

Diabéteszes retinopátia vizsgálata mesterséges intelligencia alkalmazásával és állatmodellben

Doktori tézisek

Dr. Laurik Kornélia Lenke

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Semmelweis Egyetem



Témavezető: Dr. Somfai Gábor Márk, Ph.D., főorvos
Konzulens: Delia Cabrera DeBuc, Ph.D., Associate
Professor, Bascom Palmer Eye Institute,
University of Miami

Hivatalos bírálók:

Dr. Szepessy Zsuzsanna, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Hargitai János, Ph.D., főorvos

Bíráló bizottság:

Elnök: Dr. Fidy Judit, D.Sc., professor emeritus

Tagok: Dr. Gombos Katalin, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Resch Miklós, egyetemi docens

Budapest, 2023

1. Bevezetés

Az Egészségügyi Világszervezet jelentése szerint a cukorbetegségben (DM) szenvedők száma az elmúlt 40 évben 108-ról 537 millióra nőtt, és az előrejelzések szerint 2030-ra a 640 milliót is meghaladhatja. A Nemzetközi Diabétesz Szövetség (IDF) 2021-es adatai szerint a DM mintegy 966 milliárd USD költséget okozott világszerte, ami az elmúlt 15 évre vonatkoztatva 316%-os növekedésnek felel meg.

Magyarországon a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának munkatársai által végzett 2018-as felmérés alapján (RAAB Study) az 50 év feletti magyar lakosság körében 798300-an cukorbetegek, közülük 160500-an szenvednek diabéteszes retinopátiában (DR). Adataik szerint hazánkban a cukorbetegség éves költsége 146 millió USD-ről 2045-re 168 millió USD-ra emelkedhet a jelenlegi trendek alapján.

A diabetes okozta mikroangiopátia és neurodegeneráció súlyos szövődményekhez vezethet és több szervrendszer károsodásával jelentős egyéni és szocioökonómiai terheket okozhat. Az elmúlt évtizedek egészségügyi fejlődése és életmódbeli változásai hozzájárultak ahhoz, hogy a DM a munkaképes korú felnőttek megelőzhető vakságának vezető okává vált.

A retina a szem átlátszó közegének köszönhetően egyedülállóan teszi lehetővé az érrendszer non-invazív részletes vizsgálatát. Ezzel együtt ideális célpont a képalkotáshoz is, mely előnyt a szemészetben számos képalkotó technikai eljárás széles körben kiaknázza. Az orvosi képalkotás egyre nagyobb szerepet kap a modern orvostudományban, ami emberi szakértelem szükségességét sürgeti a képértelmezéshez és az adatok értékeléséhez.

A specialisták elérhetőségének súlyosbodó korláta szintén komoly probléma világszerte. Következésképpen a jelenlegi népességnövekedési trendek mellett elkerülhetetlen az emberi

interakciók csökkentése szűrőprogramok és automatizált alkalmazások bevezetésével.

A diabéteszes neurodegeneráció szerepét a diabéteszes retinopátia (DR) kialakulásában a közelmúltban részletesebben is leírták. Állatkísérletek során például amakrin és Müller-sejt apoptózist figyeltek meg, míg a retina vagy annak különböző rétegeinek (idegrostok – RNFL, ganglionsejtréteg – GCL, belső plexiformis réteg – IPL) vastagságváltozásait optikai koherencia tomográfiával (OCT) mutatták ki korai DR-ben. Ezzel párhuzamosan a korai DM-ben leírt funkcionális változások, mint például a kontrasztérzékenység csökkenése vagy az elektroretinográfiai elváltozások a DR neurodegeneratív komponensére utalnak a tipikus diabéteszes szemfenéki elváltozások megjelenése előtt.

Jelen munkában a DM-hez kapcsolódó retinaelváltozásokat vizsgáljuk klinikai környezetben és állatmodellben, illetve ezek optimális felhasználását a DR automatizált szűrőeszközeinek fejlesztésére.

2. Célkitűzések

A fentiek tükrében a következő célokat tűztük ki vizsgálataink során.

1. Mesterséges neurális hálózatok (ANN) használata az egészséges és a cukorbeteg szemek megkülönböztetésére az OCT felvételekből kinyert intraretinális rétegek szerkezeti jellemzői alapján.

Figyelembe véve a retinaszövet különböző szerkezeti és optikai jellemzői közötti összefüggést, az OCT-képek több információt nyújthatnak a szerkezeti és optikai tulajdonságok integrációja alapján, így kiválóan használhatók automatizált klasszifikációs módszerek diagnosztikai teljesítményének javítására. Célul tűztük ki egy ANN létrehozását, mely csupán az OCT-felvételekből kinyert különböző intraretinális rétegek szerkezeti jellemzőinek figyelembe vételével meg tudja

különböztetni az egészséges és a diabéteszes szemeket enyhe diabéteszes retinopátiával és anélkül.

2. Zucker Diabetic Fatty patkányok retinális ganglionsejtjeinek részletes szövettani értékelése.

Tekintettel a retinális ganglionsejtek (RGC) potenciális jelentőségére a korai diabéteszes retinopátia kialakulásának megértésében, illetve a különböző kísérleti modellekben leírt ellentmondásos eredményekre, az RGC veszteség részletesebb elemzésére törekedtünk három különböző pan-ganglionsejt marker alkalmazásával.

3. A képminőség osztályozás megbízhatóságának felmérése különböző körülmények között.

Annak érdekében, hogy elegendő adat álljon rendelkezésre DL algoritmusok betanításához és validálásához, elkerülhetetlenek a helyesen osztályozott „ground truth” adatbázisok. A színes szemfenéki képek osztályozásának demokratizációját szerettük volna modellezni különböző előzetes képzettséggel rendelkező alanyok teljesítményének tanulmányozásával. Felmértük, hogy a részletesebb klasszifikációs rendszer az eredmények jobb reprodukálhatóságát eredményezi-e, és megvizsgáltuk a rossz minőségű képek azonosításának reprodukálhatóságát is. Végül rögzítettük alanyaink az elvégzett feladattal kapcsolatos észrevételeit.

3. Módszerek

3.1. Bayes-i mesterséges neurális hálózat betanítása OCT felvételekkel

3.1.1. Betegek

Összesen 120, 1-es típusú diabéteszes alany 190 szemét vontuk be vizsgálatunkba 2007 októbere és 2010 decembere között a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján, akiknek maximum 35-ös ETDRS-szintű diabéteszes retinopátiája volt, diabéteszes makulaödéma nélkül.

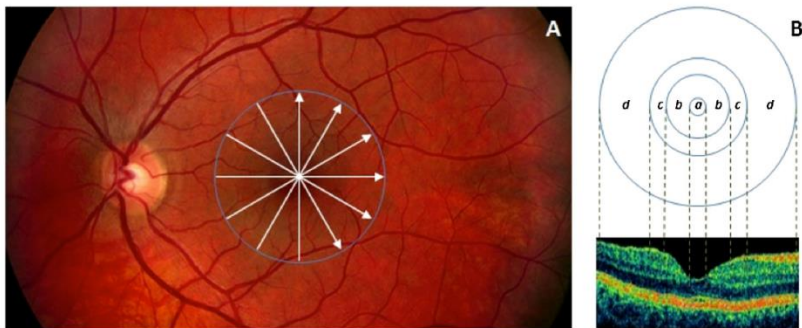
Kizáró okok voltak: proliferatív diabéteszes retinopátia, makulaödéma, glaukóma illetve bármely a makula architektúráját torzító anatómiai rendellenességgel járó elváltozás, intraokuláris műtétek, instabil vércukorszint illetve nemrégiben kezdett inzulinpumpás kezelés.

A kontroll csoportba minimum 0,8-as látásélességű egészséges alanyokat válogattunk be. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akik bármilyen a T1DM-től eltérő látásfunkciót befolyásoló betegségben szenvedtek vagy olyan gyógyszeres kezelésben részesültek, amely befolyásolhatja a retina vastagságát.

3.1.2. Vizsgálati protokoll és az OCT képek szegmentációja

Minden alany szemészeti vizsgálaton esett át, mely során a retina biomikroszkópos vizsgálatára, Goldmann applanációs tonometriára és egy OCT vizsgálatra került sor. Utóbbit Stratus OCT-vel végeztük a „macular thickness protocol” szerint.

Az OCT felvételeket a Cabrera és munkatársai által kifejlesztett „OCT Retinal Image Analysis” (OCTRIMA) Matlab interfész képelemző programmal dolgoztuk fel. Az OCTRIMA automatikusan méri a teljes retinavastagságot az ILM és az OS/RPE határ között, illetve 6 sejtréteget különít el optikai denzitásuk alapján. A rétegvastagsági adatok mellett szerkezeti és optikai tulajdonságok kinyerésére törekedtünk az egyes intraretinális rétegekre lokálisan mért jellemzők segítségével. A makulát külön régiókra osztottuk (1. ábra) az ETDRS vastagságtérképhez képest pontosabb információ gyűjtése érdekében. A képfeldolgozási és diagnosztikai paraméterek számításait Matlab 7.0-ban programoztuk.



1. Ábra. A lekepezés menete és a macula szektorainak bemutatása. A) Egészséges szemfenék fundusfotója a radiális Stratus OCT protokollal B) Retinális régiók az OCT felvételen: foveola (a) 0,35 mm, fovea (b) 1,85 mm, parafovea (c) 2,85 mm és perifovea (d) 5,85 mm átmérővel.

3.1.3. Bayes-i hálózat betanítása bázisfüggvényekkel

Azokat a paramétereket, amelyek a diabéteszes és egészséges szemek elkülönítésére a legalkalmasabbak voltak kutatócsoportunk korábbi cikke alapján választottuk ki. A rétegvastagság (TH) és a fraktáldimenzió (FD) mutatkozott ígéretesnek, ezért ezt a két optimális paramétert használtuk az ANN betanításához szükséges bemeneti és kimeneti értékeként. Ezután a betanított bázisfüggvény-hálózatokat használtunk a betanításban részt nem vett vizsgálati alanyok osztályozására. Ezenkívül megvizsgáltuk a klasszifikációs teszt teljesítményét a betanítási adatbázis méretének függvényében. Módszerünk teljesítményét a pozitív prediktív érték (PPV), szenzitivitás és a specificitás meghatározásával mértük

3.2. Szövettan

Kísérleteinket a Charles River Laboratoriumból (Sulzfeld, Németország) beszerzett beltenyésztett Zucker diabetic fatty (ZDF) patkányokon végeztük. A cukorbeteg ZDF patkányokat (n = 8) és a sovány ZDF kontrollokat (n = 8) 6 hetes koruktól

állandó hőmérsékletű (22 ± 2 °C) helyiségben tartottuk 12-12 órás váltakozó világos-sötét ciklusban. A patkányokat ad libitum táplálékkal és vízzel láttuk el. A testsúlyt és a vércukorszintet (Accu-Chek® Sensor, Roche Inc., Mannheim, Németország) rendszeresen ellenőriztük a megfigyelési időszak alatt. Az állatokat 32 hetes korukban eutanizáltuk. Az eritrociták szövetekből történő eltávolítására in vivo perfúziót végeztünk 40 ml oxigenált Ringer-laktát oldattal (37 °C, 8 ml/perc) a dekapitációt megelőzően. Az eltávolított szemeket jelölés után 4%-os paraformaldehid oldatban (0,1 M foszfát pufferben, pH 7,4) fixáltuk az eutanáziát követő 10 percen belül, majd 30%-os szacharóz oldatban végeztünk krioprevenciót egy éjszakán át 4 °C-on. A szemserlegeket Shandon Cryomatrix (Thermo Scientific, UK) médiumba ágyasztuk. A 20 µm vastag metszeteket függőlegesen vágtuk, és felhasználásig -20 °C-on tároltuk.

Az immuncitokémia előkészítésére az összes metszetet 0,4% Triton-X100-at (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország) tartalmazó 1%-os BSS oldatban blokkoltuk. A metszeteket három különböző markerrel jelöltük: Brn-3a, NeuN és RBPMS, amelyekről ismert, hogy festik a ganglionsejtek többségét. A metszeteket egymást követő 12 órán keresztül inkubáltuk a három antitesttel külön-külön, folyamatos keverés közben. Az egyes markerek között ismételt öblítési lépéseket végeztünk (PBS, 10×10 perc). A megkötött primer antitesteket fajspecifikus fluoreszcens festékekkel (Alexa 488 és 555 konjugátumok, 1:200, Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA), illetve az RBPMS esetén biotinilált szamar anti-nyúl antitesttel és streptavidin konjugált Alexa 633-mal (A16039, Scientific, Fischer Thermo, Fischer, Waltham, MA) tettük láthatóvá. A megkötött antiszérumokat fajspecifikus Alexa-konjugált másodlagos antitestekkel inkubáltuk 2 órán keresztül szobahőmérsékleten (Alexa-488 vagy Alexa-594 konjugátumok, 1:200, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA).

A sejtmagokat 4,6-diamidino-2-fenilindollal (DAPI, Sigma-Aldrich Kft, Budapest, Magyarország) festettük.

Ezenkívül az apoptotikus sejtek számának meghatározására terminális dezoxinukleotidil-transzferáz dezoxiuridin-trifoszfát nick end jelölést (TUNEL, In situ Cell Death Detection Kit, Fluorescein; Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) alkalmaztunk.

3.3. Szemfenéki képek osztályozásának elemzése képminőség alapján

Kétszáz színes szemfenéki fényképet választottunk ki egy 18.145 képet tartalmazó adatbázisból, amelyeket egy mesterséges intelligencia (AI) alapú képminőség-besorolási algoritmus jövőbeni betanítására szántak. Képosztályozási rendszerünk kidolgozásakor Zapata, Fleming és Gulshan korábbi munkái és az EyePACS rendszer szolgáltak mintaként. Egy tkinter alapú grafikus felhasználói eszközt fejlesztettünk ki Pythonban számos nyílt forráskódú eszközből merítve. A célunk egy egyszerű, könnyű, otthonról hozzáférhető képpannotációs eszköz kifejlesztése volt. Az eszköz lehetővé tette a megjelenített képek osztályozásának időmérését is.

A képeket 8 önkéntes értékelt, 4 egészségügyi háttérrel rendelkező alany (3 szemész és 1 optometrista, 26-45 év közötti – M csoport) és 4 egészségügyi háttér nélküli (2 informatikus, 1 jogász és 1 tanár, 26-60 évesek – csoport NM). Minden önkéntes legalább középszintű számítógépes ismeretekkel rendelkezett és napi rendszerességgel használt számítógépet. Az értékelés előtt a résztvevők egy oktatóanyagot kaptak, amely a feladat részletes szóbeli leírásából, illetve a retina anatómiáját és a klasszifikációs rendszert leíró PDF-dokumentumból állt mintaképekkel, beleértve a különböző műtermékek példáit és a grafikus felhasználói felület leírását is. A képeket azonos, véletlenszerűen kiválasztott sorrendben mutattuk be minden

önkéntesnek. A besoroláshoz szükséges időt minden egyes döntésnél rögzítettük.

A képminőség objektívebb értékelése érdekében egy második osztályozási kört is végeztünk 14 előredefiniált kategóriával. Ezek felhasználásával az értékelést követően ugyanazokat a csoportokat generáltuk. Az értékelési feladat elvégzése után a résztvevőket megkértük, hogy adjanak írásbeli visszajelzést tapasztalataikról.

A négy kategória szerinti címkézéshez szükséges idők összehasonlításához a mediánokat és az interkvartilis tartományt (IQR) alkalmaztuk, alanyaink alacsony száma miatt.

Az értékelők közötti egyezés elemzéséhez kiszámítottuk a Cohen-féle súlyozott kappát az első osztályozási körben a négy kategóriában (E/G/A/I), a második, objektív osztályozási körben pedig a 14 címkét használva. A Cohen súlyozott kappát a kiváló és jó kategóriák összevonásával $[(E+G)/A/I]$ is meghatároztuk mindkét értékelési körben. Az első és a második körben a rosszabb minőségű képek kiválasztásában tapasztalható megegyezés értékeléséhez Cohen súlyozott kappáját az E és G csoportok, valamint A és I csoportok összevonásával számítottuk ki. A kappa értékeket mediánként (IQR) mutatjuk be az összes osztályozó esetén és két csoportra lebontva (M, NM). A statisztikai elemzést az SPSS 28 (SPSS Inc, Chicago, IL) segítségével végeztük.

4. Eredmények

4.1. Bayes-i mesterséges neurális hálózat betanítása OCT felvételekkel

4.1.1. Egészséges és MDR szemek osztályozása – 1. teszt

Ebben a tesztben annak valószínűségét vizsgáltuk, hogy az alany szeme egészséges. Az 1. táblázat mutatja a Bayes-i radiális bázisfüggvény hálózat betanítása során kapott értékeket a vastagságot (TH) és a fraktáldimenziót (FD) használva a

retinarétegek bemeneti és céljellemezőiként. A GCL + IPL komplex és az OPL érzékeny paramétereknek bizonyultak (91%, illetve 89%) a valóban nem diabetés alanyok azonosítására. Ezenkívül a fenti paraméterek esetében 80% feletti értékeket kaptunk a specificitás és PPV tekintetében is.

1. táblázat: egészséges és MDR szemek elkülönítése

TH vs. FD	RNFL (szem/ scan)	GCL + IPL (szem/sc an)	INL (szem/sc an)	OPL (szem/sc an)	ONL + IS (szem/sc an)	OS (szem/sc an)	RPE (szem/sc an)
TP	48/288	49/294	48/288	48/288	48/288	50/300	51/306
FN	6/36	5/30	6/36	6/36	6/36	4/24	3/18
TN	10/60	35/210	23/138	36/216	10/60	9/54	11/66
FP	33/198	8/48	20/120	7/42	33/198	34/204	32/192
PPV	0.59	0.86*	0.71	0.87*	0.59	0.60	0.61
Érzékenység	0.89	0.91*	0.89	0.89*	0.89	0.93	0.94
Specificitás	0.23	0.81*	0.53	0.84*	0.23	0.21	0.26

Érzékenység, specificitás, prediktív értékek (TP, FN, TN, FP) és pozitív prediktív érték (PPV), amelyeket a Bayes-i mesterséges neurális hálózat betanítása során kaptunk a vastagság (TH) és a fraktáldimenzió (FD) bemeneti és célparamétereiként az adott retinarétegekre (RNFL – retinal nerve fiber layer, GCL – ganglion cell layer, IPL – inner plexiform layer, OPL – outer plexiform layer, ONL – outer nuclear layer, IS – photoreceptor inner segment and OS – outer segment). * jelöli azokat az intraretinális rétegeket, amelyek érzékenysége, specificitása és pozitív prediktív értéke nagyobb, mint 80%.

4.1.2. Különböző méretű adatkészlet hatása a prediktív értékre

A magas érzékenység mellett stabilak maradtak a fals pozitív (FP) értékek a GCL + IPL komplex és az OPL esetében függetlenül a betanítás során használt adatbázis nagyságától (20, 30 vagy 40 szem). Ugyanakkor az OPL esetében kissé csökkentek a fals negatív (FN) értékek valamint a PPV enyhén csökkenő tendenciát mutatott mind a GCL + IPL komplex, mind az OPL paraméterei tekintetében, amikor az egészséges alanyok száma 20-ról 40-re nőtt, amit az egészséges tesztalanyok számának csökkenése okozhatott (2. táblázat).

2. táblázat. Prediktív érték a betanítási adatkészlet függvényében

Adatok TH vs. FD	20 egészséges szem		30 egészséges szem		40 egészséges szem	
	GCL + IPL (szem/scan)	OPL (szem/sc an)	GCL + IPL (szem/scan)	OPL (szem/sc an)	GCL + IPL (szem/scan)	OPL (szem/sc an)
TP	49/294	48/288	39/234	39/234	29/174	29/174
FN	5/30	6/36	5/30	5/30	5/30	5/30
TN	35/210	36/216	35/210	36/216	35/210	36/216
FP	8/48	7/42	8/48	7/42	8/48	7/42
PPV	0.86	0.87	0.83	0.85	0.78	0.81
Érzékenység	0.91	0.89	0.89	0.89	0.85	0.85
Specifitás	0.81	0.84	0.81	0.84	0.81	0.84

Az érzékenység, specifitás, pontosság, prediktív értékek és pozitív prediktív értékek, amelyeket a GCL + IPL komplexhez és az OPL-hez kaptunk, amikor a Bayes-féle radiális alapfüggvény-hálózatot 20, 30 és 40 egészséges szemmel tanítjuk be.

4.1.3. DM és MDR szemek megkülönböztetése – Teszt 2.

Eredményeink magas valódi pozitív (TP) értékeket jeleztek az RNFL, GCL + IPL komplex, fotoreceptor külső szegmens (OS) és retinaális pigmenepitélium (RPE) esetében. Ezenkívül az érzékenység, specifitás és PPV megközelítették vagy meghaladták a 0,70-et. Érdekes módon a GCL + IPL komplexum jellemzői nem mutattak 80%-nál nagyobb PPV-t.

3. táblázat. DM és MDR szemek elkülönítése

TH vs. FD	RNFL (szem/ scan)	GCL + IPL (szem/sc an)	INL (szem/sc an)	OPL (szem/sc an)	ONL + IS (szem/sc an)	OS (szem/sc an)	RPE (szem/sc an)
TP	18/108	18/108	15/90	4/24	10/60	18/108	20/120
FN	5/30	5/30	8/48	19/114	13/78	5/30	3/18
TN	30/180	26/156	32/192	28/168	26/162	31/186	33/198
FP	8/48	12/72	6/36	10/60	12/72	7/42	5/30
PPV	0.69 *	0.60	0.71	0.29	0.45	0.72 *	0.80 *
Érzékenység	0.78 *	0.78	0.65	0.17	0.43	0.78 *	0.87 *
Specifitás	0.79 *	0.68	0.84	0.74	0.68	0.82 *	0.87 *

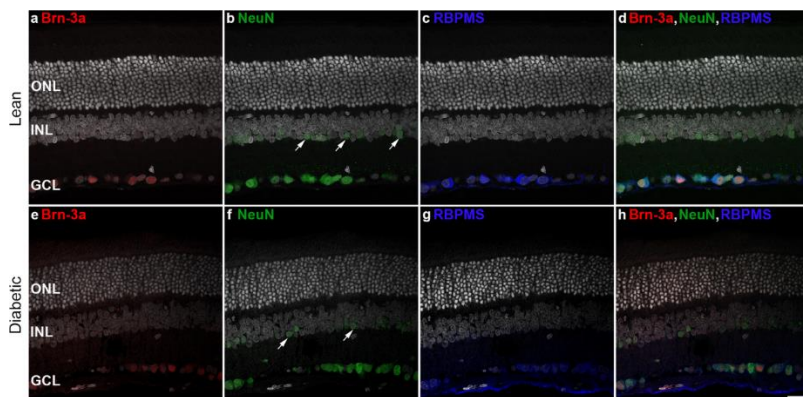
Érzékenység, specifitás, prediktív értékek (TP, FN, TN, FP) és pozitív prediktív értékek (PPV), amelyeket a Bayes-féle radiális bázisfüggvény-

hálózat betanítása során kapunk, a vastagság (TH) és a fraktáldimenzio (FD) bemeneti és céljellemzői használatával kaptunk diabéteszes szemek elkülönítésekor retinopátia jelenlétében (MDR) és anélkül (DM). A * azt az intraretinális réteget jelöli, amelynek érzékenysége, specificitása és PPV megközelíti vagy meghaladja a 70%-ot.

4.2. Szöveti elemzés

4.2.1. Hármás RGC festés fagyasztott metszeteken

Az irodalmi adatokkal összhangban a Brn-3a festés tisztán nukleáris lokalizációt mutatott, a NeuN a sejtmagok mellett a citoplazmát is megfestette, míg az RBPMS festődés a citoplazmában volt a legszembetűnőbb. A GCL-ben a jelölt sejtek többsége mindhárom antitesttel megfestődött. A kontroll és a diabéteszes mintákat összehasonlítva nem volt jelentős különbség a festődés intenzitásában, illetve a jelölt elemek számában és lokalizációjában az antitestek között. Ugyanakkor jelentős eltérést észleltünk a retina régiói között, különösen a központi retinában, a látóidegfő mellett. Egyes részeken nem voltak jelen jelölt sejtek, míg 20-50 µm távolságban a sejtek nagy csoportja volt kimutatható. Ez a jelenség mind a kontroll, mind a cukorbeteg mintákban jól látható volt.



2 ábra. Hármás retinális ganglionsejt-festés fagyasztott metszeteken. Reprezentatív konfokális mikroszkópos felvételek a kontroll (a-d) és diabéteszes (e-h) metszetekről Brn-3a (1. oszlop – vörös), NeuN (2. oszlop

– zöld) és RBPMS (3. oszlop – kék) festéssel. Az egyesített képek a 4. oszlopban láthatók. A sejtek döntő többsége mindhárom markerrel festődött. A NeuN által a belső nukleáris rétegben megjelölt sejteket – valószínűleg amakrin sejtek – fehér nyilak jelölik (b, f). A sejtmagokat DAPI-val jelöltük (fehér). Aránymérték: 20 μ m.

4.2.2. TUNEL reakció apoptotikus sejtek azonosítására

A TUNEL pozitív sejtek átlagos száma metszetenként 1.38 ± 1.54 volt a kontroll és 1.26 ± 1.24 a diabéteszes csoportban a ganglionsejtrétegben ($p = 0.73$).

4.3. Szemfenéki képek osztályozásának elemzése képminőség alapján

4.3.1. Az elemzés elvégzéséhez szükséges idő

A teljes elemzés ideje 987,8 [418,6] mp (medián [IQR]), megközelítőleg 17 perc volt elemzőink körében együttesen, illetve 872,9 [621,0] mp és 1019,8 [479,5] mp az M és NM csoportokban. Az első 50 képhez szükséges medián idő (262,8 mp [125,7]) valamivel hosszabb volt az utolsó 50 képhez (195,8 mp [108,3]) szükségesnél. Az orvosi végzettséggel rendelkező elemzők az utolsó 50 kép címkézését medián 28,6 másodperccel gyorsabban végezték, mint az első 50 kép esetében. A korábbi orvosi végzettséggel nem rendelkező osztályozók az utolsó 50 képet medián 38,25 másodperccel gyorsabban készítették el, mint az első 50 képet.

4.3.2. Az elemzők közötti egyezés

A Cohen-féle súlyozott kappa mérsékelt egyezést mutatott elemzőink között 4 kategória használatakor (0,564 együtt, 0,590 vs. 0,554 az M és NM csoportokban). Az egyezés jelentős volt az E és G csoport összevonásával (0,637 együtt, 0,657 vs. 0,627 az M és NM csoportokban). A kappa tovább nőtt az E és G csoport, valamint az A és I csoport összevonásával (0,665 együtt, illetve 0,715 vs. 0,625 az M és NM csoportokban) (4. táblázat).

A 14 címkével végzett értékelés során a négy – a korábbi rendszerrel megegyező (E/G/A/I) – kategóriába való besorolás utólag történt meg. A Cohen-féle súlyozott kappá ismét mérsékelt egyezést mutatott négy kategória használatakor (0,594 együtt, 0,598 vs 0,568 az M és NM csoportokban), jelentős az E és G csoportok összevonásakor (0,667 együtt és 0,669 vs 0,612 az M és NM csoportokban), míg az A és I csoport összevonása csak minimális mértékben növelte a kappát (0,670 együtt és 0,708 vs. 0,581 az M és NM csoportokban) (4. táblázat).

4. táblázat: Értékelők közötti megegyezés a két különböző képminőség-kategória-csoporttal rendelkező beállításban.

	4 kategóriával			14 címkével		
	4 csop.	3 csop.	2 csop.	4 csop.	3 csop.	2 csop.
Medical	0.590 (0.167)	0.657 (0.116)	0.715 (0.190)	0.598 (0.053)	0.669 (0.052)	0.708 (0.126)
Non-medical	0.554 (0.176)	0.627 (0.147)	0.625 (0.175)	0.568 (0.085)	0.612 (0.107)	0.581 (0.127)
Együtt	0.564 (0.163)	0.637 (0.096)	0.665 (0.178)	0.594 (0.60)	0.667 (0.80)	0.670 (0.151)

A Cohen-féle súlyozott kappát 4 képminőségi kategória (Kiváló (E) / Jó (G) / Megfelelő (A) / Nem megfelelő (I)) osztályozására az első, illetve a 14 címkével a második körben. Cohens súlyozott kappáját az E és G csoportok összevonásával is meghatároztuk mindkét körben [(E+G)/A/I]. A rossz minőségű képek megkülönböztetésének elemzésére a kappát két egyesített csoporttal (E és G vs. A és I) számítottuk ki. A kappá értékeket mediánként (interkvartilis tartomány) mutatjuk be együtt és mindkét csoportban (orvosi, nem orvosi).

4.3.2. Résztevőink visszajelzései

A visszajelzések szerint a feladat és a segédanyagok érthetőek voltak, emellett elemzőink könnyen kezelhetőnek találták a Python képcímkéző eszközt. Öt elemző tapasztalt javulást saját teljesítményében, nem jelentkezett „grading fatigue”.

5. Következtetések

Munkánk során a diabéteszes retina elváltozások különböző aspektusait vizsgáltuk in vivo szövettani és klinikai képalkotó módszerekkel.

1. Bayes-i ANN segítségével a retina OCT paraméterek alapján elkülöníthetőek az egészséges és MDR-rel rendelkező alanyok.
2. A Bayes-i radiális bázisfüggvény által megjósolt GCL + IPL komplex és OPL fraktáldimenziója használható az MDR-es és az egészséges szemek elkülönítésére. Ezenkívül az RNFL, OS és RPE vastagsága és fraktáldimenziója ígéretesek az MDR-es vagy a DR jelei nélküli szemek diagnosztikai osztályozásában.
3. A 2-es típusú cukorbetegség ZDF patkánymodelljében nem igazolható közvetlen ganglionsejt pusztulás, ami a retinában másutt, legnagyobb valószínűséggel a külső retinában előforduló korai retinális változásokat valószínűsíti. Ez összhangban van a klinikai vizsgálatunkban azonosított további paraméterekkel (az OS és az RPE érintettségére vonatkozóan).
4. Az AI-algoritmusok betanítását lehetővé tevő adatbázisok „ground truth” képgyűjteményének generálásához már rövid betanítási periódussal és kis számú retinafotó-készlettel is magas szintű egyezés érhető el, még orvosilag képzetlen értékelők esetében is.
5. Eredményeink alátámasztják az egyszerű osztályozási kategóriák fontosságát laikusok képelemzése során, ami az eredmények pontosságát nem befolyásolja nagy mértékben.
6. Python-alapú képjelölő módszerünkről bebizonyosodott, hogy felhasználóbarát, illetve hatékonyan képes AI-algoritmusok betanításához generálandó „ground truth” adatbázisok létrehozására a rossz minőségű, a szűréshez nem megfelelő képek kiszűrésére.

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

Laurik-Feuerstein KL1, Sapahia R1, DeBuc DC, Somfai GM. The assessment of fundus image quality labeling reliability among graders with different backgrounds. PLOS ONE 17: 7 Paper: 0271156, 11 p. (2022)
1Megosztott első szerzők
IF: 3,752*

Hajdú Rozina I, Laurik LK, Szabó K, Dékány B, Almási Z, Énzsöly A, Szabó A, Radovits T, Mátyás C, Oláh A, Szél Á, Somfai GM, Dávid C, Lukáts Á. Detailed Evaluation of Possible Ganglion Cell Loss in the Retina of Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats. SCIENTIFIC REPORTS 9: 1 Paper: 10463, 16 p. (2019)
IF: 3,998

Somfai GM, Tatrai E, Laurik L, Varga B, Olvedy V, Jiang H, Wang J, Smiddy WE, Somogyi A, DeBuc DC. Automated classifiers for early detection and diagnosis of retinopathy in diabetic eyes. BMC BIOINFORMATICS 15 Paper: 106, 10 p. (2014)
IF: 2,576

* várható IF érték

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

Szentmary Nora, Fries Fabian Norbert, Daas Loay, Shi Lei, Laurik Kornelia Lenke, Langenbacher Achim, Seitz Berthold. Chamäleonartige Hornhautveränderungen: Akanthamöbenkeratitis [Chameleon-Like Corneal Disorders: Acanthamoeba

Keratitis].KLINISCHE MONATSBLATTER FUR
AUGENHEILKUNDE 237: 6 pp. 754-760.(2020)
IF: 0,700

Laurik Kornélia Lenke, Milioti Georgia, Abdin Alaadin,
Leonhard Marie, Tsintarakis Themistoklis, Seitz Berthold.
Retinaler Venenverschluss – atypische Erstmanifestation der
okulären Toxoplasmose [Retinal Vein Occlusion–Atypical
Primary Manifestation of Ocular Toxoplasmosis]. KLINISCHE
MONATSBLATTER FUR AUGENHEILKUNDE 237: 8 pp.
976-979. (2020)
IF: 0,700

Laurik Kornélia Lenke, Szentmáry Nóra, Daas Loay,
Langenbacher Achim, Seitz Berthold. Early Penetrating
Keratoplasty À Chaud May Improve Outcome in Therapy-
Resistant Acanthamoeba Keratitis ADVANCES IN THERAPY
36: 9 pp. 2528-2540. (2019)
IF: 3,871

Szentmáry N, Daas L, Shi L, Laurik KL, Lepper S, Milioti G,
Seitz B. Acanthamoeba keratitis – Clinical signs, differential
diagnosis and treatment. JOURNAL OF CURRENT
OPHTHALMOLOGY 31: 1 pp. 16-23. (2019)

Szentmary N, Daas L, Shi L, Laurik KL, Seitz B.
Akanthamobenkeratitis – klinische Zeichen, Diagnose,
Therapie [Acanthamobenkeratitis – Clinical Signs, Diagnosis,
Therapy]. KLINISCHE MONATSBLATTER FUR
AUGENHEILKUNDE 235: 6 pp. 671-677. (2018)
IF: 0,792

Szabo K, Enzsoly A, Dekany B, Szabo A, Hajdu RI, Radovits
T, Matyas C, Olah A, Laurik Kornelia Lenke, Somfai GM,

Merkely B, Szel A, Lukats A. Histological Evaluation of Diabetic Neurodegeneration in the Retina of Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats. SCIENTIFIC REPORTS 7: 1 Paper: 8891, 17 p. (2017)

IF: 4,122

Szentmary N, Modis L, Imre L, Fust A, Daas L, Laurik L, Seitz B, Nagy ZZ. Fertőzések keratitisek diagnosztikája és kezelése [Diagnostics and treatment of infectious keratitis]. ORVOSI HETILAP 158: 31 pp. 1203-1212. (2017)

IF: 0,322

Varga BE, Gao W, Laurik KL, Tatrai E, Simo M, Somfai GM, Cabrera DeBuc D. Investigating Tissue Optical Properties and Texture Descriptors of the Retina in Patients with Multiple Sclerosis. PLOS ONE 10: 11 Paper: e0143711, 20 p. (2015)

IF: 3,057

Somfai GM, Tatrai E, Laurik L, Varga BE, Olvedy V, Smiddy WE, Tshitnga R, Somogyi A, DeBuc DC. Fractal-based analysis of optical coherence tomography data to quantify retinal tissue damage. BMC BIOINFORMATICS 15: 1 Paper: 295, 10 p. (2014)

IF: 2,576

Delia DeBuc, Tatrai Erika, Laurik Lenke, Varga Boglarka Eniko, Veronika Olvedy, Somogyi Aniko, William E Smiddy, Somfai Gabor Mark. Identifying Local Structural and Optical Derangement in the Neural Retina of Individuals with Type 1 Diabetes. JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY 4: 4 Paper: 1000289, 9 p. (2013)

ΣIF: 26,466

Köszönetnyilvánítás

A tudományos munkám során kapott nélkülözhetetlen támogatást szeretném megköszönni a témavezetőmnek Dr. Somfai Gábor Márknak és konzulensemnek Dr. Delia Cabrera DeBuc-nek. Köszönöm a közös munkánk során nyújtott útmutatást, türelmet valamint a bölcs és empátikus tanácsait, melyek orvostanhallgatóként felkeltették tudományos érdeklődésemet és a számos ötletet és lehetőséget, amelyekhez általuk jutottam.

Köszönetet mondok kutatótársaimnak és kollégáimnak, különös tekintettel Dr. Bakos-Kiss Annára, Dr. Dávid Csabára, Viviane Guignardra, Dr. Hajdú Rozina Idára, Martin Lörtscherre, Dr. Lukáts Ákosra, Rishav Sapahiára, Dr. Szabó Arnoldra, Dr. Szabó Klaudiára, Dr. Szalai Irénre, Dr. Tátrai Erikára, Dr. Varga Boglárkára. Köszönöm Dr. Nagy Zoltán Zsolt és Dr. Szél Ágoston professzor Uraknak, hogy lehetőséget biztosítottak a kutatásra intézetükben.

Köszönöm Dr. Kondorosiné Török Mariannának és a KMMCS és a DI minden tagjának a támogatást disszertációm mielőbbi elkészülésében.

Végül, de nem utolsó sorban nagyon köszönöm édesapámnak, testvéremnek és férjemnek az önkéntesként való közreműködést és a családom többi tagjának, valamint a barátaimnak a megértést és támogatást az egész folyamat során.