

Persönliche PDF-Datei für

M. Röhlig, M. Luboschik, G. Kundt, O. Stachs, S. Peschel,
A. Zhivov, R. F. Guthoff, K. Winter, H. Schumann

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Visuelle Analyse zur Früherkennung einer diabetischen Neuropathie

DOI 10.1055/s-0034-1383332

Klin Monatsbl Augenheilkd 2014; 231: 1162–1169

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:

© 2014 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Visuelle Analyse zur Früherkennung einer diabetischen Neuropathie

Visual Analysis for an Early Detection of Diabetic Neuropathy

Autoren

M. Röhlig¹, M. Luboschik¹, G. Kundt², O. Stachs³, S. Peschel³, A. Zhivov³, R. F. Guthoff³, K. Winter⁴, H. Schumann¹

Institute

¹ Institut für Informatik, Universität Rostock

² Institut für Biostatistik und Informatik in der Medizin, Universität Rostock

³ Augenklinik, Universität Rostock

⁴ Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM), Universität Leipzig

Schlüsselwörter

- diabetische Neuropathie
- Degeneration der Nervenfasern der Hornhaut
- visuelle Analyse
- Visualisierung von multi-variater Daten

Key words

- diabetic neuropathy
- degradation of corneal nerves
- visual analysis
- multi-variate data visualization

eingereicht 21.8.2014

akzeptiert 24.10.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383332>
 Klin Monatsbl Augenheilkd 2014; 231: 1162–1169 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Heidrun Schumann
 Institut für Informatik
 Universität Rostock
 Albert-Einstein-Str. 22
 18055 Rostock
 Tel.: + 49/(0)381/498 7490
 Fax: + 49/(0)381/498 7482
 schumann@informatik.uni-rostock.de

Zusammenfassung

Die diabetische Neuropathie (DN) gehört zu den häufigsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Dabei treten Schädigungen des sensiblen Nervensystems auf, die sich auch im subbasalen Nervenplexus der Kornea manifestieren. Mittels der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie sind diese einer In-vivo-Visualisierung zugänglich. Dieser Beitrag untersucht Marker, die Alterationen dieser kornealen Nervenfasern beschreiben. Mittels statistischer Berechnungen und einer interaktiv-visuellen Analyse der Daten aus 2 klinischen Studien werden charakteristische Merkmale und Ausprägungen extrahiert, mit dem Ziel, DN-Patienten und gesunde Probanden zu trennen. Durch diese Klassifikation soll die Diagnose der diabetischen Neuropathie unterstützt werden. Ausgangspunkt für die visuelle Analyse sind verschiedene Darstellungen, die sowohl die Ergebnisse der statistischen Berechnungen als auch die erfassten Daten im multidimensionalen Zusammenhang zeigen. Auf alle Darstellungen kann der Nutzer interaktiv zugreifen, um sie gesondert anzuzeigen und auszuwerten. Durch diese visuelle Betrachtung soll die Klassifikation der Probanden genauer analysiert werden. Unklare Zuordnungen werden dabei einer separaten Klasse, der so bezeichneten „fuzzy group“ zugewiesen. Für diese Probanden ist eine weiterführende Diagnostik notwendig.

Fragestellung

Bei einer diabetischen Neuropathie (DN) treten z.T. massive Nervenschädigungen des sensiblen Nervensystems auf, die irreversibel sind. Diese manifestieren sich auch in den kornealen Nervenfasern (vgl. [1,2]). Durch konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie in vivo [3] und deren rechnergestützte Auswertung [4] lassen sich morphologi-

Abstract

Diabetic neuropathy is the most common long-term complication of diabetes mellitus. It comes along with significant nerve dysfunction, which is not reversible. Hence, it is essential to detect nerve fibre abnormalities as early as possible. In this paper, we investigate markers describing degradation of corneal nerves. We apply statistical computations and visual analysis to identify those variables of two clinical studies that separate DN patients from a control group. In this way, the diagnosis of DN patients is supported. The visual analysis is based on different representations visualizing both the statistical results and the gathered multi-variate data. The user can interactively manipulate the views, or select data that will be shown by further displays. In this way, the understanding of the data and its classification is supported. Ambiguous categorisations can be identified and grouped into a so-called “fuzzy group”. For this group, further investigations are needed to decide about diabetic neuropathy.

sche und topologische Eigenschaften extrahieren, die diese Schädigungen im subbasalen Nervenplexus beschreiben. Die Auswertung solcher Merkmale kann eine Früherkennung der DN ermöglichen. Im Rahmen existierender Arbeiten wurden hierzu 2 klinische Studien durchgeführt, die 1. Diabetiker im fortgeschrittenen Stadium [5] und 2. Diabetiker im Anfangsstadium [2] jeweils mit nicht diabetischen Probanden vergli-

chen. Die Datensätze sind manuell markiert, sodass DN-positive Probanden und DN-negative Kontrollen unterscheidbar sind. Uns interessiert nun die Frage, ob eine Trennung der Probandengruppen hinsichtlich der DN-Diagnose auch ohne diese Markierung erreichbar ist. Wenn ja, dann lassen sich Marker spezifizieren, die zur Diagnostik eingesetzt werden können. Die von uns implementierte rechnergestützte Charakterisierung des sub-basalen Nervenplexus beruht auf der Analyse von morphologischen und topologischen Parametern. Für die 1. Studie konnten wir durch eine statistische Analyse der kornealen Merkmale Variablen finden (Fibre Density und Component Ratio), die DN-Probanden und die Kontrollgruppe zuverlässig trennen. Allerdings trennen diese Variablen die Probanden der 2. Studie nicht in gleicher Weise. Deshalb verfolgen wir den Ansatz, zusätzlich eine visuelle Analyse der Daten einzusetzen. Durch die visuelle Repräsentation und interaktive Exploration der konfokalen Merkmale soll ein Verstehen und Bewerten und damit eine für den Arzt nachvollziehbare Trennung der Daten ermöglicht und so eine frühe Diagnose von DN unterstützt werden. Im Folgenden stellen wir kurz die Daten vor, beschreiben die Ergebnisse der statistischen Analyse, um dann darauf aufbauend genauer auf die visuelle Datenanalyse einzugehen.

Beschreibung der Daten

Ziel der zugrunde liegenden Studien war die Analyse des Nervenfaserverlusts bei Typ-2-Diabetikern. Die 1. Studie (Rostock) basiert auf einer Analyse von 18 fortgeschrittenen Typ-2-Diabetikern und 20 nicht diabetischen Probanden [5]. In der 2. Studie (Düsseldorf) wurden 86 neu diagnostizierte Diabetiker und 48 Nichtdiabetiker [2] eingeschlossen. Bei allen Probanden erfolgte eine morphologische und topologische Charakterisierung des kornealen Nervenplexus anhand von Parametern. Zudem wurden die derzeit zur Diagnostik einer diabetischen Neuropathie verwendeten Instrumente und Untersuchungsscores wie der Neuropathie-Defizit-Score (NDS) und der Neuropathie-Symptom-Score (NSS) erfasst [6].

Statistische Analyse

Alle Daten wurden mit dem Softwarepaket SPSS analysiert. Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung. Die quantitativen Merkmale wurden mittels Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max) und Anzahl der verfügbaren Observierungen (n) beschrieben. Alle p-Werte waren das Resultat 2-seitiger statistischer Tests und prinzipiell wurde $p \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Dann erfolgte der Einsatz der Diskriminanzanalyse, um ein Vorhersagemodell der Gruppenzugehörigkeit zu entwickeln. Das Verfahren erzeugt eine Diskriminanzfunktion auf Basis derjenigen Linearkombination der Einflussvariablen, welche die beste Trennung zwischen beiden Gruppen ergibt. Grundlage für die Bestimmung der Diskriminanzfunktion bilden Daten von Probanden, deren Gruppenzugehörigkeit bekannt ist. Mit dieser Funktion sind für zukünftige Probanden mit unbekannter Gruppenzugehörigkeit und bekannten Werten für die Einflussvariablen Vorhersagen für deren Gruppenzugehörigkeit möglich und sinnvoll.

Resultate

Bei Betrachtung aller 12 Einflussvariablen in einem multivariaten Modell zeigt der Test unter Verwendung von Wilks' Lambda einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen beiden Gruppen (bei Berücksichtigung der Mittelwerte aller 12 Variablen gleichzeitig). Die resultierende Diskriminanzfunktion war in der Lage, 95% (38 von 40) der Rostocker Probanden korrekt zu reklassifizieren. Lediglich 2 Probanden der Kontrollgruppe wurden irrtümlich der DN-Gruppe zugeordnet.

In einem weiteren Schritt untersuchten wir, wie viele und welche Einflussvariablen zur Trennung zwischen beiden Gruppen einen wesentlichen Beitrag leisten und welche nicht. Als Resultat wurden lediglich die 2 Variablen Fibre Density und Component Ratio als hinreichend für die Trennung zwischen beiden Gruppen aufgezeigt. Die resultierende Diskriminanzfunktion auf der Basis nur dieser beiden Einflussgrößen lieferte ebenfalls eine Rate von 95% richtiger Reklassifizierungen und hatte damit dieselbe Güte wie das Modell unter Einschluss aller 12 Einflussgrößen.

Für frühe Diabetiker erhielten wir Resultate mit geringeren Reklassifikationsraten. Wiederum verdeutlichte die Datenanalyse, dass nur 2 Einflussgrößen, Fibre Density und Density in Skin Biopsy bzw. (falls keine Werte für Density in Skin Biopsy vorliegen) Component Ratio und Normalized Number of Endpoints, hinreichend trennwirksam sind. Und ähnlich wie für die Daten der Rostocker Probanden zeigte die Diskriminanzfunktion mit nur 2 Einflussgrößen in Bezug auf korrekte Reklassifizierungen dieselbe Leistungsfähigkeit wie eine Diskriminanzfunktion auf der Basis aller 12 Einflussgrößen. Allerdings betrug die Rate richtiger Reklassifizierungen nur etwa 2 Drittel. An dieser Stelle wird deutlich, wie schwierig eine klare Trennung ist. Deshalb setzen wir zusätzlich eine visuelle Analyse ein.

Visuelle Analyse

Die bildliche Veranschaulichung der Werteverteilungen einer Datenmenge wird als Visualisierung bezeichnet; die Exploration der Daten auf Basis dieser Bilder als visuelle Analyse. Hierdurch soll das Verständnis und die Kommunikation der Daten, ihrer Eigenschaften und strukturellen Zusammenhänge erleichtert werden. Der Nutzer wird auf diese Weise direkt in den Analyseprozess einbezogen. Er sieht nicht nur Ergebnisse vorheriger Berechnungen, sondern er wird unterstützt, auch das „Warum“ und das „Wie“ zu verstehen, indem er mehrere Sichten vergleicht, Daten nach unterschiedlichen Kriterien sortieren oder Parameterwerte variieren kann. Für das prinzipielle Vorgehen bei der visuellen Analyse haben Keim et al. das so bezeichnete Visual Analytics Mantra [7] aufgestellt: Analyse First – Show the Important – Zoom, Filter and Analyse Further – Details on Demand. Unter Analyse First versteht man die Anwendung eines automatischen Analyseverfahrens, das in einem 1. Schritt allgemeine Eigenschaften der Datenmenge extrahiert. In unserem Fall ist das die Diskriminanzanalyse (s.o.), die eine Hypothese über trennende Variablen liefert. Dadurch werden entsprechend dem Untersuchungsgegenstand wichtige Informationen ermittelt, die sich im 2. Schritt (Show the Important) grafisch darstellen lassen. Der 3. Schritt (Zoom, Filter and Analyse Further) beschreibt ein stufenweises Vorgehen. Zunächst werden gewisse Bildbereiche vergrößert, um etwa den Fokus auf Daten von Interesse zu lenken. Das Filtering erlaubt es zudem, Informationen auszublenden, die in einem gegebenen Kontext nicht zur Problemlösung

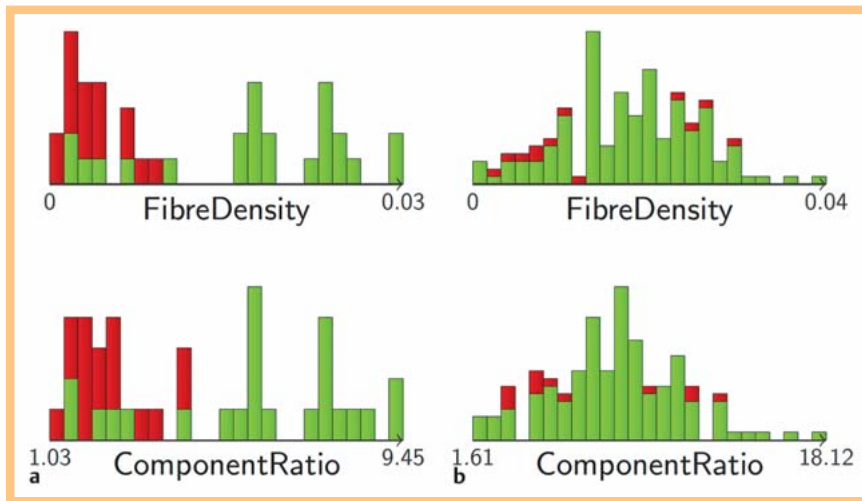


Abb. 1 Veranschaulichung der Werteverteilung von DN-Probanden (rot) und Kontrollgruppe (grün) mit gestapelten Histogrammen: **a** Rostocker Studie, **b** Düsseldorfer Studie.

beitragen. Damit lässt sich die Analyse mit den relevanten Daten fortsetzen, die im 4. und letzten Schritt (Details on Demand) genauer untersucht werden. Dieses prinzipielle Vorgehen schließt 3 Aspekte ein, welche die visuelle Analyse charakterisieren:

- ▶ Es werden unterschiedliche Bilder erzeugt, die unterschiedliche Sichten auf die Daten erlauben.
- ▶ Der Nutzer kann interaktiv bestimmte Variablen oder Wertebereiche auswählen bzw. löschen und zwischen verschiedenen Sichten wechseln.
- ▶ Die Erzeugung der Bilder und die Interaktion der Nutzer werden durch automatische Verfahren unterstützt, z. B. durch Sortierverfahren oder statistische Berechnungen.

Die statistische Analyse wurde bereits thematisiert. In den nächsten Abschnitten werden nun entsprechende Methoden der visuellen Analyse vorgestellt. Dabei orientieren wir uns am Visual Analytics Mantra.

Visualisierung der statistischen Ergebnisse – Show the Important

Zunächst stehen die beiden, durch Diskriminanzanalyse ermittelten, trennenden Variablen Fibre Density und Component Ratio im Mittelpunkt der Analyse. Dazu werden die entsprechenden Werteverteilungen sowohl separat als auch im Kontext aller erhobenen Daten visualisiert. **Abb. 1** veranschaulicht die Werte der trennenden Variablen mit gestapelten Histogrammen. Diese zeigen die Häufigkeit der verschiedenen Datenwerte, wobei die Farben die jeweiligen Gruppen repräsentieren (rot: DN-Probanden, grün: Kontrollgruppe). In **Abb. 1 a** ist gut zu sehen, dass bei der Rostocker Studie DN-Probanden für beide Variablen durchgängig niedrigere Werte haben. Im Gegensatz dazu lässt sich so ein klarer Unterschied für die Düsseldorfer Studie nicht erkennen (**Abb. 1 b**). Hier sind die Datenwerte der DN-Probanden genauso wie die Datenwerte der Kontrollgruppe über den gesamten Wertebereich verteilt. Dies erklärt die unterschiedlichen Ergebnisse der Diskriminanzanalyse für beide Studien.

Abb. 2 zeigt die Daten beider Studien mit der Two-Tone-Pseudo-Coloring (TTPC) Table Lens [8]. Dies ist eine spezielle Visualisierungstechnik, die auf der bekannten Table-Lens-Technik [9] aufbaut, diese aber um Sortierungsverfahren und eine spezielle Farbcodierung erweitert. Das Prinzip lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Jede Tabellenzeile enthält die Daten eines Probanden, jede Spalte die Werte einer Variablen.
- ▶ Die Zeilen der Tabelle werden so sortiert, dass Probanden mit ähnlichen Werten in benachbarten Zeilen erscheinen. Die Sortierung geschieht in 2 Stufen: Zunächst erfolgt ein Clustern mit Self-organizing Maps (SOM), um eine angemessene Anzahl von Gruppen zu erzeugen. Der Nutzer spezifiziert die Anzahl der Cluster und kann diese während der Analyse interaktiv verändern. Anschließend verfeinert ein hierarchisches Clustern die im 1. Schritt gefundenen Cluster.
- ▶ Durch diese Sortierung ist die Verteilung der Datenwerte auch bei großen Datenmengen zu erkennen. Korrelierende Variablen lassen sich anhand ähnlicher Werteverteilungen identifizieren. Ebenso sind Ausreißer leicht zu erkennen.
- ▶ Die Werte in den Tabellenzellen sind durch eine spezielle Farbcodierung (Two-Tone Pseudo Coloring [10]) repräsentiert: je länger und dunkler ein Balken ist, desto höher ist der entsprechende Datenwert. Dabei wird jeder Variablen eine bestimmte Farbe zugewiesen, sodass sich die Tabellenspalten farblich unterscheiden. Die 1. Tabellenspalte ist 2-farbig. Sie codiert die Zuordnung zu DN-Probanden (rot) und Kontrollgruppe (grün).
- ▶ Die Tabellarstellung lässt sich jederzeit interaktiv manipulieren. So können z. B. Spalten vertauscht oder Bereiche von Interesse ausgewählt werden. Die entsprechenden Tabellenzellen werden vergrößert dargestellt und zeigen jetzt die zugehörigen numerischen Werte.

In **Abb. 2** werden die Daten beider Studien mithilfe dieser Visualisierungstechnik repräsentiert. Eine Sortierung der Tabellenzeilen zeigt, dass die DN-Probanden der Rostocker Studie bezogen auf mehrere Variablen niedrigere Werte als die Kontrollgruppe haben (**Abb. 2 a**, helle Farben im markierten Rechteck). Allerdings gilt dies auch für einige Probanden der Kontrollgruppe (**Abb. 2 b**). Bezogen auf 2 Variablen treten zudem höhere Werte als bei der Vergleichsgruppe auf (**Abb. 2 c**). Für die Daten der Düsseldorfer Studie lässt sich dagegen kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ausmachen. Die Tabelle ist gleichmäßig eingefärbt, was für ähnliche Werte bei allen Probanden spricht. Auch dies erklärt die unterschiedlichen Ergebnisse der Diskriminanzanalyse. Deshalb müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um die Daten allgemein und zuverlässig klassifizieren zu können.



Abb. 2 Visualisierung der Daten beider Studien mittels TTPC Table Lens. Identifikation von **a** DN-Probanden und **b** einzelnen Kontrollprobanden mit niedrigeren Werten als die Kontrollgruppe. In **c** weisen diese Probanden für die markierten Variablen hingegen höhere Werte als die restlichen Teilneh-

mer der Rostocker Studie auf. In der Düsseldorfer Studie können derartige Charakteristiken nicht beobachtet werden. Es lassen sich jedoch **d** korrelierende und **e** nicht korrelierende Variablen erkennen.

Visualisierung der zusammengeführten Daten – Zoom, Filter and Analyse Further

Im nächsten Schritt werden die Daten beider Studien zusammengeführt, um sie gemeinsam auszuwerten und trennende Variablen zu finden, die nicht nur für Probanden im Spätstadium der DN, sondern auch für Probanden in einem früheren Stadium geeignet sind. Alle Variablen, die nur in einer der beiden Studien enthalten sind, werden dabei vorerst vernachlässigt. Im Ergebnis liegt ein Datensatz vor, der alle Probandendaten beider Studien umfasst und neben patientenbeschreibenden Variablen wie Klassifikation, Diabetestyp oder NSS auch 4 Variablen zur Beschreibung der kornealen Merkmale enthält.

In der weiteren Analyse werden jetzt sowohl die 4 kornealen Variablen auf ihre Trennwirksamkeit untersucht als auch die einzelnen Datensätze in Hinblick auf falsche Datenwerte oder Zuweisungen. Zum Beispiel wurde in Einzelfällen nicht diabetischen Probanden ein Diabetestyp zugeordnet oder es wurden Proban-

den mit Neuropathie aufgenommen, die aber keinen Diabetes haben. Im 1. Fall muss die falsche Zuweisung korrigiert, im 2. Fall der entsprechende Datensatz gestrichen werden. Um Fehler in den Daten zu identifizieren, lässt sich die TTPC Table Lens nutzen, vgl. **Abb. 3**. Für die Untersuchung der Variablen eignen sich dagegen gestapelte Histogramme und Punktdiagramme. In **Abb. 4** ist deutlich zu erkennen, dass sich in dem gestapelten Histogramm die Datenwerte von Kontrollprobanden (grün) und DN-Probanden (rot) für die gezeigte Variable über den gesamten Wertebereich mischen. Es gibt keine Bereiche, in denen verstärkt grüne oder rote Markierungen auftreten. Damit hat die hier dargestellte Variable keine trennenden Eigenschaften und kann im Hinblick auf die Zielstellung im Weiteren vernachlässigt werden. Bei den restlichen 3 kornealen Variablen tritt dagegen eine Häufung roter Markierungen in den unteren Wertebereichen auf, vgl. **Abb. 5**. Die Visualisierung der Datenwerte mithilfe von Punktdiagrammen veranschaulicht diese Charakteristik und vermittelt zudem die Trennwirkung bei einer Kombination von je 2 Varia-

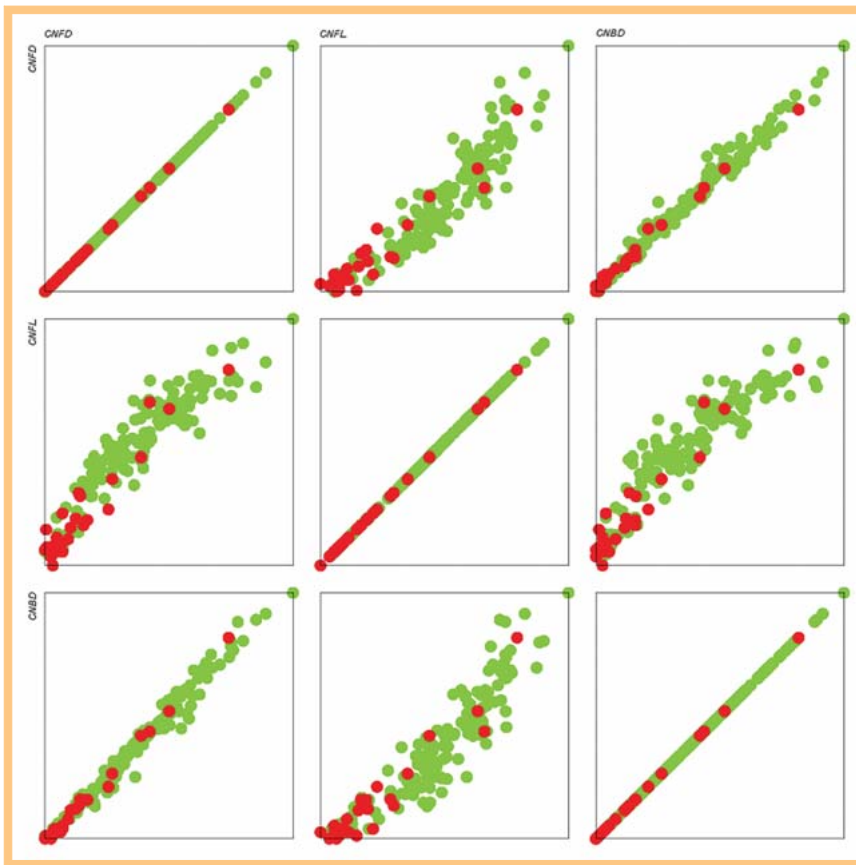


Abb. 5 Die Punktdiagramme zeigen 3 korneale Variablen mit trennenden Eigenschaften. Es tritt eine Häufung roter Markierungen in den unteren Wertebereichen der Variablen auf. Einzelne rote Markierungen liegen aber auch in höheren Wertebereichen.

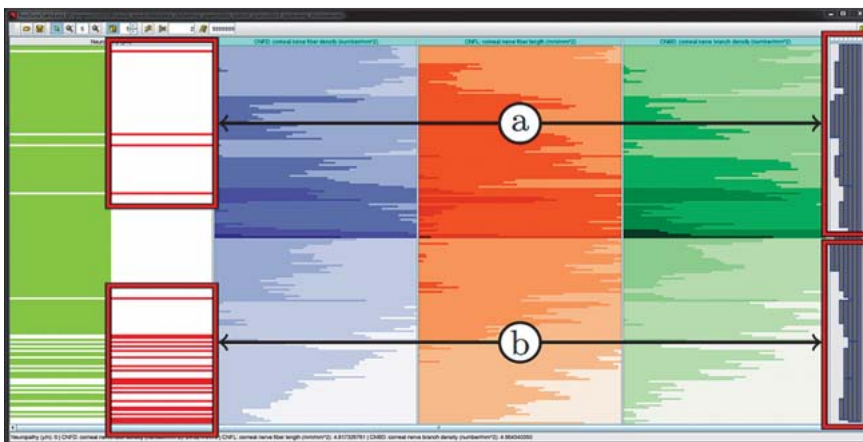


Abb. 6 Visualisierung der 3 kornealen Variablen mit trennenden Eigenschaften mit der TTPC Table Lens auf Basis eines SOM-basierten Clusters der Datenwerte. Die 2 resultierenden Cluster und deren hierarchische Verfeinerung sind in der rechten Tabellenspalte anhand von stufig angeordneten Balken veranschaulicht. **a** Das oben angezeigte Cluster enthält hohe Datenwerte und nur einzelne rote Markierungen. **b** Das untere Cluster umfasst hingegen niedrigere Werte und den Großteil der roten Markierungen.

- ▶ Zeigt ein neuer Datensatz dieselbe Werteverteilung bei den trennenden Variablen wie die grün markierten Datensätze, so wird man zunächst nicht von einer DN ausgehen müssen.
- ▶ Wenn er hingegen der Werteverteilung der rot markierten Datensätze gleicht, sollte man eine DN annehmen.
- ▶ Wenn die neuen Datenwerte Ausreißer darstellen oder in die Fuzzy-Gruppe fallen, müssen weitere Untersuchungen erfolgen, um über eine DN entscheiden zu können.

Auf diese Weise lässt sich der Diagnoseprozess einer DN auf Basis der Degeneration von kornealen Nervenfasern nicht invasiv unterstützen.

Ausblick

▼ In künftigen Arbeiten planen wir den Datenbestand durch weitere klinische Studien und Anschlussuntersuchungen der bisherigen Studien zu vergrößern. Darauf sollen dann wie oben beschrieben sowohl statistische als auch visuelle Analysen durchgeführt werden, um Daten und Klassifikation umfassend zu explorieren und quantitative Marker abzuleiten. Die Daten, welche die Degeneration von kornealen Nervenfasern beschreiben, werden aus konfokalmikroskopischen Bildern gewonnen. In einem nächsten Schritt wollen wir auch diese Datengenerierung mit in den Prozess der visuellen Analyse einbinden, um so z. B. Wechselwirkungen von Bildgröße und Merkmalsausprägungen abzuleiten.

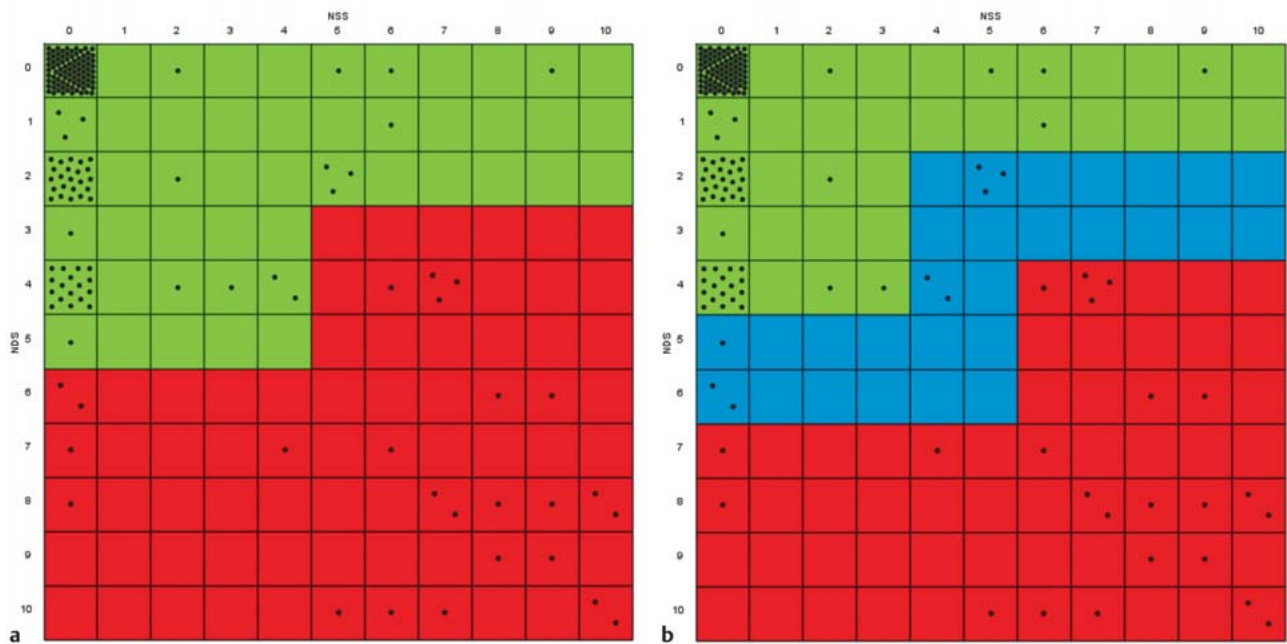


Abb. 7 Matrixdarstellung der Neuropathiebewertung mittels NSS und NDS: **a** Einfärbung der Matrizen bezogen auf 2 Gruppen (rot: DN-positiv, grün:

DN-negativ), und **b** mit zusätzlicher Fuzzy-Gruppe (blau). Die Datenwerte der einzelnen Probanden sind als schwarze Punkte in den Gittern dargestellt.

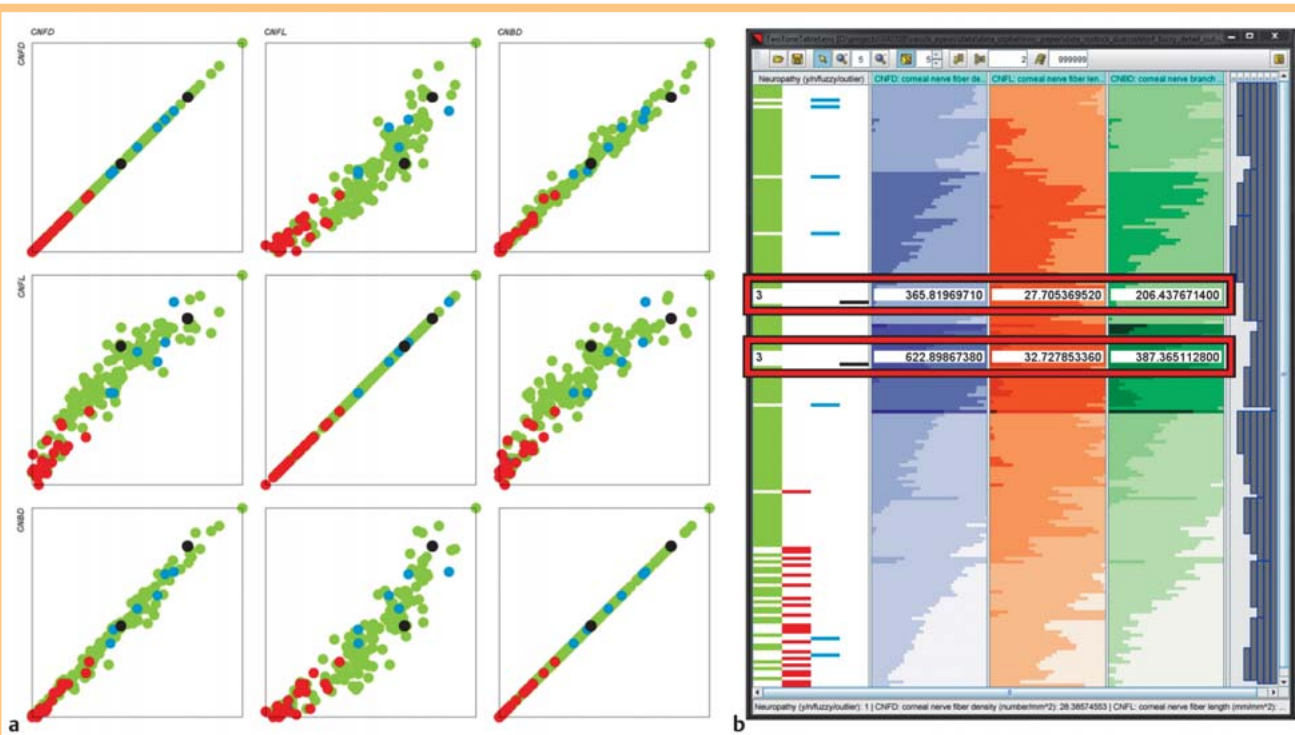


Abb. 8 Visualisierung der Datenwerte der Kontrollgruppe (grün), der DN-Probanden (rot), der Fuzzy-Gruppe (blau) und der Ausreißer (schwarz). **a** Die Punktdiagramme zeigen, dass sich die Datenwerte der DN-Probanden auf die

niedrigen Wertebereiche der Variablen konzentrieren. Die interaktive Auswahl der beiden Ausreißer zeigt in **b** zusätzliche Details in der TTPC Table Lens und erlaubt die manuelle Markierung dieser Probanden.

Danksagung



Die Datengrundlage für die hier dargestellten theoretischen Untersuchungen zur visuellen Analyse bilden die bereits publizierten Artikel [5] und [2]. Wir danken den Autoren, insbesondere der German Diabetes Center Study Group. Die Arbeiten wurden teilweise im Rahmen des DFG SPP 1335 gefördert. Wir danken der DFG für ihre Unterstützung.

Interessenkonflikt



Nein.

Literatur

- 1 Efron N. The glenn a. fry award lecture 2010: Ophthalmic markers of diabetic neuropathy. *Optometry and Vision Science* 2011; 88: 661–683
- 2 Ziegler D, Papanas N, Zhivov A *et al.* Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014; 63: 2454–2463
- 3 Allgeier S, Zhivov A, Eberle F *et al.* Image reconstruction of the subbasal nerve plexus with in vivo confocal microscopy. *Invest Ophthal Vis Sci* 2011; 52: 5022–5028
- 4 Winter K, Zhivov A, Guthoff RF *et al.* Characteristic quantities for the quantification of clsm images of the subbasal nerve plexus. *Biomedizinische Technik (Biomedical Engineering)* 2010; 55: 252–254
- 5 Zhivov A, Winter K, Hovakimyan M *et al.* Imaging and quantification of subbasal nerve plexus in healthy volunteers and diabetic patients with or without retinopathy. *PLoS ONE* 2013; 8: e52157
- 6 Meijer JW, van Sonderen E, Blaauwweikel EE *et al.* Diabetic neuropathy examination: a hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. *Diabet Care* 2000; 23: 750–753
- 7 Keim DA, Mansmann F, Schneidewind J *et al.* Visual analytics: Scope and challenges. *Visual Data Mining* 2008; 76–90
- 8 John M, Tominski C, Schumann H. Visual and analytical extensions for the table lens. *Proceedings of Visualization and Data Analysis*. San Jose, CA, USA: VDA; 2008: 680907-1–680907-12
- 9 Rao R, Stuart KC. The table lens: Merging graphical and symbolic representations in an interactive focus + context visualization for tabular information. *Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems*. Boston, MA, USA: CHI; 1994: 318–322
- 10 Saito T, Miyamura HN, Yamamoto M *et al.* Two-tone pseudo coloring: Compact visualization for one-dimensional data. *Proceedings of the IEEE Symposium on Information Visualization*. Minneapolis, MN, USA: InfoVis; 2005: 173–180

