

Tehisintellekt oftalmoloogias

Kuldar Kaljurand – TÜ silmakliinik

Tehisintellekt (TI) on üks arvuti-teaduse haru, mille eesmärk on täiendada ja asendada inimintellekti (1). Viimastel aastatel on TI väga ulatuslikult levinud meditsiinis, tervishoius tervikuna. Meditsiiniliste andmete analüüsimine TI abil on saanud tegelikkuseks ja oftalmoloogia ei ole erand (2).

MASINÖPPE MÕISTE JA OLEMUS

Mitte väga kauges minevikus on arvutid oma ülesannete täitmiseks olnud eelprogrammeeritud lahendite ja algoritmidega. Masinatel oli vägagi suur võimekus täita keerulisi ja andmemahukaid ülesandeid. See ei tähendanud siiski intellekti olemasolu – masin järgis kindlat etteantud rada. Uue informatsiooni kohanemine protsessi käigus oli piiratud. Veel enam, need masinad oli programmeerinud inimaju, mis võib olla piiravaks ja takistavaks teguriks oma võimekuse poolest. Arvutid saavutavad oma tõelise võimekuse siis, kui nad ise otsivad ja leiavad lahendused. Selle protsessi nimi ongi masinõpe. Sõna ja mõiste „masinõpe“ kasutuselevõtja Arthur Samuel postuleeris juba 1959. aastal, et tehisintellekt on protsess, kus ülesannete lahendamise käigus masin ise kirjutab endale programmid ja lahendab need iseseisvalt (3).

Esimeseks sammuks sellel teel on olnud näiteks binaarne ülesanne eristada silmapõhja fotode järgi diabeetilise retinopaatiaga (DR) ja tervet reetinat. Selleks vajab arvuti suurt hulka silmapõhja fotosid (nn treeningandmestik) ning samas suurusjärgus kontrollandmebaasi. Erialaspetsialistid lahterdavad ja rühmitavad need fotod ning sellest saab edasisel analüüsil referentsandmestik.

Seejärel valitakse õppimise struktuuri baasalgoritm ning masinasse söödetakse andmed ning arvuti genereerib juba omaenese vastused. Seejärel kontrollib arvuti oma vastuseid õigete vastustega. Kui valede vastuste hulk on suur, siis arvuti re-evalveerib oma algse algoritmi ning vastavalt sellele kohandab sisemised parameetrid (4). Korrigeeritud andmed söödetakse masinasse uuesti ja uuesti, kuniks vastused on saavutanud vajaliku õigete vastuste platoo. Sellist analüütilist protsessi nimetatakse juhendatud masinõppeks. Õige tulemuseni jõutakse juba olemasolevatele õigetele vastustele toetudes.

Mittejuhendatud masinõpe on protsess, kus ei ole eelnevaid (õigeid) vastuseid ning eesmärk on mudeldada andmete struktuuri või jaotust. Selline lahendus sobib seoste leidmiseks (5).

Nn süvaõpe (*deep learning*) on masinõppe alalõik, mis kasutab nn tehisneuronite võrgustiku (*artificial neural network*, ANN) struktuuri. Inspireeritud on see bioloogilisest neuronite võrgustikust. Analüüs toimub mitmete moodustatud ANNi kihtide vahel, kus igale kihile on antud n-õ eneseõpetamise võime. See võimaldab masinal kiiresti ja suures mahus vastu võtta kompleksseid ülesandeid (1).

TI sellised võimsad andmetöötlusmahud meditsiinis võiksid ärevakski teha, sest inimaju oleks justkui masinaga asendatav. TI võimekus hallata väga suuri andmemassiive koos enesekorrektsiooni võimekusega on siiski, vähemalt lähemas tulevikus, vaid oluliseks abiliseks kliinilises tegevuses, raviotsuste langetamisel ning ravitulemuste analüüsil ja ennustamisel. TI on juba praegu ja seda tuleviks üha

rohkem, integreeritud diagnostikaseadmetesse.

Alljärgnevalt on tutvustatud TI kasutamise võimalusi oftalmoloogias, kus TI üheks kasutatavamaks valdkonnaks on reetinahaigused, näitena ealine makulopaatia ja diabeetiline retinopaatia.

EALINE MAKULOPAATIA

Ealine makulopaatia (*age-related macular degeneration*, AMD) on elukaare 60.–70. aastatel käivituv patoloogiline võrkkesta kollatähni ainevahetuslik protsess, mida iseloomustavad jääkainete kuhjumine, isheemia ning normaalse rakulise struktuuri hävimine (6). AMD on peamine vanema generatsiooni pöördumatu terava nägemise kaotuse põhjus (7). Haiguse täpne diagnostika ja muutuste prognoos võimaldab korraldada ravi, teha muudatusi elustiilis ja langetada patsientidel endil otsuseid oma tulevikku puudutavates küsimustes.

Suuri edusamme on tehtud seisundi sõeltestimisel. Kermany juhitud uurimisrühm (8) analüüsis 4689 patsiendi 108 312 silmapõhja ülesvõtet. Kasutati lahendust nimega „masinõppe liigiti“ (MÖL, *machine learning classifier*), mis stratifitseeris tulemused seisundi raskusastmest lähtudes. Sellise meetodiga saavutati tundlikkus 0,978, spetsiifilisus 0,974 ja AUROC (*area under the curve of the receiver operating characteristic*) 0,999 haiguse klassifitseerimisel. Tulemus oli statistiliselt võrreldav erialaekspertide hinnanguga (8).

Lisaks sõeltestimisele on mitmetes uuringutes keskendunud haiguse raskusastmetele ja nägemisteravuse muutuste ennustatavusele optilise koherentse tomograafia (OCT) ülesvõtete põhjal. Prof Schmidt-Erfurthi juhitud tööühm

pani kokku sellise MÕLi, mis põhineb 2456 ülesvõttel, mis olid tehtud 614 silmapõhjast. Uuringusse kaasatud patsiendid olid juba ravil VEGFi (*vascular endothelial growth factor*) anti-kehade AMD nn märja vormi tõttu kas igakuiselt või *pro re nata* režiimis. Eesmärk oli ennustada nägemisteravust ühe aasta jälgimis-perioodi möödudes. Nende mudel oli suuteline ennustama täpsusega 12,9 tähte ETDRSi (*early treatment diabetic retinopathy study*) süsteemi järgi (9). See on oluline info igal konkreetsel juhul raviskeemi koostamisel.

Haiguse raskusastmete hinnang silmapõhja värvifotodele toetudes (fundusfoto, FF), mis on erinev tehnoloogiline lahendus võrreldes OCTga, on andnud samuti väga lubavaid tulemusi. Dr Burlina tööühma väljatöötatud MÕL analüüsis 5664 fotot ja tulemuseks oli tundlikkus 0,794, spetsiifilisus 0,815 ja AUROC 0,934, eriala spetsialistide ekspertiis oli vastavalt 0,758; 0,850 ja 0,952 (10).

Mõlemad ülesvõtte meetodid, OCT ja FF, on väga laialt levinud ja kättesaadavad tänapäeval ka esmas-tasandi meditsiinis. Masinõppeline TI on lootustandev võimalus nii AMD sõeluurimiseks kui ka raskusastme hindamiseks ja toetab raviotsuste tegemist. Samuti aitab see regulaarsete ülesvõtetega saadavat kasu võimendada.

Selle meetodika potentsiaalne kasu tuleb eriti ilmekalt esile juhtudel, kui on tegemist AMD neovaskulaarse vormiga ja kui on vaja prognoosida ravi vajadust VEGF anti-kehade ja ravimi manustamise sagedust. Prahsi oma tööühmaga leidis, et süvaõppeline TI-mudel on sama täpne kui erialaspetsialistide tehtud prognoos, ennustamaks haiguse kontrolli all hoidmiseks vajalike süstete režiimi (11). Mõlemas uuringus oli ennustus õige 95%-l juhtudest.

DIABEETILINE RETINOPAATIA

Diabeetiline retinopaatia on teine võrkkesta haigus, mille diagnoosimisel, seirel ja ravis on TI-l suur potentsiaal. Tegemist on ühe

peamise nägemispuuet põhjustava haigusseisundiga (12). Aastaks 2030 on prognoositud suurusjärgus 336 miljonit diabeetikut, kellel hinnanguliselt 34,6%-l esineb DR ning kellest 10,2%-l on see nägemis-ohustavas raskusastmes (13, 14).

Mitmed uuringud on tõestanud TI väga head kasutuskindlust FFide põhjal tehtud diabeetiliste muutuste avastamise ja ka triaazi võimekuse suhtes. Silmapõhja värvifotode tegemine on olnud kasutusel üle maailma juba aastakümneid ja see võimaldab MÕLide konstrueerimisel kasutada väga suuri algandmebaase. Nagu AMDgi korral on saadud tulemused võrreldavad erialaekspertide tehtud otsustega (15–17).

Erinevatel uuringurühmadel on kasutada olnud sajad tuhanded FFid, kõrvaltades kümneid tuhandeid normileiu ülesvõtteid DRi omadega. Näitena kasutas Gulshan oma tööühmaga algoritmi koostamiseks 118 419 ülesvõtet: 64 660 fotot DRiga (kerge, keskmine, raske ja proliferatiivne ning ilmse diabeetilise maakuli ödeem, DME) ja 53 759 normileidu kontrollrühmas (15).

Uuringutes leitud MÕLi tundlikkus jäi vahemikku 0,870–0,903, spetsiifilisus 0,981–0,985 ja AUROC vahemikku 0,936–0,991 (15–17).

KOKKUVÕTE

Nende mudelite üheks piiravaks teguriks on tõsiasi, et vähemalt praegu ei suuda masinad selgeks õppida ega sünteesida kahest erineva meetodikaga, OCTga ja FFiga, tehtud ülesvõtetest tulevat infot (1). Isegi nendele praegustele puudustele vaatamata oleksid juba kasutusel olevad MÕLid väga hea analüüsivõimega ning potentsiaalselt kasutatavad ka Eestis. Seda eriti jõudsalt edeneva iseseiva õendusteenuse ja spetsialiseeritud õdede vastuvõttude valguses.

Eestis on meditsiinilised andmed peaaegu kõik digitaalsel kujul olemas ja potentsiaalselt (rist)kasutatavad. Meil on tervet Eestit kattev haiglavõrk. Tehisintellekti kasutuselevõtt oleks organiseerimise ja sõna otseses mõttes tehnikaküsimus.

Usutavasti oleks ka sellise ettevõtmise haigekassapoolne rahastamine mõeldav, sest praegusel ajal ja väga suure tõenäosusega ka tulevikus saab kaugtööl olema suur osakaal ning vähemate visiitide arvelt saab kokku hoida. See võimaldaks ka väiksemates keskustes ja Eesti geograafilises mõttes äärealadel saada täisväärtuslikku meditsiinilist erialalist teenust.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli valmimist on rahastanud Roche Eesti OÜ projekti „Roche 125 – väärtustame elu“ käigus.

KIRJANDUS

- Hogarty DT, Mackey DA, Hewitt AW. Current state and future prospects of artificial intelligence in ophthalmology: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2019;47:128–39. doi:10.1111/ceo.13381. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30155978.
- Tan TE, Xu X, Wang Z, Liu Y, Ting DSW. Interpretation of artificial intelligence studies for the ophthalmologist. *Curr Opin Ophthalmol* 2020;31:351–6. doi:10.1097/ICU.0000000000000695. PMID: 32740068.
- Samuel AL. Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM J Res Dev* 2000;44:206–26.
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015;52:436–44.
- Brownlee J. Supervised and Unsupervised Machine Learning Algorithms [Internet]. *Machine Learning Mastery*, 2016. Accessed 25 June 2018. Available from: <https://machinelearningmastery.com/supervised-and-unsupervised-machine-learning-algorithms/>.
- <https://emedicine.medscape.com/article/1226030-overview>.
- Bogunovic H, Montuoro A, Baratsits M et al. Machine learning of the progression of intermediate age-related macular degeneration based on OCT imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:BI0141–50.
- Kermay DS, Goldbaum M, Cai W et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning. *Cell* 2018;172:1122–31 e9.
- Schmidt-Erfurth U, Bogunovic H, Sadeghipour A et al. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2018;2:24–30.
- Burlina P, Pacheco KD, Joshi N, Freund DE, Bressler NM. Comparing humans and deep learning performance for grading AMD: A study in using universal deep features and transfer learning for automated AMD analysis. *Comput Biol Med* 2017;82:80–6.
- Prahs P, Märker D, Mayer C, Helbig H. Deep learning to support therapy decisions for intravitreal injections. *Ophthalmologe* 2018;115:722–7.
- Safi H, Safi S, Hafezi-Moghadam A, Ahmadi H. Early detection of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2018;63:601–8. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.04.003>.
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
- 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;316:2402–10.
- Ting DSW, Cheung CY-L, Lim G et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes. *JAMA* 2017;318:2211–23.
- Gargeya R, Leng T. Automated identification of diabetic retinopathy using deep learning. *Ophthalmology* 2017;124:962–9.