

Künstliche Intelligenz

Algorithmen für den Augenarzt

Künstliche Intelligenzsysteme diagnostizieren ebenso sicher wie ein Ophthalmologe. Ein Prototyp hat bereits die Zulassung der FDA und scannt die Retinae von Diabetikern. Droht der Ersatz ärztlicher Kompetenz oder bieten sich doch eher vielversprechende Chancen – auch für Forscher?

Die Box gleicht einem Passbildautomaten. Der Diabetiker tritt ein, setzt sich vor die Kamera, hält die Lider offen, drückt einen Knopf oder sagt vielleicht „Schau mir in die Augen Kleiner!“ – als Startsignal für einen vollautomatischen Retina-Scan. Die künstliche Intelligenz wertet in der digitalen Cloud die Bilder der Funduskamera aus und gibt sodann entweder Entwarnung oder schickt den Patienten mit Verdacht auf fortgeschrittene Retinopathie zum Ophthalmologen. So oder so ähnlich könnte das künftige Screening auf diabetische Retinopathie aussehen.

Bildererkennung und Bildanalyse sind nicht neu in der Medizin. Allerdings schwingen sie sich in der Ophthalmologie in jüngster Zeit zu ungeahnten Höhen auf, weil das Auge hierfür ideale Voraussetzungen bietet. Denn der Blick auf den Augenhintergrund durch die Pupille ist frei. Zudem werden Kameras

und Laserscanner immer besser, ebenso die Softwarealgorithmen, die mit jedem Bild dazulernen und ihre Diagnosekriterien verfeinern.

Bereits im Jahr 2014 stellten Netzhautexperten ein auf künstlicher Intelligenz (KI) basierendes System vor, das eigenständig und präzise Diagnosen aus Netzhautbildern stellen konnte (1). Erst danach hat dann 2016 auch die Firma Google mit einer Studie in „JAMA“ von sich reden gemacht (2).

Einer „deep learning“-Softwaremethode gelang es, selbstständig einen mathematischen Algorithmus zu verfeinern, sodass dieses KI-System immer mehr dazulernte – auf der Basis von Augenhintergrundfotografien. Nach mehreren Lernschritten erkannte sie schließlich bei 9 963 Fundusbildern eine diabetische Retinopathie, mit der der Patient zum Augenarzt überwiesen werden sollte.

In diesem Jahr hat eine von US-amerikanischen Augenspezialisten veröffentlichte Studie erstmals gezeigt, dass ein solches System in der Lage ist, auch in der klinischen Realität autonom und ohne Experten im Hintergrund nach den Fundusaufnahmen die Diagnose einer Diabetischen Retinopathie oder eines Diabetischen Makulaödems zu stellen (3). Zwar war in einem Worst-case-Szenario die Sensitivität nicht hoch (80,2 %; Konfidenzintervall 76,7-84,2 %). Auch war bei einem Teil der Aufnahmen die Qualität zu schlecht und die Effektivität des Systems im Hinblick auf die für den Visus bedrohlichen Diagnosen konnte nicht wirklich bestimmt werden. Gleichwohl waren sich auch die kritischsten Kommentatoren einig, dass dies eine Meilensteinstudie für den Einsatz von KI in der Ophthalmologie und darüber hinaus darstellte (4).

Aufgrund dieser Ergebnisse hat daher Anfang 2018 auch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA ihr Okay für ein Gerät der Firma IDx Technologies Inc. aus Iowa gegeben, das Fundusbilder mittels künstlicher Intelligenz begutachtet (5). Das IDx-DR ist damit das erste Gerät seiner Art, das eine solche FDA-Zulassung erhielt. Vorgese-

Der Patient scannt sich selbst den Augenhintergrund: Innenleben eines Prototypen, das ein OCT-Monitoring zu Hause ermöglichen könnte (RETOME-Projekt).



Fotos: Prof. Dr. med. Johann Roider



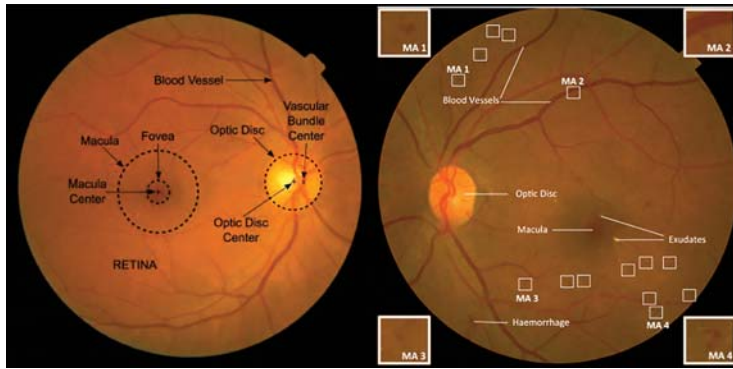


Abbildung 1: Beispiele für wichtige Strukturen auf einer Fundusfotografie. Links zur Orientierung werden anatomisch bei allen gesehene Strukturen gesucht: Fovea, Macula, Blutgefäße, Sehnerv, Zentrum des Sehnervs. Rechts: Dies ermöglicht eine Relevanzhierarchie für pathologischen Strukturen. Auf dem vorliegenden Bild sind Mikroaneurysmen und Blutungen zu sehen. In den Ecken sieht man Beispiel-Patches für kleine Bildanteile mit Mikroaneurysmen. Nach solchen Patches sucht ein Algorithmus.

generiert binnen einer Sekunde etwa 100 000 Bildpunkte und erzeugt so in kürzester Zeit hochauflösende, dreidimensionale Bilder von der Retina. Dies geschieht schlicht durch die Pupille, ohne Beeinträchtigung des Patienten. Einzelne Netzhautstrukturen sind in verblüffender Detailtreue erkennbar.

Nicht überraschend entwickelte sich die OCT daher innerhalb kürzester Zeit zur häufigsten augenärztlichen Untersuchungsmethode überhaupt. 2015 wurden rund 17 Millionen OCTs in den USA vorgenommen, in europäischen Ländern liegen die Zahlen gemessen an der Bevölkerung ähnlich hoch (7).

Nicht ohne mein OCT

Das OCT ist inzwischen eine unentbehrliche Hilfe für den Augenarzt, wenn er zum Beispiel eine behandlungswürdige, altersbedingte Makuladegeneration anhand der Netzhautdicke diagnostizieren will. Je früher eine feuchte Makuladegeneration oder ein Rezidiv erkannt wird, desto erfolgreicher die Therapie, die das Leck in den Retinagefäßen wieder abdichtet. Hierzu werden VEGF-Inhibitoren – Gegenspieler des vaskular endothelial growth factor – direkt intravitreal in den Augapfel injiziert. Solche Injektionen sind zur häufigsten Intervention am Auge avanciert, weltweit sind es inzwischen mehr als 100 Millionen Injektionen pro Jahr (8).

Prof. Dr. med. Ursula Schmidt-Erfurth, die 2018 für ihre KI-Innovationen in der Augenheilkunde die Donald Gass Medal der amerikanischen Macula Society erhielt, betont, wie wichtig OCTs künftig für die individuell angepasste Therapie sein werden. Das dreidimensionale OCT ist eine Art In-vivo-Histologie der Retina, der Datensatz setzt sich aus Volume-Pixels (Voxels) zusammen. „Ein regulärer Netzhautscan in unserer Routinediagnostik liefert allein schon rund 65 Millionen Voxels“, erläutert die Leiterin der Universitätsaugenklinik Wien, die dort 2013 das Christian-Doppler-Labor für Artificial-Intelligence-Methoden gegründet hat. „Aus den so darstellbaren morphologischen

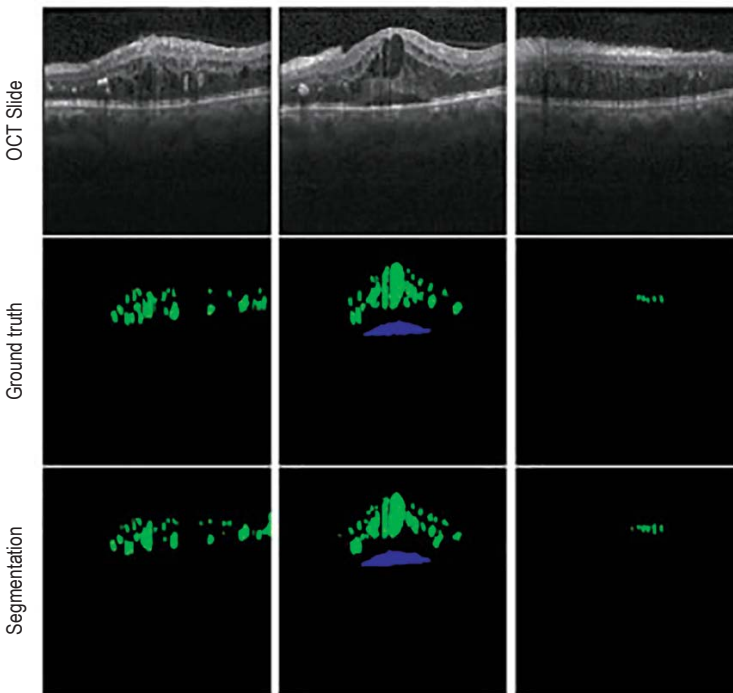


Abbildung 2: Beispiel für ein OCT-Bild (B-Scan, ganz oben). Darunter die Markierungen von menschlichen Experten für intra- und subretinale Flüssigkeit. Ganz unten die vom Algorithmus gefundene Flüssigkeit. Der Vergleich zeigt die extrem gute Übereinstimmung der Ergebnisse.

hen ist es für allgemeinmedizinische Praxen, der Patient benötigt keine Mydriasis und das Praxisassistentenpersonal kann die Bedienung rasch erlernen.

Ein anderes System, das die mit weniger Zulassungshürden verbundene, rein technische CE-Zertifizierung erhalten hat, ist erstmals im Diabeteszentrum in Bad Mergentheim installiert worden (6). Weiter, lediglich CE-zertifizierte Instrumentenentwicklungen werden momentan in weiteren Augenzentren,

aber auch bei Optikern installiert. Auch wenn dies noch keine klinische Zulassung bedeutet – das diabetische Retinopathiescreening mit KI-Geräten rückt näher.

Das zweidimensionale Kamerabild eines Augenhintergrundes ist noch vergleichsweise einfach zu begutachten. Eine optische Kohärenztomografie (OCT) bedeutet hingegen eine weit größere Herausforderung, hat aber auch mehr Potenzial. Diese Technik stellt hohe Anforderungen an die Computertechnik. Sie

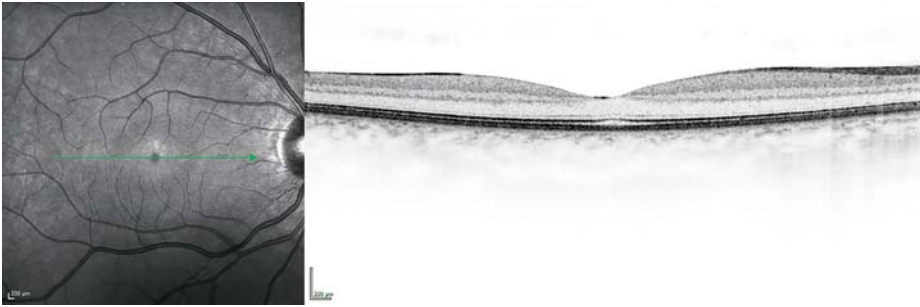


Abbildung 3: Augenhintergrund und OCT von einer normalen Retina: Die Fovea, der Ort des schärfsten Sehens, ist an der charakteristischen Einsenkung mit dem Fehlen der inneren Netzhautschichten auszumachen. Unten sind die Photorezeptoren, an einer dünnen schwarzen Linie erkennbar. Diese wiederum befinden sich auf dem retinalen Pigmentepithel (unterste schwarze Schicht im Scan), das die Netzhaut von der Aderhaut trennt.

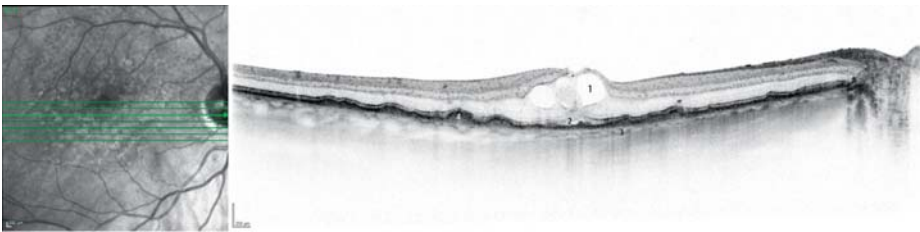


Abbildung 4: Augenhintergrund und OCT von einer exudativen Makuladegeneration: Flüssigkeitsaustritt aus den Blutgefäßen führt zu intraretinalen, zystoiden Veränderungen (1), sowie subretinaler Flüssigkeitseinlagerung (2). Hyperreflektive Punkte (3) innerhalb der Netzhaut deuten ebenso auf eine Affektion der Netzhaut hin. Des Weiteren sind Drusen (4) erkennbar, welche zu einer Vorwölbung des retinalen Pigmentepithels führen.

Details lassen sich mit lernenden Systemen Informationen generieren, die der Arzt mit seinem eigenen Sehorgan schlicht nicht mehr liefern kann“, so Schmidt-Erfurth.

Für das Monitoring einer Makuladegeneration ist dies ganz entscheidend. Denn um das Potenzial der Therapien ausnützen zu können, fehlt es derzeit an der engmaschigen Beobachtung. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Anti-VEGF-Therapie den Sehverlust aufhalten kann, manche Patienten gewinnen sogar im Durchschnitt 2 Zeilen hinzu. Dies kann den für viele bedeutsamen Unterschied zwischen Lesen oder nicht Lesen ausmachen. „Aber die Real-world-Ergebnisse hinken hinter den Studienergebnissen hinterher“, räumt Schmidt-Erfurth ein.

Das hat damit zu tun, dass ein Augenarzt letztlich mühsam nach Versuch-und-Irrtum abschätzen muss, wann der Patient die nächste Injektion benötigt – und das ist häufig zu spät. „Die Patienten erhalten zwar kontinuierlich Injektionen, ihr Sehvermögen verschlechtert sich dennoch“, erklärt die Expertin aus Wien. Forscher aus der Universi-

tätsaugenklinik in Kiel evaluieren daher mit dem Laserzentrum Lübeck den Prototypen eines Gerätes, das ein OCT-Monitoring zu Hause ermöglichen könnte. Das Projekt hat das Akronym RETOME und steht für „Monitoring von Retinatherapien@home“. „Ältere Patienten haben es nicht leicht, zum Augenarzt zu kommen, sie sind nicht selten immobil und können nicht mehr Auto fahren“, erklärt Prof. Dr. med. Johann Roider, Direktor der Klinik. Ziel ist es nicht zuletzt, den Kranken unnötige Kontrollbesuche beim Arzt zu ersparen.

Programme so gut wie Ärzte

Noch würden sich die Anschaffungskosten für solch ein Gerät auf etliche Tausend Euro belaufen, langfristig könnte sich es gleichwohl rechnen. „Wenn am Ende der Entwicklung ein Gerät steht, das noch Tausend Euro kostet und man durch die richtige Intervalldosierung an den über Zehntausend Euro Behandlungskosten pro Jahr sparen kann, hätte sich das Gerät rasch amortisiert“, rechnet Roider vor. Das Projekt wurde auf der letzten ARVO-Tagung (Association for Research in

Vision and Ophthalmology) zu den 5 innovativen Technologien mit der absehbar größten Bedeutung für die Ophthalmologie ausgewählt (9).

Das schöpft die Kombinationsmöglichkeiten von KI und OCT jedoch längst nicht aus. „Was wir anstreben, ist ein individuelles Profil jedes einzelnen Patienten“, sagt Schmidt-Erfurth. Bei 15 % der Patienten ist der Verlauf besonders aggressiv, 15 % benötigen allenfalls 2 bis 3 Injektionen im Jahr, die übrigen nur etwa 6- bis 7-mal jährlich.

In Wien wird zur Zeit eine selbstlernende Software installiert, die künftig solche Profile erstellen soll. Sie „sieht“ den Patienten zunächst engmaschig und lernt die Reaktionen seiner Netzhaut auf die Injektionen kennen. Daraus leitet dann der Algorithmus die optimalen Zeitintervalle für die Therapie dieser speziellen Patienten ab. „Wir erhoffen uns davon nicht nur eine passgenaue Therapie, wir erhoffen uns auch, durch die Entzerrung mehr Patienten als bisher überhaupt zeitnah versorgen zu können“, so Schmidt-Erfurth. Denn angesichts der demografischen Entwicklung werden die augenärztlichen Praxen von Patienten mit einer Makuladegeneration regelrecht geflutet (*Kasten*).

Die Bewertung von OCT-Datensätzen stellt nicht nur höhere Anforderungen an die Software, sie wird zudem absehbar in ganz andere Dimensionen vorstoßen, was Diagnose und Forschung angeht. Das erkennt auch die britische KI-Google-tochter DeepMind. Sie hat zusammen mit Forschern des Moorfield Eye Hospital in London kürzlich eine Studie zu einem Diagnoseprogramm veröffentlicht: Es hatte zunächst an 15 000 OCTs seine Kriterien verfeinert. Das Programm lag dann bei insgesamt 50 ophthalmologischen Krankheitsbildern – darunter die AMD, die Diabetische Retinopathie und das Glaukom – in etwa so oft richtig wie 8 Ophthalmologen: in 94,5 % der Fälle stimmten die Diagnosen überein (10).

Solche Erfolgsmeldungen sind immer auch von der Frage flankiert, ob KI-gestützte Geräte vielleicht künftig den Augenarzt ersetzen können. „Ich verstehe die Beunruhi-

gung“, sagt Roider, „aber dazu besteht kein Grund, weil jetzt schon in der Augenarztpraxis die Menge der nötigen Untersuchungen kaum bewältigt werden kann, von den Therapien ganz zu schweigen.“ Derzeit wird zum Beispiel nur bei einem Drittel der Diabeteskranken, die bereits an einer behandlungsbedürftigen Retinopathie leiden, dies auch erkannt. Bei dem Rest verschlechtert sich das Augenlicht stetig. „Es gilt zu verhindern, dass der Visus so stark eingeschränkt ist, dass diese Patienten zum Beispiel nicht einmal mehr ihren Blutzuckerwert ablesen können,“ erläutert Schmidt-Erfurth.

Mit Screening und Therapiemonitoring sind die Möglichkeiten der KI-OCT-Geräte immer noch nicht ausgeschöpft. Sie erleichtern auch die Prognosen. In Wien wird zurzeit eine selbstlernende Software installiert, die solche individuellen Prognosen erstellen soll. Das Vienna Reading Center an der Universitätsaugenklinik Wien verfügt als digitale Bildanalyseplattform über Tausende von OCTs, die in klinischen Studien weltweit erhoben und dort archiviert werden, auch Datensets aus Zulassungsstudien, anhand derer man viele verschiedene retinale Phänotypen einem bestimmten Visus zuordnen kann. Eine Struktur-Funktions-Korrelation erlaubt dann der Maschine, nicht nur auf den aktuellen Visus zu schließen, sondern auch den künftigen nach einer wirksamen Therapie vorherzusagen, sodass unter Umständen bereits bei Therapiebeginn eine Prognose über das bei erfolgreicher Therapie zu erzielende Sehvermögen erstellt werden kann (11).

Warum man dies erst jetzt mit KI-Hilfe bewerkstelligt, liegt nicht nur an den schier unermesslichen Datenmengen, die man für das „Lernen“ benötigt. Es liegt auch an den neuen Erkenntnissen, die dank OCT-Analyse erstmals gewonnen werden. So lässt sich nachweisen, dass die Flüssigkeit unter der Netzhaut auf die Therapie anspricht, dass sich die Flüssigkeit unter dem Pigmentepithel jedoch unbeeindruckt von den gängigen Medikamenten zeigt. Diese Flüssigkeitsverteilung in den verschiedenen Schichten kann das menschliche Auge nicht mehr diskriminieren. Der Augenarzt

Alte, aber auch sehr junge Augen sind gefährdet

Angesichts der demografischen Entwicklung und der Zunahme von Augenkrankheiten im Alter, aber auch aufgrund der Zunahme der Neugeborenen mit einer Retinopathie, ist eine erhebliche Zunahme an Netzhauterkrankungen zu erwarten. Weniger bekannt sind in der Öffentlichkeit Gefäßverschlüsse der Netzhaut oder am Sehnerven, die aus heiteren Himmel auftreten. Das Screening, das Monitoring von Verlauf und Therapie und eine korrekte Prognose sind für viele Patienten ein vitales Desiderat.

- 600 Millionen Menschen werden 2040 an einem Diabetes leiden, davon hat ein Drittel eine Diabetische Retinopathie
- Allein in Europa sind derzeit 20 Millionen Menschen von einem Visusverlust aufgrund der altersbedingten Makuladegeneration betroffen, weltweit sollen es im Jahr 2040 bereits 288

Millionen sein; davon hat jeder zehnte eine mittelschwere bis schwere Form.

- Für 2040 wird für mehr als 3 % aller 40- bis 80-Jährigen ein Glaukom prognostiziert, das wären 112 Millionen Menschen
- Venenthrombosen am Auge betreffen bereits 1–2 % der Bevölkerung über 40 Jahre
- Die Prävalenz des Zentralvenenverschlusses bei den unter 60-Jährigen liegt bei 0,7 %, das sind 411 000 Patienten in Deutschland (> 80 Jahre beträgt die Prävalenz 4,6 %, das sind mehr als 210 000 Patienten)
- Die Inzidenz der Frühgeborenenretinopathie beträgt 32 000 pro Jahr weltweit. Die ROP (retinopathy of prematurity) ist die Hauptursache für Erblindungen im Kindesalter.

Quellen: 7,8,11,13

kann nur noch den Parameter „Netzhautdicke“ bestimmen, der allerdings, wie sich zeigt, zu ungenau ist.

Bilder vom Auge im Auge

Zudem lässt sich mittels OCT die Makularegion exakter vermessen: Auf der Netzhautfläche von wenigen Quadratzentimetern mit 126 Millionen Photorezeptoren befinden sich die entscheidenden 90 %, die lesen, Gesichter erkennen und andere Details wahrnehmen, auf einem Areal von nur 1,5 mm Durchmesser und 0,2 mm Dicke. Die Makula ist das Auge im Auge. Liegt ein Ödem direkt im Makulazentrum, verliert der Betroffene 24 Buchstaben, was bedeutet: Wer zuvor einen Faden einfädeln konnte, erahnt jetzt vielleicht nur noch einen Fingerhut. Liegt das Ödem jedoch knapp neben dem Zentrum, beträgt der Visusverlust nur einen Bruchteil davon.

Die neuen Erkenntnisse führen nicht zuletzt zur Revision mancher Krankheitskonzepte. Galt lange die Flüssigkeit in der Netzhaut als das entscheidende pathognomonische Korrelat bestimmter Retinopathien, so ist es vielleicht doch nur ein Begleitphänomen. Die vom Sehpigment abgehobene Netzhaut – hier geht es um wenige µm dicke Schichten – ist womöglich ein weit besseres Kriterium für die Prognose. Was bedeutet, dass es eventuell nicht zwingend not-

wendig ist, für den Therapieerfolg die Netzhaut komplett auszutrocknen. „Das gilt offenbar für AMD, Diabetes und Gefäßverschlüsse am Auge gleichermaßen“, erläutert Schmidt-Erfurth, „gut möglich, dass wir künftig die Behandlung an neuen Kriterien ausrichten werden.“

Aber die Systeme sind noch nicht perfekt, und die Auflistung der technischen und methodischen Herausforderungen sind lang (12). Die Testdaten müssen validiert werden. Bisher waren die Testpopulationen weitgehend homogen, weshalb sich die Ergebnisse noch nicht auf heterogene Populationen übertragen lassen.

Erwartbar werden die KI-Systeme eine Vielzahl von „Pathologien“ „entdecken“, die sich später als unbedeutend herausstellen. Das sind nur einige der Aufgaben, die die Zentren derzeit angehen. Aber vor allem bedarf es prospektiver, randomisiert-kontrollierter Studien, die den Nutzen für den Patienten dartun. Nur wenn eine diabetische Retinopathie, die der Automat erkannt hat, richtig behandelt wird und dem Patienten der Visus erhalten bleibt, hat das System die Nagelprobe bestanden.

Dr. med. Martina Lenzen-Schulte

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0419
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial, Heft 4/2019, zu:

Künstliche Intelligenz

Algorithmen für den Augenarzt

Künstliche Intelligenzsysteme diagnostizieren ebenso sicher wie ein Ophthalmologe. Ein Prototyp hat bereits die Zulassung der FDA und scannt die Retinae von Diabetikern. Droht der Ersatz ärztlicher Kompetenz oder bieten sich doch eher vielversprechende Chancen, auch für Forscher?

Literatur

- Helmchen LA, Lehmann HP, Abramoff MD, et al.: Automated detection of retinal disease. *AM J Manag Care* 2014; 11: eSP48-52.
- Gulshan V, Peng L, Coram M, et al.: Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA* 2016; 316 (22): 2402–10.
- Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, et al.: Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *npj Digital Medicine* 2018; 1: 39.
- Keane PA, Topol EJ: With an eye to AI and autonomous diagnosis. *npj Digital Medicine* 2018; 1: 40.
- Lagasse J: FDA approves first AI tool for detecting retinopathy, NIH shows machine learning success in imaging. 2018. <https://www.healthcarefinancenews.com/news/fda-approves-first-ai-tool-detecting-retinopathy-nih-shows-machine-learning-success-imaging> (last accessed on 14 January 2019).
- Eyenuk-Mitteilung vom 3. Okt. 2018: <http://eyenuk.com/blog/company-news/eyenuk-inc-expands-into-germany-with-launch-of-eyear-artificial-intelligence-eye-screening-for-diabetic-retinopathy/> (last accessed on 14 January 2019).
- Gerendas , et al.: Screening und Management retinaler Erkrankungen mittels digitaler Medizin. *Ophthalmologie* 2018; 115: 728–36.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM: A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 50: 1–24.
- ARVO Pressemitteilung vom 1. Mai 2018: <https://www.arvo.org/annual-meeting/press/2018-online-press-conference/> (last accessed on 14 January 2019).
- De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, et al.: Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nat Med.* 2018; 24 (9): 1342–50.
- Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, et al.: Artificial intelligence in retina. *Prog Retin Eye Res.* (online) 1. August 2018 doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.004 (last accessed on 14 January 2019).
- Ting DSW, Pasquale LR, Peng L, et al.: Artificial Intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* (online) 25. Okt 2018. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313173.(last accessed on 14 January 2019).
- Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med.* 2010; 363 (22): 2135–44.