

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Application of artificial intelligence models in age related macular degeneration

Dalia Zykutė¹, doc. Vilma Jūratė Balčiūnienė², Danielius Visockas³, Jokūbas Liutkus¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania; ² Lithuanian University of Health Sciences, Ophthalmology clinic, Kaunas, Lithuania; ³Vilnius Gediminas Technical University, Vilnius, Lithuania.

Abstract

Age-related macular degeneration is a leading cause of blindness in the western world. With improved imaging modalities and new advances in treatment with vascular endothelial growth factor inhibitors, it is possible to delay or even prevent vision loss in people with the neovascular form of the disease. However, meticulous surveillance with optical coherence tomography (OCT) is needed in order to achieve improvement of outcomes. This approach generates significant amounts of medical images, thus increasing the workload for retinal specialists. Implementation of artificial intelligence in telemedicine could improve work flow and health care quality. In fact, medical specialties that have imaging-based diagnostic such as dermatology, radiology, pathology and ophthalmology are already implementing artificial intelligence-based diagnostic algorithms into clinical practice. At the forefront of artificial intelligence in computer vision, are convolutional neural networks (CNNs) that are based on deep layers of artificial inter-connected neurons that are able to achieve and surpass the human-level classification of images. The development of such algorithms for specific clinical tasks requires close collaboration between developers and clinicians, with the later requiring deep knowledge of the stages and features of CNN development. Therefore, in this review article we discuss current strategies on the creation and evaluation of artificial intelligence models based on CNNs, as well as specific strategies that are used to classify OCT images using biomarkers of age-related macular degeneration.

Keywords: Age-related macular degeneration, convolutional neural networks, optical coherent tomography.

Dirbtinio intelekto kūrimo ir pritaikymo strategijos amžinės geltonosios dėmės degeneracijos diagnostikoje

Dalia Zykutė¹, doc. Vilma Jūratė Balčiūnienė², Danielius Visockas³, Jokūbas Liutkus¹

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva;

²Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Akių Ligų Klinika, Kaunas, Lietuva;

³Vilniaus Gedimino Technikos Universitetas, Vilnius, Lietuva.

Santrauka

Amžinė geltonosios dėmės degeneracija yra viena iš pirmaujančių aklumo priežasčių pasaulyje. Pagerėjus vaizdinių tyrimų taikymui ir atsiradus neovaskulinės formos gydymui su kraujagyslių endotelio augimo faktorių inhibitoriais, aklumą galima pavėlinti ar jo net išvengti. Tačiau, siekiant tai įgyvendinti, reikalingas dažnas sekimas ir patikra, pritaikant optinę koherentinę tomografiją (OKT). Detalus šio tyrimo aprašymas užtrunka net ir patyrusiam specialistui, tad, didėjant OKT vaizdų kiekiui, neišvengiamai didėja ir specialistų darbo krūvis. Dirbtinio intelekto technologijų pritaikymas vaizdų analizei galėtų sumažinti darbo krūvi ir pagerinti sveikatos priežiūros paslaugų kokybę. Šias technologijas aktyviai bandoma pritaikyti dermatologijoje, patologijoje, radiologijoje, taip pat ir oftalmologijoje – srityse, kuriose vaizdiniai tyrimai naudojami diagnozei pagrįsti. Pagrindinis taikomas metodas yra gilieji konvoliuciniai neuroniniai tinklai, kurių struktūra paremta daugeliu sujungtų sluoksnių, kurie yra sudaryti neuronų principu. Šie modeliai, klasifikuodami vaizdus, gali pasiekti ar net viršyti žmonių tikslumą. Tokių sistemų kūrimui reikalingas glaudus bendradarbiavimas tarp algoritmų kūrime dirbančių informacinių technologijų specialistų bei gydytojų. Todėl yra reikalingas bendras suvokimas, kaip yra kuriami ir vertinami dirbtinio intelekto algoritmai. Taigi, šiame straipsnyje apžvelgiamos bendrosios dirbtinio intelekto kūrimo ir vertinimo strategijos, taip pat metodai, kurie buvo taikomi siekiant sukurti konvoliucinių neuroninių tinklų algoritmus, amžinės geltonosios dėmės degeneracijos klasifikacijai iš optinės koherentinės tomografijos vaizdų.

Raktiniai žodžiai: Amžinė geltonosios dėmės degeneracija, konvoliuciniai neuroniniai tinklai, optinė koherentinė tomografija.

Įvadas

Vaizdais paremta diagnostika yra viena sėkmingiausių sričių, kurioje pritaikomas dirbtinis intelektas medicinoje. Daugelis sričių, tokių kaip radiologija, patologija, dermatologija taip pat ir oftalmologija, grindžia diagnozes vaizdinių tyrimų duomenimis, todėl šiose srityse yra ypač sparti šių technologijų raida. Oftalmologijoje algoritmai jau pritaikomi vertinant akies dugno nuotraukas – klasifikuojant diabetinę, neišnešiotumo retinopatijas. [1] Ne išimtis yra ir amžinė geltonosios dėmės degeneracija (AGDD), kurios diagnostikai, sekimui ir tolimesnės gydymo taktikos parinkimui naudojama optinė koherentinė tomografija (OKT). Tai yra neinvazinis, nekontaktinis diagnostinis tyrimas, leidžiantis patikimai identifikuoti tinklainėje esančius pokyčius. Dėl senstančios populiacijos tikimasi didėjančio AGDD pacientų skaičiaus, kuriems bus reikalingas dažnas stebėjimas, ko pasekoje reikės analizuoti daug OKT vaizdų. Kadangi neovaskulinė amžinė geltonosios dėmės degeneracija sėkmingai gydoma naudojant intravitralines endotelio augimo faktorių (VEGF) inhibitorių injekcijas, siekiant išlaikyti ligą remisijoje reikalingas dažnas sekimas optine koherentine tomografija, kartotiniai injekcijų skyrimai. [2] Šį padidėjusį darbo krūvį tikimasi palengvinti dirbtinio intelekto pritaikymu vaizdų analizei. Tai taip pat galėtų pagerinti pacientų išėitis, ypač tų, kurie dėl socialinių priežasčių negali dažnai atvykti specialisto konsultacijai: didžioji dalis negrįžtamo regėjimo sutrikimo priežasčių yra pavėluotas sekimas ir gydymas. [3]

Dirbtinio intelekto sąvokos

Dirbtinis intelektas – kompiuterių mokslo šaka, kuri bando suprasti ir sukurti modelius, galinčius imituoti

protaujantį elgesį. Modeliai kuriami naudojant kompiuterio mokymo algoritmus.

Kompiuterio mokymas (angl. machine learning) – vieni iš daugelio algoritmų, kurie, naudodami duomenis, atlieka spėjimus.

Gilusis mokymasis – kompiuterio mokymo atšaka, kuriai pritaikomi dirbtiniai neuroniniai tinklai, turintys daug sluoksnių ir galiausiai suformuojantys spėjimą apie pateiktus duomenis.

Gilusis konvoliucinis neuroninis tinklas (GKNT) – giliojo mokymosi algoritmas, sudarytas iš daugelio sujungtų dirbtinio neuroninio tinklo sluoksnių. Algoritmą iš kitų išskiria konvoliucijos sluoksnis, kurio funkcija – apibendrinti ir transformuoti vaizdo pikselius.

Prižiūrimas (angl. supervised) mokymas – algoritmas klasifikuoja specialistų pažymėtus duomenis į norimas kategorijas (pvz.: norma ir AGDD). Dažniausiai taikoma medicinoje.

Neprižiūrimas (angl. unsupervised) mokymas – algoritmas klasifikuoja duomenis į klases, kurios nėra nurodytos specialistų, pagal jo pačio identifikuotus pasikartojimus duomenyse. [4]

Vaizdų bazė

Prieš kuriant algoritmą reikalingas vaizdų įvertinimas. Oftalmologijoje šią funkciją dažniausiai atlieka specialistai, galintys tiksliai interpretuoti vaizdinius tyrimus (pvz.: tinklainės specialistai). Tai yra vadinama atskaitos standartu. Geros kokybės atskaitos standartas galėtų būti kelių specialistų vaizdų įvertinimas, kurie turi didelę patirtį diagnostinių vaizdų interpretavimo srityje.[1]

Vaizdų, reikalingų sukurti modelį, kiekis nėra apibrėžtas, tačiau jis turėtų būti kiek įmanoma

didesnis. Jeigu liga sukelia akivaizdžius, lengvai atskiriamus pokyčius vaizdiniame tyrime (pvz.: OKT matoma hemoraginė tinklainės pigmentinio epitelio atšoka), norint sukurti gero tikslumo algoritmą reikės mažiau vaizdų, nei siekiant identifikuoti subtilesnius pokyčius (pvz.: tinklainės pigmentinio epitelio pokyčiai). [1]

Vaizdai turi būti suskirstyti į treniravimo, validacijos bei testavimo grupes tam tikromis proporcijomis (pvz., 70 proc. visų vaizdų priskiriama treniravimo grupei, 20 proc. – validacijos ir 10 proc. testavimo). Vaizdai turėtų būti nešališki – visas ligos pasireiškimo spektras ir įvairaus sudėtingumo vaizdai turi būti treniravimo, validacijos ir testavimo grupėse; kitu atveju, tyrimas turės dirbtinai gerus rezultatus, tačiau klinikinio tyrimo rezultatai bus prasti. Tie patys vaizdai ir to pačio paciento vaizdai neturi būti naudojami skirtingose grupėse (pvz.: OKT B-scan turi keletą tos pačios akies tinklainės pjūvių, taip pat OKT tyrimas gali būti atliktas kelis kartus – visi šie vaizdai turėtų priklausyti tik vienai iš grupių – treniravimo, validacijos arba testavimo). Svarbu, kad testavimo grupėje esantys vaizdai būtų nenaudoti algoritmo kūrimo, nes priešingu atveju modelis bus pervertintas. [5]

Algoritmo kūrimas

Dauguma modernių algoritmų yra sudaryti iš daugiau nei 100 sluoksnių, tačiau GKNT algoritmo pamatinė sandara susideda iš 3 dalių: duomenų įvesties (pvz.: OKT vaizdas), paslėpti sluoksniai, duomenų išieities sluoksnis (pvz. tikimybė, kuriai kategorijai priklauso OKT vaizdas – neovaskulinės AGDD, normos, ar sausai AGDD). [6] Paslėptus sluoksnius sudaro įvairūs pasikartojantys sluoksniai, tokie kaip konvoliucijos (angl. convolution) (atlieka konvoliucijos operaciją – apdoroja pradinį vaizdą) ar sujungimo (angl. pooling) (mažina algoritmo

parametrų skaičių) sluoksniai. Algoritmai yra kuriami keliais etapais: treniravimas-validacija ir testavimas. Pagal treniravimo duomenis koreguojami algoritmo parametrai, kad būtų sumažinta daroma klaida. Validacija naudojama tikrinti, kaip algoritmas veikia dar nematytiems vaizdams. Testavimo metu galutinai įvertinamas algoritmo diagnostinis tikslumas. [7]

Modelių vertinimas

Modeliai gali būti vertinami pagal diskriminaciją ir kalibraciją.[5]

Diskriminacijos vertinimo parametrai yra AUROC, specifiškumas ir jautrumas. Jautrumas – tai teisingai identifikuotų teigiamų atvejų dalies ir visų teigiamų atvejų santykis; specifiškumas – teisingai identifikuotų neigiamų atvejų dalies ir visų neigiamų atvejų santykis.

Algoritmas pirmiausiai apskaičiuoja tikimybę ir tuomet ją priskiria vienai iš kategorijų (pvz. normalus vaizdas arba patologinis vaizdas), priklausomai nuo pasirinktos tikimybės ribos. Kiekviena pritaikyta riba turi skirtingą jautrumą ir specifiškumą. Atidėjus šiuos taškus grafike, kai jautrumas yra y ašis, o 1-specifiškumas yra x ašis, ir juos sujungus galima gauti ROC (angl. receiver operating characteristic) kreivę. Dažniausias parametras naudojamas apibūdinti ROC kreivę yra AUC (angl. area under the curve) po ROC kreive – ROC kreivės integralas. AUC reikšmės gali būti nuo 0 iki 1. Kuo plotas po kreive yra arčiau 1, tuo geresnė diskriminacija. Praktiškai, žemiausia AUC riba yra 0,5, nes tai yra mestos monetos šansas. ROC taip pat gali būti naudojama siekiant nustatyti optimalią ribą, kuri bus priklausoma nuo klinikinių poreikių. Pavyzdžiui, riba turinti labai aukštą jautrumą, bet žemą specifiškumą bus tinkama ligos skryningui. [5] Tačiau, jeigu ši riba nėra nustatoma tinkamai, modelis su aukštu AUROC (> 0,9) gali

turėti suboptimalų jautrumą ir specifiškumą, būti nesaugus pacientui. [7]

Kalibracija yra procesas, nustatantis, ar modelio numatyta tikimybė sutinka su tikrąja, kliniškai nustatyta tikimybe. Gera diskriminacija nevisada reiškia, kad bus gera kalibracija, ir atvirkščiai. Šiam parametru įvertinti tinkama kalibracijos lentelė – tai yra grafinis metodas, kuomet ant x ašies atidedama modelio numatyta tikimybė, o ant y – tikroji tikimybė. Tobulos kalibracijos grafikas turėtų būti 45 laipsnių tiesė – tai parodytų, kad algoritmo nustatyta tikimybė sutampa su realiai nustatyta tikimybe (pvz.: ligos progresavimo rizika). [5]

Optinės koherentinės tomografijos reikšmė

Optinė koherentinė tomografija yra neinvazinis tyrimas, kuris yra pagrindinis vaizdavimo metodas naudojamas AGDD diagnozuoti, gydymo endotelio augimo faktorių inhibitoriais terapiniam efektyvumui vertinti, bei ilgalaikiui ligos progresavimo sekimui. AGDD patognominiai biomarkeriai gali būti įvertinti kiekybiškai ir kokybiškai, kad būtų galima identifikuoti ankstyvus ligos progresavimo ženklus ir įvertinti ligos progresavimo riziką. [8]

Dirbtinio intelekto taikymas amžinės geltonosios dėmės degeneracijos OKT vaizdų analizei

Amžinei geltonosios dėmės degeneracijai gilieji neuroniniai tinklai dažniausiai taikomi analizuojant OKT vaizdus. Taikant GKNT modelius bandoma identifikuoti ligos biomarkerius, klasifikuoti AGDD pagal stadijas, pateikiant rekomendacijas tolimesnei taktikai, ar net prognozuoti regos aštrumą pagal pokyčius OKT vaizduose. [9] Kuriami GKNT modeliai savo tikslumu nenusileidžia gydytojams specialistams, todėl įrodžius jų efektyvumą klinikiniuose tyrimuose, būtų galima šias sistemas įdiegti į OKT aparato programinę įrangą. [6] Tačiau,

siekiant sukurti tikslių algoritmą reikia turėti dešimtis ar šimtus tūkstančių pirminių vaizdų, kurie būtų suklasifikuoti iš anksto ir sukaupti duomenų bazėse. Kadangi ne visur klinikinėje praktikoje yra įdiegtos atitinkamos duomenų kaupimo sistemos, reikia rasti būdų sukurti tikslius modelius turint mažesnę kiekį vaizdų. Tam gali būti pritaikytos kelios strategijos. Vienas iš būdų yra pirmiausia išmokyti modelį išskirti tinklainės sluoksnius, kuriuose būna lokalizuoti AGDD būdingi pokyčiai. Saha et al. siekdami savo tyrimu identifikuoti ankstyvus AGDD biomarkerius, tokius kaip pseudodrūzas, hiporeflektyvius bei hiperreflektyvius židinius, pirmiausia su ReLayNet GKNT algoritmu segmentavo tinklainės sluoksnius. [10] Kadangi subretininiai druzenoidiniai depozitai dažniausiai lokalizuojasi virš vidinio tinklainės pigmentinio epitelio, hiporeflektyvios druzos virš Brucho membranos ar gyslainės, o hiperreflektyvūs židiniai gali būti keliuose neurotinklainės sluoksniuose, panaudojus ReLayNet, vaizduose buvo išskirta tikslinė tinklainės zona tarp Brucho membranos/gyslainės ir išorinio branduolinio sluoksnio. Vėliau, vaizdai klasifikuoti į grupes pagal esamus ankstyvos AGDD biomarkerius. Bendras tyrimo tikslumas identifikuojant biomarkerius gautas 87 proc. Lee et al. tyrime siekė sukurti algoritmą, identifikuojantį tikslius pokyčius OKT vaizduose. [11] Ekspertai oftalmologai manualiai žymėjo OKT vaizduose esančius pokyčius prieš pateikdami juos modelio kūrimui. Atlikus modelio testavimą, 240 vaizdų gautas klinikistams prilygstantis jautrumas bei specifiškumas, modelis vaizdų žymėjimui užtruko 10 sekundžių, kai tuo tarpu du gydytojai ekspertai užtruko apie 800 minučių. Motozawa et al. siekdami padidinti vaizdų kiekį, skirtą modelių treniravimui, OKT vaizdus karpė į tris dalis bei naudojo dviejų žingsnių klasifikavimo sistemą. [12] Pirmasis modelis atskiria patologinę nuotrauką nuo normalios, antrasis modelis patologines nuotraukas klasifikuoja į

ligos formas: su eksudaciniais pokyčiais ir be eksudacinių pokyčių. Aprašytos strategijos yra skirtos pagerinti algoritmo tikslumą, tačiau turint daug vaizdų galima gauti gerus rezultatus ir priskyvus OKT vaizdus atitinkamai klasei, be papildomo tinklainės sluoksnių segmentavimo ar manualinio patognominių biomarkerių žymėjimo. Tokie modeliai turi parametrus, atitinkančius gydytojų specialistų, ir sėkmingai gali atskirti normalios tinklainės vaizdus bei suklasifikuoti AGDD į jos formas. [13] Yarmishyn et al. sukūrė modelį, kuris klasifikuoja sausą AGDD formą, eksudacinę AGDD formą, bei eksudacinės formos remisiją po gydymo. Pacientai gali pateikti modeliui savo OKT vaizdus per internetinę prieigą ir gauti rekomendacijas – ar reikalingas tolesnis sekimas kas tam tikrus laiko periodus, ar skubus apsilankymas pas gydytoją oftalmologą. [14]

Klinikinis pritaikymas

Diagnostinių algoritmų pritaikymas turi būti pagrįstas prospektyviais, kohortiniais ir randomizuotais klinikiniais tyrimais, nes abejotino tikslumo modelių naudojimas gali būti žalingas pacientų sveikatai. Tačiau siekiant šias technologijas taikyti praktiškai, reikia ne tik gerų klinikinio tyrimo rezultatų, bet ir įrodymų, kad šių sistemų integravimas į klinikinį darbą yra naudingas – turėtų būti stebima nauda pacientų išeitims. [5] Todėl, reikalingi tolesni tyrimai, kurie įrodytų dirbtinio intelekto naudą bei tikslumą klinikinėje praktikoje siekiant diagnozuoti amžinę geltonosios dėmės degeneraciją.

Literatūros sąrašas

- [1] Ting DSW, Lee AY, Seattle M, Wong TY. An Ophthalmologist's Guide to Deciphering Studies in Artificial Intelligence. *Ophthalmology* 2019;126:1475–9. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.014.
- [2] Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P E, Al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2010;2–13.
- [3] Foot B, Macewen C. Surveillance of sight loss due to delay in ophthalmic treatment or review: frequency, cause and outcome 2017;31:771–5. doi:10.1038/eye.2017.1.
- [4] Yu K, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare. *Nat Biomed Eng* 2018;2:719–31. doi:10.1038/s41551-018-0305-z.
- [5] Park SH, Han K. Methodologic Guide for Evaluating Clinical Performance and Effect of Artificial Intelligence Technology for Medical Diagnosis 2018;000:1–10.
- [6] Esteva A, Robicquet A, Ramsundar B, Kuleshov V, Depristo M, Chou K, et al. A guide to deep learning in healthcare. *Nat Med* 2019;25. doi:10.1038/s41591-018-0316-z.
- [7] Ting DSW, Peng L, Varadarajan A V, Keane PA, Burlina PM, Chiang MF, et al. Progress in Retinal and Eye Research Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res* 2019:1–24. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.04.003.
- [8] Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. MAJOR REVIEW Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol* 2012;57:389–414. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.006.
- [9] Rohm M, Tresp V, Müller M, Kern C, Manakov I, Weiss M, et al. Predicting Visual Acuity by Using Machine Learning in Patients Treated for Neovascular Age-Related Macular

- Degeneration. *Ophthalmology* 2017;1–9. doi:10.1016/j.ophtha.2017.12.034.
- [10] Saha S, Nassisi M, Wan M, Lindenbe S. Automated detection and classification of early AMD biomarkers using deep learning 2019;1–9. doi:10.1038/s41598-019-47390-3.
- [11] Lee H, Kang KE, Chung H, Kim HC. SC. *Am J Ophthalmol* 2018. doi:10.1016/j.ajo.2018.04.007.
- [12] Motozawa N, An G, Takagi S. Optical Coherence Tomography-Based Deep-Learning Models for Classifying Normal and Age-Related Macular Degeneration and Exudative and Non- Exudative Age-Related Macular Degeneration Changes. *Ophthalmol Ther* 2019. doi:10.1007/s40123-019-00207-y.
- [13] Lee CS, Baughman DM, Lee AY. Deep Learning Is Effective for Classifying Normal versus Age-Related Macular Degeneration OCT Images. *Ophthalmol Retin* 2016;1:322–7. doi:10.1016/j.oret.2016.12.009.
- [14] Yarmishyn AA, Wu J, Tsai C, Wang M, Peng C. *T h e r a n o s t i c s* Artificial intelligence-based decision-making for age-related macular degeneration 2019;9. doi:10.7150/thno.28447.