

ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ИНТЕГРАЦИЯ НА ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ И СМАРТ ТЕХНОЛОГИИ В СКРИНИНГОВИ ПРОГРАМИ ЗА РЕТИНОПАТИЯ НА НЕДОНОСЕНТО



Въведение

г-р Анна Илиева-
Кръстева¹,
доц. г-р Яна
Манолова, гм^{1,2}

¹Категора по очни
болести и зрителни
науки към
МУ „Проф. г-р
Параскев Стоянов“,
гр. Варна

²Специализирана
болница по очни
болести за активно
лечение, гр. Варна

Ретинопатия на недоносеното (РН) е вазопротиферативно заболяване, което засяга преждевременно родени деца, като малката гестационна възраст и ниското тегло при раждане са най-значителните рискови фактори за развитието му^[1,2]. По света 19 млн. деца страдат от увреждане на зрителната функция^[3], а РН е отговорна за 6-18% от детската слепота^[4]. Счита се, че ежегодно 20 000 деца губят зрение поради РН^[5] и това заболяване продължава да бъде водеща причина за предотвратима детска слепота в световен мащаб^[6].

Заболеваемостта от РН се увеличава през последните години, като причините за това са комплексни. Във високоразвитите страни, подобрената неонатологична грижа и стандартизирането на процедурата за скрининг сред пациентите води до РН основно сред екстремно недоносените деца. В страните с развиваща се икономика, сред които е и България, напредъкът в неонатологичната грижа не винаги е съпроводен в съпътстващо подобрение на инфраструктура за менажиране на РН, което е от ключово значение за навременна диагноза и адекватно

РЕТИНОПАТИЯ НА НЕДОНОСЕНТО (РН) Е ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНО ЗАБОЛЯВАНЕ, което засяга преждевременно родени деца, като малката гестационна възраст и ниското тегло при раждане са най-значителните рискови фактори за развитието му. Заболеваемостта от РН се увеличава през последните години, а причините са комплексни. В глобален план това води до т.нар. „трета епидемия“ от РН. Напредъкът на технологиите възлага надежди за овладяване на този процес чрез автоматизиране и обективизиране на диагностиката на РН.

Цел: Да се направи обзор на литературата, засягаща приложението на изкуствен интелект и смарт технологии в диагностиката на РН, и да се оцени потенциалната им полза за клиничната практика.

Резултати: През последните две десетилетия са представени различни инструменти, използващи компютърно-базиран анализ на изображенията за диагноза на РН. Те проправят път за следващите, по-съвършени техники, които автоматизират диагностичния процес и според първоначалните проучвания, демонстрират висока точност, чувствителност и специфичност.

Заклучение: Изкуственият интелект има потенциала да подобри достъпността и достоверността на скрининговите програми за РН, подпомогне обучението на бъдещи специалисти и да бъде стъпка към елиминиране на слепотата, дължаща се на това заболяване.

лечение. В глобален план тези фактори водят до т.нар. „трета епидемия“ от РН^[7].

Осъществяването на качествена скринингова програма за РН е сложен процес, който е свързан с тясна

специализация на практикуващите офталмолози, обучение на помощния медицински персонал в неонатологичните звена, както и финансиране за осигуряване на модерна апаратура. Огромни проблеми е и увеличе-

Ключови думи:
ретинопатия на
недоносеното,
изкуствен
интелект,
машинно обучение,
дълбоко обучение,
конволюционни
невронни мрежи

ният медико-легален риск, като в офталмологията РН се счита за областта с най-висок такъв^[6].

Традиционно, скринингът за РН се осъществява чрез бинокулярна индиректна офталмоскопия^[6]. Тъй като този метод е времеемък и изисква опит от страна на лекаря, това създава кадрови и логистични трудности в неонатологичните звена. Технологичният напредък, позволяващ внедряването на фундус камери (напр. RetCam) и изграждането на канали за телемедицина, подобрява достъпа до квалифицирана грижа и допринася за обективността при поставянето на диагноза.

Цел: Да се направи обзор на литературата, засягаща приложението на изкуствен интелект и смарт технологии в диагностиката на РН, и да се оцени потенциалната им полза за клиничната практика.

Развитие на системите за изкуствен интелект в контекста на РН

Изкуственият интелект (ИИ) е общ термин, който предполага използването на компютър за моделиране на интелигентно поведение с минимална човешка намеса^[9]. Тази концепция предлага почти неограничени възможности за употреба в медицината – от идентифициране на междумолекулни взаимодействия^[10] до улесняване комуникацията и обучението на деца от аутистичния спектър^[11]. Офталмологията, разбира се, не е изключение от тази тенденция. В последните години се натрупват доказателства за приложение на ИИ за диагноза на кератоконус, катаракта, глаукома, диабетна ретинопатия, оклузия на v. centralis retinae, изчисляване на вътреочни лещи и др.^[12-15]

Прогресът в компютърно-асистирани технологии постепенно повлиява и досегашните класически методи за диагноза на РН.

Ранните инструменти за компютърно-базиран анализ на изображения (Computer-Based Image Analysis – CBIA) се развиват от концепцията за създаване на база данни от образите, използвани в телемедицината. Няколко такива системи са ROPTool, RISA, VesselMap и CAIAR. Тези системи основно са насочени към разпознаването на плюс-болестта, тъй като тя е важна за вземането на решение за лечение на РН^[16]. Според последната ревизия на класификацията на РН от 2021 г., плюс- и препенус-болестта се дефинират като непрекъснат спектър от промени (дилатация и тортуозитет) на ретиналните съдове в задния полюс, което е индикация за необходимостта от интензивно наблюдение или лечение^[17].

През 2007 г. е създадена компютърната програма ROPTool от *Wallace et al.*^[18] Тя измерва съдовия тортуозитет в 30-градусова зона, центрирана около папилата на зрителния нерв. Генерира се права отсечка, преминаваща през няколко точки по хода на съда. Тортуозитетът се определя като съотношение между общата дължина на съда и създадената отсечка. Допълнителна модификация на програмата позволява и оценка на съдовата дилатация.

Martinez-Perez et al. създават програма, наречена Retinal Image multiScale Analysis (RISA)^[19]. Тортуозитетът се изчислява чрез определяне броя на „чупките“ – ъглите по хода на кръвоносните съдове и т.нар. индекс на тортуозитет – дължината на съдовата дъга, отнесена към линейното разстояние между началото и края на съда.

Rabinowitz et al. разработват полуавтоматична програма наречена VesselMap, която измерва диаметъра на артериолите и венулите чрез изследване на яркостта на съдовите перпендикулярно на тяхната дължина до два дискови диаметъра от папилата на зрителния нерв^[20].

Wilson et al. създават Computer-Assisted Image Analysis of Retina (CAIAR), която измерва тортуозитета и дължината на съдовите^[21].

Общото между всички тези техники е, че липсва елементът „учене“ от компютъра, а потребителят ръчно настройва част от характеристиките на образите – например идентификация на папилата на зрителния нерв и сегментация на ключовите кръвоносни съдове. Въпреки това тези системи проправят път за т.нар. „машинно обучение“.

„Машинното обучение“ е термин, предложен от *Артур Самуел* през 1959 г., с който се описва способността на компютрите да взимат решения, без да са предварително програмирани за тях^[23]. В основата на метода е използването на предварително зададени данни, на чиято база се изработва модел, зависещ от шаблоните, които компютърът открива в данните^[22].

Пример за машинното обучение е компютърното зрение – способността на машина да различава обект в изображения или видео^[23].

През 2015 г. *Ataer-Cansizoglu et al.* докладват модел за автоматична диагноза на плюс-болест, базиран на машинно обучение – i-ROP^[24]. Авторите използват база данни от 77 широкоъгълни ретинални изображения. Образите ръчно се сегментират, за да се създаде реконструкция на съдовото дърво, а компютърен алгоритъм

екстрахира чертите тортуозитет и дилатация на съдовете. След това програма класифицира тези характеристики и автоматично създава диагноза на три нива – норма, преплюс и плус-болест. Системата i-ROP достига точност 95%^[24].

Т.нар. „гълбоко обучение“ или “deep learning” е нова техника на машинното обучение, която се основава на концепцията за изкуствените невронни мрежи, т.е. изграждане на компютърни системи подобно на начина, по който функционират невроните^[25]. Системата се състои от структурни единици, аналогично на невроните на живите организми – перцептрони.

Архитектурата ѝ е организирана на йерархични нива. Най-общо изкуствената невронна мрежа е изградена от три части: входен слой, скрити слоеве и изходен слой. Тези слоеве работят заедно, обработвайки предоставените данни, и предоставят краен резултат под формата на прогноза^[13]. Конволюционните невронни мрежи (КНМ) са създадени за разпознаване на зрителни модели. Те успешно намират приложение в медицината от 1995 г.^[26] Използвани са за диагностика на редица състояния – глиом^[27], рак на кожата^[28], мозъчни тумори^[29]. Отскоро, гълбокото обучение подпомага диагностиката на COVID-19 чрез използването на СТ образи^[30].

Worrall et al. са първите учени, които демонстрират приложението на напълно автоматизирана система за диагностика на РН, чрез конволюционни невронни мрежи^[31].

Brown et al. предлагат инструмент, наречен i-ROP DL, базиран на две КНМ. Авторите използват 5511 дигитални образа от RetCam от 8 последователски центъра. Системата

е разработена на две нива – първото създава карта на кръвоносните съдове от фундус изображенията, а второто – класифицира плус-болестта, използвайки картата. Демонстрирани са високи нива на чувствителност и специфичност за установяване на плус-болест (съответно 93 и 94%) и преплюс-болест (съответно 100 и 94%) Ефективността на алгоритъма е сравнена с тази на 8 независими експерта. Установената точност на системата е 91.0% (91 от 100 изображения), а тази на експертите – средно 82.0%. Тези резултати показват, че точността на алгоритъма е близка, дори надхвърля тази на човешката оценка^[32].

Друга автоматизирана система, базирана на „гълбоко обучение“, е предложена от *Wang et al.* през 2018 г. – DeepROP^[33]. Алгоритъмът отново е построен на базата на CNN. Първата мрежа е идентификационна (Id-Net) със задачата да отделя случаите на РН от здравите очи. Втората мрежа е стадираща (Gr-Net), чрез нея случаите на РН се разделят на леки и тежки. Към „лека РН“ се отнасят случаите с характеристика на РН в зона II или III и стадий 1 или 2. За „тежка РН“ се считат случаите с клинична характеристика на прагова РН с тип 1 и 2, агресивна РН и стадий 4 или 5. За трениране на мрежите са използвани над 20 000 образа. Постигната е 96.64% чувствителност и 99.33% специфичност за класифициране на случаите като норма или РН, както и 88.46% чувствителност и 92.31 специфичност за стадиране – лека или тежка РН^[33].

Автоматичен модел е предложен и от *Hu et al.*, конструиран върху три CNN – VGG16, ResNet-50 и Inception, като най-добри резултати са постигнати от Inception. Докладвана е точност от 97% за диагностика

ране на РН и 84% за стадиране – лека срещу тежка РН^[34].

През 2019 г. в Австралия е създадена диагностичната система ROP.AI за оценка на плус-болест. Използвана е локална база данни от 3487 образа. Постигната е чувствителност от 96.6 и 98.0% специфичност^[35].

През 2020 г. *Huang et al.* прилагат transfer learning към няколко CNN модела и сравняват техните способности за диагностика на РН чрез фундус изображения. Използвани са пет различни архитектури, различаващи се по броя на конволюционните слоеве – VGG16, VGG19, InceptionV3, DenseNet, MobileNet. Отчетено е най-добро представяне на VGG19 – за диагностициране на РН срещу липсата ѝ; отчетени са чувствителност и специфичност от 96 и 95.2% съответно. За оценка на тежестта (лека срещу тежка РН) е отчетена точност от 98.8%, 100% чувствителност и 98.4% специфичност^[36].

През 2021 г. *Attallah* предлага сложен диагностичен инструмент, основан на четири конволюционни невронни мрежи – DIAROP. Използвани са ResNet-50, Inception V3, Xception и Inception-ResNet V2, които използват техниката transfer learning, както и трансформиращ алгоритъм (Fast Walsh Hadamard Transform – FHWT) за интеграция на данните. Използвани са почти 18 000 образа за обучение на системата (8090 образа с РН и 9711 здрави очи). Инструментът работи на пет нива: първична обработка, екстракция, редукция, интеграция и класификация. DIAROP постига точност от 93.2%. Основното ограничение на този алгоритъм е, че към момента не предлага стадиране на РН според тежестта^[37].

Zhang et al. предлагат система, насочена към диагностиката на агресив-

на РН (А-РН)^[38]. Това е форма на РН, която се проявява при най-незрелите недоносени деца с много ниско тегло при раждане^[39]. Тя прогресира бързо и е налице висок риск за отлепване на ретината и слепота, ако липсва навременна диагноза и лечение^[40]. Тъй като заболяемостта от А-РН е относително ниска, опитът на практикуващите офталмолози с нея е ограничен, което е допълнителна предпоставка за забавяне на диагностиката и лечението^[38].

Авторите построяват инструмент, който обединява няколко CNN (ResNet-18,34,50,101) и има две задачи: първата е преценка дали фундусовият образ е абнормен (РН или не), а втората – дали абнормният образ има характеристики на А-РН. Установена е точност от 98.88% по първата задача и 93.09% по втората. Комбинираната точност на теста е 95.81%^[38].

Всички тези резултати, постигнати от техниките за дълбоко обучение доказват, че тези инструментни имат висока точност и могат да превъзхождат човешката оценка при диагнозата на РН.

Дискусия

Изкуственият интелект е нова технология, която все още се развива и усъвършенства. Огромният интерес на учените за изследване и разширяване на нейните възможности се облъсква с редица клинични, технически и регулаторни рестрикции.

Така например е необходимо да се изясни дали алгоритмите могат да се прилагат с еднакъв успех при разлика в първоначалните условия – например различни етноси, различни фундус камери, разлика в качеството на придобитите изображения

– това е т.нар. обобщаемост. Липсата на публични бази данни за РН е допълнителна трудност. Необходими са задълбочени проучвания, които да спомогнат за стандартизацията и възпроизводимостта на резултатите, постигнати с помощта на описаните алгоритми.

Един от казусите, свързани с ИИ, е невъзможността да се обясни как точно алгоритъмът е достигнал до съответното заключение. Тъй като РН е мултидисциплинарен проблем, това в най-добрия случай би могло да доведе до резервираност от страна на други медицински специалисти, както и от страна на родителите. Стратегиите за преодоляване на тези пречки трябва да са насочени към подобряване на информираността между участниците в процеса и убедеността, че натрупването на доказателства за безопасността и ползата на новите технологии ще продължава в следващите години.

ИИ безспорно може да подпомогне обучението на специалисти в областта на РН. *Chan et al.* отбелязват значителна вариабелност в диагностичната точност сред млади специалисти, анализиращи фундус изображения, сравнени със стандартна фундус фотография^[41]. Това е повод за притеснения относно подготовката на кадрите за борба с РН и по-специално липсата на критерии за продължителността на супервайзърство от страна на старши специалисти, минимален брой прегледи или извършено лечение за гарантиране компетентност за менажиране на РН. Подобреното продължаващо образование за РН е необходимо, за да осигури адекватно и навременно лечение. Новите технологии биха могли да стандартизират обучението за РН и дори сертифицирането му.

Заклучение

Интеграцията на автоматизирана система, асистираща диагностиката на РН, би осигурила надеждна, безопасна и икономически изгодна помощ за лекарите, работещи в тази област. Изкуственият интелект има потенциала да подобри достъпността и достоверността на скрининговите програми за РН, подпомогне обучението на бъдещи специалисти и да бъде стъпка към елиминиране на слепотата, дължаща се на това заболяване. ■

Библиография:

1. Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, et al. Retinopathy of prematurity. Diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmology*. 1987;94:620-629.
2. Fineman NM. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018;142.
3. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment. 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:114-6.
4. Fleck RW. *Dangtaya's Cases of visual handicaps* the Royal Blind School, Edinburgh, 1991-2. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:421.
5. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;Dec;74(Suppl 1):35-49.
6. Wang J, Ji J, Zhang M, et al. Automated Explainable Multiresolution Deep Learning Platform of Retinal Images for Retinopathy of Prematurity Screening. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e218758. Published 2021 May 3.
7. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, O'Sullivan J, Foster A. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350:12-4.
8. Scraggs BA, Chan RVP, Kalpathy-Cramer J, Chiang MF, Campbell JP. Artificial Intelligence in Retinopathy of Prematurity Diagnosis. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(2):5. Published 2020 Feb 10. doi:10.1167/tvst.9.2.5.
9. Hameel P, Tremblay J. Artificial intelligence in medicine. *Mobilitas*. 2017 Apr;6(5):336-340. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.011. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28126242.
10. Theofilatos K, Pavlopoulou N, Pappasavvas C, Likothanassis S, Dimitrakopoulos C, Georgopoulos E, Moschopoulos C, Manoudis S. Predicting protein complexes from weighted protein-protein interaction graphs with a novel unsupervised methodology: Evolutionary enhanced Master clustering. *Artif Intell Med*. 2015 Mar;53(3):161-9.
11. Song DY, Kim SY, Bong G, Kim JM, Yoo HJ. The Use of Artificial Intelligence in Screening and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: A Literature Review. *Soc Chongryong Chongun Uihak*. 2019 Oct 1;30(4):145-152.
12. Du XL, Li WB, Hu BJ. Application of artificial intelligence in ophthalmology. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(9):1555-1561. Published 2018 Sep 18. doi:10.18240/ijov.2018.09.21.
13. *Artificial Intelligence and Ophthalmology: Perks, Perils and Pitfalls*, Editors: Parul Ichhijojani Sahni Thakur, Springer 2021 Hardcover ISBN 978-981-16-0633-5.
14. Abatevoli M, Liang T, Ting D, S. Rhee, K, Horton, M.B., Brady, C.J., Chiang, M.F. Automated and Computer-Assisted Detection, Classification, and Diagnosis of Diabetic Retinopathy. *Telemed e-Health* 2020;26, 544-550.
15. Devalla, S.K., Liang, Z., Pham, T.H., Boote, C., Shrouthidis, N.G., Theory, A.H., Girard, M.J. Glaucoma management in the era of artificial intelligence. *Br J Ophthalmol*. 2019, 104, 301-311.
16. Wittenberg JA, Jonsson NI, Chan RV, Chiang MF. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012 Jan-Feb;49(1):11-9. quiz 10, 20.
17. Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Barcoval A, Birnbaum G, Blair M, Peter Campbell J, Capone A, Chen Y, Dai S, Els A, Fleck RW, Good WW, Elizabeth Hartnett M, Halimatom M, Kasaka S, Khyelathal A, Lagone D, Larosa B, Martinez-Castellanos MA, Ozdek S, Ademola-Popoola D, Reynolds JD, Shah PK, Shapiro M, Shah A, Taha C, Vinakar A, Visser L, Wallace DK, Wu WC, Zhao P, Zin A. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021 Oct;128(10):e51-e68. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.05.031. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34247850.
18. Wallace DK, Freedman SP, Zhao J, Jung SJ. Accuracy of 10P100 vs individual examiners in assessing retinal vascular tortuosity. *Arch Ophthalmol-Chic*. 2007;125:1523-30.
19. Gelman R, Martinez-Perez ME, Vanderveen DK, Moskowitz A, Fulton AB. Diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using Retinal Image MultiScale Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4734-8.
20. Balasubramanian MD, Gowriakrishnan JE, Kapur HA, Quam GE, Ting DS, Mills MD. Progression to severe retinopathy predicted by retinal vessel diameter between 31 and 34 weeks of postconception age. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1495-500.
21. Wilson CM, Cooker KD, Mosley MJ, et al. Computerized analysis of retinal vessel width and tortuosity in premature infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:2571-85.
22. Ting DS, Wu WC, Toth C. Deep learning for retinopathy of prematurity screening. *Br J Ophthalmol*. 2018 Nov 23;bjophthalmol-2018-313290.
23. <https://mindumbound.org/contrast-the-difference-between-artificial-intelligence-machine-learning-and-deep-learning-39e5c2/>
24. Abate-Castilloz E, Bolton-Caneve V, Campbell JP, Bokun A, Erdogmus S, Kalpathy-Cramer J, Patel S, Jones K, Chan RV, Ostmo S, Chiang MF. i-ROP Research Consortium. Computer-Based Image Analysis for Plus Disease Diagnosis in Retinopathy of Prematurity: Performance of the "i-ROP" System and Image Features Associated With Expert Diagnosis. *Transl Vis Sci Technol*. 2015 Nov 30;4(6):5.
25. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*2015;521:436-44.
26. Lo S-CB, Liu J-S, Freedman MT, Chien MV, Lou S-LA, Man SK. Artificial convolution neural network techniques and applications for lung nodule detection. *IEEE Trans Med Imaging*. 1995;14(4):711-8.
27. Erbuon, M.G., Rubin, D.L. Automated Grading of Gliomas using Deep Learning in Digital Pathology Images: A modular approach with ensemble of convolutional neural networks. In *AMIA Annual Symposium Proceedings, AMIA Symposium*; American Medical Informatics Association; Bethesda, MD, USA, 2015. Volume 2015, pp. 1899-1908.
28. Enean, A., Koppel, B., Noway, R.A., Ko, J., Swetter, S.M., Blau, M.M., Thrun, S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017, 542, 115-118.
29. Nadeem, M.W., Al Ghamdi, M.A., Hassan, M., Khan, M.A., Meenod, K., AlMofri, S.H., Butt, S.A. Brain Tumor Analysis Empowered with Deep Learning: A Review, Taxonomy, and Future Challenges. *Brain Sci*. 2020, 10, 118.
30. Song, Y., Zheng, S., Li, L., Zhang, X., Zhang, X., Huang, Z., Chen, J., Zhao, H., Jie, Y., Wang, R., et al. Deep Learning Enables Accurate Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) with CT Images. *Medrxiv*. Guangdong, China, 2020.
31. Worrall DE, Wilson CM, Brostoff GJ. Automated retinopathy of prematurity case detection with convolutional neural networks. *Deep Learning and Data Labeling for Medical Applications*; 2016:Ateneo, Geneva.
32. Brown JM, Campbell JP, Beers A, et al. Automated diagnosis of plus disease in retinopathy of prematurity using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:803-810.
33. Wang J, R, Chen Y, et al. Automated retinopathy of prematurity screening using deep neural networks. *EBioMedicine*. 2018;35:381-388.
34. Hu, J., Chen, Y., Zhong, J., Ju, R., Yi, Z. Automated analysis for retinopathy of prematurity by deep neural networks. *IEEE Trans. Med. Imaging* 2018, 38, 269-279.
35. Tan, Z., Simola, S., Liu, C., Dai, S. Deep learning algorithm for automated diagnosis of retinopathy of prematurity plus disease. *Transl. Vis. Sci. Technol*. 2019, 8, 23.
36. Huang, Y.-P., Vadiouk, S., Chu, H.-C., Kang, E.-C., Kasaka, S., Fukushima, Y. Deep learning models for automated diagnosis of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Electronics* 2020, 9, 1444.
37. Alatah, O. *DMROP: Automated Deep Learning-Based Diagnostic Tool for Retinopathy of Prematurity*. *Diagnostics* 2021, 11, 2034.
38. Zhang, R., Zhao, J., Xin, H., Wang, T., Chen, G., Zhang, G., Lei, B. Automatic diagnosis for aggressive posterior retinopathy of prematurity via deep attentive convolutional neural network. *Expert Syst. Appl.* 2021; 187, 115843.
39. Kurniawati D, Sachan A, Shah P, Chawla R, Chandra P. Aggressive posterior retinopathy of prematurity: a review on current understanding. *Eye (Lond)*. 2021 Apr;35(4):1140-1158.
40. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005 Jul;123(7):951-9.
41. Paul Chan, R et al. "Accuracy of retinopathy diagnosis by retinal fellows." *Retina (Philadelphia, Pa.)* vol. 30.6 (2010): 958-65.