

Ophthalmologie 2023 · 120:965–969
<https://doi.org/10.1007/s00347-023-01891-9>
Eingegangen: 10. Februar 2023
Überarbeitet: 8. Mai 2023
Angenommen: 12. Juni 2023
Online publiziert: 7. Juli 2023
© Der/die Autor(en) 2023



Monitoring der Progression von geografischer Atrophie in der optischen Kohärenztomographie

Ursula Schmidt-Erfurth^{1,2} · Julia Mai^{1,2} · Gregor S. Reiter^{1,2} · Sophie Riedl^{1,2} · Dmitrii Lachinov² · Wolf-Dieter Vogl³ · Hrvoje Bogunovic²

¹ Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² OPTIMA - Laboratory for Ophthalmic Image Analysis, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

³ RetInSight, Wien, Österreich

Zusammenfassung

Mit dem Ausblick auf eine zu erwartende Therapie für die geografische Atrophie und folglich steigenden Patientenzahlen bedarf es eines geeigneten Managements für die klinische Praxis. Die optische Kohärenztomographie (OCT) sowie die automatische OCT-Analyse mittels künstlicher Intelligenz-Algorithmen bieten eine optimale Methode zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie des Therapieansprechens für die geografische Atrophie durch eine schnelle, präzise und ressourcenschonende Auswertung.

Schlüsselwörter

Künstliche Intelligenz · Komplementinhibition · Retinale Bildgebung · Krankheitsaktivität · Therapieansprechen

Die geografische Atrophie (GA) stellt die Spätform der nichtexsudativen Form der altersbedingten Makuladegeneration (AMD), der häufigsten Erblindungsursache in entwickelten Ländern, dar. Immer mehr Menschen sind aufgrund der stetig alternenden Gesellschaft davon betroffen [11]. Die GA ist eine degenerative progressive Erkrankung und ist gekennzeichnet durch den zunehmenden Verlust der Integrität und Funktion des retinalen Pigmentepithels (RPE), der Photorezeptor(PR)-Schichten sowie der Choriokapillaris. Im Bereich der atrophischen Areale kommt es zu einer deutlich reduzierten Sensitivität der Netzhaut im Bereich des zentralen Gesichtsfelds [7], welche häufig zu Schwierigkeiten beim Lesen und Erkennen von Gesichtern führt. Zu Beginn der Erkrankung finden sich die atrophischen Areale häufig parafoveal, welche mit der Zeit in Richtung der Fovea, dem Ort des schärfsten Sehens, wachsen. Die Atrophie kann jedoch auch zentral im Bereich der Fovea beginnen und dementsprechend schnell zu einem zentralen Sehverlust führen. Bis-

her gibt es in Europa keine zugelassene Therapie, daher besteht das Management der GA-Patienten aus Observanz des GA-Wachstums mit eventueller Behandlung einer sekundären Neovaskularisation.

Bildgebung

Zum Monitoring der GA stehen unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten zur Verfügung. Die Standardmethode zur Messung des GA-Wachstums in klinischen Studien stellt bisher die Fundusautofluoreszenz (FAF) dar, mit der die GA als 2-D-Fläche der Bereiche mit verminderter Autofluoreszenz gemessen werden kann. Die FAF beschränkt sich somit auf die 2-dimensionale Bildgebung des RPE [2]. Im klinischen Alltag ist die optische Kohärenztomographie (OCT) bereits weit etabliert, da sie als 3-D-Bildgebung detailliertere Einblicke in die Krankheitsprozesse in allen Netzhautschichten liefert [1]. Die GA ist in der OCT charakterisiert durch einen progressiven Verlust des RPE und v. a. der PR-Schichten, welche auf konven-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

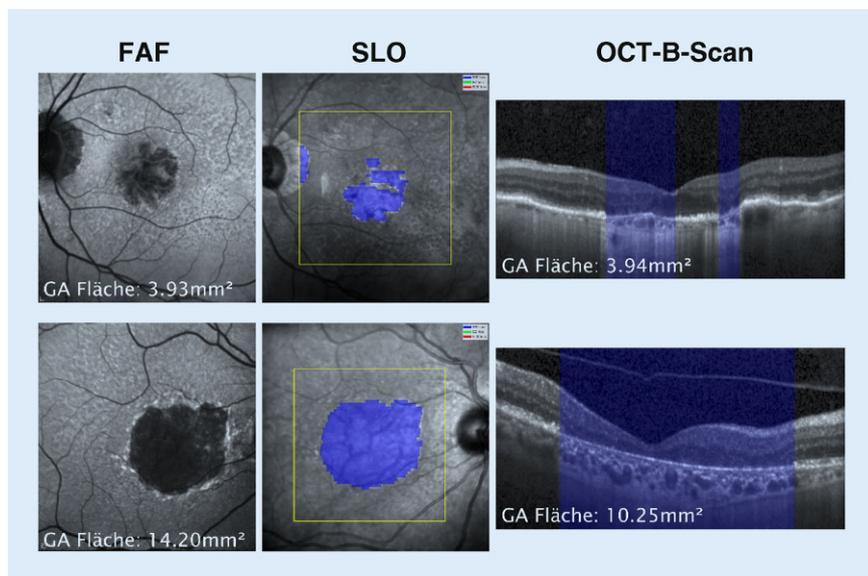


Abb. 1 ▲ Übereinstimmung der geografischen Atrophieflächen gemessen auf Fundusautofluoreszenz und optischer Kohärenztomographie. Beispiel von GA-Läsionen auf Fundusautofluoreszenz (links), OCT-en-face-Bild (Mitte) und OCT-B-Scan (rechts). Die blauen Flächen repräsentieren den manuell annotierten RPE-Verlust

tioneller FAF-Ebene nicht beurteilbar sind. Weiter findet sich eine typische „Hypertransmission“ im Sinne einer Verstärkung des Signals in die Choroidea als Folge des Verlusts der Melanosomen im darüber liegenden RPE. Eine entsprechende OCT-Nomenklatur für die retinale Atrophie wurde von der CAM (Classification of Atrophy Meetings)-Gruppe entwickelt. Diese unterscheidet iRORA (inkomplette RPE und äußere Netzhautatrophie) und cRORA (komplette RPE und äußere Netzhautatrophie). Folgende Kriterien werden zur Definition herangezogen: 1) eine Hypertransmission, 2) ein Verlust des RPE sowie 3) eine Unregelmäßigkeit in den PR-Schichten. Ist die Ausdehnung von 1) und 2) größer als 250 µm, liegt laut Definition cRORA vor, sind diese Bereiche kleiner als 250 µm, liegt iRORA vor [9]. Die OCT kann als hochauflösendes Verfahren sehr feine und dementsprechend auch sehr frühe atrophe Veränderungen darstellen und bietet daher wesentliche Vorteile im Monitoring der GA verglichen zur FAF.

Therapieansätze

Bisher gibt es im Gegensatz zur neovaskulären AMD keine zugelassene Therapie für die GA in Europa. Da funktionelle Parameter wie der bestkorrigierte zentrale Vi-

sus bei GA nicht mit der Krankheitsaktivität korrelieren, wird als zugelassener Endpunkt für klinische Studien die Reduktion des anatomischen Wachstums der GA-Läsion herangezogen. Aktuell vielversprechende Therapieansätze liegen in der Hemmung des Komplementsystems, dessen Dysregulation bei der Entstehung der GA eine wesentliche Rolle spielt.

Monitoring der GA mithilfe von künstlicher Intelligenz

Durch die technischen Verbesserungen der OCT-Geräte und die steigenden Patientenzahlen werden immer größere Datenmengen produziert, die manuell im klinischen Alltag kaum noch ausgewertet werden können. Die künstliche Intelligenz (KI) ist in der Lage, die OCT-Aufnahmen automatisch, schnell und objektiv zu verarbeiten, und kann somit die Ophthalmologen im klinischen Alltag erheblich entlasten. Dabei unterscheidet sich die GA wesentlich von ihrer exsudativen Variante, bei der Flüssigkeit in und unter der Netzhaut vom klinischen Experten visuell erkannt werden kann. Bei der GA findet der Progressionsprozess auf subklinischer Ebene statt, und eine Alteration von neurosensorischen Komponenten der äußeren Netzhautschichten kann nicht durch

den diagnostischen Blick erfasst werden. Eine Dauerbehandlung und damit einhergehende regelmäßige Kontrolle der Patienten mit GA zusätzlich zu den täglichen Patientenzahlen der neovaskulären AMD in der klinischen Praxis werden ohne Unterstützung durch entsprechende KI-Systeme kaum durchführbar sein. Ähnlich wie bei der neovaskulären AMD wird es essenziell sein, aktive von nichtaktiven Läsionen zu unterscheiden, um dadurch Patienten zu identifizieren, die besonders von einer Therapie profitieren, und ein personalisiertes Therapieregime zu ermöglichen. Einige solcher KI-Modelle wurden bereits an der Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie der Medizinischen Universität Wien entwickelt.

Entwicklung und Ergebnisse

OCT-Volumen von Patienten mit GA im Rahmen von AMD wurden sowohl anhand einer Patientenpopulation aus der klinischen Routine der Medizinischen Universität Wien (MUW) als auch aus einem randomisierten prospektiven Phase-2-Studien-Set (FILLY) analysiert. Die FILLY-Studie hat Pegcetacoplan, einen Komplementfaktor-C3-Inhibitor, untersucht und konnte eine signifikante Reduktion des GA-Wachstums bei behandelten Patienten zeigen [4]. Die GA-Wachstumsrate wurde in der FILLY-Studie auf FAF-Ebene manuell ausgewertet. Die OCT-Volumen der FILLY-Studie haben wir für unsere Arbeit in einer zeitintensiven „Human Expert“-Annotation des RPE und PR-Verlusts ausgemessen und mit der automatischen Auswertung der eigens entwickelten Algorithmen verglichen. Die GA wurde durch einen vollständigen Verlust des RPE mit darüberliegendem Verlust der PR, abgebildet durch den Verlust der „ellipsoid zone“, ohne Längenbeschränkung definiert. Die Auswertung der FILLY-Daten wurde von der zuständigen Ethikkommission als Amendement des ursprünglichen Post-hoc-Bildanalyseprotokolls mit der EK-Nr.: 1246/2016 genehmigt.

Entwicklung und Validierung der KI-Modelle

Um einen automatischen Algorithmus basierend auf KI zu entwickeln, braucht es Trainingsdaten, anhand derer der Algorith-

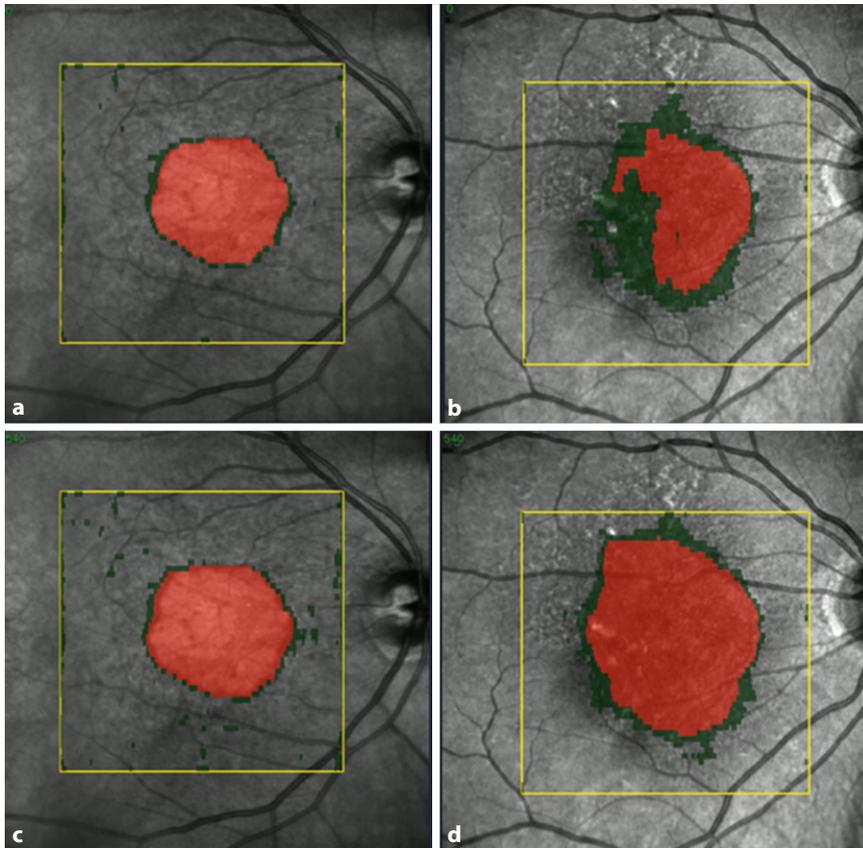


Abb. 2 ▲ Beispiel von 2 Läsionen mit geografischer Atrophie und unterschiedlichen PR/RPE-Verlust-Ratios. **a** zeigt eine Läsion mit kleiner PR/RPE-Verlust-Ratio und **b** eine Läsion mit großer PR/RPE-Verlust-Ratio zu Baseline. **c, d** zeigen die jeweiligen Läsionen zu Monat 12 mit deutlich schnellerem Wachstum bei Läsion (**d**)

mus „lernen“ kann. Dazu wurden in unserer Arbeit der RPE und PR-Verlust auf OCT-Volumen von 100 Patienten der MUW und 113 Patienten aus der FILLY-Studie manuell segmentiert, was insgesamt 11.074 B-Scans entspricht. Die mittlere GA-Fläche zu Studienbeginn betrug 2,44 (2,28–2,58) mm (MUW) und 2,61 (2,48–2,73) mm (FILLY). Die mittlere GA-Wachstumsrate pro Jahr betrug 0,32 (0,28–0,36) mm (MUW) bzw. 0,23 (0,20–0,27) mm (FILLY). Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der GA-Messung auf OCT verglichen zur FAF (Korrelationskoeffizient = 0,97) (■ **Abb. 1**; [5]). Die manuelle Auswertung der OCT-Volumen aus der FILLY-Studie ergab außerdem ein signifikant langsames Wachstum des RPE-Verlusts bei behandelten Patienten verglichen zu unbehandelten Patienten ($p = 0,014$), was mit den primären Ergebnissen der zugrunde liegenden FILLY-Studie, gemessen auf FAF, übereinstimmt. Besonders hervorzuheben ist, dass auch und v. a. der PR-Verlust bei behandel-

ten Patienten signifikant langsamer voranschritt als bei unbehandelten Patienten ($p = 0,017$). Sowohl im spontanen Verlauf als auch unter Therapie bestand konsistent ein größerer Ausfall auf Ebene der PR im Vergleich zum RPE-Defekt ($p < 0,001$). Daraus ist zu schließen, dass der primäre Erkrankungsprozess zunächst auf PR-Ebene stattfindet und der Ausfall des RPE diesem lediglich folgt [5]. Die OCT bietet durch die Darstellung der verschiedenen Netzhautschichten, insbesondere der PR-Schichten, relevante Vorteile und detaillierte Einblicke in die Krankheitsprozesse und mögliche Therapieeffekte der GA verglichen zur FAF.

Auf Basis der manuellen Trainingsdaten wurden 2 komplementäre KI-basierte Algorithmen entwickelt und validiert – sowohl zur automatischen Segmentierung des RPE als auch der PR-Schichten [3, 6]. Die Übereinstimmung zwischen manueller und automatischer Segmentierung wurde anhand des Dice Similarity Coefficient

(DSC) untersucht. Der DSC ist ein Wert für die Übereinstimmung zwischen 2 Segmentierungen. Ein Wert von 1 bedeutet eine perfekte Übereinstimmung zwischen den Segmentierungen, ein Wert von 0 bedeutet keine Übereinstimmung [12].

Automatische Segmentierung von RPE und PR-Schichten

Die KI-Modelle wurden sowohl intern als auch auf externen Datensätzen, d. h. auf zuvor ungesehenen OCT-Daten, validiert. Der Vergleich mit der zeit- und ressourcenintensiven manuellen Segmentierung zeigte eine optimale Übereinstimmung mit dem schnellen Algorithmus sowohl für die RPE als auch PR-Schichten (DSC für RPE-Verlust $> 0,9$, DSC für PR-Verlust $> 0,8$) [8]. Die OCT-Volumen der FILLY-Studie wurden automatisch mithilfe der entwickelten Algorithmen ausgewertet und die Behandlungseffekte von Pegcetacoplan auf den RPE-Verlust und PR-Verlust untersucht. Unter Therapie war sowohl der weitere Ausfall des RPE als auch der PR-Schichten reduziert, insbesondere in Richtung der Fovea. Auch die weitere Ausdünnung der PR-Schichten war unter Therapie signifikant geringer ($p = 0,0014$). Die PR/RPE-Verlust-Ratio zu Studienbeginn erwies sich als ein signifikanter Prädiktor für das Vorschreiten des GA-Wachstums. Patienten mit einer hohen PR/RPE-Verlust-Ratio, d. h. mit einem deutlich größeren PR-Ausfall als einem RPE-Ausfall zu Studienbeginn, hatten ein höheres Risiko für ein schnelles GA-Wachstum ($p = 0,006$) (■ **Abb. 2**; [8]). Diese Patienten hatten entsprechend auch ein besseres Therapieansprechen im Vergleich zu Patienten mit einer geringen PR/RPE-Verlust-Ratio, was eine wichtige Erkenntnis bezüglich zukünftiger personalisierter Therapie darstellt.

Automatische Vorhersage des lokalen Wachstums

Für die lokale Progressionsrate wurde jeder GA-Randpunkt einzeln ausgewertet.

Neben dem kompletten Verlust der PR findet sich im Randbereich der GA-Läsion eine Verdünnung der PR mit individueller Variabilität. Mithilfe der automatischen Algorithmen konnte gezeigt werden, dass im Krankheitsverlauf die lokale Progressions-

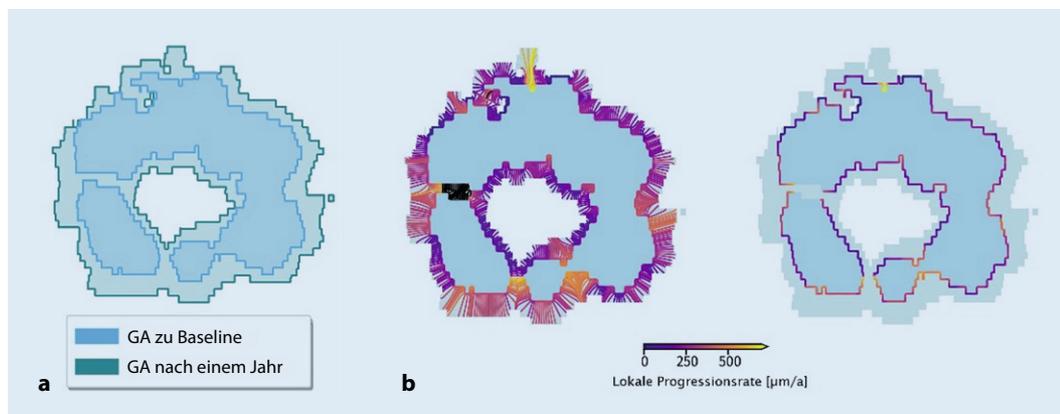


Abb. 3 ▲ Beispiel einer „Heat Map“ des Randbereichs einer geografischen Atrophieläsion zur Beurteilung fokaler Aktivitäts-herde, die zu einer unregelmäßigen Ausdehnung der Läsion führen. *Hellere Areale* im Randbereich der GA weisen eine hohe Aktivität und schnelleres Wachstum auf, *dunklere Bereiche* weisen eine niedrigere Aktivität und langsames Wachstum auf. **a** GA Segmentierung, **b** lokale Progressionsrate

rate in Arealen mit geringerem Abstand zur Fovea und dünneren PR-Schichten größer war. Mittels automatisierten OCT-Befunds und unter Berücksichtigung dieser subklinischen Parameter wurde für jede GALäsion eine individuelle „Heat Map“ der Aktivität für die lokalen Wachstumsraten erstellt (Abb. 3; [10]). Sie liefert ein genaues Bild der zu erwartenden Ausdehnung des Läsionswachstums bereits vor der Indikationsstellung zur Behandlung und unterscheidet damit zu erwartende Responder von Non-Respondern.

Ausblick und Zusammenfassung

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die OCT-Bildgebung mit automatischer, KI-unterstützter Analyse eine optimale Methode zum Monitoring der GA darstellt. Sie erlaubt eine hochpräzise Diagnostik, eine gezielte Patientenauswahl sowie die objektive Bemessung des Therapieerfolgs im Verlauf. Wesentlich dafür ist die genaue Messung sowohl des RPE- als auch PR-Verlusts, welcher mithilfe automatischer Algorithmen objektiv, präzise und ressourcenschonend quantifizierbar ist. In Zukunft wird für ein effizientes Management der GA und die Indikation von Therapiemöglichkeiten v. a. die Erkennung der Krankheitsaktivität einen wichtigen Faktor darstellen, da bei der GA keine Funktionsgewinne auftreten im Gegensatz zur exsudativen AMD und die Therapie invasiv und lebenslang erfolgen muss. Für ein zuverlässiges Monitoring

sind auf Grundlage dieser subklinischen Parameter KI-Algorithmen nicht mehr wegzudenken. Sie sind wesentlich für eine Integration der neuen und so lang erwarteten Therapieoption in eine klinische Praxis, die bereits von der Anti-VEGF-Therapie dicht besetzt ist und einen erheblichen Einfluss auf sozioökonomische Ressourcen haben wird.

Fazit für die Praxis

- Für die geografische Atrophie wird in Kürze die erste Therapie mittels intravitrealer Injektionen in der Zulassung erwartet.
- Patienten mit geografischer Atrophie sollten bereits jetzt mit der geeigneten Bildgebung kontrolliert werden.
- Die optische Kohärenztomographie bietet eine optimale Bildgebung, da sie subklinische Parameter sowie Vorstufen, insbesondere einen Photorezeptorverlust, erkennen kann.
- Mithilfe von künstlicher Intelligenz können die Läsionsgröße, Wachstumsraten sowie Risikofaktoren und Therapieansprechen automatisch und zuverlässig ausgewertet werden.

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. Ursula Schmidt-Erfurth
Universitätsklinik für Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische Universität Wien
Wien, Österreich
ursula.schmidt-erfurth@meduniwien.ac.at

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Schmidt-Erfurth gibt Beratungstätigkeiten sowie Forschungsgelder von Apellis an. H. Bogunovic gibt Forschungsgelder von Apellis und RetInSight an. G.S. Reiter gibt Forschungsgelder von RetInSight an. J. Mai, S. Riedl, D. Lachinov und W.-D. Vogl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Die Organisationen hatten keinen Einfluss auf die Gestaltung und Durchführung dieser Arbeit.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz 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.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Cleland SC, Konda SM, Danis RP et al (2021) Quantification of geographic atrophy using spectral domain OCT in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 5:41–48
2. Göbel AP, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S et al (2011) Imaging geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 226:182–190
3. Lachinov D, Seeböck P, Mai J et al (2021) Projective skip-connections for segmentation along a subset of dimensions in retinal OCT
4. Liao DS, Grossi FV, El Mehdi D et al (2020) Complement C3 inhibitor pegcetacoplan for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized phase 2 trial. *Ophthalmology* 127:186–195
5. Mai J, Riedl S, Reiter GS et al (2022) Comparison of fundus autofluorescence versus optical coherence tomography-based evaluation of the therapeutic response to pegcetacoplan in geographic atrophy. *Am J Ophthalmol* 244:175–182
6. Orlando JJ, Gerendas BS, Riedl S et al (2020) Automated quantification of photoreceptor alteration in macular disease using optical coherence tomography and deep learning. *Sci Rep* 10:5619
7. Pfau M, Von Der Emde L, Dysli C et al (2019) Light sensitivity within areas of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60:3992–4001
8. Riedl S, Vogl WD, Mai J et al (2022) The effect of pegcetacoplan treatment on photoreceptor maintenance in geographic atrophy monitored by artificial intelligence-based OCT analysis. *Ophthalmol Retina* 6:1009–1018
9. Sadda SR, Guymer R, Holz FG et al (2018) Consensus definition for atrophy associated with age-related macular degeneration on OCT: classification of atrophy report 3. *Ophthalmology* 125:537–548
10. Vogl WD, Riedl S, Mai J et al (2022) Predicting topographic disease progression and treatment response of pegcetacoplan in geographic atrophy quantified by deep learning. *Ophthalmol Retina* 7(1):4–13. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.08.003>
11. Wong WL, Su X, Li X et al (2014) Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2:e106–e116
12. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A et al (2004) Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol* 11:178–189

Monitoring of the progression of geographic atrophy with optical coherence tomography

With the prospect of available therapy for geographic atrophy in the near future and consequently increasing patient numbers, appropriate management strategies for the clinical practice are needed. Optical coherence tomography (OCT) as well as automated OCT analysis using artificial intelligence algorithms provide optimal conditions for assessing disease activity as well as the treatment response for geographic atrophy through a rapid, precise and resource-efficient evaluation.

Keywords

Artificial intelligence · Complement inhibition · Retinal imaging · Disease activity · Response to treatment