



**Universidad
Zaragoza**

**‘Análisis de la respuesta dinámica corneal como
biomarcador de glaucoma’**

**‘Analysis of the dynamic corneal response as a glaucoma
biomarker’**

Autor

Andrés García Jiménez

Tutora

Alejandra Consejo Vaquero

Grado de Ingeniería Mecánica

Escuela de Ingeniería y Arquitectura

Curso 2022/2023



**Escuela de
Ingeniería y Arquitectura
Universidad Zaragoza**

Índice

1. Introducción	3
1.1 Biomecánica	3
1.2 Glaucoma.....	3
1.3 Densitometría corneal y técnica de Scheimpflug	4
2. Objetivo del trabajo	6
3. Metodología	7
3.1 Sujetos y recopilación de datos	7
3.2 Estudio de parámetros biomecánicos	7
3.3 Programación en Matlab	7
3.4 Procesamiento de imágenes. Parámetros α y β	10
4. Resultados	11
4.1 Parámetros biomecánicos	11
4.2 Análisis estadístico de imágenes de Scheimpflug	12
5. Discusión	16
6. Conclusión	18
7. Referencias	19
ANEXO I. Publicación científica asociada al TFG	21

1. Introducción

1.1 Biomecánica

La biomecánica es una ciencia de la rama de la bioingeniería y de la ingeniería biomédica, encargada del estudio, análisis y descripción del movimiento del cuerpo, además de examinar las fuerzas en función de la estructura biológica y los efectos producidos por esas fuerzas (1).

La biomecánica corneal por su parte trata del equilibrio y de la deformación del tejido corneal sometido a cualquier fuerza. La córnea es la lente curvada transparente que recubre el iris y la pupila y permite que la luz entre en el ojo. El estudio de la biomecánica corneal necesita de una combinación de conocimientos tanto físicos y mecánicos como biológicos y establece las bases para predecir la respuesta dinámica de la córnea ante situaciones fisiológicas y patológicas (2).

1.2 Glaucoma

El glaucoma es una enfermedad ocular, principal causa de la pérdida irreversible de la visión. Es una afección asintomática hasta una etapa avanzada, por lo que precisa de métodos de diagnóstico precoz. El efecto en ocasiones es tan gradual que es posible que el paciente no note un cambio en la vista hasta que la afección se encuentre en una etapa avanzada.

Siempre se han realizado estudios en la parte posterior del ojo debido a que el glaucoma es un grupo de afecciones oculares que dañan el nervio óptico, cuya salud es vital para tener una buena vista. El daño ocasionado por el glaucoma a menudo se produce por una presión en el ojo más alta de lo normal (3).

Sin embargo, existe actualmente un interés creciente en investigar la córnea como tejido clave para la detección y tratamiento del glaucoma. El grosor de la córnea y su biomecánica están siendo investigados en la evaluación de riesgo de glaucoma. Más recientemente han sido encontradas diferencias estadísticamente significativas en la densitometría corneal entre ojos glaucomatosos y controles, lo que sugiere que este análisis podría tener aplicaciones clínicas en el diagnóstico y manejo del glaucoma (4).

Dado que no se puede recuperar la pérdida de la vista debido al glaucoma, es importante realizar exámenes oculares periódicos que incluyan mediciones de la presión ocular para poder realizar un diagnóstico en las etapas iniciales y tratarlo adecuadamente. Si se detecta el glaucoma en una etapa temprana, la pérdida de la vista se puede retardar o prevenir.

1.3 Densitometría corneal y técnica de Scheimpflug

La densitometría corneal es una medida objetiva de la claridad de la córnea y es un indicador de su salud. La transparencia corneal es un factor esencial para tener una visión clara y óptima, y afecta directamente al proceso de visión debido a la transmisión de la luz a través de la córnea (5).

La córnea tiene distintas capas y es ópticamente transparente debido a esta estructura. Estas capas están formadas por 200 láminas de fibras de colágeno que componen el estroma y que se disponen equidistantes y ortogonales entre sí, y con diámetro constante. La córnea consta de cinco capas:

- Epitelio: la capa protectora más externa de la córnea
- Membrana de Bowman: una segunda capa protectora más resistente
- Estroma: la capa más gruesa de la córnea. Está compuesta por agua, fibras de colágeno y otro tejido conjuntivo. Fortalece la córnea y la hace flexible y transparente.
- Membrana de Descemet: una membrana interior delgada y fuerte que también es protectora.
- Endotelio: la capa más interna; está compuesta de células que bombean el exceso de agua fuera de la córnea.

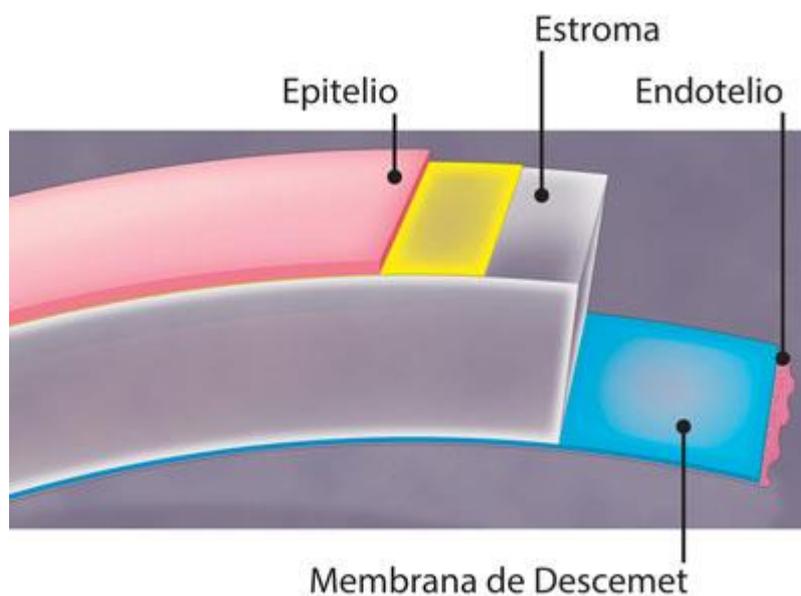


Figura 1. Representación de las capas corneales. Fuente: <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/distrofias-corneales>

La pérdida de claridad es una respuesta natural muy común de la córnea. La evaluación y control de la opacidad corneal es esencial en todo examen oftalmológico y optométrico. Actualmente, y a diferencia de métodos tradicionales que evaluaban de manera cualitativa la córnea, se analiza la córnea con mediciones objetivas que permitan evaluarla de una manera cuantitativa y automática. Así se puede analizar con valores fiables y reproducibles, que se han convertido en una poderosa herramienta para investigar tanto córneas sanas, como aquellas que sufren alguna enfermedad. Eso nos permite mejorar los conocimientos que tenemos sobre la córnea y poder tratar con mayor efectividad las enfermedades que amenazan la transparencia corneal.

Dicha medida objetiva consiste en la cuantificación de la retrodispersión de la luz en la córnea, también conocida como densitometría corneal. Tradicionalmente ha sido obtenida mediante la técnica de Scheimpflug, analizando imágenes de sección sagital del segmento anterior corneal y para así estimar la cantidad de luz retrodispersada de la córnea.

La tomografía corneal basada en Scheimpflug se considera clave para la evaluación de la densitometría corneal, pero hasta la fecha está disponible tan sólo un dispositivo corneal (Pentacam, Oculus, Wetzlar, Alemania). Para superar esta limitación, se ha introducido la metodología Densitometry Distribution Analysis (DDA) basada en el modelado estadístico de la distribución de intensidad de píxeles de las imágenes de Scheimpflug que se correlaciona muy bien con la densitometría corneal (6).

El método DDA trabaja con dos parámetros diferentes. El primer parámetro viene determinado por la claridad del tejido corneal, como se mide la densitometría tradicional, mientras que el segundo da cuenta de la homogeneidad de este. Este enfoque ha demostrado una gran exactitud en la detección temprana del queratocono, una enfermedad corneal, superando el rendimiento de otros sistemas clínicos. También es utilizado en la detección de hipoxia corneal y algunas condiciones genéticas raras que afectan al tejido conjuntivo y, por tanto, a la córnea. Además, se ha utilizado en un trabajo anterior, basado en la tomografía de coherencia óptica, en el que se sugiere que los pacientes con sospecha de glaucoma tienen diferentes propiedades del tejido corneal que los controles sanos (4).

El dispositivo oftálmico basado en tecnología Scheimpflug CORVIS ST (Oculus, Wetzlar, Alemania) graba la reacción de la córnea tras un pulso definido de aire usando una cámara de alta-velocidad, proporcionando así una evaluación de las propiedades biomecánicas de la córnea. Mide tanto la respuesta biomecánica como el espesor corneal con alta precisión, siendo capaz de corregir ambos factores al mismo tiempo (7).



Figura 2. Oculus Corvis ST, aparato con el que obtenemos las imágenes de la córnea que posteriormente tratamos y estudiamos. Fuente: <https://es.oculus.de/es/productos/tonometro/corvis-st/>

El principio de Scheimpflug se basa en la relación geométrica entre la orientación del plano de enfoque, el plano de la lente y el plano de la imagen de un sistema óptico (como una cámara) cuando el plano de la lente no es paralelo al plano de la imagen. Es aplicable al uso de algunos movimientos de cámara en una cámara de visualización.

2. Objetivo del trabajo

El trabajo actual tiene como objetivo investigar si los parámetros de densitometría corneal estimados a partir del modelado estadístico de la distribución de intensidad de píxeles de las imágenes de Scheimpflug con el método DDA (α y β) pueden discriminar con éxito los ojos sospecha de glaucomatosos y los ojos sanos de control y así avanzar en la temprana detección del glaucoma.

Los objetivos específicos de este trabajo son:

- Tratar las imágenes de Scheimpflug con Matlab y analizar estadísticamente la distribución de intensidad de los píxeles para obtener los valores α y β de la córnea.

- Trabajar con estos valores α y β para encontrar evidencias de diferenciación entre ojos sanos y ojos con sospecha de padecer glaucoma.
- Encontrar así un método para la detección temprana del glaucoma en el ojo humano.

3. Metodología

3.1 Sujetos y recopilación de datos

En este estudio se incluyeron 24 participantes (24 ojos). Los datos se recogieron de un estudio anterior (4). Eran participantes adultos (19 mujeres, 5 hombres) entre 51 y 73 años. Este rango de edad es en el que surgen más casos de glaucoma. Los participantes se dividieron en dos grupos.

El grupo sospecha de glaucoma constaba de 10 ojos, mientras que los 14 restantes sirvieron como ojos de control saludables. Las edades entre ambos grupos son equivalentes para intentar homogeneizar las características de ambos grupos.

En el correspondiente estudio prospectivo (4), un médico oftalmólogo experto en glaucoma hizo la clasificación de los participantes. Los participantes del grupo sospecha de glaucoma se definieron como aquellos con apariencia de disco óptico glaucomatoso, pero con campo visual normal, mientras que en el grupo de control no se encontró ninguna evidencia de un posible glaucoma futuro. Todos los pacientes fueron sometidos a un examen oftalmológico completo, y es por ello que conocemos todos sus datos oftalmológicos.

3.2 Estudio de parámetros biomecánicos

Gracias al examen con Corvis ST conocemos todos los parámetros biomecánicos de los participantes, tanto del grupo sospecha de glaucoma como del grupo de control. La primera parte del estudio será la comparación de estos parámetros biomecánicos y la búsqueda de diferencias significativas entre ambos grupos. Buscamos esta comparación para descartar que haya diferencias biomecánicas entre los grupos sospecha de glaucoma y de control, que facilitarían la detección para esta enfermedad. Se realizará la prueba t de Student para comprobar la hipótesis de que hay diferencias significativas entre el grupo de control y el grupo sospecha de glaucoma.

3.3 Programación en Matlab

Antes de tratar con las imágenes, cabe realizar una breve explicación del tratamiento de imágenes que hemos realizado. Hemos trabajado con la extensión de tratamiento de imágenes

de Matlab (MathWorks, 2021b, Estados Unidos), así como con la extensión de funciones estadísticas. Las librerías utilizadas han sido:

- Signal Processing Toolbox
- Image Processing Toolbox
- Statistics and Machine Learning Toolbox

Las imágenes en escala de grises de deformación corneal de Corvis ST se obtuvieron cada 230 μs y tenían un tamaño fijo de 576×200 píxeles, lo que corresponde a una resolución estimada de $14,8 \mu\text{m}/\text{píxel}$ horizontalmente y $24,0 \mu\text{m}/\text{píxel}$ verticalmente. En cada medida se recogen un total de 140 imágenes.

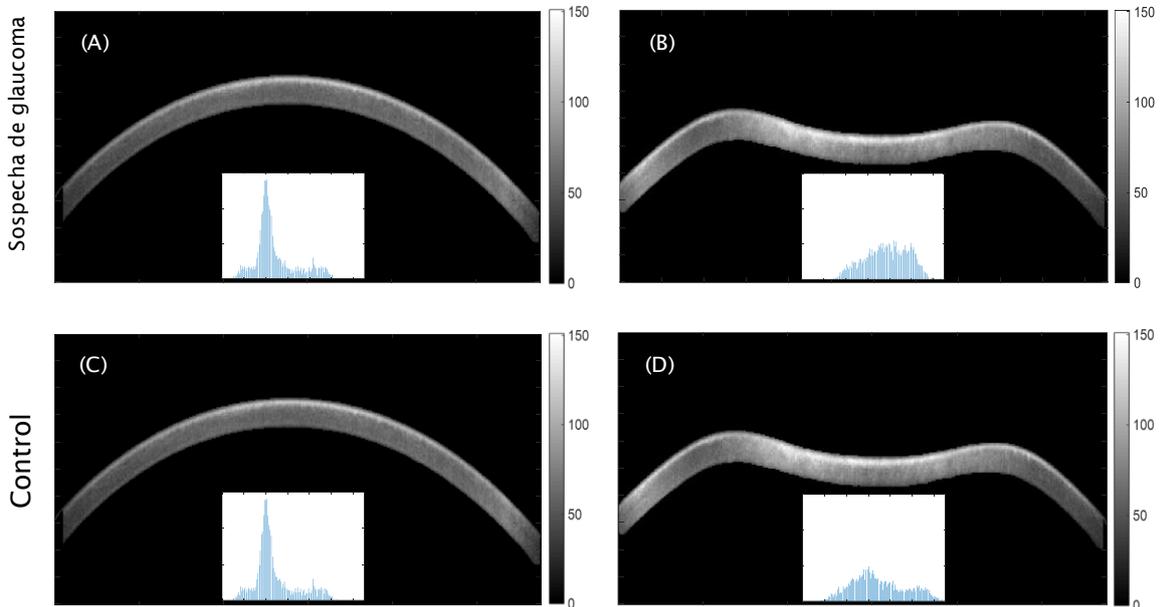


Figura 3. Imágenes de Scheimpflug de la córnea después de la segmentación (es decir, sin fondo) de un participante con sospecha de glaucoma elegido al azar (A, B) y un participante de control elegido al azar (C, D); antes del soplo de aire (A, C) y durante el soplo de aire (B, D). Las barras de color indican la intensidad de los píxeles. Se muestran histogramas escalados correspondientes a los píxeles de la córnea para cada imagen.

El programa de procesado de imagen consiste en los siguientes pasos principales:

- En primer lugar, para la segmentación, se aplica a la imagen un filtro de mediana, en el que cada píxel de salida contiene el valor de la mediana de un entorno de 3 por 3 alrededor del píxel correspondiente de la imagen de entrada.
- Posteriormente se utiliza el método de Canny como detector de bordes para obtener la cara anterior y posterior de la córnea y concluir la hacer una segmentación corneal, es decir, separar los píxeles correspondientes de la córnea del fondo.

- El siguiente paso es imprimir la imagen por pantalla con los bordes marcados. Este paso solo se realizará en el momento en el que debemos determinar las imágenes en las que no se ha realizado bien el proceso y debemos descartar (fallos de segmentación). Es un paso muy importante ya que si no podrían falsear totalmente nuestros datos.
- A continuación, se eligen el grosor corneal que vamos a estudiar, es decir, la región de interés (ROI) en profundidad. Se establecieron tres ROIs diferentes: grosor total de la córnea, estroma, y córnea anterior incluyendo epitelio. Buscaremos la zona más determinante para diferenciar entre los grupos de control y sospecha de glaucoma.
- También tendremos que elegir la cuerda corneal a analizar, desde el centro hasta una zona más exterior. Una zona más amplia nos portará una mayor cantidad de datos, pero también nos provocará más errores de segmentación en las imágenes y el riesgo de que estos datos no sean tan determinantes.
- Por último, queda elegir la distribución con la que vamos a trabajar (Weibull, Gamma o Logarítmica) para modelar la intensidad de los píxeles en la ROI seleccionada. Estudiaremos todas para ver en cual encontramos una mayor diferenciación entre grupos.

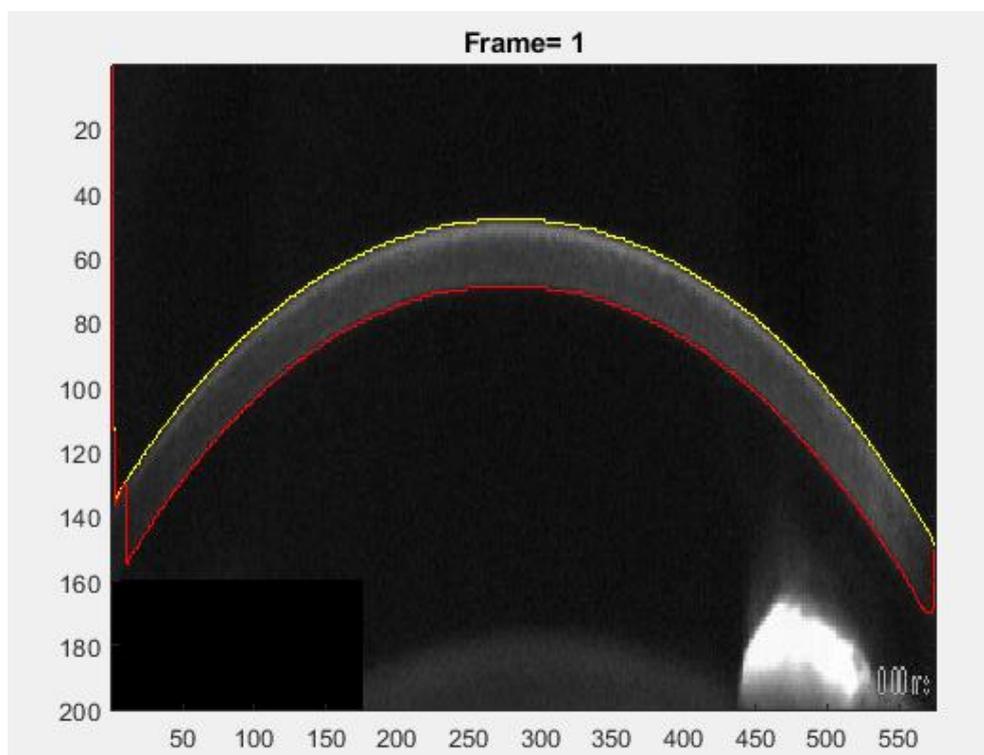


Figura 4. Ejemplo de cómo visualizamos por pantalla la imagen una vez tratada y con los límites corneales establecidos. Tanto en el eje x como en el eje y encontramos el número de píxel correspondiente.

Después de este proceso, obtenemos dos parámetros (α y β) para cada imagen de cada paciente. La función utilizada a tal fin en Matlab utilizará un bucle para conseguir que pasen todas las imágenes de cada paciente y no tener que tratar una por una, obteniendo así dos vectores (de α y β) con todos los datos relativos a las imágenes.

3.4 Procesamiento de imágenes. Parámetros α y β

Como se ha comentado en el apartado anterior, después de la adquisición de datos, los conjuntos de 140 imágenes adquiridas por medición se exportaron para su posterior análisis. Es por tanto que nuestro trabajo consta de dos pasos: segmentación corneal y modelado estadístico de la distribución de intensidad de píxeles. Es importante señalar que con el tratamiento de la imagen no todas las imágenes son válidas para el estudio. En algunas imágenes el ajuste de bordes corneales que realiza el programa no se adapta adecuadamente al límite de la córnea debido a errores en el proceso de segmentación. Es por ello que se debe realizar una comprobación visual de cada una de las imágenes para asegurarnos de que este ajuste es el correcto.

La dimensión horizontal del ROI se fijó en 160 píxeles, correspondientes a la zona central de 2,5 mm. Respecto a la dimensión vertical, diferenciamos 3 profundidades diferentes: grosor total de la córnea, estroma, y córnea anterior incluyendo epitelio. Es por ello que la dimensión corneal en el ROI dependía de la profundidad corneal analizada.

En el primer caso, en el caso de considerar el espesor corneal completo, el número de píxeles verticales en el ROI viene dado por el espesor corneal de cada sujeto. En el segundo caso, al considerar el estroma, se omitieron los píxeles correspondientes al epitelio corneal, ya que llevan información estadística diferente a la del estroma. En el tercer escenario, córnea anterior que incluye epitelio, se consideró un ROI vertical fijo de 8 píxeles desde el borde corneal anterior detectado, que corresponde aproximadamente a los 190 μm anteriores.

3.5 Casos de estudio y análisis estadístico

Como se mencionó anteriormente, se consideraron diferentes profundidades corneales (córnea completa, estroma y córnea anterior, incluido el epitelio) y diferentes modelos estadísticos (distribuciones Weibull, Gamma y Lognormal) para discriminar entre grupos (sospecha de glaucoma versus ojos control).

Los parámetros de la función de densidad de probabilidad de Weibull son

$$f(x) = \frac{\alpha}{\beta} \left(\frac{x}{\beta}\right)^{\alpha-1} e^{-\left(\frac{x}{\beta}\right)^\alpha} \text{ si } x \geq 0 \text{ o } 0 \text{ en caso contrario}$$

donde $\alpha > 0$ es el parámetro de escala y $\beta > 0$ es el parámetro de forma. Ambos parámetros se estimaron mediante el método de máxima verosimilitud a partir de las intensidades de píxel del ROI seleccionado en cada imagen. El mismo procedimiento se siguió con los parámetros de la función de densidad de probabilidad Gamma:

$$f(x) = \frac{\theta^k}{\Gamma(k)} x^{k-1} e^{-\theta x}$$

donde k es el parámetro de escala, θ es el parámetro de forma y $\Gamma(k)$ es la función gamma estándar. Finalmente, se siguió un procedimiento similar con los dos parámetros de la distribución lognormal ($x > 0$):

$$f(x) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(\ln(x)-\mu)^2/2\sigma^2}$$

donde μ y σ son la media y la desviación estándar del logaritmo natural de la variable, respectivamente. Para todas las distribuciones, los parámetros se estimaron utilizando el método de máxima verosimilitud.

La bondad de ajuste se evaluó mediante la raíz del error cuadrático medio (RMSE) para las tres distribuciones candidatas. Los parámetros extraídos de estas funciones bidimensionales tienen significado físico, el parámetro de escala (α en el presente trabajo) representa la claridad corneal (mayor α , menos claridad), mientras que el parámetro de forma (β en el presente trabajo) representa la homogeneidad del tejido (mayor β , mayor homogeneidad) (8).

El análisis estadístico se realizó con Microsoft Office Excel. No se rechazó la normalidad de cada conjunto de datos. Se utilizó la prueba t de dos muestras independientes para evaluar las diferencias en los parámetros bajo evaluación entre los grupos sospecha de glaucoma y de control. Se utilizó la prueba t de dos muestras pareadas para evaluar las diferencias en los parámetros α y β entre los grupos. Se utilizó la corrección de Bonferroni para el problema de comparaciones múltiples.

4. Resultados

4.1 Parámetros biomecánicos

Los participantes de este estudio fueron comparados por presión intraocular (PIO), edad y grosor corneal central (CCT), como se muestra en la Tabla 1. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas en los parámetros biomecánicos entre los ojos con sospecha de glaucoma y los ojos de control, como se indica en la Tabla 1. Como se ha indicado en la metodología los datos fueron obtenidos con Corvis ST, dispositivo experimental que permite la evaluación en vivo de los parámetros corneales relacionados con el comportamiento biomecánico de la córnea como son por ejemplo la amplitud de deformación, longitudes de aplanación y velocidades de aplanación entre otros.

Todos los datos han sido comparados estadísticamente por la prueba t de Student y no se encontraron diferencias significativas en ningún conjunto de datos.

Parámetro	Sospecha de glaucoma (n=10)	Control (n=14)	P-valor
Edad	66 ± 6 (51, 71)	60 ± 7 (48, 73)	0.07
PIO corregida (mmHg)	15.4 ± 1.5 (12.6, 17.3)	16.0 ± 1.4 (13.5, 19.3)	0.71
PIO no corregida (mmHg)	15.2 ± 1.1 (13.2, 17.0)	16.7 ± 1.0 (13.5, 18.2)	0.07
CCT (µm)	543 ± 22 (510, 577)	565 ± 33 (506, 605)	0.16
A1 – longitud máxima de aplanación (mm)	2.2 ± 0.3 (1.8, 2.8)	2.2 ± 0.3 (1.8, 2.9)	0.90
v1 – velocidad (m/s)	0.16 ± 0.02 (0.10, 0.19)	0.17 ± 0.01 (0.13, 0.17)	0.75
A2 – longitud máxima de aplanación (mm)	1.63 ± 0.50 (0.86, 2.21)	1.85 ± 0.40 (0.98, 2.21)	0.23
v2 – velocidad (m/s)	-0.33 ± 0.07 (-0.43, -0.19)	-0.31 ± 0.03 (-0.35, -0.25)	0.40
Distancia máxima (mm)	5.13 ± 0.39 (4.3, 5.8)	4.83 ± 0.29 (4.17, 5.14)	0.05
Radio de curvatura (mm)	7.17 ± 0.50 (6.58, 8.07)	7.54 ± 0.75 (6.32, 8.81)	0.24
Amplitud máxima de deformación (mm)	1.18 ± 0.15 (0.95, 1.42)	1.08 ± 0.10 (0.86, 1.2)	0.07

Tabla 1. Las estadísticas del grupo para la edad y los parámetros biomecánicos adquiridos con Corvis ST: valores medios ± DE (rango).

4.2 Análisis estadístico de imágenes de Scheimpflug

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las funciones candidatas para ajustar la distribución de intensidad de píxeles dentro del ROI (todas las comparaciones por pares, $P > 0,05$), como se indica en la Tabla 2.

La elección de la amplitud de la zona, cuerda o rango a estudiar fue lo primero a realizar. Elegimos en principio una distribución para simplemente comparar los que llamaremos Bandwidth. Este parámetro determina la distancia desde el centro del ojo hasta el punto más

externo que vamos a estudiar. Tras una comparación entre en un Bandwidth=80, Bandwidth=100, y Bandwidth=200 determinamos que el primero de ellos era el más conveniente para nuestro estudio. Al elegir una región más amplia encontrábamos un mayor número de datos erróneos, ya que al coger una zona mayor, la probabilidad de que el ajuste del programa no sea correcto será mayor también. Los errores incrementaban al ampliar la zona de estudio, y reducía en gran medida los datos que podíamos utilizar para la comparación estadística. Como podemos ver la Tabla 2, el Bandwidth=80 es el que nos permite trabajar con un número mayor de datos y en consecuencia es la cuerda corneal elegida para el análisis.

	Bandwith=80	Bandwith=100	Bandwith=200
Valores α control correctos	1924	1926	1761
Valores α sospecha correctos	1364	1371	1289
Valores β control correctos	1922	1901	1764
Valores β sospecha correctos	1385	1382	1280
Datos totales correctos	6595	6580	6094
Porcentaje de datos correctos frente al total	98,14%	97,92%	90,68%

Tabla 2. El número de datos correctos que encontramos después del tratamiento de imagen por parte de Matlab. Teniendo 14 pacientes de control y 10 pacientes sospecha de glaucoma, encontraríamos un total de 1960 de datos para el grupo de control y 1400 para el grupo sospecha, haciendo un total de 6720 datos.

La distribución de Weibull se eligió para ajustarse a la distribución de intensidad de píxeles en Scheimpflug corneal imágenes. Esta elección estuvo motivada por dos razones. Una razón es que la función de Weibull reportó el RMSE más pequeño (Tabla 3), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La segunda razón fue para mantener la coherencia con la literatura anterior donde se eligió la función de distribución de Weibull para ajustar la distribución de intensidad de píxeles en imágenes de Scheimpflug de la córnea que representan varias patologías de la córnea y voluntarios sanos. Además de todo ello podemos decir que fue la distribución con la que encontramos una mayor diferenciación entre ojos de control y sospecha de glaucoma.

		Modelo		
		Weibull	Gamma	Lognormal
Córnea completa	Control	0.032 ± 0.001	0.032 ± 0.001	0.033 ± 0.001
	Glaucoma	0.027 ± 0.001	0.027 ± 0.001	0.027 ± 0.001
Estroma	Control	0.080 ± 0.002	0.081 ± 0.002	0.081 ± 0.002
	Glaucoma	0.075 ± 0.003	0.075 ± 0.004	0.075 ± 0.004
Córnea anterior (incluido el epitelio)	Control	0.027 ± 0.001	0.028 ± 0.001	0.031 ± 0.004
	Glaucoma	0.021 ± 0.001	0.022 ± 0.001	0.022 ± 0.002

Tabla 3. La bondad de ajuste en términos de RMSE de los diferentes modelos candidatos para ajustar la distribución de intensidad de píxeles de la córnea, expresada en unidades arbitrarias, para 10 ojos con sospecha de glaucoma y 14 ojos de control.

También cabe destacar dos casos diferentes. En el caso 1 se analizan todas las imágenes, mientras que en el caso dos se analizan tan solo las primeras 20 imágenes. Para nuestro estudio hemos decidido finalmente utilizar el caso 2, únicamente las 20 primeras imágenes (de las 140 en total). Hemos decidido trabajar sólo con estas imágenes porque los encontramos los más determinantes en la diferenciación entre grupos, como podemos ver en las Figuras 1 y 2.

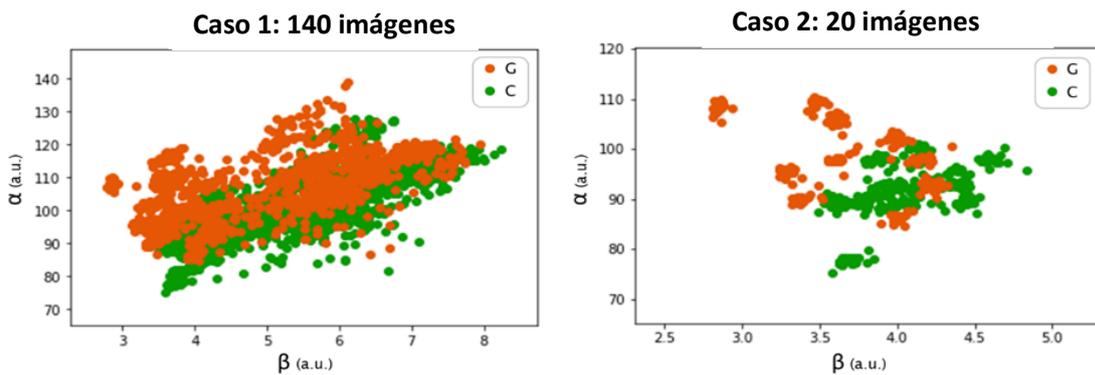


Figura 5. El conjunto de datos completo que se utilizó para alimentar los diferentes algoritmos de aprendizaje automático supervisado en cada uno de los casos investigados. Los puntos de datos en el caso 1 corresponden a los parámetros $\alpha(t)$ y $\beta(t)$, expresados en unidades arbitrarias, estimados a partir de los 140 imágenes disponibles para cada sujeto (3275 puntos de datos en total, después de eliminar las imágenes con fallos de segmentación). Los puntos de datos en el caso 2 corresponden a los parámetros $\alpha(t)$ y $\beta(t)$, expresados en unidades arbitrarias, estimados a partir de las primeras 20 imágenes recopiladas para cada sujeto (480 puntos de datos). Para ambos casos: 10 ojos sospechosos de glaucomatoso (G, en naranja) y 14 ojos de control (C, en verde).

Los parámetros medios $\alpha(t)$ y $\beta(t)$ fueron buenos discriminadores entre los ojos sospecha de glaucoma y los controles (Figura 1), con diferencias estadísticamente significativas para ambos $\alpha(t)$ (prueba t pareada, $P < 0,05/N$ [$N = 140$, Bonferroni]) y $\beta(t)$ (prueba t pareada, $P < 0,05/N$ [$N=140$, Bonferroni]). Este fue un buen indicador de que $\alpha(t)$ y $\beta(t)$ podrían servir como discriminadores entre grupos. Por lo tanto, el caso 1 del estudio utilizó los parámetros $\alpha(t)$ y $\beta(t)$ estimados a partir de 140 imágenes. Sin embargo, del análisis de las tres profundidades corneales investigadas y la evolución dinámica de $\alpha(t)$ y $\beta(t)$ se concluyó que la mejor discriminación entre grupos se logró al analizar los primeros fotogramas de la córnea; esto es, antes de la estimulación mecánica, como se ilustra en la Figura 1.

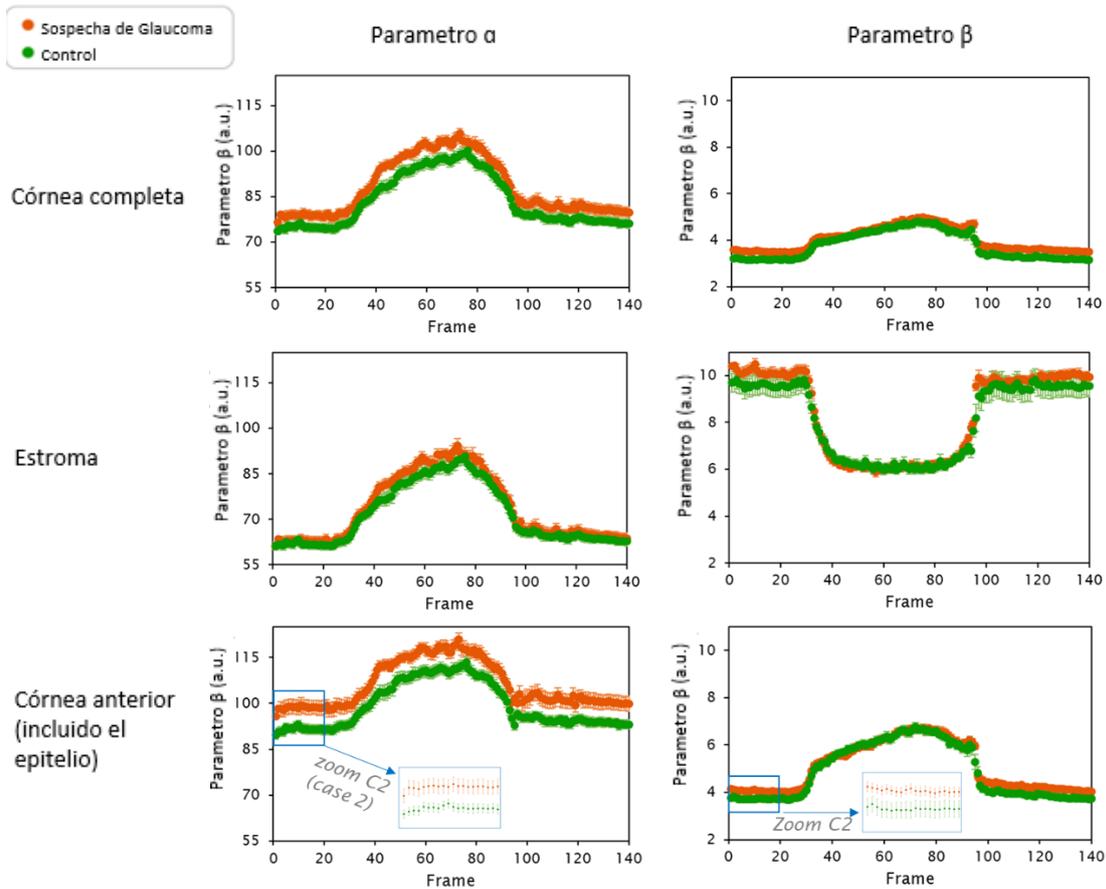


Figura 6. Valores medios de la evolución dinámica de los parámetros $\alpha(t)$ y $\beta(t)$, expresados en unidades arbitrarias, extraídos del ajuste de la distribución de Weibull a las intensidades de píxel de las imágenes corneales de Scheimpflug para 10 participantes con sospecha de glaucoma (naranja) y 14 participantes de control (verde). El análisis se realizó para diferentes dimensiones verticales (axiales) del ROI, considerando: espesor total de la córnea (arriba), estroma excluyendo el epitelio (medio) y córnea anterior incluyendo el epitelio (abajo). Acercar se muestra en aquellos marcos donde las diferencias de grupo en $\alpha(t)$ son las más grandes. También se muestran los marcos correspondientes en $\beta(t)$. Los puntos de datos individuales correspondientes al área ampliada se utilizaron en el caso 2 (20 imágenes). Barras de error: error estándar al 95% de nivel de confianza.

5. Discusión

El diagnóstico de glaucoma en etapa temprana sigue siendo un desafío clínico. Hasta ahora no se ha podido determinar ningún sistema para la detección temprana de esta enfermedad, tan común en todo el mundo. Nuestro estudio no pretende ser determinante en la solución del diagnóstico temprano del glaucoma, pero sí indicar una línea de trabajo para futuras investigaciones.

Este estudio muestra que es posible discriminar con éxito los ojos con sospecha de glaucomatosos de los ojos de control utilizando parámetros de densitometría corneal (α : claridad del tejido corneal, β : homogeneidad del tejido corneal). Este resultado, aunque no es definitivo, nos indica que hay un gran campo a estudiar para la temprana detección del glaucoma en el ojo humano, y que sus resultados pueden ser determinantes en el futuro.

Aunque el glaucoma afecta principalmente al nervio óptico, ya que es una enfermedad multifactorial difícil de detectar a tiempo, existe un interés creciente en investigar la córnea como tejido diana para la evaluación del riesgo de glaucoma y el tratamiento del glaucoma. Esta idea se ve apoyada en los recientes resultados que se han obtenido al estudiar otras enfermedades similares.

En el presente trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros biomecánicos analizados entre los ojos sospecha de glaucomatoso y los controles (Tabla 1). Trabajos previos sobre biomecánica corneal y glaucoma encontraron una relación débil entre los parámetros biomecánicos corneales y las medidas de daño estructural y funcional en el glaucoma. Como estas correlaciones eran débiles y solo se encontraron en casos desarrollados, la biomecánica corneal no parece ser un biomarcador adecuado para la detección temprana de glaucoma (6). En consecuencia, no podemos considerar estos datos biomecánicos para la diferenciación entre los grupos.

Además, trabajos recientes sugirieron que el análisis de la densitometría corneal podría tener un impacto clínico en el diagnóstico y manejo del glaucoma (2)(4). Inspirándonos en esos trabajos anteriores, en el estudio actual investigamos la densitometría corneal como un biomarcador temprano del glaucoma (9)(10)(11). Sin embargo, no utilizamos valores de densitometría tradicionales estimados del software Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Alemania). En su lugar, utilizamos imágenes de Scheimpflug adquiridas con Corvis ST. Esta elección estuvo motivada por el hecho de que Corvis ST, a diferencia de Pentacam HR, permite exportar imágenes en bruto. Esto nos permitiría tratar de diferentes maneras el estudio que íbamos a

realizar, y poder analizar cuál iba a ser el enfoque más correcto al que íbamos a dirigir nuestro trabajo. Además, Corvis ST, nuevamente al contrario de Pentacam HR, captura imágenes de Scheimpflug durante la evolución dinámica de la córnea bajo estimulación mecánica, lo que permite un análisis más completo del tejido corneal. Sin embargo, el software Corvis ST no incluye un módulo de densitometría corneal. En consecuencia, este estudio aplicó el método DDA, alternativo a la densitometría tradicional.

El método utilizado en el trabajo actual para estimar la densitometría corneal se basa en el modelado estadístico de Weibull de la distribución de intensidad de píxeles. Además de dar información sobre la claridad del tejido corneal (parámetro α), como lo hace la densitometría tradicional, ofrece información adicional sobre la homogeneidad del tejido corneal (parámetro β). En trabajos anteriores investigando la densitometría corneal mediante modelado estadístico de la intensidad de píxel se eliminó el epitelio, ya que se sabe que lleva información estadística diferente en comparación con el estroma y por lo tanto se consideró una fuente potencial de ruido. La densitometría corneal se basa en la retrodispersión de luz, fenómeno físico en el cual las ondas que inciden en un material en un ángulo determinado son reflejadas en el mismo ángulo, volviendo a la fuente que las produjo. Como el epitelio y el estroma corneales tienen una composición diferente, se espera que la luz viaje y, en consecuencia, se disperse de manera diferente en un tejido u otro. En realidad, a partir de cualquier imagen de Scheimpflug corneal estándar es posible observar a simple vista una fina capa brillante sobre la córnea anterior correspondiente al epitelio, mientras que el estroma muestra un aspecto más oscuro y uniforme. Estas diferencias en el tejido interno justifican que, cuando solo se consideró el estroma, se obtuvieron valores menores de $\alpha(t)$ y valores mayores de $\beta(t)$ en el presente estudio, en comparación con el caso en que se analizó la córnea anterior, incluido el epitelio. analizado, como se muestra en la Figura 1.

En el estudio actual, se investigaron tres profundidades corneales diferentes. Varios informes han demostrado que ciertos medicamentos para el glaucoma provocan alteraciones en la superficie corneal del ojo. En algunos pacientes se consideraron varios conjuntos de datos (se realizó una repetición de la prueba) para rechazar que las imágenes se habían visto alteradas por el tratamiento con medicamentos. Sin embargo, el glaucoma es una patología que no afecta directamente a la córnea. En consecuencia, no es sencillo predecir qué profundidad corneal sería óptima para discriminar la enfermedad. En el trabajo actual, la mayor separación entre los ojos sospecha de glaucomatoso y los de control en el parámetro $\alpha(t)$ se encontró al considerar la córnea anterior, incluido el epitelio. Este resultado muestra que, aunque los píxeles correspondientes al epitelio llevan información estadística diferente en comparación con los del

estroma, esta información puede ser valiosa en los casos en que la discriminación entre grupos es especialmente difícil.

Nuestro estudio no ha llegado a una diferenciación exacta entre el grupo de control y el grupo sospecha de glaucoma, pero sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros $\alpha(t)$ y $\beta(t)$ entre los ojos control y los sospechosos de padecer glaucoma. Consideramos que este es el camino a seguir, y nos abre una puerta en la detección del glaucoma, hasta ahora cerrada. El haber considerado estudiar la parte anterior del ojo y no sólo la parte afectada, y que provoca la enfermedad, ha sido clave y esperamos encontrar una solución en el futuro.

El estudio actual demostró que es posible extraer información valiosa de la córnea anterior, incluido el epitelio, para discriminar los ojos sospecha de glaucomatosos de los ojos de control. Aunque se necesita más trabajo por hacer, con un tamaño de muestra más grande, los resultados presentados arrojan algo de luz sobre la investigación del tejido corneal como herramienta clínica para la detección temprana del glaucoma y el tratamiento del glaucoma. En conclusión, la densitometría corneal por sí sola tiene el potencial de servir como biomarcador para la evaluación del riesgo de glaucoma.

Como hemos mencionado anteriormente, sería muy adecuado en esta situación la aplicación de tecnologías de aprendizaje de inteligencia artificial, para completar el estudio. Aumentaría notablemente la efectividad de este método, y creemos que se trata del camino a seguir en la detección del glaucoma en el ojo humano (12)(13)(14).

6. Conclusión

La parte anterior del ojo se ve afectada por el glaucoma de una manera temprana, en concreto la córnea y especialmente la zona del epitelio. Ello nos permite diferenciar con cierta efectividad entre ojos sanos y pacientes que tienen predisposición a sufrir glaucoma en el futuro.

El estudio realizado determina que ajustando el valor de la intensidad de los píxeles de las primeras 20 imágenes tomadas por una Oculus Corvis ST, a una distribución de Weibull, podemos obtener unos valores de α y β , que diferencian entre el grupo de control y el grupo sospecha de padecer glaucoma.

Para concluir este estudio y llegar a una efectividad total en la detección del glaucoma, se cree conveniente tratar estos resultados con inteligencia artificial y encontrar un método definitivo

que diferencie entre ojos glaucomatosos y ojos sanos en una representación de α frente a β (ver Anexo 1).

7. Referencias

1. Giangiaco A, Coleman AL. The epidemiology of glaucoma. *Glaucoma 2009* (pp. 13-21). Springer, Berlin, Heidelberg.
2. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J. Optom.* 2017;10(2):71-8.
3. Cánovas-Serrano Y, Vallés-San-Leandro L, Rodríguez-Izquierdo MÁ, López-Serrano R, Lajara-Blesa J. On the protective role of the blood vessels in glaucomatous damage: A transversal study. *J. Optom.* 2021.
4. Chauhan BC, Hutchison DM, LeBlanc RP, Artes PH, Nicolela MT. Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89(8):1008-12.
5. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122(1):17-21.
6. Mansouri K, Leite MT, Weinreb RN, Tafreshi A, Zangwill LM, Medeiros FA. Association between corneal biomechanical properties and glaucoma severity. *Am. J. Ophthalmol.* 2012;153(3):419-27.
7. Iskander DR, Kostyszak MA, Jesus DA, Majewska M, Danielewska ME, Krzyzanowska-Berkowska P. Assessing corneal speckle in optical coherence tomography: a new look at glaucomatous eyes. *Optom Vis Sci.* 2020;97(2):62-7.
8. Consejo, A. Keratoconus Detection Based on a Single Scheimpflug Image. *ARVO Journals.* 2020.
9. Consejo A, Gławdecka K, Karnowski K, Solarski J, Rozema JJ, Wojtkowski M, Iskander DR. Corneal properties of keratoconus based on Scheimpflug light intensity distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(8):3197-203.
10. Consejo A, Solarski J, Karnowski K, Rozema JJ, Wojtkowski M, Iskander DR. Keratoconus detection based on a single Scheimpflug image. *Transl. Vis. Sci. Technol* 2020;9(7):36-.
11. Consejo A, Jiménez-García M, Issarti I, Rozema JJ. Detection of Subclinical Keratoconus With a Validated Alternative Method to Corneal Densitometry. *Transl. Vis. Sci. Technol* 2021;10(9):32-.

12. Consejo A, Melcer T, Rozema JJ. Introduction to machine learning for ophthalmologists. *Semin Ophthalmol* 2019; 34(1):19-41
13. Vercio LL, Amador K, Bannister JJ, Crites S, Gutierrez A, MacDonald ME, Moore J, Mouches P, Rajashekar D, Schimert S, Subbanna N. Supervised machine learning tools: a tutorial for clinicians. *J. Neural Eng.* 2020; 19:17(6):062001.
14. Issarti I, Rozema JJ. Basics of Artificial Intelligence for Ophthalmologists. *Artificial Intelligence in Ophthalmology 2021* (pp. 17-30). Springer, Cham.

ANEXO I. Publicación científica asociada al TFG

El trabajo realizado durante este TFG ha dado fruto a la publicación científica '*Suspect glaucoma detection from corneal densitometry supported by machine learning*' publicado en un número especial en '*Artificial Intelligence, Data Science and E-health in Vision Research and Clinical Activity*' de la revista indexada Journal of Optometry (2022). Se adjunta la primera página de la publicación.

Referencia completa: García-Jiménez, Andrés, and Alejandra Consejo. "Suspect glaucoma detection from corneal densitometry supported by machine learning." Journal of Optometry 15 (2022): S12-S21.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.optom.2022.09.002> (acceso abierto)

Journal of Optometry 15 (2022) S12–S21

Journal of Optometry
www.journalofoptometry.org

ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Suspect glaucoma detection from corneal densitometry supported by machine learning

Andrés García-Jiménez, Alejandra Consejo*

Department of Applied Physics, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

KEYWORDS
Suspect glaucoma;
Corneal densitometry;
Image processing;
Machine learning

Abstract
Purpose: To discriminate suspect glaucomatous from control eyes using corneal densitometry based on the statistical modeling of the pixel intensity distribution of Scheimpflug images.
Methods: Twenty-four participants (10 suspect glaucomatous and 14 control eyes) were included in this retrospective study. Corneal biomechanics was assessed with the commercial Scheimpflug camera Corvis ST (Oculus). Sets of 140 images acquired per measurement were exported for further analysis. After corneal segmentation, pixel intensities corresponding to different corneal depths were statistically modeled for each image, from which corneal densitometry in the form of parameters α (brightness) and β (homogeneity) was derived. After data pre-processing, parameters α and β were input to six supervised machine learning algorithms that were trained, tested, and compared.
Results: There exists a statistically significant difference in α and β parameters between suspect glaucomatous and control eyes (both, $P < 0.05/N$, Bonferroni). From the implemented supervised machine learning algorithms, the K-nearest neighbors (K-NN) algorithm reached 83.93% accuracy to discriminate between groups only using corneal densitometry parameters (α and β).
Conclusion: Densitometry of the anterior cornea including epithelium on its own has the potential to serve as a clinical tool for early glaucoma risk assessment.
© 2022 Spanish General Council of Optometry. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Glaucoma is a multifactorial eye condition that is the leading cause of irreversible vision loss.^{1,2} Until it reaches an advanced stage, glaucoma is an asymptomatic disease, so methods of early diagnosis are needed.³ As glaucoma is a condition that damages the optic nerve, research works aiming toward early glaucoma detection were traditionally

focused on the back of the eye, i.e., optic nerve, lamina cribrosa, and retina. However, there exists an increasing interest in investigating the cornea as a target tissue for glaucoma detection and management. The potential role of corneal thickness^{4,5} and corneal biomechanics^{6,7} in the assessment of glaucoma risk have been investigated. More recently, different studies have found statistically significant differences in corneal densitometry between glaucomatous and control eyes,^{7,9} suggesting that corneal densitometry analysis could have clinical applications in the diagnosis and management of glaucoma.

* Corresponding author at: Department of Applied Physics, University of Zaragoza, C/ María de Luna 3, 50018, Zaragoza, Spain.
E-mail address: alejandra.consejo@unizar.es (A. Consejo).

<https://doi.org/10.1016/j.optom.2022.09.002>
1888-4296/© 2022 Spanish General Council of Optometry. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).