


CASEIB
2022

**XL Congreso
Anual de la
Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica**

**40 AÑOS UNIENDO FUERZAS
PARA IMPULSAR LA
INGENIERÍA BIOMÉDICA**

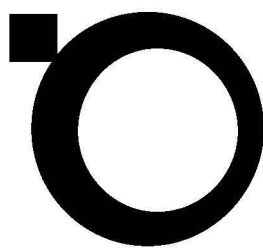
23-25 NOVIEMBRE 2022 | VALLADOLID

LIBRO DE ACTAS



**GRUPO DE
INGENIERÍA
BIOMÉDICA**
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID





**CASEIB
2 0 2 2**

**XL Congreso Anual
de la Sociedad
Española de
Ingeniería
Biomédica**

23-25 NOVIEMBRE 2022 | VALLADOLID

XL Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica CASEIB 2022

Los trabajos incluidos en esta publicación han sido evaluados por el Comité Científico que en ella se relaciona y según el procedimiento que se recoge en www.caseib.es/2022/

Presidente del Comité Organizador:

Roberto Hornero Sánchez

Secretarios del Comité Organizador:

Jesús Poza Crespo

Carlos Gómez Peña

Editores:

Roberto Hornero Sánchez

Jesús Poza Crespo

Carlos Gómez Peña

María García Gadañón

Maquetación:

Aarón Maturana Candelas

Carlos Gómez Peña

Diseño de portada:

Sandra Martínez Cagigal

Víctor Martínez Cagigal

ISBN: 978-84-09-45972-8



Libro de Actas del XL Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica

Se distribuye bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Evaluación del potencial de las imágenes OCT maculares para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

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

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes y es clave desarrollar nuevos biomarcadores para su diagnóstico. La tomografía por coherencia óptica (OCT) ha permitido identificar cambios en la retina de los pacientes con EP. Pese a lo conocido hasta ahora, de cara a una aplicación clínica real, es necesario obtener más evidencias respecto a la robustez de las características y modelos de diagnóstico basados en OCT. Por ello, en este artículo evaluamos la repetibilidad test-retest y el rendimiento de un total de 785 características derivadas de OCT en una cohorte de 158 pacientes y 158 sujetos sanos. Para el diagnóstico se hace uso de modelos clásicos como son la regresión logística y random forest. Los resultados muestran que sólo el 29.9 % de las características evaluadas presenta una alta repetibilidad. En cuanto al diagnóstico, el máximo AUC alcanzado es de 0.64, lo cual evidencia que existen cambios en la retina derivados de la EP, pero con un potencial limitado en cuanto al diagnóstico preciso.

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente con un número de pacientes que se espera que crezca hasta los 14.2 millones de personas a nivel mundial en 2040 [1]. Para dar una mejor respuesta a la enfermedad es clave desarrollar nuevos biomarcadores que permitan diagnosticar y pronosticar el avance de la enfermedad. En este sentido, en los últimos años parte de la labor investigadora ha centrado sus esfuerzos en explorar la retina mediante la tomografía por coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*) [2], una técnica que permite analizar la retina a escala micrométrica de una forma no invasiva. Los resultados de estos estudios evidencian que la retina, compuesta por neuronas, se ve afectada en enfermedades neurodegenerativas [3]. En el caso de la EP, la literatura actual apunta hacia una disminución del grosor de las capas inferiores de la retina [4]. Pese a dichos esfuerzos, la aplicación clínica real de la OCT para la EP está lejos de ser una realidad en parte por la falta de resultados robustos y reproducibles.

Por ello, en este artículo hemos explorado la capacidad de diagnóstico de la EP y la repetibilidad de 785 características de OCT maculares. El principal objetivo es determinar si, mediante la combinación de características que describen diferentes aspectos de la mácula, es posible mejorar el diagnóstico de la EP. En un segundo lugar, se busca determinar la repetibilidad de dichas características exploradas y estudiar cuáles funcionan mejor.

2. Métodos

2.1. Base de datos

Un total de 158 pacientes con EP y 158 sujetos sanos pareados por edad y sexo fueron incluidos en el estudio (ver Tabla 1). Todos los sujetos dieron su consentimiento escrito para participar en el estudio. Los sujetos con EP fueron diagnosticados según los criterios de UK Brain Bank.

Grupo	Sujetos	Ojos	Edad*	% varones
Parkinson	158	302	64.7 ± 8.6 [41, 80]	64.6
Control	158	296	64.2 ± 8.7 [41, 87]	64.6

* Media ± desviación estándar [rango de edad]

Tabla 1. Características demográficas de la cohorte

Ambos ojos de cada sujeto fueron examinados mediante un escáner OCT de dominio spectral Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) siguiendo un protocolo de adquisición macular tipo ráster con 25 B scans y 512 A-scans cubriendo una zona de aproximadamente 3 x 3 mm².

Para poder evaluar la repetibilidad de las características extraídas 10 sujetos sanos fueron examinados en dos ocasiones distintas siguiendo el mismo protocolo de adquisición descrito previamente.

Las imágenes fueron revisadas y aquellos ojos con patologías oftalmológicas con afección macular (drusas, degeneración macular entre otras) fueron excluidos. Asimismo, no se incluyeron aquellos ojos con más de 4 dioptrías de miopía. Tras la exclusión se incluyeron los ojos descritos en la Tabla 1. Las capas de la retina fueron segmentadas mediante el software propietario del escáner Spectralis. La segmentación fue revisada y los errores fueron corregidos manualmente.

Los datos fueron exportados a MATLAB para su posterior análisis. Respecto al preprocesado, la fovea fue detectada automáticamente como el punto de espesor total mínimo tras suavizar el mapa de espesor bidimensional [5]. Los ojos izquierdos fueron volteados para hacer coincidir el sector nasal de ambos ojos.

2.2. Extracción de características

Con el objetivo de estudiar diferentes aspectos de la retina se extrajeron un total de 785 características de las siguientes categorías:

Espesor sectorizado

Respecto a los espesores, se estudió el espesor total de la retina (ET), las capas ganglionares y plexiforme interna (GCIPL, *ganglion cell and inner plexiform layer*), la capa nuclear interna (INL, *inner nuclear layer*), las capas exteriores nuclear y plexiforme y el complejo delimitado por la membrana externa limitante y la membrana de Bruch. Para cada capa, se computó la media y la desviación estándar en toda la mácula (radio < 3 mm), los sectores convencionales ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) y 5 anillos concéntricos de 1 mm de diámetro. Estas características han sido el principal objeto de estudio hasta la fecha [4].

Textura del espesor

Además, se calcularon también diversas características de textura: dimensión fractal, lacunaridad, 24 características derivadas de la matriz de coocurrencia de nivel de grises y 7 del histograma obtenido mediante la técnica *local binary patterns*. Las características de textura no son convencionales, pero pueden aportar información sobre cambios de segundo orden en la retina [6,7].

Geometría foveal

La morfología foveal fue analizada en base a los mapas de espesor ET y GCIPL. Cada uno de ellos fue transformado a un patrón radial con 24 direcciones angulares mediante interpolación. Posteriormente, se computaron un total de 14 características geométricas (pendiente media, pendiente máxima, altura, radio, profundidad, radio y altura en el punto de máxima pendiente, espesor en el centro de la fovea, área foveal, volumen foveal, área y perímetro del disco en el punto de máxima altura y máxima pendiente). Dichas características se promediaron a lo largo de las 24 direcciones angulares para obtener un solo valor por ojo. Las características foveales no han sido demasiado exploradas en la literatura, pero permiten describir cambios macroestructurales en la fovea.

Modelado matemático de la fovea

De forma similar, se aplicaron 5 modelos matemáticos diferentes para modelar la superficie foveal [8-12]. Tras el ajuste, los coeficientes de dichos modelos fueron considerados como características. Un enfoque de este tipo ha sido empleado en Parkinson con buenos resultados [9].

Reflectancia

Finalmente, se evaluó la reflectancia (intensidad de imagen) del ET y de la capa GCIPL. Para ello, se obtuvieron en primer lugar mapas de reflectancia bidimensionales promediando la intensidad de los vóxeles de cada capa de interés a nivel de A-Scan. A partir de este punto, se calcularon las mismas características sectoriales y de textura computadas para los mapas de espesor. Si bien ha habido estudios investigando la reflectancia [13,14] no es una característica habitualmente utilizada. La inclusión

de estas características se fundamenta en la hipótesis de que cambios estructurales en las capas podrían detectarse antes en la reflectancia que en una reducción del espesor.

2.3. Repetibilidad test-retest

Como paso de validación técnica, se evaluó la repetibilidad test-retest de cada una de las características extraídas en base al índice de correlación intraclase “*agreement*” (ICC-A). Para ello, se hizo uso del subgrupo de 10 sujetos sanos en los que se adquirieron dos imágenes consecutivas siguiendo el mismo protocolo.

2.4. Modelos de diagnóstico

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis univariante en el que se evaluó el potencial diagnóstico de cada una de las características. Se hizo uso de un modelo de regresión logística y una validación cruzada con 5 *folds*. Por cada característica, se evaluó el área bajo la curva (AUC, *area under the curve*), precisión (% de casos diagnosticados correctamente), sensibilidad (% de casos con EP diagnosticados correctamente) y especificidad (% de verdaderos casos de EP del total de casos diagnosticados como EP) del modelo de diagnóstico entrenado.

En un segundo enfoque, se entrenó un modelo de diagnóstico tipo *random forest* donde se combinaron múltiples características. La estrategia empleada para entrenar, ajustar y evaluar el modelo se muestra en la Figura 1. Previo al ajuste de los modelos, se hizo una selección no supervisada de características eliminando aquellas redundantes (correlación de Pearson $r > 0.8$).

A partir de este punto, se empleó una estrategia con dos validaciones cruzadas anidadas. La exterior (*outer CV* de 5 *folds*) fue empleada para evaluar el modelo mientras que la interior (*inner CV* con 10 *folds*) se usó para ajustar los hiperparámetros del modelo. Dado que ambos ojos de cada sujeto no son estadísticamente independientes en todos los pasos se incluyeron ambos ojos de cada sujeto en el mismo *fold* y nunca se usaron ojos distintos para validación y entrenamiento (p. ej. nunca se usó el ojo izquierdo para entrenamiento y el derecho para validación).

Los pasos seguidos para el ajuste del modelo son los siguientes:

1. Selección de características (supervisada): se escogieron las 50 mejores características en base al algoritmo de mínima-redundancia-máxima-relevancia [15].
2. Ajuste de modelo: se usó un esquema de validación cruzada con 10 *folds* para ajustar los siguientes hiperparámetros: número de árboles, número de características consideradas en cada punto de decisión y el tamaño mínimo de nodo.

Finalmente, se evaluó la capacidad de diagnóstico del modelo usando los datos separados como test en la validación cruzada exterior.

El proceso descrito se un total de 100 veces con diferentes particiones de los datos (distintos *folds*) para reducir la variabilidad de los resultados y obtener intervalos de confianza del 95%.

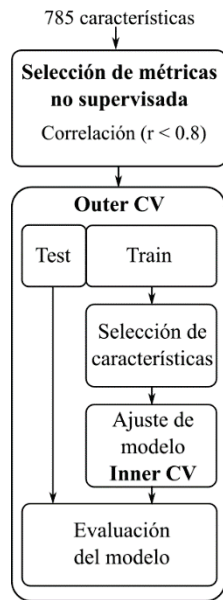


Figura 1. Estrategia de entrenamiento y evaluación del modelo multivariante de diagnóstico

3. Resultados

3.1. Repetibilidad test-retest

La Figura 2 muestra la distribución de los valores de ICC para las características estudiadas para las tres categorías analizadas. El análisis reveló una gran dispersión en la repetibilidad de las características, con un 39.0 % de características con un ICC menor a 0.4 y un 29.9 % por encima de 0.8.

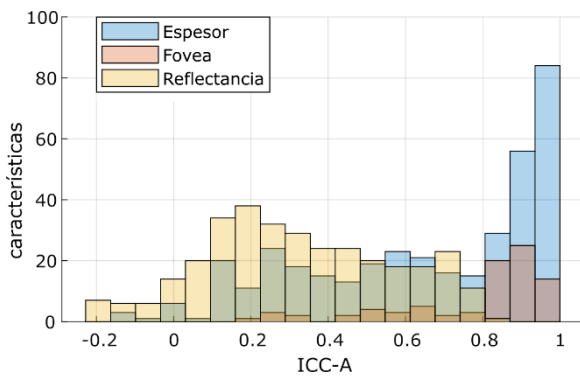


Figura 2. Distribución ICC-A (test-retest)

Resulta evidente a su vez que las características de reflectancia muestran en general una repetibilidad menor.

3.2. Rendimiento diagnóstico

Como se puede observar en la Figura 3, la precisión y el AUC máximos fueron 61.1 % y 0.64, respectivamente. Tal y como se muestra en la Tabla 2, entre las características con mayor rendimiento destacan aquellas relacionadas con reflectancia media cuya repetibilidad es aceptable.

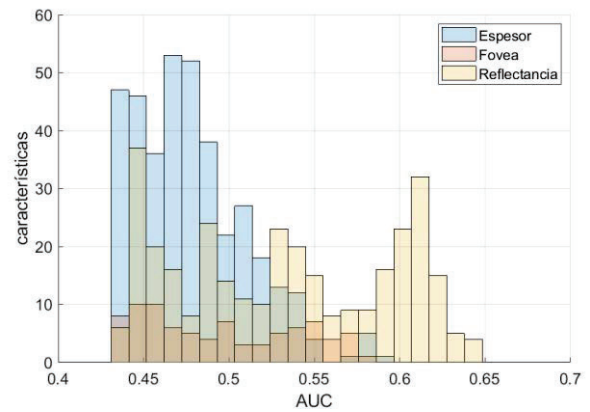


Figura 3. Distribución de la precisión y el AUC de las características evaluadas de forma univariante

Tipo	Capa	Característica	Prec.	AUC	Sen.	Esp.
Ref.	INL	Media anillo 2.5-3 mm	61.1	0.64	59.9	62.5
Ref.	ET	Media outer-superior	60.9	0.64	61.3	60.6
Ref.	ET	Media macula	60.4	0.63	60.6	60.2
Ref.	ET	Media anillo 2.5 -3 mm	60.4	0.64	59.6	61.1

*Abreviaturas: reflectancia (Ref.), precisión (Prec.), sensibilidad (Sen.) y especificidad (Esp.)

Tabla 2. Características con mayor rendimiento

Respecto al análisis multivariante, la selección de características no supervisada descartó 504 redundantes ($r > 0.8$) resultando en un total de 281 empleadas para entrenar el modelo tipo *random forest*. Como resultado del entrenamiento, dicho modelo obtuvo una precisión del 61.0 % [58.7, 63.7], no mejorando la capacidad de diagnóstico de las mejores características empleadas individualmente.

4. Discusión

En este artículo, se explora la capacidad diagnóstica de las características OCT de retina para la EP. Con el fin de caracterizar los diferentes aspectos de la retina se calcularon características de diferentes familias y complejidad.

La menor repetibilidad de las características de reflectancia puede venir derivada de la dificultad en la caracterización de ésta, muy afectada por factores como la iluminación o la dilatación pupilar. Del mismo modo, características complejas de textura como la dimensión fractal son probablemente muy sensibles a pequeños cambios en el centrado de la imagen o la segmentación.

Respecto al diagnóstico, la distribución univariante evidencia que existen numerosas características con bajo o nulo potencial para el diagnóstico. Asimismo, también se observa que existe cierto potencial para el diagnóstico

(AUC=0.66) aunque limitado. Que las características con mejor rendimiento sean en su mayoría relacionadas con la reflectancia podría estar relacionado con una peor calidad de imagen en pacientes con EP. Cabe destacar que, pese a que muchas de las características de reflectancia tienen una baja repetibilidad, aquellas que mejor rendimiento ofrecieron mostraron unos valores de ICC aceptables (ICC > 0.55)

Si bien los resultados obtenidos concuerdan con algunos estudios previos [16,17], se quedan lejos del rendimiento máximo reportado en la literatura (AUC ~0.9) [18]. Cabe destacar que en este último estudio se desarrolló un modelo basado en regresión logística y métricas de espesor convencionales que también han sido incluidas en el presente trabajo. Esta discrepancia puede venir dada por diferentes motivos. En primer lugar, en este estudio nos hemos enfocado en imágenes OCT maculares y no hemos incluido características relacionadas con la capa de fibras nerviosas alrededor del nervio óptico (OCT peripapilar). Estas métricas, sí incluidas en [18], podrían mejorar la precisión del diagnóstico. Por otro lado, los distintos resultados también podrían deberse a diferencias en el estadio de la enfermedad EP. Así, mientras en [18] la duración media de la enfermedad desde su diagnóstico fue de 7.6 años, en nuestro estudio es de 6 años.

En cualquier caso, un metaanálisis de 11 estudios concluyó que las diferencias en el espesor de la capa GCIPL entre sujetos sanos y pacientes de EP existe, pero es relativamente pequeña (d de Cohen = -0.4) [4]. Un efecto de este tamaño permitiría alcanzar una capacidad diagnóstica de un AUC del 0.61 (según resultados de simulaciones), más en línea con los resultados obtenidos.

Cabe mencionar las limitaciones de este estudio. En primer lugar, aunque la lista de características es extensa, puede que otras características no evaluadas pudieran mejorar el rendimiento. De forma similar, enfoques basados en aprendizaje profundo podrían también mejorar sustancialmente el diagnóstico. En este trabajo optamos por modelos clásicos debido a su simplicidad y al reducido tamaño muestral.

Agradecimientos

Agradecemos a los participantes su participación en el estudio.

Referencias

- [1] Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic—a call to action. *JAMA neurology*, vol 75, 2018, pp 9-10.
- [2] Huang D et al. Optical Coherence Tomography. *Science*, vol. 254, sup 5035, 1991, pp 1178-1181.
- [3] London A, Benhar I, Schwartz, M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*, vol 9, 2013, pp 44-53.
- [4] Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: a meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism & related disorders*, vol 64, 2019, pp 40-49.
- [5] Romero-Bascones D et al. Foveal pit morphology characterization: a quantitative analysis of the key methodological Steps. *Entropy*, vol 23, 2021.
- [6] Jáñez-García L, Bachtoula O, Salobrar-García E et al. Roughness of retinal layers in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, vol 11, 2021, pp 11804.
- [7] Tazarjani HD, Amini Z, Kafieh R, Ashtari F, Sadeghi E. Retinal OCT Texture Analysis for Differentiating Healthy Controls from Multiple Sclerosis (MS) with/without Optic Neuritis. *Biomed Res Int.*, 2021.
- [8] Dubis A, McAllister J, Carroll J. Reconstructing foveal pit morphology from optical coherence tomography imaging. *British Journal of Ophthalmology*, vol 93, sup 9, 2009, pp 1223-1227.
- [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, 2014, pp 1367-1376.
- [10] Scheibe P et al. Parametric model for the 3D reconstruction of individual fovea shape from OCT data. *Experimental Eye Research*, vol 119, 2014, pp 19–26.
- [11] Yadav S et al. CuBe: parametric modeling of 3D foveal shape using cubic Bézier. *Biomedical Optics Express*, vol 8, sup 9, 2017, pp 4181-4199.
- [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, 2019, pp 4815-4824.
- [13] Varga BE, Gao W, Laurik KL, Tátrai E, Simó M, Somfai GM, et al. Investigating Tissue Optical Properties and Texture Descriptors of the Retina in Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*, vol 10, 2015.
- [14] Visser F, Vermeer KA, Ghafaryasl B et al. In vivo exploration of retinal nerve fiber layer morphology in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm*, vol 125, 2018, pp 931–936.
- [15] Ding C, Peng H. Minimum redundancy feature selection from microarray gene expression data. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, vol 3, 2005, pp 185–205.
- [16] Pinkhardt EH et al. The intrinsically restructured fovea is correlated with contrast sensitivity loss in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, vol 127, 2020, pp 1275-1283.
- [17] Zou J, Liu K, Li F, Xu Y, Shen L, Xu H. Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease. *Quant Imaging Med Surg*, vol 10, 2020, pp 1930-1939.
- [18] Garcia-Martin et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*, vol 157, 2014, pp 470-478.