Screening und Management retinaler Erkrankungen mittels digitaler Medizin

Die Digitalisierung der Medizin ist eines der vorherrschenden Themen der letzten Jahrzehnte. Auch in der Augenheilkunde nimmt die Zahl der Publikationen im Bereich medizinischer „Apps“, Algorithmen und anderer computergestützter Anwendungen rasant zu. Digitale Medien werden eingesetzt zu Zwecken der Früherkennung und Prävention, der Diagnose und Therapieunterstützung und zu populationsweiten Analysen. Hierzu werden oftmals Methoden der künstlichen Intelligenz (AI) und des maschinellen Lernens eingesetzt. Das Konzept dahinter ist die automatische Analyse umfassender Datenmengen. Ein Algorithmus kann aus einer großen Anzahl von Beispielen lernen, ähnliche Muster zu interpretieren und zu klassifizieren, und damit den Patienten, den Arzt oder andere medizinische Bereiche unterstützen. Die Augenheilkunde bietet hier in vielen Bereichen Anwendungsmöglichkeiten. Die vorliegende Arbeit gibt eine Zusammenfassung der aktuell bereits genutzten AI-Anwendungen sowie in Entwicklung befindlicher Neuanwendungen, für die ein großes Zukunftspotenzial besteht.

Das Auge als Spiegel des Systems

Als Augenärzte wissen wir zu schätzen, dass der Blick auf die retinalen Strukturen ein ganz besonderer ist: Wir sehen ins Innere des menschlichen Körpers ohne invasiv einzugreifen. Wir können hier Prozesse erkennen, die Rückschlüsse auf viele systemische Erkrankungen erlauben: Hypertonie, Diabetes, rheumatische oder neurologische Erkrankungen – und natürlich ophthalmologische Er-

krankungen können non-invasiv beurteilt werden. Unser Blick ins Auge kann hierbei auch durch eine Bildaufnahme der Netzhaut abgebildet werden. Dies ermöglicht wiederum eine standardisierte Auswertung dessen, was in der Netzhaut geschieht – und hierbei kommt die AI ins Spiel.

Detektion von Strukturen

Die derzeit häufigste Anwendung von AI in der Augenheilkunde ist die Auswertung von Fundusfotografien. Hierbei muss zuerst eine Orientierung im Bild gefunden werden. Dies geschieht normalerweise anhand von Strukturen, die man in jedem Fundusbild finden kann – der Sehnerv, die Fovea, die Gefäßbäume (Abb. 1; [16, 17]). Daran kann sich der Algorithmus genau wie der Ophthalmologe orientieren – eine Pathologie in der Peripherie ist weniger signifikant als eine Läsion direkt in der Fovea. Als Nächstes müssen pathologische Strukturen detektiert werden. Der Algorithmus, der dies Lernen soll, erhält viele Bilder, auf denen die Struktur, die er finden soll, markiert ist. Im einfachsten Prinzip teilt man dann die Bilder in viele kleine Abschnitte, und er vergleicht Bilder, in denen die pathologische Struktur vorkommt, mit Bildern, in denen keine Pathologie zu sehen ist. Beispiele für die Detektion von solchen Strukturen sind Mikroaneurysmen ([32]; Abb. 1), harte Exsudate [8, 9], Blutungen (Abb. 1; [27]), Drusen [28] oder auch die Cup/disc(C/D)-Ratio des N. opticus [7, 15]. Gleichzeitig werden immer mehr Ansätze auch zur automatischen Auswertung von Bildern der optischen Kohärenztomographie (OCT)

zur Detektion der gleichen Strukturen genutzt: Gefäßerkennung und C/D-Ratio des N. opticus [15]. Hier können auch andere Strukturen, die eine dreidimensionale Komponente aufweisen, automatisch detektiert werden: intra- und subretinale Flüssigkeit (Abb. 2; [22]), Drusen [13, 28], die Fovea [14] oder Abhebungen des retinalen Pigmentepithels [25].

Bildqualität und Größe des Datensatzes entscheidend

Ein wichtiges Kriterium für den Erfolg eines Algorithmus ist die Bildqualität. Kann man bestimmte Strukturen oder Bereiche auf einem Bild nicht erkennen, kann man leicht ein falsch negatives Ergebnis erzeugen. Gerade im Fall von kleinen Strukturen, wie z. B. Mikroaneurysmen, ist die Qualität daher entscheidend [33]. Als Beispiel kann man sich Wimpern am Rand des Bildes vorstellen, die bei Weitwinkelaufnahmen den Blick auf die Netzhaut erschweren. In so einem Fall wird der Algorithmus keine ihm bekannte Zielstruktur sehen und daher nicht als pathologisch klassifizieren. Ist eine Qualitätskontrolle des Bildes vorgeschaltet, wird das Bild von vornherein als nicht klassifizierbar eingestuft, und das Bild muss entweder neu aufgenommen werden oder der Patient muss anders untersucht werden.

Gleichzeitig ist es wichtig, sich die Größe des Datensatzes anzusehen, auf dem ein Algorithmus entwickelt wurde. Damit kann man besser beurteilen, ob er auch in der Realität erfolgreich eingesetzt werden könnte. Geht es darum, nur 10 Bilder voneinander zu unterscheiden und in 2 Klassen einzuteilen, so wird es

Abb. 1 ▲ Beispiele für Strukturen auf einer Fundusfotografie. **a** Zur Orientierung werden anatomisch bei allen gesehenen Strukturen gesucht: Fovea, Makula, Blutgefäße, Sehnerv, Zentrum des Sehnerv ([17]; mit freundl. Genehmigung von Elsevier. Dieser Inhalt ist nicht Teil der Open Access Lizenz). **b** Dies ermöglicht die Einordnung der Relevanz der pathologischen Strukturen. Auf dem vorliegenden Bild sind Mikroaneurysmen und Blutungen zu sehen. In den Ecken sieht man Beispiel-Patches für kleine Bildanteile, die Mikroaneurysmen enthalten. Nach solchen Patches sucht ein Algorithmus beispielsweise. ([32]; mit freundl. Genehmigung von IEEE. Dieser Inhalt ist nicht Teil der Open Access Lizenz)

Abb. 2 ▲ Beispiel für ein OCT (optische Kohärenztomographie)-Bild (B-Scan, oben), darunter (Mitte) die von menschlichen Experten erstellten Markierungen („Segmentierung“) für intra- und subretinale Flüssigkeit und unten die vom Algorithmus gefundene Flüssigkeit. Eine sehr hohe Übereinstimmung der Ergebnisse ist zu sehen [22]

vermutlich möglich sein, genug Merkmale zu finden, durch die sich die Bilder unterscheiden, die gar nichts mit dem eigentlichen Krankheitsmerkmal zu tun haben (Helligkeit, Bildausschnitt, Schärfte, Anzahl der Gefäße etc.) und schon alleine aufgrund dessen eine Unterscheidung der Bilder ermöglichen. Daher sollten automatische Klassifikationsverfahren normalerweise auf hunderten bis tausenden Bildern validiert worden sein, um wenige Klassen einzuteilen und ein Potenzial zu haben, klinisch nützlich zu sein.

Früherkennung mittels Screening

Schaltet man die unterschiedlichen Schritte der Qualitätsmessung und der Detektion zusammen, so ist es möglich, AI für medizinisches Screening zu verwenden. Die häufigste Anwendungsmethode in diesem Bereich ist das Screening auf diabetische Retinopathie (DR) anhand von Fundusfotografien [1, 2, 10, 12, 26]. Hierbei steht es im Vordergrund, klinisch augengesunde Patienten mit Diabetes mellitus als Grunderkrankung darauf zu screenen, ob bei ihnen

bereits Veränderungen der Netzhaut ohne subjektives klinisches Korrelat vorliegen und in welchem Zeitintervall sie bei einem Augenarzt vorstellig werden sollten. Abramoff et al. unterscheiden hier z. B. „referable“ von „non-referable“ DR, um zu unterscheiden, wer sofort, innerhalb von Monaten zu einem Augenarzt oder erst nach 1 Jahr wieder gescreent werden muss. Ein Kriterium für die Anwendung von Screeningmethoden ist daher die Handlungskonsequenz dessen, was das Screening als Ergebnis anzeigt. Es ist für den Patienten mit Diabetes mellitus untergeordnet, ob er keine DR oder 2 Mikroaneurysmen am Fundus aufweist. Sehr wohl ist es aber wichtig, ob er eine kleine Proliferation aufweist, denn dies hätte eine direkte therapeutische Konsequenz. Die binäre Unterscheidung gesund–krank ist also nicht immer eine zielführende Fragestellung.

» Das Screening auf diabetische Retinopathie erfolgt anhand einer Fundusfotografie

Ältere Algorithmen nutzen meist klassische Anwendungen des maschinellen Lernens, wohingegen neuere meist „deep learning“ verwenden (s. Erklärung in diesem Heft) und damit oft ein präziseres Ergebnis erreichen. Die Sensitivität und die Spezifität sind in der Medizin und so auch für solche Algorithmen entscheidend. Die Sensitivität, die festlegt, wie viele Kranke auch tatsächlich als krank detektiert werden, und die Spezifität, die festlegt, wie viele Gesunde auch tatsächlich als gesund detektiert werden, lagen bei den genannten Methoden bei 97 %/59 % [1] bei 1748 Bildern, bei 97 %/87 % [2] bei 1748 Bildern, bei 87–98 %/93–99 % [12] bei 128.175 Bildern, bei 91–100 %/91–92 % [26] bei 76.370 Bildern und bei 94 %/98 % [10] bei 75.13 Bildern. Wenn man diese Zahlen betrachtet, wird man feststellen, dass eine hohe Sensitivität der wichtigste Wert ist, denn hierbei geht es darum, dass tatsächlich Kranke fälschlicherweise als gesund klassifiziert werden, und dies kann einen direkten Einfluss darauf haben, dass bei diesem Patienten die

Ophthalmologe 2018 · 115:728–736 <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0752-7>
© Der/die Autor(en) 2018

B. S. Gerendas · S. M. Waldstein · U. Schmidt-Erfurth

Screening und Management retinaler Erkrankungen mittels digitaler Medizin

Zusammenfassung

Hintergrund. Die moderne retinale Bildgebung liefert große Mengen („big data“) an anatomischer Information. Gleichzeitig steigen die Patientenzahlen und Interventionen exponentiell an.

Ziel der Arbeit. Betrachtet wird die Einführung von künstlicher Intelligenz (AI) zur gezielten Optimierung von Diagnose und Therapie.

Material und Methoden. „Deep learning“ wurde verwendet zur automatischen Segmentierung und Erkennung von Risikofaktoren und Aktivitätsstadien retinaler Erkrankungen.

Ergebnisse. Automatisierte Algorithmen erlauben die präzise Identifikation und Quantifizierung von retinaler Flüssigkeit in allen Netzhautkompartimenten. Eine

individuelle Früherkennung von Retinopathien bei Diabetes oder Glaukom sowie die Risikobestimmung für die Entwicklung einer altersbezogenen Makuladegeneration (AMD) ist ebenso möglich wie die individuelle Bestimmung der Visusprognose und des Wiederbehandlungsbedarfs bei intravitrealer Therapie.

Diskussion. Methoden der AI stellen eine bahnbrechende Perspektive für die Einführung der personalisierten Medizin und der Optimierung von Diagnose und Therapie, Screening und Prognosestellung dar.

Schlüsselwörter

Artifizielle Intelligenz · Deep learning · Retinales Imaging · Automatisierte Algorithmen · Personalisierte Medizin

Screening and management of retinal diseases using digital medicine

Abstract

Background. Modern retinal imaging creates gigantic amounts of data (big data) of anatomic information. At the same time patient numbers and interventions are increasing exponentially.

Objective. Introduction of artificial intelligence (AI) for optimization of personalized therapy and diagnosis.

Material and methods. Deep learning was introduced for automated segmentation and recognition of risk factors and activity levels in retinal diseases.

Results. Automated algorithms enable the precise identification and quantification of retinal fluid in all compartments. Early detection of retinopathy in diabetes or glaucoma

or risk determination for the development of age-related macular degeneration (AMD) are possible as well as an individual visual prognosis and evaluation of the need for retreatment in intravitreal injection therapy.

Conclusion. Methods using AI constitute a breakthrough perspective for the introduction of individualized medicine and optimization of diagnosis and therapy, screening and prognosis.

Keywords

Artificial intelligence · Deep learning · Retinal imaging · Automated algorithms · Personalized medicine

Krankheit zu spät behandelt wird. Wie oben beschrieben, sagen die Zahlen aber nicht immer sehr viel aus. Denn ein Algorithmus kann eine Gesamtperformance („area under the curve“ [AUC]) mit 90 % Sensitivität aufweisen, aber in der Lage sein 100 % der Fälle mit therapeutischer Konsequenz zu entdecken und eine Schwäche bei der richtigen Klassifizierung von milden Erkrankungen vs. Gesunde aufweisen. Gleichzeitig muss man auch als Gegenpol im Hinterkopf

behalten, dass all diese Screeningansätze immer für klinisch Gesunde eingesetzt werden, also Patienten, die größtenteils vermutlich gar keine ophthalmologische Untersuchung durchführen würden, weil es keinen Leidensdruck einer Krankheit gibt. Daher ist es von Bedeutung, die Patienten immer darauf hinzuweisen, dass ein solches Screening den Besuch beim Augenarzt nicht ersetzt.

Neben DR gibt es auch andere Anwendungen wie die automatische Detektion

Hier steht eine Anzeige.

von altersbedingter Makuladegeneration (AMD) ([93 %/89 %] [26] mit 72.610 Bildern bzw. 90 % [laut Autoren vergleichbar mit menschlicher Performance] [5] mit über 130.000 Bildern), Glaukom (96 %/87 %) [26] mit 125.189 Bildern oder Frühgeborenenretinopathie aus Fundusfotografien.

» Eine hohe Sensitivität ist der wichtigste Wert

OCT-Aufnahmen werden ebenfalls zur Früherkennung eingesetzt. Gerade für die AMD ist hier der Schritt des Stagings der Erkrankung von hoher Bedeutung. Hierzu eignet sich das OCT gut, denn auch der Ophthalmologe schaut sich für die Erstdiagnose einer AMD lieber ein OCT in Verbindung mit einer Angiographie an als nur den Fundus. Ein Screening mittels Fotografie kann hier nur einen ersten Anhaltspunkt geben. Venhuizen et al. haben daher ein Stagingssystem für AMD im OCT publiziert. Hier erreichen sie eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 91 %, um die Augen in 4 Klassen zu teilen: gesund, frühe (trockene) AMD, intermediäre AMD und fortgeschrittene (feuchte) AMD [29]. Je nachdem, wie ein Patient klassifiziert wurde, ergeben sich unterschiedliche individuelle Prognosen.

Artifizielle Intelligenz als prognostisches Tool

Ein Hauptvorteil von AI-Methoden ist, als einzelner Kliniker auf den Erfahrungsschatz aus hunderttausenden früheren Fällen zurückgreifen zu können – also in viel höherem Ausmaß als sogar die erfahrensten Experten. Durch die Fähigkeit, in großen Datenmengen charakteristische Muster zu finden und diese auf neue Instanzen zu abstrahieren, verspricht AI v. a. bahnbrechende Fortschritte im Bereich der personalisierten Prognose. Analog zur Precision Medicine ermöglicht AI in der Augenheilkunde eine individualisierte Vorhersage von Therapieansprechen, optimalen Behandlungsintervallen und zukünftigen Krankheitsverläufen.

Individualisierte Visusprognose in der intravitrealen Therapie

Eine der größten Errungenschaften der letzten Jahrzehnte ist die Etablierung der intravitrealen Anti-VEGF („vascular endothelial growth factor“)-Therapie für exsudative Makulaerkrankungen. Allerdings sind wachsende Patienten- und Interventionszahlen, hohe Medikamentenkosten ohne klar vorhersehbaren Benefit und eine schwierige Planbarkeit die unangenehmen Begleiterscheinungen dieser „Erfolgsstory“. AI hat das Potenzial, etliche dieser Dilemmata zu lösen.

AI ermöglicht es beispielsweise, die Visusentwicklung von Patienten unter intravitrealer Therapie mit hoher Genauigkeit vorherzusagen. Dies ist insbesondere deshalb relevant, weil die Anti-VEGF-Therapie hier eine hohe interindividuelle Variabilität aufweist und eine präzise Prädiktion des zu erwartenden Visusverlaufs die Compliance von Patienten und Ärzten unterstützen könnte. Überdies könnte eine AI-basierte Verlaufsprognose erlauben, invasive, aber aussichtslose Therapien bei Patienten mit irreversiblen schweren Visusverlusten a priori zu vermeiden.

» AI ermöglicht es, die Visusentwicklung unter intravitrealer Therapie mit hoher Genauigkeit vorherzusagen

Bei der neovaskulären AMD stellte eine Arbeitsgruppe der Wiener Augenklinik erstmals ein auf AI basierendes Prädiktionsmodell vor, das den Visusverlauf von Patienten unter 12-monatiger Anti-VEGF-Therapie innerhalb einer Schwankungsbreite von 8,6 Buchstaben vorhersagen konnte [24]. Dafür wurden dreidimensionale SD („spectral domain“)-OCT-Bilder, die während der ersten 3 Behandlungsmonate aufgenommen wurden, mittels Deep-learning-Methoden analysiert. So wurden beispielsweise Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut oder Pigmentepithelabhebungen präzise vermessen (■ Abb. 3). Diese Analyse generierte 200 räumlich und

zeitlich aufgelöste Variablen zur akkuraten Repräsentation des Befundes jedes individuellen Patienten. Aus den einzelnen Verläufen von über 600 Patienten unter standardisierter Therapie wurde ein AI-Modell gelernt, das nicht nur den Visusverlauf mit 71 %iger Genauigkeit vorhersagen konnte, sondern auch einen Einblick in die relevanten Biomarker bot. In der Analyse der Gewichtung der einzelnen Biomarker konnte beobachtet werden, dass intraretinale zystoide Flüssigkeit zwar der treibende Faktor im prädiktiven Modell für Visusverluste bei neovaskulärer AMD ist, die Visusprognose (also der Visus am Ende der Nachbeobachtungsphase) jedoch v. a. mit dem individuellen Ausgangsvisus korreliert.

Ein ähnliches Prädiktionsmodell wurde von Forschern der LMU München entwickelt [20]. Dieses berücksichtigte Daten aus elektronischen Krankenakten sowie aus OCT-Bildern abgeleitete Information wie die zentrale Netzhautdicke. Auch hier konnte in dem in 456 Patienten validierten Modell die Visusprognose nach 1 Jahr Anti-VEGF-Therapie innerhalb einer Schwankungsbreite von 8 Buchstaben prognostiziert werden.

Für das diabetische Makulaödem wurde ein analoges Prognosemodell auf Basis von 629 Patienten in der Protocol T-Studie erstellt, das ebenfalls eine hohe Korrelation vom Ausmaß an intraretinaler Flüssigkeit mit der Visusprognose (also dem Visus am Ende der Nachbeobachtungsphase) aufzeigte [11]. Hier lag die Präzision der Visusprognose (r^2 des prädiktiven Modells) nach 1 Jahr bei 50 % Genauigkeit ($r^2 = 0,5$), also deutlich geringer als bei der AMD. Auch für retinale Venenverschlüsse wurden Prognosemodelle entwickelt; allerdings mit einer deutlich höheren Genauigkeit (Präzision 68 %, Schwankungsbreite 6 Buchstaben) [30].

Abgesehen von den Vorteilen eines akkuraten Prädiktionsmodells lassen sich durch die Ergebnisse der vorliegenden Studien Rückschlüsse für die klinische Praxis ableiten: Allen voran betonen sie die Dringlichkeit eines möglichst frühen Therapiebeginns, nämlich vor Eintritt eines irreversiblen funktionellen Schadens durch intraretinale Flüssigkeit.

Abb. 3 ▲ Räumlich-zeitlich aufgelöste Variablen für die AI-gestützte Vorhersage von funktionellen Therapieergebnissen (bzw. anderen Zielgrößen). Die SD („spectral domain“-OCT(optische Kohärenztomographie)-Bilder von Patienten unter standardisierter Loading-dose-Therapie werden mittels „deep learning“ ausgewertet, um eine genaue Abbildung der relevanten retinalen Biomarker zu erhalten. TRT „total retinal thickness“, IRF „intraretinal fluid“, SRF „subretinal fluid“, PED „pigment epithelial detachment“ [24]

Wiederbehandlungsintervalle bei intravitrealer Injektion

Neben der individualisierten Anti-VEGF-Therapie ist die schwierige Planbarkeit adäquater Behandlungsintervalle die zweite große Problemstellung. Idealerweise würden Patienten so oft wie nötig, aber so selten wie möglich behandelt – unter Einhaltung einer möglichst geringen Anzahl an Kontrolluntersuchungen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden beispielsweise PRN (pro re nata) oder Treat & Extend-Schemata vorgeschlagen – im Studiensetting mit vergleichbaren Visusergebnissen zu monatlicher Therapie. In der Praxis resultiert das PRN-Schema jedoch in einer

nicht bewältigbaren Flut an monatlichen Verlaufskontrollen; trotzdem entstehen möglicherweise irreversible Visusverluste aufgrund von Verzögerungen zwischen der Diagnose eines Rezidivs und der folgenden Injektionstherapie. Obwohl Treat & Extend-Schemata eine bessere Planbarkeit ermöglichen, bestehen Bedenken hinsichtlich einer potenziellen Überbehandlung von Patienten, die wenig bis gar keine Therapie benötigen. Andererseits werden behandlungsintensive Patienten, bei denen eine Extension des Behandlungsintervalls per se nicht möglich ist, protokollgemäß dem Risiko von Extensionen ausgesetzt.

Die individuelle Vorhersage von optimalen, personalisierten Therapieinter-

vallen auf Basis von AI wurde bereits in Form von Proof-of-Principle-Studien bei der neovaskulären AMD realisiert. Bogunovic et al. präsentierten kürzlich ein AI-Modell mit dem Ziel, Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Bedarf an Anti-VEGF-Therapie a priori zu unterscheiden [4]. Für diese Arbeit wurden Daten von 317 Patienten unter 24-monatiger, standardisierter Ranibizumab-PRN-Therapie herangezogen. Die OCT-Bilder der 3-monatlichen „loading dose“ (Studienbeginn, Monat 1, Monat 2) wurden mittels „deep learning“ ausgewertet, um quantitative, räumlich-zeitlich aufgelöste Deskriptoren der retinalen Morphologie zu erhalten. Die resultierenden Merkmale („Features“) wurden gespeichert und zum „machine learning“ verwendet (Abb. 4). Über die verbleibenden 21 Monate hatten 22 % der Patienten einen niedrigen Therapiebedarf (0 bis 6 Injektionen), 56 % einen mittleren Bedarf (6 bis 15 Injektionen) und weitere 22 % einen hohen Bedarf an Injektionen (16 bis 21). Diese Gruppen konnten bereits zu Monat 3 mit einer Genauigkeit von 70–77 % differenziert werden. Die Vorhersage des AI-Modells war zudem um 50 % besser als die eines Netzhautspezialisten, v. a. in der Kategorie hohen Therapiebedarfs.

Analog zu den im Abschnitt „Individualisierte Visusprognose in der intravitrealen Therapie“ vorgestellten Visusmodellen konnten auch bei der Prädiktion des individualisierten Therapiebedarfs die für die Prädiktion relevanten retinalen Mikrostrukturen bestimmt werden. Hier zeigte v. a. die Menge an subretinaler Flüssigkeit am Ende der „loading dose“ einen wichtigen Einfluss auf zukünftige Wiederbehandlungen; Patienten mit erhöhtem subretinalem Flüssigkeitsvolumen zu Monat 3 hatten einen signifikant höheren Therapiebedarf.

» Auf Basis von AI können optimale, personalisierte Therapieintervalle festgelegt werden

Ein gleichartiges Prädiktionswerkzeug auf Basis von „deep learning“ wurde

Abb. 4 ▲ Vorhersage des zukünftigen Therapiebedarfs durch künstliche Intelligenz (AI). Nach der Analyse der Netzhautparameter während der „loading dose“ ermöglicht „deep learning“ eine Prädiktion über den zu erwartenden therapeutischen Aufwand während 2 Jahren. *PRN pro re nata*. (Adaptiert nach [4])

für die Prognose von Treat & Extend-Intervallen in der AMD-Therapie vorgestellt (Bogunovic et al.; ARVO 2018): 210 Patienten erhielten Ranibizumab nach Treat & Extend-Schema für insgesamt 12 Monate. Das AI-Modell erhielt automatisch ermittelte, quantitative Deskriptoren der Netzhautmorphologie aus OCT-Bildern zu Studienbeginn und nach der ersten Injektion zum Training. Ziel der Vorhersage war eine Unterscheidung zwischen generell extendierbaren Patienten, bei denen eine Ausdehnung des Therapieintervalls möglich ist (Intervall 8 bis 12 Wochen, 82 %), und per se nicht extendierbaren Patienten (Intervall 4 bis 6 Wochen, 18 %). Das Modell unterschied diese Gruppen mit einer Präzision von 75 % (r^2 des prädiktiven Modells = 0,75). Auch hier war die Menge an subretinaler Flüssigkeit zur Kontrolle „Monat 1“ die wichtigste morphologische Determinante des AI-Modells.

Für Anti-VEGF-Indikationen abseits der neovaskulären AMD wurde ebenfalls „machine learning“ für die Prognose des Therapiebedarfs erfolgreich erprobt. Vogl et al. entwickelten aus OCT-Daten von 247 Patienten mit retinalen Venenverschlüssen ein AI-Modell, mit dem zukünftige Rezidive von Makulaödemen innerhalb eines Jahres mit einer Genauigkeit von 79–83 % diagnostiziert werden konnten [31].

Unter Betrachtung dieser Proof-of-Principle-Studien scheinen AI-basierte prädiktive Werkzeuge zur automati-

schen Beurteilung von OCT-Befunden und einhergehender prognostischer Planung des Therapiebedarfs in greifbare Reichweite zu rücken.

Krankheitsverlauf bei trockener altersbedingter Makuladegeneration

Ein Viertel der europäischen Bevölkerung über 60 Jahren leidet an früher oder intermediärer, trockener AMD – einer chronisch fortschreitenden Erkrankung mit höchst variabler Progressionsrate. Der Mangel an präzisen Prognosemodellen für die Progression von AMD ohne relevante Funktionseinschränkung zur fortgeschrittenen choroidalen Neovaskularisation oder geografischen Atrophie (mit einhergehender massiver Morbidität) stellt Ophthalmologen in der klinischen Praxis nicht selten vor große Herausforderungen. Des Weiteren ist es für die derzeitige Entwicklung therapeutischer Ansätze für die Prävention einer AMD-Progression erforderlich, das Progressionsrisiko im natürlichen Verlauf einzuschätzen.

Das erste Machine-learning-Modell für die OCT-basierte personalisierte Prognose bei früher AMD wurde bereits 2014 von einer Gruppe der Stanford University entwickelt [6]. Automatisch ermittelte, quantitative Deskriptoren von Drusen aus 244 Patienten wurden in ein statistisches Modell integriert. Damit war es möglich, das individuelle Progressionsrisiko innerhalb von 5 Jahren

mit einer Genauigkeit von 74 % einzuschätzen. Allerdings bot diese frühe Arbeit keine Unterscheidung zwischen der Entwicklung neovaskulärer AMD und geografischer Atrophie und berücksichtigte nur Drusen als pathognomonisches Zeichen.

Zur genaueren Analyse der Drusenmakulopathie wurde von einer Arbeitsgruppe der Wiener Augenklinik das Verhalten von Drusen über einen langjährigen Zeitverlauf modelliert [3]. Es wurde gezeigt, dass Drusen ein charakteristisches Entwicklungsmuster aufweisen, das durch kontinuierliches Drusenwachstum bis zu einer kritischen Schwelle und folgender plötzlicher fokaler Regression gekennzeichnet ist. Eine stattgehabte Drusenregression war zeitlich und räumlich eng mit einem Fortschreiten der AMD assoziiert [21]. In dem entwickelten Prognosemodell, das auf Basis von 944 einzelnen Drusen in 61 Augen etabliert wurde, war es möglich, die zukünftige Drusenregression (26 % aller Drusen innerhalb von 6 Jahren) in einer räumlich präzise aufgelösten Weise mit über 80 % Genauigkeit zu prognostizieren.

» Eine Drusenregression ist zeitlich und räumlich eng mit einem Fortschreiten der AMD assoziiert

Eine Weiterentwicklung dieses Modells ermöglichte kürzlich auch die AI-basierte Vorhersage der Konversion von intermediärer zu fortgeschrittener AMD des einzelnen Patienten [23]. Für diese Studie wurden 495 Patienten mit choroidaler Neovaskularisation im Partnerauge inkludiert, die ein besonders hohes Progressionsrisiko aufweisen. Während des 24-monatigen Beobachtungszeitraumes entwickelten 114 Patienten eine choroidale Neovaskularisation und 45 Augen eine geografische Atrophie (GA). Auf Basis von vollautomatischen Segmentierungen von Drusen, retinalen Schichten und hyperreflektiven Foci wurde ein prädiktives Modell entwickelt, das die Entwicklung von neovaskulärer AMD mit 68 % und die Entwicklung fortgeschritte-

Abb. 5 ▲ „Artificial intelligence“ zur Vorhersage des individuellen Progressionsrisikos bei intermediärer altersbedingter Makuladegeneration (AMD). Das Prognosemodell errechnet für jeden einzelnen Patienten eine Hazard Ratio (HR) für das 2-Jahres-Konversionsrisiko, getrennt für choroidale Neovaskularisation (a) und geografische Atrophie (b). Die Interpretation der vom Modell verwendeten Biomarker macht ersichtlich, dass die beiden Ausprägungsformen der AMD einen deutlich unterschiedlichen pathophysiologischen Fingerabdruck aufweisen [23]

ner geografischer Atrophie mit 80 % Genauigkeit vorhersagte und erstmals eine A-priori-Unterscheidung der AMD-Unterformen ermöglichte (■ Abb. 5).

Die Analyse der vom Prädiktionsmodell verwendeten morphologischen Parameter bietet einen tieferen Einblick in die Pathogenese der AMD, die in ihren beiden Unterformen einen diametral unterschiedlichen strukturellen Unterschied zeigt: Während bei der Entwicklung choroidaler Neovaskularisationen v. a. das Volumen makulärer Drusen relevant erscheint, waren in der Prognose zukünftiger atrophischer Veränderungen v. a. neurosensorische Ausdünnung und die Entwicklung hyperreflektiver Foci wichtig (■ Abb. 5). Passend zu den Resultaten der AI-Modelle konnten rezente histologische Arbeiten zeigen, dass hyperreflektive Foci in der AMD vermutlich migra-

torische RPE (retinales Pigmentepithel)-Zellen darstellen, die einen progressiven Zerfall des retinalen Pigmentepithels ankündigen.

Bei Vorliegen einer GA bietet AI die Möglichkeit, die Richtung und Geschwindigkeit einer zukünftigen Ausbreitung der Läsion zu prognostizieren [18]. Auf Basis der Daten von 29 Patienten, die über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren verfolgt wurden, entwickelte eine Arbeitsgruppe der Stanford University ein Prognosemodell zur Vorhersage der regionalen Entwicklung der Atrophiezonen. Ausdünnungen der äußeren Netzhautschichten und das Auftreten von retikulären Drusen waren die wichtigsten Merkmale für das Fortschreiten. Diese frühen experimentellen Resultate versprechen nach entsprechender Verfeinerung und

Validierung auf größeren Datensätzen wertvolle Unterstützung beispielsweise in der Entwicklung medikamentöser Therapien für die GA.

Prognose nichtophthalmologischer Parameter

Ein weiterer innovativer Ansatz ist die Vorhersage nichtophthalmologischer Parameter durch „deep learning“ von Fundusfotografien. Hierfür sind allerdings weit größere Datensätze erforderlich. Auf Basis von fast 300.000 Farbfotos entwickelten Forscher der Firma Google ein AI-Modell, mit dem unter anderem das Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Blutdruck und das kardiovaskuläre Risiko mit erstaunlich hoher Präzision bestimmt werden konnten [19].

Fazit für die Praxis

- AI hat enormes Potenzial, das Berufsbild des Augenarztes in naher Zukunft fundamental zu verändern.
- Automatische Screeninginstrumente werden standardisiert, reproduzierbar und kosteneffektiv in der Praxis einsetzbar sein.
- Validierte prädiktive Werkzeuge ermöglichen erstmals eine präzise individualisierte Therapie von Makulaerkrankungen auf evidenzbasierter Grundlage.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. U. Schmidt-Erfurth

Univ.-Klinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
ursula.schmidt-erfurth@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Gerendas, S. Waldstein und U. Schmidt-Erfurth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Abramoff MD, Folk JC, Han DP et al (2013) Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 131:351–357
- Abramoff MD, Lou Y, Erginay A et al (2016) Improved automated detection of diabetic retinopathy on a publicly available dataset through integration of deep learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:5200–5206
- Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M et al (2017) Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58:Bio141–Bio150
- Bogunovic H, Waldstein SM, Schlegl T et al (2017) Prediction of anti-VEGF treatment requirements in neovascular AMD using a machine learning approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58:3240–3248
- Burlina PM, Joshi N, Pekala M et al (2017) Automated grading of age-related macular degeneration from color fundus images using deep convolutional neural networks. *JAMA Ophthalmol* 135:1170–1176
- De Sisternes L, Simon N, Tibshirani R et al (2014) Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular degeneration progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55:7093–7103
- Fan Z, Rong Y, Cai X et al (2018) Optic disk detection in fundus image based on structured learning. *IEEE J Biomed Health Inform* 22:224–234
- García M, Sánchez CI, López MI et al (2009) Neural network based detection of hard exudates in retinal images. *Comput Methods Programs Biomed* 93:9–19
- García M, Sánchez CI, Poza J et al (2009) Detection of hard exudates in retinal images using a radial basis function classifier. *Ann Biomed Eng* 37:1448–1463
- Gargeya R, Leng T (2017) Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning. *Ophthalmology* 124:962–969
- Gerendas BS, Bogunovic H, Sadeghipour A et al (2017) Computational image analysis for prognosis determination in DME. *Vision Res* 139:204–210
- Gulshan V, Peng L, Coram M et al (2016) Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 316(22):2402–2410. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17216>
- Khalid S, Akram MU, Hassan T et al (2017) Automated segmentation and Quantification of Drusen in Fundus and optical coherence Tomography images for detection of ARMD. *J Digit Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s10278-017-0038-7>
- Liefers B, Venhuizen FG, Schreur V et al (2017) Automatic detection of the foveal center in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 8:5160–5178
- Miri MS, Abràmoff MD, Lee K et al (2015) Multimodal segmentation of optic disc and cup from SD-OCT and color fundus photographs using a machine-learning graph-based approach. *IEEE Trans Med Imaging* 34:1854–1866
- Moccia S, De Momi E, El Hadji S et al (2018) Blood vessel segmentation algorithms—Review of methods, datasets and evaluation metrics. *Comput Methods Programs Biomed* 158:71–91
- Molina-Casado JM, Carmona EJ, García-Feijó J (2017) Fast detection of the main anatomical structures in digital retinal images based on intra- and inter-structure relational knowledge. *Comput Methods Programs Biomed* 149:55–68
- Niu S, De Sisternes L, Chen Q et al (2016) Fully automated prediction of geographic atrophy growth using quantitative spectral-domain optical coherence tomography biomarkers. *Ophthalmology* 123:1737–1750
- Poplin R, Varadarajan AV, Blumer K et al (2018) Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. *Nat Biomed Eng* 2:158–164
- Rohm M, Tresp V, Müller M et al (2018) Predicting visual acuity by using machine learning in patients treated for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 125(7):1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.034>
- Schlanitz FG, Baumann B, Kundi M et al (2017) Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 101:198–203
- Schlegl T, Waldstein SM, Bogunovic H et al (2017) Fully automated detection and quantification of macular fluid in OCT using deep learning. *Ophthalmology* 125(4):549–558. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.031>
- Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Klmscha S et al (2017) Machine learning to predict the individual progression of AMD from imaging biomarkers. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 58:3398–3398
- Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A et al (2018) Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retin* 2:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.joret.2017.03.015>
- Sun Z, Chen H, Shi F et al (2016) An automated framework for 3D serous pigment epithelium detachment segmentation in SD-OCT images. *Sci Rep* 6:21739
- Ting DS, Cheung CY, Lim G et al (2017) Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA* 318:2211–2223
- Van Grinsven MJ, Van Ginneken B, Hoyng CB et al (2016) Fast convolutional neural network training using selective data sampling: application to hemorrhage detection in color fundus images. *IEEE Trans Med Imaging* 35:1273–1284
- Van Grinsven MJ, Lechanteur YTE, Van De Ven JPH et al (2013) Automatic drusen quantification and risk assessment of age-related macular degeneration on color fundus images. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 54:3019–3027
- Venhuizen FG, Van Ginneken B, Van Asten F et al (2017) Automated staging of age-related macular degeneration using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58:2318–2328
- Vogl WD, Waldstein SM, Gerendas BS et al (2017) Analyzing and predicting visual acuity outcomes of anti-VEGF therapy by a longitudinal mixed effects model of imaging and clinical data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58:4173–4181
- Vogl WD, Waldstein SM, Gerendas BS et al (2017) Predicting macular edema recurrence from spatio-temporal signatures in optical coherence tomography images. *IEEE Trans Med Imaging* 36:1773–1783
- Wang S, Tang HL, Turk LIA et al (2017) Localizing microaneurysms in fundus images through singular spectrum analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 64:990–1002
- Yu F, Sun J, Li A et al (2017) Image quality classification for DR screening using deep learning. 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 664–667