

# Τεχνητή Νοημοσύνη και Παθήσεις του Κερατοειδούς, Βασικές αρχές, Κλινικές εφαρμογές και Μελλοντικές κατευθύνσεις.

Σ. Τουλάκης, Α. Νικολαΐδου, Θ. Χατζημπαλής

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι παθήσεις του κερατοειδούς, αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες απώλειας όρασης σήμερα, μόλις πίσω από τον καταρράκτη. Τα κύρια προβλήματα από τις παθήσεις του κερατοειδούς έγκεινται στη δυσκολία πρώιμης διάγνωσης και αντιμετώπισης των παθήσεων, σε συνδυασμό με την ταχεία εξέλιξη τους. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένο αριθμό επεμβάσεων και υψηλά κόστη για τα συστήματα υγείας όσον αφορά την αντιμετώπιση τέτοιων καταστάσεων. Η Οφθαλματρική κοινότητα αντιλαμβανόμενη τα σύγχρονα προβλήματα των παθήσεων του κερατοειδούς άρχισε να στρέφει την προσοχή της και στον τομέα της τεχνητής

νοημοσύνης. Συγκεκριμένα η τεχνητή νοημοσύνη βασιζόμενη στα δεδομένα των σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών για τις παθήσεις του κερατοειδούς αναδεικνύει ελπιδοφόρα αποτελέσματα για την πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων του κερατοειδούς δρώντας συνεργικά με τον οφθαλμίατρο. Στην παρούσα ανάλυση θα πραγματευτούν οι βασικές αρχές και τα κύρια μοντέλα της τεχνητής νοημοσύνης με έμφαση στη μηχανική μάθηση και τα νευρωνικά δίκτυα, καθώς και οι εφαρμογές τους στην ανίχνευση, διαφορική διάγνωση και αντιμετώπιση διαφόρων παθήσεων του κερατοειδούς όπως οι κερατίτιδες, ο κερατόκωνος, διάφορες επιπλοκές από μοσχεύματα κερατοειδούς, δυσπλασίες του κερατοειδούς και παθήσεις στα νεύρα του κερατοειδούς. Τέλος θα αναφερθούν μελλοντικά ζητήματα που προκύπτουν γύρω από την εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης στις παθήσεις του κερατοειδούς.

*Λέξεις Κλειδιά:* Τεχνητή νοημοσύνη, Μηχανική μάθηση, Βαθιά μηχανική μάθηση, Κερατόκωνος, Κερατίτιδα, Δυστροφίες Κερατοειδούς, μοσχεύματα κερατοειδούς, Νευρωνικά δίκτυα.

*Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, ΑΠΘ*

*Corresponding author: S. Toulakis  
e-mail: stergios1199toul@gmail.com*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

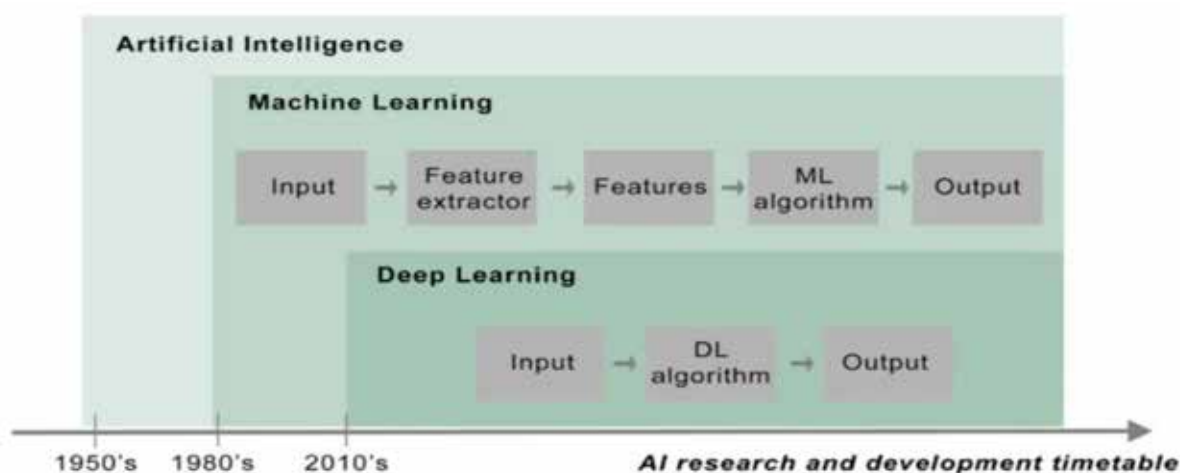
Στις σύγχρονες κοινωνίες οι παθήσεις του κερατοειδούς αποτελούν την δεύτερη συχνότερη αιτία αναστρέψιμης τύφλωσης αμέσως μετά τον καταρράκτη<sup>1</sup>. Στην Ινδία και στην Κίνα, 6,8 και 3,2 εκατομμύρια άνθρωποι αντίστοιχα υπολογίζεται ότι έχουν τυφλωθεί τουλάχιστον στον έναν οφθαλμό από παθήσεις του κερατοειδούς καταδεικνύοντας την σημαντικότητα του προβλήματος<sup>2,3</sup> τόσο υγειονομικά όσο και οικονομικά<sup>4</sup>. Η απώλεια όρασης μπορεί τις περισσότερες φορές να αποφευχθεί με πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπιση, γεγονός που εξαρτάται από την ικανότητα του εκάστοτε οφθαλμιάτρου και τη συμμόρφωση του ασθενούς στις θεραπείες. Για τη βελτίωση αυτής της κατάστασης η χρήση της τεχνητής νοημοσύνης αναμένεται να ελαχιστοποιήσει τον χρόνο διάγνωσης και να ενισχύσει την ακρίβεια αυτής, δρώντας σε συνεργασία με τους οφθαλμιάτρους, με άμεση απόρροια την καλύτερη ποιότητα φροντίδας σε άτομα που πάσχουν από παθήσεις του κερατοειδούς<sup>5</sup>. Η τεχνητή νοημοσύνη έχει χρησιμοποιηθεί ήδη για τη διάγνωση παθήσεων του αμφιβληστροειδούς και του γλαυκώματος με επιτυχία<sup>6-10</sup> και

θεωρείται ότι μπορεί να εκμεταλλευτεί τα δεδομένα των απεικονιστικών τεχνικών για τη διάγνωση παθήσεων του κερατοειδούς ή ακόμα και για τη διαλογή (screening) τέτοιων ασθενών<sup>7,8</sup>.

## ΑΝΑΛΥΣΗ

### Τεχνητή Νοημοσύνη - Βασικές Αρχές και Μοντέλα

Γενικότερα ο όρος τεχνητή νοημοσύνη χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια «έξυπνη» μηχανή που μιμείται την ανθρώπινη συμπεριφορά λαμβάνοντας αποφάσεις, σύμφωνα με συνθήκες που τοποθετούνταν από ειδικούς για το πρόβλημα προς επίλυση<sup>9</sup>. Ωστόσο αυτή η μέθοδος βρήκε περιορισμένη εφαρμογή λόγω δυσκολίας αντιμετώπισης περίπλοκων πολυπαραγοντικών ζητημάτων και διαχείρισης μεγάλου όγκου δεδομένων. Τα περίπλοκα ιατρικά ζητήματα που τίγονται, προκειμένου να επιλυθούν απαιτούν μοντέλα όπως της μηχανικής μάθησης και της βαθιάς μηχανικής μάθησης (εικόνα 1) ικανά να διαχειριστούν αυτήν την πλειάδα πληροφοριών και να παρέχουν ακριβείς και γρήγορες προβλέψεις για το επιθυμητό ζήτημα.<sup>11,12</sup>



Εικόνα 1.<sup>13</sup> Αντικατοπτρίζει την σχέση τεχνητής νοημοσύνης με τη μηχανική και τη βαθιά μηχανική μάθηση, δείχνοντας ότι η μια έννοια αποτελεί υποσύνολο της άλλης. Επίσης φανερώνει το βασικό μοντέλο λειτουργίας της μηχανικής και της βασικής μηχανικής μάθησης που θα αναλυθεί στην συνέχεια.



Εικόνα 2.<sup>15</sup> Παρατηρούμε την πορεία δράσης των μοντέλων μηχανικής μάθησης:

- 1) είσοδος δεδομένων και συγκεκριμένα στην οφθαλμολογία εικόνων.
- 2) ανάλυση η σχολιασμός αυτών από τους ειδικούς πχ εικόνα φυσιολογικού κερατοειδούς.
- 3) αναζήτηση μοτίβων στις εικόνες από το μοντέλο μηχανικής μάθησης όπως κοινά στοιχεία που χαρακτηρίζουν έναν φυσιολογικό κερατοειδή.
- 4) πρόβλεψη ή απόφαση: με την είσοδο νέας εικόνας το σύστημα μας ενημερώνει αν απεικονίζει έναν φυσιολογικό κερατοειδή.
- 5) σχολιασμός από τον ειδικό για τον αν η απόφαση ήταν σωστή ή λάθος και το σύστημα μαθαίνει από το λάθος του, ώστε να μην το επαναλάβει.

### Μηχανική Μάθηση

Η μηχανική μάθηση αποτελεί υποσύνολο της τεχνητής νοημοσύνης<sup>13</sup>. Οι αλγόριθμοι της μηχανικής μάθησης στην ουσία χρησιμοποιούν δεδομένα που παρέχουμε στο σύστημα (ετικετοποιημένα ή μη), ώστε να εκπαιδευτεί και να αποκτάει την ικανότητα να πραγματοποιεί προβλέψεις ή να κατηγοριοποιεί τα στοιχεία μας.<sup>13,14</sup>

Η μηχανική μάθηση χρησιμοποιεί δύο μοντέλα τα οποία βρίσκουν κλινικές εφαρμογές ανάλογα με το αν τα δεδομένα που εισάγουμε στο σύστημα είναι ετικετοποιημένα ή όχι, δηλαδή ανάλογα με το αν τα απεικονιστικά δεδομένα εμπεριέχουν σχολιασμό από κάποιον ειδικό<sup>11</sup> (εικόνα 2).

### Επιβλεπόμενη Μάθηση<sup>11-19</sup>

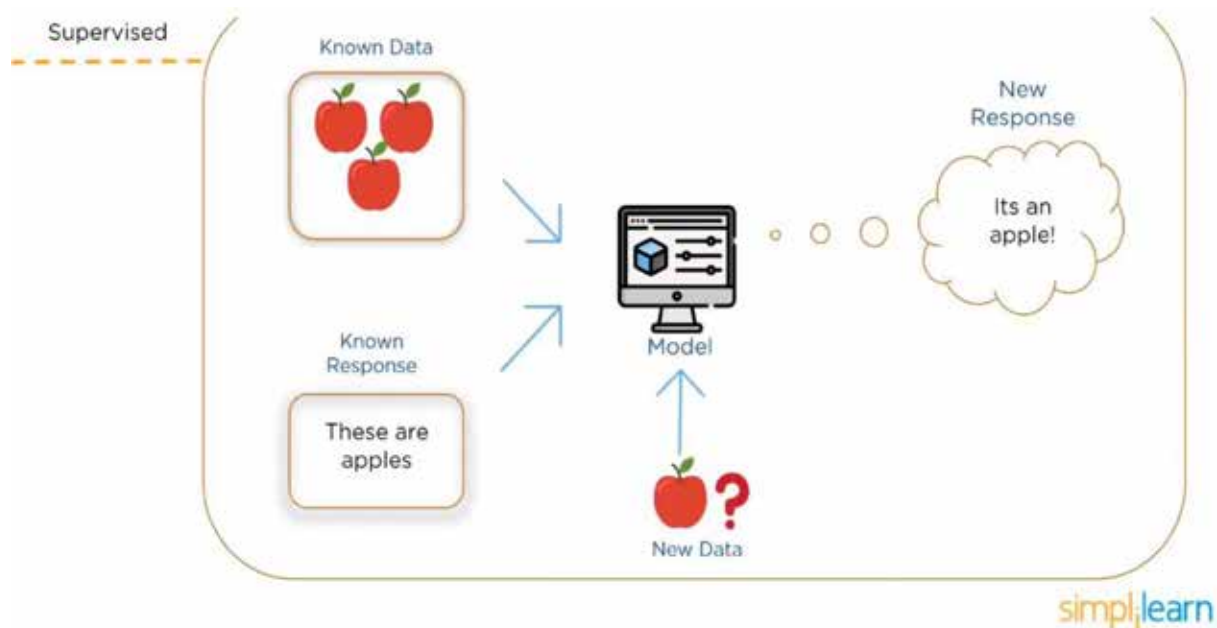
Εδώ τα δεδομένα που εισάγονται στο σύστημα είναι γνωστά και ταυτόχρονα ενημερώνουμε το σύστημα για την κατάλληλη απάντηση σε αυτά, η κύρια χρήση αυ-

τής αφορά την πραγματοποίηση προβλέψεων. Για παράδειγμα λαμβάνουμε μία slit lamp εικόνα φυσιολογικού κερατοειδούς και την τοποθετούμε ως είσοδο στο σύστημα, δηλώνοντας σε αυτό ότι η εικόνα = φυσιολογικός κερατοειδής. Ταυτόχρονα το σύστημα θα αναλύσει τα χαρακτηριστικά της εικόνας και θα εκπαιδευτεί ώστε να αναγνωρίζει μελλοντικές εικόνες που απεικονίζουν φυσιολογικό κερατοειδή.

Η επιβλεπόμενη μάθηση για να καταλήξει στην επίλυση ενός προβλήματος, πχ. αν ο κερατοειδής είναι φυσιολογικός, ακολουθεί έναν αλγοριθμικό τρόπο σκέψης (εικόνα 3).

Τα κύρια μοντέλα σε αυτόν τον τύπο είναι τα μοντέλα κατηγοριοποίησης που χρησιμοποιούν συνήθως τους εξής αλγόριθμους.

1. Απόφαση-δένδρο: η πορεία σκέψης είναι ένα γράφημα που διαρκώς μέσω διαδικασίας ερώτησης απάντησης οδηγεί σε ένα συγκεκριμένο συμπέρασμα.<sup>16</sup>
2. Τυχαίο-δάσος: δημιουργεί αλγόριθμους απόφα-



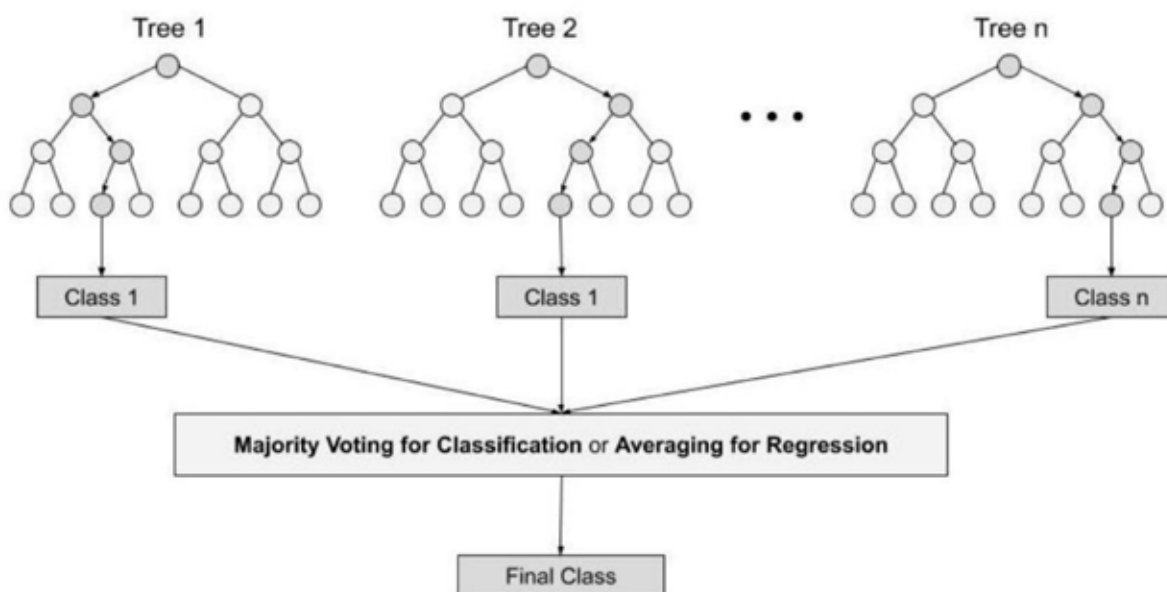
Εικόνα 3.<sup>15</sup> Παράδειγμα μοντέλου επιβλεπόμενης μάθησης. Τεχνικές και Αλγόριθμοι επιβλεπόμενης μάθησης.

σης δένδρου για διαφορετικά δεδομένα<sup>17</sup> και λαμβάνει αποφάσεις βάση της πλειοψηφίας ή του μέσου όρου των εξόδων από τα δένδρα (εικόνα 4).

### 3. Μάθηση υποστηρικτικού διανύσματος. (SVM)<sup>18</sup>

Αυτός ο τύπος αλγόριθμου χρησιμοποιείται για να

πραγματοποιήσει τον καλύτερο δυνατό διαχωρισμό ανάμεσα στα δεδομένα δύο κατηγοριών και αν υπάρχουν περισσότερες κατηγορίες τις χωρίζει ανά δυάδες. Όπως διαχωρισμός slit lamp που απεικονίζουν κερατόκωνο από slit lamp με κερατίτιδα (εικόνα 5).



Εικόνα 4.<sup>17</sup> Απεικόνιση μοντέλου τυχαίου δάσους.



Εικόνα 5.<sup>11</sup> Διαχωρισμός παθήσεων κερατοειδούς βάση μοτίβων των απεικονιστικών τεχνικών.

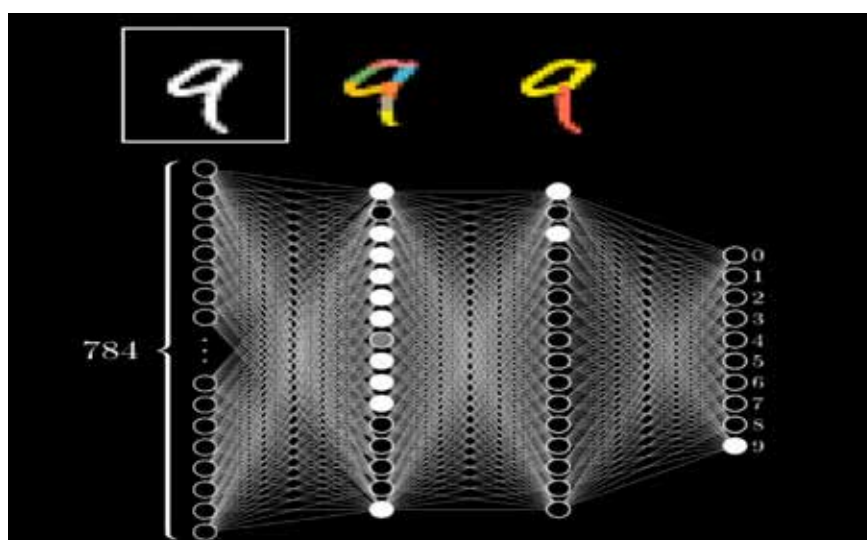
### Μη Επιβλεπόμενη Μάθηση

Τα δεδομένα δεν περιέχουν ετικέτες ή σχόλια από τους ειδικούς. Τα μοντέλα εδώ βρίσκουν κρυμμένα μοτίβα στα δεδομένα και τα ομαδοποιούν βάση των κοινών τους χαρακτηριστικών. Η κύρια χρήση αυτού του μοντέλου έγκειται στην ταξινόμηση δεδομένων και τοποθέτηση νέων δεδομένων στη σωστή κατηγορία.<sup>11,19</sup>

Στις μη επιβλεπόμενες μεθόδους ανήκουν και τα νευρωνικά δίκτυα. Τα νευρωνικά δίκτυα συνιστούν μια από τις πιο υποσχόμενες μεθόδους στη μηχανική μάθηση. Τα νευρωνικά δίκτυα μιμούνται την λειτουργία

των νευρώνων στον εγκέφαλο και είναι ιδανικά για την ανάλυση απεικονίσεων στην οφθαλμολογία και την εξαγωγή συμπερασμάτων από αυτές.

Τα δίκτυα αυτά έχουν ανάμεσα στην είσοδο και την έξοδο των δεδομένων κρυμμένες στιβάδες (εικόνα 6), που αναπαριστούν το επίπεδο επεξεργασίας της εικόνας (εύρεση γωνιών, καμπύλων, σχημάτων, χρωματικές διαφορές και αντικείμενα) έτσι ώστε να βρεθούν τα κατάλληλα χαρακτηριστικά, να συνδυαστούν και να επιλεγεί η σωστή έξοδος.<sup>19</sup>



Εικόνα 6. Εδώ βλέπουμε ότι το νευρωνικό δίκτυο στις κρυμμένες στιβάδες ανιχνεύει τις γωνίες και καμπύλες από την είσοδο της εικόνας του 9 και συνδυάζει τις πληροφορίες για να καταλήξει πως ο αριθμός που εισήχθη στο σύστημα είναι το 9.<sup>19</sup> Ωστόσο λόγω υπολογιστικών όριων θεωρήθηκε δύσκολο να εκπαιδευτούν πολλές κρυμμένες στιβάδες, ώστε να διαχειριστούν δεδομένα με υψηλή ποικιλομορφία και πολυπλοκότητα και ιδίως απεικονιστικών δεδομένων υψηλής ευκρίνειας και λόγω αυτού χρησιμοποιήθηκαν τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα μηχανικής μάθησης.

### Βαθιά νευρωνικά δίκτυα (CNN) - Βαθιά Μηχανική Μάθηση

Η βαθιά μηχανική μάθηση αποτελεί υποσύνολο της μηχανικής μάθησης και περιέχει αλγόριθμους που μαθαίνουν κατά προτεραιότητα χαρακτηριστικά και έτσι μπορούν να πραγματοποιούν πολύπλοκες χαρτογραφίες των εικόνων που επιτρέπουν την αναγνώριση πολύπλοκων δομών και στοιχείων, με αποτέλεσμα να αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για επίλυση ιατρικών ζητημάτων απεικονιστικής φύσης, ειδικά με την χρήση των CNN<sup>20,21</sup> (εικόνα 7).

#### CNN βασικές αρχές δράσης

Εδώ σε αντίθεση με τα απλά νευρωνικά δίκτυα που χρησιμοποιούν κατά βάση 2 με 3 στιβάδες για επεξεργασία των δεδομένων στα βαθιά νευρωνικά δίκτυα υπάρχουν εκατοντάδες κρυμμένες στιβάδες επιτρέποντας τον «τεμαχισμό» της εικόνας και αναγνώριση ξεχωριστών δομών σε έναν παθολογικό κερατοειδή όπως ένα έλκος κερατοειδούς, με αποτέλεσμα την παροχή ακριβέστερων διαγνώσεων λόγω της υψηλής αυτής επεξεργασίας.<sup>21</sup> Τα μοντέλα CNN επίσης έχουν την ικανότητα να εκπαιδεύονται μόνα τους χωρίς την επίβλεψη ειδικού και να βελτιώνουν τις προβλέψεις τους.

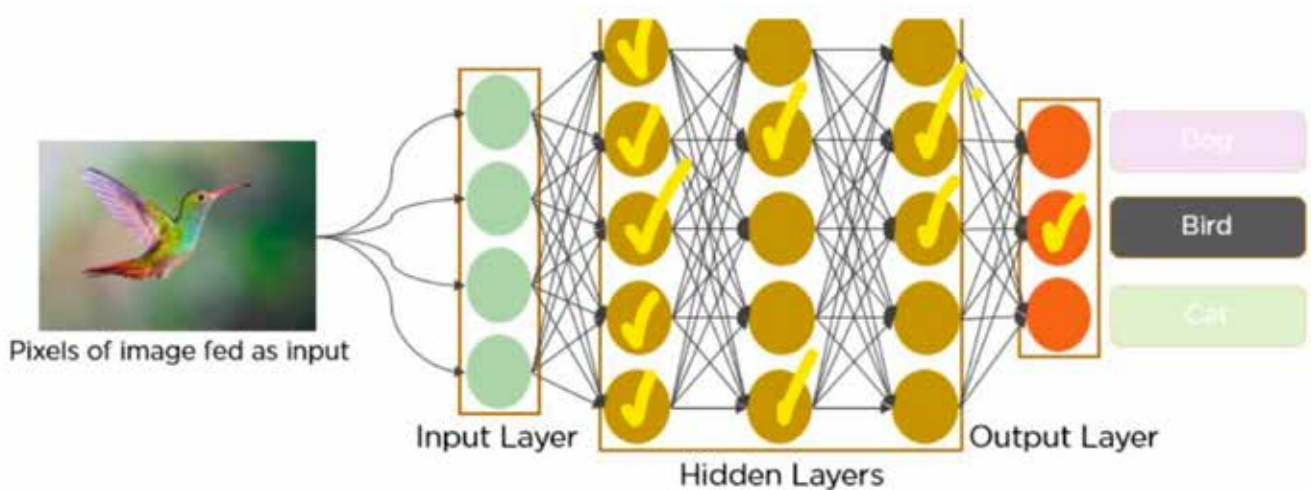
#### Αρχές

Τα CNN έχουν τις βασικές στιβάδες των νευρωνικών δικτύων, ωστόσο οι κρυμμένες στιβάδες χωρίζονται σε:

1) Στιβάδες συσπείρωσης: εμπεριέχονται φίλτρα για την ανίχνευση και συνδυασμό των χαρακτηριστικών μιας εικόνας και η επόμενη ανιχνεύει περισσότερο πολύπλοκα χαρακτηριστικά από την προηγούμενη π.χ. αναγνώριση προσώπων ή αντικειμένων.<sup>22,23</sup>

2) Στιβάδες πισίνας: υπεύθυνη για την μείωση της υπολογιστικής δύναμης που απαιτείται για την επεξεργασία των δεδομένων αφαιρώντας στοιχεία από την χαρτογράφηση-εικόνα που θεωρεί ασήμαντα για την επίλυση ενός ζητήματος βάση της αξίας των τιμών τους στο σύστημα, συνήθως αφαιρούνται τα στοιχεία που έχουν την υψηλότερη αξία (max pooling) και σπανιότερα που έχουν τη μεσαία αξία (average pooling).<sup>23</sup>

3) Πλήρως συνδεδεμένη στιβάδα: αποτελείται στην ουσία από τα βάρη (μεταβλητές που συνδέουν τις στιβάδες) και τις τιμές των νευρώνων (bias), έτσι ανάλογα με τις τιμές των νευρώνων η μονάδα ενεργοποίησης καθορίζει ποιοι νευρώνες ενεργοποιούνται και δίνουν σήμα και κατά συνέπεια μια συγκεκριμένη τιμή εξόδου, βοηθώντας το σύστημα να μάθει μη γραμμικές σχέσεις μεταξύ εισόδου και εξόδου.<sup>13,23,24</sup>



Εικόνα 7. Ενεργοποίηση συγκεκριμένων νευρώνων από την μονάδα ενεργοποίησης οδηγεί στη σωστή πρόβλεψη.<sup>17</sup>

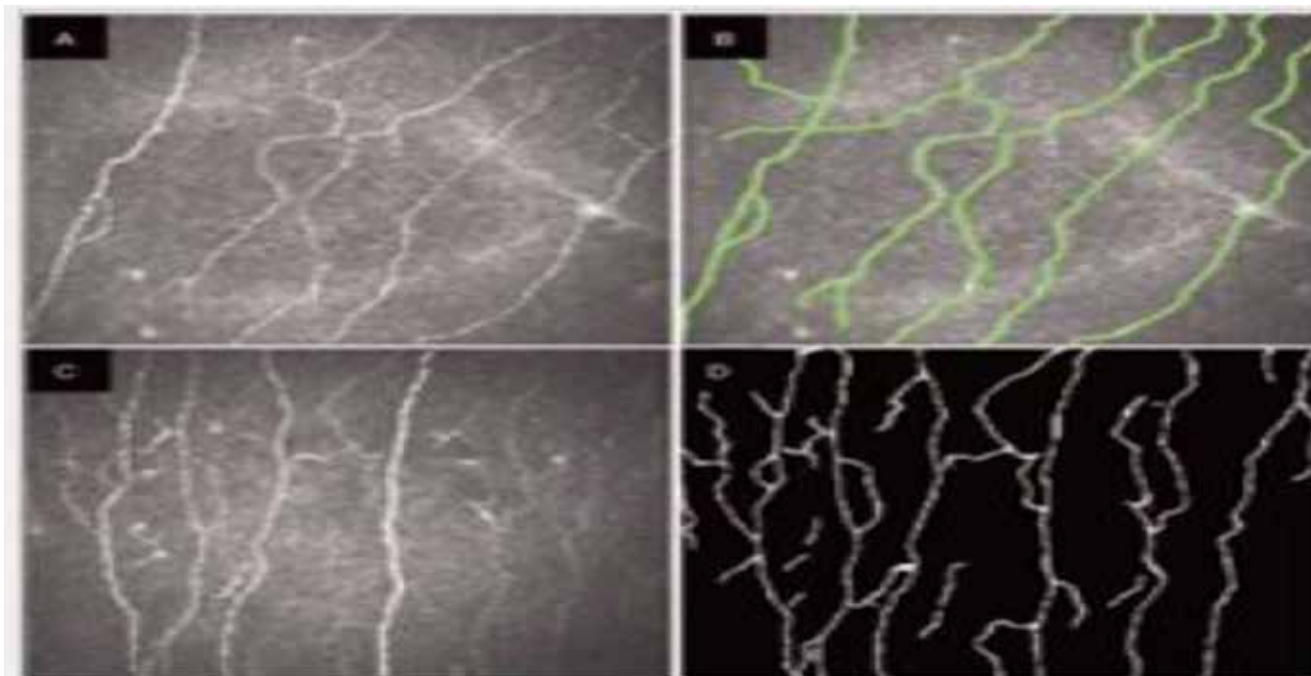
Έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα βαθιών CNN νευρωνικών δικτύων όπως το AlexNet, ResidualsNet<sup>25</sup>, InceptionNet<sup>26</sup>, UNet-για τεμαχισμό και ανάλυση εικόων<sup>27</sup> VGG-16 για κατηγοριοποίηση δεδομένων και GAN που έχει την ικανότητα να συνθέτει εικόνες χρησιμοποιώντας τα χαρακτηριστικά του δείγματος<sup>28</sup>, όμως όλα χρησιμοποιούν τις ίδιες βασικές αρχές που αναλύσαμε.

### Εκπαίδευση ενός CNN μοντέλου

Πάντα ένα μέρος του δείγματος χρησιμοποιείται για εκπαίδευση του CNN και συνήθως όσο περισσότερα δεδομένα χρησιμοποιούνται τόσο καλύτερα είναι τα αποτελέσματα. Η ποιότητα των απεικονιστικών δεδομένων είναι καίρια για την αποτελεσματικότητα του μοντέλου και συνήθως εμπεριέχει ήδη σχολιασμό από κάποιον ειδικό για τις παραμέτρους και το αποτέλεσμα εξόδου<sup>29</sup>. Ο σχολιασμός μπορεί να σχετίζεται ακόμα

και με τις αξίες των pixel της εικόνας, όπως ο Zhang et al<sup>29</sup> χρησιμοποιώντας IVCN εικόνες κερατοειδούς με σχολιασμό των pixel που αντιστοιχούσαν στις νευρικές ίνες εκπαιδευσε ένα CNN να ξεχωρίζει τις νευρικές ίνες IVCN κερατοειδούς όταν βάζουμε ως είσοδο μια νέα αντίστοιχη εικόνα (εικόνα 8).

Για την εκπαίδευση του συστήματος τα δεδομένα που έχουν ήδη σχολιασθεί εισάγονται στο σύστημα και αυτό πραγματοποιεί προβλέψεις. Αυτές οι προβλέψεις δεν είναι πάντα σωστές ή ιδεατές αφού ορισμένες φορές η έξοδος δεν συμφωνεί με την είσοδο. Για παράδειγμα στα δεδομένα εκπαίδευσης μπορεί να συμπεριλαμβάνονται απεικονίσεις φυσιολογικού κερατοειδή, κερατόκωνου και κερατίτιδας, όταν όμως τοποθετείται στο σύστημα μια εικόνα κερατόκωνου η έξοδος μπορεί να δίνει τιμή 0,46, ενώ η ιδεατή-σωστή τιμή θα ήταν το 1. Η διαφορά ανάμεσα στην ιδεατή και την πραγματική έξοδο αποτελεί το κόστος λειτουργίας<sup>30</sup> και δείχνει



Εικόνα 8<sup>29</sup>. A. IVCN με απεικόνιση φυσιολογικών νευρών του κερατοειδούς.  
 B. IVCN όπου ο Zhang et al<sup>29</sup> εφάρμοσε σχολιασμό των νευρικών ιών για ανάπτυξη μοντέλου.  
 C. Η νέα είσοδος στο μοντέλο.  
 D. Η απάντηση του μοντέλου καταδεικνύοντας τις αντίστοιχες νευρικές ίνες.

ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ	Νόσος.	Απουσία Νόσου.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Νόσος</li> <li>• Απουσία νόσου.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΘΑ</li> <li>• ΨΑ</li> <li>• <math>\frac{\Theta A}{\Theta A + \Psi A} =</math> Ευαισθησία.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ΨΘ</li> <li>• ΑΑ</li> <li>• <math>\frac{ΑΑ}{ΑΑ + \Psi \Theta} =</math> Ειδικότητα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\frac{\Theta A}{\Theta A + \Psi \Theta} =</math> Θετική προγνωστική αξία.</li> <li>• <math>\frac{\Psi A}{\Psi A + ΑΑ} =</math> Αρνητική προγνωστική αξία.</li> <li>• <math>\frac{\Theta A + ΑΑ}{\Theta A + ΑΑ + \Psi \Theta + \Psi A} =</math> Ακρίβεια.</li> </ul>

Πίνακας 1.<sup>13</sup> στατιστικοί όροι που συχνά χρησιμοποιούνται στις μελέτες τεχνητής νοημοσύνης.

ΘΑ= Θετικό αληθές, ΨΑ= Ψευδώς αρνητικό, ΑΑ = Αληθές αρνητικό, ΨΘ=ψευδές θετικό, Ευαισθησία= θετικές περιπτώσεις που προβλέφθηκαν σωστά, Ειδικότητα = αρνητικές περιπτώσεις που προβλέφθηκαν σωστά, Θετική προγνωστική αξία= θετικές περιπτώσεις που ταξινομήθηκαν σωστά ως θετικές, Αρνητική προγνωστική αξία = αρνητικές περιπτώσεις που σωστά ταξινομήθηκαν ως αρνητικές.

την ακρίβεια ή μη του συστήματος για μια πρόβλεψη. Στην βαθιά μάθηση το σύστημα μόνο του αντιλαμβάνεται την απόκλιση, επαναλαμβάνει την διαδικασία και μεταβάλλει τα βάρη διαρκώς ψάχνοντας την ελάχιστη απόκλιση από την ιδεατή τιμή και κατά συνέπεια «διορθώνει» το λάθος του<sup>15</sup> (εικόνα 9).

#### Στατιστικές ορολογίες που θα χρησιμοποιηθούν

ROC-αφορά καμπύλη ευαισθησίας και ειδικότητας.

AUC-αφορά το εμβαδό κάτω από την ROC και χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει τις δυνατότητες ενός μοντέλου (πίνακας 1).

#### Τεχνητή Νοημοσύνη και Εφαρμογές σε Παθήσεις του Κερατοειδούς

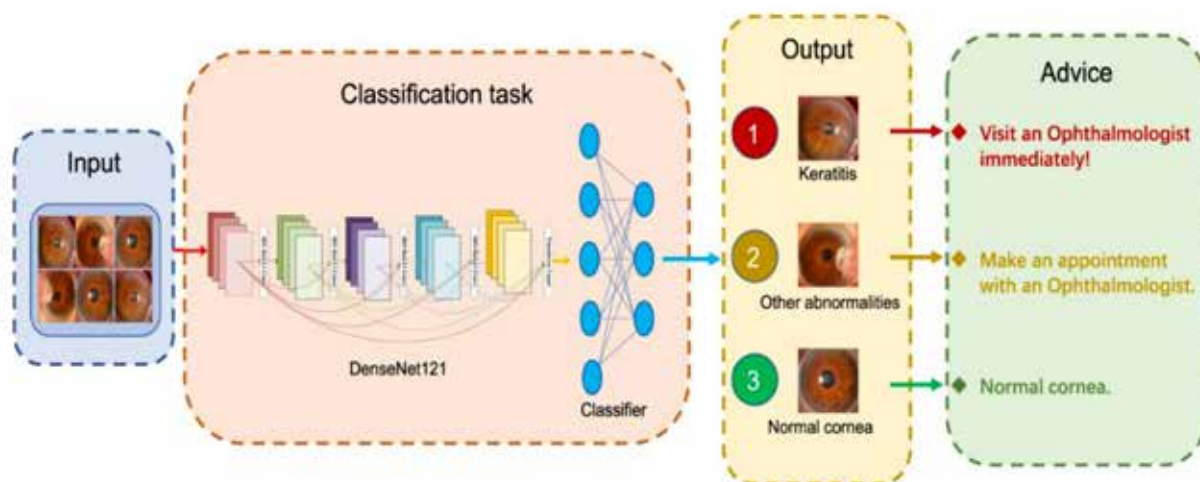
Η πρόοδος στη μηχανική και βαθιά μάθηση σε συνδυασμό με την πλειάδα απεικονιστικών δεδομένων από ασθενείς με παθήσεις του κερατοειδούς οδήγησαν σε ακριβείς διαγνωστικές προβλέψεις, διαλογή, δια-

φορική διάγνωση και κατηγοριοποίηση ασθενών με παθήσεις του κερατοειδούς<sup>8</sup>. Οι παθήσεις που έχουν μελετηθεί και παρουσιάζονται αποτελούν κερατίτιδες, κερατόκωνο, πτερύγιο, ενδοθηλιακές δυσπλασίες-δυστροφίες κερατοειδούς και επιπλοκές απο μοσχεύματα κερατοειδούς.<sup>8,31</sup>

#### Φλεγμονώδης Κερατίτιδα

Οι κλινικές προκλήσεις για την ακριβή διάγνωση μιας κερατίτιδας οφείλονται, στο ότι οι φλεγμονώδεις κερατίτιδες δεν έχουν παθολογικά χαρακτηριστικά, 2-15% περιπτώσεων σχετίζονται με πολυμικροβιακές μολύνσεις<sup>32,33</sup> και απαιτούν ταχεία αντιμετώπιση γιατί μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρές παθήσεις αν ανιχνευθούν αργά, οδηγώντας ακόμη και σε απώλεια όρασης. Οι slit lamp φωτογραφίες συχνά χρησιμοποιούνται από τους κλινικούς για την καταγραφή και παρακολούθηση των φλεγμονωδών κερατίτιδων. Οι συγκεκριμένες δυσκολίες οδήγησαν το 2003 τον Saini και τους συνεργ-





Εικόνα 9.<sup>38</sup> Αλγόριθμος βαθιάς μάθησης.

γάτες του να αναπτύξουν τεχνητό νευρωνικό δίκτυο με δεδομένα εισόδου 40 slit lamp φωτογραφίες. Το δίκτυο αυτό είχε την ικανότητα να κατηγοριοποιεί τα έλκη του κερατοειδούς σε έλκη παρασιτικής και μικροβιακής προέλευσης<sup>34</sup>. Η ειδικότητα στην ανίχνευση βακτηριακών ελκών ανερχόταν στο 76,5% και στο 100% για τα παρασιτικής προέλευσης με ακρίβεια 90,6% που ήταν σημαντικά καλύτερη από τις προβλέψεις των κλινικών οφθαλμιάτρων. Ενώ, η ταυτόχρονη χρήση αλγορίθμων για «απομόνωση» επιθηλιακών ανωμαλιών και διεισδύσεων στο στρώμα στις slit lamp μείωσε την μεταβλητότητα του μοντέλου διατηρώντας την ακρίβεια στην μέτρηση ποσοτικών παραμέτρων των ελκών του κερατοειδούς<sup>35</sup>. Σε μια πιο πρόσφατη προσπάθεια το 2020 ο Li et al<sup>36</sup> χρησιμοποιώντας το Visionome που επιτρέπει τον σχολιασμό παθολογικών χαρακτηριστικών των εισαγόμενων slit-lamp και μοντέλα βαθιάς μηχανικής μάθησης ανέπτυξε ένα CNN μοντέλο. Το μοντέλο κατηγοριοποιούσε παθήσεις όπως φλεγμονώδεις κερατίτιδες, περύγιο και επιπεφυκίτιδα και ανάλογα με την κατηγορία της πάθησης πρότεινε την ανάλογη θεραπεία. Σε μια προσπάθεια αποτροπής της τύφλωσης από κερατίτιδα το 2021 ο Zhongwen Li et al<sup>37</sup> χρησιμοποίησε 13.557 slit-lamp εικόνες (6065 με φλεγμονώδη κερατίτιδα, 2.777 με άλλες παθήσεις του κερατοειδούς και 4.725 με φυσι-

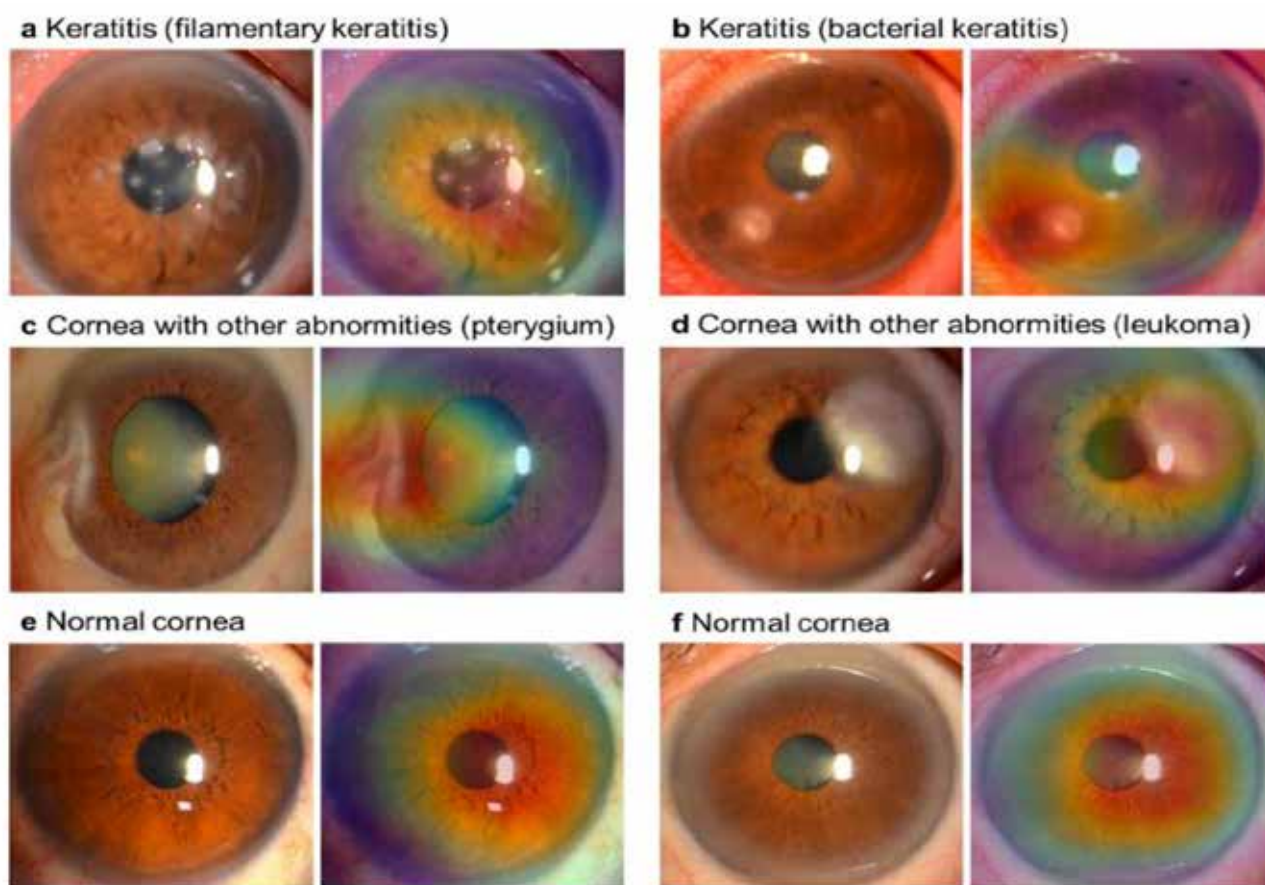
ολογικό κερατοειδή) ώστε να εκπαιδεύσει ένα μοντέλο βαθιάς μηχανικής μάθησης να κατατάσσει σωστά τους ασθενείς σε αυτές τις 3 κατηγορίες βάση των slit-lamp και να παρέχει κατάλληλες συμβουλές ανάλογα την κατάταξη ώστε να επιτευχθεί μια πρόωμη κινητοποίηση και θεραπεία. Ο αλγόριθμος DenseNet έφερε τα καλύτερα αποτελέσματα και πέτυχε διαγνώσεις παρόμοιου επιπέδου με ειδικούς για τον κερατοειδή οφθαλμιάτρους.

Για την φλεγμονώδη κερατίτιδα πέτυχε ακρίβεια: 96,7% έναντι 96,2% του ειδικού για τον κερατοειδή με τρία χρόνια εμπειρία και 97,3% του ειδικού για τον κερατοειδή με 6 χρόνια εμπειρία.

Για τις άλλες παθήσεις του κερατοειδούς πέτυχε ακρίβεια: 96,3% έναντι 95,2% και 96,6% των αντίστοιχων ειδικών.

Για τον φυσιολογικό κερατοειδή η ακρίβεια ήταν: 98,2% σε σύγκριση με 98,3% και 98,6% των αντίστοιχων ειδικών.<sup>37</sup>

Στην συγκεκριμένη έρευνα αναπτύχθηκαν και χάρτες θερότητας στην έξοδο του αλγορίθμου με αποτέλεσμα ο ειδικός να μπορεί να καταλάβει το «σκεπτικό» του αλγορίθμου γύρω από την πρόβλεψη υποβοηθώντας τον ίδιο στη διάγνωση και διεξαγωγή συμπερασμάτων.<sup>37,38</sup>



Εικόνα 10.<sup>37</sup> Χάρτες θερμοότητας που φανερώνουν την περιοχή που εστίασε ο αλγόριθμος για μια συγκεκριμένη πρόβλεψη όπου το κόκκινο φανερώνει περιοχές αυξημένης προσοχής.

Πέρα από slit-lamp χρησιμοποιήθηκαν αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης σε συνδυασμό με IVCΜ εικόνες<sup>39,40</sup> για την ταυτοποίηση παρασιτικών υφών και της πυκνότητάς τους ώστε να προσδιοριστεί πέρα από το αν ο κερατοειδής είναι παθολογικός και η σοβαρότητα της λοίμωξης.<sup>39</sup> Με σχολιασμό εικόνων IVCΜ και CNN μοντέλα ο Liu et al<sup>41</sup> πέτυχε ακρίβεια της τάξης του 99,9% στην αυτόματη διάγνωση της παρασιτικής κερατίτιδας.

Επιπλέον ο Kuo et al<sup>42</sup> ανέπτυξε αλγόριθμο βάση φωτογραφιών του κερατοειδούς για την διαφορική διάγνωση της παρασιτικής από τη μη παρασιτική κερατίτιδα (εικόνα 10). Η ευαισθησία του αλγορίθμου άγγιζε το 71% η ακρίβεια το 70% και η θετική προγνωστική αξία το 60% αποτελέσματα καλύτερα των μη ειδικών στον κερατοειδή οφθαλμιάτρων και χειρότερα των ει-

δικών, καθιστώντας το χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο της πρωτοβάθμιας υγείας. Ο Gu et al<sup>43</sup> επίσης ανέπτυξε ένα αλγόριθμο βαθιάς μηχανικής μάθησης για την διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους κερατίτιδας, μη φλεγμονώδους κερατίτιδας, δυστροφιών του κερατοειδούς και επιφανειακών νεοπλασμάτων και σε σύγκριση με 10 οφθαλμιάτρους βρέθηκε πως είχε AUC μεγαλύτερη του 0.91 για την διάκριση κάθε κατηγορίας όπου το AUC συμβολίζει το μέτρο κατηγοριοποίησης μεταξύ τάξεων.

### Κερατόκωνος

Αποτελεί την πιο συνήθη πάθηση του κερατοειδούς<sup>44</sup> και η πρόωρη διάγνωση και θεραπεία του συμπτωματικού ή ύποπτου κερατόκωνου συντελεί κλινική πρό-

κλήση ειδικά πριν την ανάγκη για πραγματοποίηση διαθλαστικής επέμβασης. Η τομογραφία του κερατοειδούς όπως και η τοπογραφία με χρωματικούς χάρτες για την ανίχνευση εκτασίας του κερατοειδούς συνήθως χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του κερατόκωνου ως απεικονιστικές μέθοδοι εκλογής. Με τη χρήση τέτοιων εικόνων χρωματικών χαρτών εκπαιδεύτηκαν μοντέλα μηχανικής και βαθιάς μηχανικής μάθησης με σκοπό την πρόωπη διάγνωση και διαλογή ατόμων υπόπτων ή με ασυμπτωματικό κερατόκωνο<sup>45</sup>. Πρόσφατα, μοντέλο CNN χρησιμοποιήθηκε με δεδομένα που περιείχαν σχολιασμό όσον αφορά μετρήσεις για το πάχος και την καμπυλότητα του κερατοειδούς. Με σκοπό την διάκριση ανάμεσα σε υγιή μάτια, μάτια με κερατόκωνο και μάτια που είχαν υποβληθεί σε διαθλαστική επέμβαση εμφανίζοντας ακρίβεια 99,3%<sup>46</sup>. Από την άλλη ο Cao et al<sup>47</sup> με τη χρήση δημογραφικών παραμέτρων, σφαιρικών ισοδύναμων και μετρήσεις του αξονικού μήκους του οφθαλμού ως παραμέτρους χρησιμοποίησε 8 διαφορετικούς αλγόριθμους μηχανικής μάθησης για τα απεικονιστικά δεδομένα και τους συνέκρινε όσον αφορά την ανίχνευση ασυμπτωματικού κερατόκωνου. Με βάση 11 διαφορετικές παραμέτρους, η Μέθοδος τυχαίου δάσους είχε το υψηλότερο AUC=0,97 για την ανίχνευση, η Μέθοδος υποστηρικτικού διανύσματος την υψηλότερη ευαισθησία=94% και η K-κοντινή γεινίαση την υψηλότερη ειδικότητα=94%. Επίσης μικτά μοντέλα SVM και CNN με τοπογραφικούς χάρτες του κερατοειδούς έχουν αναπτυχθεί<sup>48</sup> για τη διάγνωση κερατόκωνου με ακρίβεια 98,8% και διάκριση κερατόκωνου από φυσιολογικό κερατοειδή με ακρίβεια 81,5%. Πέρα από τη διάγνωση η τεχνητή νοημοσύνη χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση γονιδίων που προδιαθέτουν σε κερατόκωνο<sup>49</sup>, καθώς και για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας τοποθέτησης ενδοστρωματικών δακτυλίων σε κερατοκωνικά μάτια<sup>50</sup>, με τεχνητά νευρωνικά δίκτυα που υπολογίζουν την απόκτηση όρασης βάση του αστιγματισμού και της καμπυλότητας. Ο Fariselli et al<sup>51</sup> πραγματοποίησε μια συγκριτική ανάλυση για την τοπο-

θέτηση ενδοστρωματικών δακτυλίων στον κερατοειδή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της εταιρείας των δακτυλίων και τις συνέκρινε με τις αποφάσεις του τεχνητού νευρωνικού δικτύου και παρατηρήθηκε πως η τεχνητή νοημοσύνη έφερε στατιστικά καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα των δύο ομάδων.

### **Δυστροφίες και Δυσπλασίες του Κερατοειδούς**

Εικόνες οπτικής τομογραφίας τοποθετήθηκαν ως δεδομένα σε αλγόριθμους βαθιάς μάθησης με σκοπό την διαφορική διάγνωση οιδηματώδους από φυσιολογικό κερατοειδή που χαρακτηρίζει δυστροφίες του κερατοειδούς<sup>52</sup>. Βάση αυτής της αρχής ο Eleiwa et al<sup>53</sup> χρησιμοποίησε αλγόριθμους τεχνητής νοημοσύνης και εικόνες οπτικής τομογραφίας για να αναπτύξει μοντέλο διαφορικής διάγνωσης της Fuchs ενδοθηλιακής δυστροφίας του κερατοειδούς σε πρώιμο στάδιο (φυσιολογικός κερατοειδής) και όψιμου (οιδηματώδης κερατοειδής). Το μοντέλο είχε ευαισθησία=99%, ειδικότητα=98% στο να κάνει διαφορική διάγνωση φυσιολογικού κερατοειδούς και Fuchs (πρώιμου ή όψιμου σταδίου) και AUC=0,997 με ευαισθησία=91% και ειδικότητα=97% στην εύρεση του πρώιμου και AUC=0,974, ευαισθησία=100% και ειδικότητα=92% στην εύρεση του όψιμου Fuchs. Ενώ ο Gu et al<sup>43</sup> ανέπτυξε μοντέλο βαθιάς μάθησης με AUC=0,939 για την ανίχνευση δυστροφιών του κερατοειδούς.

### **Μοσχεύματα του Κερατοειδούς**

Η τεχνητή νοημοσύνη όσον αφορά τα μοσχεύματα του κερατοειδούς λαμβάνει απεικονιστικά δεδομένα από κατοπτρικά μικροσκόπια του κερατοειδούς και δίνει προβλέψεις για την ανάγκη κερατοπλαστικής, για την πιθανότητα αποκόλλησης ενός μοσχεύματος ή και ανοσολογικής απόρριψής του μετά από μια κερατοπλαστική. Το κατοπτρικό μικροσκόπιο κερατοειδούς παρέχει ακριβείς εκτιμήσεις παραμέτρων ενδοθηλιακών κυττάρων και μαζί με UNet μοντέλο βαθιάς

μάθησης που «τεμαχίζει» την εικόνα και εντοπίζει ενδοθηλιακά κύτταρα σε συγκεκριμένες περιοχές. Έτσι δίνει αξιόπιστες προβλέψεις για πιθανές ανοσολογικές αντιδράσεις μετά από κερατοπλαστική<sup>54</sup>. Επίσης ο Treder et al<sup>55</sup> και Hayashi et al<sup>56</sup> χρησιμοποίησαν προσέγγιση βαθιάς μηχανικής μάθησης για την αυτόματη ανίχνευση αποκόλλησης του μοσχεύματος κερατοειδούς, που προβλέπει την ανάγκη για «rebubbling» μετά από DMEK.

Τέλος αλγόριθμοι της τεχνητής νοημοσύνης χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορες παθήσεις όπως ο κερατόκωνος με σκοπό την πρόβλεψη της ανάγκης για κερατοπλαστική. Μοντέλα μηχανικής μάθησης βάση του ESI και διαφόρων παραμέτρων του κερατοειδούς προβλέψαν σε κάποιες μελέτες ότι 30% των ατόμων με μέτριο έως

σοβαρό κερατόκωνο θα χρειαζόταν κερατοπλαστική.<sup>57</sup>

### Εκτασία κερατοειδούς μετά από LASIK και διαλογή

Η ιατρογενής εκτασία μετά από διαθλαστικές επεμβάσεις οφείλεται σε προηγούμενη ευπάθεια του κερατοειδούς ή στην ταυτόχρονη ύπαρξη ασυμπτωματικού κερατόκωνου<sup>58,59</sup>. Κατά συνέπεια η διαλογή των ασθενών πριν τις διαθλαστικές επεμβάσεις θεωρείται καιρίας σημασίας. Ο Lopes et al<sup>60</sup> ανέπτυξε το PRFI μοντέλο μηχανικής μάθησης με αλγόριθμο τυχαιοποιημένου δένδρου που εφάρμοσε πλειάδα δεδομένων από τρεις διαφορετικές ηπείρους και εμφάνισε ευαισθησία=85,2% και ειδικότητα=96,6% εντόπισης εκτασίας. Επιπλέον οι Sad and Gatinel χρησιμοποιώντας Orbscan τομογράφο ανέπτυξαν μοντέλο μηχανικής μάθησης που εντόπιζε

ΔΕΔΟΜΕΝΑ: Slit lamp.	Χρήσεις όταν συνδυαστούν με μοντέλα τεχνητής νοημοσύνης: 1) Διαφορική διάγνωση φλεγμονώδους απο μη φλεγμονώδη κερατίτιδα και δυστροφίες του κερατοειδούς. <sup>34,36</sup> 2) Ανίχνευση παρασιτικής και βακτηριακής κερατίτιδα. <sup>34,42</sup> 3) Κατηγοριοποίηση ασθενών με κερατίτιδα και άλλων παθήσεων του κερατοειδούς. <sup>37</sup>
Οπτική τομογραφία.	1) Εντόπιση τοπικού η και ήπιου οιδήματος του κερατοειδούς. <sup>52</sup> 2) Πρόβλεψη αποκόλλησης μοσχεύματος του κερατοειδούς και ανάγκη για rebubbling μοσχεύματος μετά απο μια DMEK κερατοπλαστική. <sup>55,56</sup> 3) Διάγνωση αποκόλλησης μοσχεύματος. <sup>54</sup> 4) Διάγνωση πρώιμου Fuchs. <sup>53</sup>
Τομογραφία κερατοειδούς.	1) Διάγνωση πρώιμου κερατόκωνου. <sup>45,47</sup> 2) Πρόβλεψη αποτελεσματικότητας ενδοστρωματικών δακτυλίων. <sup>51</sup> 3) Προεγχειρητική διαλογή ατόμων που θα υποβληθούν σε διαθλαστικές επεμβάσεις. <sup>46</sup> 4) Ταυτοποίηση κερατοειδών με εκτασία πριν τις διαθλαστικές επεμβάσεις. <sup>60,61</sup>
IVCM.	1) Εντοπισμός χαρακτηριστικών των νευρικών ινών του κερατοειδή. <sup>29</sup> 2) Διάγνωση και εκτίμηση της παρασιτικής κερατίτιδας. <sup>39,40</sup>

Πίνακας 2. Χρήση της τεχνητής νοημοσύνης σε παθήσεις του κερατοειδούς μαζί με τις ανάλογες απεικονιστικές τεχνικές.<sup>13</sup>

εκτασία μετά από LASIK με ευαισθησία=93% και ειδικότητα=92%<sup>61</sup>. Τέλος έχοντας στη διάθεση τους 6.456 φωτογραφίες κερατοειδούς από τομογράφο, ο Xie και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα μοντέλο βαθιάς μηχανικής μάθησης (PIRSS) για διαλογή πριν τις διαθλαστικές επεμβάσεις<sup>62</sup>. Με ευαισθησία 80% στην ταυτοποίηση ατόμων ύποπτων για εκτασία, 90% όσον αφορά τη διάγνωση πρώιμου κερατόκωνου και συνολική διαγνωστική ακρίβεια στο 95% με AUC=0,99 με πολύ καλύτερα αποτελέσματα από το BAD που χρησιμοποιείται.

### Τεχνητή Νοημοσύνη και Μελλοντικές κατευθύνσεις στην οφθαλμολογία

Η βαρύτητα των παθήσεων του κερατοειδούς και η δυσκολία στην πρώιμη αντιμετώπιση τους καθιστά αναγκαία την χρήση της τεχνητής νοημοσύνης (πίνακας 2) ως εργαλείο για την πρώιμη αντιμετώπιση και διαλογή ατόμων με αυτές τις παθήσεις και ειδικότερα σε χώρες χαμηλότερου οικονομικού δυναμικού. Ωστόσο παρότι η τεχνητή νοημοσύνη δύνανται να αποφέρει επαναστατικές αλλαγές στον τομέα της οφθαλμολογίας κρίνεται απαραίτητο στο μέλλον να αντιμετωπιστούν περιορισμοί που επηρεάζουν την πιο διευρυμένη χρήση της ως βοηθού των οφθαλμιάτρων. Αναλυτικά χρειάζεται η σταδιακή αποκατάσταση μοντέλων που απαιτούν τον συνεχή σχολιασμό και ετικετοποίηση των αρχείων από πιο ανεξάρτητες μεθόδους βαθιάς μηχανικής μάθησης και η ταυτόχρονη συνεχής αξιολόγηση των δεδομένων που χρησιμοποιούνται, ώστε να εμφανίζονται καλύτερα αποτελέσματα σε μικρότερους χρόνους. Επίσης χρειάζεται να γίνεται διαρκής έλεγχος των μοντέλων ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν αναλύουν άσχετα με το πρόβλημα δεδομένα. Η ποιότητα των απεικονιστικών δεδομένων είναι αρωγός στην αποτελεσματικότητα των μοντέλων με απόρροια να απαιτούνται υψηλής ποιότητας απεικονιστικά δεδομένα. Τέλος κρίνεται ωφέλιμο για τους επαγγελματίες υγείας και ειδικά τους οφθαλμιάτρους να μελετήσουν για την τεχνητή νοημοσύνη και τις δυνατότητές της, ώστε να

αντιληφθούν πως δεν αναπαριστά έναν αντικαταστάτη αλλά ένα σημαντικό εργαλείο για την βελτίωση της παροχής των υπηρεσιών υγείας προς τους ασθενείς τους.

## ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND CORNEAL DISEASES, BASIC PRINCIPLES, CLINICAL APPLICATIONS AND FUTURE ASPECTS

S. Toulakis, A. Nikolaidou, T. Chatzibalas

Laboratory of Experimental Ophthalmology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki

### ABSTRACT

Diseases affecting the cornea are a major cause of blindness worldwide, second only to cataract in overall importance. The clinical challenges in corneal diseases come from the difficulty of an early and accurate detection and the rapid progression of those diseases, which lead in some severe eye's situations. Apart from the health issues the lack of confrontation of corneal diseases has significantly burdened the health system with high costs and corneal related surgeries. Therefore, this situation has turned the Ophthalmologist's attention in artificial intelligence. Specifically, the utility of artificial intelligence in corneal diseases depends on the usage of imaging data and until now shows promising results in early detection and cure corneal diseases when working in synergy with the ophthalmologist. In this review, we aimed to provide a comprehensive update on the basic principles of artificial intelligence and especially machine learning and neural networks and their usage in diagnosing, differentiating, and dealing with corneal

diseases such as infectious and non-infectious keratitis, keratoconus, corneal graft complications, corneal dysplasia and diseases which affect the nerve fibers of the cornea. In addition, we will discuss the future aspects and directions around artificial intelligence and ophthalmology.

*Key words:* Artificial intelligence, Machine learning, Deep learning, Keratoconus, Keratitis, Corneal dysplasia, Corneal grafts, Neural networks.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ* 2001; 79:214-221.
- Dandona R, Dandona L. Corneal blindness in a southern Indian population: need for health promotion strategies. *Br J Ophthalmol* 87:133-141.
- Song X, et al. A multi-center, cross-sectional study on the burden of infectious keratitis in China. *PLoS ONE* 2014; 9:e113843.
- Collier SA, Gronostaj MP, MacGurn AK, et al. Estimated burden of keratitis - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63:1027-1030.
- Ahuja AS, Halperin LS. Understanding the advent of artificial intelligence in ophthalmology. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31:115-117.
- Zheng C, Johnson TV, Garg A, Boland MV. Artificial intelligence in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30:97-103.
- Ting DSJ, Foo VH, Yang LWY, et al. Artificial intelligence for anterior segment diseases: emerging applications in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2021; 105:158-168.
- Wu X, Liu L, Zhao L, et al. Application of artificial intelligence in anterior segment ophthalmic diseases: diversity and standardization. *Ann Transl Med* 2020; 8:714.
- Russell S, Bohannon J. Artificial intelligence. Fears of an AI pioneer *Science* 2015; 349(6245):252.
- Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy - a systematic review. *Diabet Med* 2000; 17:495-506.
- <https://www.mathworks.com/discovery/machine-learning.html>
- <https://www.mathworks.com/discovery/deep-learning.html>
- Rampat R, Deshmukh R, Chen X, Ting D, Said D, Dua HS, Ting DSJ. Artificial Intelligence in Cornea, Refractive Surgery, and Cataract: Basic Principles, Clinical Applications, and Future Directions. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2021; 10(3):268-281. doi: 10.1097/APO.0000000000000394
- Moraru AD, Costin D, Moraru RL, Branisteanu DC. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology - present and future (Review). *Experim Therap Med* 2020; 20:3469-3473. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9118>
- <https://www.youtube.com/watch?v=olFxW7kdtP8>
- <https://towardsdatascience.com/decision-tree-classifier-explained-in-real-life-picking-a-vacation-destination-6226b2b60575>
- <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2021/06/understanding-random-forest/#:~:text=Random%20forest%20is%20a%20Supervised,average%20in%20case%20of%20regression.>
- <https://www.mathworks.com/discovery/support-vector-machine.html>
- Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol* 2019; 19:64.
- LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; 521:436-444.
- Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *Adv Neural Inform Proces Syst* 2012; 25:1097-1105.
- <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2021/05/convolutional-neural-networks-cnn/>
- <https://www.upgrad.com/blog/basic-cnn-architecture/#:~:text=There%20are%20three%20types%20of,CNN%20architecture%20will%20be%20formed.>
- Lopes BT, Eliasy A, Ambrosio R. Artificial Intelligence in Corneal Diagnosis: Where Are we? *Curr Ophthalmol Rep* 2019; 7:204-211. <https://doi.org/10.1007/s40135-019-00218-9>
- He K, Zhang X, Ren S, et al. Deep residual learning for image recognition. *arXiv* 2015; doi:arXiv:1512.03385v1.
- Szegedy C, Vanhoucke V, Ioffe S, et al. Rethinking

the inception architecture for computer vision. arXiv 2015; doi:arXiv:1512.00567v3.

27. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: convolutional networks for biomedical image segmentation. MICCAI 2015; 234-241.

28. Radford A, Metz L, Chintala S. Unsupervised representation learning with deep convolutional generative adversarial networks. arXiv 2016; doi:arXiv:1511.06434v2.

29. Zhang N, Francis S, Malik RA, et al. A spatially constrained deep convolutional neural network for nerve fiber segmentation in corneal confocal microscopic images using inaccurate annotations. IEEE-ISBI 2020; 456-460.

30. Goodfellow IJ, Pouget-Abadie J, Mirza M, et al. Generative Adversarial Networks. arXiv 2014; 1406:2661.

31. Ting DSJ, Foo VH, Yang LWY, et al. Artificial intelligence for anterior segment diseases: emerging applications in ophthalmology. Br J Ophthalmol 2021; 105:158-168.

32. Ting DSJ, Bignardi G, Koerner R, et al. Polymicrobial keratitis with *Cryptococcus curvatus*, *Candida parapsilosis*, and *Stenotrophomonas maltophilia* after penetrating keratoplasty: a rare case report with literature review. Eye Contact Lens 2019; 45:e5-e10.

33. Ting DSJ, Settle C, Morgan SJ, et al. A 10-year analysis of microbiological profiles of microbial keratitis: the North East England Study. Eye (Lond) 2018; 32:1416-1417.

34. Saini JS, Jain AK, Kumar S, et al. Neural network approach to classify infective keratitis. Curr Eye Res 2003; 27:111-116.

35. Patel TP, Prajna NV, Farsi S, et al. Novel image-based analysis for reduction of clinician-dependent variability in measurement of the corneal ulcer size. Cornea 2018; 37:331-339.

36. Li W, Yang Y, Zhang K, et al. Dense anatomical annotation of slit-lamp images improves the performance of deep learning for the diagnosis of ophthalmic disorders. Nat Biomed Eng 2020; 4:767-777.

37. Zhongwen Li, Jiewei Jiang, Kuan Chen, Qianqian Chen, Qinxiang Zheng, Xiaotian Liu, Hongfei Weng, Shanjun Wu & Wei Chen. JAMA.

38. Gu H, et al. Deep learning for identifying corneal diseases from ocular surface slit-lamp photographs. Sci Rep 2020; 10:17851.

39. Wu X, Qiu Q, Liu Z, et al. Hyphae detection in fungal

keratitis images with adaptive robust binary pattern. IEEE Access 2018.

40. Lv J, Zhang K, Chen Q, et al. Deep learning-based automated diagnosis of fungal keratitis with in vivo confocal microscopy images. Ann Transl Med 2020; 8:706.

41. Liu Z, Cao Y, Li Y, et al. Automatic diagnosis of fungal keratitis using data augmentation and image fusion with deep convolutional neural network. Comput Methods Programs Biomed 2020; 187:105019.

42. Kuo MT, Hsu BWY, Yin YK, et al. A deep learning approach in diagnosing fungal keratitis based on corneal photographs. Sci Rep 2020; 10:14424.

43. Gu H, Guo Y, Gu L, et al. Deep learning for identifying corneal diseases from ocular surface slit-lamp photographs. Sci Rep 2020; 10:17851.

44. Rabinowitz YS. Keratoconus. Survey of Ophthalmology 1998; 42:297-319. pmid:9493273

45. Yousefi S, Takahashi H, Hayashi T, et al. Predicting the likelihood of need for future keratoplasty intervention using artificial intelligence. Ocul Surf 2020; 18:320-325.

46. Zeboulon P, Debellemanniere G, Bouvet M, et al. Corneal topography raw data classification using a convolutional neural network. Am J Ophthalmol 2020; 219:33-39.

47. Cao K, Verspoor K, Sahebjada S, et al. Evaluating the performance of various machine learning algorithms to detect subclinical keratoconus. Transl Vis Sci Technol 2020; 9:24.

48. <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2778165#247313847>

49. Hosoda Y, Miyake M, Meguro A, et al. Keratoconus-susceptibility gene identification by corneal thickness genome-wide association study and artificial intelligence IBM Watson. Commun Biol 2020; 3:410.

50. Valdes-Mas MA, Martin-Guerrero JD, Ruperez MJ, et al. A new approach based on machine learning for predicting corneal curvature (K1) and astigmatism in patients with keratoconus after intracorneal ring implantation. Comput Methods Programs Biomed 2014; 116:39-47.

51. Fariselli C, Vega-Estrada A, Arnalich-Montiel F, et al. Artificial neural network to guide intracorneal ring segments implantation for keratoconus treatment: a pilot study. Eye Vis (Lond) 2020; 7:20.

52. Zeboulon P, Ghazal W, Gatinel D. Corneal edema visualization with optical coherence tomography using

deep learning: proof of concept. *Cornea* 2020. doi:10.1097/ICO.0000000000002640.

53. Eleiwa T, Elsayy A, Ozcan E, et al. Automated diagnosis and staging of Fuchs' endothelial cell corneal dystrophy using deep learning. *Eye Vis (Lond)* 2020; 7:44.

54. Daniel MC, Atzrodt L, Bucher F, et al. Automated segmentation of the corneal endothelium in a large set of "real-world" specular microscopy images using the U-Net architecture. *Sci Rep* 2019; 9:4752

55. Treder M, Lauer mann JL, Alnawaiseh M, et al. Using deep learning in automated detection of graft detachment in descemet membrane endothelial keratoplasty: a pilot study. *Cornea* 2019; 38:157-161.

56. Hayashi T, Tabuchi H, Masumoto H, et al. A deep learning approach in rebubbling after descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Eye Contact Lens* 2020; 46:121-126.

57. Yousefi S, Takahashi H, Hayashi T, et al. Predicting the

likelihood of need for future keratoplasty intervention using artificial intelligence. *Ocul Surf* 2020; 18:320-325.

58. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14:312-317.

59. Santhiago MR, Smadja D, Gomes BF, et al. Association between the percent tissue altered and post-laser in situ keratomileusis ectasia in eyes with normal preoperative topography. *Am J Ophthalmol* 2014; 158:87-95.e1.

60. Lopes BT, Ramos IC, Salomao MQ, et al. Enhanced tomographic assessment to detect corneal ectasia based on artificial intelligence. *Am J Ophthalmol* 2018; 195:223-232.

61. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:5546-5555.

62. Xie Y, Zhao L, Yang X, et al. Screening candidates for refractive surgery with corneal tomographic-based deep learning. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138:519-526.