



Marco Lupidi^{1-2*}, Luca Danieli^{1*}, Daniela Fruttini³, Michele Nicolai¹, Nicola Lassandro¹, Francesca Viti¹, Cesare Mariotti¹

¹ Eye Clinic, Department of Experimental and Clinical Medicine, Polytechnic University of Marche, Ancona

² Fondazione Italiana Macula ETS, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), University Eye Clinic, Genova

³ Department of Medicine and Surgery, University of Perugia, S. Maria della Misericordia Hospital, Perugia

* equal contribution to the study

Attualità nello screening della retinopatia diabetica: studio pilota con algoritmo di intelligenza artificiale

ABSTRACT

Introduzione: La Retinopatia Diabetica (RD) rappresenta la principale causa di compromissione visiva nella popolazione in età lavorativa. Uno screening efficace di tale patologia può prevenire le sue complicanze più severe. Attualmente si stanno affermando nuove metodiche di screening che prevedono l'utilizzo di fundus camera portatili e di algoritmi di intelligenza artificiale. In questo articolo riportiamo la nostra esperienza clinica con la fundus camera portatile non midriatica Aurora (Optomed, Oulu, Finlandia) ed il suo algoritmo di IA associato.

Materiali e Metodi: Studio osservazionale, prospettico che include 128 occhi di 128 pazienti arruolati consecutivamente. Il campione comprende sia pazienti diabetici che pazienti sani. Ogni soggetto è stato sottoposto ad una retinografia di 50° senza l'ausilio di midriatici, centrata sulla macula che è stata analizzata con l'algoritmo di intelligenza artificiale. Successivamente, dopo midriasi farmacologica, ogni paziente è stato sottoposto ad esame del fundus oculi da parte di uno specialista retinologo. Si sono infine comparati i risultati tra questa ultima osservazione e quanto rilevato dall'algoritmo di intelligenza artificiale.

Risultati: Tra i pazienti con RD l'algoritmo di IA ha rilevato segni di RD in 60 dei 63 soggetti affetti e non ha riscontrato segni di RD in 62 su 65 pazienti senza segni di RD. La sensibilità dell'algoritmo di IA è risultata essere del 95.24% e la specificità del 95.38%.

Conclusioni: La Fundus Camera Aurora ed il suo algoritmo di IA integrato possono considerarsi uno strumento affidabile nell'identificare la presenza di segni di RD e possono essere impiegati come promettente risorsa nelle campagne di screening.

Key Words: Retinopatia diabetica, intelligenza artificiale, screening.

Introduzione

La Retinopatia Diabetica (RD) rappresenta la complicanza oculare più frequente e temibile del Diabete Mellito (DM) di tipo 1 e 2 e costitui-

sce la principale causa di cecità tra gli adulti in età lavorativa (20 – 74 anni)¹.

Nel mondo moderno, nella misura in cui cresce e si diffonde il benessere economico legato

in sostanziale istanza ad uno stile di vita occidentale, si sta verificando una vera e propria “epidemia” di Diabete Mellito² ed in Europa il numero di persone affette da patologie oculari legate al diabete è destinato a passare dai 6.4 milioni del 2019 agli 8.6 milioni attesi per il 2050³. In questo contesto un tempestivo riconoscimento dei pazienti affetti da RD, in generale, e da quelle forme avanzate considerate “sight-threatening” in particolare, ed il loro invio presso centri oftalmologici, risultano fondamentali per una corretta gestione di tale patologia e per evitare ai pazienti le sequele più invalidanti della stessa.

Al tempo stesso, di fronte all’atteso aumento di pazienti affetti da DM, risulta impensabile che tutti vengano presi in carico dai reparti di Oculistica senza che vi sia un efficace procedura di screening nel territorio in grado di individuare chi necessita prima di altri di una valutazione specialistica.

Ecco, dunque, che parlare di strategie di screening per la RD e di come queste si stiano trasformando, anche grazie alle nuove tecnologie, risulta di estrema attualità per chi quotidianamente tratta questa patologia.

Il continuo sviluppo di nuove tecnologie, spinto in questi ultimi anni anche dagli eventi pandemici legati alla diffusione del SarsCOV2 con le conseguenti problematiche assistenziali, ha permesso di sviluppare modelli di fundus camera portatili che aprono nuove prospettive nella gestione delle patologie retiniche, in modo particolare per quelle più diffuse come la RD. Tali dispositivi possono essere collegati a reti di telemedicina, oppure, tramite servizi “in cloud”, ad algoritmi di Intelligenza Artificiale (IA) in grado di distinguere retinografie normali da quelle patologiche⁴.

La nostra esperienza clinica ci ha portato a testare la fundus camera portatile non-midriatica

Aurora (Optomed, Oulu, Finlandia) ed il suo algoritmo di IA integrato in uno studio pilota su pazienti affetti da DM.

Materiali e metodi

Lo studio pilota condotto è di tipo osservazionale prospettico con arruolamento consecutivo, in osservanza dei postulati della Dichiarazione di Helsinki. Sono stati arruolati pazienti affetti da DM sia di tipo 1 che di tipo 2, afferenti al servizio di Retina Medica della SOD di Clinica Oculistica dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona tra Gennaio 2022 e Febbraio 2022. I criteri di esclusione sono stati: età inferiore ai 18 anni, opacità dei mezzi diottrici clinicamente significativa, storia di patologie oculari che potessero alterare la morfologia retinica.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, dopo una sosta di qualche minuto in una stanza buia, a retinografia centrata sulla macula con la fundus camera Optomed Aurora (Fig. 1).



Figura 1 - Acquisizione delle immagini con Optomed Aurora

Questa fundus camera permette di ottenere immagini di 50° di ampiezza ad alta risoluzione (Fig. 2), la camera presenta la possibilità di utilizzare un fuoco ed un'esposizione luminosa manuale, oppure automatiche; per la nostra indagine abbiamo scelto di utilizzare entrambe le modalità secondo l'opzione automatica. In seguito all'acquisizione del dato, le immagini sono state inviate tramite cloud per la valutazione secondo l'algoritmo di IA.



Figura 2 - Esempio di retinografia ottenuta con Optomed Aurora

I pazienti proseguivano poi il loro iter diagnostico con una valutazione oftalmologica completa che comprendeva la valutazione in biomicroscopia del fundus oculi in cieco da parte di un retinologo esperto e classificati in pazienti con e senza RD.

I risultati ottenuti dall'analisi clinica, considerato il nostro gold-standard, e da quella mediante intelligenza artificiale sono quindi stati confrontati.

Risultati

Sono stati analizzati 128 occhi di 128 pazienti, l'età media era 60 (\pm 15) anni. L'esame clinico ha individuato 63 pazienti affetti da retinopatia diabetica e 65 pazienti che non presentavano segni di tale patologia.

L'algoritmo di IA collegato alla fundus camera Optomed Aurora ha identificato la retinopatia diabetica in 60 pazienti dei 63 effettivamente affetti e ha diagnosticato come sani 62 dei 65 pazienti sani. La sensibilità dell'algoritmo risulta quindi del 95.24% e la sua specificità del 95.38%.

Discussione e conclusioni

Secondo le più recenti linee guida dell'International Council of Ophthalmology⁵, una procedura di screening oftalmologico risulta indicata nei pazienti diabetici entro 5 anni dall'esordio della malattia in caso di DM1, al momento stesso della diagnosi in caso di DM2 ed in tutte le donne con pregressa diagnosi di DM che desiderino programmare una gravidanza o comunque entro il primo trimestre della stessa con successivi controlli fino ad un anno nel post partum; in tutti i casi soprariportati i successivi screening vanno cadenzati a seconda del quadro di primo riscontro su indicazione dello specialista.

Lo screening deve prevedere un'analisi del fondo oculare mediante biomicroscopia oppure attraverso la valutazione di fotografie del fundus oculi con esame diretto delle stesse o tramite sistemi integrati di telemedicina. In particolare, l'analisi di foto del fondo a colori ha dimostrato una sensibilità comparabile ed in alcuni casi superiore alla biomicroscopia⁶ e, se inizialmente il classico protocollo di ac-

quisizione delle sette retinografie di 30° secondo lo schema proposto dallo studio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) poteva risultare dispendioso in termini di tempo, più recenti studi hanno dimostrato come protocolli più snelli, composti da tre o una sola retinografia con ampiezza di almeno 45°, possono essere parimenti validi nelle procedure di screening⁷.

Tradizionalmente la produzione di materiale fotografico per le procedure di screening era condotta con delle fundus camera da tavolo (o tabletop).

Questa opzione, seppur precisa e sicuramente più rapida sia per il medico che per il paziente rispetto al tradizionale esame in biomicroscopia, è parimenti gravata da difficoltà logistiche: questi strumenti sono infatti solitamente voluminosi e raramente il loro utilizzo può essere pensato al di fuori di un contesto ospedaliero. Una fundus camera portatile, al contrario, a differenza dei tradizionali modelli tabletop, grazie ad una maggiore maneggevolezza e ad un minor ingombro, rende possibile l'utilizzo della stessa in contesti extra ospedalieri o per campagne di prevenzione itineranti, ampliando molto il potenziale bacino di utenza dei futuri programmi di screening.

In modo particolare, recenti studi condotti proprio sulla fundus camera utilizzata nel nostro studio, hanno dimostrato come le immagini ottenute mediante questo dispositivo producano risultati del tutto comparabili a quelli ottenuti con metodiche di imaging tradizionale, sia per quanto riguarda l'individuazione di segni di RD, l'eventuale stadiazione delle lesioni ed il riconoscimento della presenza di edema maculare diabetico⁸⁻⁹, anche se questi risultati, secondo una recente pubblicazione, rimangono non omogenei per tutti i modelli di telecamere ed inoltre queste avrebbero una specificità infe-

riore al 95% nell'identificazione delle forme sight threatening. Nonostante ciò, anche questi ultimi autori riconoscono una performance parimenti soddisfacente a questo nuovo tipo di fundus camera caldeggiandone l'utilizzo in contesti dove l'esame retinico tradizionale risulta meno pratico¹⁰.

Parallelamente allo sviluppo di strumentazioni più maneggevoli, negli ultimi decenni si è sempre più cercato di implementare algoritmi di Intelligenza Artificiale (IA) per individuare la RD dalle retinografie al fine di aumentare l'efficienza, la riproducibilità e l'estensione dei programmi di screening.

In modo particolare si è iniziato sfruttando le metodiche del cosiddetto Machine Learning (ML), una tecnologia che permette di riconoscere dalle immagini delle caratteristiche o dei pattern che sono prima stati singolarmente e manualmente inseriti da un gruppo di esperti. Tuttavia, questi algoritmi, sebbene mantengano il merito di aver fatto da apripista, non hanno mai raggiunto livelli soddisfacenti circa la specificità con cui indentificavano i segni di retinopatia diabetica, oltre a risultare particolarmente indaginosi nella fase di sviluppo¹¹⁻¹². Recentemente invece, la tecnologia del Deep Learning (DL), che costituisce una branca del ML ed una sua naturale evoluzione, ha rivoluzionato il panorama degli algoritmi di intelligenza artificiale nelle metodiche di screening. Il DL, impiegato anche dall'algoritmo utilizzato in questo studio, permette agli algoritmi di formarsi attraverso una estesa funzione matematica con milioni di parametri su un largo numero di dati; questa funzione ricalca la struttura delle reti neurali e prende il nome di Convolutional Neural Network (CNN).

Le CNN si ispirano dunque alla capacità del nostro cervello di apprendere a riconoscere pattern visivi complessi variando la forza delle

connessioni sinaptiche tra neuroni.

Come le reti neurali, anche le CNN usano vari livelli intermedi di “neuroni artificiali” tra il segnale in entrata e quello in uscita e, come il cervello umano sono in grado di apprendere ad identificare una serie di caratteristiche sempre più complesse.

La differenza principale tra ML e DL risulta quindi nel fatto che nel ML le caratteristiche da evidenziare nell'analisi delle immagini devono essere estratte manualmente da esperti prima di essere inserite nell'algoritmo ML, mentre nel DL le caratteristiche sono apprese automaticamente dalle reti neurali durante la fase di feature extraction e vengono poi utilizzate nella fase di classificazione e analisi. Nel DL non si necessita quindi di specificare delle particolari lesioni associate a patologia e questa fase, fondamentale nei processi di ML, viene saltata¹³. Svariati algoritmi sono stati testati nel tempo in diversi contesti, anche se solamente l'algoritmo IDx-DR risulta aver ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA).

Le prime versioni, basate sul ML, dell'IDx-DR erano state incluse nell'Iowa Detection Programme (IDP) e comprendevano algoritmi in grado di riconoscere emorragie, essudati duri, essudati cotonosi e neovascolarizzazioni; in seguito un confronto tra questa versione dell'algoritmo e dei graders esperti sulle immagini contenute nel dataset Messidor 2 (1748 occhi di 874 pazienti) aveva rivelato una sensibilità del 96.8% ed una specificità del 59,4%¹⁴. Una successiva versione dell'IDx-DR è stata integrata con caratteristiche proprie del DL e sempre confrontata, in uno studio simile al precedente, sulle immagini del Messidor 2. Questa seconda versione dell'IDx-DR manteneva l'alta sensibilità della versione precedente (96.8%), ma aumentava considerevolmente la

specificità fino all'87% evidenziando in modo sostanziale la superiorità delle metodiche di DL¹⁵. Secondo i dati di registrazione all'FDA, l'IDx-DR lavora in combinazione con la fundus camera non midriatica tabletop Topcon NW400 e prevede l'acquisizione di due retinografie, una centrata sulla macula ed una sul nervo ottico¹⁶. Nel nostro studio pilota abbiamo voluto simulare il più possibile un contesto extra-ospedaliero, per questo motivo le fotografie del fundus oculi sono state ottenute in modalità autofocus, con adattamento automatico dell'esposizione luminosa e quando ai pazienti non erano ancora state instillate delle gocce di midriatico, inoltre la nostra valutazione si è basata solo sul criterio di presenza o assenza di segni di RD, anche se l'algoritmo stesso fornisce anche un grading della RD.

I risultati sono apparsi più che incoraggianti, dato che sia la sensibilità che la specificità dell'algoritmo risultano confrontabili a quelli ottenuti dall'unico algoritmo registrato alla FDA. Inoltre, anche se la sensibilità risulta leggermente inferiore a quella di IDx-DR, questi valori vanno pensati, nel nostro caso, come non sostitutivi di una valutazione oftalmologica.

A nostro parere, infatti, queste metodiche di IA, non potranno mai sostituire in tutto il valore di una valutazione oftalmologica, ma trovano il giusto spazio se contestualizzate nel territorio, proprio per aiutare i colleghi non oftalmologi a riferire a centri di secondo livello i pazienti più problematici evitando che questi si vedano costretti alle lunghe attese che il collo di bottiglia costituito dalla valutazione di tutti i pazienti con diabete mellito inevitabilmente costituisce.

Anche se incoraggianti, i risultati del nostro studio meritano un maggior approfondimento in lavori che tengano in considerazione un campione più numeroso e che tengano conto

non solo del confronto con la biomicroscopia, ma anche con l'analisi eseguita tramite schermi ad alta risoluzione delle immagini ottenute da parte di graders esperti.

In conclusione, di fronte al preoccupante aumento epidemiologico dei casi di diabete e conseguentemente di RD, risulta fondamentale che la ricerca clinica attinga alle nuove tecnologie per una gestione ottimale del paziente

con retinopatia diabetica. In modo particolare le potenzialità fornite dall'utilizzo di fundus camera portatili integrate ad algoritmi di intelligenza artificiale, come possibile con la fundus camera Optomed Aurora, costituiscono un valido aiuto per i medici nell'individuare tempestivamente questi pazienti e trattarli nelle tempistiche migliori.

REFERENCES

1. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):124-36.
2. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015 Sep 30;2:17.
3. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020 Jan;35(1):11-23.
4. Palermo BJ, D'Amico SL, Kim BY, et al. Sensitivity and specificity of handheld fundus cameras for eye disease: A systematic review and pooled analysis. *Surv Ophthalmol*. 2022 Sep-Oct;67(5):1531-1539.
5. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1608-1622.
6. Harding SP, Broadbent DM, Neoh C, et al. Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study. *BMJ*. 1995 Oct 28;311(7013):1131-5.
7. Vujosevic S, Benetti E, Massignan F, et al. Screening for diabetic retinopathy: 1 and 3 nonmydriatic 45-degree digital fundus photographs vs 7 standard early treatment diabetic retinopathy study fields. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):111-8.
8. Kubin AM, Wirkkala J, Keskkitalo A, et al. Handheld fundus camera performance, image quality and outcomes of diabetic retinopathy grading in a pilot screening study. *Acta Ophthalmol*. 2021 Dec;99(8):e1415-e1420.
9. Mideni E, Zennaro L, Lapo C, et al. Handheld Fundus Camera for Diabetic Retinopathy Screening: A Comparison Study with Table-Top Fundus Camera in Real-Life Setting. *J Clin Med*. 2022 Apr 22;11(9):2352.
10. Salongcay RP, Aquino LAC, Salva CMG, et al. Comparison of Handheld Retinal Imaging with ETDRS 7-Standard Field Photography for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*. 2022 Jul;6(7):548-556.
11. Abràmoff MD, Reinhardt JM, Russell SR, et al. Automated early detection of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1147-54.
12. Tufail A, Rudisill C, Egan C, et al. Automated Diabetic Retinopathy Image Assessment Software: Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness Compared with Human Graders. *Ophthalmology*. 2017 Mar;124(3):343-351.
13. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):436-44.
14. Abràmoff MD, Folk JC, Han DP, et al. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Mar;131(3):351-7.
15. Abràmoff MD, Lou Y, Erginay A, et al. Improved Automated Detection of Diabetic Retinopathy on a Publicly Available Dataset Through Integration of Deep Learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct 1;57(13):5200-5206.
16. Abràmoff MD, Lavin PT, Birch M, et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med*. 2018 Aug 28;1:39.