reportadas por un estudio previo [15]. Los efectos de la edad, menos estudiados en la literatura, son menos notables que los efectos del sexo, siendo la altura de la fovea y su área los parámetros más afectados. La pérdida de grosor relacionada con el envejecimiento normal es probablemente la causa subyacente. Por el contrario, el efecto de la edad sobre la anchura o la pendiente de la fovea no es tan directo. Aun así, los efectos observados podrían ser explicados en base a una disminución de grosor más acentuada en la región cercana al punto de altura máxima que redujera su anchura.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran los errores de interpolación, segmentación o ajuste de modelos. Por otra parte, la longitud axial del globo ocular es un factor con influencia sobre las medidas de grosor que no ha sido controlado explícitamente. Aun así, el escáner Spectralis estima internamente la longitud axial de cada sujeto y ajusta la resolución transversal y longitudinal en función de dicha longitud. Finalmente, para la evaluación de la fiabilidad test-retest se han empleado imágenes con patrones de adquisición distintos (ráster y estrella), lo cual no es ideal considerando la posible existencia de diferencias sistemáticas entre ambas.

5. Conclusiones

De los cinco modelos comparados el propuesto por Scheibe et al. [10] es el que presenta un mejor rendimiento. Los resultados del estudio poblacional evidencian que los hombres tienen una fovea más estrecha, alta y de mayor pendiente que las mujeres. Además, parámetros como la altura y el área se ven especialmente afectados por la edad. Todo ello remarca la necesidad de considerar el sexo y la edad como covariables a la hora de evaluar el potencial diagnóstico de la morfología foveal.

Parte del software empleado puede consultarse en el repositorio https://github.com/DRomBas/CASEIB_20.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los sujetos su participación en el estudio. Este trabajo ha recibido ayuda financiera del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, proyecto Exp. 2020333033.

Referencias

- [1] Huang D et al., Optical Coherence Tomography, *Science*, vol. 254, sup 5035, pp 1178-1181, 1991
- [2] Chrysou A, Jansonius N M, van Laar T, Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies, *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 64, pp 40–49, 2019
- [3] Mailankody P, Lenka A, Pal P, The role of Optical Coherence Tomography in Parkinsonism: A critical review, *Journal of the Neurological Sciences*, vol 403, pp 67-74, 2019
- [4] Wagner-Schumann M et al., Race-and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol 52, sup 1, pp 625-634, 2011
- [5] Motamedi S et al., Altered fovea in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders, *Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation*, vol 7, sup 5, pp 1-11, 2020
- [6] Tewarie P et al., The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment, *PLoS One*, vol7, sup 4, pp 1-7, 2012
- [7] Lang A, et al., Retinal layer segmentation of macular OCT images using boundary classification. *Biomedical Optics Express*, vol 4, sup 7, pp 1133-1152, 2013.
- [8] Dubis A, McAllister J, Carroll J, Reconstructing foveal pit morphology from optical coherence tomography imaging, *British Journal of Ophthalmology*, vol 93, sup 9, pp 1223-1227, 2009
- [9] Ding Y et al., Application of an OCT data-based mathematical model of the foveal pit in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, vol 121, sup 11, pp 1367-1376, 2014
- [10] Scheibe P et al., Parametric model for the 3D reconstruction of individual fovea shape from OCT data, *Experimental Eye Research*, vol. 119, pp. 19–26, 2014
- [11] Yadav S et al., CuBe: parametric modeling of 3D foveal shape using cubic Bézier, *Biomedical Optics Express*, vol 8, sup 9, pp 4181-4199, 2017
- [12] Breher K, Agarwala R, Leube A, Wahl S, Direct modeling of foveal pit morphology from distortion-corrected OCT images, *Biomedical Optics Express*, vol 10, sup 9, pp 4815-4824, 2019
- [13] Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S, Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4, *Journal of Statistical Software*, vol 67, sup 1, pp 1-48, 2015
- [14] Canty A, Ripley B, boot: Bootstrap R (S-Plus) Functions, 2020
- [15] Scheibe P, Zocher M, Francke M, Rauscher F, Analysis of foveal characteristics and their asymmetries in the normal population, *Experimental Eye Research*, vol 148, pp 1-11, 2016