

Projektskizze

Bestimmung der Ischämiedauer der Netzhaut beim Zentralarterienverschluss durch multimodale Bildgebung mittels maschinellen Lernens

Zusammenfassung

Ziel dieses Projektes ist es, auf Basis der bestehenden Vorarbeiten ein innovatives Verfahren zu entwickeln, welches anhand nicht-invasiver multimodaler Bildgebungsdaten - etwa aus OCT, abgeleiteter Intensitätsprojektionen und Fundusaufnahmen mithilfe künstlicher Intelligenz Rückschlüsse auf den Zeitpunkt des arteriellen Verschlusses erlaubt. Eine präzise Bestimmung der Ischämiedauer ist klinisch von hoher Relevanz, da therapeutische Optionen wie die intravenöse Thrombolyse stark vom Zeitfenster abhängig sind. Eine vollautomatische Erfassung und Analyse der Parameter würde die diagnostische Genauigkeit erhöhen und eine schnellere objektive Entscheidungsfindung ermöglichen.

Besonders bei unklaren Zeitverläufen, wie unbemerktem Sehverlust im Schlaf („wake-up stroke“) oder unbemerkter akuter einseitiger Erblindung, ist dies eine sehr relevante Thematik, um eine automatisierte und sichere Diagnose stellen zu können und zu evaluieren, ob eine intravenöse Thrombolyse im Zeitfenster von 4,5 Stunden noch in Frage kommt. Durch die Integration von in der Breite der ophthalmologischen Basisversorgung verfügbaren Bildgebungsmodalitäten wollen wir ein Modell entwickeln, das als direkte und klare Entscheidungshilfe für die Akutversorgung von ZAV-Patient:innen dienen kann.

Stand der Wissenschaft und eigene Vorarbeiten

Stand der Wissenschaft

Der Zentralarterienverschluss (ZAV) der Netzhaut ist ein ophthalmologisch-neurologischer Notfall, der durch einen plötzlichen, einseitigen, schmerzlosen und meist irreversiblen Sehverlust gekennzeichnet ist. Die Ischämietoleranz der Netzhaut ist begrenzt (2). Die intravenöse Thrombolyse (IVT) innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn ist die Standardbehandlung bei akutem ischämischen Hirninfarkt. Daher gilt die intravenöse Thrombolyse (IVT) innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn als der derzeit vielversprechendste Therapieansatz für den Zentralarterienverschluss. Aktuell laufen große randomisierte klinische Studien zur Analyse der Wirksamkeit (3).

Eine schnelle Diagnosestellung ist daher zwingende Voraussetzung für eine sofortige Behandlung und eine mögliche Verbesserung des Sehvermögens. Die Diagnose muss mit hoher Sicherheit gestellt werden, da eine intravenöse Thrombolyse eine invasive Maßnahme mit potenziell erheblichem Komplikationsrisiko darstellt. Das enge therapeutische Zeitfenster

und insbesondere die verspätete Vorstellung vieler Patient:innen und die Herausforderung, den ZAV innerhalb dieses Zeitraums präzise zu diagnostizieren, erschweren jedoch eine effektive Intervention.

Angesichts dieses engen Zeitfensters für eine therapeutische Intervention beim ZAV sind objektive und schnell erfassbare Biomarker von entscheidender Bedeutung. Dies gilt insbesondere, wenn Patient:innen den genauen Zeitpunkt des Symptombeginns nicht benennen können – etwa, wenn der ZAV während des Schlafes aufgetreten ist und die Erblindung beim Aufwachen („wake-up“) bemerkt wird.

Zuverlässige und validierte Biomarker können die Diagnostik deutlich beschleunigen und damit die Grundlage für den Einsatz künstlicher Intelligenz schaffen und so die Zeit bis zur intravenösen Thrombolyse verkürzen. Dadurch ließen sich ischämische Schäden potenziell begrenzen.

Typische Veränderungen, die sich mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) darstellen lassen, umfassen vor allem eine ödematöse Verdickung der Netzhaut und eine Hyperreflektivität der inneren Netzhautschichten. Die Dicke der Netzhaut nimmt dabei in der Akutphase zunächst rapide zu und im späteren Verlauf durch die einsetzende Atrophie deutlich ab. Es gibt in Studien Hinweise, dass eine relative Zunahme der Netzhautdicke im betroffenen Auge im Vergleich zur kontralateralen gesunden Seite ein Biomarker zur Abschätzung des Ischämiebeginns sein kann (4). Auch die Hyperreflektivität im Vergleich zum Partnerauge hat sich als vielversprechender Marker für das Vorliegen eines ZAV erwiesen, wie in einer Publikation mit federführender Auswertung durch uns gezeigt wurde (5).

Diese Modelle haben allerdings entscheidende Nachteile: Bislang musste die zentrale Netzhautstelle (Makula) manuell aufgesucht und markiert werden, da die Auswertungen um diese herum erfolgen. Dies kostet im Notfall wertvolle Zeit und Fachpersonal für diese manuelle Arbeit ist nicht überall verfügbar.

Eigene Vorarbeiten

Das Verhalten der Hyperreflektivität der inneren Netzhautschichten wurde im Rahmen der OCT-Forschung des Zentralarterienverschlusses in unserer Arbeitsgruppe in mehreren wissenschaftlichen Feldern untersucht. So wurde in einer Studie untersucht, wie sich die Reflektivität der inneren Netzhautschichten in den zentralen perimakulären OCT-Schichten verändert (5). Zu Grunde gelegt wurde dabei die anamnestische berichtete Zeit zwischen Symptombeginn (Erblindung des Auges) und Zeitpunkt der OCT-Aufnahme bei der notfallmäßigen Vorstellung in der Augenklinik. Die Reflektivität steigt schnell innerhalb der

ersten Stunde nach Symptombeginn an und es lässt sich ein Threshold der Reflektivität definieren, um den Zentralarterienverschluss zu detektieren (vgl. rote Linie, Abbildung 1).

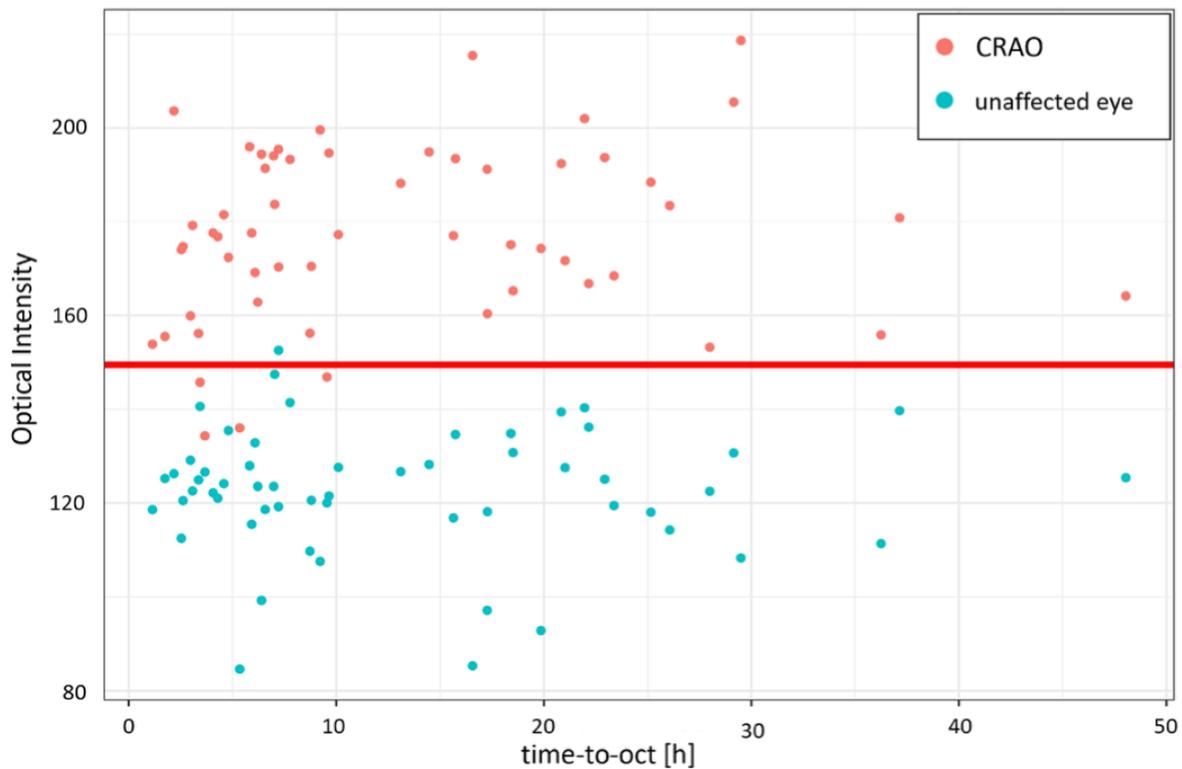


Abbildung 1 – Die Reflektivität der inneren Netzhautschichten (Optical Intensity) ist beim ZAV (CRAO) signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Partnerauge (unaffected eye). Aus (5).

Die Dicke der zentralen Makulaschicht nahm dagegen kontinuierlich innerhalb der ersten zehn Stunden zu (Abbildung 2). Im späteren Verlauf ist die Streuung größer.

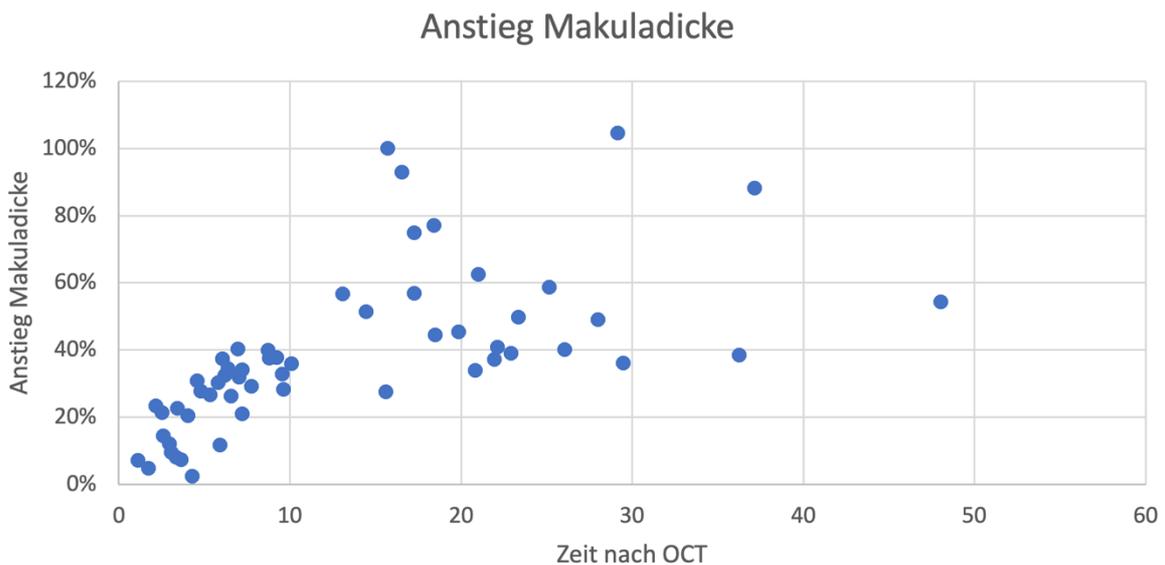


Abbildung 2 – Die Dicke der Netzhaut am Ort Fovea centralis in der Makula nahm am betroffenen Auge über die Ischämiedauer hin zu. Daten aus den Datenquellen zu (4).

Wir konnten bisher zeigen, dass die Makuladicke im Zentrum linear mit der Ischämiezeit während der ersten zehn Stunden zunahm, wohingegen die Reflektivität der gesamten inneren Netzhautschichten in den zentralen Schichten eher ein direkter Marker der Ischämie ist, der bereits sehr früh auftritt, aber eine geringere Kinetik in Abhängigkeit von der Ischämiedauer zeigt.

Der logische nächste Schritt bestand darin, die Detektion der Ischämie durch einen Zentralarterienverschluss mittels eines trainierten neuronalen Netzes mit maschinellen Lernens durchzuführen und zu versuchen, die Klassifikation (normale Netzhaut vs. ZAV vs. Differenzialdiagnosen des subakuten Visusabfalls) automatisiert durch ein Training anhand klinischer Daten durchzuführen (1).

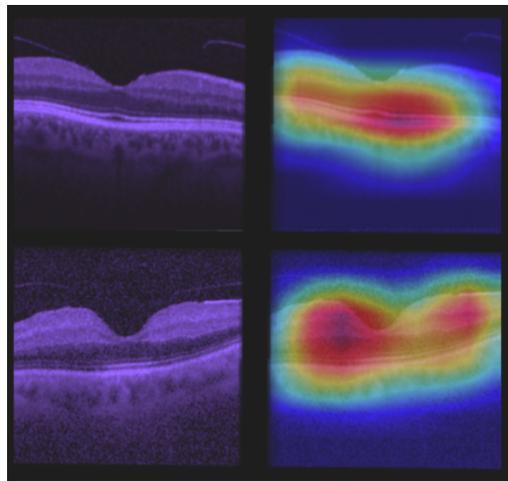


Abbildung 3 – Mittels künstlicher Intelligenz war es möglich, den Zentralarterienverschluss mit hoher Genauigkeit zu detektieren. Eine Aussage zur Dauer der Ischämie wurde bislang noch nicht untersucht. Oben im Bild: Normale Netzhaut, unten: Zentralarterienverschluss. Ferner sind die Heatmaps der relevanten Klassifizierungsentscheidungen (GRAD-CAM) des neuronalen Netzes dargestellt. Aus (1).

Offen blieb dabei die sehr relevante Fragestellung, ob der ZAV innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden aufgetreten war oder nicht. Wir haben uns dieser Fragestellung im Rahmen einer Untersuchung (manuelle Auswertung, Promotionsprojekt von Alessandra Walter) der vorliegenden OCT-Bilddaten genähert. Die Bilddaten wurden anonymisiert in ein PACS (HEYEX2) eingelesen und die Netzhautschichten segmentiert, um äußere von inneren Netzhautschichten zu trennen (6).

Ausgewertet wurden die Änderung der zentralen und perimakulären Netzhautdicke in bestimmten Segmentbereichen der Netzhaut (sog. ETDRS-Segmente), die Reflektivität der inneren und äußeren Netzhautschichten und die Änderung der Morphologie der Netzhaut. Ausgewertet wurde auch hier jeweils der foveale Schnitt sowie die beiden darüber- und

darunterliegenden Schnitte im Zentrum. Die statistische Auswertung erfolgte mittels ROCAUC, Wilcoxon-Signed-Rank-Test und Mann-Whitney-Test.

In allen untersuchten Schichten ließ sich der ZAV eindeutig identifizieren durch Vergleich der Reflektivität der inneren zu den äußeren Netzhautschichten (Abbildung 4) innerhalb eines Auges (AUC=0.98, $p < 0,001$). Der Vergleich der Reflektivität der inneren Schichten zwischen beiden Augen (erkranktes Auge vs. gesundes Partnerauge) detektierte den ZAV mit hoher Genauigkeit (AUC=0,83; $p < 0,001$). Die äußeren Netzhautschichten zeigten keine signifikante Änderung zwischen den Augen. Der Vergleich der Reflektivität der inneren Schichten zwischen beiden Augen zeigte einen signifikanten Unterschied für die Zeitfenster $< 4,5h$ und $> 4,5h$ (AUC=0,83, $p=0,001$). Das gilt auch für die Untersuchung der Dicken in den bestimmten Segmentbereichen der Netzhaut (ETDRS-Segmente).

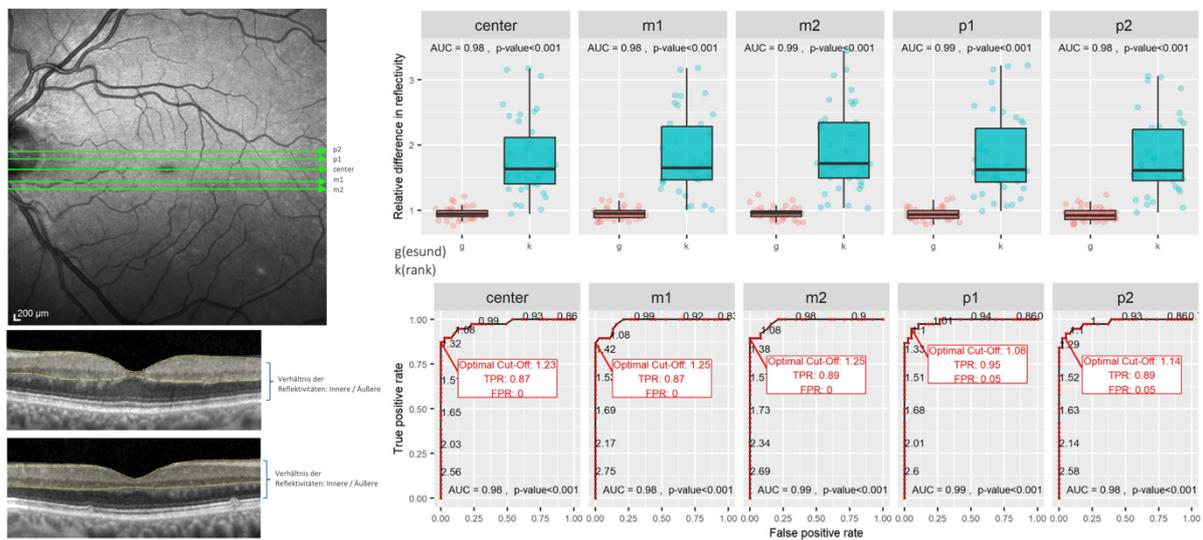


Abbildung 4 – Die Änderung der Reflektivität der zentralen Netzhautschichten zwischen gesundem und krankem Auge. Aus (6).

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 50 Parameter manuell erhoben und ausgewertet:

- Verhältnis der Reflektivitäten der Layer zueinander in 5 Schichten im gleichen Auge
- Verhältnis der Reflektivitäten der Layer zueinander in 5 Schichten zum Partnerauge
- Dickenänderung in den ETDRS-Segmenten im Partnerauge
- Dickenänderung in den ETDRS-Segmenten im ZAV-Auge
- Verhältnisse der Reflektivitäten der Layer in den ETDRS-Segmenten im gleichen Auge

Mittels Feature-Selektion unter Anwendung der iHCT Methode (7) konnten fünf Features herausgearbeitet werden, mit dessen Hilfe die Klassifizierung, ob der Zentralarterienverschluss im untersuchten Kollektiv innerhalb von 4,5 Stunden auftrat oder später, was mit hoher Genauigkeit gelang.

Als hierzu relevante Feature wurden identifiziert:

- ETDRS-Dickenänderung in Sektor 9
- Verhältnis der Opazität der inneren zu äußeren Layern in Layer m2 (ZAV-Auge)
- Verhältnis der ETDRS-Dicke ZAV / gesundes Auge in Sektor 6
- Verhältnis der Opazität ZAV / gesundes Auge im inneren Layer p1
- Verhältnis der Opazität ZAV / gesundes Auge im äußeren Layer p2

Mittels logistischer Regression mit diesen fünf Features als unabhängige Variablen liefert ein Modell eine Genauigkeit von 0,9744. Von 39 Fällen aus dem Modell, wurden 12/13 richtig, als innerhalb von 4,5 Stunden befindlich klassifiziert und einer fälschlicherweise als außerhalb. Die 26 Fälle, die älter als 4,5 h waren, wurden richtig klassifiziert.

Unsere Vorarbeiten haben somit gezeigt, dass mit manuellem Aufwand und der manuellen Vorbereitung der OCT-Bilddaten die richtige Klassifikation sowohl der Erkrankung als auch der Ischämiedauer grundsätzlich möglich ist. Im Notfallsetting ist eine manuelle Auswertung jedoch nicht praktikabel und mit einem erhöhten Zeitverlust verbunden. Eine automatisierte Auswertung mittels maschinellen Lernens bzw. automatischen Exports aller relevanter Strukturen über alle Schichten bzw. im gesamten 3D-Datensatz mit gleichzeitiger Analyse würde den zeitlichen Ablauf drastisch beschleunigen, wodurch eine höhere Anzahl an Patienten rechtzeitig behandelt werden könnte.

Daraus leiten wir als wegweisende anknüpfende Forschung das folgende Arbeitsprogramm ab.

Ziele und Arbeitsprogramme

Ziel 1 – Automatisierung der Erkennung relevanter Strukturen in der OCT

Aktuell werden die wichtigsten Strukturen wie Netzhautmitte und Sehnervenkopf manuell ermittelt und markiert. Bislang wurden auch nur die zentralen Schichten ausgewertet. Im Rahmen eines explorativen Arbeitspaketes sollen mit der Software MATLAB und der Programmiersprache Python ein Algorithmus entwickelt werden, welcher die Fovea centralis und die Mitte der Papille sicher und automatisiert auffindet. Dies gelingt z.B. durch die Verwendung der Suche nach dem zentralen Minimum der Netzhautdicke mittels zunächst automatisierter Erkennung der Konturen der Netzhaut und dann der dünnsten zentralen Stelle (für gesunde Partneraugen). Für Augen mit Zentralarterienverschluss sind entweder Machine Vision-Ansätze mit der Nutzung von Bibliotheken wie openCV2 aussichtsreich oder Intensitätsprojektionen des Datensatzes mit Detektion der Papille und des Zentrums der Netzhaut. Eine der beiden wissenschaftlichen Hilfskräfte, die wir beantragen, soll daher Erfahrung im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung haben. Unsere Arbeitsgruppe

unterhält eine vitale Kooperation mit der Fachhochschule Wedel, wo wir regelmäßig Bachelor- und Masterarbeiten im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung betreuen. Diese Kooperation kann auch hier ein gemeinsames Projekt unterstützen. Die Qualitätskontrolle des Algorithmus erfolgt dann durch manuelle Durchsicht und Vergleich mit dem manuell erhobenen Ort der Fovea centralis. Eine besondere Herausforderung in diesem Arbeitspaket wird die Erkennung der Trennlinie zwischen den inneren und den äußeren Netzhautschichten bei stark ischämischer Netzhaut sein, um die Reflektivitäten den richtigen Schichten zuzuordnen. Hier bieten sich Thresholding- und Region-Growing-Algorithmen bzw. U-Net-basierte Ansätze als explorativer Ausgangspunkt an. Dies erfordert ein hohes Maß an Rechenleistung leistungsfähiger Computersysteme.

Ziel 2 – Vergrößern der Datenbasis an Zentralarterienverschlüssen mit Imaging

Es werden OCT-Datensätze der Hersteller Topcon und Heidelberg Engineering verwendet, welche in den Klinikdatensätzen von Hamburg und dem nationalen Kooperationspartner Tübingen vorliegen und nicht exklusiv anderweitig in einer Studie (z.B. REVISION) in die Auswertung eingehen. Die Daten werden mobilisiert und durch wissenschaftliche Hilfskräfte exportiert. Die Datenbasis soll dadurch deutlich erhöht werden. Das Ziel sind mindestens 100 Fälle von Patient:innen mit Zentralarterienverschluss, Bildgebung und bekanntem Zeitfenster. Ggf. werden weitere nationale und internationale Kooperationspartner gesucht, um die Datengrundlage zu erhöhen. Durch die REVISION-Studie bestehen hier sehr gute Kontakte zu anderen Zentren mit ZAV-Expertise. Die Datensätze werden durch wissenschaftliche Hilfskräfte auf Qualität geprüft und vorverarbeitet. Es erfolgt eine Umwandlung der Datensätze in das DICOM-Format. Entsprechende Datenstrukturen, wie Reflektivitäten in den ETDRS-Sektoren sowie die Netzhautdicken können dann mittels programmierter Analyseklassen auf den DICOM-Datensätzen errechnet und exportiert werden.

Ziel 3 – Training eines multimodalen Systems zur Erkennung des ZAV und des Zeitfensters

Nach den Vorarbeiten aus Ziel 1 und Ziel 2 wird ein multivariantes Modell trainiert mittels der bereits in den Vorarbeiten genutzten Methoden sowie mit neuartigen Methoden des maschinellen Lernens (3D-CNN, Vision-Transformertechnologie). Die Performance des Modells wird evaluiert und eine Umsetzbarkeit im direkten klinischen Workflow ermittelt. Eine Verteilung des Modells zu Forschungszwecken an andere OCT-Nutzende kann über eine Forschungsk Kooperation mit den OCT-Herstellern Heidelberg und Topcon erfolgen. Entsprechende Schnittstellen (z.B. Heidelberg AppWay) sind dokumentiert und stehen grundsätzlich für derartige Modelle zur Evaluation in der Forschung offen. Darüber hinaus ist der globale wissenschaftliche Austausch für dieses wichtige Thema mit den Ergebnissen des Projektes angestrebt, damit eine sichere Diagnose und zeitliche Einschätzung des Zentralarterienverschlusses automatisiert möglich wird.

Finanzplanung (Höhe und Herkunft der erforderlichen Mittel)

Für die Auswertung der Daten sind leistungsfähige EDV-Systeme mit hochauflösenden Bildschirmen erforderlich, um die Auswertung der feinen Strukturen der Bilddaten durchzuführen und auch sehr feine Veränderungen im studienbezogenen Setting früher zu erkennen als in der klinischen Routine. Die entsprechenden Softwareprogramme und die Expertise sind bereits am UKE vorhanden und etabliert. Das Training der Modelle erfolgt auf Computern mit hoher Rechenleistung und entsprechender Ausstattung. Ein PC mit hoher Rechenleistung ist bereits bei uns vorhanden. Bei der Mobilisierung der Daten, den Workflows und den Transfers helfen zwei wissenschaftliche Hilfskräfte. Wir präferieren grundsätzlich Open-Access Publikationen und haben dementsprechendes Budget eingestellt. Eine Präsentation der Forschungsergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen erfolgt selbstverständlich unter Nennung der Stiftung als Förderer des Projektes. In das Projekt fließen ebenfalls erhebliche Eigenmittel, wie die Nutzung des bestehenden Forschungs-PACS-Systems, große Netzwerkspeicher der Augenklinik und Lizenzen für Imaging-Software, welche jährlich neu erworben werden müssen (z.B. Heidelberg Spectalis OCT RAW data export).

Position und Beschreibung	Einzelpreis	Summe
Gebühr für Open Access Publikationen (anteilig)	3.500 €	3.500 €
Reisekosten für Kongresse und Imaging-Workshops zum wissenschaftlichen Austausch (anteilig)	5.000 €	5.000 €
2 x Wissenschaftliche Hilfskräfte (40 h / Monat) für ein Jahr	9750 €	19.500 €
Hochleistungs-PC für maschinelles Lernen der Bilddaten mit den strukturierten Daten, ermöglicht eine schnelle Bildverarbeitung und ein Modelltraining	8.000 €	8.000 €
2 Monitore zur Befundung feinsten Strukturen, 5K Monitor	2.000 €	4.000 €
Summe		<u>40.000 €</u>

Darlegung der Interessenkonflikte

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Referenzen

1. Beuse A, Wenzel DA, Spitzer MS, Bartz-Schmidt KU, Schultheiss M, Poli S, u. a. Automated Detection of Central Retinal Artery Occlusion Using OCT Imaging via Explainable Deep Learning. *Ophthalmol Sci.* 2025;5(2):100630.
2. Wenzel DA, Feltgen N, Steinhorst NA, Poli S, Spitzer MS, Schultheiss M. Akutdiagnostik des retinalen Zentralarterienverschlusses und Biomarker der Ischämie: Diagnostik mit Konsequenzen? *Ophthalmol.* November 2021;118(11):1099–106.
3. Poli S, Grohmann C, Wenzel DA, Poli K, Tünnerhoff J, Nedelmann M, u. a. Early REperfusion therapy with intravenous alteplase for recovery of VISION in acute central retinal artery occlusion (REVISION): Study protocol of a phase III trial. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* August 2024;19(7):823–9.
4. Wenzel DA, Kromer R, Poli S, Steinhorst NA, Casagrande MK, Spitzer MS, u. a. Optical coherence tomography-based determination of ischaemia onset – the temporal dynamics of retinal thickness increase in acute central retinal artery occlusion. *Acta Ophthalmol (Copenh)* [Internet]. März 2021 [zitiert 31. März 2025];99(2). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.14563>
5. Wenzel DA, Poli S, Casagrande M, Druchkiv V, Spitzer MS, Bartz-Schmidt KU, u. a. Inner Retinal Layer Hyperreflectivity Is an Early Biomarker for Acute Central Retinal Artery Occlusion. *Front Med.* 2022;9:854288.
6. Walter A. Untersuchung retinaler Biomarker in der OCT-Bildgebung beim Zentralarterienverschluss. 2024; DOG.
7. Hall P, Jin J. Innovated higher criticism for detecting sparse signals in correlated noise. 2009 [zitiert 29. März 2025]; Verfügbar unter: <https://arxiv.org/abs/0902.3837>

Einverständniserklärung

Ich versichere, dass die in dieser Projektskizze beschriebene Arbeit nicht für eine andere Ausschreibung eingereicht oder vorgesehen ist oder von anderer Seite ausgezeichnet wurde.

Die genannten Mitglieder der Arbeitsgruppe haben meine Bewerbung ebenfalls gelesen und sind einverstanden.

Ich bin ferner damit einverstanden, dass im Falle einer erfolgreichen Bewerbung mein Lebenslauf mit Foto und das Publikationsverzeichnis auf der Internetseite der Stiftung veröffentlicht werden dürfen.



Carsten Grohmann
Hamburg, 31.03.2025