

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Biomarcadores de oclusiones venosas retinianas mediante estrategia de aprendizaje profundo aplicada en imágenes adquiridas por OCT angiografía

Laura Juliana Gallego Suárez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de medicina, Departamento de cirugía, Unidad de oftalmología
Bogotá, Colombia
2023

Biomarcadores de oclusiones venosas retinianas mediante estrategia de aprendizaje profundo aplicada en imágenes adquiridas por OCT angiografía

Laura Juliana Gallego Suárez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en oftalmología

Director:

Bernardo Alfonso Quijano Nieto.

Médico Oftalmólogo

Supraespecialista en Retina y Vítreo.

Asesor Temático

Oscar Julián Perdomo Charry

Ingeniero Electrónico. M.Sc, Ph.D. Ingeniería de Sistemas y Computación.

Líder Ophthalmic Images. MindLab. Universidad Nacional de Colombia.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Departamento de cirugía, Unidad de oftalmología

Bogotá, Colombia

2023

*Y todo lo que hagan, de palabra o de obra,
háganlo en el nombre del Señor Jesús, dando
gracias a Dios el Padre por medio de él.
(Colosenses 3:17)*

*“My soul is painted like the wings of butterflies
Fairy tales of yesterday, will grow but never die
I can fly, my friends*

The show must go on...”

Bryan May-Queen

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Laura Juliana Gallego Suárez

Fecha 20/01/2023

Resumen

Biomarcadores de oclusiones de venas retinianas mediante una estrategia de aprendizaje profundo aplicada a imágenes obtenidas por angiografía OCT.

Propósito: Desarrollar un método computacional basado en Deep Learning (DL) para detectar automáticamente biomarcadores de oclusiones de venas retinianas en imágenes adquiridas por angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A)

Diseño: Desarrollo de algoritmo para detectar biomarcadores de oclusiones de venas retinianas utilizando datos retrospectivos.

Participantes: Se utilizaron imágenes de las capas superficial, profunda, en face, coriocapilar y retina externa a coriocapilar (ORCC) obtenidas de 254 pacientes atendidos en dos centros oftalmológicos para entrenar y probar un modelo de inteligencia artificial (IA).

Métodos: Las exploraciones de OCT-A se anotaron manualmente con cuatro biomarcadores (BM): interrupción del plexo capilar perifoveal, áreas de no perfusión (NPA), tortuosidad vascular y espacios cistoides. Posteriormente, se proporcionó segmentación e identificación para construir y entrenar el modelo DL utilizando redes neuronales convolucionales profundas. Principales medidas de resultado: tasa de detección e índice Jaccard

Resultados: La tasa de detección del modelo para disrupción del plexo capilar perifoveal, áreas de no perfusión (NPA), tortuosidad vascular y espacios cistoides fue del 93%, 92%, 91% y 84% respectivamente. Los valores del índice de Jaccard fueron 0,85, 0,77, 0,72 y 0,73 respectivamente

Conclusión: El modelo de DL propuesto puede identificar con buen rendimiento cuatro biomarcadores de oclusiones de venas retinianas en imágenes OCT-A

Palabras clave: Inteligencia artificial, aprendizaje profundo, oclusión venosa retiniana, angiografía por tomografía de coherencia óptica.

Abstract

Biomarkers of retinal vein occlusions using a deep learning strategy applied to images obtained by OCT angiography.

Purpose: To develop a computational method based on Deep Learning (DL) to automatically detect biomarkers of retinal vein occlusions in images acquired by optical coherence tomography angiography (OCT- A)

Design: Algorithm development for detect biomarkers of retinal vein occlusions using retrospective data.

Participants: Images of the superficial, deep, en face, choriocapillaris and outer retina to choriocapillaris (ORCC) layers obtained from 254 patients attended in an Ophthalmology Clinic were used to train and test an artificial intelligence (AI) model.

Methods: The OCT-A scans were manually annotated with four biomarkers (BMs): disruption of the perifoveal capillary plexus, non-perfusion areas (NPAs), vascular tortuosity and cystoid spaces. Segmentation and identification were subsequently provided to build and training the DL model using Deep Convolutional Neural Networks (DNN)

Main Outcome Measures: detection rate and jaccard index

Results: The detection rate of the model for disruption of the perifoveal capillary plexus, non-perfusion areas (NPAs), vascular tortuosity and cystoid spaces were 93%, 92%, 91% and 84% respectively. The Jaccard index values were 0.85, 0.77, 0.72 and 0.73 respectively

Conclusion: The proposed DL model may identify with good performance four biomarkers of retinal vein occlusions in OCT-A images

Key words: Artificial intelligence, machine learning, retinal vein occlusion, optical coherence tomography angiography.

Contenido

<i>Resumen</i>	VII
<i>Abstract</i>	VIII
<i>Lista de figuras</i>	XI
<i>Lista de tablas</i>	XII
<i>Lista de Símbolos y abreviaturas</i>	XIII
<i>Introducción</i>	1
<i>1. Marco Teórico</i>	3
<i>2. Objetivos</i>	12
<i>2.1 Objetivo General</i>	12
<i>2.2 Objetivos Específicos</i>	12
<i>3. Metodología</i>	13
<i>3.1 Diseño de Estudio</i>	13
<i>3.2 Ubicación Espaciotemporal</i>	14
<i>3.3 Definición de la población</i>	15
<i>3.4 Manejo de las imágenes</i>	15
<i>3.5 Desarrollo del Algoritmo de Inteligencia Artificial</i>	16
<i>3.6 Muestra para la validación del modelo</i>	17
<i>4. Consideraciones éticas</i>	19
<i>5. Resultados</i>	23
<i>6. Discusión</i>	29
<i>7. Conclusiones y recomendaciones</i>	32
<i>Bibliografía</i>	33

Lista de figuras

	<i>Pág.</i>
Figura 3.5.1: Procesamiento de imágenes para el reconocimiento automatizado de biomarcadores.....	16
Figura 5.1: Fases del desarrollo del modelo.....	23
Figura 5.2: segmentación de plexo capilar perifoveal y predicciones.....	24
Figura 5.3: segmentación de espacios cistoides y predicciones.....	25
Figura 5.4: segmentación de áreas de no perfusión y predicciones.....	26
Figura 5.5: segmentación de tortuosidad vascular y predicciones.....	27
Figura 5.6 .Diagrama de cajas y bigotes del índice de Jaccard de cada biomarcador.	28

Lista de tablas

Pág.

Tabla 5.1: Porcentaje de detección e índice de Jaccard.....	28
--	----

Introducción

Las oclusiones venosas de la retina son una causa común de reducción de agudeza visual con complicaciones como edema macular, isquemia retiniana y neovascularización secundaria, llegando a afectar a cerca de 16 millones de personas a nivel mundial (1), con una prevalencia del 2,1% en la población general mayor de 40 años (2), con reportes de hasta 4,6% en mayores de 80 años (3,4), asociándose frecuentemente a pérdida de visión (5), y con ello a un número de sesiones de diagnóstico y tratamiento con impacto en calidad de vida y costos tanto para pacientes como para los sistemas de salud (6).

La medicina y la salud digital anuncian la era de avances tecnológicos como el uso de aplicaciones, tecnología portátil, monitoreo remoto, telemedicina, herramientas de comunicación, y otros dispositivos de diagnóstico para lograr una calidad de atención más óptima y una respuesta más oportuna a cualquier situación que permitan apoyar los procesos de prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como el acceso y lectura oportuna de exámenes diagnósticos (7,8).

Tradicionalmente la angiografía fluoresceínica (AF) se ha considerado el estándar de oro para la evaluación de la vasculatura retiniana y cuantificación del compromiso isquémico. No obstante, tiene limitaciones para la visualización de estructuras a nivel capilar, además de ser una imagen bidimensional donde se dificulta considerar la estratificación de la retina y coroides (9). Recientemente, la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) ha cobrado relevancia al dar la opción de analizar en detalle y segmentar las capas de la retina permitiendo una mejor evaluación de los plexos vasculares, convirtiéndose en una alternativa interesante al ser un examen no invasivo y que no presenta los efectos secundarios potenciales que presenta la angiografía, junto con otras ventajas como tridimensionalidad y menor tiempo para la adquisición de las imágenes (10).

La inteligencia artificial es un novedoso campo de estudio de gran interés, que mediante el desarrollo informático, tiene como objetivo permitir la realización de tareas usualmente realizadas por humanos, representando uno de los recursos con mayor crecimiento e impacto en diversas áreas de la medicina (11), siendo la oftalmología uno de los campos con resultados interesantes, al permitir reconocer diferentes hallazgos en imágenes diagnósticas, con la finalidad de conducir a la identificación y clasificación de enfermedades oculares (12).

La investigación de las oclusiones venosas de la retina con imágenes de OCT-A es un campo en constante crecimiento, donde se han descrito algunos hallazgos como áreas de no perfusión, tortuosidad vascular, formación de vasos colaterales, dilataciones de los plexos, y espacios cistoides (13), planteando un escenario interesante de búsqueda de biomarcadores a investigar con estrategias de inteligencia artificial.

El presente trabajo tiene como objetivo desarrollar un algoritmo, haciendo uso de redes neuronales convolucionales y estrategias de deep learning, que permita identificar biomarcadores de oclusiones venosas retinianas.

1. Marco teórico

Las oclusiones venosas de la retina (OVR) son la causa más común de enfermedad vascular retiniana luego de la diabetes mellitus, siendo el edema macular secundario la causa más importante de discapacidad visual (14). Las OVR han sido reconocida como una entidad desde 1855, pero muchos aspectos de la patogenia y el tratamiento de este trastorno siguen siendo inciertos (6).

Las OVR se clasifican según el lugar donde se localiza la oclusión. La oclusión de la vena central de la retina al nivel del nervio óptico se conoce como oclusión de la vena central de la retina (OVCR), mientras que la obstrucción en cualquier rama más distal de la vena retiniana se conoce como oclusión de rama (BRVO). La ubicación de la oclusión influye en la patogenia, la presentación clínica y el tratamiento (15).

La oclusión de vena central se divide en dos categorías: no isquémica (perfundida) e isquémica (no perfundida). La OVCR no isquémica es la más común y representa alrededor del 70% de los casos, donde la agudeza visual mejor corregida (MAVC) suele ser mejor que 20/200. Las características de la OVCR no isquémica incluyen buena agudeza visual, defecto pupilar leve o nulo y cambios visuales leves. La oclusión de la vena central retiniana no isquémica también puede denominarse retinopatía por estasis parcial, perfundida o venosa (16).

La OVCR isquémica puede ser primaria o presentarse como progresión de una oclusión no isquémica, aunque no es común. Aproximadamente la mitad se resuelve sin tratamiento o intervención. La oclusión isquémica de la vena central de la retina tiene un pronóstico

visual mucho más bajo y representa aproximadamente el 30% de los casos. Alrededor del 90% de los pacientes con agudeza visual inferior a 20/200 tienen oclusión de la vena central retiniana isquémica. La oclusión isquémica de la vena central de la retina conlleva un peor pronóstico y se define por tener al menos 10 áreas de no perfusión capilar retiniana. Otros nombres para la oclusión isquémica de la vena central de la retina incluyen retinopatía hemorrágica, no perfundida o completa (16,17).

Las OVR son esencialmente dadas por un bloqueo de una parte de la circulación venosa que drena la retina. Con el bloqueo, la presión se aumenta en los capilares, lo que lleva a hemorragia y pérdida de líquido y sangre. Esto puede provocar edema macular con fugas cerca de la mácula. La isquemia macular ocurre cuando estos capilares, que suministran oxígeno a la retina, manifiestan fuga y falta de perfusión. Luego ocurre la neovascularización, un nuevo crecimiento anormal de vasos sanguíneos, que puede resultar en glaucoma neovascular, hemorragia vítrea y, en casos tardíos o graves, desprendimiento de retina. La morbilidad visual y la ceguera en las OVR son el resultado de edema macular, hemorragia retiniana, isquemia macular y glaucoma neovascular (5,18). Tanto en la OVCR isquémica como en la no isquémica, se produce un bloqueo de la vena retiniana, pero el tipo no isquémico es capaz de mantener un mejor flujo sanguíneo relativo a la retina a través de colaterales (19).

La formación de trombos intraluminales en las OVR se asocia con estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad de la tríada de Virchow. En la OVCR, la vena suele estar ocluida por la formación de un trombo que consta de fibrina y plaquetas en el nivel de la lámina cribosa o posterior al mismo. Por otra parte, el factor desencadenante de la BRVO suele ser la compresión de la vena adyacente por las arterias retinianas ateroscleróticas en el sitio del cruce arteriovenoso, lo que provoca un flujo turbulento y estasis venosa (18).

En cuanto a la epidemiología, la mayoría de los pacientes con OVCR son mayores de 65 años, siendo más frecuentemente casos unilaterales, con aproximadamente 6% -14% de los casos bilaterales (20). Un estudio realizado en Taiwán en 2008 observó una variación estacional de OVCR, con una incidencia máxima durante el mes de enero (21)

Respecto a la BRVO es 3 veces más común que CRVO. Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual, con la mayor parte de las presentaciones entre los 60 y los 70 años (15,20).

La OCT-A es una técnica no invasiva que se ha introducido en los últimos años para detectar patología oftalmológica. Su uso, cada vez mayor para detectar anomalías retinianas, puede atribuirse a sus ventajas sobre la AF estándar de referencia, aunque ambas técnicas se pueden utilizar en asociación. Las ventajas de OCT-A incluyen su independencia del tinte, su capacidad para producir imágenes de los vasos retinianos y coroideos con resolución de profundidad que producen imágenes de diferentes capas vasculares de la retina y la mejor delimitación de la zona avascular foveal (22). Las desventajas incluyen la falta de datos de pacientes normalizados, problemas de proyección de artefactos y su incapacidad para detectar lesiones de bajo flujo o condiciones patológicas. Sin embargo se ha buscado hacer estas situaciones cada vez menos frecuentes debido a estrategias de corrección de artefactos (23).

Algunos de los hallazgos descritos en OCT-A en oclusiones venosas de la retina son las áreas de no perfusión (ANP) (24), que son regiones sin capilares perfundidos visibles, notándose más extensas en el plexo superficial profundo en comparación con el superficial y siendo más visibles con OCT-A que con AF (25–29). Otros hallazgos son tortuosidad vascular, formación de vasos colaterales (o anastomosis venovenosa) que se observan tanto en CRVO y BRVO (30), alteraciones en el plexo capilar perifoveal (28,31,32), dilataciones del plexo capilar y dilatación venosa (31), microaneurismas , espacios cistoides y hemorragias intrarretinianas (25). Algunos hallazgos cuantitativos que se han descrito son la densidad vascular foveal y perifoveal, medición de las áreas de no perfusión (considerándose el parámetro más significativo asociado con agudeza visual y sensibilidad macular en microperimetría) (33) y medición de la zona avascular foveal (34,35).

La inteligencia artificial descrita como la ciencia y la ingeniería para fabricar máquinas inteligentes, nació oficialmente en 1956. El término se aplica a una amplia gama de elementos de la medicina, como la robótica, el diagnóstico médico, las estadísticas médicas, y biología humana (11). Posee dos ramas: virtual y física.

La primera incluye enfoques informáticos desde la gestión de la información de aprendizaje profundo hasta el control de los sistemas de gestión de la salud, incluidos los registros de salud electrónicos y la orientación activa de los médicos en sus decisiones de tratamiento. Este componente está representado por Machine Learning, (también llamado Deep Learning) que se representa por algoritmos matemáticos que mejoran el aprendizaje a través de experiencia. Estas redes artificiales se disponen a manera de capas consecutivas que presentan características diversas de la información, a las cuales se aplican funciones matemáticas para el procesamiento de los datos y el aprendizaje autónomo con capacidad de jerarquizar la información brindada, simulando la sinapsis en el sistema nervioso.

Hay tres tipos de algoritmos: (i) no supervisados (capacidad para encontrar patrones), (ii) supervisado (clasificación y algoritmos de predicción basados en ejemplos anteriores), y (iii) aprendizaje por refuerzo (uso de secuencias de recompensas y castigos para formar una estrategia para operación en un espacio de problema específico) (11,36).

La rama física está mejor representada por los robots que se utilizan para ayudar al paciente o al cirujano que lo atiende. También incorporados en esta rama están los nanorobots dirigidos, un nuevo sistema único de administración de fármacos. Las complejidades sociales y éticas de estas aplicaciones requieren mayor reflexión, prueba de su utilidad médica, valor económico y desarrollo de estrategias interdisciplinarias para su aplicación más amplia (11).

Uno de los campos con importante crecimiento en la aplicación de inteligencia artificial ha sido indudablemente el de imágenes diagnósticas, donde en oftalmología se destaca,

particularmente en el campo de retina, inicialmente con el análisis de imágenes fondo de ojo (12) y más recientemente con adquiridas por tomografía de coherencia óptica (37). Las aplicaciones más representativas de la inteligencia artificial en el campo de las imágenes diagnósticas incluyen: interpretación de imágenes mediante la identificación de hallazgos clave de un estudio diagnóstico y la comparación de hallazgos en diferentes estudios de un mismo paciente o entre diferentes pacientes; fundamento diagnóstico, mediante la identificación de las causas subyacentes de un hallazgo imagenológico y la capacidad de integrarlo con información clínica, estableciendo un grupo de posibles diagnósticos diferenciales; elaboración de informes, mejorando la velocidad, sintaxis y calidad del informe de forma estructurada y contextualizada (8).

Al sistema se le presenta información de entrada, de forma análoga a una referencia o estímulo visual codificado en una matriz numérica, que la máquina integra y procesa para producir una información de salida de interés, de forma análoga a una referencia. Para el caso específico de imágenes adquiridas por OCT A se pueden aplicar redes neuronales que identifiquen la información de entrada a través de píxeles y voxels y les asignen una codificación numérica (38)(38) Estos códigos le permiten a la red generar convoluciones, es decir definir límites de las estructuras adyacentes que hacen parte del área macular, y nuevamente darles codificaciones numéricas. Este proceso se repite de forma tal que el algoritmo de la red neuronal sea capaz de discriminar las capas retinianas y hallazgos, segmentarlos, identificar texturas, tamaños, formas, contornos y que finalmente sea capaz de emitir clasificaciones. Al hacer parte del aprendizaje de máquinas el algoritmo tiene la capacidad de aprender sobre su ejecución a partir de las validaciones realizadas, dando lugar a una curva de aprendizaje que puede ser tanto positiva como negativa (8).

En los últimos años, ha aumentado significativamente el interés por desarrollar modelos para la detección automática de síntomas clínicos y la clasificación de enfermedades oculares, lo que ha llevado a investigadores de todo el mundo a publicar continuamente sus métodos y bases de datos o conjuntos de datos asociados para el estudio de diferentes patologías oculares y grupos de pacientes, equipos de adquisición y resolución de imágenes. Es probable que estos conjuntos de datos se adquieran y los modelos se

entrenen para desarrollar tareas específicas de interés. Estos conjuntos de datos son susceptibles de ser obtenidos y son usados para entrenar un modelo para desarrollar tareas específicas de interés (39).

El Deep learning ha demostrado una evolución sobresaliente para la detección automatizada de enfermedades oculares que alivia y acelera el proceso diagnóstico del oftalmólogo, de forma especial con el reconocimiento de enfermedades retinianas (40). Entre los enfoques de arquitectura de redes neuronales más útiles para el procesamiento de imágenes de retina figuran sistemas de segmentación de características como DRU y modificado para imágenes adquiridas por tomografía de coherencia óptica como SEUnet, de decodificación y clasificación de píxeles en capas y fluidos como UNet y RelayUnet, de discriminación de datos segmentados de forma manual y automatizada como Pix2Pix, y de optimización de resultados de algoritmos mediante aplicación de filtros para el mejoramiento y procesamiento de imágenes como GoogLeNet, ResNet y BM3D (41,42).

U-Net es una red totalmente convolucional aplicada a la segmentación de imágenes biomédicas, que se compone del codificador, el módulo de cuello de botella y el decodificador. El U-Net ampliamente utilizado cumple con los requisitos de segmentación de imágenes médicas por su estructura en forma de U combinada con información de contexto, velocidad de entrenamiento rápida y una pequeña cantidad de datos utilizados. La red aplica la parte efectiva de cada convolución: el mapa de segmentación contiene solo píxeles y el contexto completo de los píxeles se puede obtener en la imagen de entrada. Este método permite una segmentación perfecta en imágenes arbitrariamente grandes utilizando estrategias de mosaico superpuestas cruciales, sin las cuales la resolución estará limitada (43,44).

U-Net modifica y amplía la red totalmente convolucional (FCN), lo que la hace funcionar con muy pocas imágenes de entrenamiento y produce una segmentación más precisa. La idea principal es reemplazar la red de reducción general con capas secuenciales y la operación de agrupación está relacionada con el operador de muestreo descendente, que se complementa con el operador de muestreo ascendente. Por lo tanto, la resolución de la

salida aumenta con estas capas. La alta resolución de la ruta contratada se combina con la salida muestreada para la localización. Por lo tanto, las capas convolucionales secuenciales podrían estudiar características finas y dar como resultado una segmentación más precisa (43,45).

Desde que se propuso U-Net, su estructura de red de codificador-decodificador-salto ha inspirado una gran cantidad de medios de segmentación en imágenes médicas. Las tecnologías de aprendizaje profundo como el mecanismo de atención, el módulo denso, la mejora de características, la mejora de la función de evaluación y otras estructuras básicas se han introducido en la segmentación de imágenes médicas y se han adoptado ampliamente. Estas variaciones de las redes de aprendizaje profundo relacionadas con U-Net están diseñadas para optimizar los resultados al mejorar la precisión y la eficiencia informática de la segmentación de imágenes médicas mediante el cambio de estructuras de red y la adición de nuevos módulos (43,46).

Un aspecto relevante es la forma de cuantificar el rendimiento de estas redes. El índice de Jaccard, también conocido como el coeficiente de similitud de Jaccard, es una estadística que mide la similitud entre conjuntos de muestras finitas y se define como el tamaño de la intersección dividido por el tamaño de la unión de los conjuntos de muestras (47).

Cuando se utiliza para atributos binarios, el índice de Jaccard es muy similar al coeficiente de coincidencia simple (SMC). La principal diferencia es que el SMC tiene el término M_{00} en su numerador y denominador, mientras que el índice Jaccard no. Por lo tanto, el SMC cuenta tanto las presencias mutuas (cuando un atributo está presente en ambos conjuntos) como la ausencia mutua (cuando un atributo está ausente en ambos conjuntos) como coincidencias y lo compara con el número total de atributos en el universo, mientras que el índice de Jaccard solo cuenta la presencia mutua como coincidencias y lo compara con el número de atributos que han sido elegidos por al menos uno de los dos conjuntos (48).

El uso de inteligencia artificial para detectar alteraciones en OCT-A y buscar entender mejor las redes vasculares retinianas es un tema novedoso (49), con pocas publicaciones hasta el momento en el tema de oclusiones venosas retinianas. Hasta el momento solo se encuentra documentado una publicación. En esta, Nagasato et al (50) mediante el uso de aprendizaje profundo, buscan detectar de forma automatizada áreas de no perfusión causadas por oclusiones venosas, proponiendo un modelo donde el rendimiento de la red neuronal convolucional fue mejor, con una diferencia estadísticamente significativa, que los modelos vectoriales en todos los parámetros evaluados, así como superior a los oftalmólogos en patrones de especificidad, tiempo en promedio requerido y área bajo la curva.

Lo anterior plantea un escenario interesante para identificar biomarcadores de oclusiones venosas retinianas (oclusión de vena central de la retina y oclusión de rama) con estrategias de aprendizaje profundo y busca dar continuidad a la línea de investigación fruto de la alianza académica de la sección de retina y vítreo de la unidad de oftalmología de la Universidad Nacional de Colombia y la plataforma de investigación en inteligencia artificial MindLab del departamento de ingeniería de sistemas e industrial de la Universidad Nacional de Colombia que ha tenido hasta el momento hallazgos importantes en el campo de OCT y OCT-A.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Crear un algoritmo automatizado para la detección de biomarcadores de oclusiones venosas retinianas usando estrategia de deep learning en imágenes adquiridas por OCTA

2.2 Objetivos específicos

Impactar en la oportunidad de diagnóstico etiológico rápido y oportuno de oclusiones vasculares de la retina a través de una estrategia automatizada que alivie el proceso realizado manualmente por un oftalmólogo, facilitando la consecución de información útil para la orientación terapéutica temprana y mejoría en el pronóstico visual.

Generar conocimiento académico en las áreas de imagen diagnóstica multimodal para patologías retinianas prevalentes y en el campo de la informática médica.

Construir un algoritmo con arquitectura susceptible de ser alimentada y modificada para la generación de nuevos resultados que perfeccionen el rendimiento diagnóstico en oclusiones venosas, así como en otras áreas de interés para diferentes patologías retinianas.

3. Metodología

3.1 Diseño de Estudio

Estudio de diseño y validación de un algoritmo de inteligencia artificial para la identificación de biomarcadores mediante el análisis retrospectivo y procesamiento de imágenes de OCT A obtenidas a partir de bases de datos de un centro oftalmológico

3.2 Ubicación Espaciotemporal

Las imágenes diagnósticas incluidas en el estudio hacen parte de la base de datos de OCT-A de Clínica de Ojos y clínica oftalmológica Colsubsidio en Bogotá, obtenidas durante el periodo comprendido entre enero 2021 y octubre de 2022 en el equipo Cirrus 5000.

3.3 Criterios de selección:

Inclusión:

Imágenes de pacientes adultos (mayores de 18 años), con impresión diagnóstica clínica de oclusión venosa de la retina (rama o vena central de la retina) sin antecedente de tratamientos previos que cuente con imágenes de OCT-A

Exclusión

Imágenes de inadecuada calidad que no permitan una adecuada valoración

Pacientes con otras patologías que provoquen edema macular (retinopatía diabética, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía hipertensiva y coriorretinopatía central serosa como causas frecuentes)

3.4 Manejo de las imágenes:

Se tomaron imágenes de los plexos superficial, profundo, en face, coriocapilar y de retina externa-coroides de OCT-A de 254 pacientes con oclusión venosa de la retina. Estas fueron marcadas manualmente, a través de la plataforma digital Labelbox. En ellas se segmentaron los biomarcadores de alteración del plexo capilar perifoveal, espacios cistoides, áreas de no perfusión y tortuosidad vascular. Para proteger la seguridad y privacidad de los pacientes, previo al análisis todas las imágenes fueron desidentificadas. La aprobación de este estudio fue otorgada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia (Acta de Evaluación No. 012-12).

3.5 Desarrollo del Algoritmo de Inteligencia Artificial

El algoritmo se desarrolló mediante la realización de tres fases consecutivas:

La primera fue de entrenamiento del modelo, mediante alimentación del sistema con las imágenes de OCT-A recolectadas. El 70% de estas imágenes fueron debidamente segmentadas y clasificadas. Los biomarcadores fueron codificados como etiquetas, y mediante el programa de segmentación digital de Labelbox los hallazgos fueron marcados de forma manual, con diferentes colores para cada uno de ellos en cada imagen adquirida y destinada para esta fase.

La segunda fase, fase de validación, uso el 20% de las imágenes recolectadas y analizadas. En esta se realizó procesamiento de la información mediante el uso de redes neuronales que se perfeccionan para la creación de un algoritmo final. A su vez esta segunda fase tiene dos etapas que fueron conducidas por los ingenieros expertos de MindLab:

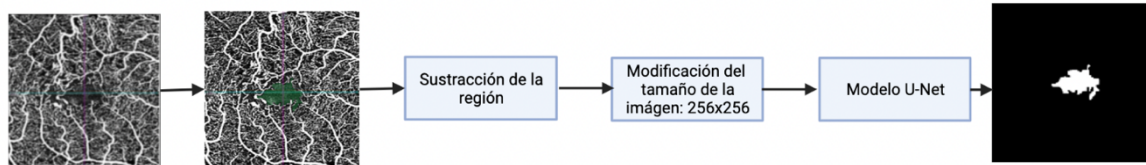
Pre-procesamiento: consiste en la extracción de la región de interés de los scans adquiridos por OCT A, ajustando el tamaño de la imagen a una resolución de 256x256 pixeles, manteniendo el aspecto original y realizando transformaciones de aumento de la imagen para la identificación subsecuente de los diferentes filtros o etiquetas, correspondientes a los biomarcadores a evaluar.

Procesamiento: integración del modelo ensamblado con las redes neuronales convolucionales modificadas de UNet, para crear el algoritmo definitivo. La selección de estas redes neuronales obedece a que corresponden a las de mejor rendimiento para la identificación de diferentes biomarcadores evaluados en estudios previos, de acuerdo a la revisión de la literatura detallada en el marco teórico.

La tercera fase, fase de prueba, uso el 10% de las imágenes, estimando el rendimiento del modelo mediante el cálculo del porcentaje de detección y el índice de Jaccard

En la figura 3.5.1 se muestra el proceso de desarrollo del algoritmo de inteligencia artificial.

Figura 3.5.1: Procesamiento de imágenes para el reconocimiento automatizado de biomarcadores.



3.6 Definición de la muestra

Para el tamaño de muestra de validación, se realizó un análisis de sensibilidad para tamaño para exactitud del algoritmo, siguiendo los siguientes parámetros y supuestos:

- Sensibilidad y especificidad del modelo mayor de 80%
- Error marginal 5-10%
- Nivel de confianza del 95%
- Proporción prevalencia: 20-52%

Se calculó un tamaño de muestra de mínimo 118 hasta 819 imágenes.

3.7 Control de sesgos:

Existen múltiples sesgos que pueden ocurrir en estudios de concordancia y en estudios de prueba diagnóstica, los cuales se sintetizan a continuación y se relacionan con los respectivos métodos para la prevención:

Selección y tamaño de muestra:

Teniendo en cuenta la curva de aprendizaje del algoritmo y el número de imágenes etiquetadas para su calibración inicial se realizó una consulta previa con los ingenieros de sistemas participantes y asesores temáticos para el proyecto, para poder estimar de esta forma los estudios necesarios y la proporción de imágenes suficientes para el umbral.

Enmascaramiento en la interpretación de las pruebas:

Considerando que la falta de enmascaramiento sobreestima el rendimiento de la prueba diagnóstica, tomó mayor relevancia la necesidad de cegar al oftalmólogo de la información clínica y paraclínica.

4. Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo cumpliendo las normas éticas expuestas en la declaración de Helsinki, así como lo estipulado en la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia (23) y en el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)

Cabe resaltar que este proyecto cumple con todos los criterios de la investigación científica en términos de formulación del problema basado en el conocimiento científico actual, sigue una metodología científica preestablecida que protege los intereses de los participantes y un análisis de resultados libre de conflictos de intereses por parte de los investigadores. Según la legislación nacional consignada en el artículo 11 de la Resolución 08430 de 1993 esta investigación es clasificada sin riesgo.

Sobre la protección de la información en cumplimiento a lo dispuesto en la Ley estatutaria 1581 de 2012, los datos utilizados para la realización de la investigación estuvieron bajo la responsabilidad y custodia de los investigadores, con la protección de uso de claves informáticas personales y el acceso único con fines pertinentes a la investigación. Se consideran datos sensibles los datos biométricos y relativos a la salud, por lo tanto, según las disposiciones del Artículo 6, párrafo e, al tener una finalidad histórica, estadística o científica, se adoptaron las medidas conducentes a la supresión de identidad de los titulares manteniendo los principios de acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad.

Se declara que por ninguna razón se publicaran las identificaciones de los participantes del estudio, a menos que la persona de su autorización escrita, que las conclusiones no se referirán a personas en particular sino al grupo objeto, y que la retroalimentación y conclusiones derivadas de esta investigación serán entregadas a la IPS y a los participantes que así lo requieran.

Para el ocultamiento de los datos en las imágenes diagnósticas se usó la opción de anonimización de datos y se exportaron las imágenes en formato JPEG y denominadas con el código único asignado. Los formatos de imagen obtenidos tienen un respaldo en medio magnético (disco duro externo Toshiba cifrado en formato MacOS con clave) al que solo tienen acceso los investigadores.

De tal forma, en ningún momento para la recolección y el análisis de los datos los participantes tuvieron acceso a datos de las personas involucradas. Y a partir de las etapas de análisis ningún participante necesito acceder a los datos personales o las imágenes.

Para la recolección de datos de investigación, la información de todas las variables se obtiene de una fuente secundaria, por lo tanto, no se requiere de la realización de consentimiento informado.

El autor, tutor y asesores temáticos de este proyecto declaran no tener conflicto de intereses:

- Financiero, no hay vínculos o intereses de tipo financiero con la industria del sector de la salud o con los sujetos de investigación.
- Intelectuales o de pertenencia.
- Familiares, sin vinculación hasta el cuarto grado de consanguinidad, el segundo grado de afinidad y el primer grado civil.
- Misceláneos, no existen otras circunstancias que puedan afectar la independencia u objetividad para la participación en el proyecto.

El estudio no está relacionado con la industria farmacéutica, de imágenes diagnósticas o de desarrollo informático. El desarrollo del algoritmo de inteligencia artificial se realizó sin necesidad de cobros adicionales a los pacientes, y se ejecutó como un desarrollo posterior con base en los repositorios disponibles en las clínicas.

5. Resultados

Teniendo en cuenta las fases de desarrollo del modelo anteriormente expuestas en la metodología figura 5.1. Se muestran imágenes representativas de cada biomarcador (alteración del plexo capilar perifoveal, espacios cistoides, áreas de no perfusión y tortuosidad vascular) en los diferentes plexos (figura 5.2, 5.3, 5.4, 5.5)

Figura 5.1: Fases del desarrollo del modelo

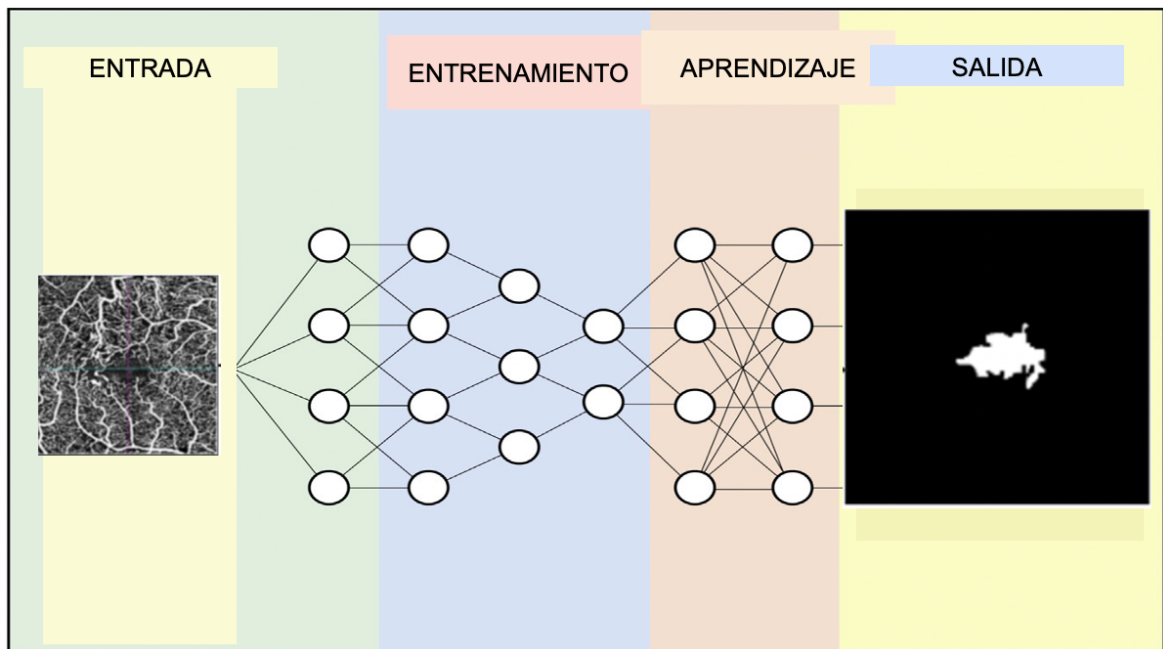


Figura 5.2 : segmentación de los cambios del plexo capilar perifoveal y predicciones. De arriba abajo imagen original, segmentación manual realizada, predicciones de UNet.

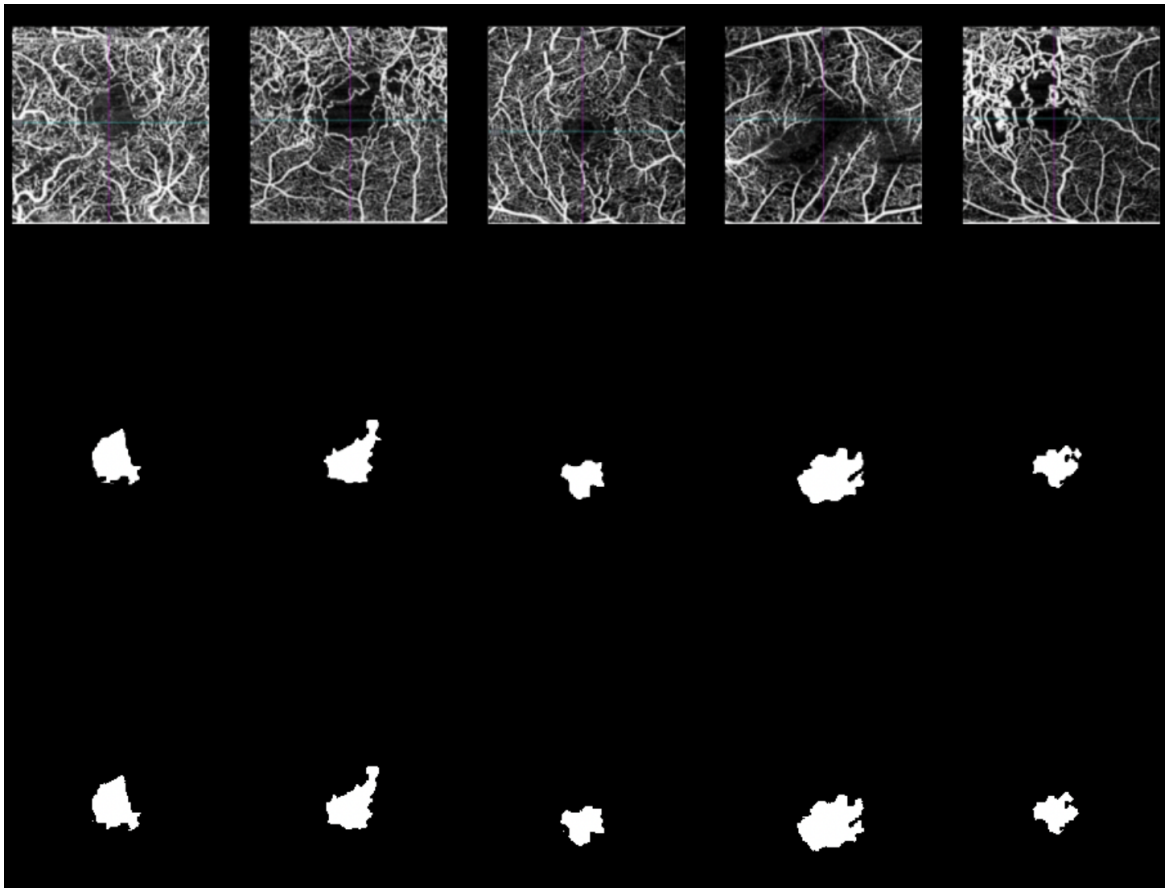


Figura: 5.3 segmentación de espacios cistoides y predicciones. De arriba abajo imagen original, segmentación manual realizada, predicciones de UNet.

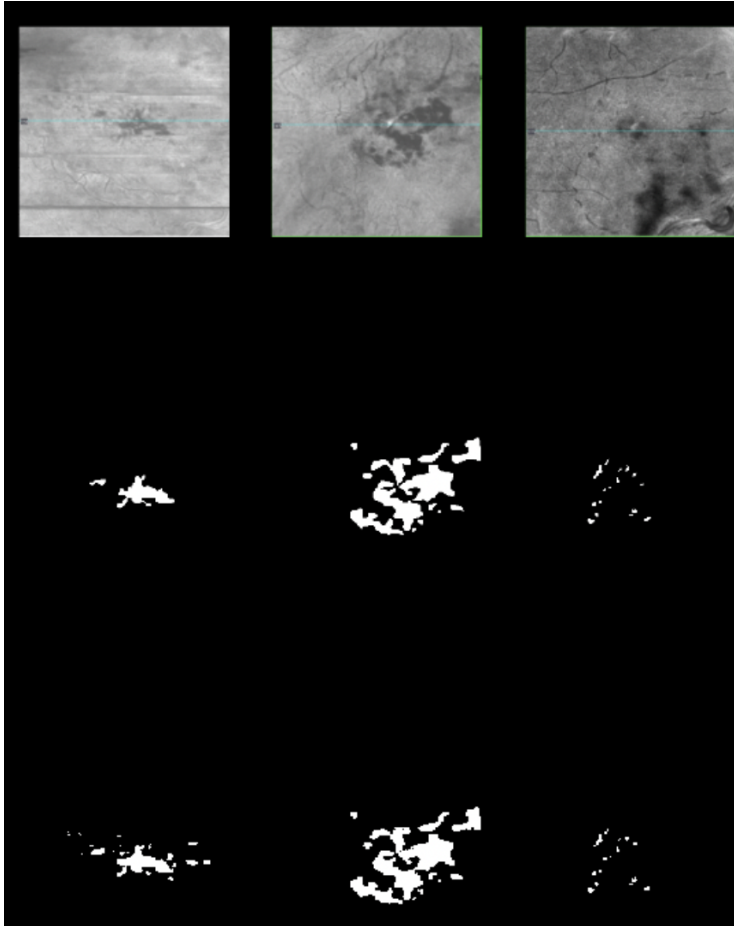


Figura 5.4 : segmentación de áreas de no perfusión y predicciones. De arriba abajo imagen original, segmentación manual realizada, predicciones de UNet

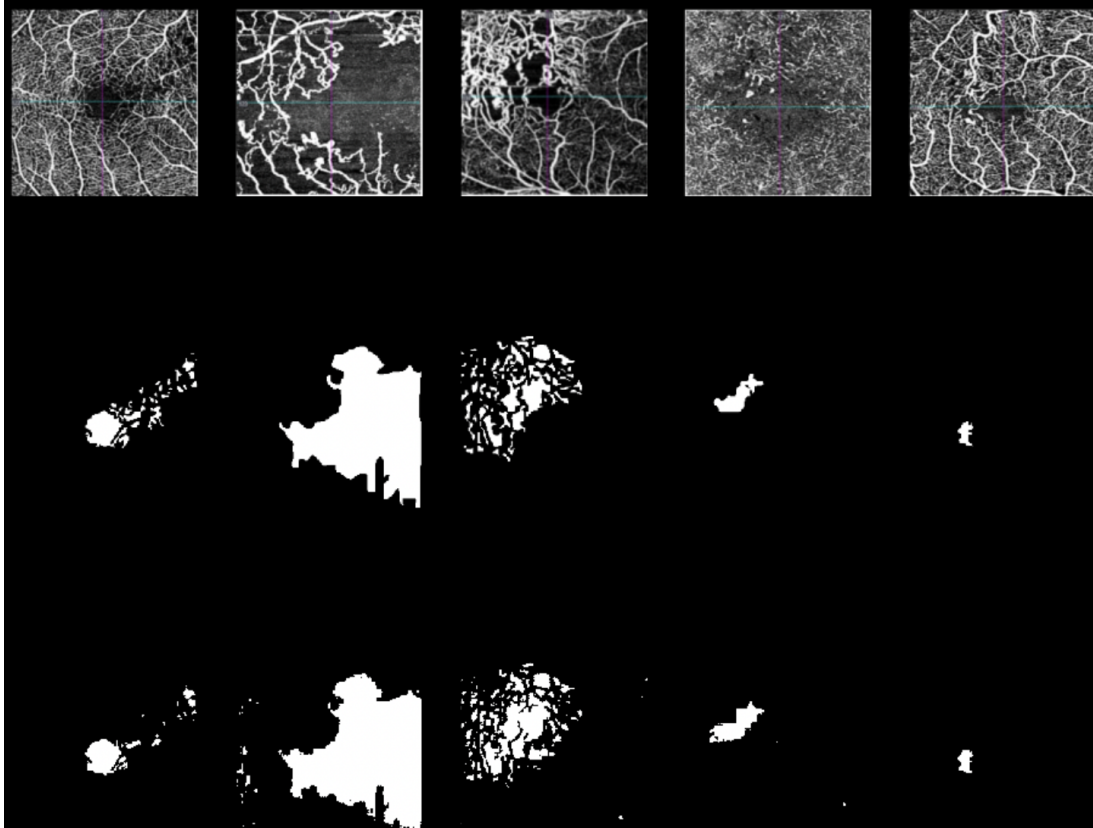
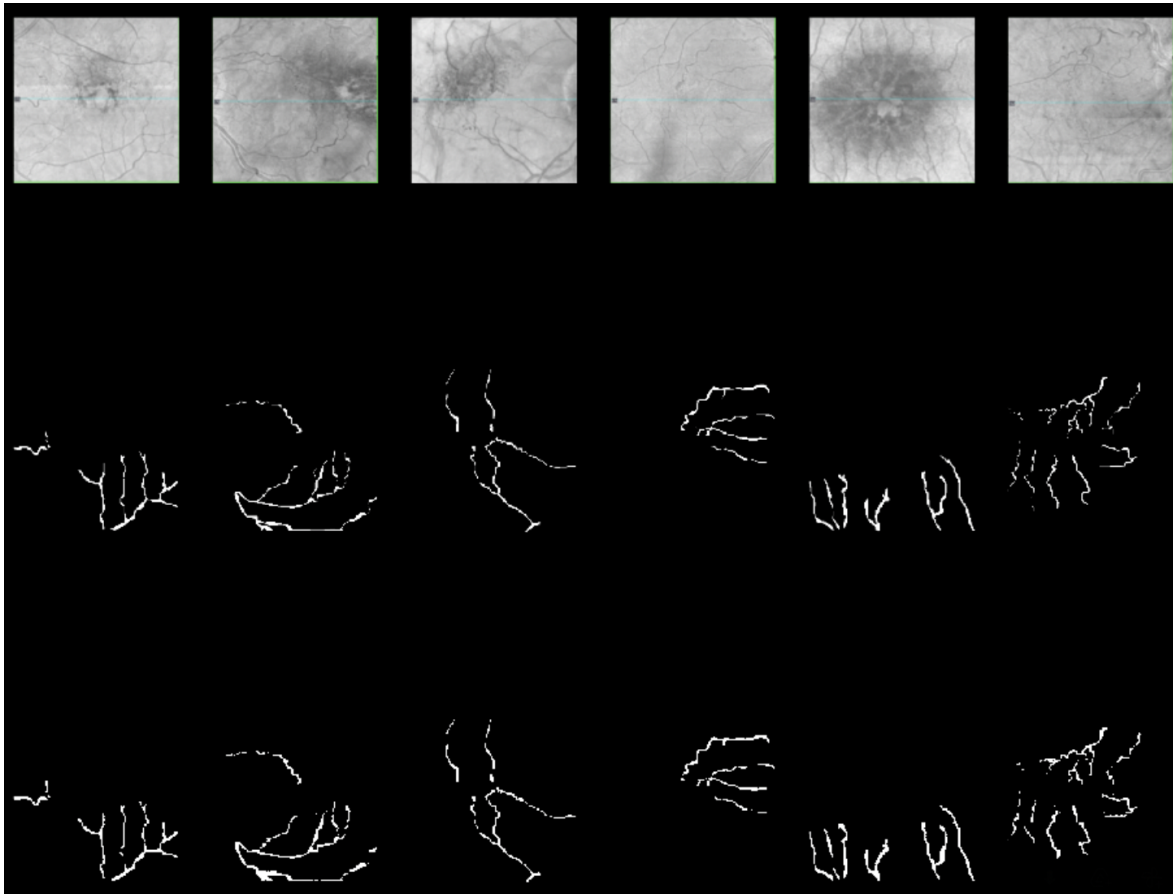


Figura: 5.5 segmentación de tortuosidad vascular y predicciones. De arriba abajo imagen original, segmentación manual realizada, predicciones de UNet



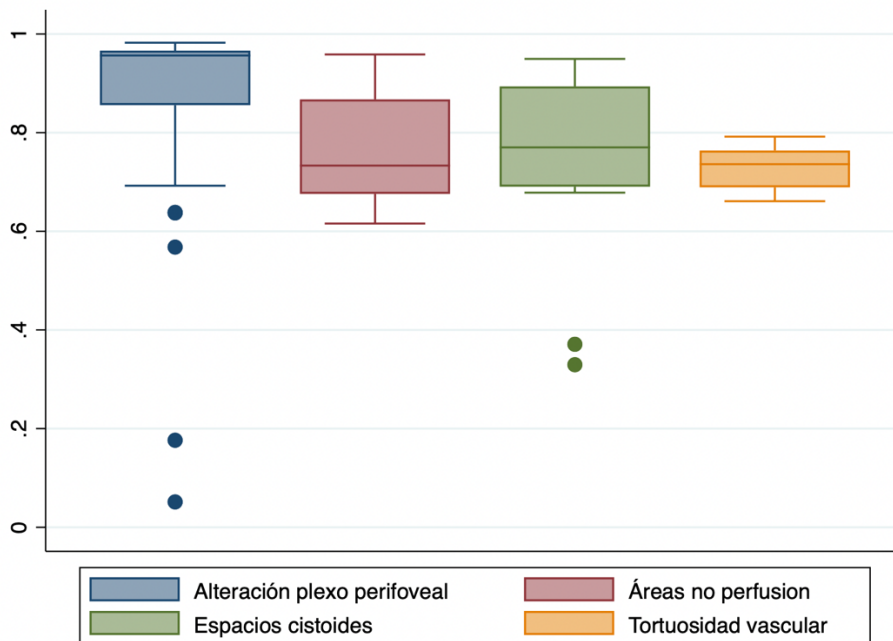
En la tabla 5.1 se presenta el porcentaje de detección en cada biomarcador y media del índice de Jaccard encontrado.

Tabla 5.1.

Biomarcador	Porcentaje de detección (%)	Índice de Jaccard (DS)
Alteración plexo capilar perifoveal	93	0.85 (0.22)
Espacios cistoides	84	0.73 (0.2)
Áreas de no perfusión	92	0.77 (0.14)
Tortuosidad vascular	91	0.72 (0.04)

En la figura 5.6 se muestran un diagrama de cajas y bigotes del índice de Jaccard de cada biomarcador.

Figura 5.6 .Diagrama de cajas y bigotes del índice de Jaccard de cada biomarcador.



6. Discusión

La angiografía por tomografía de coherencia óptica es una técnica novedosa que puede proporcionar imágenes de la microcirculación habilitadas mediante el procesamiento de datos de tomografía de coherencia óptica. Es no invasivo, tridimensional (3D) y obtiene una resolución a escala micrométrica. Desde una perspectiva clínica, es más segura y rápida que la angiografía basada en colorantes, al mismo tiempo que conserva la capacidad de caracterizar muchas de las mismas características patológicas. Esta técnica tiene capacidad predictiva, así como su naturaleza no invasiva, con capacidad para detectar cambios patológicos subclínicos haciendolo ideal para diagnóstico por imagen y supervisión.

Estas ventajas explican en gran medida la explosión de interés en la investigación de OCTA desde su introducción al uso clínico en 2014, con más de 1000 publicaciones solo en 2020. A pesar del gran volumen de investigación reciente de OCTA, todavía hay mucho potencial para que la tecnología mejore.

Los avances en OCTA se están produciendo junto con mejoras similares en el análisis de imágenes impulsadas por la introducción de la inteligencia artificial y, en particular, en algoritmos basados en el aprendizaje profundo. Los algoritmos basados en IA se encuentran entre las técnicas más importantes en informática, con aplicaciones en la academia, el comercio y la industria. Al mismo tiempo, la imagen médica es uno de los campos que más se ha beneficiado de la introducción de la IA, con algoritmos basados en IA que logran un rendimiento de vanguardia en el reconocimiento y la clasificación de características en varias modalidades, incluida la imagen por resonancia magnética, tomografía computarizada y rayos X.

OCTA tiene el potencial de mejorar el estándar de atención para varias enfermedades vasculares de la retina. Los estudios ya han demostrado que la cuantificación tridimensional de la patología, por ejemplo complejidad de lesión neovascular (Nesper et al., 2018) o parafoveal 3D, densidad de vasos (Wang et al., 2019)- puede mejorar la capacidad de diagnóstico y pronóstico. De manera similar, la resolución de profundidad en OCTA permite la cuantificación de la patología dentro de los plexos retinianos individuales, que también parece ofrecer ventajas para las imágenes clínicas y puede mejorar nuestra comprensión de la fisiopatología de la enfermedad (Hormel et al., 2020). Sin embargo, la complejidad de la información capturada durante un procedimiento OCTA y el tamaño de los conjuntos de datos significan que el manual el análisis puede ser inviable.

Al permitir que los investigadores y los médicos accedan a información valiosa latente en los datos de OCTA, la inteligencia artificial puede ayudar a alcanzar su potencial. Con la IA, tareas como la segmentación del área sin perfusión, que requeriría mucho tiempo para llevar a cabo manualmente en grandes conjuntos de datos, se puede lograr fácilmente. En otros casos, como la diferenciación de venas y arterias, la IA puede extraer características de imágenes que son esencialmente imposibles de caracterizar con precisión mediante inspección.

Las características detectables por OCTA pueden ser sensibles a cambios de manera simple y rápida. Los ejemplos incluyen las áreas de no perfusión, neovascularización coroidea, detección de arterias y venas, mediciones de densidades vasculares, entre otras.

Las mediciones de la densidad de los vasos suelen cuantificar la pérdida de perfusión a través una imagen completa. Sin embargo, la pérdida de perfusión en algunas enfermedades se limita con frecuencia a regiones específicas (51)

Este patrón de pérdida de perfusión se capta mejor calculando área de no perfusión(52) , definida como cualquier zona patológicamente avascular por encima de un umbral de tamaño (53), pudiendo lograr resultados más sólidos con un aprendizaje profundo (54).

Resaltando que la literatura ya incluye algoritmos de prueba de concepto para tareas difíciles y complicadas como diagnóstico de enfermedades directamente a partir de

volúmenes de datos de OCTA (55,56). Sin embargo, se requieren datos para que las CNN alcancen su potencial.

El grado de isquemia retiniana es un factor pronóstico clave en el manejo de varias enfermedades retinianas incluyendo las oclusiones venosas. Varios estudios han demostrado que la disminución de la densidad vascular en los plexos capilares superficial y profundo se asocia con mayor severidad de la enfermedad y peor pronóstico. En este caso las redes neuronales convolucionales han tenido un rendimiento similar e incluso superior que el de los oftalmólogos para la identificación y clasificación de áreas de no perfusión, distinguiendo ojos con oclusión venosa isquémica de los normales mediante la segmentación automática de estas imágenes, y la posibilidad de un diagnóstico automatizado de estas patologías a futuro mediante el uso de inteligencia artificial (50).

En el campo de oclusiones venosas e inteligencia artificial hasta la fecha se ha documentado el entrenamiento de un modelo de IA para clasificar fotografías de fondo de ojo en color de pacientes con OVR con un rendimiento estable tanto en conjuntos de datos internos como externos. Considerando que esto puede ser de gran importancia para la predicción del riesgo en pacientes con oclusión venosa retiniana (57).

En OCTA se tiene reporte del trabajo de Nagasato et al (50). En este estudio, el rendimiento de la red neuronal convolucional fue mejor, con una diferencia estadísticamente significativa, que los modelos vectoriales en todos los parámetros evaluados, así como superior a los oftalmólogos en patrones de especificidad, tiempo en promedio requerido y área bajo la curva. Así, la combinación de deep learning con las imágenes de OCT-A demostró gran precisión para la detección de áreas de no perfusión, convirtiéndola en una estrategia potencialmente útil en la práctica clínica así como en los modelos de tamización.

Sin embargo, debemos esperar la validación de muchas técnicas OCTA en ensayos clínicos en el área. De nuevo, debido a la complejidad del análisis de datos de OCTA, estos ensayos seguramente se basarán en alguna forma de análisis de IA.

7. Conclusiones y recomendaciones

El modelo automatizado para la detección de biomarcadores en oclusiones venosas retinianas en imágenes de OCTA desarrollado mediante estrategia de aprendizaje profundo se obtuvo mediante la realización de 3 fases consecutivas de entrenamiento, validación y prueba.

El desempeño del algoritmo, en función de las métricas de porcentaje de detección de alteración e índice de Jaccard son comparables con el estado del arte actual, con limitaciones dada la escasa información hasta el momento. Resaltando este trabajo como uno de los primeros en hacer uso de inteligencia artificial en oclusiones venosas de la retina en imágenes de OCTA

La arquitectura de este modelo es susceptible de ser complementada con información clínica de interés, así como de integrarse con otros métodos de diagnóstico y pronóstico, facilitando el desarrollo de estrategias de atención oportuna y la toma de decisiones clínicas de forma personalizada y confiable.

El presente trabajo ofrece una arquitectura de base que puede alimentarse mediante la representación de múltiples centros oftalmológicos multicéntricos, alimentándose con mayor número de imágenes y lectores expertos, de forma que pueda tener un mejor comportamiento diagnóstico y ser más fácilmente extrapolable a diferentes grupos poblacionales.

Este modelo desarrollado puede llegar a ser una herramienta de enseñanza para la lectura e interpretación de imágenes de OCT-A.

Bibliografía

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, et al. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):313-319.e1.
2. Yasuda M, Kiyohara Y, Arakawa S, Hata Y, Yonemoto K, Doi Y, et al. Prevalence and Systemic Risk Factors for Retinal Vein Occlusion in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010 Jun 1;51(6):3205.
3. Cugati S. Ten-Year Incidence of Retinal Vein Occlusion in an Older Population. *Archives of Ophthalmology*. 2006 May 1;124(5):726.
4. Klein R. The 15-Year Cumulative Incidence of Retinal Vein Occlusion. *Archives of Ophthalmology*. 2008 Apr 1;126(4):513.
5. Buehl W, Sacu S, Schmidt-Erfurth U. Retinal Vein Occlusions. In 2010. p. 54–72.
6. Brown G, Yoo J, Brown M, Turpcu A, Rajput Y, Benson W, et al. The Burden of Retinal Venous Occlusion: An Assessment of Fellow Eyes in 1000 Cases. *Ophthalmol Retina*. 2017 Sep;1(5):404–12.
7. Chang A. The role of artificial intelligence in digital health. *Digital health entrepreneurship*. 2020;71–81.
8. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019 Jan 7;25(1):44–56.
9. Rispoli M, Savastano MC, Lumbroso B. Capillary network anomalies in branch retinal vein occlusion on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2332–8.
10. Simon J, Conliffe T, Kitei P. Non-operative management: An evidence-based approach. In: *Seminars in Spine Surgery*. Elsevier; 2016. p. 8–13.
11. Hamet P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Metabolism*. 2017 Apr;69:S36–40.
12. Kapoor R, Walters SP, Al-Aswad LA. The current state of artificial intelligence in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2019 Mar;64(2):233–40.

13. Tsai G, Banaee T, Conti F, Singh R. Optical coherence tomography angiography in eyes with retinal vein occlusion. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13(3):315.
14. Glanville J, Patterson J, McCool R, Ferreira A, Gairy K, Pearce I. Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmol.* 2014 Dec 21;14(1):7.
15. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural History of Visual Outcome in Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology.* 2011 Jan;118(1):119-133.e2.
16. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 1990;228(3):201–17.
17. Patel A, Nguyen C, Lu S. Central retinal vein occlusion: A review of current Evidence-based treatment options. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2016;23(1):44.
18. Bowers dk, finkelstein d, wolff sm, green wr. Branch retinal vein occlusion. *Retina.* 1987;7(4):252–9.
19. Newman-Casey PA, Stem M, Talwar N, Musch DC, Besirli CG, Stein JD. Risk Factors Associated with Developing Branch Retinal Vein Occlusion Among Enrollees in a United States Managed Care Plan. *Ophthalmology.* 2014 Oct;121(10):1939–48.
20. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina.* 2013;33(5):901–10.
21. Ho JD, Tsai CY, Liou SW, Tsai RJF, Lin HC. Seasonal Variations in the Occurrence of Retinal Vein Occlusion: A Five-Year Nationwide Population-Based Study from Taiwan. *Am J Ophthalmol.* 2008 Apr;145(4):722-728.e3.
22. Oh J, Ahn J. Comparison of Retinal Layer Thickness and Vascular Density between Acute and Chronic Branch Retinal Vein Occlusion. *Korean Journal of Ophthalmology.* 2019;33(3):238.
23. Zawadzki RJ, Capps AG, Dae Yu Kim, Panorgias A, Stevenson SB, Hamann B, et al. Progress on Developing Adaptive Optics—Optical Coherence Tomography for In Vivo Retinal Imaging: Monitoring and Correction of Eye Motion Artifacts. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics.* 2014 Mar;20(2):322–33.
24. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol.* 2016 Jan;161:160-171.e2.

-
25. Adhi M, Filho MAB, Louzada RN, Kuehlewein L, de Carlo TE, Baumal CR, et al. Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Jul 21;57(9):OCT486.
 26. Kashani AH, Lee SY, Moshfeghi A, Durbin MK, Puliafito CA. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2323–31.
 27. Novais EA, Waheed NK. Optical Coherence Tomography Angiography of Retinal Vein Occlusion. In 2016. p. 132–8.
 28. Mastropasqua R, Toto L, di Antonio L, Borrelli E, Senatore A, di Nicola M, et al. Optical coherence tomography angiography microvascular findings in macular edema due to central and branch retinal vein occlusions. *Sci Rep*. 2017 Jan 18;7(1):40763.
 29. Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M, Tomiyasu T, Uemura A, Yasukawa T, et al. Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jan;161:126-132.e1.
 30. Glacet-Bernard A, Sellam A, Coscas F, Coscas G, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion Treated with Dexamethasone Implant: A New Test for Follow-Up Evaluation. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Sep 7;26(5):460–8.
 31. Suzuki N, Hirano Y, Tomiyasu T, Esaki Y, Uemura A, Yasukawa T, et al. Retinal Hemodynamics Seen on Optical Coherence Tomography Angiography Before and After Treatment of Retinal Vein Occlusion. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Oct 25;57(13):5681.
 32. Savastano MC, Lumbroso B, Rispoli M. In vivo characterization of retinal vascularization morphology using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2196–203.
 33. Kadomoto S, Muraoka Y, Ooto S, Miwa Y, Iida Y, Suzuma K, et al. EVALUATION OF MACULAR ISCHEMIA IN EYES WITH BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2018 Feb;38(2):272–82.
 34. Samara WA, Say EAT, Khoo CTL, Higgins TP, Magrath G, Ferenczy S, et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015 Nov;35(11):2188–95.
 35. Casselholmde Salles M, Kvantá A, Amrén U, Epstein D. Optical Coherence Tomography Angiography in Central Retinal Vein Occlusion: Correlation Between

- the Foveal Avascular Zone and Visual Acuity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Jul 13;57(9):OCT242.
36. Sanal MG, Paul K, Kumar S, Ganguly NK. Artificial Intelligence and Deep Learning: The Future of Medicine and Medical Practice. *J Assoc Physicians India*. 2019 Apr;67(4):71–3.
 37. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Nov;67:1–29.
 38. Li M, Chen Y, Ji Z, Xie K, Yuan S, Chen Q, et al. Image Projection Network: 3D to 2D Image Segmentation in OCTA Images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2020 Nov;39(11):3343–54.
 39. Perdomo Charry OJ, González FA. A systematic review of deep learning methods applied to ocular images. *Ciencia e Ingenieria Neogranadina*. 2020;30(1):9–26.
 40. Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H, Endstraßer F, Sadeghipour A, Philip AM, et al. Fully Automated Detection and Quantification of Macular Fluid in OCT Using Deep Learning. *Ophthalmology*. 2018 Apr;125(4):549–58.
 41. Roy AG, Conjeti S, Karri SPK, Sheet D, Katouzian A, Wachinger C, et al. ReLayNet: retinal layer and fluid segmentation of macular optical coherence tomography using fully convolutional networks. *Biomed Opt Express*. 2017 Aug 1;8(8):3627.
 42. Lee CS, Tying AJ, Wu Y, Xiao S, Rokem AS, DeRuyter NP, et al. Generating retinal flow maps from structural optical coherence tomography with artificial intelligence. *Sci Rep*. 2019 Apr 5;9(1):5694.
 43. Yin XX, Sun L, Fu Y, Lu R, Zhang Y. U-Net-Based Medical Image Segmentation. *J Healthc Eng*. 2022 Apr 15;2022:1–16.
 44. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2015: 18th International Conference, Munich, Germany, October 5-9, 2015, Proceedings, Part III* 18. Springer; 2015. p. 234–41.
 45. Du G, Cao X, Liang J, Chen X, Zhan Y. Medical image segmentation based on u-net: A review. *Journal of Imaging Science and Technology*. 2020;
 46. Siddique N, Paheding S, Elkin CP, Devabhaktuni V. U-net and its variants for medical image segmentation: A review of theory and applications. *Ieee Access*. 2021;9:82031–57.
 47. Jaccard P. The distribution of the flora in the alpine zone.1. *New phytologist*. 1912 Feb;11(2):37–50.

-
48. Tan PN. Michael Steinbach und Vipin Kumar. Introduction to data mining. 2006;
 49. Liu X, Huang Z, Wang Z, Wen C, Jiang Z, Yu Z, et al. A deep learning based pipeline for optical coherence tomography angiography. *J Biophotonics*. 2019 Oct;12(10).
 50. Nagasato D, Tabuchi H, Masumoto H, Enno H, Ishitobi N, Kameoka M, et al. Automated detection of a nonperfusion area caused by retinal vein occlusion in optical coherence tomography angiography images using deep learning. *PLoS One*. 2019 Nov 7;14(11):e0223965.
 51. Niki T, Muraoka K, Shimizu K. Distribution of Capillary Nonperfusion in Early-stage Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1984 Dec;91(12):1431–9.
 52. Kraus MF, Liu JJ, Schottenhamml J, Chen CL, Budai A, Branchini L, et al. Quantitative 3D-OCT motion correction with tilt and illumination correction, robust similarity measure and regularization. *Biomed Opt Express*. 2014 Aug 1;5(8):2591.
 53. Zhang M, Hwang TS, Dongye C, Wilson DJ, Huang D, Jia Y. Automated Quantification of Nonperfusion in Three Retinal Plexuses Using Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Oct 3;57(13):5101.
 54. Guo Y, Camino A, Wang J, Huang D, Hwang TS, Jia Y. MEDnet, a neural network for automated detection of avascular area in OCT angiography. *Biomed Opt Express*. 2018 Nov 1;9(11):5147.
 55. Alam M, Le D, Son T, Lim JI, Yao X. AV-Net: deep learning for fully automated artery-vein classification in optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express*. 2020 Sep 1;11(9):5249.
 56. Heisler M, Karst S, Lo J, Mammo Z, Yu T, Warner S, et al. Ensemble Deep Learning for Diabetic Retinopathy Detection Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Apr 13;9(2):20.
 57. Ren X, Feng W, Ran R, Gao Y, Lin Y, Fu X, et al. Artificial intelligence to distinguish retinal vein occlusion patients using color fundus photographs. *Eye*. 2022;1–7.

