



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE INGENIERÍAS INDUSTRIALES

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**Análisis de imágenes de
tomografía de coherencia óptica.
Aplicación en el diagnóstico de la
Degeneración Macular Asociada
a la Edad**

Autor:

D. Diego Gobernado González

Tutora:

Dra. D^a. María García Gadañón

Valladolid, 15 de Julio de 2023

TÍTULO: **Análisis de imágenes de tomografía de coherencia óptica. Aplicación en el diagnóstico de la Degeneración Macular Asociada a la Edad**

AUTOR: **D. Diego Gobernado González**

TUTORA: **Dra. D^a. María García Gadañón**

DEPARTAMENTO: **Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

TRIBUNAL

PRESIDENTE: **Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

SECRETARIO: **Dr. D. Carlos Gómez Peña**

VOCAL: **Dra. D^a. María García Gadañón**

SUPLENTE: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

SUPLENTE: **Dr. D. Daniel Álvarez González**

FECHA:

CALIFICACIÓN:

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido de manera significativa en la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

En primer lugar, querría agradecer a mi familia por su apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida y trayectoria académica. Su amor, comprensión y ánimos han sido fundamentales en mi desarrollo como persona.

También deseo agradecer al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por brindarme de un entorno enriquecedor y motivador. La oportunidad de aprender de profesionales de este equipo me ha ayudado a desarrollar este Trabajo de Fin de Grado. Quisiera agradecer especialmente a Roberto Romero Oraá y a María Herrero Tudela por resolver mis dudas y darme consejos que me han facilitado el trabajo. También quiero mostrar mi gratitud hacia mi tutora María García Gadañón, quien me ha brindado de una invaluable orientación y dedicación a lo largo de este proceso. Su asesoramiento ha sido fundamental para el desarrollo de este trabajo.

Me gustaría agradecer también a mis compañeros de clase, por su colaboración, preocupación, intercambio de ideas y compañerismo. Juntos hemos enfrentado desafíos y compartido momentos que han enriquecido mi experiencia universitaria.

RESUMEN

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una enfermedad progresiva que afecta a la visión y es la causa de ceguera irreversible más frecuente en los países occidentales. Las imágenes de Tomografía de Coherencia Óptica (*Optical Coherence Tomography*, OCT) han revolucionado el diagnóstico y evaluación de la DMAE. Se trata de una técnica no invasiva que se puede llevar a cabo en casi todos los individuos sin causar daño físico. En concreto, las imágenes de OCT permiten visualizar y medir las drusas, lesiones que representan el primer signo de DMAE. Además, permiten monitorizar el engrosamiento del Epitelio Pigmentario de la Retina (*Retinal Pigment Epithelium*, RPE), que está relacionado con la progresión de la enfermedad. Por tanto, la segmentación automática de las capas de la retina en las imágenes de OCT tiene un papel muy importante para medir el grosor de estas capas y detectar la presencia de drusas y medir su tamaño.

En los últimos años, con la evolución de las técnicas de aprendizaje automático, especialmente las basadas en *Deep Learning*, se han desarrollado modelos capaces de segmentar automáticamente las capas de la retina. Sin embargo, estos modelos presentan varias limitaciones. En primer lugar, el entrenamiento de estos modelos suele requerir muchos datos. Por otra parte, la optimización de los hiperparámetros de estos modelos es muy compleja. Finalmente, la interpretabilidad de estos modelos puede ser complicada ya que se trata de modelos no lineales de alta dimensionalidad, que extraen características abstractas y complejas de los datos. Por estas razones, en este trabajo se presenta un primer paso a la caracterización de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) utilizando imágenes de OCT. Se utilizará un método basado en teoría de grafos para la segmentación automática de las capas de la retina Membrana Limitante Interna (*Inner Limiting Membrane*, ILM), Complejo Epitelio Pigmentario de la Retina y Drusas (*Retinal Pigment Epithelium and Drusen Complex*, RPEDC) y la Membrana de Bruch. El grosor de estas capas se ve alterado debido a la presencia de drusas por lo que medir el grosor de estas capas puede aportar información útil para clasificar a los pacientes en dos grupos, DMAE y sano.

Para el desarrollo del trabajo, se emplearon dos bases de datos públicas de Duke. La primera contenía 220 imágenes de OCT (B-scan) y se disponía de la segmentación manual de las capas de la retina en todas ellas en base a las anotaciones de dos expertos. Esta base de datos se empleó para comparar el método de segmentación automática desarrollado con la segmentación manual realizada por expertos. Asimismo, se utilizó la otra base de datos el entrenamiento validación y fase de test del clasificador automático. Esta segunda

base de datos contenía 38400 imágenes de OCT (B-scan) procedentes de 269 pacientes con DMAE y 115 controles sanos. El método propuesto consta de tres etapas principales. En primer lugar, se realizó un preprocesado para reducir el ruido granular y resaltar los bordes de las capas con un filtro Gaussiano. A continuación, se aplicó un método basado en teoría de grafos para obtener la segmentación automática de las capas de la retina. Finalmente, se midió el grosor de las capas ILM, RPEDC y membrana de Bruch y estas medidas se emplearon como base para clasificar las imágenes dos grupos: DMAE o sano.

El método propuesto para segmentar las capas de la retina se evaluó empleando el error absoluto medio, que es la diferencia promedio entre la segmentación manual realizada por expertos y la segmentación automática obtenida. El error absoluto medio obtenido fue de $20.6 \pm 9.2 \mu\text{m}$. Para evaluar la detección de la presencia de la DMAE se utilizaron la sensibilidad, la especificidad, la precisión, el área bajo la curva (*Area Under the Curve, AUC*) *Receiver Operating Characteristic* (ROC) y matrices de confusión. Los resultados obtenidos por el clasificador para diferenciar entre pacientes sanos o con DMAE fueron una precisión de 89.5%, un AUC de 0.9697, una especificidad de 81.1% y una sensibilidad de 92.6%.

Los resultados obtenidos permiten comprobar que es posible la detección de la DMAE a partir de características obtenidas de la segmentación de las capas de la retina en imágenes de OCT. El método propuesto, permitiría reducir costes y el tiempo de diagnóstico permitiendo el análisis de una mayor cantidad de imágenes lo que puede mejorar la detección y el seguimiento de la DMAE en la práctica clínica

PALABRAS CLAVE

Análisis de Tomografía de Coherencia Óptica; Clasificación automática; Degeneración Macular Asociada a la Edad; *Machine Learning*; Segmentación automática; Teoría de grafos.

ABSTRACT

Age-related Macular Degeneration (AMD) is a progressive disease that affects vision and is the leading cause of irreversible blindness in western countries. Optical Coherence Tomography (OCT) imaging has revolutionized the diagnosis and assessment of AMD as it is a non-invasive technique that can be carried out in almost all individuals without causing any physical harm. OCT images allow visualization and measurement of drusen, which are the first sign of AMD, and enable monitoring of the thickening of the Retinal Pigment Epithelium (RPE), which is related to drusen progression. Therefore, automatic segmentation of the retinal layers in OCT images plays a crucial role in measuring the thickness of these layers and assessing to detect the presence of drusen and measure their size.

In recent years, with the development of automatic learning techniques, especially those based on Deep Learning, models capable of automatically segmenting the retinal layers have been developed. However, these models have several limitations, as they require large amounts of data to achieve good results, and optimizing their hyperparameters is very complex. Moreover, the interpretability of these models can be challenging since they are high dimensional nonlinear models that extract abstract and complex features from the data. For these reasons, this work presents an initial step towards characterizing AMD using OCT images. A graph-theory based method will be employed for the automatic segmentation of retinal layers, including ILM, RPEDC and Bruch's Membrane. The thickness of these layers is altered due to the presence of drusen, making the measurement of their thickness a valuable source of information for classifying patients into two groups: AMD and healthy.

For the development of the work, two public databases from Duke were used. The first one included 220 OCT B-scans, for which manual retinal layer segmentation was performed by experts. This database was used to compare the automatic segmentation method with the manual segmentation performed by experts. The other database was used for training validation and test of the automatic classifier. This database included 38400 OCT (B-scan) from 269 AMD patients and 115 healthy controls. The proposed method consists of three main stages. First, the images underwent preprocessing to reduce granular noise and enhance edges using a Gaussian filter. Subsequently, a graph-theory based method was applied to obtain the automatic segmentation of the retinal layers. Finally, the thickness of the ILM, RPEDC and Bruch's Membrane was measured, and these measurements were used as a basis to classify the images into AMD or healthy.

The proposed method for segmenting the retinal layers was evaluated using the mean absolute error (MAE), which is the average difference between the manual segmentation performed by experts and the one obtained by the automatic method. The MAE obtained was $20.6 \pm 9.2 \mu\text{m}$. To evaluate the detection of AMD, metrics such as accuracy, area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve (AUC), specificity, sensitivity and confusion matrix were used. The results obtained by the classifier for classifying into healthy and AMD were 89.5% accuracy, an AUC of 0.9697, 81.1% specificity and 92.6% sensitivity.

The results obtained confirm that is possible to detect AMD based on features obtained from the segmentation of retinal layers in OCT images. The proposed method could potentially reduce cost and diagnosis time, enabling the analysis of larger number of images. This could improve the detection and monitoring of AMD in clinical practice.

KEYWORDS

Age Related Macular Degeneration; Automatic classification; Automatic segmentation; Graph theory; Machine Learning; Optical Coherence Tomography analysis.

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ACRÓNIMOS

AMD. *Age-related Macular Degeneration*

Anti-VEFG. *agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents)*

AUC. *Área bajo la curva (Area Under Curve)*

CGL *Capa de células ganglionares (Ganglion Cell Layer)*

DARSI *Duke Advanced Research in Spectral Domain OCT Imaging*

DMAE *Degeneración macular asociada a la edad*

DME *Edema macular diabético (Diabetic Macular Edema)*

ELM *Membrana limitante externa (External Limiting Membrane)*

FA *Angiografía de fluorescencia (Fluorescein Angiography)*

FCN *Red neuronal completamente convolucional (Fully Convolutional Neural Network)*

ILM *Membrana limitante interna (Inner Limiting Membrane)*

INL *Capa nuclear interna (Inner Nuclear Layer)*

IPL *Capa plexiforme interna (Inner Plexiform Layer)*

IRBs *Comités de revisión institucional (Institutional Review Boards)*

MAE *Error absoluto medio (Mean Absolute Error)*

MLP *Perceptrón multicapa (Multilayered Perceptron)*

NFL *Capa de fibras nerviosas (Nerve Fiber Layer)*

NSR *Retina neurosensorial (Neurosensory Retinal)*

OCT *Tomografía de coherencia óptica (Optical Coherence Tomography)*

ONL *Capa nuclear externa (Outer Nuclear Layer)*

OPL *Capa plexiforme externa (Outer Plexiform Layer)*

ReLu *Rectified Linear Unit*

ROC *Receiver Operating Characteristic*

RPE *Epitelio pigmentario de la retina (Retinal Pigment Epithelium)*

RPEDC Complejo epitelio pigmentario de la retina y drusas (*Retinal Pigment Epithelium and Drusen Complex*)

SD-OCT OCT de dominio espectral o de Fourier (*Spectral/Fourier Domain OCT SD-OCT*)

SE Energía de Shannon (*Shannon's Energy*)

SMOTE *Synthetic Minority Over-sampling Technique*

SVM *Support Vector Machine*

TR Grosor total de la retina (*Total Retina*)

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS.....	I
RESUMEN	III
ABSTRACT.....	V
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ACRÓNIMOS.....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XIII
ÍNDICE DE TABLAS	XV
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 INGENIERÍA BIOMÉDICA	1
1.2 IMAGEN MÉDICA.....	2
1.3 IMAGEN MÉDICA EN OFTALMOLOGÍA.....	2
1.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	3
1.5 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD	6
1.6 DIAGNÓSTICO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD	11
1.7 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	11
1.8 OBJETIVOS.....	12
1.9 METODOLOGÍA EMPLEADA	13
1.10 ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO.....	14
CAPÍTULO 2 REVISIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA	15
2.1 INTRODUCCIÓN.....	15
2.2 SEGMENTACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA.....	15
2.2.1 MÉTODOS BASADOS EN DEEP LEARNING	16
2.2.2 MÉTODOS BASADOS EN CONTORNOS ACTIVOS	17
2.2.3 MÉTODOS BASADOS EN TEORÍA DE GRAFOS.....	18
2.3 MÉTODOS DE CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE LA DMAE.....	20
CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
3.1 INTRODUCCIÓN.....	23
3.2 BASES DE DATOS.....	23
3.2.1 BASE DE DATOS PARA SEGMENTACIÓN.....	23
3.2.2 BASE DE DATOS PARA CLASIFICACIÓN.....	25

3.3	SEGMENTACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA.....	26
3.3.1	PREPROCESADO.....	27
3.3.2	ALGORITMO DE GRAFOS	27
3.4	EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS	32
3.5	SYNTHETIC MINORITY OVERSAMPLING TECHNIQUE.....	33
3.6	DETECCIÓN DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE DMAE	34
3.6.1	REDES NEURONALES	34
3.6.2	ENSEMBLE	35
3.6.3	SVM	37
3.6.4	FASE DE ENTRENAMIENTO, VALIDACIÓN Y TEST.....	37
CAPÍTULO 4 RESULTADOS.....		39
4.1	INTRODUCCIÓN.....	39
4.2	MODO DE EVALUACIÓN	39
4.2.1	ERROR ABSOLUTO MEDIO	40
4.2.2	CURVA ROC.....	40
4.2.3	PRECISIÓN.....	41
4.2.4	MATRIZ DE CONFUSIÓN	42
4.3	RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA	42
4.4	RESULTADOS CLASIFICACIÓN DE LA DMAE	44
4.4.1	CONJUNTO DE ENTRENAMIENTO, VALIDACIÓN Y TEST	44
4.4.2	FASE DE ENTRENAMIENTO	44
4.4.3	FASE DE TEST	47
CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN.....		49
5.1	INTRODUCCIÓN.....	49
5.2	DETECCIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA	49
5.3	CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE LA DMAE.....	52
5.4	COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS	53
5.4.1	COMPARACIÓN CON MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CAPAS DE LA RETINA.....	54
5.4.2	COMPARACIÓN CON MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA PRESENCIA DE LA DMAE.....	54
CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS.....		57
6.1	INTRODUCCIÓN.....	57
6.2	CONTRIBUCIONES ORIGINALES.....	57

6.3	CONCLUSIONES	58
6.4	LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS	59
	REFERENCIAS.....	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 Esquema básico de OCT basado en un interferómetro de Michelson de coherencia temporal (Fercher et al., 2003).....	4
Figura 1.2 Ejemplo de los distintos scans de OCT. A la izquierda un A-scan, en el medio un B-scan y a la derecha un scan volumétrico (Kraus et al., 2012).....	5
Figura 1.3 Representación de las capas de la retina y células que la componen (Kels et al., 2015).....	8
Figura 1.4 Ejemplos de imágenes de OCT de los distintos grados de severidad de la DMAE. (a) No DMAE, (b) DMAE temprana, (c) DMAE intermedia, (d) DMAE no neovascular y (e) DMAE neovascular (Venhuizen et al., 2017).....	10
Figura 1.5 Diagrama de flujo de la metodología llevada para la realización de este trabajo.....	13
Figura 3.1 Ejemplo de un <i>B-scan</i> antes y después de aplicar el filtro gaussiano....	28
Figura 3.2 Ejemplo de un B-scan recortado a tamaño 300x400 y las 5 ventanas..	29
Figura 3.3 Método de inicialización automática del algoritmo <i>Dijkstra</i> y representación visual de su funcionamiento.....	30
Figura 3.4 Modelo de conexión entre nodos. Siendo los círculos azules los nodos y las líneas amarillas los enlaces entre los nodos.....	31
Figura 3.5 Ejemplo del gradiente vertical normalizado y su inverso de un <i>B-scan</i> centrado en la región de interés.....	31
Figura 3.6 Arquitectura Básica de una <i>Red Neuronal</i> (Gardner et al., 1998)....	35
Figura 4.1 Ejemplo de la arquitectura básica de una matriz de confusión (Deng et al., 2016).....	42
Figura 4.2 Ejemplo de segmentación del método automático y segmentación manual. Arriba se muestra la segmentación automática mientras que abajo la manual.....	43
Figura 4.3 Curva ROC del clasificador <i>Optimizable Ensemble</i> sobre <i>Validación Cruzada</i>	46
Figura 4.4 Matriz de confusión del clasificador <i>Optimizable Ensemble</i> sobre <i>Validación Cruzada</i>	46
Figura 4.5 Curva ROC del clasificador <i>Optimizable Ensemble</i> sobre el conjunto de test.....	47

Figura 4.6 Matriz de confusión del clasificador <i>Optimizable Ensemble</i> sobre conjunto de test.....	48
Figura 5.1 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un <i>B-scan</i> perteneciente al grupo 1.....	50
Figura 5.2 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un <i>B-scan</i> perteneciente al grupo 2.....	51
Figura 5.3 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un <i>B-scan</i> perteneciente al grupo 3.....	51
Figura 5.4 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un <i>B-scan</i> perteneciente al grupo 4.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Niveles de gravedad de la DMAE en función del tamaño de las drusas y cambios morfológicos (Thomas et al., 2021).....	9
Tabla 2.1 Comparación de los resultados obtenidos por los distintos métodos de segmentación automática.....	19
Tabla 2.2 Comparación de los resultados obtenidos por los distintos métodos de clasificación automática de la DMAE.....	21
Tabla 3.1 Tamaño y resoluciones de los <i>B-scan</i> según el centro en el que se adquirieron los volúmenes.....	24
Tabla 3.2 Criterios de clasificación de calidad de los volúmenes.....	25
Tabla 3.3 Criterios de clasificación de los volúmenes en cuanto a la calidad y patología presentada.....	25
Tabla 4.1 MAE del grosor de las capas TR RPEDC y NSR entre la segmentación manual realizada por expertos y la segmentación automática para cada uno de los grupos y el MAE del grosor total.....	43
Tabla 4.2 Separación de las muestras para la clasificación de la DMAE en conjunto de entrenamiento y test.....	44
Tabla 4.3 Resultados sobre de los clasificadores sobre <i>Validación Cruzada</i> para la clasificación de la DMAE.....	45
Tabla 4.4 Resultados de <i>Optimizable Ensemble</i> sobre el conjunto de test.....	47
Tabla 5.1 Comparación de los resultados obtenidos con los diferentes métodos de segmentación de las capas de la retina de estudios previos.....	55
Tabla 5.2 Comparación de los resultados obtenidos en la detección de la DMAE con estudios anteriores.....	56

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN

El objetivo de este primer capítulo es introducir las principales ideas que se desarrollarán a lo largo de este Trabajo Fin de Grado (TFG). Se proporciona una definición de los conceptos fundamentales en los que se enmarca este trabajo, tales como la ingeniería biomédica, tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography*, OCT) o degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Además, se plantean las hipótesis de trabajo y los objetivos del TFG. Finalmente, se detalla la metodología utilizada para llevar a cabo la investigación y se presentará la estructura del documento.

1.1 INGENIERÍA BIOMÉDICA

La ingeniería biomédica es una rama interdisciplinar de la ingeniería que aplica conceptos y conocimientos de la electrónica, la química, la mecánica y otras ingenierías para resolver problemas relacionados con la salud. Un ingeniero biomédico trabaja en colaboración con profesionales de la salud para facilitar las tareas que realizan estos especialistas y así poder aumentar la productividad (Enderle et al., 2011).

El trabajo que desempeña un ingeniero biomédico se puede dividir esencialmente en tres especialidades: ingeniería clínica, diseño biomédico e investigación (Enderle et al., 2011). En la primera especialidad se deben entender las situaciones biológicas que le plantean los problemas en la clínica para contribuir con su conocimiento en ingeniería a la solución del problema. En la segunda especialidad se analizan áreas de la biología y la medicina que se verían beneficiadas de aplicar nuevas tecnologías y se desarrollan herramientas útiles para los profesionales de la salud que les permitan realizar su trabajo más eficientemente. Por último, en la tercera especialidad se aplican conceptos y métodos de ingeniería a la investigación de procesos biológicos y se desarrollan modelos matemáticos del sistema biológico bajo estudio a partir de datos provenientes de señales o imágenes médicas, ayudando a los profesionales de la salud a tomar mejores decisiones en el diagnóstico y monitorización de enfermedades (Enderle et al., 2011).

1.2 IMAGEN MÉDICA

Las imágenes médicas son una herramienta utilizada por los clínicos para diagnosticar y monitorizar patologías. Estas permiten visualizar la estructura o función de los tejidos del interior del cuerpo humano y extraer conclusiones a partir de la información proporcionada por las distintas modalidades de imagen médica (Nadine et al., 2011). Existen gran variedad de modalidades de imagen médica que aportan información relevante para el diagnóstico y evaluación de tratamientos. Entre las modalidades más destacadas se encuentran la tomografía computarizada, la resonancia magnética, los ultrasonidos, los rayos X y la medicina nuclear (Ritter et al., 2011).

Con el objetivo de mejorar la calidad de las imágenes médicas, se aplican técnicas de procesamiento digital de imágenes que facilitan la detección de signos clínicos relacionados con diversas patologías (Ritter et al., 2011). Estas técnicas de procesamiento son desarrolladas y optimizadas por ingenieros biomédicos que aplican sus conocimientos en ingeniería y biomedicina para facilitar la extracción de información de las imágenes médicas (Nadine et al., 2011). Los principales métodos de procesamiento de imagen son realce, segmentación, cuantificación y registro (Bankman, 2000). La combinación de estos métodos de procesamiento con técnicas de reconocimiento de patrones se ha convertido en una herramienta muy importante de ayuda al diagnóstico ya que permite analizar automáticamente estas imágenes reduciendo la subjetividad del diagnóstico (Anwar et al., 2018). El desarrollo de técnicas de ayuda al diagnóstico permite reducir el tiempo y el esfuerzo que supone analizar las imágenes médicas por expertos y mejorar el diagnóstico de las enfermedades (Toennies, 2017). Estas técnicas han sido empleadas para el estudio del ojo convirtiéndose en una herramienta fundamental en el diagnóstico de patologías oculares (Bennett et al., 2009).

1.3 IMAGEN MÉDICA EN OFTALMOLOGÍA

En oftalmología, existen diversas modalidades de imagen médica que aportan diferente información acerca de la anatomía y los procesos biológicos que se producen en el ojo. El estudio de estas imágenes se ha convertido en la principal herramienta de diagnóstico y seguimiento de la gran mayoría de patologías oculares (Bennett et al., 2009). Algunas de las modalidades de imagen médica más relevantes en oftalmología son: la retinografía, la angiografía de fluorescencia, las imágenes de autofluorescencia y la tomografía de coherencia óptica.

- La retinografía es una técnica utilizada para obtener imágenes de la retina mediante una cámara de alta resolución y una luz brillante. Se trata de una técnica no invasiva, aunque en ocasiones puede ser necesaria la dilatación de las pupilas mediante un colirio para obtener imágenes más detalladas (Bennett et al., 2009).
- La angiografía de fluorescencia (*Fluorescein Angiography, FA*) es una técnica utilizada para evaluar la circulación sanguínea en la retina y coroides. La FA permite visualizar los vasos sanguíneos mediante la inyección de un contraste en una vena del paciente y una cámara equipada con filtros especiales (Bennett et al., 2009).
- Las imágenes de autofluorescencia se basan en las propiedades autofluorescentes de la lipofuscina presente en el epitelio pigmentario de la retina (*Retinal Pigment Epithelium, RPE*). La lipofuscina emite una señal fluorescente al ser estimulada con luz de una longitud de onda específica procedente de un equipo especializado que registra la fluorescencia emitida en respuesta a esa excitación. Las imágenes de autofluorescencia proporcionan información de la fluorescencia RPE que puede ser indicativo de enfermedades o lesiones (Bennett et al., 2009).
- La tomografía de coherencia óptica (*Optical Coherence Tomography, OCT*) es una técnica de imagen no invasiva utilizada para obtener imágenes de la estructura interna del ojo. La OCT ha adquirido una relevancia destacada como una de las modalidades de imagen médica más significativas para el diagnóstico de numerosas patologías oculares por su alta resolución (Fercher et al., 2003). La OCT se basa en las propiedades de reflexión óptica de los tejidos a partir de la cual se construye una imagen de la microestructura del tejido (Fercher et al., 2003).

1.4 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA

La OCT es una modalidad de imagen médica no invasiva que permite ver la estructura interna de los tejidos a partir de su reflexión óptica (Huang et al., 1991). Esta técnica se basa en la información que se obtiene de una señal óptica que se ha reflejado en un tejido biológico. A partir de esta información, es posible construir la microestructura del tejido y obtener imágenes de su estructura completa con gran resolución (Huang et al., 1991).

La adquisición de imágenes mediante OCT guarda similitudes con la obtención de imágenes mediante ultrasonidos, aunque difieren en el tipo de medio utilizado (Drexler et al., 2015). En la OCT se enfoca un haz de luz sobre un tejido que se refleja o se dispersa de manera diferente según las propiedades ópticas del tejido (Drexler et al., 2015). La estructura interna del tejido se puede determinar midiendo el tiempo que tarda la luz en recorrer diferentes distancias axiales. La resolución axial de las imágenes de OCT depende del ancho de banda de la fuente de luz, llegando a alcanzar resoluciones de entre 1 a 10 μm (Drexler et al., 2015). Siguiendo el esquema estándar de obtención de imágenes de OCT (Figura 1.1), una luz proveniente de una fuente de baja coherencia se dirige hacia un interferómetro que es un dispositivo que divide un haz de luz en dos o más caminos y luego los combina nuevamente (Drexler et al., 2015). El interferómetro divide la potencia óptica incidente en dos haces de luz, uno de referencia y otro de muestra. El haz de referencia incide en una ruta de retardo y vuelve nuevamente al interferómetro mientras que el haz de muestra se enfoca sobre un punto de la muestra y la luz reflejada o dispersada desde ese punto se dirige de vuelta al interferómetro, formando el fenómeno que se conoce como eco de luz (Drexler et al., 2015). La luz combinada llega a un fotorreceptor y la señal detectada por el fotorreceptor se procesa en lo que se ha denominado *A-scan*, que proporciona información de la reflectividad del punto de la muestra en diferentes profundidades a lo largo del eje axial (Drexler et al., 2015). Conforme el mecanismo de exploración desplaza la posición del haz a lo largo de la muestra, se capturan múltiples *A-scan*, los cuales se combinan generando una imagen

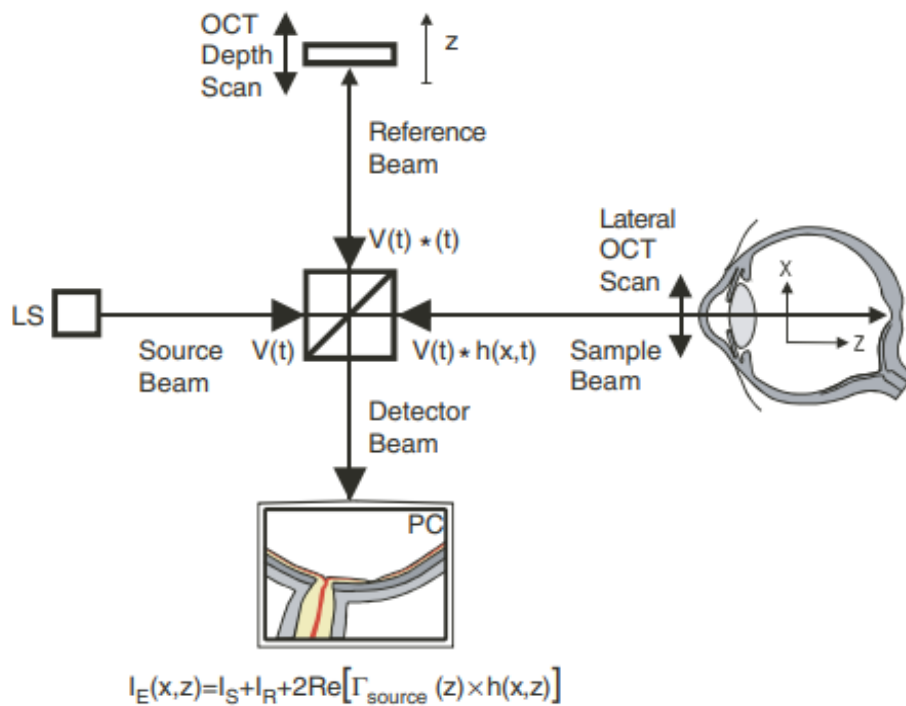


Figura 1.1 Esquema básico de OCT basado en un interferómetro de Michelson de coherencia temporal (Fercher et al., 2003).

bidimensional transversal de la muestra denominada *B-scan*. Además, es posible crear imágenes en 3D mediante la integración de múltiples B-scan, lo que permite obtener conjuntos de datos volumétrico (Drexler et al., 2015). En la figura 1.2 se muestra un ejemplo de cada uno de los tipos de scans de OCT.

La tecnología de la OCT ha experimentado avances significativos en la velocidad de adquisición de imágenes. Una de las modalidades más destacadas es la OCT de dominio espectral o de Fourier (*Spectral/Fourier Domain OCT, SD-OCT*) (Yaqoob et al., 2005). A diferencia de los primeros instrumentos de OCT, que utilizaban una fuente de baja coherencia y un interferómetro con una ruta de retardo para generar un haz de referencia, la SD-OCT emplea un interferómetro de baja coherencia junto con una fuente de luz de banda ancha (Yaqoob et al., 2005). La interferencia se mide mediante un espectrómetro y una cámara de escaneo en tiempo real. Este enfoque permite la medición simultánea de todos los ecos de luz, lo que reduce el tiempo necesario para la adquisición de imágenes (Yaqoob et al., 2005). Además, la SD-OCT ofrece una mayor resolución axial y lateral, lo que permite una visualización más detallada y precisa de las estructuras anatómicas (Yaqoob et al., 2005).

La excelente resolución y la alta velocidad de adquisición que ofrecen estas imágenes ha convertido a la OCT en una herramienta de uso cotidiano para la investigación, especialmente del segmento posterior del ojo. Muchos de los cambios patológicos precoces asociados a enfermedades oculares se encuentran dentro de la resolución de la OCT, por lo que permite detectar estos cambios y realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad (Fercher et al., 2003).

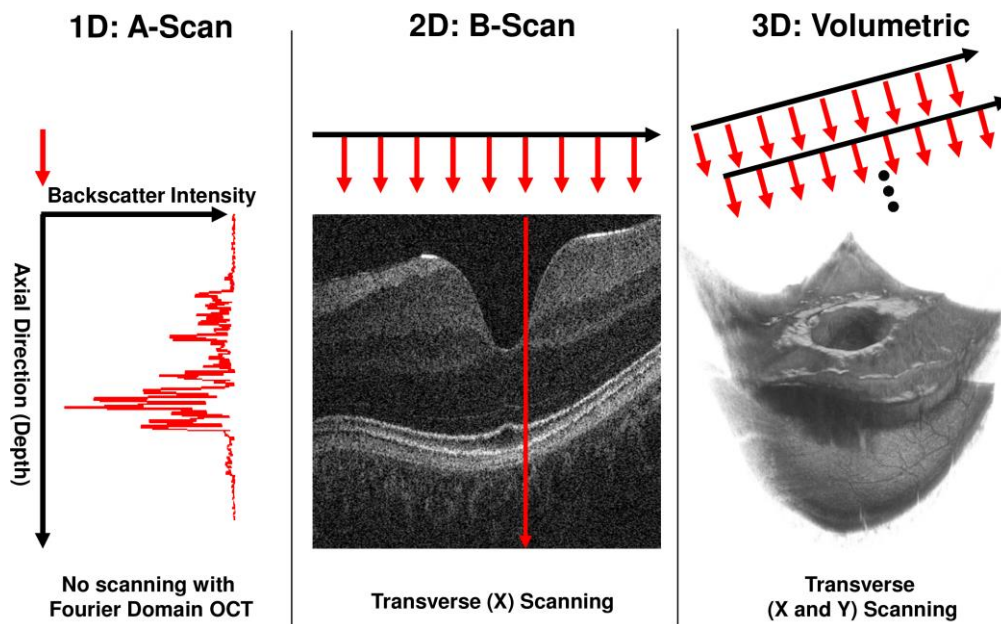


Figura 1.2 Ejemplo de los distintos scans de OCT. A la izquierda un A-scan, en el medio un B-scan y a la derecha un scan volumétrico (Kraus et al., 2012).

1.5 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad crónica y progresiva que afecta a la visión central y se encuentra entre las principales causas de pérdida de visión a nivel global. Actualmente más de 200 millones de personas se ven afectadas por la DMAE, principalmente personas mayores a 55 años pertenecientes a países desarrollados (Thomas et al., 2021). La edad es el factor de riesgo principal, aunque el tabaquismo, la hipertensión y los antecedentes genéticos también desempeñan un papel significativo en la aparición de la enfermedad (Thomas et al., 2021).

Para comprender la forma en que la DMAE afecta la visión y su proceso patogénico, es fundamental comenzar por describir la anatomía normal del ojo humano (Kels et al., 2015). El ojo humano está dividido anatómicamente por tres capas. La capa más externa contiene la córnea, la esclera y el limbo que es la zona de intersección entre la esclera y la córnea. Las principales funciones de esta capa es dar soporte y protección al globo ocular, así como la transmisión y refracción de la luz a través de la córnea. La capa intermedia conocida como úvea, está formada por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. Se trata de una capa muy vascularizada y pigmentada cuyas funciones son regular la cantidad de luz que entra en el ojo y una función nutritiva. La capa más interna, es la denominada retina que es la capa fotosensitiva del ojo que convierte la luz en impulsos nerviosos (Kels et al., 2015).

En la retina se desarrolla gran parte de las patologías oculares, entre las que se encuentra la DMAE. Dentro de la retina se distinguen varias macroestructuras como son la mácula, el disco óptico y la retina periférica (Hildebrand et al., 2011). El disco óptico es la zona de convergencia de vasos sanguíneos y fibras nerviosas que forman el nervio óptico. Se trata de una zona sin células fotorreceptoras, por lo que no es sensible a la luz, convirtiéndolo en un punto ciego (Hildebrand et al., 2011). La mácula es un área pequeña de la retina altamente especializada y pigmentada responsable de la visión central nítida y detallada. En el centro de la mácula hay una pequeña depresión conocida como fovea. La fovea es la región más sensible de la retina, que contiene la mayor densidad de células fotorreceptoras, permitiendo una visión aguda en actividades que requieren una atención focalizada (Hildebrand et al., 2011). La retina periférica se extiende por el resto de la retina y es la encargada de la visión periférica. La retina contiene las células fotorreceptoras que convierten la luz en un impulso eléctrico que viaja a través de las neuronas hasta el cerebro por el nervio óptico. Existen dos tipos de células fotorreceptoras, los conos y los bastones (Hildebrand et al., 2011). Los conos se encuentran principalmente en la fovea y tienen un papel fundamental en la visión diurna y la percepción de color, proporcionando una visión detallada y aguda. La función que desempeñan los bastones es la percepción en niveles

bajos de luz y visión periférica. Se localizan en la retina periférica y no se encuentran presentes en la fóvea (Hildebrand et al., 2011).

La retina se puede dividir en 11 capas según sus funciones y células que la forman (Figura 1.3) (Hildebrand et al., 2011). La membrana de Bruch es la capa más externa de la retina. Se trata de una membrana elástica que separa la capa coriocapilar de la coroides del RPE. Con la edad, esta membrana experimenta un aumento de grosor, lo que puede derivar en DMAE (Hildebrand et al., 2011). Adyacente a la membrana de Bruch se ubica el RPE, que es la siguiente capa de la retina. Se trata de una capa cuya principal función es crear una barrera hemato-retiniana que ayuda a mantener la función de los fotorreceptores. Seguidamente a esta capa se encuentra la capa fotorreceptora, que contiene los conos y los bastones encargados de la captación y conversión de la luz en un impulso eléctrico. La siguiente capa de la retina es la membrana limitante externa (*External Limiting Membrane, ELM*), que está formada por células de Müller adyacentes y células fotorreceptoras. Las células de Müller son unas células gliales que dan soporte estructural y participan en el intercambio de nutrientes y desechos (Hildebrand et al., 2011). A continuación, se halla la capa nuclear externa (*Outer Nuclear Layer, ONL*), que contiene los núcleos de los conos y bastones. Los núcleos de los conos y bastones albergan los componentes necesarios para la transducción de la luz en un impulso eléctrico (Hildebrand et al., 2011). Posteriormente, se localiza la capa plexiforme externa (*Outer Plexiform Layer, OPL*). En esta capa se produce la conexión entre las células fotorreceptoras con las células bipolares y horizontales encargadas de la transmisión de la señal visual a etapas de procesamiento posteriores.

A continuación, se encuentran las capas más internas encontrando primeramente la capa nuclear interna (*Inner Nuclear Layer, INL*), donde se ubican los núcleos de las células horizontales, las células bipolares, las células amacrinas, las células interplexiformes y las células de Müller. La función de esta capa es la modulación, integración y procesamiento de la señal visual (Hildebrand et al., 2011). La siguiente capa es la capa plexiforme interna (*Inner Plexiform Layer, IPL*). En esta capa se encuentran las conexiones entre las células amacrinas y bipolares con las células ganglionares que transmiten la información visual al cerebro. Más internamente se localiza la capa de células ganglionares (*Ganglion Cell Layer, GCL*), que contiene con los núcleos de las células ganglionares (Hildebrand et al., 2011). A continuación, se halla la capa de fibras nerviosas (*Nerve Fiber Layer, NFL*), donde los axones de las células ganglionares convergen hacia el disco óptico formando el nervio óptico. Por último, se encuentra la membrana limitante interna (*Inner Limiting Membrane, ILM*) que tiene una función protectora y actúa

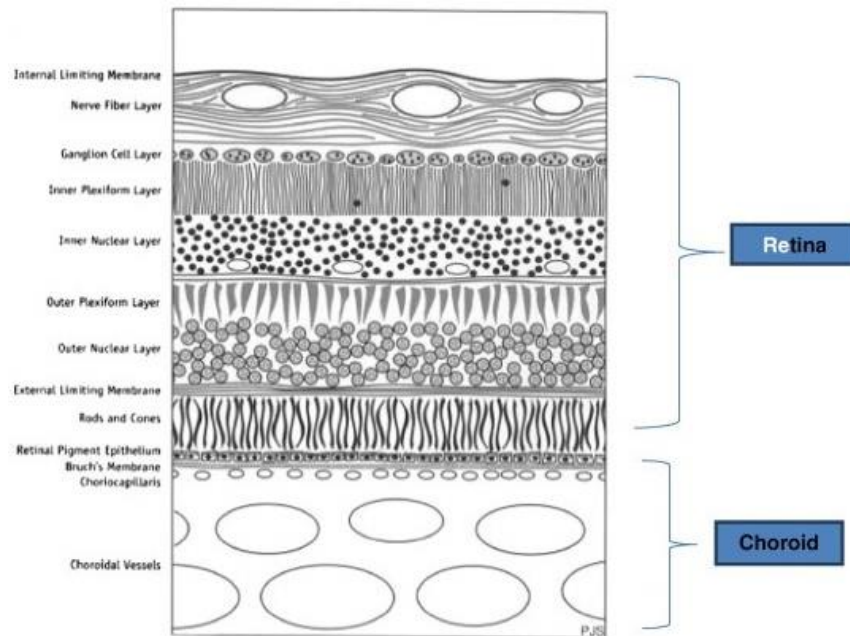


Figura 1.3 Representación de las capas de la retina y células que la componen (Kels et al., 2015)

como barrera del humor vítreo que rellena el espacio intraocular (Hildebrand et al., 2011).

La DMAE se caracteriza por la aparición de cambios sobre la mácula debido a la acumulación de depósitos extracelulares amarillentos denominados drusas (Flores et al., 2021). Estas drusas se forman a partir de restos celulares en el RPE y se acumulan en las capas de la retina, entre la membrana de Bruch y el RPE (Flores et al., 2021). Las drusas se componen principalmente de lípidos, proteínas y carbohidratos. En la DMAE, las drusas se acumulan especialmente en la zona de la mácula afectando a la visión central. Estas drusas se pueden visualizar como depósitos blancos o amarillentos en la mácula en las imágenes de retinografía (Flores et al., 2021). La deposición de las drusas sobre la membrana de Bruch y el RPE resulta en un engrosamiento de dichas capas que puede ser medido en las imágenes de OCT. Adicionalmente, se produce una pérdida de la permeabilidad de la membrana de Bruch que ocasiona una obstrucción en el transporte de nutrientes y la eliminación de desechos de la retina (Flores et al., 2021). El engrosamiento de la membrana de Bruch y el RPE se puede monitorear mediante la segmentación de dichas capas en las imágenes de OCT (Thomas et al., 2021).

En sus etapas más tempranas los pacientes con DMAE no suelen presentar síntomas, aunque en la clínica pueden presentar drusas debajo del RPE (Mitchell et al., 2018). A medida que avanza la enfermedad, los pacientes presentan visión borrosa y distorsionada, especialmente durante la lectura, y una disminución de la sensibilidad al contraste. Estos síntomas avanzan rápidamente afectando a la visión central haciendo que el paciente sea incapaz de reconocer objetos y caras (Mitchell et al., 2018). En base al tamaño de las drusas y la aparición de cambios

morfológicos como la atrofia geográfica y la neovascularización, es posible clasificar la DMAE en temprana, intermedia, avanzada no neovascular y avanzada neovascular como se pueden ver en la Tabla 1.1 y en la Figura 1.4 (Thomas et al., 2021).

El tratamiento de la DMAE varía según el grado de avance de la enfermedad. No obstante, se recomienda la eliminación de factores de riesgo, como el consumo de tabaco, en todas las etapas de la DMAE (Thomas et al., 2021). Se ha comprobado que las personas fumadoras tienen mayor riesgo de progresión de la DMAE en comparación con aquellos que no fuman (Velilla et al., 2013). La terapia mediante láser ha sido durante mucho tiempo el tratamiento estándar de la DMAE (Thomas et al., 2021). Sin embargo, las inyecciones intravítreas localizadas con agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (*Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents, anti-VEGF*) han revolucionado el tratamiento de la DMAE neovascular (Thomas et al., 2021). Los factores de crecimiento endotelial vascular se encuentran por todo el cuerpo humano y son necesarios para la angiogénesis normal. Sin embargo, la sobreexpresión de estos factores debido a la DMAE conduce a la filtración causando fibrosis y hemorragias (Thomas et al., 2021). Es por esto por lo que los anti-VEGF han demostrado ser beneficiosos para la DMAE neovascular, ya que ayudan a preservar la visión y evitar que progrese más la DMAE (Thomas et al., 2021). No obstante, no existe aún un tratamiento que haya demostrado su eficacia en la DMAE no neovascular. Se han probado numerosos fármacos y terapias basadas en células madre, aunque no se han conseguido buenos resultados (Handa et al., 2019). Muchos estudios asocian los fracasos en los resultados de los tratamientos probados a un inicio tardío de la terapia, pues se relaciona con una pérdida irreversible de parte

Nivel de gravedad	Observaciones
DMAE temprana	Drusas de tamaño pequeño (menor a 63µm) o mediano (entre 63 a 124µm) y cambios pigmentarios en el RPE.
DMAE intermedia	Drusas de tamaño mediano y grande (mayor a 125µm) o aparición de atrofia geográfica en zonas distintas a la fóvea.
DMAE avanzada no neovascular (<i>Dry AMD</i>)	Presencia de atrofia geográfica en la fóvea.
DMAE avanzada neovascular (<i>Wet AMD</i>)	Neovascularización coroidea en al menos un ojo.

Tabla 1.1 Niveles de gravedad de la DMAE en función del tamaño de las drusas y cambios morfológicos (Thomas et al., 2021).

de los fotorreceptores de la retina. Por esta razón, es necesario un diagnóstico precoz para un mayor control en la progresión de la enfermedad (Stahl, 2020).

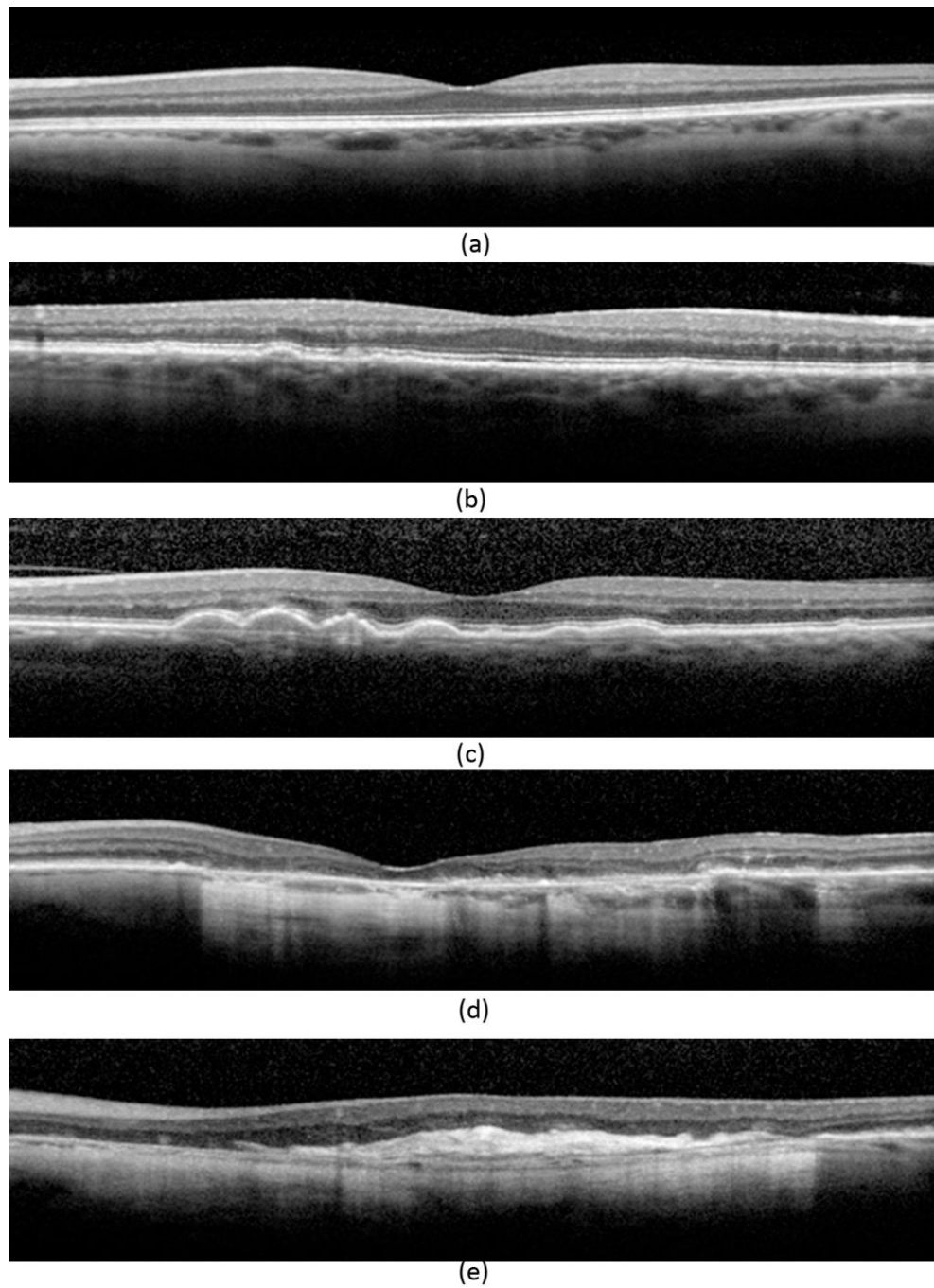


Figura 1.4 Ejemplos de imágenes de OCT de los distintos grados de severidad de la DMAE. (a) No DMAE, (b) DMAE temprana, (c) DMAE intermedia, (d) DMAE no neovascular y (e) DMAE neovascular (Venhuizen et al., 2017).

1.6 DIAGNÓSTICO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Los avances en los tratamientos anti-VEGF han permitido detener o ralentizar el avance de la DMAE. Sin embargo, estos tratamientos no permiten regenerar los tejidos dañados, por lo que un diagnóstico precoz es crucial para preservar la máxima visión y calidad de vida del paciente (Stahl, 2020). Además, la detección de la DMAE en su etapa inicial permite al paciente reaccionar e implementar cambios en su estilo de vida que reduzcan el riesgo de progresión a estados más avanzados de la enfermedad (Liu et al., 2018).

Tradicionalmente, el diagnóstico de la DMAE se ha realizado mediante La angiografía de fluorescencia para evaluar la neovascularización coroidea (Thomas et al., 2021). Sin embargo, las imágenes obtenidas mediante OCT han demostrado ser muy relevantes en el diagnóstico de la DMAE, presentando ventajas significativas en comparación con la angiografía de fluorescencia (Flores et al., 2021). Entre estas ventajas, se incluye su carácter no invasivo y su capacidad de distinguir entre la DMAE no neovascular y la neovascular, además de una mayor resolución (Flores et al., 2021). Asimismo, el análisis de imágenes de OCT permite diagnosticar la DMAE en sus etapas iniciales ya que permite monitorizar el engrosamiento gradual del RPE, lo cual es indicativo de progresión de atrofia geográfica y de la presencia de drusas presentes en la DMAE temprana e intermedia (Flores et al., 2021). Debido a esto la OCT desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y monitorización de pacientes con DMAE y puede completarse con otros estudios retinianos en un enfoque multimodal para aquellos casos de evolución atípica de la enfermedad (Thomas et al., 2021). El desarrollo de algoritmos de segmentación automática de las capas de la retina en imágenes de OCT permite obtener mediciones precisas y reproducibles del grosor de estas capas. Estos algoritmos resultan sumamente valiosos para los oftalmólogos, ya que les brinda una herramienta de ayuda al diagnóstico confiable (Flores et al., 2021).

1.7 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La DMAE es una enfermedad progresiva que, en sus etapas iniciales, se presenta como asintomática. Sin embargo, evoluciona rápidamente hasta provocar la pérdida completa o de gran parte de la visión central, convirtiéndose en una de las principales causas de deterioro visual y pérdida de visión en el mundo (Mitchell et al., 2018). Detectar la enfermedad en sus etapas iniciales es esencial para mantener la visión y calidad de vida del paciente. El análisis de imágenes médicas se ha convertido en la principal herramienta de diagnóstico de

la DMAE. Destaca especialmente la OCT por su gran resolución, puesto que permite detectar los cambios patológicos que se producen en las primeras etapas de la enfermedad (Mitchell et al., 2018).

El diagnóstico de la DMAE a partir de imágenes de OCT se basa en detectar el engrosamiento de las capas de la retina, que se produce debido a la aparición de drusas y atrofia geográfica (Thomas et al., 2021). Tradicionalmente, un especialista revisa las imágenes de OCT, realiza una segmentación manual de las capas de la retina y mide el grosor de estas. Sin embargo, la segmentación manual requiere mucho tiempo y esfuerzo. Además, con la incidencia creciente de la DMAE y el envejecimiento poblacional (Mitchell et al., 2018), la cantidad de imágenes que deben ser analizadas por los expertos ha aumentado significativamente. Esto, unido a la escasez de oftalmólogos especializados en la lectura de este tipo de imágenes, provoca que el diagnóstico de la DMAE no sea sencillo (He et al., 2022). Por ello, disponer de sistemas automáticos de ayuda al diagnóstico permitirían alcanzar a un mayor número de pacientes y de manera más rápida (He et al., 2022). En este TFG se plantea la hipótesis de que es posible realizar una primera distinción entre pacientes sanos y pacientes con DMAE empleando un algoritmo automático basado en la segmentación de las capas de la retina y la medida de sus características en imágenes de OCT. Esta herramienta de ayuda al diagnóstico permitiría reducir el tiempo que se necesita para analizar estas imágenes y proporcionar información objetiva para establecer el diagnóstico de la DMAE. Asimismo, permitiría examinar un mayor número de imágenes en menos tiempo que los métodos actuales (He et al., 2022).

1.8 OBJETIVOS

El propósito principal de este estudio ha sido desarrollar un clasificador automático de la DMAE a partir de la segmentación automática de las capas de la retina en imágenes de OCT. Con el fin de alcanzar este objetivo principal, se han formulado una serie de objetivos específicos:

1. Revisión de la literatura existente relacionada con el análisis de las imágenes de OCT, con el propósito de comprender los conceptos necesarios para la realización de este trabajo. Durante esta revisión, se ha hecho hincapié en identificar técnicas para la segmentación de las capas de la retina en imágenes de OCT, así como en determinar los métodos más adecuados para la clasificación automática de la DMAE.
2. Exploración de bases de datos públicas que contengan imágenes de OCT etiquetadas, específicamente aquellas que incluyan pacientes con DMAE. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de bases de datos públicas en las que se incluyese la segmentación manual de las capas de la retina realizada por expertos. Esta recopilación de bases

de datos ha sido fundamental para disponer de un conjunto de datos confiable para el desarrollo y entrenamiento del modelo de clasificación automática de la DMAE, así como para comparar la segmentación automática de las capas de la retina con la segmentación manual realizada por expertos.

3. Desarrollo y evaluación de un método de segmentación automática de las capas de la retina en imágenes de OCT utilizando Matlab®.
4. Desarrollo de un método de clasificación automática de la DMAE a partir de características extraídas de las capas de la retina segmentadas empleando Matlab®.
5. Análisis de los resultados para verificar la precisión del método en la clasificación automática de la DMAE.
6. Extracción de conclusiones a partir del análisis de los resultados.

1.9 METODOLOGÍA EMPLEADA

Para lograr estos objetivos, se ha seguido el diagrama de flujo mostrado en la Figura 1.5. Este diagrama contiene las etapas de trabajo que se han seguido durante la realización de este trabajo que son:

1. Búsqueda de información para adquirir el conocimiento necesario para desarrollar los métodos automáticos propuestos en este TFG.
2. Preprocesado de las imágenes para mejorar la precisión de la segmentación automática.
3. Implementación del método de segmentación automática de las capas de la retina utilizando Matlab®.
4. Extracción de características de las capas segmentadas.

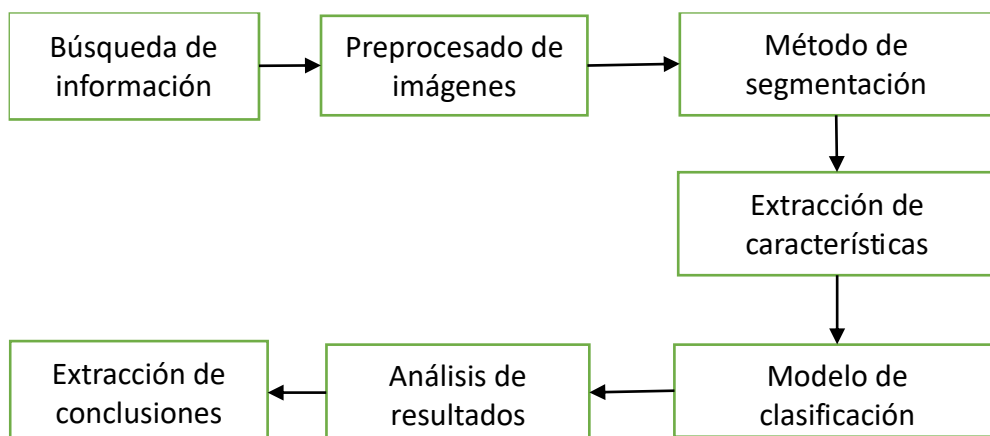


Figura 1.5 Diagrama de flujo de la metodología llevada para la realización de este trabajo.

5. Implementación del modelo de clasificación automática de la DMAE a partir de las características extraídas en la etapa anterior.
6. Análisis de los resultados y extracción de conclusiones.

1.10 ESTRUCTURA DEL DOCUMENTO

A continuación, se describe la estructura de este trabajo. En este primer capítulo se ha introducido el contexto del problema que se pretende resolver en este TFG, así como los objetivos del trabajo y la metodología empleada para alcanzarlos. El resto de los capítulos se describen a continuación:

- En el capítulo 2 (“Revisión del estado de la técnica”) se realiza un estudio de las metodologías utilizadas tanto para la segmentación automática de las capas de la retina en imágenes de OCT como para la clasificación automática de la DMAE. Se ha hecho hincapié en aquellos estudios que emplean teoría de grafos para llevar a cabo la segmentación de las imágenes.
- En el capítulo 3 (“Materiales y métodos”) se exponen las bases de datos empleadas y la metodología utilizada en este trabajo.
- En el capítulo 4 (“Resultados”) se muestran los resultados obtenidos tanto para la segmentación de las capas de la retina como para la clasificación de la DMAE.
- En el capítulo 5 (“Discusión”) se analizan e interpretan los resultados obtenidos y se hace una comparación con los resultados obtenidos en estudios previos.
- En el capítulo 6 (“Conclusiones y líneas futuras”) se presentan las conclusiones de este TFG, se describen las principales contribuciones originales, se exponen las limitaciones del estudio y se indican las principales líneas futuras de trabajo.

CAPÍTULO 2 REVISIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

2.1 INTRODUCCIÓN

Actualmente, más de 1000 millones de personas tienen 60 años o más y se espera que este número aumente en los próximos años (Tan et al., 2018). Con el crecimiento de la población de edad avanzada se ha incrementado la incidencia de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, ocasionando retrasos en el diagnóstico debido a la escasez de profesionales capaces de abordar dicho incremento. Para solucionar este problema se han desarrollado herramientas de diagnóstico automático con el objetivo de reducir el tiempo de diagnóstico y facilitar el tratamiento temprano (He et al., 2022). La DMAE es una de las enfermedades que ha incrementado su incidencia debido al envejecimiento poblacional, siendo la principal causa de ceguera en personas mayores a 50 años. Esto ha producido un aumento de tiempo y costes. Por esta razón, se han desarrollado diversos métodos de clasificación automática de la DMAE que puedan ayudar a reducir tiempo y coste del diagnóstico (Tan et al., 2018).

Las imágenes de OCT son fundamentales en el diagnóstico de la DMAE debido a que permiten identificar y evaluar con precisión los cambios anatómicos y patológicos que se producen debido a la presencia de drusas (Thomas et al., 2021). Su alta resolución la convierten en una herramienta muy valiosa para el monitoreo de la DMAE, permitiendo una detección temprana, un diagnóstico preciso e iniciar un tratamiento precoz (Thomas et al., 2021).

En este capítulo se incluye una revisión del estado de la técnica en relación con la segmentación automática de las capas de la retina y el desarrollo de modelos de clasificación automática de la DMAE en imágenes de OCT.

2.2 SEGMENTACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA

La segmentación de las capas de la retina aporta información muy relevante para los algoritmos clasificación automática de la DMAE. Características como el grosor y la posición de las capas que se obtienen de estos algoritmos de segmentación automática han sido utilizadas por diversos autores para desarrollar clasificadores automáticos de la DMAE. Existen múltiples métodos de

segmentación automática de las capas de la retina. Se pueden clasificar en tres grandes grupos: (i) métodos basados en *Deep Learning*, (ii) métodos basados en contornos activos y (iii) métodos basados en teoría de grafos.

2.2.1 MÉTODOS BASADOS EN DEEP LEARNING

Existen numerosos estudios en los que se han implementado métodos basados en *Deep Learning* para la segmentación automática de imágenes médicas. Ronneberger et al. desarrollaron la arquitectura *U-net*, una arquitectura de *Deep Learning* diseñada específicamente para la segmentación de imágenes (Ronneberger et al., 2015). Esta arquitectura está compuesta por una ruta de contracción (*downsampling*) con capas convolucionales y de submuestreo (*pooling*) seguidas de una ruta de expansión con capas de convolución transpuesta (*unsampling*). Debido al éxito de la *U-net* en la segmentación de imágenes, muchos investigadores han adaptado y mejorado esta arquitectura para la segmentación de las capas de la retina en imágenes de OCT (Katouzian et al., 2017; Mishra et al., 2020; Sousa et al., 2021; Theelen et al., 2017).

Los métodos de segmentación basados en *U-net* utilizan una imagen de OCT como entrada y clasifican cada píxel de la imagen en una clase que se corresponde a las diferentes capas de la retina. Por ejemplo, Theelen et al. implementaron una modificación de la *U-net* adaptada a los datos de entrada de las imágenes de OCT (Theelen et al., 2017). El objetivo del estudio era segmentar la Membrana de Bruch y la ILM, de forma que se pudiese medir el grosor total de la retina (*Total Retina*, TR). Otros estudios se basaron en la arquitectura básica de una *U-net* para construir una red denominada *ReLayNet* (Katouzian et al., 2017). Esta red está formada por un bloque de codificación (*encoder*), para extraer características globales, seguido de un bloque de decodificación (*decoder*), para la segmentación semántica, es decir la asignación de cada píxel a una clase. El *decoder* se conecta a una última capa convolucional para reducir el mapa de características a 10 canales correspondientes a las 10 capas de la retina. Por último, una función de activación *softmax* estima la probabilidad de pertenencia de cada píxel a una de las 10 clases disponibles (Katouzian et al., 2017).

Otros investigadores han combinado la *U-net* con otras técnicas para la segmentación de las capas de la retina. Mishra et al. utilizaron una red completamente convolucional (*Fully Convolutional Neural Network*, FCN) basada en la arquitectura *U-net* junto con un algoritmo de grafos de ruta más corta (*Shortest Path*) para segmentar las capas de la retina (Mishra et al., 2020). La FCN asignaba a cada píxel una probabilidad de clase, que se correspondía con una capa, de esta forma se creaba un mapa de probabilidad. Este mapa de probabilidad se introducía en la fórmula para calcular los pesos en el algoritmo de grafos y así lograr una segmentación más precisa de las capas de la retina. La

combinación de una U-net y una red neuronal DexiNed ha sido utilizada para la segmentación de las capas de la retina en el estudio de Sousa et al. La U-net realizaba una segmentación inicial donde se reduce el área de búsqueda y separa la ILM del RPE y membrana de Bruch. A continuación, la DexiNed realiza la segmentación final a partir de las imágenes delineadas de la U-net (Sousa et al., 2021).

2.2.2 MÉTODOS BASADOS EN CONTORNOS ACTIVOS

Los métodos de segmentación de las capas de la retina basados en contornos activos se fundamentan en la idea de que una línea puede ajustarse a los bordes o límites de un objeto de una imagen (Kass et al., 1988). De este modo, los métodos basados en contornos activos pueden emplearse para ajustarse a los bordes de las capas de la retina (Yazdanpanah et al., 2011). Para lograrlo, se busca minimizar una función de energía definida por características de la imagen como la intensidad, el gradiente y restricciones externas que es información adicional utilizada para guiar con mayor precisión el contorno activo como por ejemplo conocimiento a priori del objeto a segmentar (Yazdanpanah et al., 2011). La búsqueda del mínimo de la función energía es un proceso iterativo que se repite hasta que converge en una solución donde la función se adapta a los bordes del objeto que se quiere segmentar (Kass et al., 1988).

En el modelo de Yazdanpanah et al. se utilizó un algoritmo basado en contornos activos sin bordes de *Chan-Vese* para la segmentación simultánea de 7 capas de la retina. Este algoritmo busca minimizar una función de energía que depende de tres términos: un término basado en la región, un término basado en la forma y un último término de regularización. El término basado en la región fomenta que cada región de la segmentación tenga una intensidad aproximadamente constante. El término basado en la forma incorpora información de la anatomía de la retina. Por último, el término de regularización suaviza los bordes de las capas segmentadas (Yazdanpanah et al., 2011). Por otro lado, en el modelo propuesto por González-López et al. se emplea una segmentación en múltiples etapas de 4 capas de la retina. Este enfoque tiene como objetivo lograr una segmentación precisa de cada capa de forma individual. Para ello, la función de energía utilizada para la segmentación consta de dos términos. El primero, se basa en información de bordes obtenida a partir del gradiente, mientras que el segundo, se basa en información de intensidad (González-López et al., 2019).

2.2.3 MÉTODOS BASADOS EN TEORÍA DE GRAFOS

Los métodos basados en teoría de grafos para la segmentación de las capas de la retina interpretan la imagen de OCT como un grafo donde cada píxel de la imagen es un nodo del grafo y las conexiones entre los nodos tienen un peso asociado (Chiu et al., 2010). El objetivo de estos métodos es encontrar el camino entre un nodo inicial y un nodo final con el menor peso posible. En el caso de las imágenes de OCT, este camino se corresponde con el borde de una capa de la retina (Chiu et al., 2010). Esta idea se ha empleado en múltiples estudios previos para segmentar las capas de la retina. No obstante, existen grandes diferencias en estos estudios en cuanto al preprocesado de las imágenes de OCT, el cálculo de los pesos de las conexiones y la forma de limitar el espacio de búsqueda para segmentar progresivamente las diferentes capas (Chiu et al., 2010).

Algunos autores como Chiu et al. aplicaron un filtro Gaussiano para reducir el ruido en la imagen de OCT (Chiu et al., 2010). Después, se realizó una primera estimación del RPE teniendo en cuenta que es la capa más hiperreflectiva y que su borde ha de ser una línea lo más plana posible (Chiu et al., 2010). El desplazamiento realizado tiene como objetivo simplificar la geometría, reduciendo las irregularidades que podrían afectar al camino con menor peso en el grafo (Chiu et al., 2010). Los pesos entre los nodos se calculando de forma iterativa utilizando el gradiente vertical normalizado. Estos pesos se emplearon para la construcción de la matriz de adyacencia del grafo sobre la que se aplicó *Dijkstra* para encontrar el camino más corto entre dos nodos (Chiu et al., 2010). Adicionalmente se creó una segunda matriz con los gradientes inversos. La segmentación de las múltiples capas se llevó a cabo de manera iterativa limitando el espacio de búsqueda (Chiu et al., 2010).

Implementando un método similar, pero con algunas modificaciones, Bashir Isa et al. se realizó el preprocesamiento con un filtro gaussiano. La construcción de las matrices de adyacencia sigue la misma forma que (Chiu et al., 2010), pero con una hiperbolización de los valores para mejorar la continuidad y homogeneidad del algoritmo *Dijkstra* (Bashir Isa et al., 2018). Por último, se utilizan las matrices de adyacencia de forma iterativa limitando el espacio de búsqueda para segmentar todas las capas (Bashir Isa et al., 2018).

Por otro lado, un método de segmentación basado en teoría de grafos que permitió identificar las capas ILM, RPE y membrana de Bruch fue desarrollado por (Chiu et al., 2012). Para lograrlo, se realizó un preprocesamiento y creación de una máscara binaria sobre la que se aplicaron operaciones morfológicas. A continuación, se aplicaron formulas específicas para cada capa para construir las matrices de adyacencia sobre las que se aplicó *Dijkstra* (Chiu et al., 2012).

Los resultados obtenidos por todos los métodos de segmentación automática de las capas de la retina que se han mencionado en este apartado 2.2 se muestran en la Tabla 2.1.

Autor y año	Breve descripción	Resultados	
		Índice de superposición de DICE	Error absoluto medio
(Theelen et al., 2017)	Segmentación de TR con U-net	0.954 ± 0.046	$6.8 \pm 8.2 \mu\text{m}$
(Katouzian et al., 2017)	Segmentación de 10 capas de la retina con U-net	0.900 ± 0.035	$12.8 \pm 4.9 \mu\text{m}$
(Mishra et al., 2020)	Segmentación de 11 capas de la retina con U-net y algoritmo de grafos	-	$5.3 \pm 1.5 \mu\text{m}$
(Sousa et al., 2021)	Segmentación de 3 capas de la retina con U-net y DexiNed	0.970	$1.9 \pm 0.3 \mu\text{m}$
(Yazdanpanah et al., 2011)	Segmentación simultánea de 7 capas de la retina con contornos activos sin bordes	0.930	$3.1 \pm 1.4 \mu\text{m}$
(González-López et al., 2019)	Segmentación individual de 4 capas de la retina con contornos activos con bordes	0.910	$5.3 \pm 4.4 \mu\text{m}$
(Chiu et al., 2010)	Segmentación de 7 capas de la retina con teoría de grafos	-	$3.3 \pm 2.6 \mu\text{m}$
(Bashir Isa et al., 2018)	Segmentación de 7 capas de la retina con teoría de grafos	0.974	-
(Chiu et al., 2012)	Segmentación de 3 capas de la retina con teoría de grafos	-	$3.7 \pm 2.7 \mu\text{m}$

Tabla 2.1 Comparación de los resultados obtenidos por los distintos métodos de segmentación automática.

Los métodos basados en teoría de grafos ofrecen ciertas ventajas sobre los métodos basados en *Deep Learning* y contornos activos. Los métodos basados en contornos activos requieren una inicialización cercana al borde que se quiere segmentar, ya que, si se inicializan lejos del borde, el algoritmo puede converger en un contorno incorrecto (Zanaty et al., 2016). Este problema afecta a la generalización que tienen estos métodos a imágenes de OCT, donde la posición habitual de las capas de la retina puede estar alterada debido a lesiones o patologías. Además, la función de energía que se debe minimizar en estos métodos depende del ajuste de algunos parámetros subjetivos basados en el conocimiento y la experiencia lo que produce una falta de consistencia y reproducibilidad en los resultados (Zanaty et al., 2016). Por otro lado, los métodos basados en *Deep Learning* requieren de un conjunto de datos etiquetados grande para que el modelo pueda aprender y generalizar de manera efectiva. También, estos modelos pueden resultar muy complejos ya que son sensibles a un correcto ajuste de hiperparámetros, además de la falta de interpretabilidad que tienen (Hesamian et al., 2019).

Los métodos basados en teoría de grafos carecen de estos problemas (Hesamian et al., 2019). Estos métodos son más fáciles de interpretar que los basados en *Deep Learning*, ya que las decisiones de segmentación pueden ser respaldadas por la estructura del grafo (Hesamian et al., 2019). Además, estos modelos no necesitan un conjunto de datos etiquetados tan grande (Zanaty et al., 2016). Por otro lado, los modelos basados en teoría de grafos son más flexibles en cuanto a la topología y localización de las capas de la retina que los modelos basados en contornos activos (Zanaty et al., 2016). Es por ello por lo que en este TFG se ha utilizado un modelo basado en teoría de grafos para la segmentación de las capas de la retina.

2.3 MÉTODOS DE CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE LA DMAE

Como se ha visto en el apartado 2.2, existen diferentes métodos para la segmentación de las capas de la retina. Las características que se obtienen de esta segmentación han sido empleadas por diversos autores para desarrollar clasificadores automáticos de la DMAE. Algunas de estas características son el grosor medio o la desviación típica de las capas. Estas características están relacionadas con la DMAE ya que un aumento en el grosor está relacionado con la presencia de drusas que son el primer signo de esta patología (Thomas et al., 2021).

Un algoritmo de segmentación semiautomática fue utilizado para obtener los grosores del complejo epitelio pigmentario de la retina y drusas (*Retinal Pigment Epithelium and Drusen Complex*, RPEDC) y la TR por Farsiu et al. A

continuación, se calculó la media y desviación típica de los grosores y se estableció un valor de grosor y delgadez anormal (Farsiu et al., 2014). A partir de estos valores se desarrolló un clasificador automático basado en un modelo de regresión lineal para distinguir entre sujetos sanos y con DMAE (Farsiu et al., 2014).

Por otro lado, un método de segmentación automática basado en teoría de grafos fue utilizado para estimar el RPE por Sharif et al. A partir de esta estimación se calculó la energía de Shannon (*Shannon's Energy, SE*), la entropía y la energía espectral (Sharif et al., 2018). Estas características se introdujeron a un SVM (*Support Vector Machine*) para clasificar a los sujetos en sanos o con DMAE (Sharif et al., 2018).

En el estudio realizado por Naz et al. se obtuvo una imagen binaria con la estimación del RPE a partir de un umbral de intensidad (Naz et al., 2016). A partir de los puntos de esta estimación del RPE se calculó una curva determinada por un polinomio de segundo grado (Naz et al., 2016). La diferencia entre esta curva y el RPE fue calculada y se introdujo a un SVM para clasificar entre sano y DMAE (Naz et al., 2016).

En la Tabla 2.2 se muestra la comparación de los resultados obtenidos por los diferentes métodos de clasificación automática de la DMAE. Se muestran los resultados obtenidos en base a diferentes métricas: AUC, sensibilidad, especificidad y precisión.

Autor y año	Breve descripción	Resultados			
		Precisión	AUC	Sensibilidad	Especificidad
(Farsiu et al., 2014)	Grosor RPEDC y TR clasificación con regresión lineal	-	0.9917 (Validación)	-	-
(Sharif et al., 2018)	Características segmentación RPE clasificación con SVM	94.0% (Validación)	-	-	-
(Naz et al., 2016)	Diferencias entre polinomio de segundo grado y RPE clasificación con SVM	93.8% (Test)	-	100% (Test)	95.6% (Test)

Tabla 2.2 Comparación de los resultados obtenidos por los distintos métodos de clasificación automática de la DMAE.

CAPÍTULO 3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 INTRODUCCIÓN

La segmentación automática de las capas de la retina en imágenes de OCT aporta información muy útil para la clasificación automática de la DMAE (He et al., 2022). En el capítulo 2 de este TFG se han presentado diferentes técnicas para la segmentación de las capas de la retina. Entre ellas destacan las que se basan en teoría de grafos. Además, se han mostrado diferentes métodos de clasificación de la DMAE que utilizan características obtenidas de la segmentación de las capas de la retina como el grosor o la desviación típica.

En este capítulo se presentan las bases de datos con las imágenes utilizadas en este TFG, se describe el algoritmo propuesto para la segmentación automática de las capas de la retina, se explica la técnica utilizada para balancear la base de datos y se muestra el clasificador empleado para la detección automática de la DMAE.

3.2 BASES DE DATOS

Para la realización de este TFG se han empleado dos bases de datos públicas de la base de datos de Duke. Una de ellas se empleó para la comparación del método de segmentación automática con la segmentación manual realizada por expertos. La otra base de datos se utilizó para la clasificación de las imágenes en dos grupos: sano y DMAE.

3.2.1 BASE DE DATOS PARA SEGMENTACIÓN

En este estudio se empleó la base de datos Duke (Chiu_IOVS_2011.). Esta base de datos se creó a partir de las imágenes de OCT de 4 centros diferentes: *Devers Eye Institute* (Portland), *Duke Eye Center* (Durham, NC), *Emory Eye Center* (Atlanta) y *National Eye Institute* (Bethesda). Contiene 220 imágenes de OCT procedentes de 20 escáneres volumétricos pertenecientes a 20 pacientes diagnosticados con DMAE intermedia (Chiu et al., 2012). Todos los escáneres volumétricos de OCT fueron adquiridos con unos equipos de SD-OCT de

Bioptigen, Inc (Research Triangle Park, NC), localizado en alguno de los cuatro centros (Chiu et al., 2012). Para cada sujeto se capturaron volúmenes rectangulares de 0° y 90° centrados en la fovea, con 1000 *A-scans* por cada *B-scan* y 100 *B-scans* por volumen (Chiu et al., 2012). El tamaño y resolución axial, lateral y azimutal variaron ligeramente según el centro en el que se adquirieron los volúmenes. En la Tabla 3.1 se pueden observar los detalles de los protocolos de captura empleados.

La calidad de cada volumen fue valorada por evaluadores certificados por el grupo de Investigación Avanzada de imágenes de OCT de dominio espectral de Duke (*Duke Advanced Research in Spectral Domain OCT Imaging, DARSI*). Los evaluadores proporcionaron una puntuación general a cada volumen de buena, aceptable o deficiente además de una evaluación de las siguientes características: presencia de baja resolución o saturación, presencia de artefactos por parpadeo, presencia de artefactos por movimiento ocular, presencia de artefactos de complejos conjugados (*complex conjugate artifacts*) que se producen por interferencias de la señal de retrodispersión en el dominio de Fourier durante la adquisición de la imagen, presencia de artefactos generados por el sistema de adquisición de imágenes, *frames* inclinados, recortados o en blanco y volúmenes no evaluables. Estas puntuaciones se utilizaron para clasificar los volúmenes en alta calidad, baja calidad o excluidos de la base de datos según los criterios de la Tabla 3.2.

La base de datos contiene finalmente 20 volúmenes diagnosticados con DMAE intermedia clasificados en 4 grupos en base a los criterios de la Tabla 3.3. De los 20 volúmenes, 7 se adquirieron en el *Devers Eye Institute*, 3 en el *Duke Eye Center*, 6 en el *Emory Eye Center* y 4 en el *National Eye Institute*. Cada volumen contiene 11 *B-scans* que fueron seleccionados de la siguiente manera: el *B-scan* centrado en la fovea y los situados a 2, 5, 10, 15 y 20 *B-scans* de distancia con respecto al centrado en la fovea. Cada *B-scan* incluye, además, los datos correspondientes a la segmentación manual de las capas ILM, RPEDC y membrana de Bruch realizada por 2 expertos certificados por DARSI.

Centro	Resolución axial FWHM	Resolución axial	Resolución lateral	Resolución azimutal	Grosor del scan	Longitud del scan
Devers	4.54 μm	3.21 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.60 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	68.2 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.60 mm	6.82
Duke	4.38 μm	3.23 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.54 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	67.0 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.54 mm	6.70
Emory	4.56 μm	3.06 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.58 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	69.8 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.58 mm	6.98
NEI	4.56 μm	3.24 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.50 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	65.0 $\mu\text{m}/\text{píxel}$	6.50 mm	6.50

Tabla 3.1 Tamaño y resoluciones de los *B-scan* según el centro en el que se adquirieron los volúmenes.

Características	Calidad		
	Alta	Baja	Excluido
Puntuación Global	Buena	Buena o aceptable	Buena aceptable o deficiente
Baja resolución o saturación	No	Sí/No	Sí/No
Artefactos de parpadeo	No	No	Sí/No
Artefactos de movimiento	No	Sí/No	Sí/No
Artefactos de complejos conjugados	No	No	Sí/No
Artefactos del sistema de adquisición	Sí/No	Sí/No	Sí/No
Frames inclinados, recortados o en blanco	Sí/No	Sí/No	Sí/No
No evaluable	No	No	Sí/No

Tabla 3.2 Criterios de clasificación de calidad de los volúmenes.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Número de volúmenes	5	5	5	5
Patología	Drusas	Drusas	Drusas y atrofia geográfica	Drusas y atrofia geográfica
Calidad	Alta	Baja	Alta	Baja

Tabla 3.3 Criterios de clasificación de los volúmenes en cuanto a la calidad y patología presentada.

La base de datos cumple con la Declaración de Helsinki y tiene el consentimiento informado de todos los participantes. Fue registrada en *ClinicalTrials.gov* y fue aprobada por los comités de revisión institucional (*Institutional Review Boards, IRBs*) de los cuatro centros participantes.

3.2.2 BASE DE DATOS PARA CLASIFICACIÓN

En este estudio se empleó la base de datos Duke (Farsiu Ophthalmology 2013.) para el entrenamiento del clasificador automático de la DMAE. Esta base de datos está formada por imágenes de OCT de 4 centros diferentes: *Devers Eye Institute* (Portland), *Duke Eye Center* (Durham, NC), *Emory Eye Center* (Atlanta) y

National Eye Institute (Bethesda). Contiene 38400 imágenes de OCT procedentes de 384 escáneres volumétricos pertenecientes a 269 pacientes diagnosticados con DMAE intermedia y 115 controles sanos (Farsiu et al., 2014). Los participantes diagnosticados con DMAE intermedia debían cumplir las siguientes condiciones: edad entre 50 y 85 años, presentar DMAE intermedia con drusas grandes en los dos ojos o drusas grandes en un ojo y DMAE avanzada en el otro, no tener antecedentes de cirugía vitrorretiniana u otras enfermedades oftalmológicas que pudieran afectar a la agudeza visual en alguno de los ojos (Farsiu et al., 2014). Todos los escáneres volumétricos de OCT fueron adquiridos con los sistemas de imágenes de SD-OCT de *Bioptigen, Inc* (*Research Triangle Park, NC*) localizado en alguno de los cuatro centros (Farsiu et al., 2014). Para cada sujeto se obtuvieron volúmenes rectangulares de 0 y 90º centrados en la fóvea, con 1000 *A-scans* por cada *B-scan* y 100 *B-scans* por volumen (Farsiu et al., 2014). Evaluadores certificados valoraron la calidad del volumen. Para ello se seleccionó por defecto los volúmenes de 0º. Cualquier volumen con calidad deficiente fue remplazado por el volumen de 90º. Si ambos volúmenes eran de mala calidad se excluía el ojo de la base de datos (Farsiu et al., 2014).

Finalmente, la base de datos incluye 269 volúmenes de los 314 con DMAE intermedia y 115 de los 119 controles sanos. En este TFG se ha dividido de manera aleatoria las imágenes para formar un grupo de entrenamiento y otro de test. Se ha optado por una proporción 90:10. Esto significa que el conjunto de entrenamiento estaba compuesto por 346 volúmenes (90% de 384), mientras que se emplearon 38 volúmenes (10% de 384) para el conjunto de test. La razón de separar las imágenes en un conjunto de entrenamiento y test se debe a que el conjunto de test permite evaluar la capacidad del modelo de generalizar sobre un conjunto de datos independiente al utilizado durante el entrenamiento. Además, la selección del 10% de las imágenes para el conjunto de test es comúnmente utilizada y aceptada en la comunidad científica.

La base de datos cumple con la Declaración de Helsinki y tiene el consentimiento informado de todos los participantes. Fue registrada en *ClinicalTrials.gov* y fue aprobada por los comités de revisión institucional (*Institutional Review Boards, IRBs*) de los cuatro centros participantes.

3.3 SEGMENTACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA

Como se ha visto en el Capítulo 2, existen gran variedad de métodos para la segmentación automática de las capas de la retina. En este TFG se ha optado por utilizar un método basado en teoría de grafos para la segmentación de las capas ILM RPEDC interno y membrana de Bruch de la retina. Entre estas capas es donde mayormente se acumulan las drusas que son el primer signo de la DMAE

(Flores et al., 2021). Además, en este TFG se ha optado por utilizar un filtro gaussiano ya que es el más utilizado en la literatura para reducir el ruido granular en imágenes de OCT (Bashir Isa et al., 2018; Chiu et al., 2010). Por otra parte, se ha empleado un método basado en teoría de grafos para la segmentación de las capas porque, como se ha presentado en el capítulo 2, es el más idóneo para la base de datos que se dispone (Hesamian et al., 2019; Zanaty et al., 2016). Adicionalmente se ha introducido una etapa de balanceo de la base de datos utilizada para la clasificación para reducir el sesgo hacia la clase mayoritaria (Chawla et al., 2002). Por último, se han entrenado distintos clasificadores para escoger el óptimo para la clasificación en los grupos DMAE o sano.

3.3.1 PREPROCESADO

La primera etapa del método de segmentación automática consiste en aplicar un preprocesado a las imágenes para reducir el ruido granular (*speckle noise*) y realzar los bordes de las capas de la retina. Las imágenes de OCT se caracterizan por presentar ruido granular lo que dificulta la calidad de la segmentación por lo que se debe aplicar algún filtro que reduzca este ruido (Bashir Isa et al., 2018). Para ello se aplicó el filtro (Chiu et al., 2010). Que es un filtro gaussiano rectangular de 5×20 píxeles y de desviación típica 3 píxeles (Chiu et al., 2010). En la Figura 3.1 se muestra un ejemplo de un *B-scan* antes y después de aplicar el filtro. A continuación, se recortó la imagen con el objetivo obtener una región de interés donde se encuentran las capas de la retina y así acelerar el proceso de segmentación obteniendo un tamaño de imagen final de 300×400 píxeles (Chiu et al., 2012). Además, estas imágenes se dividieron en 5 imágenes más pequeñas (ventanas) de 300×80 píxeles para reducir aún más su tamaño y reducir el coste computacional que requiere el algoritmo Figura 3.2. Esto se hizo debido a que las matrices de adyacencia que se formaban con imágenes de 300×400 eran demasiado grandes, por lo que se optó por dividir la imagen en 5 ventanas más pequeñas no solapadas a partir de las cuales se construyeron las matrices de adyacencia.

3.3.2 ALGORITMO DE GRAFOS

El algoritmo de grafos interpreta la imagen como un grafo, donde cada píxel de la imagen se corresponde con un nodo. Los enlaces que conectan los nodos se denominan enlaces y tienen un peso asociado (Chiu et al., 2010). Un conjunto de nodos conectados se denomina ruta por la que se puede viajar a través del grafo. Para viajar a través del grafo, la ruta preferida es aquella en que la suma total de pesos sea mínima (Chiu et al., 2010).

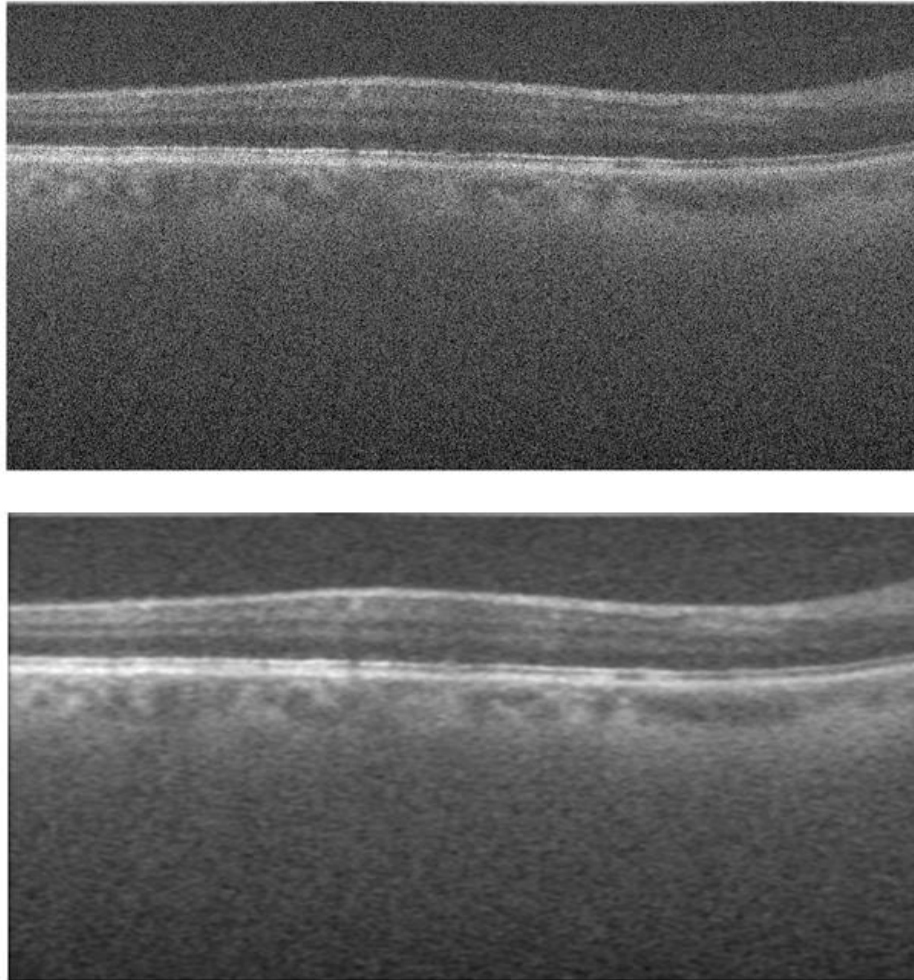


Figura 3.1 Ejemplo de un *B-scan* antes y después de aplicar el filtro gaussiano.

Los algoritmos de grafos empleados para detectar las capas de la retina en imágenes de OCT se basan en que, en estas imágenes, las rutas de peso mínimo que recorren el grafo se deberían corresponder con los bordes de las capas de la retina (Chiu et al., 2010). Para ello, es muy importante asignar de manera precisa los pesos (Chiu et al., 2010). Para elegir correctamente los pesos se ha de seleccionar una característica que defina los bordes de la retina y que sea única en su entorno (Chiu et al., 2010). De esa forma se podrá asignar un peso bajo a los bordes que tengan esa característica. En este TFG se eligió emplear el gradiente vertical para asignar los pesos de los píxels de la imagen de OCT (Chiu et al., 2010). El gradiente vertical de una imagen de OCT resalta las transiciones abruptas de intensidad que coinciden con los bordes de las capas de la retina (Chiu et al., 2010). El gradiente vertical de la imagen se calculó utilizando la función de Matlab® “*imgradientxy*”.

Como resultado del preprocesado, se disponía de imágenes de 300×400 píxels divididas en ventanas de 300×80 píxels. Se calculó el gradiente vertical de

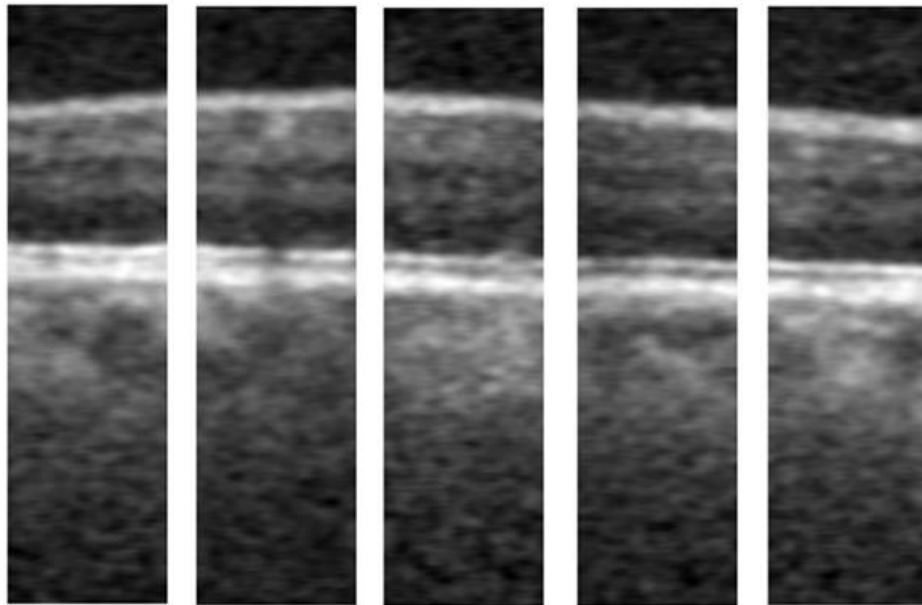
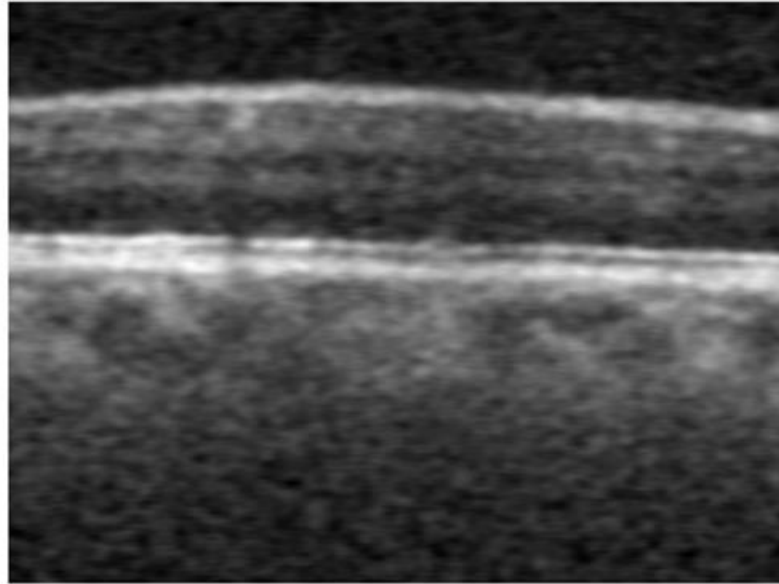


Figura 3.2 Ejemplo de un *B-scan* recortado a tamaño 300x400 y las 5 ventanas no solapadas en las que se divide.

cada ventana y se normalizó en el intervalo $[0,1]$ (Chiu et al., 2010). De esta forma, el cálculo de los pesos de las matrices queda acotado a valores positivos menores que 2 (Chiu et al., 2010). Además, para cada ventana, se parte de un nodo inicial (pixel) en la primera columna desde la izquierda. Este nodo se corresponde con el nodo final de la ventana anterior. En el caso de la primera ventana se añadió una columna de nodos con valor 1 a la izquierda. De esta manera, el algoritmo de búsqueda del camino con menor peso puede avanzar en la dirección vertical de la columna con una resistencia mínima. Bajo el mismo principio, se añadió una columna de nodos con valor 1 al final de cada ventana permitiendo así asignar el nodo final en las últimas columnas (Figura 3.3). Los pesos de los bordes se calcularon como (Chiu et al., 2010):

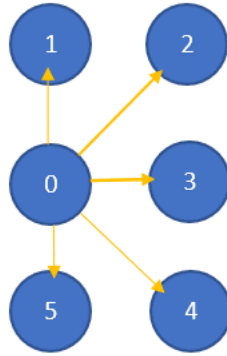


Figura 3.4 Modelo de conexión entre nodos. Siendo los círculos azules los nodos y las líneas amarillas los enlaces entre los nodos.

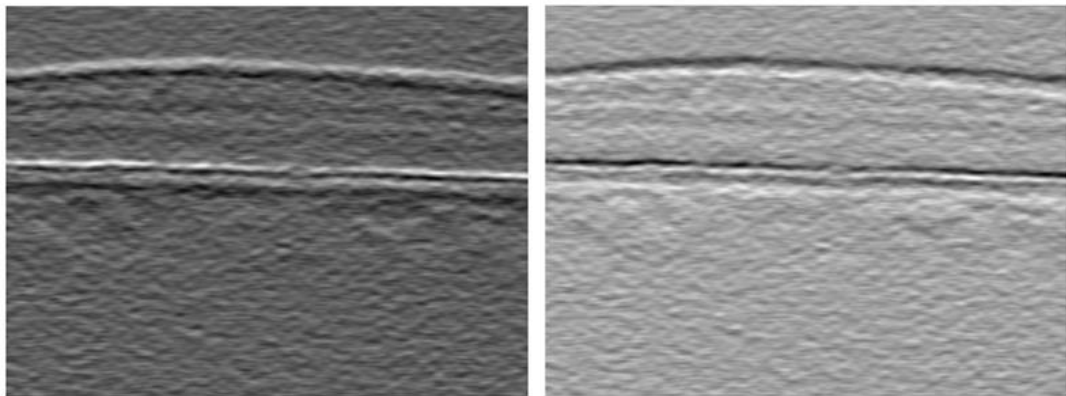


Figura 3.5 Ejemplo del gradiente vertical normalizado y su inverso de un *B-scan* centrado en la región de interés.

A continuación, se implementó el algoritmo de *Dijkstra* para encontrar el camino con menor peso que recorra las ventanas de izquierda a derecha. El algoritmo de *Dijkstra* fue desarrollado por Edsger Wybe Dijkstra en 1956 y se basa en la idea de ir explorando los nodos de un grafo en orden de camino estimado con menor peso desde el nodo de origen (Dijkstra, 2022). En cada iteración se selecciona un nuevo nodo con el camino con menor peso estimado y se actualizan los pesos de los caminos vecinos si se encuentra un camino con menor peso a través de este nuevo nodo (Dijkstra, 2022). El algoritmo comienza estableciendo el nodo inicial y asignándole un coste 0. Luego se evalúan los nodos adyacentes al nodo actual y se actualiza el coste si se encuentra un camino más corto a través del nodo actual (Dijkstra, 2022). Esto se repite iterativamente, seleccionando siempre el nodo con el costo más bajo hasta que se hayan evaluado todos los nodos. Durante el proceso se registra el coste y los nodos seleccionados en el camino más corto. Esto permite reconstruir el camino óptimo desde el nodo inicial hasta cualquier nodo (Dijkstra, 2022).

Para la primera ventana, a la función de *Dijkstra* se le introdujo la matriz de adyacencia correspondiente a la primera ventana con los pesos calculados con el gradiente vertical normalizado, el nodo 1 como nodo de inicio y el nodo 24600 (300×82) como nodo de destino (Chiu et al., 2010). Estos nodos de inicio y de destino pertenecen a las columnas que se añadieron a la ventana 1 como se indica en la figura 3.3. Los nodos que pertenecían a estas columnas se eliminaron del camino óptimo final ya que no pertenecen a la imagen (Chiu et al., 2010). Finalmente, *Dijkstra* devuelve una lista con los nodos pertenecientes al camino con menor peso que recorre la ventana de izquierda a derecha. El último nodo de esta lista se utilizó como nodo inicial en la función de *Dijkstra* para la siguiente ventana, y el nodo 24300 (300×81) como nodo de destino para esa siguiente ventana. Las listas de las 5 ventanas se combinaron en una lista final que se corresponde con la segmentación de una capa de la retina de un *B-scan*, en este caso la ILM. Este proceso se repitió utilizando la matriz de adyacencia con los gradientes inversos, obteniendo la segmentación de la membrana de Bruch (Chiu et al., 2010). Para obtener la segmentación del RPEDC interno, se aplicó la función de *Dijkstra* sobre una modificación de la primera matriz de adyacencia para que no se seleccionaran de nuevo los mismos nodos. Esto se hizo cambiando el gradiente vertical de los píxeles seleccionados por *Dijkstra* en la primera matriz por un valor de 0.1. De esta forma, el peso de ese camino aumentó y se adquirió el segundo camino con menor peso que se correspondía con la segmentación del RPEDC interno. De cada volumen se obtuvo la segmentación de 5 *B-scans* correspondientes al *B-scan* centrado en la fovea y los situados a 5 y 10 *B-scans* de distancia con respecto al centrado en la fovea. Estos *B-scans* son los más representativos y con ellos es posible evaluar el rendimiento de la segmentación ahorrando el recursos y tiempo que se necesitarían para calcular la segmentación del resto de *B-scans* (Chiu et al., 2012).

3.4 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS

Una vez obtenida la segmentación de las capas ILM, RPEDC interno y membrana de Bruch, se calculó el grosor entre dichas capas. Entre estas capas se acumulan las drusas por lo que el grosor de estas capas se encuentra alterado en personas con DMAE (Thomas et al., 2021). El grosor se calcula restando los píxeles seleccionados en la segmentación de una de las capas menos los seleccionados en la segmentación otra (Chiu et al., 2012). El grosor entre la ILM y el RPEDC interno se denomina retina neurosensorial (*Neurosensory Retinal*, NSR) (Chiu et al., 2012). El grosor entre la ILM y la membrana de Bruch se corresponde con la TR (Chiu et al., 2012). Por último, el grosor entre el RPEDC interno y la membrana de Bruch se denomina RPEDC (Chiu et al., 2012). A partir de estos valores de grosor obtenidos, se hizo la comparación con los valores de grosor obtenidos por la segmentación manual contenida en la base de datos

(Chiu et al., 2012). Además, el grosor medio y desviación típica de cada capa se introdujo como un vector de características al clasificador automático de la DMAE (Farsiu et al., 2014).

3.5 SYNTHETIC MINORITY OVERSAMPLING TECHNIQUE

Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE) es una técnica de sobremuestreo que se utiliza para abordar el problema de desbalanceo de clases de una base de datos (Chawla et al., 2002). Una base de datos se dice que está desbalanceada cuando existe una gran disparidad en la distribución de clases dentro de la base de datos, es decir, existe una clase representada por un número mucho menor de muestras en comparación con el resto de las clases (Longadge et al., 2013). Esto representa un problema para el desarrollo de modelos de aprendizaje automático, ya que existe un sesgo hacia las clases más representadas lo que dificulta el aprendizaje de patrones de la clase minoritaria (Longadge et al., 2013). SMOTE soluciona este problema generando muestras sintéticas de datos de la clase minoritaria (Chawla et al., 2003).

En este TFG se utilizó SMOTE para balancear la base de datos empleada para el entrenamiento del clasificador automático de la DMAE. Esta base de datos está formada por 115 escáneres volumétricos de OCT pertenecientes a un grupo control y 269 pertenecientes al grupo con DMAE, como se indica en el apartado 3.2. De los 384 volúmenes, 346 se utilizaron para el entrenamiento, de los cuales 242 pertenecían al grupo con DMAE y 104 al grupo control. Esta selección de volúmenes para el conjunto de entrenamiento y de test se hizo de manera aleatoria preservando la proporción de volúmenes controles y con DMAE de la base de datos original. A continuación, se aplicó SMOTE para generar muestras de la clase minoritaria. Para ello, SMOTE calcula los k vecinos más cercanos para una muestra de la clase minoritaria y selecciona aleatoriamente uno de ellos. Después crea una muestra sintética, X_n , combinando el vecino seleccionado, X_k , y la muestra original, x , de la siguiente forma (Chawla et al., 2002):

$$X_n = (X_k - x) \cdot r + x \quad (3.2)$$

Donde r es un número aleatorio comprendido entre 0 y 1. En este TFG, SMOTE calculó los 5 vecinos más cercanos de cada muestra y generó muestras sintéticas hasta que se obtuvieron el mismo número de muestras de grupo control que del grupo con DMAE, obteniendo finalmente 484 muestras para el entrenamiento del clasificador, 242 pertenecientes al grupo control y 242 al grupo con DMAE.

3.6 DETECCIÓN DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE DMAE

En el Capítulo 2 se presentaron algunos métodos dedicados a la clasificación automática de la DMAE. El objetivo de estos métodos de clasificación es asignar correctamente las muestras en las diferentes clases, ya sea en el grupo de controles sanos o en el de pacientes con DMAE (Farsiu et al., 2014). Esto se logra utilizando características extraídas de la segmentación de las capas de la retina (Farsiu et al., 2014). Estos clasificadores emplean técnicas de aprendizaje supervisado de *Machine Learning* para aprender patrones a partir de un conjunto de datos de entrenamiento y realizar predicciones sobre un conjunto de test (Baştanlar et al., 2014).

En este TFG se entrenaron distintos clasificadores empleando la aplicación *Classification Learner* de Matlab® y se compararon sus prestaciones para la separación automática entre pacientes con DMAE y pacientes sanos. Como entrada a estos clasificadores se utilizaron los vectores de características extraídas sobre las imágenes del conjunto de entrenamiento. Como se explicó en el apartado 3.4, estas características son el grosor medio y desviación típica de la TR, RPEDC y NSR en cada uno de los 5 *B-scans* que se seleccionaron para cada volumen del conjunto de entrenamiento. Por lo tanto, se obtienen 30 características por cada sujeto. Se probaron los siguientes clasificadores: Redes neuronales (*Neural Network*) de tipo perceptrón multicapa (*Multilayer Perceptron*, MLP), *Ensemble* y SVM. Estos clasificadores fueron elegidos por su versatilidad y flexibilidad para adaptarse a diferentes problemas. Además, son efectivos en problemas de clasificación no lineales y en conjuntos de datos de alta dimensionalidad (Dietterich, 2000; Gurney, 1997; Patle et al., 2013).

3.6.1 REDES NEURONALES

La red neuronal utilizada es de tipo MLP. Se trata de un clasificador formado por varias capas interconectadas de unidades básicas de procesamiento denominadas neuronas. Las neuronas están inspiradas en el concepto de funcionamiento de las neuronas biológicas y realizan operaciones matemáticas en los datos de entrada para generar una salida (Gurney, 1997). La estructura básica de una red neuronal (Figura 3.6) contiene una capa de entrada que recibe las características de los datos. A esa capa de entrada le siguen una o varias capas ocultas formadas por múltiples neuronas, cada una de ellas conectada a las neuronas de la capa anterior. Por último, la capa de salida produce la predicción de la clase correspondiente a cada entrada (Gurney, 1997). Cada neurona recibe

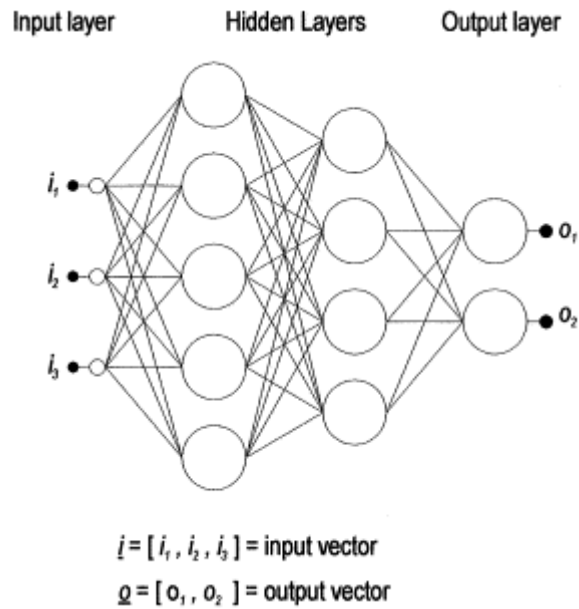


Figura 3.6 Arquitectura Básica de una *Reural Neuronal* (Gardner et al., 1998).

múltiples entradas provenientes de las salidas de otras neuronas. Estas entradas tienen asociado un peso que determina la importancia relativa de cada conexión. A continuación, la neurona calcula la suma ponderada de las entradas y la introduce en una función de activación no lineal. La función de activación determina si la neurona se activa o no y produce una salida (Macukow, 2016).

En este TFG se entrenaron varias *redes neuronales* con distinto tamaño y número de capas ocultas y con función de activación *ReLU (Rectified Linear Unit)* que se define como (Szandała, 2021):

$$f(x) = \max(0, x) \tag{3.3}$$

Esta función toma el valor de la entrada x si es positivo y 0 si es negativo.

3.6.2 ENSEMBLE

Los clasificadores *ensemble* combinan múltiples clasificadores individuales para mejorar el rendimiento general del modelo. El objetivo principal de la combinación de clasificadores es utilizar varios clasificadores diferentes para reducir el sesgo y varianza (Dietterich, 2000). Cada clasificador individual tiene ventajas y debilidades, por lo que, con la combinación de clasificadores, suele obtenerse un resultado más robusto (Dietterich, 2000). Se pueden ajustar varios hiperparámetros para optimizar el rendimiento de la combinación de

clasificadores: número de clasificadores individuales, tipo de clasificadores individuales, modelo base e hiperparámetros que dependen del modelo base, etc (Choose Classifier Options. Mathworks [internet]. [Consultado 14 Julio 2023]. Disponible en: <https://es.mathworks.com/help/stats/choose-a-classifier.html>).

En este TFG se entrenó *Optimizable Ensemble* que utiliza la optimización bayesiana para ajustar los hiperparámetros del *Ensemble* (Lévesque et al., 2016). Este método sigue los siguientes pasos para encontrar la combinación óptima de hiperparámetros (Lévesque et al., 2016):

- Definición del espacio de búsqueda con los posibles valores a optimizar del método *Ensemble*.
- Construcción de un modelo probabilístico basado en el teorema de Bayes para representar la relación entre los hiperparámetros y una función objetivo.
- Selección de una función objetivo para evaluar el rendimiento del Ensemble con una configuración específica de hiperparámetros. Esta función puede ser la precisión o el área bajo la curva ROC, entre otras.
- Evaluación inicial con un conjunto de hiperparámetros seleccionados aleatoriamente.
- Búsqueda de la combinación óptima de hiperparámetros mediante la exploración en el modelo probabilístico seleccionando nuevos conjuntos de hiperparámetros con alta probabilidad de mejorar la función objetivo.
- Actualización del modelo probabilístico después de cada evaluación.
- Iteración de los pasos anteriores hasta que converge en una solución con los hiperparámetros óptimos.

Entre los posibles valores del método base del ensemble se encontraban Adaboost, RUSboost, LogitBoost, Gentleboost y Bag. El método base que seleccionó el optimizador Bayesiano como óptimo fue Adaboost. Este método se basa en entrenar clasificadores individuales débiles y combinar sus resultados, asignado un peso a cada clasificador en función de su rendimiento en el entrenamiento. Después, se combina el resultado con una votación ponderada donde los clasificadores con más peso tienen mayor influencia en la decisión final (Dietterich, 2000). Entre los tipos de clasificadores individuales que se podían seleccionar se encontraban árboles de decisión, regresión logística y SVM. Empleando la optimización bayesiana se seleccionaron los árboles de decisión como clasificador base. Se varió el número de clasificadores entre 10 y 500. Durante el entrenamiento, el optimizador bayesiano seleccionó 94 árboles de decisión para formar la combinación de clasificadores, cada uno dividido en 8 ramas. Además, fue necesario ajustar la tasa de aprendizaje durante el

entrenamiento. Este parámetro se varió en el intervalo [0.001,1], seleccionándose un valor de 0.92792 durante el entrenamiento.

3.6.3 SVM

Los SVM son un tipo de aprendizaje supervisado cuyo principal objetivo es encontrar el hiperplano óptimo que maximice el margen de separación entre las clases (Patle et al., 2013). El hiperplano está definido por un conjunto por un conjunto de vectores de soporte que son las muestras más cercanas al hiperplano de separación (Patle et al., 2013). La clave de los SVM radica en la utilización de funciones kernel, que transforman los datos originales en un espacio de características de mayor dimensión (Wang et al., 2009). Estas funciones *kernel* pueden ser funciones lineales, polinómicas, gaussianas o sigmoides. La función *kernel* calcula las similitudes entre pares de datos (Wang et al., 2009). El hiperplano óptimo se ajusta para maximizar la distancia con los vectores de soporte denominada margen, lo que logra una mejor separación entre clases (Patle et al., 2013).

Para este TFG se utilizó una función *kernel* gaussiana para la transformación de los datos (Yaohua Tang et al., 2009).

$$K(x, y) = \exp\left(\frac{-\|x - y\|^2}{2 \cdot \sigma^2}\right) \quad (3.4)$$

Siendo $K(x,y)$ la similitud entre 2 vectores de características originales x e y , $\|x - y\|$ es la distancia entre los vectores de características y σ controla la amplitud de la función gaussiana. Se eligió la función *kernel* gaussiana por su capacidad de modelado no lineal, su flexibilidad en la frontera de decisión y su capacidad de converger a una representación lineal (Yaohua Tang et al., 2009).

3.6.4 FASE DE ENTRENAMIENTO, VALIDACIÓN Y TEST

El entrenamiento de los clasificadores desarrollados en este apartado 3.6 se realizó con un conjunto de entrenamiento perteneciente a la base de datos descrita en el apartado 3.2.2. Esta base de datos consta de 384 escáneres volumétricos pertenecientes a 269 pacientes diagnosticados con DMAE y 115 controles sanos. La base de datos se dividió de manera aleatoria para formar un grupo de entrenamiento y otro de test con una proporción 90:10. Esto significa que el conjunto de entrenamiento estaba compuesto por 346 volúmenes (90%

de 384), mientras que se emplearon 38 volúmenes (10% de 384) para el conjunto de test. De los 346 volúmenes utilizados para el entrenamiento 242 pertenecían al grupo con DMAE y 104 al grupo control. Para balancear las clases se aplicó SMOTE obteniendo finalmente 484 volúmenes para el entrenamiento. La validación de los modelos de clasificación automática se hizo mediante la técnica validación cruzada. Esta técnica consiste en dividir el conjunto de datos de entrenamiento en k subconjuntos llamados *folds*. El modelo selecciona un *fold* como conjunto de validación y el resto de *folds* se utilizan como conjunto de entrenamiento. El modelo se entrena con los *folds* de entrenamiento y se evalúa sobre el *fold* de validación. Este proceso se repite k veces seleccionando un nuevo *fold* en cada iteración. Al finalizar las k iteraciones, se obtiene el promedio de las métricas de evaluación del modelo (Stone, 1974). Para este TFG se dividió el conjunto de entrenamiento en 5 *folds*.

Por otra parte, el conjunto de test está formado por 38 volúmenes restantes de los 384 volúmenes que no han sido utilizados durante la fase de entrenamiento y validación. Este conjunto de test se introdujo únicamente al clasificador que mejores resultados obtuvo durante la fase de entrenamiento y clasificación. De esta forma se evalúa la capacidad de generalización que tiene el método de clasificación automática de la DMAE seleccionado.

CAPÍTULO 4 RESULTADOS

4.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen las métricas empleadas para la evaluación de los resultados y se presentan los principales resultados obtenidos en la segmentación automática de las capas de la retina, así como los resultados obtenidos en la clasificación automática de la DMAE.

4.2 MODO DE EVALUACIÓN

En el capítulo 2 se mencionaron las diferentes métricas de evaluación utilizadas por los diferentes métodos de segmentación automática de las capas de la retina. La métrica que se utilizó para evaluar la calidad de la segmentación en este TFG fue el error absoluto medio con respecto a la segmentación manual realizada por expertos. Por otro lado, las métricas que se utilizaron para evaluar métodos de clasificación automática de la DMAE tanto para la fase de entrenamiento como para la fase de test fueron área bajo la curva ROC, la precisión o *accuracy*, la sensibilidad, la especificidad y la matriz de confusión.

En este TFG se utilizó el error absoluto medio para evaluar los resultados de la segmentación automática frente a la manual. El error absoluto medio captura mejor las diferencias individuales que otras métricas que se ven más influenciadas por la superposición global de la segmentación (Chai et al., 2014). También cabe destacar que la mayoría de los estudios presentados en el capítulo 2 tienen únicamente como métrica de rendimiento del método el error absoluto medio. Por otro lado, para evaluar el rendimiento de la clasificación automática de la DMAE se utilizó el área bajo la curva ROC, la precisión del modelo, la sensibilidad y la especificidad. De esta manera, se puede hacer una comparación de los resultados obtenidos con todos los estudios de clasificación automática de la DMAE presentados en el capítulo 2. Adicionalmente se presentarán también la matriz de confusión de los resultados ya que permite visualizar los errores específicos obtenidos para cada clase y ofrecer una perspectiva más completa del rendimiento del clasificador (Deng et al., 2016).

4.2.1 ERROR ABSOLUTO MEDIO

El error absoluto medio (*Mean Absolute Error*, MAE) es una métrica ampliamente utilizada para cuantificar la diferencia promedio entre un conjunto de valores predichos y los valores reales correspondientes. Esta métrica proporciona una indicación de la precisión del modelo al calcular la magnitud promedio de los errores cometidos en las predicciones (Chai et al., 2014). En el contexto de la segmentación, se utiliza para medir la diferencia promedio entre la segmentación obtenida por el método de segmentación automática y la segmentación manual realizada por expertos. La fórmula para calcular el error absoluto medio es la siguiente (Hodson, 2022):

$$MAE = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N |y_i - \hat{y}_i| \quad (4.1)$$

Donde N es el número total de muestras y es el valor correspondiente a la segmentación automática e \hat{y} es el valor correspondiente a la segmentación manual. En resumen, para calcular el MAE se toman las diferencias en valor absoluto de cada punto de la segmentación automática con el punto correspondiente de la segmentación manual, se suman todas estas diferencias y se divide por el número total de puntos de la segmentación. Un MAE bajo significa que la segmentación automática se asemeja en gran medida a la segmentación manual de referencia. Por otro lado, un MAE alto indica que existe una discrepancia promedio significativa entre las segmentación automática y manual (Chai et al., 2014). Los valores de MAE que se obtienen tras aplicar la fórmula 4.1 se expresa en píxeles. Sin embargo, en la literatura se expresa en μm . Para convertir el valor de MAE en μm se multiplica el valor de MAE en píxeles por el valor de la resolución axial expresado en la tabla 3.1.

4.2.2 CURVA ROC

La curva ROC es una herramienta visual que permite evaluar el rendimiento de un modelo representando la sensibilidad frente a la especificidad. La sensibilidad mide la capacidad del modelo de identificar correctamente las instancias que pertenecen a la clase positiva, es decir, la proporción de verdaderos positivos respecto al total de instancias de la clase positiva (Fawcett, 2006). Por otro lado, la especificidad mide la capacidad del modelo de identificar correctamente las instancias que pertenecen a la clase negativa, es decir, la proporción de verdaderos negativos respecto al total de instancias de la clase

negativa (Fawcett, 2006). Estos parámetros se expresan de la siguiente forma (Fawcett, 2006):

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.2)$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.3)$$

siendo VP el número de verdaderos positivos, FN el número de falsos negativos, VN el número de verdaderos negativos y FP el número de falsos positivos.

A partir de la curva ROC se puede calcular el AUC, que representa la capacidad discriminatoria del modelo (Fawcett, 2006). El valor de AUC está acotado entre 0 y 1. Un valor de 0.5 indica que el modelo no tiene capacidad de discriminar entre las clases y que el clasificador no es mejor que realizar clasificaciones de manera aleatoria. Es decir, no existe una relación entre las predicciones del modelo y las clases reales (Fawcett, 2006). Por otro lado, un valor próximo a 1 indica un excelente rendimiento del modelo en la clasificación de las clases positivas y negativas. Cuanto más próximo a 1, mejor será la capacidad del modelo de distinguir entre las clases (Fawcett, 2006).

4.2.3 PRECISIÓN

La precisión del modelo es una métrica sencilla y fácil de interpretar para evaluar el rendimiento de un modelo. Se define como la proporción de predicciones correctas realizadas por el modelo con respecto del total de las predicciones realizadas. La fórmula para calcular la precisión es la siguiente (Hossin et al., 2015):

$$\text{Precisión} = \frac{VP+VN}{VP+VN+FP+FN} \quad (4.4)$$

Se representa como un valor entre 0 y 1 o como porcentaje entre 0% y 100%. Una precisión del 100% indica que todas las predicciones realizadas por el modelo son correctas mientras que una precisión del 0% indica que todas las predicciones son incorrectas (Hossin et al., 2015).

4.2.4 MATRIZ DE CONFUSIÓN

Una matriz de confusión herramienta comúnmente utilizada para evaluar el rendimiento de un modelo que proporciona información sobre las predicciones realizadas por el modelo en comparación con las clases reales. Tiene una estructura cuadrada donde las filas representan las clases reales y las columnas las clases predichas por el modelo (Deng et al., 2016). La matriz de confusión organiza las predicciones en cuatro categorías: Verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos (Deng et al., 2016).

La matriz de confusión es una herramienta útil para evaluar la calidad de las predicciones ya que proporciona información sobre los aciertos y errores en cada clase ofreciendo una comprensión más completa del modelo (Deng et al., 2016) (Figura 4.1).

4.3 RESULTADOS DE LA DETECCIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA

Se evaluó la calidad de la segmentación automática de las capas de la retina ILM, RPEDC interno y membrana de Bruch en un total de 20 volúmenes pertenecientes a los 20 pacientes de la base de datos explicada en el apartado 3.2.1. De cada volumen se seleccionó 5 *B-scans* correspondientes al *B-scan* centrado en la fovea y los situados a 5 y 10 *B-scans* de distancia con respecto al de la fovea como se indica en el apartado 3.3. Para evaluar la calidad de la segmentación automática del método se calculó el MAE con respecto a la segmentación manual realizada por expertos certificados por DARSÍ. En la Tabla 4.1 se muestra el MAE obtenido para la TR, RPEDC y NSR en cada uno de los

		Predicted			
		A_1	...	A_j ...	A_n
Actual	A_1	N_{11}		N_{1j}	N_{1n}
	⋮			⋮	
	A_i	N_{i1}	...	N_{ij} ...	N_{in}
	⋮			⋮	
	A_n	N_{n1}		N_{nj}	N_{nn}

Figura 4.1 Ejemplo de la arquitectura básica de una matriz de confusión (Deng et al., 2016).

cuatro grupos en los que estaba dividida la base de datos (apartado 3.2). En la figura 4.2 se muestra un ejemplo visual de la segmentación lograda por el método desarrollado.

Volúmenes		MAE
Grupo 1	TR	$11.9 \pm 8.6 \mu\text{m}$
	RPEDC	$32.1 \pm 10.7 \mu\text{m}$
	NSR	$27.7 \pm 8.2 \mu\text{m}$
Grupo 2	TR	$7.2 \pm 5.4 \mu\text{m}$
	RPEDC	$22.9 \pm 11.0 \mu\text{m}$
	NSR	$19.9 \pm 9.2 \mu\text{m}$
Grupo 3	TR	$20.1 \pm 8.5 \mu\text{m}$
	RPEDC	$31.3 \pm 13.0 \mu\text{m}$
	NSR	$14.8 \pm 8.7 \mu\text{m}$
Grupo 4	TR	$19.1 \pm 7.9 \mu\text{m}$
	RPEDC	$28.2 \pm 11.2 \mu\text{m}$
	NSR	$11.9 \pm 7.4 \mu\text{m}$
TOTAL	TR	$14.4 \pm 7.6 \mu\text{m}$
	RPEDC	$28.7 \pm 11.5 \mu\text{m}$
	NSR	$18.8 \pm 8.5 \mu\text{m}$

Tabla 4.1 MAE del grosor de las capas TR RPEDC y NSR entre la segmentación manual realizada por expertos y la segmentación automática para cada uno de los grupos y el MAE del grosor total.

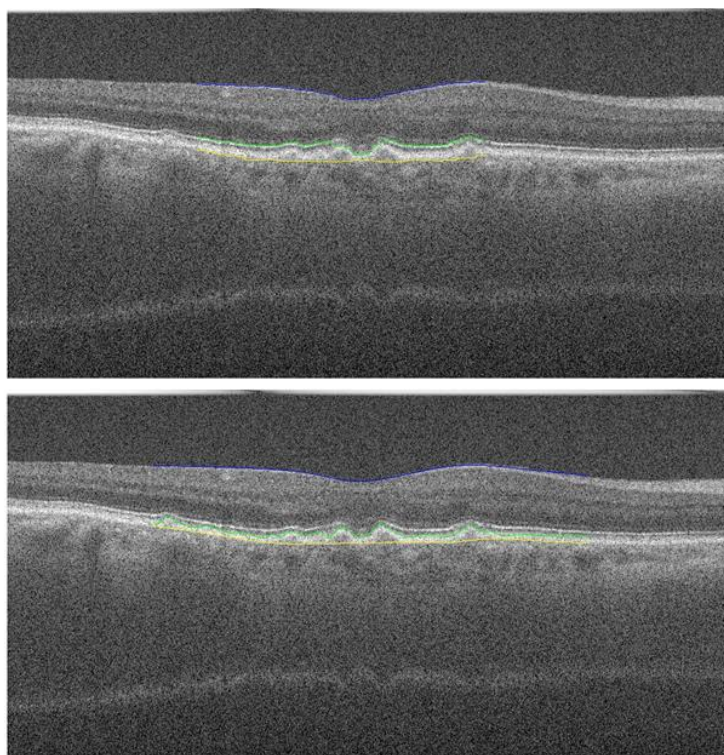


Figura 4.2 Ejemplo de segmentación del método automático y segmentación manual. Arriba se muestra la segmentación automática mientras que abajo la manual.

4.4 RESULTADOS CLASIFICACIÓN DE LA DMAE

4.4.1 CONJUNTO DE ENTRENAMIENTO, VALIDACIÓN Y TEST

La base de datos de imágenes de OCT utilizada para la clasificación automática de la DMAE se dividió en dos subconjuntos: entrenamiento y test. El conjunto de entrenamiento se utilizó para aprender patrones de las características de segmentación obtenidas para esas imágenes. Se aplicó validación cruzada con 5 repeticiones para evaluar el rendimiento del modelo y evitar el sobreentrenamiento. Por último, el conjunto de test se utilizó para obtener una evaluación final del rendimiento y capacidad de generalización del modelo.

Para cada escáner volumétrico de OCT se obtuvo la segmentación automática de la ILM, RPEDC interno y membrana de Bruch de 5 *B-scans* seleccionados como se indica en el apartado 3.3. A partir de la segmentación automática se obtuvo el grosor medio y desviación típica del grosor de las capas TR, RPEDC y NSR. Así, se obtuvieron 30 características por cada volumen. Los escáneres volumétricos de OCT se dividieron de manera aleatoria en una proporción 90:10 para el conjunto entrenamiento y test, respectivamente. Además, se aplicó SMOTE sobre el conjunto de entrenamiento para balancear las clases. Estos datos se muestran en la Tabla 4.2.

4.4.2 FASE DE ENTRENAMIENTO

El propósito de la etapa de entrenamiento ha sido identificar el clasificador de *Machine Learning* que logra mejores resultados para diferenciar entre pacientes con y sin DMAE. Se entrenaron diferentes *Redes Neuronales*, *SVM* y un

Conjunto de muestras	Número de muestras
Conjunto de entrenamiento	484
Conjunto de test	38
Total	522

Tabla 4.2 Separación de las muestras para la clasificación de la DMAE en conjunto de entrenamiento y test.

Optimizable Ensemble y se compararon sus resultados según su precisión, AUC, sensibilidad y especificidad con Validación cruzada. Una vez determinado el clasificador óptimo se obtuvieron la curva ROC y matriz de confusión del modelo escogido. Los resultados de precisión, AUC, sensibilidad y especificidad para todos los clasificadores entrenados se muestran en la Tabla 4.3.

En la Tabla 4.3 se puede observar que el clasificador *Optimizable Ensemble* presenta los mejores resultados en las métricas evaluadas por lo que se consideró que esta es la arquitectura óptima para este problema de clasificación. La curva ROC y la matriz de confusión del *Optimizable Ensemble* para el entrenamiento puede verse en las Figuras 4.3 y 4.4.

Clasificador	Hiperparámetros	Precisión	AUC	Especi- ficidad	Sensibi- lidad
<i>Optimizable Ensemble</i>	<i>AdaBoost</i> , 94 <i>Decision Tree</i> de 8 ramas y 0.927 de <i>learning rate</i>	93.2%	0.9804	95.0%	91.3%
<i>Wide Neural Network</i>	1 capa oculta de 100 neuronas, activación ReLU	92.8%	0.9609	95.4%	90.0%
<i>Narrow Neural Network</i>	1 capa oculta de 10 neuronas, activación ReLU	91.5%	0.9445	93.8%	89.3%
<i>Medium Neural Network</i>	1 capa oculta de 25 neuronas, activación ReLU	91.5%	0.9476	95.8%	87.2%
<i>Bilayered Neural Network</i>	2 capas ocultas de 10 neuronas, activación ReLU	90.7%	0.9188	95.4%	86.0%
<i>Trilayered Neural Network</i>	3 capas ocultas de 10 neuronas, activación ReLU	90.7%	0.9296	93.8%	87.6%
<i>SVM Kernel</i>	SVM con función <i>kernel</i> gaussiana	87.0%	0.9175	86.3%	87.6%

Tabla 4.3 Resultados sobre de los clasificadores sobre *Validación Cruzada* para la clasificación de la DMAE.

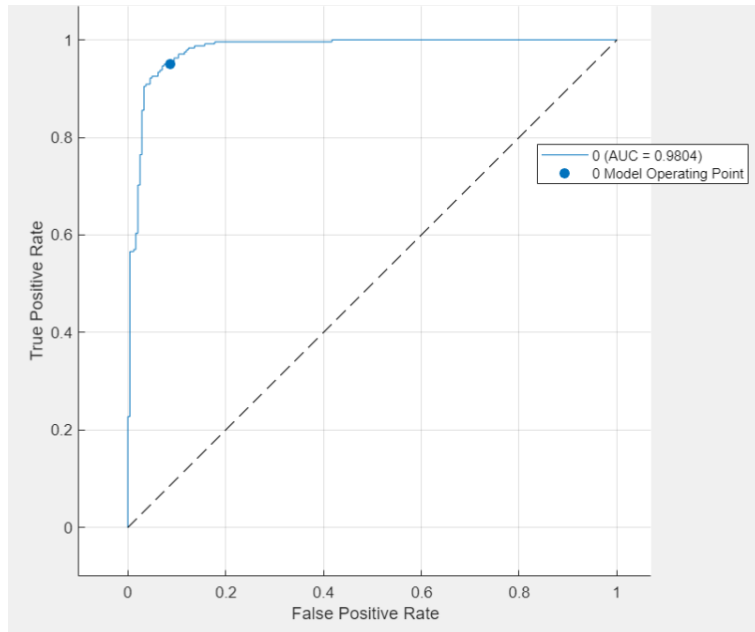


Figura 4.3 Curva ROC del clasificador *Optimizable Ensemble* sobre *Validación Cruzada*.

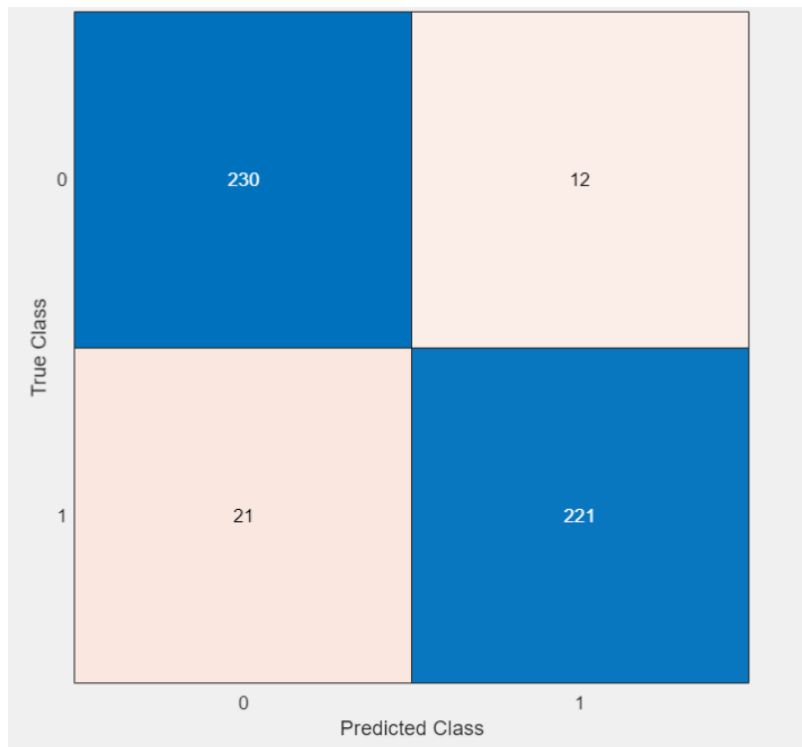


Figura 4.4 Matriz de confusión del clasificador *Optimizable Ensemble* sobre *Validación Cruzada*.

4.4.3 FASE DE TEST

En la fase de test se aplica el clasificador óptimo obtenido en la fase de entrenamiento sobre el conjunto de test. De esta manera se comprueba la capacidad de generalización y rendimiento del algoritmo sobre un conjunto de datos distinto al conjunto utilizado en el entrenamiento del clasificador. En la Tabla 4.4 se muestran los resultados de la precisión, AUC sensibilidad y especificidad del modelo sobre el conjunto de test. Asimismo, en las Figuras 4.5 y 4.6 se muestran la curva ROC y la matriz de confusión.

Clasificador	Precisión	AUC	Especificidad	Sensibilidad
<i>Optimizable Ensemble</i>	89.5%	0.9697	81.1%	92.6%

Tabla 4.4 Resultados de *Optimizable Ensemble* sobre el conjunto de test.

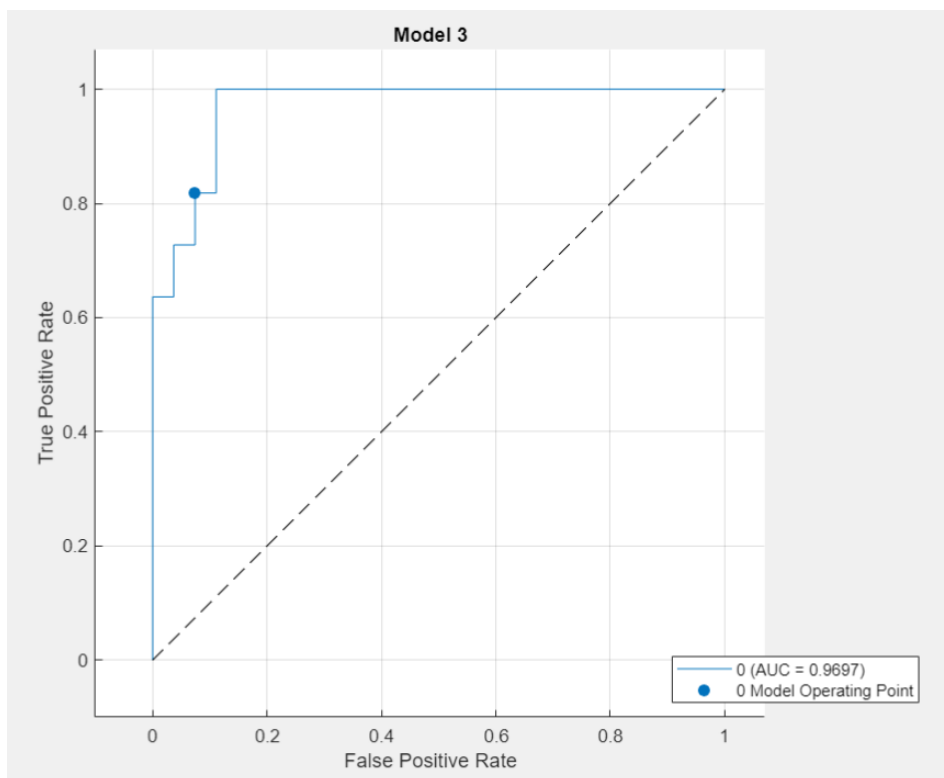


Figura 4.5 Curva ROC del clasificador *Optimizable Ensemble* sobre el conjunto de test.

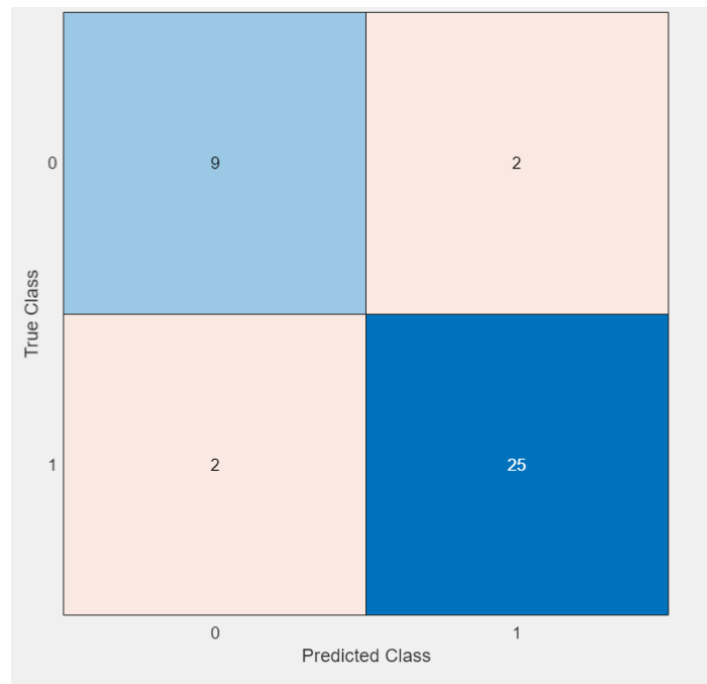


Figura 4.6 Matriz de confusión del clasificador *Optimizable Ensemble* sobre conjunto de test.

CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN

5.1 INTRODUCCIÓN

Los resultados obtenidos del método de segmentación automática permiten proponer un método de diagnóstico automático de la DMAE a partir de un clasificador *Optimizable Ensemble*. Estos métodos han sido desarrollados y evaluados en una amplia variedad de *B-scans* de OCT de bases de datos públicas.

En este capítulo se presenta una valoración de los resultados obtenidos, tanto con el método de segmentación de las capas de la retina como del método de clasificación de la presencia o ausencia de DMAE. Se discutirán los resultados obtenidos y se compararán con los resultados obtenidos en estudios previos para evaluar la utilidad de la metodología propuesta.

5.2 DETECCIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA

Para evaluar la precisión de la segmentación automática, se calculó el MAE con respecto a la segmentación manual realizada por expertos para las capas TR, RPEDC y NSR sobre un total de 5 *B-scans* por sujeto. La evaluación se llevó a cabo en un total de 20 sujetos divididos en 4 grupos según los criterios de la Tabla 3.3. El MAE es la diferencia en valor absoluto promedio entre los puntos obtenidos del método de segmentación automática frente a los puntos marcados manualmente por un experto.

Primeramente, se puede hacer un análisis por capas. En la Tabla 4.1 se puede observar que la capa TR es la que mejor se detecta, puesto que el valor del MAE obtenido es de 14.4 μm . Por otro lado, el RPEDC es la capa en la que hay mayores errores de segmentación, con lo que se alcanza un MAE de 28.7 μm . Al analizar los resultados obtenidos, se puede observar que se ha cometido un error promedio mayor al segmentar el RPEDC interno en comparación con la ILM y la membrana de Bruch. Esto se ve reflejado en que el MAE de la RPEDC y NSR, que dependen de la segmentación del RPEDC interno, es mayor que el MAE de la TR, que no depende del RPEDC interno.

Asimismo, se pueden analizar los resultados obtenidos en los distintos grupos de severidad/calidad en los que se ha dividido las bases de datos. Los valores más bajos de MAE se obtienen para el grupo 2, con un promedio de 7.2 μm para la TR, 22.9 μm para el RPEDC y 19.9 μm para la NSR. Al grupo 2 le siguen el grupo 4, el grupo 3 y por último el grupo 1, donde se encuentran los mayores valores de MAE, siendo estos 11.9 para la TR, 32.1 para el RPEDC y 27.7 para la NSR. Esto nos indica que el método tiene un mayor rendimiento para imágenes de mala calidad, ya que son los pertenecientes a los Grupos 2 y 4. Estos resultados son un poco sorprendentes, ya que las imágenes de buena calidad a priori deberían resultar más sencillas de segmentar por el método propuesto y debería obtenerse un MAE menor. Esto podría deberse a que, en las imágenes de buena calidad, la segmentación manual es más precisa y esto haga que cualquier diferencia con la segmentación automática sea más notable. En las figuras 5.1-5.4 se muestran ejemplos de segmentación de las 3 capas para cada uno de los grupos de la base de datos.

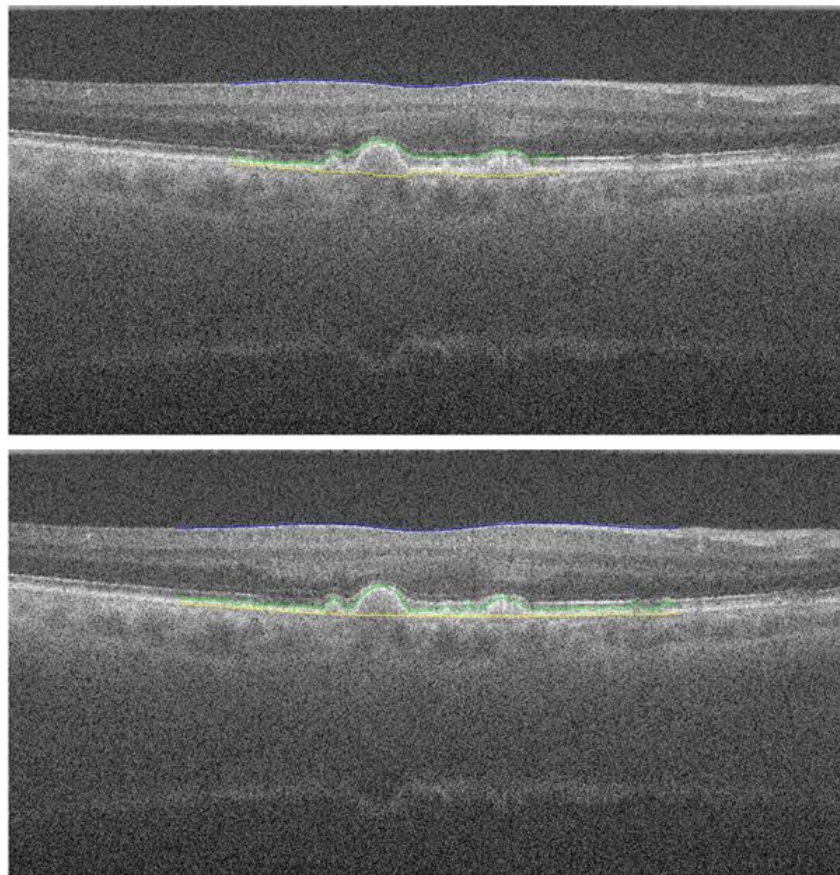


Figura 5.1 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un *B-scan* perteneciente al grupo 1.

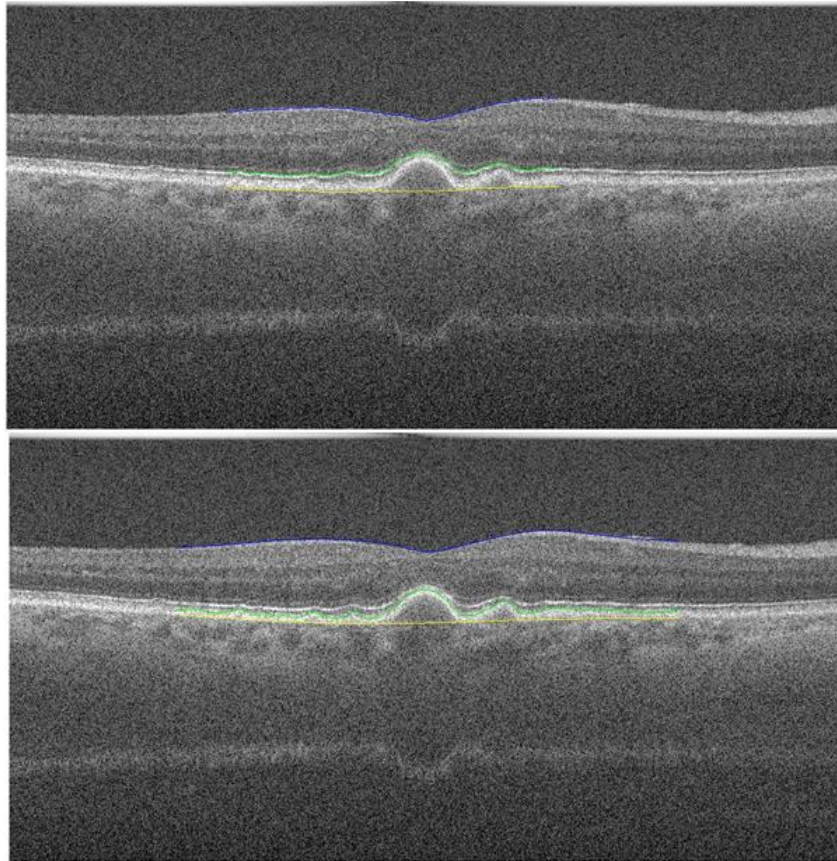


Figura 5.2 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un *B-scan* perteneciente al grupo 2.

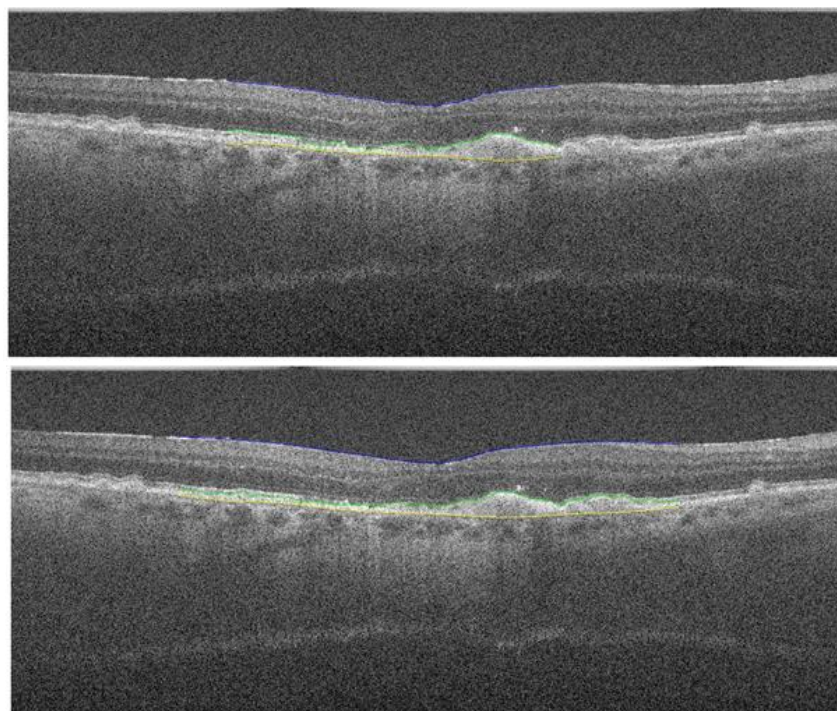


Figura 5.3 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un *B-scan* perteneciente al grupo 3.

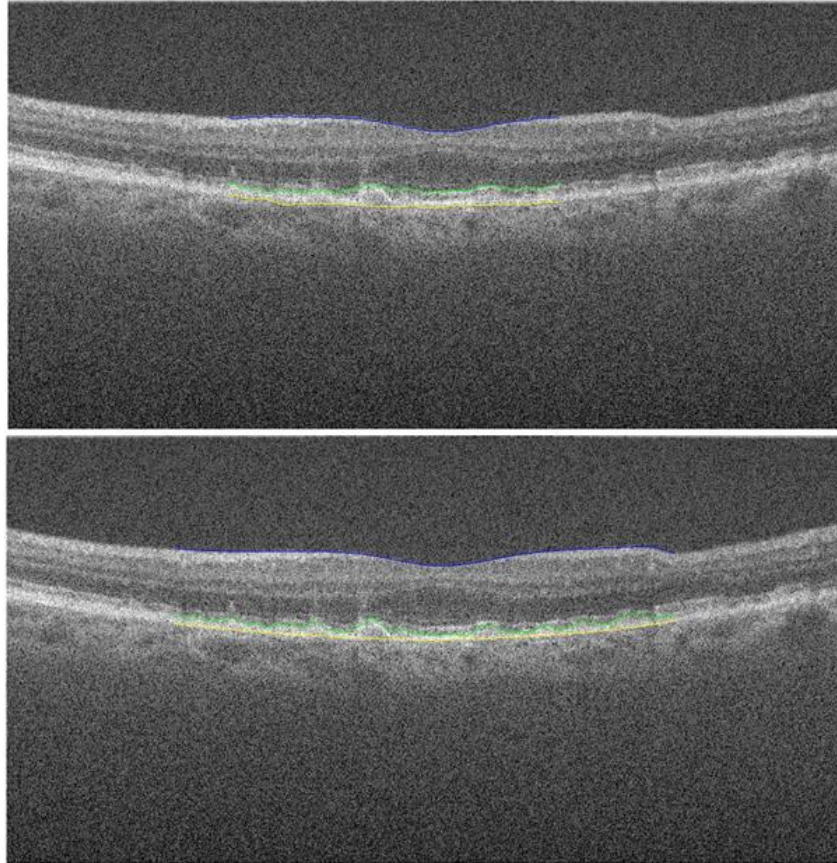


Figura 5.4 Ejemplo de comparación de segmentación automática (figura de arriba) frente a la manual (figura de abajo) de un *B-scan* perteneciente al grupo 4.

5.3 CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA DE LA DMAE

Durante la fase de entrenamiento se evaluó el rendimiento de diversos clasificadores para escoger aquel que fuera más adecuado para la clasificación de la DMAE. La elección del mejor clasificador se basó en los resultados de precisión obtenidos sobre el conjunto de validación empleando validación cruzada con 5 repeticiones. El clasificador que mejores resultados obtuvo fue el *Optimizable Ensemble*. A continuación, se evaluó la capacidad de este clasificador para detectar la presencia de DMAE a partir de las características obtenidas de la segmentación de la TR, RPEDC y NSR sobre el conjunto de test. En la Tabla XX se puede observar que la precisión promedio sobre el conjunto de test fue de 89.5%. Esto indica que existe una alta concordancia entre la predicción realizada por el clasificador y la anotación realizada por los expertos.

Por otra parte, se calcularon los valores de sensibilidad y especificidad del modelo, obteniéndose valores del 92.6% y 81.1%, respectivamente. Los resultados de sensibilidad indican que un porcentaje muy bajo de los sujetos con DMAE se clasificaron erróneamente como sanos. El valor de especificidad es algo inferior, lo que indica que hay un mayor porcentaje de sujetos sanos se clasificaron erróneamente como pacientes con DMAE. No obstante, ambos valores están por encima del 80%, lo que indica el método tiene una alta capacidad para detectar verdaderos positivos y falsos negativos. El hecho de que la especificidad sea más baja que la sensibilidad se puede deber a que el conjunto de imágenes utilizado para el test no tiene las clases balanceadas habiendo mayor cantidad de sujetos con DMAE que controles sanos.

A partir de los valores de sensibilidad y especificidad, se obtuvo la curva ROC y el AUC asociado. La curva ROC se muestra en la Figura 4.5. Como se puede observar, la curva ROC se acerca a la esquina superior izquierda del gráfico, lo que indica una alta sensibilidad y especificidad. Asimismo, se obtuvo un valor de AUC para el conjunto de test de 0.9697, lo que indica que los resultados de clasificación son buenos. Finalmente, se completó el análisis del modelo con la matriz de confusión obtenida sobre el conjunto de test. Como se puede comprobar en la Figura 4.6, únicamente 2 de los 27 pacientes con DMAE se clasificaron incorrectamente. También se puede observar cómo, de los 11 controles sanos pertenecientes al conjunto de test, sólo 2 se clasificaron incorrectamente. Por lo tanto, 4 sujetos del conjunto de test se clasificaron incorrectamente y 34 correctamente. Estos resultados obtenidos muestran un rendimiento general satisfactorio. Sin embargo, hay mayor porcentaje de clasificaciones erróneas en el grupo de controles sanos. Esto puede deberse a que pueda existir algún sesgo que dificulta la correcta clasificación de este grupo. Este sesgo podría ser originado por el desbalanceo que existe entre las clases en el conjunto de test.

5.4 COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS

En la literatura existen múltiples métodos que abordan la detección de las capas de la retina y la detección automática de la presencia o ausencia de DMAE. La comparación con estos estudios debe hacerse de manera cuidadosa debido a que se han utilizado bases de datos y métricas de evaluación diversas.

5.4.1 COMPARACIÓN CON MÉTODOS DE DETECCIÓN DE CAPAS DE LA RETINA

En la Tabla 5.1 se muestran diversos estudios que han abordado la segmentación automática de las capas de la retina. La mayoría de los estudios previos utilizan el MAE para evaluar la precisión del método de segmentación automática. En esta tabla se puede observar que los resultados obtenidos en este TFG son inferiores a los obtenidos por el resto de los estudios previos. Esto puede deberse a que algunos de estos estudios utilizan bases de datos de pacientes con otras enfermedades oculares como edema macular diabético (*Diabetic Macular Edema*, DME). En este TFG se empleó una base de datos de pacientes con DMAE intermedia para evaluar la precisión del método segmentación automática con respecto a la segmentación manual realizada por expertos. La segmentación de las imágenes de pacientes con DMAE puede resultar más compleja que la de pacientes con DME debido a las irregularidades que producen las drusas y la atrofia geográfica presentes en la DMAE intermedia. Debido a esto se pueden cometer más errores en la segmentación lo que explica el MAE superior en comparación con el resto de los métodos cuya base de datos es de pacientes con otras enfermedades oculares. Cabe mencionar que, pese a que el MAE obtenido es superior al resto de los estudios, este valor sigue siendo relativamente bajo, siendo este de 20.6 μm . El grosor total de la retina se estima entre 500 μm (Kolb, 2012), por lo que un error de 20 μm es relativamente pequeño frente al grosor total de la retina. Además, la segmentación de la mayoría de las imágenes (97%) fue similar a la realizada por expertos. Esto indica que el método de segmentación funcionó correctamente en la mayoría de los casos, obteniéndose unos bordes de las capas de la retina muy similares a las anotaciones manuales de los expertos.

5.4.2 COMPARACIÓN CON MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA PRESENCIA DE LA DMAE

Los resultados obtenidos en estudios previos en relación con la detección de la presencia de la DMAE se muestran en la Tabla 5.2. Estos estudios emplean la precisión, AUC, la sensibilidad o la especificidad para evaluar los resultados. Además de estas métricas, en este TFG se ha incluido la matriz de confusión para analizar con más detalle los resultados obtenidos. Los resultados obtenidos en este TFG para la clasificación automática de la DMAE son ligeramente inferiores al de los otros métodos propuestos. No obstante, es necesario tener en cuenta que los resultados están influenciados por la calidad de la segmentación realizada por el método de segmentación de las capas de la retina. Si se ha producido algún error durante la segmentación en alguna de las imágenes, este podría haber

Autor y año	Base de datos empleada	Breve descripción	Resultados	
			Índice de superposición de DICE	Error absoluto medio
(Theelen et al., 2017)	145 volúmenes de 71 pacientes con DMAE	Segmentación de TR con U-net	0.954 ± 0.046	6.8 ± 8.2 μm
(Katouzian et al., 2017)	10 volúmenes de 10 pacientes con DME	Segmentación de 10 capas de la retina con U-net	0.900±0.035	12.8 ± 4.9 μm
(Mishra et al., 2020)	25 volúmenes con DMAE y 20 sanos	Segmentación de 11 capas de la retina con U-net y algoritmo de grafos	-	5.3 ± 1.5 μm
(Sousa et al., 2021)	269 volúmenes con DMAE y 115 sanos	Segmentación de 3 capas de la retina con U-net y DexiNed	0.970	1.9 ± 0.3 μm
(Yazdanpanah et al., 2011)	80 <i>B-scans</i> de ratas	Segmentación simultánea de 7 capas de la retina con contornos activos sin bordes	0.930	3.1 ± 1.4 μm
(González-López et al., 2019)	40 volúmenes de 34 pacientes sanos y 6 con retinopatía diabética	Segmentación individual de 4 capas de la retina con contornos activos con bordes	0.910	5.3 ± 4.4 μm
(Chiu et al., 2010)	10 volúmenes de 10 pacientes sanos	Segmentación de 7 capas de la retina con teoría de grafos	-	3.3 ± 2.6 μm
(Bashir Isa et al., 2018)	150 <i>B-scans</i> de pacientes con distintas enfermedades oculares	Segmentación de 7 capas de la retina con teoría de grafos	0.974	-
(Chiu et al., 2012)	20 volúmenes de 20 pacientes con DMAE	Segmentación de 3 capas de la retina con teoría de grafos	-	3.7 ± 2.7 μm
Método propuesto	100 <i>B-scans</i> de 20 pacientes con DMAE	Segmentación de 3 capas de la retina con teoría de grafos	-	20.6 ± 9.2 μm

Tabla 5.1 Comparación de los resultados obtenidos con los diferentes métodos de segmentación de las capas de la retina de estudios previos.

producido su incorrecta clasificación. Además, algunos autores sólo proporcionan los resultados sobre el conjunto de validación (Farsiu et al., 2014; Sharif et al., 2018). De entre todos los trabajos mostrados en la Tabla 5.2, el método propuesto en (Farsiu et al., 2014) puede considerarse el más similar al propuesto es este TFG. Esto es debido a que utiliza la misma base de datos para

la obtención de resultados. Asimismo, las características obtenidas tras la segmentación de las capas de la retina son muy similares a las propuestas en este TFG. La principal diferencia con este estudio es que se emplean el grosor medio y desviación típica de las capas de la retina para 100 *B-scans* por sujeto. En este TFG sólo se utilizaron 5, por lo que se podría considerar que el método propuesto en este TFG es más eficiente. Sin embargo, la comparación de los resultados con este estudio ha de ser cuidadosa ya que este estudio solo proporciona el AUC del conjunto de validación.

Autor y año	Breve descripción	Resultados			
		Precisión	AUC	Sensibilidad	Especificidad
(Farsiu et al., 2014)	Grosor RPEDC y TR clasificación con regresión lineal	-	0.9917 (Validación)	-	-
(Sharif et al., 2018)	Características segmentación RPE clasificación con SVM	94.0% (Validación)	-	-	-
(Naz et al., 2016)	Diferencias entre polinomio de segundo grado y RPE clasificación con SVM	93.8% (Test)	-	100% (Test)	95.6% (Test)
Método Propuesto	Grosor RPEDC, TR y NSR clasificación con <i>Optimizable Ensamble</i>	93.2% (Validación) 89.5% (Test)	0.9804 (Validación) 0.9697 (Test)	91.3% (Validación) 92.6% (Test)	95.0% (Validación) 81.1% (Test)

Tabla 5.2 Comparación de los resultados obtenidos en la detección de la DMAE con estudios anteriores.

CAPÍTULO 6 CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

6.1 INTRODUCCIÓN

El aumento de la atención médica requerida para satisfacer las necesidades de una población envejecida, junto con la escasez de profesionales de la salud, plantea desafíos significativos. En este contexto, el diagnóstico temprano de enfermedades oculares, como la DMAE, adquiere una importancia crucial. La DMAE es una de las principales causas de ceguera en personas mayores y su detección temprana puede mejorar los resultados en el entrenamiento. Sin embargo, el diagnóstico de la DMAE puede ser complicado debido a su progresión gradual y a la necesidad de un examen detallado de la retina. Aquí es donde métodos automáticos, como sistemas de ayuda a la decisión médica, ofrecen soluciones prometedoras.

En este TFG se ha comprobado que la DMAE, una enfermedad de incidencia creciente y una de las principales causas de ceguera en el mundo, puede detectarse en sus estadios iniciales permitiendo iniciar un tratamiento más efectivo mejorando la calidad de vida de los pacientes. El diagnóstico de la DMAE se realiza en base al análisis de imágenes por oftalmólogos. Es una tarea que requiere mucho tiempo y esfuerzo. Sin embargo, el desarrollo de sistemas automáticos para detectar la DMAE permite afrontar este problema reduciendo costes y ofreciendo una atención médica más adecuada.

En este capítulo se resumen las principales contribuciones y conclusiones obtenidas de este TFG. Asimismo, se abordan las limitaciones identificadas y posibles direcciones para futuras investigaciones.

6.2 CONTRIBUCIONES ORIGINALES

En este TFG se presentado un método de segmentación automática de las capas de la retina en imágenes de OCT a partir del cual se extraen características que permiten detectar automáticamente la presencia o ausencia de DMAE en un paciente.

Entre las contribuciones más significativas de este TFG se pueden destacar:

- Aplicación SMOTE para balanceo de las clases de la base de datos utilizada para la clasificación de la DMAE. Gracias a este método se consigue que no exista sesgo hacia la clase mayoritaria. En la literatura encontrada los estudios no incluyen una etapa de balanceo de clases lo que puede llevar a errores en la clasificación y en la interpretación de los resultados.
- Desarrollo de un método automático de detección de la DMAE a partir de características obtenidas de la segmentación de las capas de la retina en imágenes de OCT. Para la implementación de este método se utilizaron únicamente características obtenidas de 5 *B-scans* por sujeto, lo cual es más eficiente que aquellos métodos que necesitan un escáner volumétrico completo. Esto permite reducir el tiempo que necesitan los algoritmos de segmentación automática para la obtención de resultados.
- Evaluación de los resultados obtenidos utilizando una variedad de métricas. Estas métricas incluyen la precisión, AUC, sensibilidad, especificidad y matrices de confusión. La mayoría de los estudios previos no consideran todos estos parámetros para evaluar sus modelos lo que dificulta la comparación entre estudios. Este TFG aborda cada una de estas métricas proporcionando un análisis más detallado de los resultados obtenidos.

6.3 CONCLUSIONES

En este TFG se ha logrado desarrollar un sistema automático para determinar la presencia o ausencia de DMAE en un paciente en base al análisis de imágenes de OCT. Los resultados obtenidos respaldan la idoneidad del método para clasificar con precisión la DMAE, lo que puede tener un impacto importante en la práctica clínica de los oftalmólogos. Desde el punto de vista clínico, este tipo de herramientas permitirían reducir el tiempo de diagnóstico y el coste asociado. Esto influiría directamente en el tratamiento de los pacientes con DMAE, permitiendo mejorar su calidad de vida. Algunas conclusiones adicionales del estudio son las siguientes:

- Se ha llevado a cabo un método de segmentación automática de las capas de la retina en imágenes OCT, a partir del cual se pueden extraer características que permiten diferenciar entre sujetos sanos y con DMAE empleando un clasificador automático.
- Se ha probado el rendimiento de diferentes clasificadores. El clasificador *Optimizable Ensemble* ha resultado ser el más adecuado para la clasificación automática de la DMAE.
- El método se evaluó sobre un conjunto de test independiente. De esta forma, se evaluó la capacidad de generalización del método propuesto.

- En este estudio se ha utilizado una forma de evaluación de los resultados en base a diversas métricas, de forma que se pueda tener una visión clara de la precisión diagnóstica del método propuesto. En la mayoría de los estudios previos se empleó únicamente una métrica, además de existir una gran variabilidad en las métricas empleadas en los diferentes estudios.
- Tanto el método de segmentación como el de clasificación son totalmente automáticos, lo que implica que no se requiere la intervención del usuario en ningún momento. Esto permite ahorrar tiempo permitiendo un diagnóstico más ágil.

6.4 LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

El método propuesto no está exento de limitaciones, que es necesario mencionar:

- La base de datos empleada para evaluar los resultados de los métodos propuestos es relativamente pequeña. Esta base de datos únicamente incluye la segmentación manual de las capas de la retina para 20 sujetos. Para establecer unas conclusiones más firmes sería deseable obtener una base de datos de mayor tamaño y que contuviese imágenes de distintos estadios de la DMAE y de sujetos de control.
- Otra limitación de este trabajo es que los resultados obtenidos en la etapa de clasificación se basan en la calidad de la segmentación de las capas de la retina. Por lo tanto, en aquellas imágenes donde la segmentación de las capas de la retina no es precisa, la medida de características no será precisa y eso afectará a los resultados de clasificación.
- El método de segmentación automática desarrollado es computacionalmente costoso. Se requieren bastantes recursos y tiempo para que el algoritmo realice la segmentación de las capas de la retina.

Considerando estas limitaciones, se sugieren algunas direcciones de investigación futuras enfocadas en realizar ajustes del método propuesto. Se plantean las siguientes propuestas:

- Aumentar el número de imágenes empleadas tanto para la segmentación de las capas de la retina como la clasificación de la DMAE en un paciente. De esta forma se podría estudiar la capacidad de generalización de los métodos desarrollados sobre un conjunto de datos con mayor variabilidad.
- Mejorar el método de preprocesado de las imágenes con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos. Sería deseable emplear métodos que

mejorasen en mayor medida el contraste entre capas, ya que esto facilitaría la detección de las capas de la retina y, por lo tanto, la medida de las características.

- Desarrollar un sistema de clasificación automática para los diferentes estadios de la DMAE. Esto permitiría diferenciar a los pacientes en función del grado de severidad de la enfermedad y aplicar un tratamiento acorde a esta severidad.
- Desarrollar una aplicación que se pudiese incorporar en las consultas médicas para obtener la segmentación de las capas de la retina y determinar la presencia o ausencia de DMAE en un paciente.

Los resultados obtenidos indican que el método desarrollado podría ser beneficioso para la ayuda al diagnóstico de la DMAE, reduciendo el coste y el tiempo asociados a la detección de la enfermedad. De esta manera, se podría analizar un mayor número de imágenes en menor tiempo y ofrecer una mejor atención médica a los pacientes con DMAE.

REFERENCIAS

- Anwar, S. M., Majid, M., Qayyum, A., Awais, M., Alnowami, M., & Khan, M. K. (2018). Medical Image Analysis using Convolutional Neural Networks: A Review. *Journal of Medical Systems*, 42(11), 1–13. doi: 10.1007/S10916-018-1088-1/TABLES/4
- Bankman, I. N. (Isaac N.). (2000). *Handbook of medical imaging : processing and analysis*. Academic Press. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780120777907/handbook-of-medical-imaging>
- Bashir Isa, D., Li, Y., Eltayef, K., & Liu, X. (2018). Graph-cut segmentation of retinal layers from OCT images. *BIOIMAGING 2018 - 5th International Conference on Bioimaging, Proceedings; Part of 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies, BIOSTEC 2018, 2*, 35–42. doi: 10.5220/0006580600350042
- Baştanlar, Y., & Özuysal, M. (2014). Introduction to machine learning. *Methods in Molecular Biology*, 1107, 105–128. doi: 10.1007/978-1-62703-748-8_7/FIGURES/14
- Bennett, T. J., & Barry, C. J. (2009). Ophthalmic imaging today: an ophthalmic photographer's viewpoint – a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 37(1), 2–13. doi: 10.1111/J.1442-9071.2008.01812.X
- Chai, T., & Draxler, R. R. (2014). Root mean square error (RMSE) or mean absolute error (MAE)? – Arguments against avoiding RMSE in the literature. *Geoscientific Model Development*, 7(3), 1247–1250. doi: 10.5194/gmd-7-1247-2014
- Chawla, N. V., Bowyer, K. W., Hall, L. O., & Kegelmeyer, W. P. (2002). SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 16, 321–357. doi: 10.1613/jair.953
- Chiu, S. J., Izatt, J. A., O'Connell, R. V., Winter, K. P., Toth, C. A., & Farsiu, S. (2012). Validated Automatic Segmentation of AMD Pathology Including Drusen and Geographic Atrophy in SD-OCT Images. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(1), 53–61. doi: 10.1167/IOVS.11-7640
- Chiu, S. J., Li, X. T., Nicholas, P., Toth, C. A., Izatt, J. A., Farsiu, S., Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C. A., Ishikawa, H., Stein, D. M., Wollstein, G., ... Sonka,

- M. (2010). Automatic segmentation of seven retinal layers in SDOCT images congruent with expert manual segmentation. *Optics Express, Vol. 18, Issue 18, Pp. 19413-19428, 18(18)*, 19413–19428. doi: 10.1364/OE.18.019413
- Chiu_IOVS_2011. (n.d.). Retrieved from https://people.duke.edu/~sf59/Chiu_IOVS_2011_dataset.htm
- Deng, X., Liu, Q., Deng, Y., & Mahadevan, S. (2016). An improved method to construct basic probability assignment based on the confusion matrix for classification problem. *Information Sciences, 340–341*, 250–261. doi: 10.1016/j.ins.2016.01.033
- Dietterich, T. G. (2000). *Ensemble Methods in Machine Learning* (pp. 1–15). doi: 10.1007/3-540-45014-9_1
- Dijkstra, E. W. (2022). A Note on Two Problems in Connexion with Graphs. In Edsger Wybe Dijkstra (pp. 287–290). New York, NY, USA: ACM. doi: 10.1145/3544585.3544600
- Drexler, W., & Fujimoto, J. G. (2015). Optical Coherence Tomography. *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications, Second Edition*, 1–2571. doi: 10.1007/978-3-319-06419-2/COVER
- Enderle, J. D., & Bronzino, J. D. (2011). Introduction to Biomedical Engineering. *Introduction to Biomedical Engineering*, 1–1253. doi: 10.1016/C2009-0-19716-7
- Farsiu *Ophthalmology* 2013. (n.d.). Retrieved from https://people.duke.edu/~sf59/RPEDC_Ophth_2013_dataset.htm
- Farsiu, S., Chiu, S. J., O’Connell, R. V., Folgar, F. A., Yuan, E., Izatt, J. A., & Toth, C. A. (2014). Quantitative Classification of Eyes with and without Intermediate Age-related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology, 121(1)*, 162–172. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.013
- Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters, 27(8)*, 861–874. doi: 10.1016/j.patrec.2005.10.010
- Fercher, A. F., Drexler, W., Hitzenberger, C. K., & Lasser, T. (2003). Optical coherence tomography - principles and applications. *Reports on Progress in Physics, 66(2)*, 239. doi: 10.1088/0034-4885/66/2/204
- Flores, R., Carneiro, A., Vieira, M., Tenreiro, S., & Seabra, M. C. (2021). Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica, 244(6)*, 495–511. doi: 10.1159/000517520
- Gardner, M. W., & Dorling, S. R. (1998). Artificial neural networks (the multilayer perceptron)—a review of applications in the atmospheric sciences. *Atmospheric Environment, 32(14–15)*, 2627–2636. doi: 10.1016/S1352-2310(97)00447-0

- González-López, A., de Moura, J., Novo, J., Ortega, M., & Penedo, M. G. (2019). Robust segmentation of retinal layers in optical coherence tomography images based on a multistage active contour model. *Heliyon*, 5(2), e01271. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01271
- Gurney, K. (Kevin N.). (1997). *An introduction to neural networks*. UCL Press.
- Handa, J. T., Bowes Rickman, C., Dick, A. D., Gorin, M. B., Miller, J. W., Toth, C. A., Ueffing, M., Zarbin, M., & Farrer, L. A. (2019). A systems biology approach towards understanding and treating non-neovascular age-related macular degeneration. *Nature Communications*, 10(1), 3347. doi: 10.1038/s41467-019-11262-1
- He, T., Zhou, Q., & Zou, Y. (2022). Automatic Detection of Age-Related Macular Degeneration Based on Deep Learning and Local Outlier Factor Algorithm. *Diagnostics* 2022, Vol. 12, Page 532, 12(2), 532. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS12020532
- Hesamian, M. H., Jia, W., He, X., & Kennedy, P. (2019). Deep Learning Techniques for Medical Image Segmentation: Achievements and Challenges. *Journal of Digital Imaging*, 32(4), 582–596. doi: 10.1007/S10278-019-00227-X/TABLES/2
- Hildebrand, G. D., & Fielder, A. R. (2011). Anatomy and physiology of the retina. *Pediatric Retina*, 39–65. doi: 10.1007/978-3-642-12041-1_2/FIGURES/8
- Hodson, T. O. (2022). Root-mean-square error (RMSE) or mean absolute error (MAE): when to use them or not. *Geoscientific Model Development*, 15(14), 5481–5487. doi: 10.5194/gmd-15-5481-2022
- Hossin, M., & Sulaiman. (2015). A REVIEW ON EVALUATION METRICS FOR DATA CLASSIFICATION EVALUATIONS. *International Journal of Data Mining & Knowledge Management Process (IJDKP)*, 5(2). doi: 10.5121/ijdkp.2015.5201
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C. A., & Fujimoto, J. G. (1991). Optical Coherence Tomography. *Science*, 254(5035), 1178–1181. doi: 10.1126/SCIENCE.1957169
- Kass, M., & Witkin, A. (1988). Snakes: Active Contour Models. *International Journal of Computer Vision*, 321–331.
- Katouzian, A., Navab, N., Karri, S. P. K., Conjeti, S., Sheet, D., Wachinger, C., & Roy, A. G. (2017). ReLayNet: retinal layer and fluid segmentation of macular optical coherence tomography using fully convolutional networks. *Biomedical Optics Express*, Vol. 8, Issue 8, Pp. 3627-3642, 8(8), 3627–3642. doi: 10.1364/BOE.8.003627
- Kels, B. D., Grzybowski, A., & Grant-Kels, J. M. (2015). Human ocular anatomy. *Clinics in Dermatology*, 33(2), 140–146. doi: 10.1016/J.CLINDERMATOL.2014.10.006

- Kolb, H. (2012). Simple Anatomy of the Retina. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Retrieved from <http://europepmc.org/books/NBK11533>
- Kraus, M. F., Potsaid, B., Mayer, M. A., Bock, R., Baumann, B., Liu, J. J., Hornegger, J., & Fujimoto, J. G. (2012). Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomedical Optics Express*, 3(6), 1182. doi: 10.1364/BOE.3.001182
- Lévesque, J.-C., Gagné, C., & Sabourin, R. (2016). *Bayesian Hyperparameter Optimization for Ensemble Learning*.
- Liu, L., & Swanson, M. (2018). *Clinical Optometry Improving patient outcomes: role of the primary care optometrist in the early diagnosis and management of age-related macular degeneration Video abstract*. 11(12). doi: 10.2147/OPTO.S29932
- Longadge, M. R., Snehlata, M., Dongre, S., & Latesh Malik, D. (2013). Class Imbalance Problem in Data Mining: Review. In *International Journal of Computer Science and Network* (Vol. 2, Issue 1). Retrieved from www.ijcsn.org
- Macukow, B. (2016). Neural networks-state of art, brief history, basic models and architecture. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 9842 LNCS, 3–14. doi: 10.1007/978-3-319-45378-1_1/FIGURES/10
- Mathworks. (n.d.). *Choose Classifier Options*. Retrieved from <https://es.mathworks.com/help/stats/choose-a-classifier.html>
- Mishra, Z., Ganegoda, A., Selicha, J., Wang, Z., Sadda, S. V. R., & Hu, Z. (2020). Automated Retinal Layer Segmentation Using Graph-based Algorithm Incorporating Deep-learning-derived Information. *Scientific Reports* 2020 10:1, 10(1), 1–8. doi: 10.1038/s41598-020-66355-5
- Mitchell, P., Liew, G., Gopinath, B., & Wong, T. Y. (2018). Age-related macular degeneration. *The Lancet*, 392(10153), 1147–1159. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2
- Nadine, B. S., & Webb, A. (2011). *Introduction to medical imaging : physics, engineering and clinical applications / by Nadine Barrie Smith and Andrew Webb*. 145–197. Retrieved from https://books.google.com/books/about/Introduction_to_Medical_Imaging.html?hl=es&id=jtRjFXyR9JOC
- Naz, S., Ahmed, A., Akram, M. U., & Khan, S. A. (2016). Automated segmentation of RPE layer for the detection of age macular degeneration using OCT images. *2016 Sixth International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications (IPTA)*, 1–4. doi: 10.1109/IPTA.2016.7821033

- Patle, A., & Chouhan, D. S. (2013). SVM kernel functions for classification. *2013 International Conference on Advances in Technology and Engineering, ICATE 2013*. doi: 10.1109/ICADTE.2013.6524743
- Ritter, F., Boskamp, T., Homeyer, A., Laue, H., Schwier, M., Link, F., & Peitgen, H.-O. (2011). Medical Image Analysis. *IEEE Pulse*, 2(6), 60–70. doi: 10.1109/MPUL.2011.942929
- Ronneberger, O., Fischer, P., & Brox, T. (2015). U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 9351, 234–241. doi: 10.1007/978-3-319-24574-4_28/COVER
- Sharif, M. M., Usman Akram, M., & Malik, A. W. (2018). Extraction and Analysis of RPE layer from OCT Images for Detection of Age Related Macular Degeneration. *2018 IEEE 20th International Conference on E-Health Networking, Applications and Services (Healthcom)*, 1–6. doi: 10.1109/HealthCom.2018.8531101
- Sousa, J. A., Paiva, A., Silva, A., Almeida, J. D., Braz, G., Diniz, J. O., Figueredo, W. K., & Gattass, M. (2021). Automatic segmentation of retinal layers in OCT images with intermediate age-related macular degeneration using U-Net and DexiNed. *PLoS ONE*, 16(5 May). doi: 10.1371/journal.pone.0251591
- Stahl, A. (2020). The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(29–30), 513. doi: 10.3238/ARZTEBL.2020.0513
- Stone, M. (1974). Cross-Validatory Choice and Assessment of Statistical Predictions. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 36(2), 111–133. doi: 10.1111/j.2517-6161.1974.tb00994.x
- Szandała, T. (2021). Review and comparison of commonly used activation functions for deep neural networks. *Studies in Computational Intelligence*, 903, 203–224. doi: 10.1007/978-981-15-5495-7_11/TABLES/6
- Tan, J. H., Bhandary, S. V., Sivaprasad, S., Hagiwara, Y., Bagchi, A., Raghavendra, U., Krishna Rao, A., Raju, B., Shetty, N. S., Gertych, A., Chua, K. C., & Acharya, U. R. (2018). Age-related Macular Degeneration detection using deep convolutional neural network. *Future Generation Computer Systems*, 87, 127–135. doi: 10.1016/J.FUTURE.2018.05.001
- Theelen, T., Fauser, S., Hoyng, C., Grinsven, M. J. J. P. van, Ginneken, B. van, Venhuizen, F. G., Liefers, B., & Sánchez, C. I. (2017). Robust total retina thickness segmentation in optical coherence tomography images using convolutional neural networks. *Biomedical Optics Express*, Vol. 8, Issue 7, Pp. 3292–3316, 8(7), 3292–3316. doi: 10.1364/BOE.8.003292

- Thomas, C. J., Mirza, R. G., & Gill, M. K. (2021). Age-Related Macular Degeneration. *Medical Clinics of North America*, 105(3), 473–491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
- Toennies, K. D. (2017). The Analysis of Medical Images. *Advances in Computer Vision and Pattern Recognition*, 1–22. doi: 10.1007/978-1-4471-7320-5_1/FIGURES/14
- Velilla, S., García-Medina, J. J., García-Layana, A., Dolz-Marco, R., Pons-Vázquez, S., Pinazo-Durán, M. D., Gómez-Ulla, F., Arévalo, J. F., Díaz-Llopis, M., & Gallego-Pinazo, R. (2013). Smoking and age-related macular degeneration: Review and update. *Journal of Ophthalmology*, 2013. doi: 10.1155/2013/895147
- Venhuizen, F. G., van Ginneken, B., Van Asten, F., van Grinsven, M. J. J. P., Fauser, S., Hoyng, C. B., Theelen, T., & Sánchez, C. I. (2017). Automated Staging of Age-Related Macular Degeneration Using Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(4), 2318–2328. doi: 10.1167/IOVS.16-20541
- Wang, J., Lu, H., Plataniotis, K. N., & Lu, J. (2009). Gaussian kernel optimization for pattern classification. *Pattern Recognition*, 42(7), 1237–1247. doi: 10.1016/j.patcog.2008.11.024
- Yaohua Tang, Weimin Guo, & Jinghui Gao. (2009). Efficient model selection for Support Vector Machine with Gaussian kernel function. *2009 IEEE Symposium on Computational Intelligence and Data Mining*, 40–45. doi: 10.1109/CIDM.2009.4938627
- Yaqoob, Z., Wu, J., & Yang, C. (2005). Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *BioTechniques*, 39(6 Suppl). doi: 10.2144/000112090/ASSET/IMAGES/LARGE/TABLE1.JPEG
- Yazdanpanah, A., Hamarneh, G., Smith, B. R., & Sarunic, M. V. (2011). Segmentation of Intra-Retinal Layers From Optical Coherence Tomography Images Using an Active Contour Approach. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 30(2), 484–496. doi: 10.1109/TMI.2010.2087390
- Zanaty, E. A., & Ghoniemy, S. (2016). Medical Image Segmentation Techniques: An Overview. In *International Journal of informatics and medical data processing* (Vol. 1, Issue 1).