

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med C. Cursiefen

Übertragbarkeit eines Künstlichen-Intelligenz Algorithmus zwischen zwei Chirurgen bei der Descemet Membran Endothelialen Keratoplastik

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Rosa Iliasian
aus Köln

promoviert am 25.06.2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. S. Siebelmann
2. Gutachter: Professor Dr. med. R. A. Widder

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten

Herrn PD Dr. med. S. Siebelmann (Doktorvater)
Herrn MD Ph.D. Takahiko Hayashi (Entwicklung des Algorithmus)

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die OCT-Aufnahmen zum Trainieren des Algorithmus entstammen den für jeden Patienten routinemäßig prä- und postoperativ angefertigten Datensätzen durch das Personal des Fotolabors der Augenklinik der Universitätsklinik zu Köln. Die in dieser Arbeit angegebenen Vermessungen der OCT-Aufnahmen zur Einteilung in die jeweilige Reububbling-Gruppe sind nach entsprechender Einarbeitung und Anleitung in die Thematik durch PD Dr. med. Sebastian Siebelmann von mir selbst ausgeführt worden.

Der in dieser Arbeit zugrunde liegenden Algorithmus wurde ohne meine Mitarbeit von Herrn MD Ph.D. Takahiko Hayashi und seiner Arbeitsgruppe in Japan ermittelt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 10.12.2024

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte hiermit allen danken, die mich auf dem Weg zur Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. med. S. Siebelmann. Bereits im Blockpraktikum konnte er mich für die spannende Welt der Augenheilkunde gewinnen.

Er hat von Anfang an fest an mich geglaubt und hatte immer ein offenes Ohr für all meine Fragen. Ich bedanke mich für all die guten Ratschläge und seine Motivation. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Das schätze ich sehr und bin ihm außerordentlich dankbar. Vielen Dank für die hervorragende Betreuung.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. med. Claus Cursiefen für die Möglichkeit, an der Augenklinik der Universität zu Köln zu promovieren und dieses spannende Thema, das er mir überlassen hat, umsetzen zu dürfen.

Ein ganz besonderer Dank geht an MD Ph.D. Takahiko Hayashi, ohne dessen beeindruckende Expertise bei der Algorithmus-Entwicklung und beim Verfassen der Publikation diese Arbeit nicht zu dem geworden wäre, was sie heute ist. Seine Unterstützung war von unschätzbarem Wert für das Gelingen der Arbeit.

Vielen Dank an das Team der Augenklinik der Universität zu Köln.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Partner und besten Freund, Tobias Angenent, der mich während der gesamten Zeit bedingungslos unterstützt hat. Er hat mich täglich motiviert, weiterzumachen und trotz der beruflichen Anstrengungen als Assistenzärztin nicht aufzugeben. Ich konnte mich immer auf ihn verlassen und bin ihm unendlich dankbar dafür.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie, meinem großen Bruder Rusbe Iliasian, der mich bereits im Kindesalter unterstützt und mir den Weg geebnet hat, und vor allem bei meinen Eltern. Sie haben immer an mich geglaubt und waren in jeder Lebenssituation für mich da. Vor allem aber bedanke ich mich für ihre grenzenlose Liebe. Dieser Weg wäre ohne meine Eltern nicht möglich gewesen. Danke dafür.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Hintergrund Descemet Membran Endothelkeratoplastik (DMEK)	11
2.2. Technik der Descemet Membran Endothelkeratoplastik (DMEK)	11
2.3. Relevanz von Rebubbings nach DMEK	12
2.4. Potenzial von Künstlicher Intelligenz (KI) zur Vorhersage von Rebubbings	13
2.5. Grundlagen der DMEK	15
2.6. Klinische Aspekte der DMEK	15
2.6.1. Anatomie und Physiologie der Hornhaut	15
2.6.2. Indikationen für die DMEK	17
2.6.3. Anatomische Grundlagen des Rebubbings	18
2.6.4. Mögliche Komplikationen des Rebubbings	18
2.7. Künstliche Intelligenz in der Ophthalmologie	20
2.7.1. Überblick über KI-Technologien	20
2.7.2. Anwendungsgebiete der KI in der Ophthalmologie	22
2.7.3. KI-basierte Vorhersagemodelle und ihre Validierung	23
2.8. Ziele und Fragestellungen der Arbeit	24
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1. Studiendesign	26
3.1.1. Chirurgische Technik	28
3.1.2. OCT-Bildgebungsverfahren	30
3.1.3. Gruppierung und Datensatzerstellung für Deep Learning	31
3.2. Modellkonstruktion	33
3.2.1. Hyperparameteroptimierung	36
3.2.2. Statistische Analyse	39
4. ERGEBNISSE	40

4.1.	Leistungsbewertung und Modellvorhersage	40
4.2.	Ergebnisse der Kreuzvalidierung und Vergleich zwischen Chirurgen	43
4.3.	Analyse der Unterschiede zwischen SD-OCT und SL-OCT Datensätzen	45
5.	DISKUSSION	48
5.1.	Bewertung der Ergebnisse	48
5.2.	Limitationen	50
5.3.	Vergleich bisheriger Studien	50
5.4.	Zusammenfassung	51
6.	LITERATURVERZEICHNIS	53
7.	ANHANG	59
7.1.	Abbildungsverzeichnis	59
7.2.	Tabellenverzeichnis	59

Abkürzungsverzeichnis

AI	Artificial Intelligence (Künstliche Intelligenz)
API	Application Programming Interface
AUC	Area Under the Curve
CC	Claus Cursiefen
CNN	Convolutional Neural Network
CNNs	Convolutional Neural Networks
BB	Björn Bachmann
DALK	Deep Anterior Lamellar Keratoplasty
DG	engl. = Detachment Group (Transplantatablösungsgruppe)
DMEK	Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty
DSAEK	Descemet-Stripping-Automated EndothelialKeratoplasty
et al.	et alii = und andere
IOL	Intraokularlinse
KI	Künstliche Intelligenz
MBConv	Mobile Inverted Bottleneck Convolution
mm	Millimeter (10^{-3} m)
µm	Mikrometer (10^{-6} m)
NDG	Non-Detachment Group (keine Transplantatablösungsgruppe)
NRB	Non-Rebubbling Group (keine Rebubblinggruppe)
OCT	Optische Kohärenztomographie
PKP	Perforierende Keratoplastik
RB	engl. = Rebubbling Group
ReLU	Rectified Linear Unit
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD-OCT	engl. = Spectral-Domain Optical Coherence Tomography
SF6	Schwefelhexafluorid
SL-OCT	engl. = Slit-lamp Optical Coherence Tomography

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Descemet Membran Endotheliale Keratoplastik (DMEK) ist eine minimal-invasive Operationstechnik zur selektiven Transplantation erkrankter, posteriorer Hornhautschichten. Eine häufige postoperative Komplikation stellen Transplantatdehiszenzen dar, die ein Rebubbling erfordern. Die vorliegende Dissertation untersucht die Übertragbarkeit KI-gestützter Algorithmen zur Vorhersage der Rebubbling-Notwendigkeit nach einer DMEK.

Zielsetzung: Ziel dieser Studie ist die Evaluation eines auf EfficientNetB0 basierenden Algorithmus hinsichtlich seiner Fähigkeit, die Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer DMEK vorhersagen zu können. Zudem wird im Rahmen dieser Studie untersucht, ob der Algorithmus kreuzvalid ist für mehr als einen Chirurgen und auf andere Bildgebungsverfahren übertragbar ist.

Material und Methoden: Es handelt sich um eine Single-Center-Studie, im Sinne einer retrospektiven, nicht-randomisierten Analyse. Dazu wurden Daten der DMEK-Datenbank der Klinik für Augenheilkunde der Universität Köln verwendet. Hierfür wurden Informationen aufgefasst von DMEK-Behandlungen zwischen den Jahren 2011 bis 2016. Aus diesen sind insgesamt 400 Patienten anhand folgender Kriterien ausgewählt worden:

1. Die DMEK Operationen wurde von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt, entweder C.C. oder B.B.,
2. Die OCT-Bilder sind in einem Zeitraum von vier Wochen nach durchgeführter DMEK Operation entstanden und zeigen Transplantatdehiszenzen,
3. Bei allen Patienten, wurde initial Schwefelhexafluorid (SF6) Gas zum Andrücken des Transplantates an die Empfängerhornhaut genutzt,
4. Eingeschlossen wurden Patienten mit Spectral-Domain Volumenscans (Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) und Time-Domain OCT Einzelscans (SL-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland).

Weiterhin wurden diese 400 Patienten in je vier Gruppen weiter aufgeteilt:

- 1.) Je 100 Patienten, die rebubbled worden sind basierend auf OCT Datensätzen mit B.B. als Operateur
- 2.) Je 100 Patienten, die rebubbled worden sind basierend auf OCT Datensätzen mit C.C. als Operateur

Und als Vergleichsgruppe mit folgenden zwei Gruppen verglichen:

- 3.) Je 100 Patienten, die nicht rebubbled worden sind basierend auf OCT Datensätzen mit B.B. als Operateur
- 4.) Je 100 Patienten, die rebubbled worden sind basierend auf OCT Datensätzen mit B.B. als Operateur

Die OCT Scans wurden jeweils erneut durch Prof. Takahiko Hayashi analysiert und gruppiert und anhand der Bildqualität sortiert. So sind insgesamt 21964 korneale OCT- Einzelscans eingeschlossen worden, welche die zuvor genannten Kriterien erfüllen und in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Ergebnisse: Es konnte gezeigt werden, dass der entwickelte Algorithmus mit einem AUC-Wert von 0,875 eine hohe Vorhersagegenauigkeit für die Notwendigkeit eines Rebubbblings erreichte. Weiterhin zeigte die durchgeführte Kreuzvalidierung, dass der Algorithmus nicht spezifisch auf einen einzelnen Chirurgen ist und eine Übertragbarkeit auf einen weiteren Chirurgen valide ist. Während des Versuchs konnte nachgewiesen werden, dass ähnliche Ergebnisse der Vorhersagbarkeit mittels des Algorithmus bei beiden Chirurgen verzeichnet werden. Die erzielten Ergebnisse zeigen, dass der Algorithmus zuverlässig ist, die Generalisierbarkeit aber durch den Single-Center-Charakter der Studie begrenzt ist. Weitere Validierungen an größeren multizentrischen Kohorten sind erforderlich.

Schlussfolgerung: Der Algorithmus liefert bereits jetzt trotz der noch bestehenden Limitation aufgrund des Studiendesigns ausreichend gute Ergebnisse, sodass er als Unterstützung für klinische Diagnosen und Prognosen genutzt werden oder als Richtschnur für weniger erfahrene DMEK-Chirurgen dienen kann.

2. Einleitung

Weltweit sind hornhautbedingte Erkrankungen nach der Katarakt eine der Hauptursachen für Blindheit. Gemäß Schätzungen der World Health Organisation (WHO) beläuft sich die Zahl der per definitionem erblindeten Menschen, die eine Sehschärfe unter 0,05 aufweisen – 1,0 gilt als Normalsicht – auf 39 Millionen; bei Menschen mit einer Sehbehinderung (Visus <0,3 – 0,05) auf etwa 246 Millionen.^{1,2} In den letzten Jahrzehnten wurden Fortschritte in der Ophthalmologie erreicht, sodass Hornhauttransplantationen die Sehstärke Betroffener wiederherstellen konnte.³ Diese werden für eine Bandbreite unterschiedlicher Erkrankungen der Hornhaut indiziert, bei der sich in der Vergangenheit die perforierende Keratoplastik als Standardtherapie etablierte.^{4,5} Hierfür wird die gesamte Hornhaut durch eine Spenderhornhaut ersetzt, was sich als besonders effektive Methode erwies.^{4,6} Jedoch zeigten sich auch verschiedene schwerwiegende Komplikationsmöglichkeiten wie intraoperative Blutungen, postoperative Infektionen und ein langes Rehabilitationsintervall der Sehstärke.⁷⁻⁹

Angesichts dieser Herausforderungen sind weniger invasive Techniken entwickelt worden, die Behandlungsergebnisse verbessern und Nebenwirkungen minimieren. Bei den lamellären Keratoplastiken werden lediglich die kranken Schichten der Hornhaut ersetzt.^{4,7} Die Wahl des Verfahrens hängt vom Ort der Hornhauterkrankung ab. So wird die Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK) bei Erkrankungen des vorderen Hornhautstromas wie beispielsweise dem Keratokonus oder stromalen Hornhautnarben angewendet. Mit der sogenannten „Big-Bubble-Technik“ wird das Epithel und das Stroma bis zur Descemet Membran entfernt und das gesunde Endothel des Empfängers bleibt erhalten.¹⁰⁻¹² Im Vergleich zu perforierender Keratoplastik weist die DALK ein geringeres Risiko endothelialer Abstoßungsreaktionen und eine bessere tektonische Stabilität des Auges auf.^{10,12} Verschiedene posteriore lamelläre Techniken wurden für Erkrankungen des Hornhautendothels entwickelt. Die Descemet-Stripping-Automated-Endothelial-Keratoplasty (DSAEK) kann als erste standardisierte endotheliale Keratoplastik bezeichnet werden. In diesem Verfahren wird das Endothel und die Descemet Membran sowie eine dünne posteriore Stromalamelle transplantiert.^{7,13} Studien zeigen, dass sich bessere refraktive Ergebnisse sowie eine schnellere visuelle Rehabilitation erzielen lassen als bei einer perforierenden Keratoplastik.^{7,14,15}

Die Descemet Membran Endotheliale Keratoplastik (DMEK) stellt die Weiterentwicklung der endothelialen Keratoplastiken dar und ist die vielversprechendste Technik um bessere visuelle Ergebnisse und niedrigere Abstoßungsraten verglichen mit der penetrierenden Keratoplastik zu erzielen. Hierbei wird selektiv nur die Descemet Membran mit dem Endothel ohne Stroma transplantiert.^{4,16-19}

2.1. Hintergrund Descemet Membran Endothelkeratoplastik (DMEK)

Die Descemet Membran Endothelkeratoplastik (DMEK) ist ein minimal-invasives Operationsverfahren zur selektiven Transplantation der hinteren Hornhautschicht, bestehend aus Descemet Membran und Endothelzellschicht. Aufgrund der zuvor erwähnten Fortschritte der lamellären Keratoplastik festigte sich die DMEK weltweit als eine der effektivsten und präzisesten Methoden zur Behandlung von Endothelerkrankungen.^{16–18} Die Entwicklung dieser Technik geht auf die Arbeit des niederländischen Ophthalmologen Gerrit Melles und seiner Kollegen in den 2000er Jahren zurück mit dem Ziel eine Methode zu entwickeln, die nur das erkrankte Hornhautgewebe ersetzt und gesunde Hornhautstrukturen erhält.²⁰ Die Entwicklung dieser Methode stellte sich als Durchbruch gegenüber der bis dahin üblichen penetrierenden Keratoplastik (PKP) dar, da gesunde Gewebsschichten geschont und Spenderhornhaut effizienter genutzt werden konnte.^{6,21} Die Umstellung von der PKP auf lamelläre Keratoplastiken verringert mit ihr verbundene Komplikationen wie expulsive Blutungen, postoperative Infektionen, Wundheilungsprobleme und therapiebedürftigen irregulären Astigmatismus.^{4,6–9}

Gleichzeitig begünstigt die DMEK die Erholung des Sehvorgangs im Vergleich zu allen anderen Verfahren am schnellsten, da nur der erkrankte Bereich – die Descemet Membran und das Endothel – ersetzt werden^{16,17,19}

Infolgedessen hat sich die DMEK als die standardisierte Methode zur Behandlung von Hornhauterkrankungen wie beispielsweise der Fuchs-Endotheldystrophie oder der bullösen Keratopathie etabliert.^{16–18}

2.2. Technik der Descemet Membran Endothelkeratoplastik (DMEK)

Die chirurgische Durchführung muss mit äußerster Präzision erfolgen: Die Descemet Membran und die Endothelzellen werden manuell mit zwei feinen Pinzetten vom Spenderorgan präpariert. Die korrekte Anheftung des nur 15 Mikrometer dünnen Transplantats an die Empfängerhornhaut ist entscheidend für die postoperative Regeneration und das spätere Sehvermögen des Patienten.^{22,23} Das 15 µm-dünne Transplantat formt sich nach dem Abziehen zu einer Rolle, wobei das Endothel meist nach außen liegt, und wird in einen sogenannten Shooter bzw. Injektor eingebracht. Mit diesem wird das Transplantat über einen kleinen Zugang in die Vorderkammer des zu operierenden Auges des Empfängers injiziert und anschließend nach Positionierung mithilfe einer Luft/Gas-Injektion an die Rückfläche der Empfängerhornhaut angedrückt.^{24–26}

Durch das minimal-invasive Vorgehen wird der Erhalt der Bulbusintegrität ermöglicht und ein tiefergehender Eingriff der Hornhaut vermieden, was zu besseren postoperativen

Visusergebnissen und weniger Abstoßungsreaktionen im Vergleich zur perforierenden Keratoplastik (PKP) führt.^{4,5}

Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass das Erlernen dieser Operationstechnik für den Chirurgen eine intensive Einarbeitungszeit erfordert und ihn vor eine hohe Lernkurve stellt, um die chirurgische Technik mit der notwendigen Sorgfalt und Präzision umzusetzen.²⁷

2.3. Relevanz von Rebubbings nach DMEK

Die häufigste Komplikation nach einer DMEK stellen so genannte Transplantatdehiszenzen, also Ablösungen des Transplantates bestehend aus Descemet Membran und Endothelzellen dar.^{21,23,28} Diese treten vor allem bei unerfahrenen Chirurgen, insbesondere in den frühen Phasen der zuvor erwähnten chirurgischen Lernkurve, häufiger auf.²⁷ Dies unterstreicht unter anderem die Wichtigkeit hoher technischer Anforderungen bei der präzisen und sorgfältigen Handhabung des dünnen Transplantats.²⁹ Durch die Ablösung des Transplantates liegen die Endothelzellen nicht mehr an und können aufgrund des fehlenden Kontakts zum Hornhautstroma ihrer Pumpfunktion nicht mehr nachgehen. Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zu einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung und somit zu einem Hornhautödem. Dadurch wird nicht nur die postoperative Sehschärfe des Patienten beeinträchtigt, sondern auch der Heilungsprozess.³⁰ Dies kann zu einer dauerhaften Transplantatschädigung führen.³¹ Daher sind präventive Techniken unerlässlich.^{21,23,28}

Bei Auftreten solcher Transplantatdehiszenzen wird ein so genanntes Rebubbling durchgeführt. Das bedeutet, dass im Rahmen der postoperativen Nachsorge Schwefelhexafluoridgas (SF₆) oder Raumluft in die Vorderkammer injiziert wird, um eine erneute Adaption des Transplantats an die Hornhautrückfläche zu bewirken.^{24,28,32,33}

Diese Methode stellt insbesondere für weniger erfahrene DMEK-Chirurgen eine anspruchsvolle Herausforderung dar.²⁴ Die Vorbeugung von Komplikationen hängt von der Operationstechnik und dem Erfahrungswert des Chirurgen ab. Obwohl das Rebubbling in einer Vielzahl von Fällen erfolgreich ist, fehlt bis heute eine standardisierte Leitlinie für die Indikation dazu.^{6,14,16,20,21,28,34–36}

So folgt die Indikationsstellung für die Notwendigkeit eines Rebubbings subjektiven Einschätzungen und variiert zwischen unterschiedlichen Chirurgen deutlich.^{28,29} Eine retrospektiven Analyse von 135 DMEK-Patienten zeigte, dass erfahrene Chirurgen deutlich geringere Transplantatablösungsraten aufweisen und nach von Ihnen durchgeführten Transplantationen seltener Rebubbings erforderlich waren.^{34,37}

Ein entscheidendes Instrument zur Beurteilung der Notwendigkeit eines Rebubbings ist die optische Kohärenztomographie (OCT), eine nicht-invasive Bildgebungstechnik, die die Schichtstruktur der Hornhaut darstellt und ermöglicht, den Zustand des Transplantats genau

zu beurteilen.^{25,26,36} Die OCT funktioniert über das Aussenden von Laserstrahlen, die an den Gewebeschichten reflektiert werden. Durch die Messung dieser Reflexionen entstehen detaillierte, zweidimensionale Aufnahmen mit fast mikroskopischer Auflösung.³⁸ Durch die Bildgebungstechnik der OCT wird es dem Chirurgen ermöglicht, das genaue Ausmaß der Transplantatablösung zu messen und somit standardisierte Entscheidungen für oder gegen ein Rebubbling zu treffen.^{26,36}

Eine frühere großen Studie konnte genaue Merkmale von Transplantatablösungen identifizieren, die ein Rebubbling erforderten.^{23,28}

Allerdings sind die Daten in diesen Studien nur Durchschnittswerte und sind daher für individuelle Entscheidungen nur begrenzt nützlich.

Hier könnte eine automatische Bildanalyse von OCT-Scans mittels künstlicher Intelligenz (KI) in Zukunft hilfreich sein. Gerade weil die Lernkurve in der DMEK-Chirurgie besonders anspruchsvoll ist und das Erlernen dieser Operationstechnik für den Chirurgen eine intensive Einarbeitungszeit erfordert, würde ein auf der Expertise erfahrener Operateure basierendes KI-System eine wertvolle Unterstützung bieten.²⁷

Ein solches KI-gestütztes System könnte vor allem weniger erfahrenen Chirurgen bei der Indikationsstellung zum Rebubbling Sicherheit geben.^{34,35} Somit würde ein solches System einen großen Beitrag zur Standardisierung der Nachsorge leisten und die anspruchsvolle Lernkurve der DMEK-Chirurgie effektiv unterstützen.^{27,39}

2.4. Potenzial von Künstlicher Intelligenz (KI) zur Vorhersage von Rebubbings

Erste Studien zeigten, dass die Vorhersagefunktion von OCT-Bilddaten bezüglich der Notwendigkeit eines Rebubbings durch KI-Algorithmen vielversprechende Ergebnisse lieferte.^{34,40} Die Arbeit von Hayashi et al. ist hier wegweisend. Sie haben einen spezifischen Convolutional Neural Network (CNN)-Algorithmus entwickelt und diesen evaluiert.³⁴

Diese besondere Form des maschinellen Lernens basiert auf dem Prinzip des menschlichen Sehens und eignet sich dadurch besonders gut für die Analyse von Bildmaterial, da sie selbstständig wichtige Merkmale in den Bildern erkennen und verarbeiten kann.^{37,41}

In ihrer Studie analysierten sie retrospektiv OCT-Aufnahmen von DMEK-Patienten. Dabei wurde der Algorithmus so trainiert, dass er Transplantatablösungen erkennen und damit die Notwendigkeit eines Rebubbings vorhersagen kann. Die Algorithmen, die auf Basis von Hornhaut-OCT-Bildern trainiert wurden, weisen dabei teilweise eine Vorhersagegenauigkeit von über 95% auf.^{34,35}

Dies unterstreicht, dass KI in der klinischen Entscheidungsfindung für DMEK-Patienten einen signifikanten Beitrag leisten kann.^{35,40}

In den letzten Jahren hat die Anwendung KI-gestützter Diagnoseverfahren in der Medizin, insbesondere bei der Analyse großer medizinischer Bilddatenmengen, erheblich an Bedeutung gewonnen.^{26,39,41} Insbesondere Deep Learning und Convolutional Neural Networks (CNNs) haben in der ophthalmologischen Bildanalyse gute Fortschritte gemacht.^{37,41,42}

Diese Netzwerke sind in der Lage, große Bilddatensätze mit hoher Effizienz zu verarbeiten und charakteristische Merkmale für KI-Modelle zu extrahieren. Auf Basis standardisierter OCT-Bildgebung könnten sie somit die Diagnose und Verlaufskontrolle verschiedener Augenerkrankungen unterstützen.^{37,39,43}

Einen großen Nutzen erzielen KI-gestützte Vorhersagemodelle in der Standardisierung von Diagnosen. Die postoperative Beurteilung von Transplantatablösungen und die Entscheidung, ob ein Rebubbling nötig ist, beruhen bisher im Wesentlichen auf der individuellen Expertise des Chirurgen und seiner subjektiven Interpretation der OCT-Bilder.^{25,26}

Ein KI-Algorithmus hingegen kann eine konsistente, gleichmäßige Analyse der Bilddaten gewährleisten und bildet somit die Grundlage für eine objektive Therapieentscheidung.^{35,37,41}

Die Vorhersagemodelle beruhen auf dem Training von KI-Algorithmen mit umfangreichen retrospektiven Datensätzen. Es ist die systematische Analyse der Bilddaten, die es dem Algorithmus erlaubt, Muster zu erlernen, die auf eine mögliche Transplantatablösung hindeuten.^{34,40} Die entwickelte Methodik durch Hayashi et al. erlaubt die Anwendung des trainierten Modells auf neue, bisher nicht analysierte Daten. Auf diese Weise kann die Wahrscheinlichkeit einer Transplantatablösung und die Notwendigkeit eines Rebubbings ermittelt werden.^{34,35,40} Dieser Prozess kann durch das sogenannte Verfahren „Transfer Learning“ optimiert werden. Bei diesem Verfahren trainieren bereits ausgebildete Algorithmen fortlaufend weiter anhand neuer Daten.^{42,44,45}

Dank dieser Technologie besteht die Möglichkeit, dasselbe Prognosemodell auf verschiedene Chirurgen anzuwenden oder sogar über unterschiedliche Patientenpopulationen zu generalisieren. Dadurch könnte die Etablierung standardisierter Kriterien für die Indikationsstellung zum Rebubbling zur Vereinheitlichung der Behandlungspraktiken in verschiedenen klinischen Settings führen.^{34,37,40}

Insgesamt verdeutlichen die bisherigen Ergebnisse das Potenzial der Künstlichen Intelligenz, die Versorgung von postoperativen DMEK-Patienten zu optimieren und objektive Vorhersagen zu treffen, die nicht auf der Erfahrung des einzelnen Operators basieren. Dies verbessert die klinische Entscheidungsfindung und ermöglicht eine individuellere Behandlung.^{34,35,40}

Für ein tieferes Verständnis werden im folgenden Kapitel die anatomischen und physiologischen Grundlagen der DMEK, die chirurgische Technik sowie mögliche Komplikationen detailliert dargestellt.

2.5. Grundlagen der DMEK

In den letzten Jahren hat sich die Descemet Membran Endothelkeratoplastik (DMEK) zu einem grundlegenden Verfahren der Hornhauttransplantation entwickelt.⁴ Bei der DMEK wird selektiv nur die Descemet Membran mit adhärentem Endothel transplantiert.⁴⁶ Aufgrund ihrer minimal-invasiven Technik weist sie zahlreiche Vorteile gegenüber früheren operativen Methoden wie der PKP auf.⁵ Durch die kleinere Schnittführung und die geringere Menge an entnommenen Gewebe ist die DMEK weniger traumatisch.^{6,16} So wird einerseits das Risiko postoperativer Narbenbildung gesenkt und andererseits eine schnellere visuelle Rehabilitation der Patienten ermöglicht.^{24–26} Diese Vorteile zeigen sich insbesondere bei der Behandlung von Hornhautendothelkrankheiten wie der Fuchs-Endotheldystrophie und der bullösen Keratopathie durch sehr gute Heilungserfolge.^{16,23} Unter anderem führten diese Erfolge dazu, dass die DMEK weltweit als das Standardverfahren der endothelialen Keratoplastik gilt und die PKP bei Erkrankungen der hinteren Hornhautschichten weitgehend abgelöst hat.^{16,17,25,27}

2.6. Klinische Aspekte der DMEK

2.6.1. Anatomie und Physiologie der Hornhaut

Eine zentrale Rolle für die optische Refraktion sowie für den Schutz des Bulbus vor äußeren Einflüssen nimmt die Hornhaut ein. Die Hornhaut ist ein durchscheinender Teil des Auges, der in verschiedene Schichten unterteilt ist – dem Epithel, der Bowman-Membran, dem Stroma, der Descemet Membran und dem Endothel.^{4,6,47} Diese Schichten erfüllen spezifische Funktionen für die Aufrechterhaltung der Hornhauttransparenz.⁶ Außerdem wurde auch eine weitere Schicht zwischen dem Stroma und der Descemet Membran identifiziert, die Dua-Schicht, die zum posterioren Hornhautkomplex gehört und weitere wichtige Funktionen bei der Hornhautstabilität übernimmt (vgl. Abb. 1).^{47,48}

Alle sechs genannten Schichten der Hornhaut erfüllen spezifische Funktionen, die für die Aufrechterhaltung der Hornhauttransparenz von entscheidender Bedeutung sind.^{6,48}

Schematischer Aufbau der Hornhautschichten

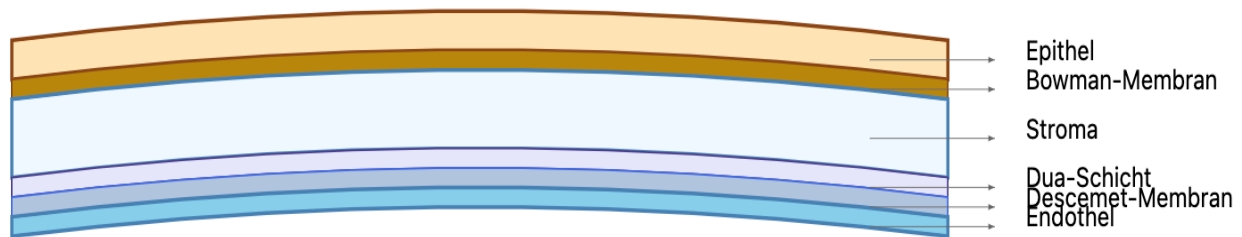


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Hornhautschichten von außen nach innen: Epithelschicht (hautfarben), Bowman-Membran (braun) , Stroma (hellblau), Dua-Schicht (hellviolett), Descemet Membran (violett) und Endothelzellschicht (blau).

Quelle: Eigene Darstellung

Von besonderer Relevanz im Rahmen dieser Arbeit und für die DMEK generell sind die innerste Hornhautschicht, also das Endothel und die Descemet Membran. Die Zellen der Endothelzellschicht üben eine aktive Pumpfunktion aus, die den Hydratationszustand sowie die Transparenz der Hornhaut reguliert.^{6,18,49} Ohne diese Regulation würde es zu einer Flüssigkeitsansammlung im Stroma kommen. Das Stroma ist die dickste Schicht der Hornhaut und entspricht etwa 90 % der Gesamtdicke der Hornhaut, die aus Kollagenfasern besteht.^{49,50} Bei zu viel Aufnahme von Wasser quellen diese Fasern auf, das Hornhautstroma schwillt an und wird optisch intransparent.^{23,51} Die Descemet Membran ist die dickste Basalmembran im menschlichen Körper.⁵² Sie wird von der innersten Schicht des Endothels gebildet und hat die Aufgabe, das Endothel mechanisch zu unterstützen und als Barriere vor Infektionen und Verletzungen zu fungieren.^{4,48}

Endothelzellen sind nur bedingt regenerationsfähig. Ein Verlust dieser Zellen führt daher zu einer irreversiblen Reduktion der Zellanzahl.^{16,17} Bei Erkrankungen wie der Fuchs-Endotheldystrophie oder nach traumatischen Schädigungen der Endothelzellen ist die essentielle Pumpfunktion nicht mehr aufrechtzuerhalten.^{16,19,32} Die daraus resultierende Stromaschwellung und -trübung macht eine Hornhauttransplantation notwendig.¹⁷

Die DMEK hat den entscheidenden Vorteil, dass das Stroma dabei nicht tangiert und die Bulbusintegrität erhalten wird und folglich ein Großteil des Auges unversehrt bleibt.^{4,16,18}

Durch die selektive Transplantation der Descemet Membran und der Endothelzellschicht wird somit die Pumpfunktion wiederhergestellt und das Sehvermögen verbessert.^{17,19}

Gleichzeitig wird daran geforscht Kultivierungs- und Transportmethoden für die empfindlichen Spendergewebe zu verbessern.^{6,32,36}

2.6.2. Indikationen für die DMEK

Die Hauptindikation für eine DMEK ist eine wie bereits zuvor beschriebene Endothelinsuffizienz. Durch den ausgeprägten Zellverlust des Endothels kann die Pumpfunktion zur Dehydratation der Hornhaut nicht mehr aufrecht gehalten werden.³²

Diese Schädigung kann wie bereits dargestellt bis hin zu einem Hornhautödem führen, das Sehvermögen deutlich beeinträchtigen und den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten verschlechtern.³⁰ Der fortschreitende Verlust von Endothelzellen beruht vor allem auf degenerativen und altersassoziierten Erkrankungen.⁵³ Besonders häufig sind hierbei die Fuchs'sche Endotheldystrophie und die pseudophake, bullöse Hornhautdekomensation, die nach einer Kataraktoperation auftreten kann.¹⁴ Eine weitere wichtige Rolle spielen die Hornhautendotheldekompensation im Rahmen eines Glaukoms sowie die Pseudoexfoliationskeratopathie. Von diesen Erkrankungen sind vor allem ältere Menschen in Europa und Nordamerika betroffen, weshalb sie zu den häufigsten Gründen für eine Hornhauttransplantation zählen.⁵³

Eine DMEK kann auch bei Patienten durchgeführt werden, deren Endothel durch Verletzungen oder Operationen am Auge geschädigt wurde. Daneben gibt es seltenere Erkrankungen wie das Iridocorneale-Endothel-Syndrom oder das Chandler-Syndrom. Auch hier führt der Verlust von Endothelzellen dazu, dass die Hornhaut ihre Durchsichtigkeit verliert.^{3,16,27}

Bei der DMEK soll mit transplantiertem gesundem Endothelgewebe die wichtige Pumpfunktion wiederhergestellt werden.^{17,19} Ein besonders Vorteil dieser Operationsmethode ist, dass die stabilisierenden Strukturen der Hornhaut nicht beschädigt werden. Daraus resultiert für den Patienten eine schnelle visuelle Rehabilitation.^{4,46}

Die Entscheidung, ob aber eine DMEK durchgeführt werden sollte, hängt jedoch von der genauen Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der individuellen Eignung für das Verfahren ab.^{16,6} Hierfür hat in den letzten Jahren die Künstliche Intelligenz (KI) erheblich an Bedeutung gewonnen, in der sie neue Wege zur Analyse von Bilddaten ermöglicht.⁴⁰

Der nächste Abschnitt beleuchtet daher die Rolle der KI in der Ophthalmologie und ihre verschiedenen Technologien.

2.6.3. Anatomische Grundlagen des Rebubblings

Die anatomischen und physiologischen Verhältnisse der Hornhaut und der Vorderkammer sind für das Verfahren des Rebubbling nach einer DMEK sehr entscheidend.²⁶ Die Vorderkammer, ein mit Kammerwasser gefüllter Raum zwischen Hornhaut und Iris, vermittelt Nährstoffe an die Hornhaut und hat die Aufgabe, Abfallprodukte abzutransportieren.^{16,17} Nach einer DMEK kann es aufgrund unterschiedlicher Gegebenheiten zu einer unvollständigen Haftung des Transplantats an der Rückfläche der Hornhaut kommen und somit zu Transplantatsdehiszenzen führen.^{23,30} Durch den Kontaktverlust zwischen Stroma und Endothel des Transplantates verliert das Endothel seine Pumpleistung.³² Dies bewirkt, wie bereits zuvor beschrieben eine vermehrte Wasseraufnahme und damit eine Stromaschwellung und -trübung.³⁰ Wegen der dabei eintretenden Verschlechterung der Sehschärfe wird ein erneuter chirurgischer Eingriff durch Rebubbling notwendig.^{26,32,34}

Während des Rebubbling-Verfahrens wird das abgelöste Transplantat wieder an die Rückfläche der Hornhaut angedrückt.²⁴ Gas, typischerweise Luft oder Schwefelhexafluorid (SF₆), wird in die Vorderkammer des Auges injiziert. Der Auftrieb des Gases drückt das Transplantat gegen die Descemet Membran und das Endothel der Empfängerhornhaut.²⁶ Die Gasfüllung der Vorderkammer übt sowohl Druck auf das Transplantat aus, als dass es auch die Adhäsion an der Empfängerhornhaut fördert.²³ Dadurch wird die Kontaktfläche zwischen Transplantat und Hornhaut vergrößert, was es dem Endothel ermöglicht, seine physiologische Pumpfunktion wieder aufzunehmen.²⁶ Der Erfolg des Rebubblings hängt stark von der richtigen Gasfüllung, also sowohl eine ausreichende Menge als auch gleichmäßige Verteilung ab.²⁴ Nur so kann gleichmäßig eine Druckbelastung über das gesamte Transplantat ausgeübt werden, um dessen Adhäsion zu fördern.^{21,26}

2.6.4. Mögliche Komplikationen des Rebubblings

Um Transplantatablösungen erfolgreich zu behandeln, ist ein standardisiertes Vorgehen zur Durchführung eines Rebubblings erforderlich.²¹ Nach der Planung des Eingriffs mittels vorangegangener OCT – Diagnostik wird unter sterilen Bedingungen mit dem Operationsmikroskop gearbeitet.^{21,24} Zuerst erfolgt die topische Applikation von Lokalanästhetikum eine lokale Anästhesie. Anschließend wird mit einem scharfen Messer am Limbus eine kleine Parazentese angelegt.²¹ Durch diese wird eine feine Kanüle in die Vorderkammer eingeführt. Um ein abgelöstes Transplantat wieder anzuheften, wird dann vorsichtig Luft oder Schwefelhexafluorid (SF₆-Gas) in die Vorderkammer injiziert.²⁴ Der Patient muss auf dem Rücken liegen und die Gasblase muss mittig unter der Hornhaut zu liegen kommen. Der Erfolg der Therapie hängt von der richtigen Platzierung und Größe der Gasblase ab.^{21,34} Die jeweiligen anatomischen Verhältnisse können den Eingriff erheblich beeinflussen.

Insbesondere die Tiefe der Vorderkammer spielt eine große Rolle.²⁶ Eine zu flache Vorderkammer behindert die Einbringung der notwendigen Gasmenge zur Ausübung eines genügenden und gleichmäßigen Drucks auf das Transplantat. Das Transplantat haftet ohne diesen Druck nicht vollständig an der Hornhautrückfläche an.^{21,35}

Auch Patienten mit einer starken Hornhautverkrümmung sind ein zu berücksichtigender Faktor für den Erfolg eines Rebubbings.²⁴ Eine Hornhautkrümmung kann demnach auch den Behandlungserfolg ungünstig beeinflussen. Bei einer steileren Hornhautkurvatur ist die Kontaktfläche zwischen Transplantat und Empfängergewebe reduziert, was eine gleichmäßige Druckverteilung auf das gesamte Transplantat erschwert und somit das Transplantat somit nicht vollständig an der Hornhautrückfläche haften bleiben kann.^{6,34}

Darüber hinaus ist auch die Steifigkeit und damit das Rollungsverhalten des Transplantates selbst für den Erfolg des Rebubbings entscheidend.²¹ Mit dem Alter verändert sich die Struktur der Descemet Membran, mit zunehmenden Alter nimmt sie an Steifigkeit zu und an Dichte ab, sodass ihre Rollungstendenz abnimmt.^{16,48} Diese altersbedingten Veränderungen sowie mögliche vorausgegangene Voroperationen und der damit eventuell einhergehenden Gewebsschwächung, können es schwierig machen, das Transplantat zu fixieren.²⁷ Daneben gibt es verschiedene Komplikationen, die während des Eingriffs auftreten können. Dazu zählt die Entwicklung eines erhöhten Augeninnendrucks, da die Gasinjektion den Druck in der Vorderkammer vorübergehend erhöht.²⁴ Sofern der Druck innerhalb der Vorderkammer nicht abnimmt und persistierend erhöht ist, kann der gestiegene intraokularer Druck eine Schädigung des Sehnervs zur Folge haben.^{23,24} Weiterhin ist die Integrität der hinteren Linsenkapsel bei postoperativen Katarakt-Patienten von Bedeutung. Wenn die Kapsel beschädigt oder offen ist, kann das injizierte Gas durch die Öffnung in den hinteren Augenabschnitt gelangen. So kann die Anheftung des Transplantates beeinträchtigt werden und das Rebubbling damit erfolglos machen.^{23,24,26} Eine weitere mögliche Komplikation stellt die Verletzung der intraokularen Blutgefäße bspw. der Iris während des Eingriffs, was zu einer temporären Sehverschlechterung führen kann.^{20,23}

Die beschriebenen anatomischen und physiologischen Besonderheiten machen deutlich, dass jedes Rebubbling sehr individuell geplant werden muss. Der Erfolg des Eingriffs hängt maßgeblich davon ab, wie gut die anatomischen Verhältnisse des Patienten vorab beurteilt werden.²⁶ Nur so können die optimale Operationstechnik und die richtige Gasmenge gewählt werden, um eine vollständige Anheftung des Transplantates zu erreichen.³⁴ Insbesondere moderne Bildgebungstechniken wie die optische Kohärenztomographie (OCT) sind hierbei hilfreich, indem sie eine genaue Beurteilung der Vorderkammertiefe und der Hornhautstruktur für ein erfolgreiches Rebubbling ermöglichen.^{25,34}

2.7. Künstliche Intelligenz in der Ophthalmologie

Die Voraussetzungen für den Einsatz Künstlicher Intelligenz (KI) in der Augenheilkunde sind besonders gut. Dies ist vor allem der exponierten Lage des Auges zu verdanken, wodurch sehr gute Untersuchungen mittels nicht-invasiver Bildgebung möglich sind.⁴³

Durch die Vielzahl bildgebender Verfahren entstehen riesige Datenmengen, die sich gut für KI-basierte Analysen eignen.^{37,41} Eine effizientere Verarbeitung dieser Bilddaten könnte dazu beitragen, diagnostische und therapeutische Prozesse zu optimieren, wodurch eine individuellere Patientenversorgung ermöglicht wird.⁴⁰

Eines der bedeutendsten Verfahren ist die optische Kohärenztomographie (OCT). Sie hat sich durchgesetzt als Standard, wenn es darum geht, die Morphologie der Hornhaut darzustellen.⁴³ Die mittels OCT gewonnenen detaillierten Informationen über die Augenstruktur könnten durch KI automatisch ausgewertet werden.³⁷ Dies würde zu genaueren Diagnosen führen, die klinischen Entscheidungen unterstützen und dabei das medizinische Personal erheblich entlasten.^{35,40}

Das Ziel von KI im Bereich der DMEK-Forschung ist mögliche Transplantatablösungen früh zu erkennen und einzuschätzen, ob ein Rebubbling notwendig sein wird.³⁵ Die KI könnte dabei große Mengen an OCT-Datensätzen deutlich effizienter analysieren, indem die Algorithmen bestimmte Muster erkennen und diese auf neue Fälle übertragen.^{37,54} Erste vielversprechende Ansätze zeigen die entwickelten Deep-Learning-Algorithmen, die Transplantatdehiszenzen nach DMEK potenziell vorhersagen können.^{34,35}

Die systematische Auswertung von OCT-Bilddaten könnte in Zukunft dazu führen, dass die Entscheidungsfindung nicht mehr allein von der Einschätzung des behandelnden Chirurgen abhängt.³⁵ Dies würde die Entscheidung für oder gegen ein Rebubbling objektivieren und könnte dazu beitragen, die postoperative Versorgung zu standardisieren.⁴⁰ Der Einsatz von KI in der Augenheilkunde könnte somit neue Wege eröffnen, um die klinische Praxis zu verbessern und einheitliche Standards in der Patientenversorgung zu schaffen.^{34,35}

2.7.1. Überblick über KI-Technologien

Künstliche Intelligenz umfasst verschiedene Technologien, die menschenähnliche Entscheidungsprozesse nachbilden sollen.⁵⁵ Hierbei gehören das maschinelle Lernen und das Deep Learning zu den wichtigsten Methoden.⁴¹ Diese ermöglichen es Algorithmen, Muster in Daten zu erkennen und daraus Vorhersagen zu treffen. Dabei ist das Maschinelle Lernen eine Methode, bei der Algorithmen aus Daten lernen, ohne explizit programmiert zu sein.^{41,44} Die Algorithmen erkennen dabei Muster in den Daten und verbessern ihre Leistung durch

wiederholtes Training.⁴¹ Der wesentliche Vorteil besteht darin, dass große Datensätze verarbeitet werden können und die Algorithmen kontinuierlich aus neuen Daten lernen. Eine besondere Form stellt hierbei das Deep Learning dar, welches auf künstlichen tiefen neuronalen Netzwerken basiert.³⁷ In der Ophthalmologie sind dies besonders die sogenannten Convolutional Neural Networks (CNNs), die OCT-Bildinformationen sehr gut verarbeiten können.³⁷ Dadurch sind sie in der Lage, kleinste Veränderungen in komplexen Augenstrukturen zu erkennen, die für den menschlichen Beobachter schwer zu identifizieren sind.^{35,37} Vor allem bei der DMEK wird Deep Learning für die OCT-Bilddaten eingesetzt, um postoperative klinische Entscheidungen zu vereinfachen und die Diagnosegenauigkeit zu erhöhen.³⁵

Die Grundlage dieser CNNs, die das Deep Learning ermöglichen, bildet ein Netzwerk an Datenbanken mit einer sehr großen Anzahl an Mustern und Datensätzen von bereits aufgenommenen OCT-Daten.^{37,40} Das Ziel ist hierbei die Entwicklung eines Algorithmus, der sich selbstständig verbessert und präzisere Vorhersagen und Diagnosen treffen kann.⁴⁰ Dies gelingt dadurch, dass die CNNs in ihren Netzwerken durch neuronales Training stetig weiterentwickelt werden, indem sie neue, aber verwandte Aufgaben bearbeiten.^{37,41}

Dieser Prozess des Transfer Learnings wird auch in der vorliegenden Studie noch von größerer Bedeutung sein.

Die Künstliche Intelligenz findet im klinischen Alltag, auch wenn sie sich noch im Anfangsstadium befindet, zunehmend Anwendung in der präoperativen Planung, der postoperativen Überwachung und der Entscheidungsfindung.³⁴ So können beispielsweise KI-gestützte Systeme OCT-Bilder von Patienten analysieren und vorschlagen, ob eine erneute Intervention, wie ein Rebubbling nach DMEK, erforderlich ist.^{35,40} Diese Systeme lernen dabei kontinuierlich aus neuen Daten und verbessern so ihre Vorhersagegenauigkeit, wodurch die klinische Entscheidungsfindung optimiert werden kann. Für die effiziente Nutzung von KI in der Ophthalmologie ist das Training von Algorithmen auf Basis umfangreicher OCT-Datenbanksätze erforderlich, die von Experten korrekt annotiert wurden.^{34,37} Dabei erfolgt eine Evaluierung gelabelter Datensätze durch Ophthalmologen oder Radiologen, wie beispielsweise Bilder einer Hornhaut nach einer DMEK-Behandlung, die ein Rebubbling benötigt haben oder nicht.⁴⁰

Ein Algorithmus erlernt somit durch wiederholtes Training seiner Netzwerke oder CNNs von Datensätzen vorheriger DMEKs verschiedene Muster, wodurch genauere Vorhersagen zukünftiger Behandlungen ermöglicht werden.³⁷

Neben diesem überwachten Lernen, bei dem die Daten durch Experten klassifiziert werden, existiert auch das sogenannte „unsupervised learning“ also das unüberwachte Lernen.⁴¹ Hierbei erkennen die Algorithmen selbstständig Muster und Strukturen in den Datensätzen, ohne dass eine vorherige Kennzeichnung durch Experten erfolgt.^{37,41}

2.7.2. Anwendungsgebiete der KI in der Ophthalmologie

Die Augenheilkunde bietet vielfältige Einsatzmöglichkeiten für Künstliche Intelligenz - von der ersten Diagnosestellung bis zur Therapieüberwachung.^{35,55} Besonders wichtig sind dabei die Früherkennung von Hornhauterkrankungen, Prognosen bei operativen Eingriffen und die individuelle Therapieplanung.^{35,39} Bereits heute zeigen sich erste Erfolge beim Einsatz von KI-Algorithmen, vor allem bei der Diagnose und Überwachung von Netzhauterkrankungen wie der diabetischen Retinopathie und der altersbedingten Makuladegeneration.^{56,57}

Deep Learning-Modelle, die auf OCT-Bilddaten basieren, erkannten früh einzelne Stadien der Netzhauterkrankungen und die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention.^{39,58}

In mehreren Studien haben KI-Systeme bei der Erkennung von Netzhautpathologien vergleichbare oder sogar bessere Ergebnisse als erfahrene Augenärzte erzielt, was ihre Eignung zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung unterstreicht.^{34,59}

Auch können solche Modelle andere Augenerkrankungen, bevor sie zur irreversiblen Blindheit führen wie beispielsweise Glaukome, früh erkennen, indem Muster von Sehnerven analysiert werden, um die Progredienz der Erkrankung auf- und das Sehvermögen zu erhalten.⁵⁷

Im Bereich der DMEK wird KI hauptsächlich als Tool zur Ausrechnung und Vorhersage benötigter postoperativer Behandlung.⁶⁰ Wie schon in der Einleitung erwähnt, ist die Transplantatablösung eine typische Komplikation nach einer DMEK. Diese wird unter anderem mittels Spectral-Domain-OCT (SD-OCT) und oder Time Domain-OCT (TD-OCT) diagnostiziert. Dabei kann auch anhand der OCT-Bildgebung eine Indikation hinsichtlich der Notwendigkeit einer erneuten Luft/Gas Injektion (Rebubbling) gestellt werden.^{21,26}

Vor diesem Hintergrund hat die mit uns kooperierende Forschungsgruppe Hayashi et al. mit der Anwendung Künstlicher Intelligenz (KI) bereits erste Studien zur automatischen Indikation eines Rebubbings durchgeführt. Diese sollen die Wirksamkeit des sogenannten Deep Learnings bei der Beurteilung hinsichtlich der Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer DMEK analysieren.³⁴ Aus OCT-Bildern der Hornhaut wird analysiert, inwiefern eine Transplantatablösung zur Disposition steht und wie essentiell eine Nachbehandlung durch Rebubbling ist.^{34,35} Dafür wurden neun Arten von tiefen neuronalen Netzwerkstrukturen in einer retrospektiven Studie anhand von SD-OCT-Scan Datensätzen trainiert.

Die vorherige Studie umfasste insgesamt 53 Patienten und 992 Bilder von sowohl nach einer DMEK-Operation „rebubblen“ als auch nicht „rebubblen“ Patienten.

Die Vorhersagegenauigkeit des trainierten Algorithmus hinsichtlich der Rebubbling Notwendigkeit lag bei über 95%.³⁴ Weiterhin kann die Anwendung von Künstlicher Intelligenz Therapiekonzepte optimieren, indem Algorithmen individuelle und maßgeschneiderte Therapien empfehlen anhand von individuellen Patientenmerkmalen, wie z.B. genetischer Informationen oder Bildgebungsdaten.⁶¹

Mithilfe von KI können die Patienten identifiziert werden, die am meisten von der Behandlung profitieren würden, und das Therapieprocedere entsprechend angepasst werden.^{60,62}

Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet ist die automatisierte Segmentierung von Augenstrukturen in Bilddaten. Hierbei werden die Aufnahmen in verschiedene Bereiche unterteilt, wodurch charakteristische Muster erkannt und auf andere Fälle übertragen werden können. Besonders bei der OCT-Bildanalyse können KI-Algorithmen die verschiedenen Hornhautschichten sehr genau voneinander abgrenzen.^{37,63,64}

Durch die Integration dieser Technologien in den klinischen Alltag könnten in Zukunft zuverlässigere Vorhersagen möglich und die Arbeitslast von Augenärzten kann signifikant gesenkt werden. Darüber hinaus können die Patienten dadurch noch individueller betreut werden.^{62,65}

2.7.3. KI-basierte Vorhersagemodelle und ihre Validierung

Eine zentrale Rolle in dieser Arbeit spielen die Vorhersagemodelle, die auf den zuvor beschriebenen CNNs basieren. In der Augenheilkunde kommen dabei speziell trainierte Deep Learning-Algorithmen zum Einsatz.⁶⁵ Diese analysieren OCT-Bilder mithilfe von CNNs, um mögliche Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen wie z.B. der DMEK vorherzusagen.^{35,62} Ein besonders wichtiger Aspekt ist hierbei die Erkennung minimalster Veränderungen in der Hornhautstruktur, die selbst für erfahrene Augenärzte schwer zu identifizieren sein können.⁵⁸ Die entwickelten Algorithmen können demnach das Risiko der Transplantatablösung oder die Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer DMEK genau einschätzen.⁴⁰ Das ermöglicht eine individuellere postoperative Versorgung und die frühzeitige Erkennung möglicher Risiken.^{35,62}

Diese Algorithmen werden mittels Kreuzvalidierung überprüft.^{40,66} Damit wird die Zuverlässigkeit und die Übertragbarkeit der Vorhersagemodelle getestet. Dabei überprüft die Kreuzvalidierung insbesondere, inwieweit die chirurgenspezifischen Algorithmen auf andere Operateure übertragbar sind.⁶⁷ Wenn das der Fall ist, kann man von einem robusten und weitgehend universellen Modell sprechen. Das ist für die klinische Praxis besonders wichtig. Denn dort muss unabhängig vom durchführenden Chirurgen die "Qualität und Konsistenz" der Ergebnisse gewährleistet sein.^{40,67}

Die Übertragbarkeit bezieht sich dabei nicht nur auf den Vergleich zwischen verschiedenen Chirurgen. Vielmehr muss der Algorithmus auch anhand neuer, bisher unbekannter Daten korrekte Vorhersagen treffen können. Im Rahmen der Kreuzvalidierung wird deshalb auch überprüft, ob die Algorithmen nicht überangepasst sind und sich zu sehr auf bestimmte Muster spezialisiert haben.⁶² Dies würde dazu führen, dass sie bei neuen Aufgaben versagen. Durch das kontinuierliche, sich wiederholende Training ermöglicht die Kreuzvalidierung eine stetige Verbesserung der Bewertungen klinischer Erscheinungsbilder.^{68,69} Dabei kristallisieren sich auch Hyperparameter heraus, die für weitere Modellversuche wichtig sind.^{62,69}

Die tatsächliche Umsetzung von derartigen Modellen bringt allerdings auch einige Schwierigkeiten mit sich. Entscheidend ist eine große Menge gut annotierter Daten zum Trainieren.³⁷ Weiterhin bedarf es ständiger Validierung der Vorhersagemodelle und Anpassung an neue Daten, sodass sichere und zuverlässige Ergebnisse gewährleistet werden können.^{66,67} Dies ist vor allem deshalb wichtig, um das Vertrauen der Ärzte in KI-gestützte Systeme zu stärken und sicherzustellen, dass die Modelle ihre klinische Relevanz behalten.⁶²

2.8. Ziele und Fragestellungen der Arbeit

Nach ausführlicher Behandlung der Grundlagen der DMEK und der Relevanz Künstlicher Intelligenz für eine DMEK und ihrer Nachbehandlung verfolgt folgende Arbeit das Ziel, den Einsatz von KI in der Augenheilkunde zu untersuchen sowie Prüfung der Validität als auch Analyse der Algorithmen, welche zuvor durch die mit uns kooperierende Forschungsgruppe Hayashi et al. entwickelt worden ist. Diese sollen anhand von OCT-Scan-Datensätzen mit Hilfe einer KI die Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer Descemet Endothelmembran-Keratoplastik (DMEK) vorhersagen können.

Zusätzlich sollen die entwickelten KI-Algorithmen hinsichtlich ihrer Validität und Reliabilität überprüft werden, um festzustellen, ob sie zuverlässige und präzise Vorhersagen liefern können, die für die klinische Entscheidungsfindung nutzbar sind. Aus den Zielen der Arbeit ergeben sich mehrere spezifische Fragestellungen, die im Verlauf der Untersuchung beantwortet werden sollen:

- 1.) Kann ein KI-Algorithmus die Wahrscheinlichkeit eines Rebubbings nach einer DMEK effektiv vorhersagen?
- 2.) Wie valide ist der chirurgenspezifische Algorithmus?
- 3.) Ist dieser auch auf andere Chirurgen übertragbar (Kreuzvalidierung)?
- 4.) Gibt es Unterschiede bei der Verarbeitung von SD- oder SL- OCT Scan Datensätzen durch die Künstlichen Intelligenz (KI) hinsichtlich des trainierten Algorithmus?

5.) Welche Einschränkungen gibt es im aktuellen Modell und wie können sie behoben werden?

Zusammenfassend soll diese Arbeit das Potenzial von KI-Algorithmen zur Optimierung der postoperativen Versorgung nach DMEK bewerten. Durch die Diskussion der oben genannten Fragestellungen soll aufgezeigt werden, wie und in welchem Umfang sich "Künstliche Intelligenz" in der Augenheilkunde für eine verbesserte klinische Entscheidungsfindung und optimierte Behandlungsergebnisse einsetzen lässt.

3. Material und Methoden

Dieser Abschnitt basiert auf einer Studie, die im Rahmen dieser Dissertation in Kooperation mit der Forschungsgruppe Hayashi et al. publiziert wurde:⁴⁰

Hayashi T, Iliasian RM, Matthaei M, Schrittenlocher S, Masumoto H, Tanabe M, Tabuchi H, Siggel R, Bachmann B, Cursiefen C, Siebelmann S. Transferability of an Artificial Intelligence Algorithm Predicting Rebubbleings After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. Cornea. 2023 May 1;42(5):544-548.

3.1. Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive, nicht-randomisierte Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, wie valide und übertragbar KI-Algorithmen bei der Vorhersage von Komplikationen nach einer DMEK sind. Als Grundlage dienten prospektiv erhobene Daten aus der Kölner DMEK-Datenbank.

Diese umfasst Informationen von DMEK-Patienten, die zwischen 2011 und 2016 an der Universitäts-Augenklinik Köln behandelt wurden. Die Studie wurde nach den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität zu Köln genehmigt (Aktenzeichen: 14-373).⁴⁰

Das Ziel war die Entwicklung eines auf maschinellem Lernen basierenden Algorithmus, der anhand von OCT-Bildern die Wahrscheinlichkeit eines Rebubbleings vorhersagen kann.

Insgesamt wurden – wie in Abb. 2 schematisch dargestellt – 400 Patienten in die Studie aufgenommen. Dabei mussten die DMEK-Operationen von zwei erfahrenen Chirurgen (entweder Claus Cursiefen (C.C.) oder Björn Bachmann (B.B.)) durchgeführt worden sein. Ein weiteres wichtiges Einschlusskriterium war, dass die OCT-Aufnahmen, innerhalb von vier Wochen nach der DMEK entstanden und Transplantatdehiszenzen zeigten.⁴⁰

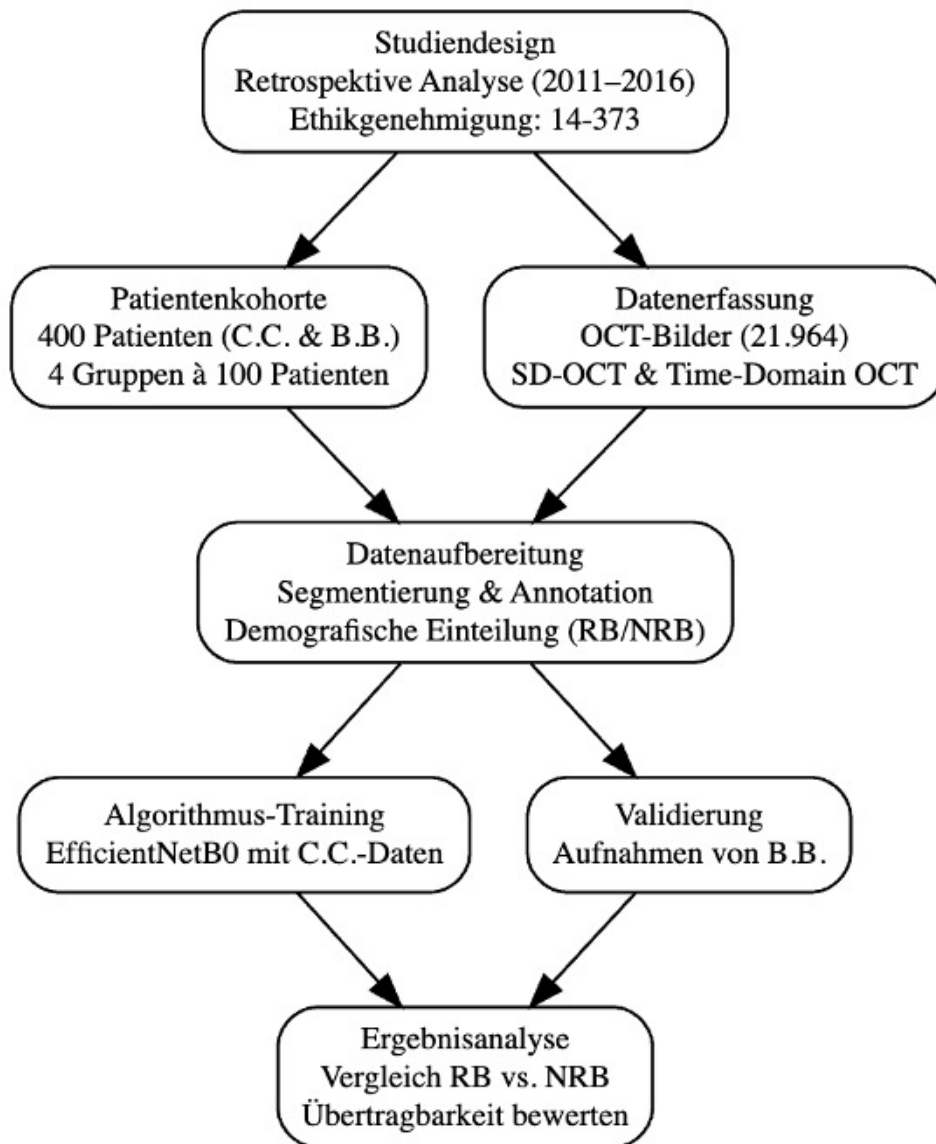


Abbildung 2: Studiendesign als Flussdiagramm

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf ⁴⁰

Die erhobenen Patientendaten wurden systematisch mittels SPSS (Version 26, IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) erfasst und in vier gleich große Gruppen aufgeteilt; jeweils 100 Patienten mit und ohne Reububbling von beiden Operateuren. Die bildgebenden Untersuchungen wurden mit zwei verschiedenen Systemen mittels SD-OCT Volumenscans oder Time-Domain OCT Einzelscans der Firma Heidelberg Engineering (Heidelberg, Deutschland) durchgeführt. Weitere Details zu den verwendeten OCT-Verfahren folgen in Abschnitt 3.1.2.

So sind insgesamt 21.964 korneale OCT- Bilder gesammelt worden, die durch Prof. Takahiko Hayashi hinsichtlich der Notwendigkeit eines Rebubbings analysiert und beurteilt worden sind. Für die Analyse wurden Patienten mit Rebubbling-Bedarf (RB-Gruppe) mit solchen verglichen, die kein Rebubbling benötigten (NRB-Gruppe).

Die Einteilung nach demografischen Merkmalen sollte dabei die Zuverlässigkeit des Algorithmus sicherstellen.^{23,40}

Der KI-Algorithmus, der entwickelt wurde, basiert auf der EfficientNet-Architektur, die sich in der Bildklassifizierung als besonders effizient erwiesen hat.^{40,70} Das Training erfolgte zunächst mit den OCT Bildern eines Operateurs (C.C.). Die Validierung wurde danach auf Basis der Aufnahmen von B.B. durchgeführt. Durch dieses Vorgehen ließ sich die Übertragbarkeit auf andere chirurgische Verfahren bewerten.⁴⁰

3.1.1. Chirurgische Technik

In der untersuchten Kohorte wurden die DMEK-Operationen von zwei erfahrenen Chirurgen (C.C. und B.B.) unter Vollnarkose durchgeführt.⁴⁰ Dabei wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine Triple-DMEK erfolgte. Bei diesem kombinierten Eingriff wurde zunächst eine Phakoemulsifikation mit intraokularer Linsenimplantation (IOL) durchgeführt, die besonders bei älteren Kataraktpatienten indiziert ist, und anschließend die DMEK angeschlossen. Diese Kombination vermied eine zusätzliche Operation und beschleunigte den gesamten Heilungsprozess.^{24,32,40}

Die Operation begann mit der manuellen Präparation des Spendergewebes. Hierbei wurden die Descemet Membran und die Endothelzellen vorsichtig vom Rest der Hornhaut abgetrennt. Das hauchdünne Transplantat rollt sich nach dem Abziehen typischerweise zusammen, wobei das Endothel nach außen zeigt.^{40,46} Mithilfe eines speziellen Injektors wurde das Transplantat dann über einen kleinen Zugang in die Vorderkammer des Empfänger Auges eingebracht. Nach der korrekten Positionierung erfolgte die Fixierung des Transplantats durch eine 20% SF6-Gas-Tamponade an der Rückfläche der Hornhaut (vgl. Abb. 3).^{27,46}

Durch den Einsatz von SF6-Gas anstelle von Luft wird die Tamponadezeit verlängert, wodurch die Chancen auf eine erfolgreiche Transplantatanheftung erhöht werden soll.²⁴

Diese Technik wurde gewählt, da das Ablösen von Transplantaten zu den häufigsten Komplikationen nach DMEK gehört und gegebenenfalls ein erneutes Rebubbling erforderlich macht.^{24,26}

Die Nachsorge nach der Operation umfasst vor allem in den ersten vier Wochen regelmäßige OCT-Untersuchungen. Die position des Transplantates kann präzise kontrolliert werden und

Ablösungen frühzeitig bemerkt werden.²³ Um eine Wundheilung zu gewährleisten erhielten die Patienten topisch Antibiotika und Tränenersatzpräparate.⁴⁰ Bei nachweislich signifikanten Ablösungen des Transplantates in der OCT fand ein Rebubbling statt. Das standardisierte Vorgehen in der Nachsorge bildete den Grundstein für die spätere Analyse der KI-Algorithmen zur Vorhersage, ob ein Rebubbling notwendig ist.⁴⁰

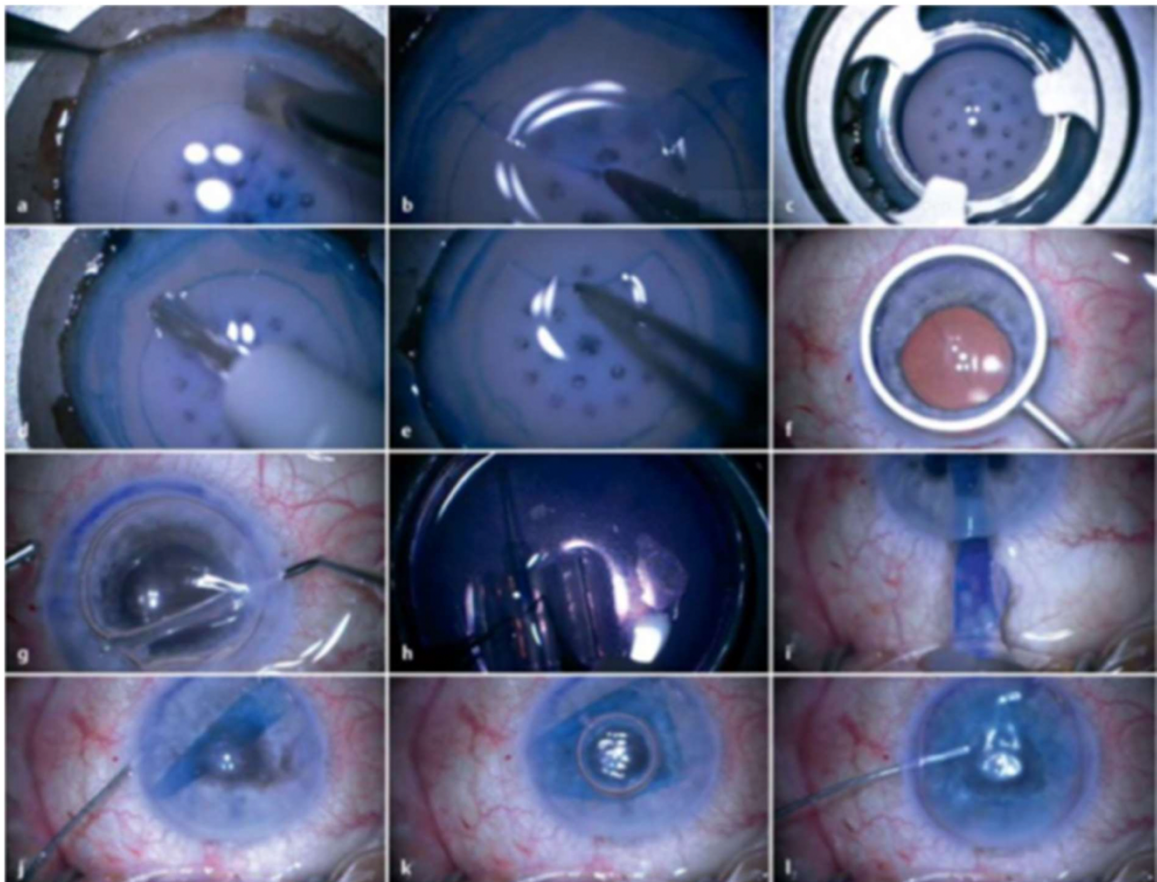


Abb. 3: Schritte der Descemet Membran Endothelkeratoplastik (DMEK)

Quelle: Mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlages, übernommen aus⁴⁶

Die Abbildung beschreibt den Ablauf der Präparation und Transplantation des Spendergewebes während einer DMEK: a) Das Transplantat wird mit der Endotheloberfläche nach unten auf einen Stanzblock gelegt und mit Trypanblau markiert. b) Dann wird die periphere Descemet Membran zirkulär eingeschnitten und vorsichtig zentripetal präpariert. Im nächsten Schritt wie in c) zu sehen wird die Membran ausgestanzt. d) Als nächstes werden zur Orientierung am Rand kleine Markierungen angebracht. e) Das Transplantat wurde vom Spendergewebe vollständig abgelöst.

f), g) Im Auge des Empfängers wird das Endothel markiert und entfernt.

h), i), Die Spenderscheibe (delivering disc), die für die Injektion vorbereitet ist, wird in einen Injektor (zum Beispiel Kataraktshooter) eingelegt und das Transplantat wird als Röllchen in die Vorderkammer des Empfänger Auges eingeführt.

i), j) Die Spenderscheibe wird nach dem Einbringen vorsichtig mit Luft oder SF6-Gas entfaltet und positioniert.

k), l) Abschließend wird das Transplantat durch kontrolliertes Füllen der Vorderkammer mit Luft oder Gas fixiert.^{4,46}

3.1.2. OCT-Bildgebungsverfahren

Für die Analyse zur Vorhersage möglicher Rebubbling-Indikationen erfolgte die Bildgebung durch zwei unterschiedliche OCT-Verfahren (Optische Kohärenztomographie), zum einen der Spectral-Domain OCT (SD-OCT) und zum anderen der Spaltlampen-OCT (SL-OCT).^{40,43} Diese nicht-invasiven Bildgebungssysteme, entwickelt von der Firma Heidelberg Engineering, basieren auf verschiedenen technologischen Ansätzen der OCT-Datenerfassung, wodurch sich ihre Anwendungsschwerpunkte ergänzen.^{25,37} Die elementaren Unterschiede beider OCT-Systeme sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Hierbei zeigen sich deutliche Unterschiede in den Scanparametern, die sich auch in der diagnostischen Leistungsfähigkeit widerspiegeln.^{40,43}

Tabelle 1	Vergleich beider OCT-Systeme hinsichtlich der technischen Eigenschaften und Anwendungsgebiete	
Parameter	SD-OCT (Spectralis)	SL-OCT
Scanlänge	1,9 mm	7mm
Scantiefe	4,5-9 mm	15mm
Besondere Stärken	Sehr genau in der Darstellung zentraler Ablösungen	Umfassenderer Übersicht bei peripheren und großflächigen Ablösungen

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf^{40,43}

Die Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) SD-OCT ermöglichte hierbei Volumenscans mit einer Wellenlänge von 840 nm, wodurch bei einer Scantiefe von 1,9 mm und einer Scanlänge zwischen 4,5 bis 9 mm besonders kleine zentrale Ablösungen dargestellt werden. Die peripheren Regionen werden dabei weniger gut erfasst.^{25,37}

Die SL-OCT hat durch ihre Integration in eine Spaltlampe andere Vorteile. Mit einer Scantiefe von 7 mm und einer Scanlänge von 15 mm ermöglicht dieses System einen deutlich besseren Überblick über mittelgroße und große Ablösungen sowohl in peripheren als auch zentralen Bereichen. Sehr kleine Dehiszenzen sind dabei allerdings weniger gut darstellbar.^{40,43}

Bei den 400 untersuchten Patienten wurden durchschnittlich 53,28 B-Scans durchgeführt, wodurch insgesamt 21.964 OCT-Aufnahmen entstanden sind. Die systematische Analyse dieser Bilddaten identifizierte 310 DG-B-Scans mit Ablösungsmerkmalen sowie 2.376 NDG-B-Scans ohne pathologische Befunde. Die standardisierte Bildgebung erfolgte innerhalb der ersten vier postoperativen Wochen.⁴⁰

Hierbei ermöglichte die Kombination beider OCT-Verfahren eine optimale Beurteilung der Hornhaut, da zentrale Ablösungen mit der hochauflösenden SD-OCT und großflächigere Dehiszenzen mittels SL-OCT dokumentiert werden konnten.^{40,43}

3.1.3. Gruppierung und Datensatzerstellung für Deep Learning

Für die Analyse wurde die Studienpopulation in zwei Hauptgruppen eingeteilt.

Diese Einteilung basierte darauf, ob nach der DMEK ein Rebubbling notwendig wurde.

In der Rebubbling-Gruppe (RB-Gruppe) erfolgte bei den Patienten aufgrund einer ausgeprägten Transplantatablösung eine erneute Gasinjektion wohingegen in der Nicht-Rebubbling-Gruppe (NRB-Gruppe) die vorhandenen Ablösungen so geringgradig waren, dass kein Rebubbling durchgeführt werden musste.

Durch diese Einteilung konnten charakteristische OCT-Bildmerkmale identifiziert werden, die für die Vorhersage einer interventionsbedürftigen Transplantatablösung relevant sein könnten.⁴⁰

Die OCT-Volumenscans wurden innerhalb von vier Wochen nach der DMEK erstellt.

Die Bilddaten wurden standardisiert aufbereitet und von Fachleuten annotiert. Hierbei wurde markiert, ob eine Transplantatablösung vorlag und ob ein Rebubbling durchgeführt wurde.

Diese Annotationen dienten später als Referenz, damit der KI-Algorithmus die relevanten Merkmale für die Vorhersage erlernen konnte.

Weiterhin erfolgte eine Unterteilung nach den behandelnden Chirurgen, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich wird: ⁴⁰

Tabelle 2	Merkmale der Studienpopulation		
Gruppe	Patienten	Geschlecht (w/m)	Alter (Jahre, Spannweite)
C.C. rebubbled	54	24/30	71,7(26-90)
C.C. nicht rebubbled	78	41/37	68,4(48-85)
Gesamt C.C.	132	65/67	
B.B. rebubbled	68	40/28	70,4(17-89)
B.B. nicht rebubbled	100	56/44	66,4(21-89)
Gesamt B.B.	168	96/72	

Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Studienpopulation auf die Operateure (C.C. und B.B.) und die Verteilung der Rebubbling-Status (RB und NRB). Es wird die Anzahl der Patienten sowie je Geschlecht (w/m) das Durchschnittsalter mit Spannweite in Jahren angegeben.

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf ⁴⁰

Chirurg C.C. behandelte insgesamt 132 Patienten, von denen 54 Patienten aufgrund einer ausgeprägten Transplantatablösung ein Rebubbling benötigten und daher der RB-Gruppe zugeordnet wurden. Die restlichen 78 Patienten zeigten eine geringgradige Transplantatablösung, sodass kein Rebubbling indiziert war. Diese wurden folglich der NRB-Gruppe zugeordnet. Chirurg B.B. führte bei 168 Patienten DMEK-Operationen durch.

In dieser Gruppe erfolgte bei 68 Patienten aufgrund einer postoperativen Transplantatablösung ein Rebubbling, sodass sie entsprechend der RB-Gruppe zugeordnet wurden. Bei den verbleibenden 100 Patienten erfolgte wegen der weniger stark ausgeprägten Ablösungen kein Rebubbling und sie wurden dementsprechend der NRB-Gruppe zugeteilt.⁴⁰

Um den Algorithmus zu trainieren wurden die OCT-Bilder der RB-Gruppe von Chirurg C.C. weiter untersucht bzw. eingeteilt. Erfahrene Experten haben die Bilder in zwei Gruppen eingeteilt: In Die Detachment Group (DG) also Bilder mit Ablösungen und Bilder ohne Ablösungen, die Non-Detachment Group (NDG). Es wurden 310 DG-B-Scans mit Ablösungsmerkmalen und 2.376 NDG-B-Scans ohne Ablösungen identifiziert. Für eine gute Datenbasis, wurden aus den 2.376 NDG-B-Scans der RB-Gruppe 155 Bilder zufällig ausgewählt. Bei den 78 NRB-Augen wurden zusätzlich 4.506 NDG-B-Scans erfasst.⁴⁰

Die Bilder von Chirurg Bachmann waren hauptsächlich für die Modellkontrolle. Diese B-Scans wurden nicht von Experten bewertet, sondern nur zur Algorithmus Überprüfung verwendet.⁴⁰

So konnte getestet werden, ob der Algorithmus auch mit einem anderen Operateur zuverlässig funktioniert.^{27,66}

Im Durchschnitt standen 53,28 B-Scans pro Auge zur Verfügung.⁴⁰

So wurde ein Algorithmus erschaffen, der stets zuverlässig anzeigt, ob ein Rebubbling notwendig ist, unabhängig von der Operationstechnik.⁴⁰

3.2. Modellkonstruktion

Für die Entwicklung des Vorhersagemodells wurde als Grundlage ein neuronales Netzwerk auf Basis von EfficientNetB0 verwendet.^{40,70} Diese Architektur hat die besondere Eigenschaft, im Vergleich zu früheren Modellen mit deutlich weniger Parametern auszukommen. Dadurch ist das Netzwerk sehr effizient und auch bei relativ kleinen Datenmengen gut trainierbar.⁷⁰

Eine zusätzliche Eignung, die EfficientNetB0 mitbringt, ist die für Transfer Learning. Vortrainierte Modelle können in der Regel viel einfacher auf spezifische Aufgaben hin optimiert werden, als wenn man gleich mit einem "neuen" Modell also ohne Vorwissen beginnen würde.^{40,45} Die OCT-Bilder wurden vor der Verwendung im Projekt aufbereitet. Die Bildgröße von 1024 x 2048 Pixeln wurde auf 224 x 224 Pixel reduziert.⁴⁰ Die Daten aus den drei Farbkanälen wurden auf einen Wertebereich von 0 bis 1 normalisiert. Die Standardisierung war entscheidend, um für das neuronale Netzwerk ideale Eingabedaten zu generieren.⁴⁰

Die sogenannten Feature Maps stehen im Fokus des Modells, welche für die CNNs von Bedeutung sind.^{66,70} Diese extrahieren die wichtigsten Merkmale aus den OCT-Bildern in unterschiedlichen Verarbeitungsebenen. Während die ersten Schichten grundlegende Strukturen wie Kanten erkennen, erfassen die tieferen Schichten zunehmend kompliziertere Zusammenhänge.^{70,71}

Das KI-Modell basiert auf mehreren spezialisierten Blöcken, die unterschiedliche Optimierungstechniken nutzen.^{40,70}

Die Squeeze-and-Excitation-Optimierung sowie die MBConv-Schichten (Mobile Inverted Bottleneck Convolution) sind hierbei von besonderer Wichtigkeit.^{54,71}

Wie in Abb. 4 schematisch dargestellt umfasst der Algorithmus-Entwicklungsprozess mehrere Schritte; dazu zählen die Vorverarbeitung der Daten (Skalierung, Normalisierung, Reduzierung der Bildgröße), das Training eines Modells mittels spezifizierter Optimierungstechnik, sowie die Prüfung der Resultate.^{40,70} Bei der Squeeze-and-Excitation-Optimierung werden die Feature Maps in zwei Schritten verarbeitet: Im Squeeze-Schritt werden zuerst aus allen Feature Maps die wichtigsten Informationen kompakt zusammengefasst.

Im zweiten Schritt „Excitation“ werden die Informationen ihrer Relevanz nach bewertet, so dass das Modell versteht, welche Features besonders wichtig für die Vorhersage sind.⁵⁴

Dabei ermöglicht die Mobile Inverted Bottleneck Convolution eine besonders effiziente Verarbeitung. Die Anzahl der benötigten Parameter wird auf ein optimales Maß reduziert, damit diese einerseits allgemeingültige Vorhersagen treffen kann, andererseits aber seine Genauigkeit beibehält.^{54,71}

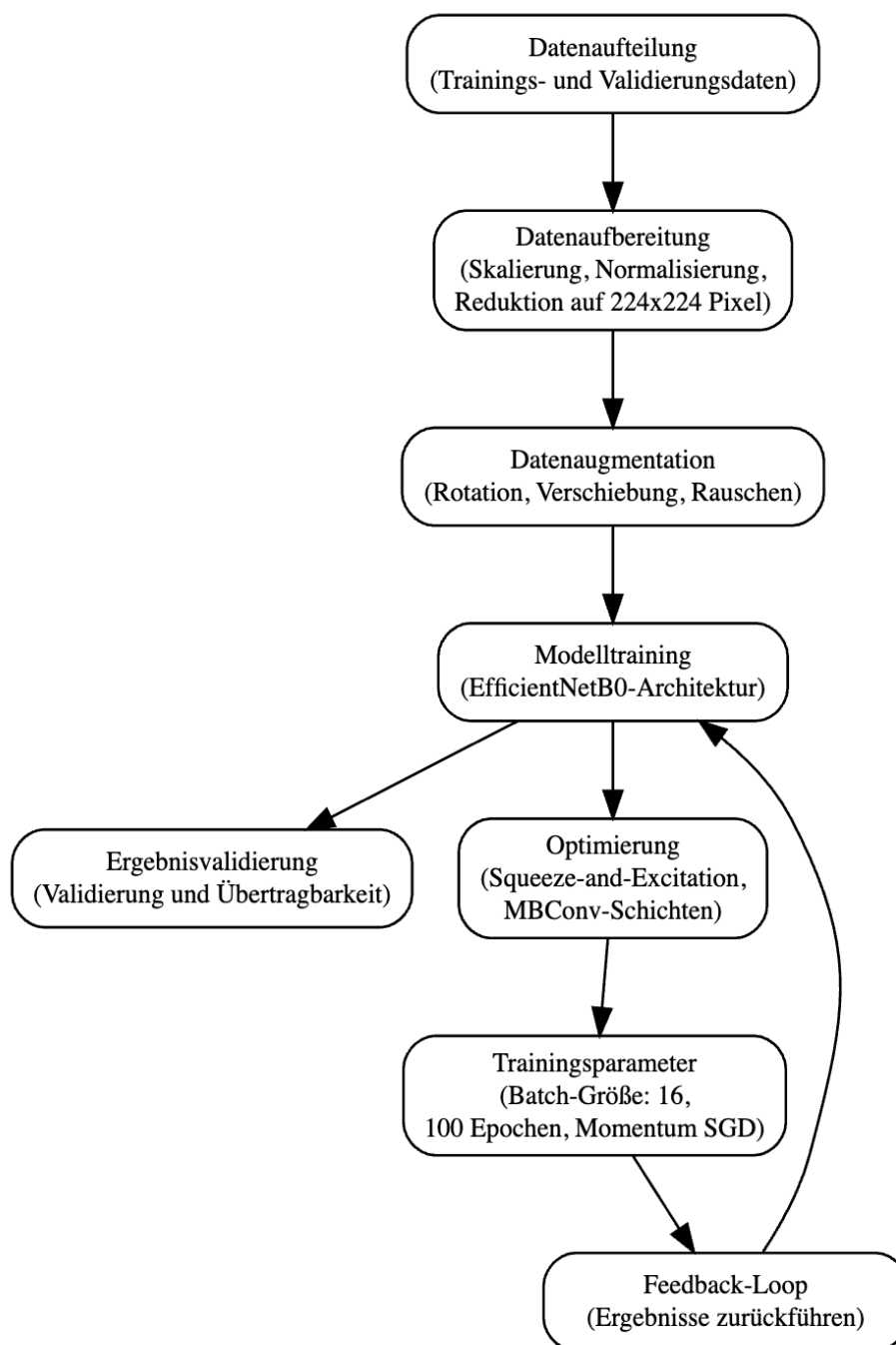


Abbildung. 4: Eigene schematische Darstellung des Entwicklungsprozesses des Algorithmus. Die Grafik zeigt den Entwicklungsprozess des KI-Modells. Beginnend mit der Aufteilung und

der Aufbereitung der Daten, die für das Training und die Validierung des Modells unerlässlich sind. Zusätzlich werden die spezifischen Optimierungstechniken (Squeeze-and-Excitation, MBConv) und Trainingsparameter (Batch-Größe, Epochen) beschrieben. Der iterative Feedback-Prozess wird hervorgehoben, um die Ergebnisse zu validieren und die Übertragbarkeit sicherzustellen.

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf ^{40,70,71}

Eine weitergehende Reduktion der Feature Maps-Daten von OCT-Bildern wurde im letzten Block durch eine umfassende Durchschnittspoolierung durchgeführt, um exakte räumliche Informationen zu eliminieren und die Daten zu komprimieren.⁴⁴ So wird von der im ersten Zuge optimierten Datenmenge weiter mit Durchschnittswerten der optimierten Datenmenge gearbeitet mit dem Ziel, die Anzahl an Parametern noch weiter zu verringern und eine Überanpassung (Overfit) von Algorithmen zu vermeiden, da sie auf einen bestimmten Fall zu sehr spezifiziert wären und kaum Übertragbarkeit aufweisen.^{55,69}

Anschließend wurden sie mithilfe einer vollständig verbundenen Schicht verarbeitet. Damit wurden die CNNs miteinander verknüpft und das Modell konnte Merkmale kombinieren, um eine gut informierte Entscheidung zu treffen.⁴⁰ Der Fully Connected Layer enthält auch eine Batch-Normalisierung zur Standardisierung der zusammengetragenen und komprimierten Daten sowie eine ReLU-Aktivierungsfunktion zur Unterstützung der KI. Durch diese Verfahren wird sichergestellt, dass die KI mit dem, was sie lernt, gut umgeht und "positive Werte behält, und nicht relevante Werte auf 0 bringt."^{33,44}

Um eine Klassifizierung zwischen abgelösten (DG) und nicht abgelösten (NDG) Transplantaten durchzuführen, wurde die Datenmenge, die nach mehreren Prozessen sichtbar und gut lesbar war, bis auf zwei Einheiten reduziert.⁴⁰

Um die Modellergebnisse in eine binäre Entscheidung zu verwandeln, die für den klinischen Einsatz von Bedeutung ist – nämlich ob ein Rebubbling erforderlich ist oder nicht – ist der genannte Prozess notwendig.

Um durch standardisierte Trainingsdaten die Generalisierbarkeit des Modells zu erhöhen, fand eine Datenaugmentierung statt.⁴⁰ Die Bildrotationen, -verschiebungen, -zooms und -spiegelungen sollten systematische Variationen in den Trainingsdaten minimieren.

Außerdem wurde bei jeder Trainingsiteration ein künstliches Rauschen (Gaußsches Rauschen, Salz-und-Pfeffer-Rauschen) hinzugefügt, so dass das Modell gegenüber Bildstörungen unempfindlicher wird.⁴¹ Das Modell durchlief einen sogenannten Trainingsprozess von 100 Epochen, also Durchgängen. Die Daten selbst wurden in kleine Gruppen, Batch genannt,

zerlegt. Jedes Batch enthielt genau 16 Bilder. Um die Parameter des Modells zu optimieren, wurde der Momentum-Stochastische Gradient-Abstieg verwendet.⁷²

Die Lernrate wurde mit einer logarithmischen gleichmäßigen Verteilung von 10^{-4} bis 10^{-22} eingestellt.⁷³ Parallel zum Training erfolgt eine gleichzeitige Prüfung des Modells unter Einbezug der Validierungsdaten.⁴⁰ Hierfür erfolgt eine Berechnung einer Ausgabe, um die Leistungsfähigkeit des Modells beurteilen zu können. In Abhängigkeit der Resultate der Validierung kann ein Modell ausgesucht oder eine weitere Wiederholung desselben durchgeführt werden, bis ein optimales Modell identifiziert werden kann, welches sowohl zuverlässige Trainings- als auch Validierungsergebnisse liefert.^{40,55}

3.2.1. Hyperparameteroptimierung

Hyperparameteroptimierung ist ein wesentlicher Schritt in der Entwicklung von Deep-Learning-Modellen.⁶² Verschiedene Einstellungen des Algorithmus werden angepasst, um die bestmögliche Leistung zu erzielen. Dazu gehört die Wahl der Lernrate, die Anzahl der Schichten und die Größe der Batch-Größe, die für jede Trainingsiteration verwendet wird.^{62,69} Anders als die Parameter, die das Modell im Verlauf des Trainings erlernt, sind Hyperparameter Einstellungen, die vom Entwickler festgelegt werden und den Lernprozess sowie die Struktur des Modells bestimmen.⁶⁹ Dabei umfasste die Hyperparameteroptimierung in der vorliegenden Studie zur Vorhersage der Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer DMEK mehrere wichtige Aspekte, die sorgfältig angepasst wurden, um eine optimale Modellleistung zu erzielen.⁴⁰

Ein wesentlicher Aspekt war die Lernrate, welche die Intensität der Anpassung der Modellparameter bei jeder Iteration des Lernprozesses reguliert.⁷² Eine zu hohe Lernrate birgt das Risiko, dass das Modell das Ziel verfehlt und keine stabile Lösung findet. Eine zu niedrige Lernrate hingegen kann den Lernprozess erheblich verlangsamen. Im Rahmen dieser Studie wurde die Lernrate schrittweise angepasst. Dabei wurde zunächst ein relativ hoher Wert gewählt, der in späteren Trainingsphasen reduziert wurde.⁴⁰

Ein weiterer wichtiger Hyperparameter war die Batch-Größe, die angibt, wie viele Datenbeispiele gleichzeitig in einer Iteration verarbeitet werden.⁴⁴ In dieser Studie wurde eine Batch-Größe von 16 Bildern gewählt, um eine Balance zwischen Rechenaufwand und Stabilität des Gradientenabstiegs zu erreichen.⁷² Kleinere Batch-Größen können zu stabileren Updates der Modellparameter führen, da sie auf einer feineren Abstufung der Daten basieren, während größere Batch-Größen mehr Rechenressourcen erfordern und den Speicherbedarf erhöhen.^{41,55} Auch die Anzahl der Epochen, also der vollständigen Trainingsdurchläufe über den gesamten Datensatz, wurden optimiert. In der vorliegenden Untersuchung wurde das

Modell über 100 Epochen trainiert, was ausreichend war, um eine gute Leistung zu erzielen, ohne dass das Modell in eine Überanpassung (Overfitting) überging.^{42,44}

Ein weiteres Element der Hyperparameteroptimierung war die Wahl der Aktivierungsfunktionen und die Entscheidung über die Anwendung von Regularisierungstechniken.⁴⁰ Im neuronalen Netzwerk wurde die ReLU-Aktivierungsfunktion (Rectified Linear Unit) verwendet, um die nichtlinearen Beziehungen in den Daten zu modellieren, da sie effizient arbeitet und Rechenressourcen spart.³³ Somit wurde auch die Wahrscheinlichkeit reduziert, dass Abstürze während der Iterationen aufgrund zu großer Datenmengen auch von nicht-binären Datensätzen passieren, wodurch das System an Robustheit zunimmt.^{40,67}

Wie in Abb. 5 dargestellt, wurden die Schritte schrittweise modifiziert, um ein optimales Verhältnis zwischen Trainingsleistung, Überanpassung und Rechenaufwand zu erreichen.⁴⁰ Insgesamt diente die Hyperparameteroptimierung dazu, die Trainingsbedingungen des Modells so zu gestalten, dass eine optimale Balance zwischen Trainingsleistung, Vermeidung von Überanpassung und Rechenaufwand erreicht wurde.^{45,70,71} Durch die sorgfältige Auswahl an Hyperparametern gewinnt die Vorhersage der Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer DMEK an Genauigkeit.⁴⁰

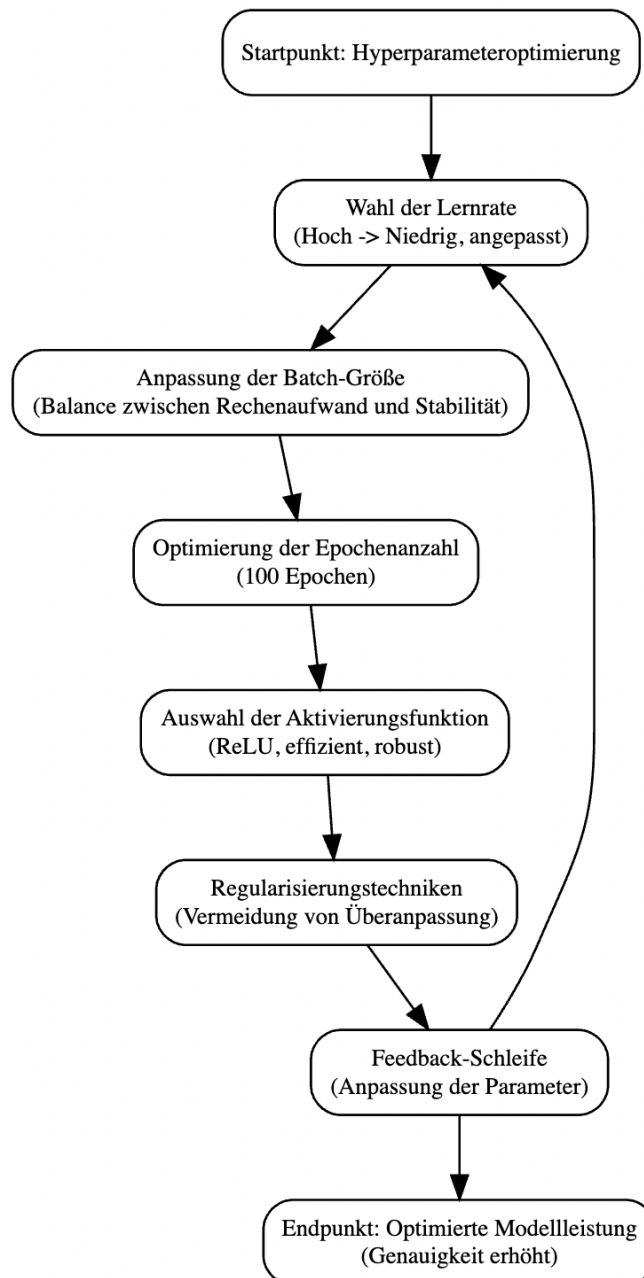


Abbildung 5: Flussdiagramm zur schematischen Darstellung der Hyperparameteroptimierung
Das Diagramm stellt den Hyperparameteroptimierungs-Prozess dar. Insgesamt umfasst die Hyperparameteranpassung unter anderem die Wahl der Lernrate, die Anpassung der Batch-Größe, die Optimierung der Epochenanzahl sowie die Wahl der Aktivierungsfunktionen und der Regularisierungsverfahren. Für eine optimale Modell-Leistung wurden die Parameter durch die Feedback-Schleife laufend angepasst

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf ^{40,70–72}

3.2.2. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit verschiedenen spezialisierten Software-Werkzeugen durchgeführt, wobei bei der Entwicklung des neuronalen Netzwerks Keras eingesetzt wurde, eine benutzerfreundliche Python-TensorFlow API (Application Programming Interface) (Google LLC, Mountain View, USA).^{40,54} Mit Hilfe dieser Software wurde die geeignete Umgebung geschaffen, die es erlaubte, das Modell zu entwickeln, zu trainieren und seine Vorhersagen zu testen.

Die Feinabstimmung der Parameter erfolgt durch die Bibliothek Optuna (Preferred Networks Inc., Tokyo, Japan). Durch das Testen von verschiedenen Einstellungen, hat die Software nun automatisch die beste Einstellung für die bestmögliche Vorhersagen Genauigkeit gefunden.^{40,42}

Die Berechnung wichtiger statistischer Kenngrößen wie die AUC wurde mit der Bibliothek Scikit-learn (INRIA, Paris, Frankreich) durchgeführt.⁴⁰ Anhand dieser Werte wurde verdeutlicht, ob das Modell zwischen abgelösten (DG) und nicht abgelösten Transplantaten (NDG) unterscheiden konnte.⁴⁰

Um die Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu bewerten, wurde das 95-%-Konfidenzintervall nach Hanley und McNeil bestimmt.⁷⁴ Die Intervalle zeigen an, in welchem Bereich der wahre Wert mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit liegt. Diese Intervalle sind für die Bewertung der Modellqualität entscheidend.

Das Clopper-Pearson-Intervall wurde für die präzise Bestimmung von Sensitivität und Spezifität angewandt.⁷⁵ Da diese bewährte Methode besonders vorsichtige Schätzungen liefert, eignet sie sich gut für die Art von Daten in dieser Studie.⁴⁰

Durch den Einsatz verschiedener Datenbanken konnte die Leistungsfähigkeit des Modells statistisch abgesichert werden.^{40,45} Die statistische Analyse liefert somit eine fundierte Basis zur Beurteilung der Modelleistung sowie zur Identifizierung von Bereichen, in denen eine weitere Optimierung des Algorithmus zur Erhöhung der Vorhersagegenauigkeit und klinischen Anwendbarkeit des Modells erforderlich wäre.⁴⁰

4. Ergebnisse

Die vorliegende Studie untersuchte die Leistungsfähigkeit eines KI-gestützten Algorithmus bei der Vorhersage der Rebubbling-Notwendigkeit nach einer DMEK.

Die Evaluation des Modells wurde nun in mehreren Schritten angewendet. Zunächst wurde die grundlegende Vorhersagegenauigkeit mit einer Gesamtbewertung analysiert. Eine umfassende statistische Analyse hat anschließend die Resultate validiert. Im Rahmen der Arbeit wurde besonderer Wert auf die Kreuzvalidierung gelegt, um die Übertragbarkeit auf andere Operateure zu testen.⁴⁰

Durch Deep Learning und die Einbeziehung weiterer OCT-Bilder aus der Datenbank postoperativer DMEK-Behandlungen hat das KI-Modell seine Vorhersagefähigkeit kontinuierlich verbessert. Folglich kann die ärztliche Entscheidungsfindung durch den entwickelten Algorithmus unterstützt werden, ohne das eigenständige klinische Urteil des Arztes zu ersetzen. Das ermöglicht eine angepasster Therapieplanung für die Patienten.⁴⁰

Die folgenden Abschnitte präsentieren zunächst die Ergebnisse der Modellvorhersage und Leistungsbewertung, gefolgt von der statistischen Analyse. Anschließend werden die Resultate der Kreuzvalidierung zwischen verschiedenen Chirurgen sowie die Unterschiede zwischen verschiedenen OCT-Bildgebungsmodalitäten detailliert dargestellt.⁴⁰

4.1. Leistungsbewertung und Modellvorhersage

Die Bewertung der Leistung des trainierten KI-Modells war entscheidend, um die Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Übertragbarkeit der Vorhersagen zu testen.^{40,67} Hierbei lag der Fokus besonders darauf, wie gut das Modell die Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer DMEK vorhersagen kann. Das Ziel war dabei die Analyse der Fähigkeit des Modells, zwischen abgelösten (DG) und nicht abgelösten (NDG) Transplantaten zu unterscheiden.⁴⁰

Der Trainingsdatensatz wurde in mehreren aufeinander aufbauenden Schritten evaluiert. Im ersten Schritt wurde jeder einzelne B-Scan, also ein Querschnittsbild der Hornhaut, durch das trainierte neuronale Netzwerk analysiert. Dabei berechnete das Modell für jeden Scan die Wahrscheinlichkeit einer Zugehörigkeit zur DG-Gruppe, basierend auf den während des Trainings erlernten Mustern.⁴² Ein B-Scan wurde der DG-Gruppe zugeordnet, wenn diese Wahrscheinlichkeit über 0,5 lag.⁴⁰

Im folgenden Schritt wurde der Anteil der als DG klassifizierten Scans für jedes Auge ermittelt. Dadurch war es möglich, zu beurteilen, wie ausgeprägt die Anzeichen für ein interventionsbedürftiges Ereignis waren.⁴⁰

Abschließend erfolgte im dritten Schritt die Einteilung des Auges in RB (Rebubbling notwendig) oder NRB (Rebubbling nicht notwendig). Es wurde ein variabler Schwellenwert für den Prozentsatz der DG-B-Scans festgelegt. Wenn dieser Wert überschritten wurde, dann wurde das Auge der RB-Gruppe zugeordnet. Mit diesem Verfahren war es möglich, eine klare und eindeutige Entscheidung darüber zu treffen, ob eine Intervention erfolgen muss oder nicht.⁴⁰

Um die Effizienz des KI-Modells bei der Differenzierung von RB- und NRB-Augen zu bewerten, ist der Bereich unter der Kurve, die sogenannte AUC (Area Under the Curve), der ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) von Bedeutung. Die ROC-Kurve zeigt die Sensitivität (Wahrscheinlichkeit der korrekten Erkennung von Transplantatablösungen) gegenüber der 1-Spezifität (Wahrscheinlichkeit, dass Transplantatablösungen fälschlicherweise als abgelöst erkannt werden) (s. Abb. 6).^{74,76} Also gibt die Sensitivität an, wie gut der Algorithmus abgelöste Transplantate erkennt, während die Spezifität die Fähigkeit des Modells beschreibt, nicht abgelöste Transplantate korrekt als solche zu klassifizieren. Die AUC gibt dabei an, wie gut das Modell in der Lage ist, zwischen den beiden Klassen zu unterscheiden, wobei ein Wert von 1 eine perfekte Klassifikation und ein Wert von 0,5 eine zufällige Klassifikation bedeutet.^{40,74}

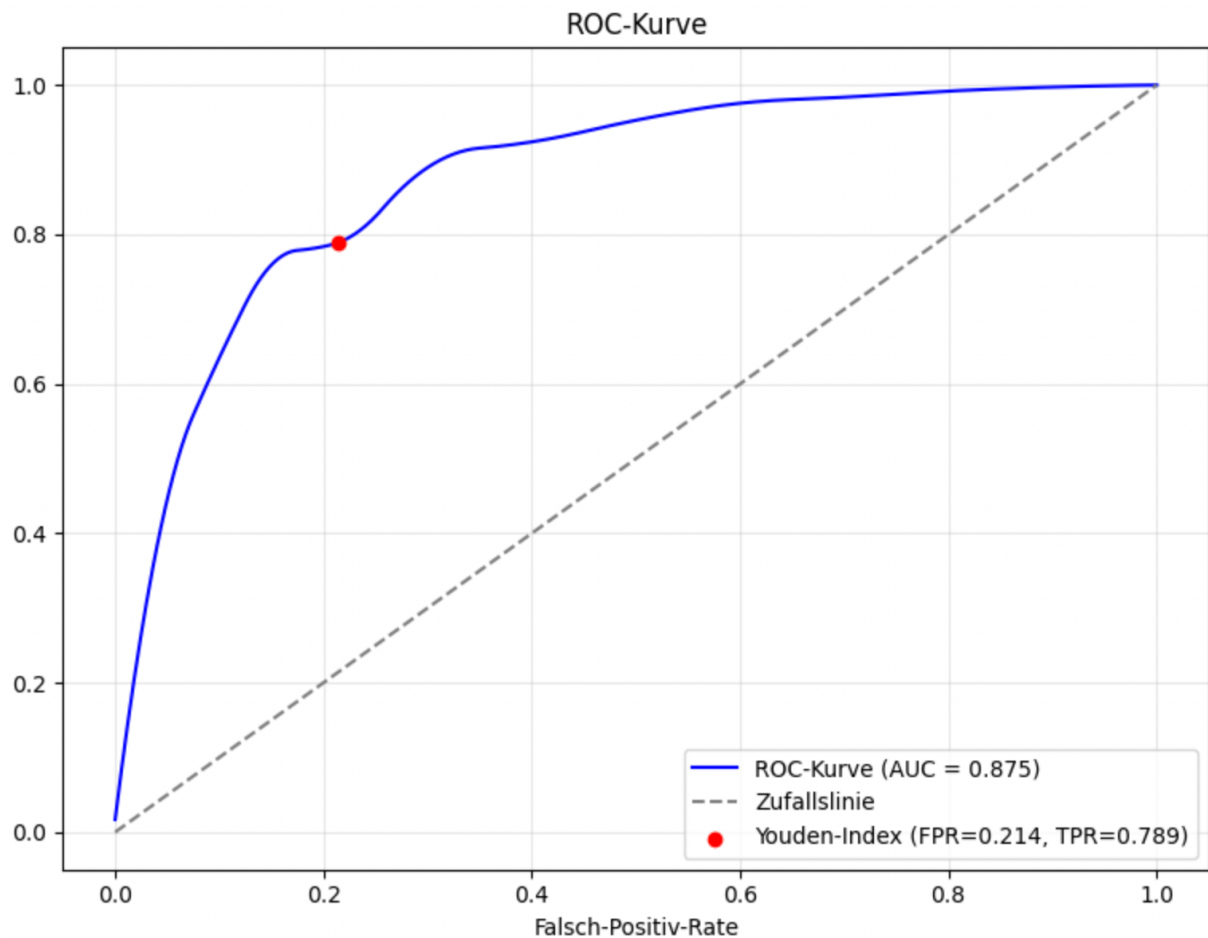


Abbildung 6: ROC-Kurve zur Leistungsbewertung des KI-Modells

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf ⁴⁰

Das trainierte Modell erreichte einen AUC-Wert von 0,875 (95%-Konfidenzintervall: 0,880–0,929). Durch die systematische Variation des Schwellenwertes wurden unterschiedliche Sensitivitäts- und Spezifitäts-Kombinationen ermittelt und in einer ROC-Kurve dargestellt.⁷⁴ Der optimale Schwellenwert (Cut-off) wurde mit 0,214 durch den Youden-Index definiert; dabei erreichte das Modell eine Sensitivität von 78,9% (95%-KI: 67,6%–87,7%) und eine Spezifität von 78,6% (95%-KI: 69,5%–86,1%).^{40,76}

Die Ergebnisse belegen die hohe Effizienz des Modells zur Vorhersage von Rebubbleing nach einer DMEK. Der AUC-Wert von 0,875 zeigt, dass der Algorithmus in fast 90% der Fälle zwischen interventionsbedürftig und nicht interventionsbedürftigen Fällen unterscheiden kann.⁴⁰

Die erreichte Sensitivität von 78,9% lässt darauf schließen, dass etwa vier von fünf erforderlichen Rebubbleings richtig identifiziert werden. Gleichzeitig erkennt das System mit

einer Spezifität 78,6% zuverlässig alle Fälle, die kein Rebubbling erfordern. Dadurch können unnötige Eingriffe vermieden werden.^{40,62}

Die oben genannten Ergebnisse verdeutlichen die Leistung des Modells einerseits notwendige Rebubbings zu erkennen und andererseits unnötige Rebubbings zu vermeiden.

Damit wird die Anwendbarkeit des Algorithmus als Unterstützungstool für ärztliche Entscheidungen im Klinikalltag belegt.⁴⁰

4.2. Ergebnisse der Kreuzvalidierung und Vergleich zwischen Chirurgen

Aus den Ergebnissen dieser Studie wird deutlich, dass das KI-Modell mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Lage ist, zuverlässige Vorhersagen zu treffen, wann Patienten von Chirurg C.C. ein Rebubbling aufgrund einer Transplantatablösung benötigen.⁴⁰

Eine Kreuzvalidierung sollte dabei die Generalisierbarkeit und Robustheit des entwickelten Algorithmus zu weiteren Vorhersagen auch in Bezug auf andere Chirurgen wie B.B. und darüber hinaus bestätigen.^{62,66}

Im Rahmen der Kreuzvalidierung wurde das Modell mehrfach auf unterschiedliche Datensatzaufteilungen trainiert und entsprechend validiert. Hierbei wurde die Leistungsfähigkeit des Algorithmus darauf geprüft, dass nicht nur bereits angegebene Trainingsdaten, sondern auch neue, bisher unbekannte Daten verlässlich vom Modell bearbeitet werden.⁴⁰

Der Algorithmus erreichte während der Kreuzvalidierung mit weiteren Datensätzen einen durchschnittlichen AUC-Wert von 0,875. Nach weiterer Optimierung pendelte sich der AUC-Wert bei einem 95%-Konfidenzintervall zwischen 0,880-0,929 ein.⁴⁰ Je näher der AUC-Wert an 1 ist, desto wahrscheinlicher ist es, dass der Algorithmus voraussagen kann, welches Auge ein Rebubbling benötigt.^{40,62} Der AUC-Wert zeigt demnach eine gute Trennschärfe zur Beurteilung weiteren klinischen Handelns. Durch die konsistenten Ergebnisse über die verschiedenen Validierungsdurchläufe hinweg gewinnt der Algorithmus an Robustheit und Universalität.^{40,68}

Neben dem AUC-Wert stellt auch der optimale Schwellenwert, welcher anhand des Youden-Index zur Maximierung der Summe aus Sensitivität und Spezifität berechnet wurde, ein wichtiges Indiz für die Erkennungsrate von positiven Fällen dar.^{40,76}

Wie in Abbildung 7 dargestellt worden ist, wird ein Fall als positiv eingestuft und ein Rebubbling als erforderlich betrachtet, sobald der Algorithmus bei der Analyse eines B-Scans eine Wahrscheinlichkeit von 0,214 oder höher für eine Transplantatablösung berechnet hätte. Bei Werten unter 0,214 würde hingegen kein Rebubbling indiziert werden.⁴⁰

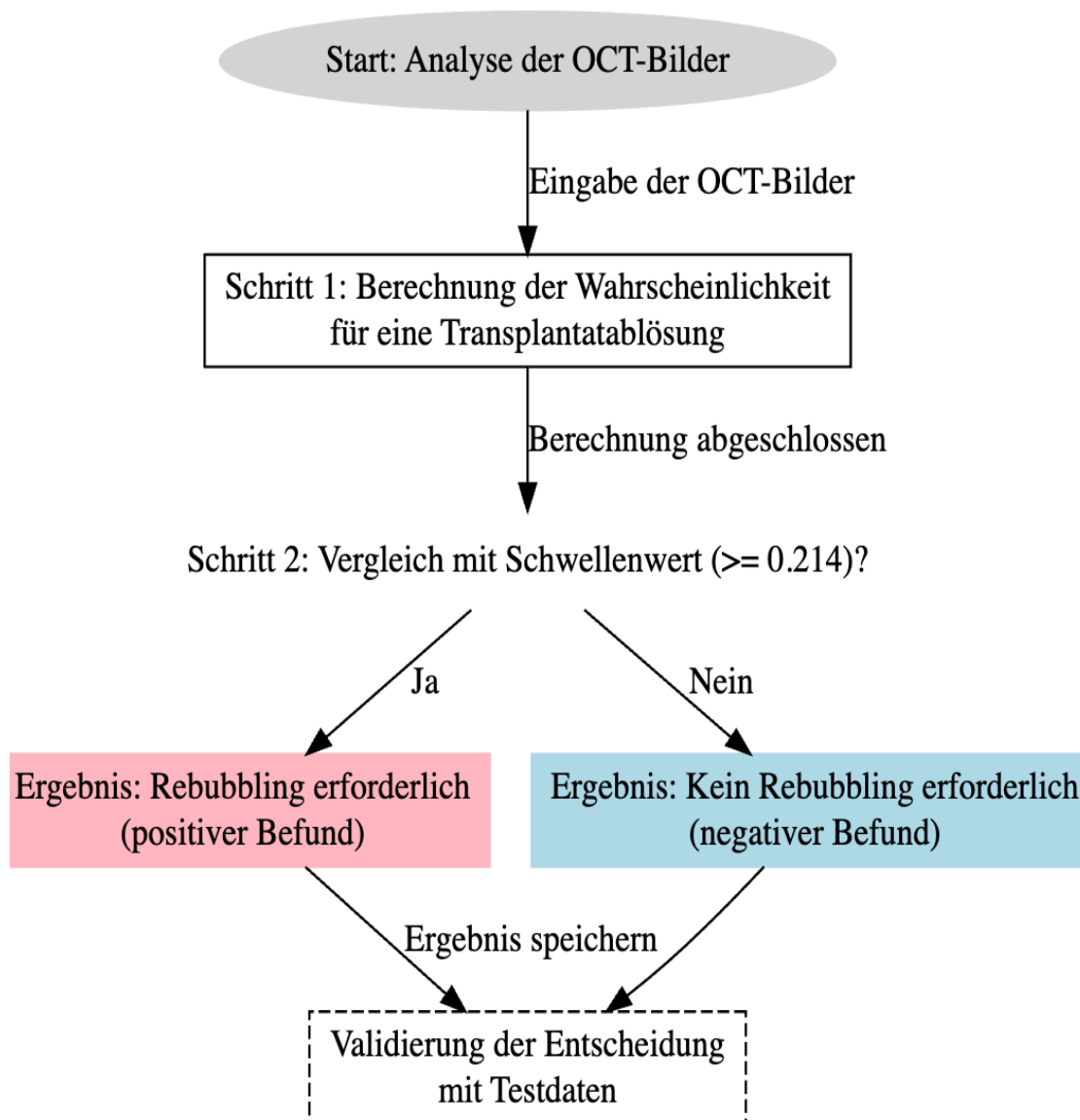


Abbildung 7: Ablaufdiagramm zur Entscheidungsfindung des KI-Algorithmus

Das Diagramm zeigt den Entscheidungsprozess des KI-Algorithmus zur Vorhersage der Notwendigkeit eines Rebubbleings nach einer DMEK. OCT-Bilder werden als Erstes analysiert, um eine Transplantatablösung zu erkennen. Der berechnete Wert wird mit einem Schwellenwert von 0,214, basierend auf dem Youden-Index, verglichen. Falls die Wahrscheinlichkeit diesen Wert überschreitet, wird der Fall als „Rebubbleing notwendig“ klassifiziert. Ansonsten wird das Urteil als „Kein Rebubbleing nötig“ eingeschätzt. Um die Zuverlässigkeit des Algorithmus zu prüfen, werden die finalen Ergebnisse validiert.

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf ⁴⁰

Die Wahrscheinlichkeit für das Erkennen positiver Fälle konnte aufgrund des niedrig gewählten Grenzwertes erhöht werden. Bei einem zu niedrigen Grenzwert würde der Algorithmus an Spezifität verlieren, wodurch eine größere Wahrscheinlichkeit für falsch positive Fälle gegeben wäre.⁷⁷ Der Schwellenwert sollte also ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität haben. Der Youden-Index erlaubt die exakte Bestimmung dieses Schwellenwertes für ein optimales Gleichgewicht.⁷⁶

Weiterhin wurde in dieser Studie neben dem Grenzwert eine Sensitivität von 78,9% (95%-KI: 67,6%–87,7%) festgestellt, wobei 78,9% der tatsächlichen Rebubbling-Fälle korrekt eingeteilt wurden. Die Spezifität betrug dabei 78,6% (95%-KI: 69,5%–86,1%), das bedeutet, dass der Algorithmus in 78,6% der Fälle, in denen kein Rebubbling erforderlich war, dies auch korrekt erkannt hat.⁴⁰ Somit ist die Vorhersage des Algorithmus in etwa 80% der Fälle richtig.

Dadurch bestätigt sich, dass der Algorithmus das Potenzial besitzt, konsistente Vorhersagen zu treffen und in der klinischen Praxis eingesetzt zu werden.^{40,77}

Obwohl keine genau gleichen Werte zu erwarten waren, können leichte Unterschiede bei den Wahrscheinlichkeitswerten zwischen verschiedenen Operateuren mehrere Gründe haben wie z.B. unterschiedliche operative Techniken oder Erfahrungen in der DMEK-Chirurgie.^{27,62} Abgesehen vom Chirurgen selber kann auch der jeweilige Patient Anomalien am Auge aufweisen, welche in einer generellen Studie nicht berücksichtigt werden können, aber über den Erfolg einer DMEK oder eines benötigten post-operativen Rebubbings entscheidend sind.^{22,27} Insgesamt zeigen die Ergebnisse des Vergleichs jedoch, dass der Algorithmus eine gleichbleibend hohe Leistung erbringt, unabhängig von der Quelle der Daten.⁴⁰

Die Kreuzvalidierung zeigt, dass bei beiden Chirurgen eine gute Trennschärfe zwischen den Patienten besteht, die ein Rebubbling benötigen, und denen, die kein Rebubbling benötigen. Die Ergebnisse des Algorithmus konnten erfolgreich von Chirurg C.C. auf Chirurg B.B. übertragen werden, wodurch die Validität des chirurgenspezifischen Algorithmus unabhängig vom behandelnden Chirurgen bestätigt wird.⁴⁰

4.3. Analyse der Unterschiede zwischen SD-OCT und SL-OCT Datensätzen

In dieser Studie wurden sowohl Spectral-Domain OCT als auch die Spaltlampe-OCT verwendet. Der Algorithmus wurde sowohl mit SD-OCT-Daten als auch mit SL-OCT-Daten getestet. Die AUC des Algorithmus für SD-OCT-Daten betrug 0,888 (95%-KI: 0,872-0,904) und für SL-OCT-Daten 0,846 (95%-KI: 0,828-0,864) (s. Abb. 8).

Obwohl die Genauigkeit bei SD-OCT-Daten etwas höher ist weisen die zuvor genannten Werte auf eine hohe diagnostische Genauigkeit des Algorithmus bei beiden Bildgebungsverfahren hin.⁴⁰

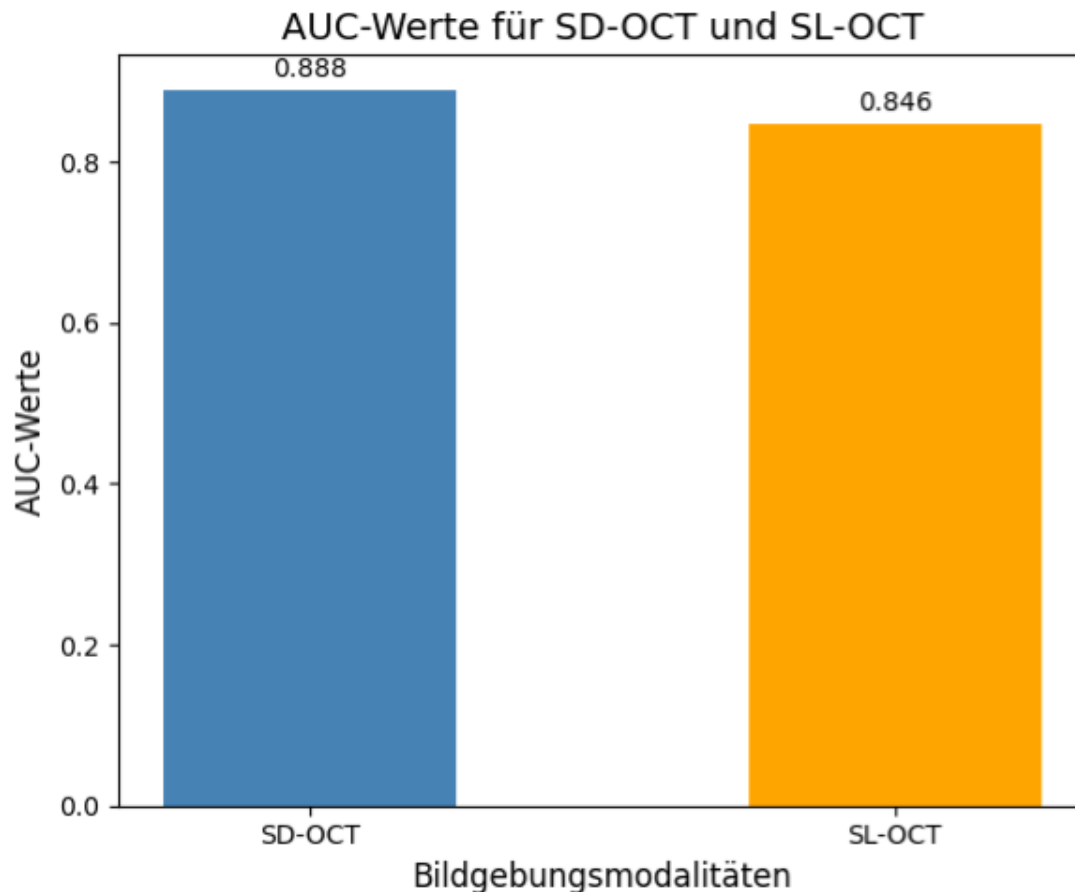


Abb. 8: Balkendiagramm zum Vergleich der AUC-Werte für SD-OCT und SL-OCT

Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf ⁴⁰

Eine genauere Untersuchung der Klassifikationsleistung ergab, dass die Sensitivität der SD-OCT-Daten bei 82 % (95%-KI: 75,4%-88,6%) und die Sensitivität der SL-OCT-Daten bei 76 % (95%-KI: 68,9%-83,1%) lag. Die Spezifität war bei beiden Methoden jedoch vergleichbar, 79 % (95 %-KI: 71,8 %-86,2 %) für SD-OCT und 77 % (95 %-KI: 69,5 %-84,5 %) für SL-OCT (vgl. Abb. 9).⁴⁰ Der Algorithmus kann also sowohl auf SD-OCT als auch auf SL-OCT angewendet werden.

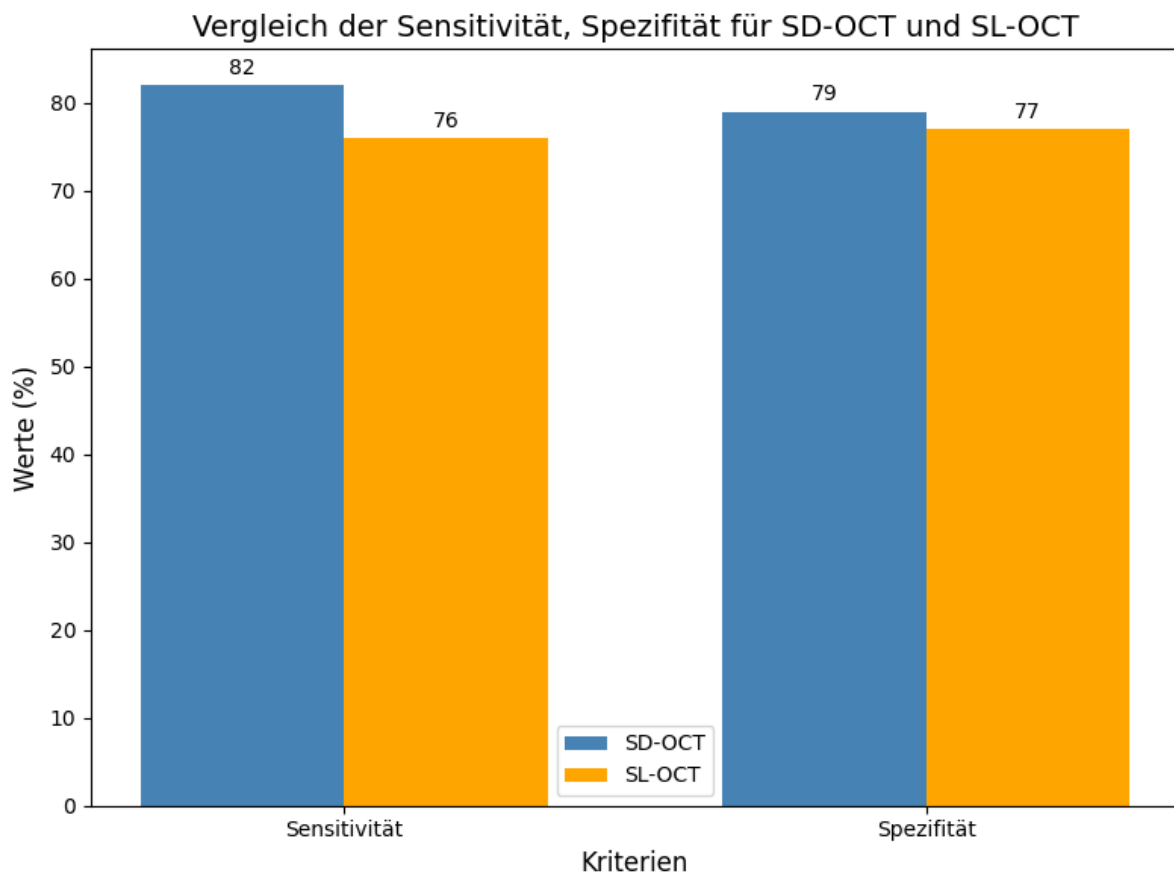


Abb. 9 Balkendiagramm zum Vergleich der Sensitivität und Spezifität für SD-OCT und SL-OCT
 Quelle: Eigene Darstellung basierend auf ⁴⁰

Der Algorithmus hat gezeigt, dass er mit beiden Bildgebungsverfahren die Fälle ohne Transplantatablösung zuverlässig klassifiziert und damit eine konstante Leistung über beide Bildgebungsmodalitäten zeigt.^{25,40}

Das verdeutlicht die Unabhängigkeit des Algorithmus bei der Vermeidung unnötiger Interventionen. Mit einer Sensitivität von 76% bei SL-OCT-Daten scheint der Algorithmus prinzipiell für den klinischen Einsatz in der täglichen Routine geeignet zu sein.^{40,62} Insbesondere die Übertragbarkeit zwischen den OCT-Modalitäten würde sich für eine praktische Umsetzung als sehr relevant erweisen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass die minimalen Abweichungen in den Vorhersagegenauigkeiten zwischen SD-OCT und SL-OCT die klinische Anwendbarkeit des Systems nicht beeinflussen und der Algorithmus unabhängig von den Bildgebungsverfahren zuverlässig ist.⁴⁰

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte ein KI-basiertes Modell für die DMEK-Nachsorge entwickelt und evaluiert werden. Dabei wurde der Algorithmus auf seine Vorhersagegenauigkeit, seine Anpassbarkeit zwischen Chirurgen und seine Einsatzfähigkeit für verschiedene OCT-Methoden geprüft.⁴⁰

Das hier entwickelte Modell lieferte vielversprechende Ergebnisse bei der Vorhersage notwendiger Rebubbings zeigte jedoch gleichzeitig zahlreiche Stärken und Schwächen auf. Besonders die erfolgreiche Kreuzvalidierung zwischen zwei erfahrenen Chirurgen unterstreicht das Potenzial für eine standardisierte Entscheidungsunterstützung.⁴⁰ Gleichzeitig zeigten sich Unterschiede in der Vorhersagegenauigkeit zwischen verschiedenen OCT-Modalitäten, die bei der klinischen Implementation berücksichtigt werden müssen.^{40,43}

Im Folgenden werden die Resultate diskutiert, wobei insbesondere die klinische Relevanz sowie das Potential zur Unterstützung unerfahrener DMEK-Chirurgen diskutiert werden. Zusätzlich wird auch erörtert, inwiefern mit Hilfe des Algorithmus eine Standardisierung der postoperativen Nachsorge möglich ist.^{34,62}

5.1. Bewertung der Ergebnisse

Eine zentrale Fragestellung dieser Arbeit war die Übertragbarkeit des entwickelten Algorithmus zwischen verschiedenen Chirurgen. Basierend auf den operativen Ergebnissen und postoperativen OCT-Aufnahmen von Patienten, die von Chirurg C.C. behandelt wurden, konnte ein KI-Modell entwickelt werden, das zuverlässige Vorhersagen für die Notwendigkeit eines Rebubbings ermöglicht. Die Kreuzvalidierung mit einem zweiten Chirurgen (B.B.) hat dabei gezeigt, dass der Algorithmus auch auf andere Operateure übertragbar ist.⁴⁰

Der Algorithmus zeigt eine sehr gute Vorhersagefähigkeit mit einem durchschnittlichen AUC-Wert von 0,875. Mit einer erreichten Sensitivität von 78,9% und eine Spezifität von 78,6% wird verdeutlicht, dass der Algorithmus in etwa vier von fünf Fällen korrekt voraussagen konnte, ob ein Rebubbling nötig war oder nicht. Diese Resultate zeigen, dass das System in der Lage ist, unnötige Rebubbings zu verhindern und notwendige Interventionen rechtzeitig zu erfassen.⁴⁰

Jedoch ist an dieser Stelle kritisch anzumerken, dass beide Chirurgen an der gleichen Universitätsklinik arbeiten und möglicherweise gleich ausgebildet wurden. Das vergleichsweise gute Ergebnis bei der Kreuzvalidierung kann durch standardisierte Operationsverfahren sowie durch einheitliche Nachsorgeprotokolle der Klinik beeinflusst

worden sein.⁴⁰ Um die tatsächliche Übertragbarkeit des Algorithmus umfassend zu validieren, sind weitere Studien an verschiedenen Zentren mit Chirurgen mit verschiedenen Ausbildungshintergründen erforderlich.^{40,60,68}

In Bezug auf die verschiedenen Bildgebungsmodalitäten zeigen die Resultate interessante Unterschiede: Bei den anterioren Segmentdaten wiesen die SL-OCT-Daten eine AUC von 0,846 auf, was weniger gut war als die AUC von 0,888 der SD-OCT-Daten.⁴⁰ Dieser Unterschied sieht auf den ersten Blick signifikant aus, jedoch zeigten differenzierte Analysen komplementäre Stärken beider Verfahren.^{31, 40} Die SD-OCT ermöglichte genaue Abbildung kleiner zentraler Ablösungen. Die SL-OCT hat sich bei der Beurteilung peripherer Transplantatdehiszenzen als vorteilhaft bewiesen.^{40,43}

Die bildgebenden Verfahren hatten also komplementäre Eigenschaften. Dies zeigte sich auch in den statistischen Kennwerten. Die SD-OCT hatte eine Sensitivität von 82% (95%-KI: 75,4%-88,6%), die SL-OCT eine Sensitivität von 76% (95%-KI: 68,9%-83,1%). Die Spezifität blieb dabei für beide Verfahren auf einem vergleichbaren Niveau mit 79 % für SD-OCT (95 %-KI: 71,8 %-86,2 %) und 77 % für SL-OCT (95 %-KI: 69,5 %-84,5 %).⁴⁰

Somit verdeutlichen diese Ergebnisse, dass der Algorithmus mit beiden Bildgebungsmodalitäten zuverlässige Vorhersagen treffen kann.^{40,43}

Für eine optimale klinische Anwendung wäre daher eine Kombination beider Verfahren zu erwägen, da sie unterschiedliche Aspekte der der Transplantatanheftung bzw. -Ablösung besonders gut darstellen können. Die SD-OCT würde sich dabei vor allem für die Beurteilung kleiner zentraler Ablösungen eignen, während die SL-OCT ihre Stärken bei der Evaluation großflächiger peripherer Dehiszenzen hat.^{40,58}

Die erreichten Ergebnisse zeigen somit das Potenzial der KI-gestützten Analyse in der DMEK-Nachsorge, wobei die hohe Übertragbarkeit zwischen verschiedenen Chirurgen und die Anwendbarkeit mit unterschiedlichen OCT-Modalitäten besonders hervorzuheben sind.^{40,62} Individuelle Patientencharakteristika und anatomische Besonderheiten müssen dabei weiterhin berücksichtigt werden, da diese von der KI möglicherweise noch nicht ausreichend erfasst werden können.^{22,27,40}

Die Resultate verdeutlichen dennoch, dass der Algorithmus insbesondere für unerfahrenere Chirurgen eine große Hilfe bei der Indikation zum Rebubbling sein kann.⁴⁰

5.2. Limitationen

Die Studie weist trotz der guten Resultate wichtige Limitationen auf. Der Single-Center-Charakter der Studie stellt eine wichtige Einschränkung dar. Alle Daten stammen von einer einzigen Universitätsklinik.^{40,78} Ob die Ergebnisse sich auch auf andere Zentren, die unter Umständen andere Behandlungsstandards haben, übertragen lassen, ist fraglich.

Dabei besteht die Limitation darin, dass beide bewerteten Chirurgen ihre Eingriffe in derselben Klinik durchführten und wahrscheinlich eine vergleichbare operative Ausbildung durchlaufen haben. Deshalb ist es naheliegend, dass auch die Ergebnisse beider Chirurgen eine gewisse Homogenität aufweisen, und zwar nicht nur in der Auswahl der Beurteilungskriterien für die Bildgebung, sondern auch in der operativen Durchführung selbst. Dies könnte die guten Ergebnisse der Kreuzvalidierung beeinflusst haben.^{6,27}

Hinsichtlich der technischen Aspekte verwendeten die Forscher in dieser Studie nur ein OCT-Gerät eines einzelnen Herstellers. Die Übertragbarkeit auf OCT-Geräte anderer Hersteller würde dadurch noch nicht untersucht.⁴⁰ Zusätzlich basiert der entwickelte Algorithmus ausschließlich auf der Analyse von Bildmaterial. Andere klinisch relevante Parameter wie Visus, Hornhautödem, Spender- und Empfängeralter oder Vorderkammertiefe wurden nicht berücksichtigt.⁴⁰ Die Einbeziehung dieser zusätzlichen Parameter könnte die Vorhersagegenauigkeit des Modells möglicherweise noch weiter verbessern.⁶¹

Der retrospektive Charakter der Studie stellt eine weitere Limitation dar. Die Patienten stammen aus der frühen Phase der DMEK-Chirurgie beider Operateure. Wie Schrittenlocher et al. gezeigt haben, sinkt die Rate an Rebubbleings auch bei erfahrenen Hornhautchirurgen mit zunehmender Erfahrung deutlich.^{27,40}

Um die tatsächliche Übertragbarkeit des Algorithmus umfassend zu validieren, wären multizentrische Studien mit mehr Chirurgen unterschiedlichen Erfahrungsgrades notwendig.^{40,62}

5.3. Vergleich bisheriger Studien

In den letzten Jahren hat die Bedeutung von KI in der Ophthalmologie deutlich zugenommen.^{60,63} Dabei haben bereits verschiedene Forschungsgruppen das Potenzial der KI in der DMEK-Nachsorge untersucht. So stellte die Arbeitsgruppe von Treder et al. einen auf CNN basierenden Algorithmus zur automatischen Erkennung von Transplantatablösungen vor, welcher in der Pilotstudie eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 86%

erreichte.³⁵ Diese Werte liegen höher als die in unserer Studie erzielten Werte von 78,9% für die Sensitivität und von 78,6% für die Spezifität.⁴⁰

Hierbei muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass die Pilotstudie mit einer deutlich kleineren Datenbasis arbeitete und zudem keine Kreuzvalidierungen zwischen den Chirurgen durchführte.

Eine Analyse mit einem größeren Datensatz wie in unserer Studie mit über 21.000 analysierten OCT-Aufnahmen könnte eine verlässliche Basis zum Trainieren des o.g. Algorithmus bieten, selbst dann, wenn die Gesamtanzahl an Daten aus nur einer einzigen Klinik stammt.⁴⁰

Nach einer Meta-Analyse von Singh et al. können die Rebubbling-Raten zwischen den Zentren erheblich variieren.³⁶ Dies verdeutlicht, die Notwendigkeit für Entscheidungshilfen, die dem Arzt Therapieempfehlungen geben - unabhängig von seiner subjektiven Einschätzung und Erfahrung.⁵⁸ Unser KI-gestützter Ansatz könnte hier einen wichtigen Beitrag leisten, da er eine systematische, objektive und reproduzierbare Analyse der OCT-Aufnahmen ermöglicht. Jedoch erfolgte die bisherige Validierung nur zwischen zwei Chirurgen aus derselben Klinik, was eine wichtige Limitation darstellt.⁴⁰

Multizentrische Studien mit Chirurgen verschiedener Erfahrungsstufen sind für die weitere Entwicklung und klinische Umsetzung erforderlich.^{40,62} Um die Robustheit und Übertragbarkeit des Systems umfassend zu validieren, sollten auch andere OCT-Geräte und Operationsverfahren betrachtet werden.^{40,66}

5.4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der entwickelte KI-basierte Algorithmus zuverlässige Vorhersagen zur Notwendigkeit eines Rebubbings nach einer DMEK treffen kann.⁴⁰

Mit einem AUC-Wert von 0,875, einer Sensitivität von 78,9 % sowie einer Spezifität von 78,6 % könnte der Algorithmus Ärzte bei der Entscheidungsfindung unterstützen.⁴⁰

Vor allem die Übertragbarkeit also die Kreuzvalidierung zwischen den zwei erfahrenen DMEK-Chirurgen C.C. und B.B. stellt ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit dar.

Obwohl beide Operateure an derselben Klinik tätig sind, zeigen die erreichten Werte die chirurgenübergreifende Anwendbarkeit des Algorithmus.⁴⁰

Um den Algorithmus aber umfassend zu validieren sollten weitere Studien mit Chirurgen aus verschiedenen Zentren erfolgen.⁴⁰

Der entwickelte Algorithmus könnte vor allem für weniger erfahrene DMEK-Chirurgen als wertvolle Orientierungshilfe bei der Indikationsstellung zum Rebubbling dienen oder als Grundlage für die eine leitlinienbasierte Therapieempfehlung dienen.⁴⁰

Durch die systematische Analyse der OCT-Aufnahmen ermöglicht das System eine objektivere Entscheidungsfindung und könnte damit unnötige Interventionen vermeiden helfen. Die Kombination aus SD-OCT und SL-OCT ermöglicht dabei eine umfassende Beurteilung zentraler als auch peripherer Transplantatablösungen.^{40,43}

Der Single-Center-Charakter der Studie und die begrenzte Anzahl an Operateuren stellen wichtige Limitationen dar.⁴⁰ Multizentrische Studien mit einer größeren Anzahl an Chirurgen unterschiedlicher Erfahrungsstufen könnten die Robustheit und klinische Anwendbarkeit des Systems weiter validieren.^{12, 20}

Der Algorithmus sollte zudem unter Verwendung verschiedenster OCT-Geräte und Operationsmethoden getestet werden.^{31, 40}

Durch die Resultate der Arbeit wird betont, dass KI-gestützte Systeme in der DMEK-Nachsorge die klinische Entscheidungsfindung unterstützen können. Dabei soll der Algorithmus nicht die Urteilsentscheidung des Arztes treffen, sondern objektiv unterstützen und zur Standardisierung der Nachsorge beitragen.^{40,62}

6. Literaturverzeichnis

- 1 Finger R. Globale Blindheit – Dimensionen und Perspektiven – Zukünftige Herausforderungen für internationale Ophthalmologie. *Flugmed · Tropenmedizin · Reisemedizin - FTR* 2011; **18**: 188–190.
- 2 Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012; **96**: 614–618.
- 3 Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001; **79**: 214–221.
- 4 Cursiefen C, Kruse FE. [DMEK: Descemet membrane endothelial keratoplasty]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2010; **107**: 370–376.
- 5 Cursiefen C, Küchle M, Naumann GO. Changing indications for penetrating keratoplasty: histopathology of 1,250 corneal buttons. *Cornea* 1998; **17**: 468–470.
- 6 Kruse FE, Schrehardt US, Tourtas T. Optimizing outcomes with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; **25**: 325–334.
- 7 Bachmann BO, Pogorelov P, Kruse FE, Cursiefen C. [Patient satisfaction after posterior lamellar keratoplasty (DSAEK)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; **225**: 577–581.
- 8 Farah CJ, Fries FN, Latta L, Käsmann-Kellner B, Seitz B. An attempt to optimize the outcome of penetrating keratoplasty in congenital aniridia-associated keratopathy (AAK). *Int Ophthalmol* 2021; **41**: 4091–4098.
- 9 Xie L, Dong X, Shi W. Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2001; **85**: 1070–1074.
- 10 Luengo-Gimeno F, Tan DT, Mehta JS. Evolution of deep anterior lamellar keratoplasty (DALK). *Ocul Surf* 2011; **9**: 98–110.
- 11 Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2002; **28**: 398–403.
- 12 Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty a report by the american academy of ophthalmology. *Ophthalmology* 2011; **118**: 209–218.
- 13 Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006; **25**: 886–889.
- 14 Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: advanced triple procedure. *Am J Ophthalmol* 2012; **154**: 47-55.e2.
- 15 Price MO, Price FW. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology* 2006; **113**: 1936–1942.
- 16 Droutsas K, Ham L, Dapena I, Geerling G, Oellerich S, Melles G. [Visual acuity following Descemet-membrane endothelial keratoplasty (DMEK): first 100 cases operated on for Fuchs endothelial dystrophy]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2010; **227**: 467–477.

- 17 Price MO, Giebel AW, Fairchild KM, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology* 2009; **116**: 2361–2368.
- 18 Cursiefen C. Descemet membrane endothelial keratoplasty: the taming of the shrew. *JAMA Ophthalmol* 2013; **131**: 88–89.
- 19 Guerra FP, Anshu A, Price MO, Giebel AW, Price FW. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology* 2011; **118**: 2368–2373.
- 20 Balachandran C, Ham L, Verschoor CA, Ong TS, van der Wees J, Melles GRJ. Spontaneous corneal clearance despite graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2009; **148**: 227-234.e1.
- 21 Dirisamer M, van Dijk K, Dapena I, Ham L, Oganer O, Frank LE *u. a.* Prevention and management of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 2012; **130**: 280–291.
- 22 Leon P, Parekh M, Nahum Y, Mimouni M, Giannaccare G, Sapigni L *u. a.* Factors Associated With Early Graft Detachment in Primary Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2018; **187**: 117–124.
- 23 Siebelmann S, Kolb K, Scholz P, Matthaei M, Franklin J, Händel A *u. a.* The Cologne rebubbling study: a reappraisal of 624 rebubbings after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2021; **105**: 1082–1086.
- 24 Schaub F, Enders P, Snijders K, Schrittenlocher S, Siebelmann S, Heindl LM *u. a.* One-year outcome after Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) comparing sulfur hexafluoride (SF6) 20% versus 100% air for anterior chamber tamponade. *Br J Ophthalmol* 2017; **101**: 902–908.
- 25 Steven P, Le Blanc C, Velten K, Lankenau E, Krug M, Oelckers S *u. a.* Optimizing descemet membrane endothelial keratoplasty using intraoperative optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol* 2013; **131**: 1135–1142.
- 26 Siebelmann S, Lopez Ramos S, Scholz P, Matthaei M, Schrittenlocher S, Heindl LM *u. a.* Graft Detachment Pattern After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Comparing Air Versus 20% SF6 Tamponade. *Cornea* 2018; **37**: 834–839.
- 27 Schrittenlocher S, Schaub F, Hos D, Siebelmann S, Cursiefen C, Bachmann B. Evolution of Consecutive Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Outcomes Throughout a 5-Year Period Performed by Two Experienced Surgeons. *Am J Ophthalmol* 2018; **190**: 171–178.
- 28 Feng MT, Price MO, Miller JM, Price FW. Air reinjection and endothelial cell density in Descemet membrane endothelial keratoplasty: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2014; **40**: 1116–1121.
- 29 Rodríguez-Calvo-de-Mora M, Quilendrino R, Ham L, Liarakos VS, van Dijk K, Baydoun L *u. a.* Clinical outcome of 500 consecutive cases undergoing Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2015; **122**: 464–470.
- 30 Sun P, Shen L, Li Y-B, Du L-Q, Wu X-Y. Long-term observation after transplantation of cultured human corneal endothelial cells for corneal endothelial dysfunction. *Stem Cell Res Ther* 2022; **13**: 228.

- 31 Oh JY, Lee RH, Yu JM, Ko JH, Lee HJ, Ko AY *u. a.* Intravenous mesenchymal stem cells prevented rejection of allogeneic corneal transplants by aborting the early inflammatory response. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther* 2012; **20**: 2143–2152.
- 32 Schrittenlocher S, Bachmann B, Cursiefen C. Impact of donor tissue diameter on postoperative central endothelial cell density in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2019; **97**: e618–e622.
- 33 Nair V, Hinton GE. Rectified Linear Units Improve Restricted Boltzmann Machines. 2010<https://www.semanticscholar.org/paper/Rectified-Linear-Units-Improve-Restricted-Boltzmann-Nair-Hinton/a538b05ebb01a40323997629e171c91aa28b8e2f> (letzter Zugriff 7. Dez 2024).
- 34 Hayashi T, Tabuchi H, Masumoto H, Morita S, Oyakawa I, Inoda S *u. a.* A Deep Learning Approach in Rebubbling After Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2020; **46**: 121–126.
- 35 Treder M, Lauermann JL, Alnawaiseh M, Eter N. Using Deep Learning in Automated Detection of Graft Detachment in Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: A Pilot Study. *Cornea* 2019; **38**: 157–161.
- 36 Singh A, Zarei-Ghanavati M, Avadhanam V, Liu C. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty Versus Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty/Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017; **36**: 1437–1443.
- 37 Treder M, Eter N. [Deep learning and neuronal networks in ophthalmology : Applications in the field of optical coherence tomography]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 2018; **115**: 714–721.
- 38 Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W *u. a.* Optical Coherence Tomography. *Science* 1991; **254**: 1178–1181.
- 39 Ting DSJ, Foo VH, Yang LWY, Sia JT, Ang M, Lin H *u. a.* Artificial intelligence for anterior segment diseases: Emerging applications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2021; **105**: 158–168.
- 40 Hayashi T, Iliasian RM, Matthaei M, Schrittenlocher S, Masumoto H, Tanabe M *u. a.* Transferability of an Artificial Intelligence Algorithm Predicting Rebubbings After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2023; **42**: 544–548.
- 41 Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, Setio AAA, Ciompi F, Ghafoorian M *u. a.* A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal* 2017; **42**: 60–88.
- 42 Tan M, Chen B, Pang R, Vasudevan V, Sandler M, Howard A *u. a.* MnasNet: Platform-Aware Neural Architecture Search for Mobile. In: *2019 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE: Long Beach, CA, USA, 2019, S 2815–2823.
- 43 Meiendresch O. *Schicht für Schicht - Erkenntnis: Ratgeber zur Qualitätssicherung in der 3D-OCT Diagnostik*. 1 Edition. Books on demand, 2015.
- 44 Ioffe S, Szegedy C. Batch Normalization: Accelerating Deep Network Training by Reducing Internal Covariate Shift. 2015. doi:10.48550/ARXIV.1502.03167.
- 45 Agrawal P, Girshick R, Malik J. Analyzing the Performance of Multilayer Neural Networks for Object Recognition. 2014. doi:10.48550/ARXIV.1407.1610.

- 46 Cursiefen C, Schaub F, Bachmann BO. [Update Minimally Invasive Lamellar Keratoplasty: DMEK, DSAEK and DALK]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2016; **233**: 1033–1042.
- 47 Five layers of the cornea. Am. Acad. Ophthalmol. 2022.<https://www.aao.org/education/image/five-layers-of-cornea> (letzter Zugriff 7. Dez 2024).
- 48 Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* 2013; **120**: 1778–1785.
- 49 Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 2015; **49**: 1–16.
- 50 Lewis PN, Pinali C, Young RD, Meek KM, Quantock AJ, Knupp C. Structural interactions between collagen and proteoglycans are elucidated by three-dimensional electron tomography of bovine cornea. *Struct Lond Engl* 1993 2010; **18**: 239–245.
- 51 Meek KM, Quantock AJ. The use of X-ray scattering techniques to determine corneal ultrastructure. *Prog Retin Eye Res* 2001; **20**: 95–137.
- 52 Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; **25**: 1402–1415.
- 53 Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C u. a. Trends in Corneal Transplantation from 2001 to 2016 in Germany: A Report of the DOG–Section Cornea and its Keratoplasty Registry. *Am J Ophthalmol* 2018; **188**: 91–98.
- 54 Hu J, Shen L, Sun G. Squeeze-and-Excitation Networks. In: *2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. IEEE: Salt Lake City, UT, 2018, S 7132–7141.
- 55 Angermueller C, Pärnamaa T, Parts L, Stegle O. Deep learning for computational biology. *Mol Syst Biol* 2016; **12**: 878.
- 56 Fuchs P, Coulibaly L, Reiter GS, Schmidt-Erfurth U. Künstliche Intelligenz im Management der Anti-VEGF-Therapie: der „Vienna Fluid Monitor“ in der klinischen Praxis. *Ophthalmol* 2022; **119**: 520–524.
- 57 Reisdorf S. Künstliche Intelligenz zur Entwicklung von Screening-Parametern im Bereich der kornealen Biomechanik. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 2019; **236**: 1423–1427.
- 58 Prabha AJ, Venkatesan C, Fathimal MS, Nithiyanantham KK, Kirubha SPA. RD-OCT net: hybrid learning system for automated diagnosis of macular diseases from OCT retinal images. *Biomed Phys Eng Express* 2024; **10**: 025033.
- 59 Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, Valentim CCS, Liang H, Baxter SL u. a. Identifying Medical Diagnoses and Treatable Diseases by Image-Based Deep Learning. *Cell* 2018; **172**: 1122–1131.e9.
- 60 Siebelmann S, Hayashi T, Matthaei M, Bachmann BO, Stammen J, Cursiefen C. Künstliche Intelligenz bei lamellierenden Keratoplastiken. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 2024; **241**: 722–726.
- 61 Treder M, Eter N. Anwendungsmöglichkeiten von „Künstlicher Intelligenz“ und „Big Data“ in der ophthalmologischen Diagnostik. *Nukl* 2021; **44**: 284–288.

- 62 Siebelmann S. Deep-Learning-gestützte Computer-Algorithmen zur Diagnosestellung in der Augenheilkunde. *Kompass Ophthalmol* 2018; **4**: 136–137.
- 63 Moraru A, Costin D, Moraru R, Branisteanu D. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology - present and future (Review). *Exp Ther Med* 2020. doi:10.3892/etm.2020.9118.
- 64 Rampat R, Deshmukh R, Chen X, Ting DSW, Said DG, Dua HS *u. a.* Artificial Intelligence in Cornea, Refractive Surgery, and Cataract: Basic Principles, Clinical Applications, and Future Directions. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2021; **10**: 268–281.
- 65 Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, Keane PA, Burlina PM, Chiang MF *u. a.* Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res* 2019; **72**: 100759.
- 66 Patefield A, Meng Y, Airaldi M, Coco G, Vaccaro S, Parekh M *u. a.* Deep Learning Using Preoperative AS-OCT Predicts Graft Detachment in DMEK. *Transl Vis Sci Technol* 2023; **12**: 14.
- 67 Zander D, Grewing V, Glatz A, Lapp T, Maier PC, Reinhard T *u. a.* Predicting Edema Resolution After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty for Fuchs Dystrophy Using Scheimpflug Tomography. *JAMA Ophthalmol* 2021; **139**: 423.
- 68 Dunker S, Winkens B, Van Den Biggelaar F, Nuijts R, Kruit PJ, Dickman M. Rebubbling and graft failure in Descemet membrane endothelial keratoplasty: a prospective Dutch registry study. *Br J Ophthalmol* 2023; **107**: 17–23.
- 69 Wong J, Manderson T, Abrahamowicz M, Buckeridge DL, Tamblyn R. Can Hyperparameter Tuning Improve the Performance of a Super Learner?: A Case Study. *Epidemiology* 2019; **30**: 521–531.
- 70 Tan M, Le QV. EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks. 2019. doi:10.48550/ARXIV.1905.11946.
- 71 Sandler M, Howard A, Zhu M, Zhmoginov A, Chen L-C. MobileNetV2: Inverted Residuals and Linear Bottlenecks. In: *2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. IEEE: Salt Lake City, UT, 2018, S 4510–4520.
- 72 Qian N. On the momentum term in gradient descent learning algorithms. *Neural Netw Off J Int Neural Netw Soc* 1999; **12**: 145–151.
- 73 Nesterov Y. A method for unconstrained convex minimization problem with the rate of convergence $O(1/k^2)$. 1983.
- 74 Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; **143**: 29–36.
- 75 Clopper CJ, Pearson ES. THE USE OF CONFIDENCE OR FIDUCIAL LIMITS ILLUSTRATED IN THE CASE OF THE BINOMIAL. *Biometrika* 1934; **26**: 404–413.
- 76 Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; **3**: 32–35.
- 77 Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochem Medica* 2016; : 297–307.

- 78 Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med* 2009; **37**: 3114–3119.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Hornhautschichten von außen nach innen	17
Abbildung 2: Studiendesign als Flussdiagramm	29
Abbildung 3: Schritte der Descemet-Membran-Endothelkeratoplastik	31
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Entwicklungsprozesses des Algorithmus	36
Abbildung 5: Flussdiagramm zur schematischen Darstellung der Hyperparameteroptimierung	40
Abbildung 6: ROC-Kurve zur Leistungsbewertung des KI-Modells	44
Abbildung 7: Ablaufdiagramm zur Entscheidungsfindung des KI-Algorithmus	46
Abbildung 8: Balkendiagramm zum Vergleich der AUC-Werte für SD-OCT und SL-OCT	48
Abbildung 9: Balkendiagramm zum Vergleich der Sensitivität und Spezifität für SD-OCT und SL-OCT	49

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich beider OCT-Systeme hinsichtlich der technischen Eigenschaften und Anwendungsgebiete	33
Tabelle 2: Merkmale der Studienpopulation	35