

Persönliche PDF-Datei für

Martin Röhlig, Anselm Jünemann, Dagmar-Christiane Fischer,
Ruby Kala Prakasam, Oliver Stachs, Heidrun Schumann

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Visuelle Analyse von retinalen OCT-Daten

DOI 10.1055/s-0043-121705
Klin Monatsbl Augenheilkd

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:
© 2017 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0023-2165

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Visuelle Analyse von retinalen OCT-Daten

Visual Analysis of Retinal OCT Data

Autoren

Martin Röhlig¹, Anselm Jünemann², Dagmar-Christiane Fischer³, Ruby Kala Prakasam², Oliver Stachs², Heidrun Schumann¹

Institute

- 1 Institut für Informatik, Universität Rostock, Rostock
- 2 Augenklinik, Universitätsmedizin Rostock, Rostock
- 3 Kinder- und Jugendklinik, Universitätsmedizin, Rostock

Schlüsselwörter

Retina, optische Kohärenztomografie, Strukturänderung, Frühdiagnose, visuelle Analyse, Visualisierung

Key words

retina, optical coherence tomography, structural changes, early diagnosis, visual analysis, visualization

eingereicht 13.9.2017
akzeptiert 17.10.2017

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-121705>
Online-publiziert | Klin Monatsbl Augenheilkd © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0023-2165

Korrespondenzadresse

Prof. Heidrun Schumann
Universität Rostock, Institut für Informatik
18051 Rostock
Tel.: +49 38 1498 7490, Fax: +49 38 1498 7482
heidrun.schumann@uni-rostock.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die optische Kohärenztomografie (OCT) als bildgebendes In-vivo-Verfahren eröffnet völlig neue Möglichkeiten bei der Diagnose von Netzhaut- und Sehnervenerkrankungen. Im Rahmen einer Patientenuntersuchung entstehen hochaufgelöste Volumendatensätze, die kleinste Veränderungen der Netzhaut, wie sie in einem sehr frühen Krankheitsstadium auftreten, erfassen können. Allerdings erschwert die Komplexität des Datenmaterials auch die Auswertung. Deshalb werden die Daten üblicherweise zunächst auf ein handhabbares Maß reduziert, wobei meist automatische, stark vereinfachende Methoden eingesetzt werden. Dies macht es schwer, wenn nicht sogar unmöglich, minimale strukturelle, gegebenenfalls auch lokale Veränderungen der Netzhaut zu extrahieren, um eine entsprechende Diagnose zu stellen. Un-

ser Ziel ist es, die bisherigen etablierten Verfahren um visuell-interaktive Analysemethoden zu ergänzen. Damit soll sowohl eine patientenspezifische Selektion relevanter Daten als auch die Erkennung minimaler Netzhautveränderungen unterstützt werden. Je nach Fragestellung visualisieren wir die OCT-Daten aus unterschiedlichen Perspektiven. Anhand dieser Bilder kann gezielt eine individualisierte Datenselektion durchgeführt werden. Die relevanten Datenbereiche lassen sich dann im Kontext der gesamten Datenmenge hervorheben oder in separaten sogenannten Views anzeigen. So wird es möglich, relevante Substrukturen im Detail zu analysieren und mit Vergleichsdaten zu korrelieren. Insbesondere für Kohortenvergleiche und Vergleiche zwischen Individuen und einer Kontrollgruppe ergeben sich dadurch neue klinische und experimentelle Möglichkeiten. Wir belegen dies beispielhaft anhand einer Studie mit pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM). Unsere Ergebnisse zeigen, dass durch die Einbindung von visuell-interaktiven Analysemethoden entscheidende Fortschritte hinsichtlich einer patientenspezifischen Diagnostik sowie zur Beurteilung von klinischen Studien möglich werden.

ABSTRACT

Optical coherence tomography (OCT) enables noninvasive high-resolution 3D imaging of the human retina, and thus plays a fundamental role in ophthalmology. Via OCT examination, even subtle retinal changes can be captured, which occur in very early stages of different diseases (e.g., glaucoma, diabetes mellitus, or age-related macular degeneration). Yet, analyzing the resulting data is challenging. Conventionally, OCT data are strongly aggregated via automated methods. While this reduces the amount of information to be analyzed, it also makes it difficult, if not impossible, to identify small and localized retinal changes. This might lead to wrong diagnoses, since these methods do not account for patient-specific characteristics. We address this problem by providing new and efficient visual-interactive methods. Particularly, we introduce dedicated visualizations that show different aspects of the data. In addition, we support patient-specific selections of relevant data regions. Selected regions are emphasized, or separately visualized to inspect retinal substructures in detail. By visually comparing the regions to reference data, even very

small retinal changes can be detected. We demonstrate the utility of our approach by applying it to data of a study with pediatric patients suffering from diabetes mellitus type 1.

Our results show that visual-interactive methods indeed help to analyze subtle retinal changes and, thus, support the diagnosis of diseases in an early stage.

Einleitung

Die rasante Entwicklung von bildgebenden Methoden in der Medizin bietet einzigartige Möglichkeiten in der Diagnostik, erhöht aber auch gleichzeitig die Komplexität des zu analysierenden Daten- und Bildmaterials. Es wird zunehmend zu einer Herausforderung für Hard- und Softwareentwickler, dieses Material so aufzubereiten und zu visualisieren, dass der behandelnde Arzt schnell und zielorientiert diagnostizieren kann.

Ein Beispiel für die Komplexität des Daten- und Bildmaterials ist die optische Kohärenztomografie. Die OCT als laserbasiertes bildgebendes In-vivo-Verfahren eröffnet der klinischen Augenheilkunde völlig neue Möglichkeiten bei der Diagnose von Netzhaut- und Sehnervenerkrankungen. Die dynamische Entwicklung hinsichtlich der Bildqualität und insbesondere hinsichtlich der axialen und lateralen Auflösung erhöht zwangsläufig die zu analysierende Datenmenge. Unser Ziel ist es, hier visuell-interaktive Analysemethoden einzusetzen, die, basierend auf den gesamten aus der klinischen OCT-Untersuchung ermittelten Informationen, eine gezielte Datenselektion und -reduktion unterstützen. Damit wird es möglich, relevante Substrukturen im Detail zu analysieren. Dieses Vorgehen lässt entscheidende Fortschritte hinsichtlich einer individualisierten Diagnostik oder im Rahmen von größeren Studien erwarten.

Derartige Methoden ordnen sich in das neue Forschungsgebiet Visual Analytics ein, einem Spezialgebiet der Informatik [1]. Visual-Analytics-Methoden unterstützen die Analyse von großen und komplexen Datensätzen durch eine Kombination von automatischen Berechnungsverfahren, visueller Präsentation und interaktiver Exploration. Dieser Ansatz kombiniert die Stärken einer automatischen Datenanalyse mit den Fähigkeiten des Menschen, Muster oder Trends visuell schnell zu erfassen.

Beschreibung der OCT-Daten

Mithilfe unterschiedlicher OCT-Technologien können hochaufgelöste Volumendatensätze generiert werden, im Folgenden auch als 3-D-Tomogramm bezeichnet. In unserem Fall beschreiben diese Daten die Netzhaut. Dedizierte Algorithmen erlauben eine Segmentierung und damit die Charakterisierung individueller Netzhautschichten [2]. Jeder dieser Schichten kann eine distinkte Morphologie und Dicke zugeordnet werden, die sich bei einer Erkrankung verändern können.

Zusätzlich kann der OCT-Datensatz mit verschiedenen Attributen assoziiert sein. Dazu gehören nicht nur die entsprechenden Schichtdicken, sondern z. B. auch Informationen zur Sphärizität, dem Volumen der Schichten oder zur Homogenität, d. h. zu Abweichungen in den Datenwerten einer Schicht.

Konventionelle Analyse der OCT-Daten

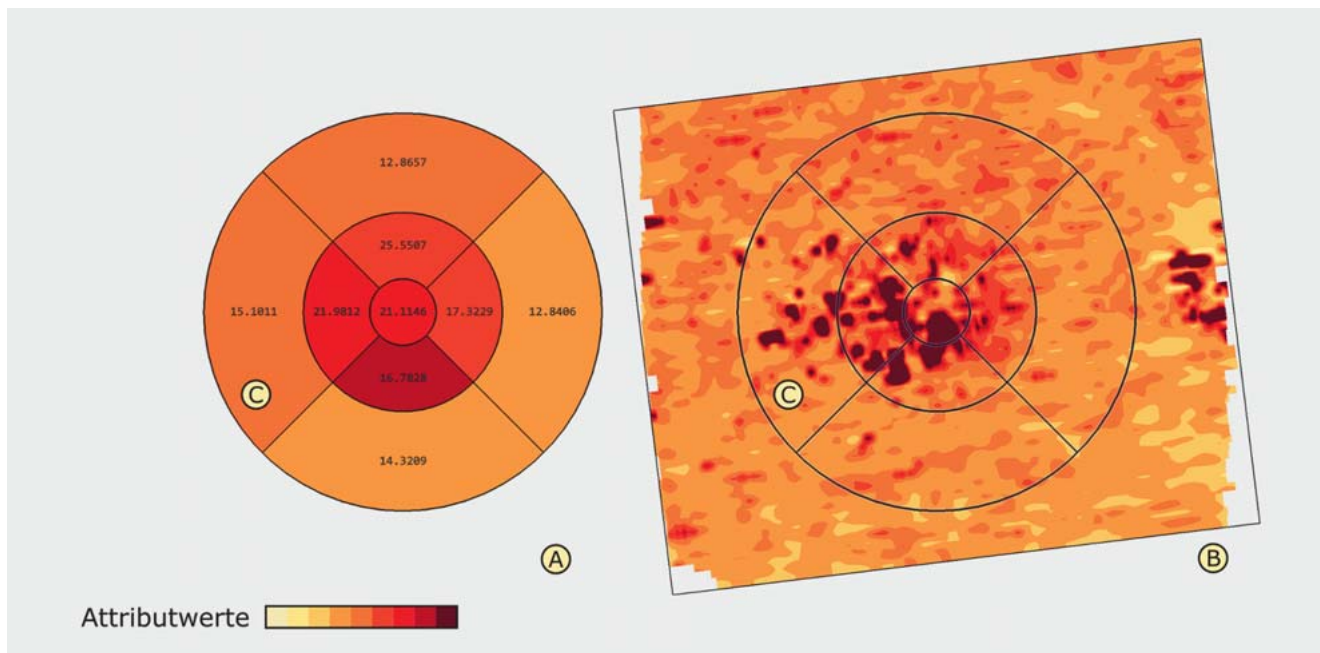
Die klinische Auswertung von OCT-Bilddaten erfordert sowohl eine ortsspezifische als auch krankheitsspezifische Auswertung. Dazu zählen Erkrankungen der Netzhautmitte (der Makula), des Übergangs vom Glaskörper zur Netzhaut (vitreoretinale Erkrankungen) und Erkrankungen des Sehnervs inklusive Glaukom. Das Prozedere ist entsprechend dem derzeitigen Stand der Technik relativ klar definiert und muss einem adäquaten Qualitätsstandard genügen [3]. Bereits während der Datenakquise sind je nach Fragestellung gewisse Mindestanforderungen zu beachten, um anschließend eine eindeutige Auswertung zu ermöglichen. So sind ein großes Scanfeld und eine hohe Scandichte etwa zur Identifikation verteilter und kleiner Netzhautveränderungen, z. B. Makulaforamina, wichtig. Üblicherweise sind entsprechende Algorithmen in den Softwareinterfaces der OCT-Geräte bereits gerätespezifisch und weitestgehend standardisiert implementiert, wenn auch nur partiell zwischen unterschiedlichen Geräteherstellern vergleichbar.

Komplexer wird die Auswertung bei der Durchführung von Studien mit einer größeren Anzahl von Studienteilnehmern. Sowohl für die Kontroll- als auch für die Experimentalgruppe müssen die aufgenommenen Daten für jeden einzelnen Probanden sequenziell analysiert, segmentiert, bei Makulaaufnahmen gemäß den ETDRS-Vorgaben [4] reduziert und einer Spreadsheet-Applikation zugeführt werden. Hier müssen die Daten, entsprechend aufbereitet, mit den klinischen Daten fusioniert und mit entsprechender Statistiksoftware ausgewertet werden. Dieser Workflow kann schon bei geringen Fallzahlen zeitaufwendig und unübersichtlich werden und erfordert neben einer sauberen Handhabung der Daten auch erweiterte Softwarekenntnisse. Zudem ist es nicht immer trivial, die abstrakten Ergebnisse einer statistischen Analyse wieder mit dem klinischen Bild zu korrelieren.

Visuelle Analyse der OCT-Daten

Die bildliche Veranschaulichung einer Datenmenge wird als Visualisierung bezeichnet; die Auswertung der Daten auf Basis dieser Bilder als visuelle Analyse. Ziel hierbei ist es, durch die Präsentation der Daten in unterschiedlichen Ansichten und die damit verbundenen Interaktionsfunktionen, z. B. zur Selektion relevanter Datenbereiche, wesentliche Charakteristika und strukturelle Zusammenhänge der zugrunde liegenden Daten zu vermitteln. Der Nutzer wird auf diese Weise direkt in den Analyseprozess einbezogen. Er sieht nicht nur die Ergebnisse vorheriger Berechnungen, sondern er kann selbst steuern, welche Daten er wie sehen möchte.

OCT-Daten können in Form von hochaufgelösten dreidimensionalen Datensätzen vorliegen. Damit können einzelne Bilder, beispielsweise als digitale PDF-Datei oder auf einem Papierausdruck, auch nur einzelne, bereits im Vorfeld definierte Aspekte



► **Abb. 1** Gegenüberstellung eines ETDRS-Grids (A) und einer Attributkarte (B). Beide Visualisierungen zeigen die Schichtdicke des retinalen Pigmentepithels eines Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration. Die Dickenwerte sind relativ zu vordefinierten Grenzwerten von normal (hellgelb) bis abnormal (dunkelrot) farbkodiert. Die Überlagerung der ETDRS-Sektoren in der Attributkarte verdeutlicht, dass auch im äußeren temporalen Sektor (C) abnormale Verdickungen auftreten. Im ETDRS-Grid sind diese lokalen Details durch die Mittelwertbildung pro Sektor (oder pro Quadrant) nicht erkennbar. Außerdem sind am rechten Rand der Attributkarte Abweichungen zu erkennen, die außerhalb der ETDRS-Grids liegen.

verdeutlichen. Zudem gehen ohne adäquate Datenreduktion kleine Details verloren. Um diese Probleme zu adressieren, haben wir ein Softwarewerkzeug entwickelt [5], das speziell auf die visuelle Analyse von OCT-Daten der Netzhaut zugeschnitten ist. Das Werkzeug bietet folgenden Funktionsumfang: i) Bereitstellung verschiedener Ansichten, ii) Markierung interessanter Details, iii) Selektion bestimmter Datenbereiche und iv) visueller Vergleich von Datenbereichen. Dabei müssen die zu vergleichenden Datenbereiche nicht bereits im Vorfeld vollständig bestimmt werden, sondern können auch während der Analyse neu spezifiziert werden.

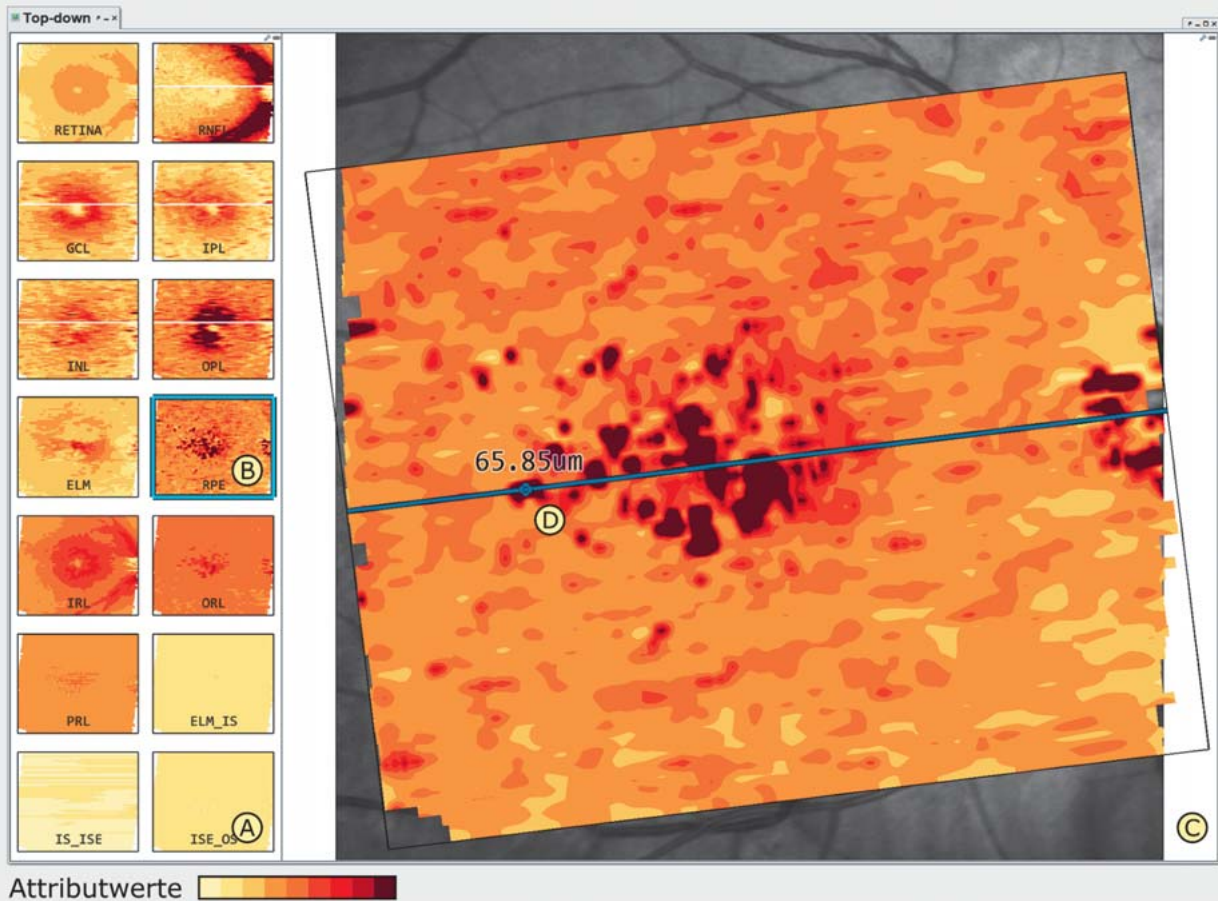
Im Unterschied zum konventionellen Workflow stehen dem Anwender durch unsere Software zusätzliche Visualisierungen zur Verfügung, auf die er seine Diagnose stützen kann. Außerdem kann er mithilfe von entsprechenden Interaktionsfunktionen einfach durch die Bilder navigieren, Bereiche von Interesse auswählen, sie im Detail analysieren und mit anderen Daten vergleichen. So lassen sich auch kleinste Substrukturen erkennen und einordnen. Diese Funktionalität haben wir mit den konventionellen Methoden abgeglichen.

Bei einer konventionellen Analyse der Makula werden die Daten üblicherweise auf Basis der ETDRS-Definition stark reduziert, um sie mithilfe von Kreisdiagrammen standardisiert darzustellen. ETDRS steht dabei für Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – eine Studie, mit der sich die ETDRS-Grid-Analyse als Standard durchgesetzt hat [4]. Zur Definition eines ETDRS-Grids wird eine Netzhautschicht bzw. der gesamte Datensatz in Sektoren unterteilt. Pro Sektor wird ein aggregierter Datenwert ermittelt und

im entsprechenden Sektor des Kreisdiagramms dargestellt. Typischerweise werden hierbei Schichtdicken angezeigt. Es können aber auch andere Werte aggregiert werden, wie z. B. das Volumen einer Schicht. Obwohl stark vereinfachend, sind diese Darstellungen in der Praxis sehr geläufig. Einerseits können lokale patientenspezifische Veränderungen der Netzhaut aufgrund der groben Unterteilung und anschließenden Aggregation der Datenwerte verloren gehen. Andererseits begünstigt die einheitliche Sektorendefinition aber eine allgemeine Einschätzung der Netzhaut in vordefinierten Regionen, z. B. in zentralen, perizentralen und peripheren Ringen um die Fovea sowie in den Richtungen nasal, temporal, inferior und superior. Deshalb enthält die von uns entwickelte Software auch die Möglichkeit, die ETDRS-Grid-Analyse einzubinden.

Darüber hinaus bietet unsere Software dem Anwender aber noch weitere Möglichkeiten. So kann er zum einen schnell durch die OCT-Daten navigieren und sich für beliebige Schichten die entsprechenden Grids anzeigen lassen. Zum anderen können pro Schicht punktwise die realen Datenwerte farbkodiert in Form einer Attributkarte angezeigt werden. ► **Abb. 1** stellt beide Visualisierungen gegenüber. Im Vergleich zur Attributkarte sind die realen Datenwerte innerhalb des ETDRS-Grids auf rund 0,0043% reduziert (ca. 210 000 Datenpunkte aggregiert zu je 1 Wert in 9 Sektoren). Dabei wird deutlich, dass mit der Attributkarte weitere Details sichtbar werden.

► **Abb. 2** demonstriert die Einbindung dieser Darstellungen in die grafische Benutzeroberfläche unseres Werkzeugs als 2-D-Overview. Im linken Panel werden wahlweise die Attributkarten



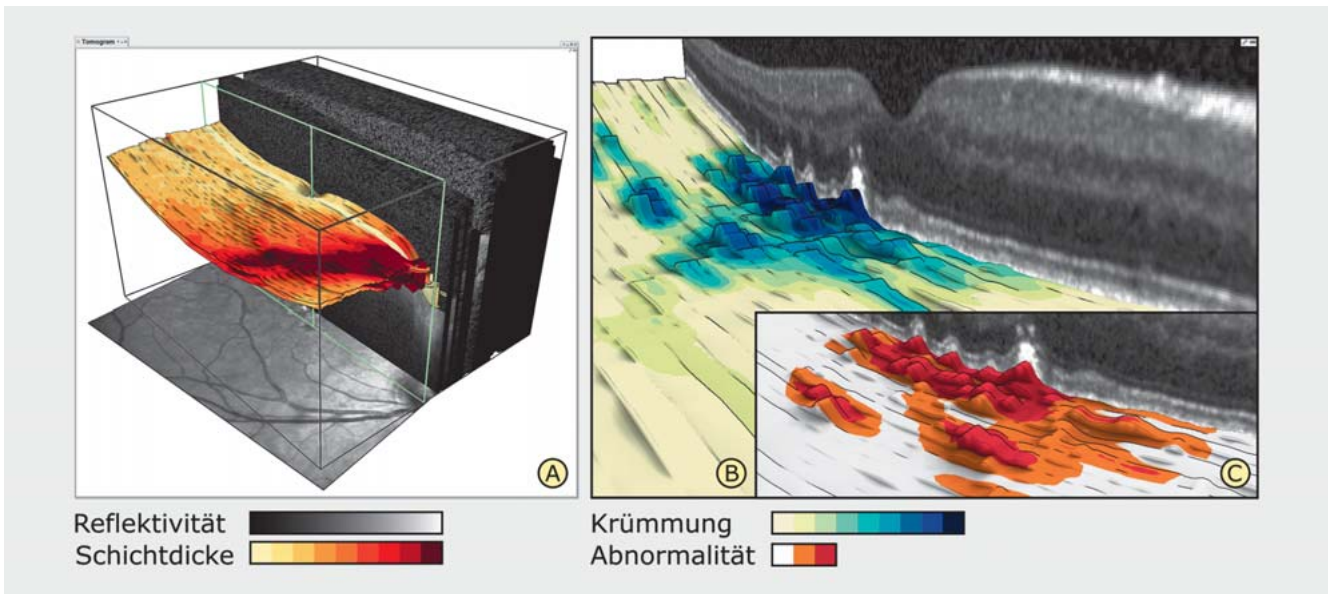
► **Abb. 2** 2-D-Overview in der grafischen Benutzeroberfläche unserer Software. Auf der linken Seite sind Vorschaubilder der Attributkarten aller Netzhautschichten dargestellt (A). Diese Übersicht erlaubt die Auswahl einzelner Netzhautschichten (B), die im rechten Panel vergrößert angezeigt und wahlweise über einem Fundusbild eingblendet werden (C). In der vergrößerten Attributkarte sind numerische Werte für Punkte oder Regionen abrufbar (D).

bzw. die ETRS-Grids für die einzelnen Netzhautschichten als kleine Vorschaubilder angezeigt. Diese Anzeige dient dem Anwender zur Orientierung und zur Auswahl einer bestimmten Schicht. Das selektierte Bild wird dann im rechten Panel vergrößert dargestellt und wahlweise über einem Fundusbild des Augenhintergrunds eingblendet. Damit lassen sich die Netzhautschichten einzeln analysieren und darauf aufbauend bestimmte Datenbereiche für eine weitere Auswertung selektieren. Zur Verdeutlichung verschiedener Attribute wird jedes Attribut einer eindeutigen Farbskala zugewiesen. Je nach Fragestellung können die Farbskalen mittels der Benutzeroberfläche interaktiv angepasst werden. Eine Farbskala mit wenigen diskreten Farbtönen erleichtert etwa die Unterscheidung zwischen niedrigen und hohen Datenwerten sowie deren Zuordnung zu einer Farblegende.

Für weitergehende Untersuchungen wurde zudem ein 3-D-View entworfen, welcher das 3-D-Tomogramm darstellt und darin einzelne Netzhautschichten einblendet (vgl. ► **Abb. 3**). So lässt sich die geometrische Lage einer Schicht im Kontext der gesamten Datenmenge beurteilen. Die Schichten können auf verschiedene Art und Weise dargestellt werden; entweder als farbkodierte

Attributkarten oder mithilfe eines Dreiecknetzes. Im letzteren Fall werden die Schichtdicken nicht nur in Farben, sondern auch in Längen kodiert, sodass eine 3-D-Oberfläche entsteht. Dadurch lässt sich die geometrische Form einer Schicht besser beurteilen. Die Farbe des Dreiecknetzes kodiert zusätzlich weitere Informationen: im einfachsten Fall noch einmal die Schichtdicke oder aber andere Eigenschaften, wie die Homogenität einer Schicht oder beispielsweise auch Abweichungen zu Normwerten. Auch in dem 3-D-View können interessante Substrukturen einer Netzhautschicht ausgewählt werden. Diese werden dann hervorgehoben. Dafür gibt es 2 Modi:

- **Betonung geometrischer Eigenschaften:** Hierbei wird durch die Anwendung spezieller Stilmittel die Geometrie verdeutlicht. Dazu gehört das Einblenden von Konturen, die Tiefenabschwächung für einen besseren 3-D-Eindruck oder die Anwendung spezieller Beleuchtungsmodelle. Dadurch lassen sich selbst sehr kleine Substrukturen auf einer Netzhautschicht verdeutlichen. Zudem kann dadurch der Vergleich von Nachbarregionen unterstützt werden. ► **Abb. 3B**



► **Abb. 3** 3-D-View zur dreidimensionalen Visualisierung von OCT-Daten und einzelnen Netzhautschichten. Im linken Bild ist eine 3-D-Volumendarstellung eines Tomogrammbereichs zusammen mit der retinalen Nervenfaserschicht als eingefärbtes Dreiecknetz dargestellt (A). Die Reflektionswerte des Tomogramms sind von niedrig (schwarz) bis hoch (weiß) kodiert. Die Skala für die Darstellung der Dickenwerte der Netzhautschicht reicht relativ zu vordefinierten Grenzwerten von normal (hellgelb) bis abnormal (dunkelrot). In den Bildern auf der rechten Seite ist ein weiterer Ausschnitt des Tomogramms zusammen mit dem retinalen Pigmentepithel im Detail dargestellt (B, C). Die Oberflächengeometrie dieser Schicht ist mit einem simulierten Schattenwurf und hervorgehobenen Konturen betont. Zusätzlich ist die Krümmung der Schicht farbkodiert. Die Attributwerte sind entweder regulär abgebildet und reichen von flach (hellgelb) bis stark gekrümmt (dunkelblau) (B) oder die Darstellung beschränkt sich auf abnormale Krümmungswerte (orange und rot) (C). Im 2. Fall wurden die übrigen Attributwerte ausgeblendet, um relevante Dateneigenschaften zu betonen.

illustriert die Betonung geometrischer Eigenschaften anhand verschiedener Stilmittel.

- Betonung von Datencharakteristika:
Anstelle der Geometrie der Netzhaut werden in diesem Modus bestimmte Dateneigenschaften hervorgehoben. Dazu werden die Stilmittel Farbe, Transparenz oder Unschärfe eingesetzt. Mit Farbe können relevante Datenwerte akzentuiert werden. Dagegen lassen sich mit Transparenz oder Unschärfe weniger relevante Datenbereiche abschwächen. Im Extremfall blendet eine Transparenz von 100% unwichtige Informationen vollständig aus. Dies erhöht gleichzeitig die Sichtbarkeit der übrigen Dateneigenschaften. ► **Abb. 3 C** veranschaulicht die verschiedenen Stilmittel zur Betonung von Dateneigenschaften anhand eines Beispiels.

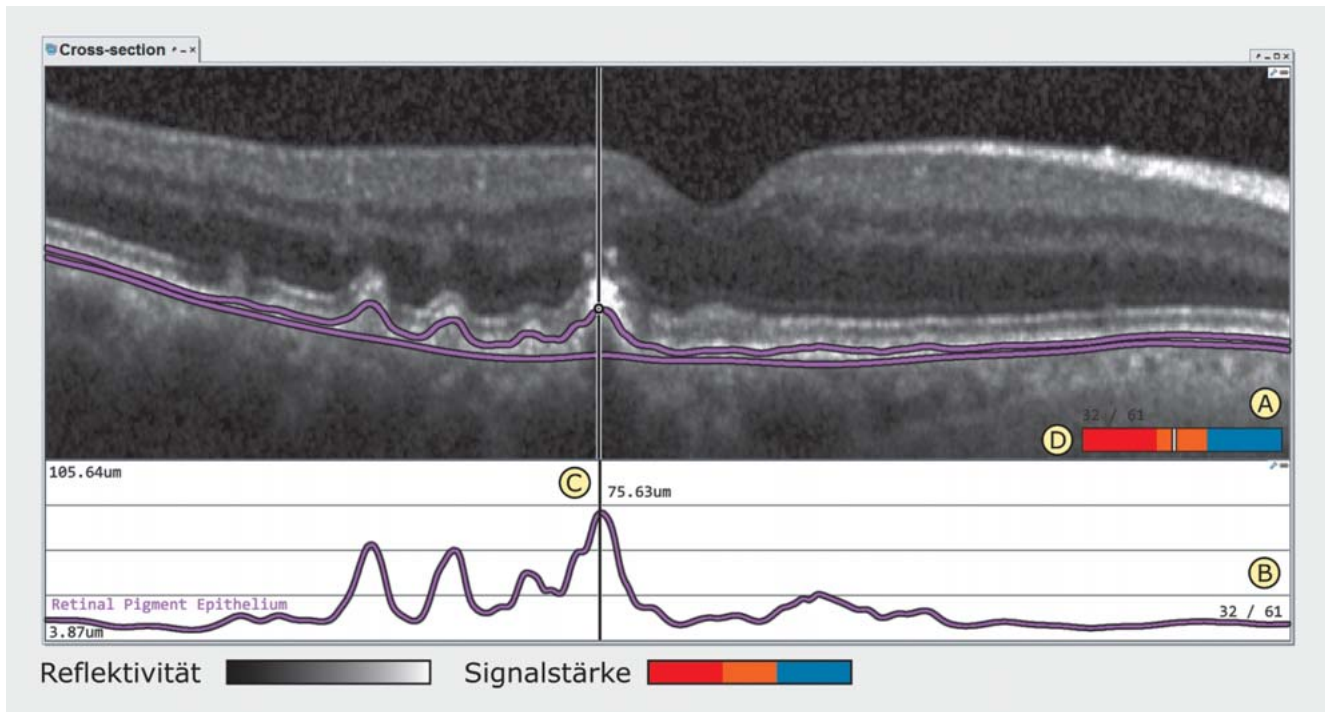
Durch die 3-D-Darstellung einer Netzhautschicht sowie durch die Hervorhebung ihrer geometrischen und datenspezifischen Eigenschaften kann sich der Anwender zunächst einen Überblick verschaffen. Für die genauere Untersuchung von Details und insbesondere für den Vergleich mehrerer Netzhautschichten eignen sich aber 2-D-Darstellungen besser. Deshalb bieten wir zusätzlich einen 2-D-Detail-View an. In dieser Ansicht werden ausgewählte Netzhautschichten eines Schnittbilds als überlagerte Linien dargestellt (vgl. ► **Abb. 4 A**). Diese Methode wird auch in der konventionellen Analyse eingesetzt. Hierbei werden Abweichungen in der Netzhautdicke für einen einzelnen Schnitt gut sichtbar. Zur genaueren Analyse der Schichten ist unterhalb der Schnittbilder

ein Liniendiagramm eingeblendet (vgl. ► **Abb. 4 B**). Dieses Diagramm zeigt die Attributprofile je ausgewählter Schicht entlang des Schnittbilds und unterstützt so zusätzlich deren Vergleich. Daneben lassen sich anhand dieser Darstellungen auch aufgetretene Segmentierungsfehler finden.

Neben den 3 beschriebenen Visualisierungen der Netzhautschichten (2-D-Overview, 3-D-View und 2-D-Detail-View) bieten wir noch einen weiteren View mit zusätzlichen textuellen Informationen an. Hier werden z. B. die durchgeführten Datenselektionen mitgeführt. Außerdem sind hierüber weitere Angaben zur Akquisition der Daten sowie zum Probanden abrufbar, z. B. zum Status des Gesichtsfelds.

In einem nächsten Schritt stellt sich immer die Frage, wann eine minimale Abweichung tatsächlich von klinischer Relevanz ist, oder ob sie gegebenenfalls nur eine patientenspezifische Abnormalität darstellt. Zur Beantwortung dieser Frage ist zunächst die Beurteilung der Datenqualität wichtig [3]. Wir unterstützen diese Aufgabe zum einen durch das Anzeigen von ungünstigen Werten in allen 3 Views, zum anderen durch die Veranschaulichung weiterer Qualitätsmaße, z. B. der Signalstärke (vgl. ► **Abb. 5**).

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist, dass sich minimale Veränderungen oft erst im Vergleich mit einer Kontrolle beurteilen lassen. Aus diesem Grund können alle 3 von uns entworfenen Views neben der Anwendung auf die Daten eines Individuums auch intraindividuell für Folgeuntersuchungen, interindividuell und auf Kohorten angewendet werden. ► **Abb. 6** demonstriert den Vergleich der Daten eines individuellen T1DM-Patienten mit den Da-



► **Abb. 4** 2-D-Detail-View zur Visualisierung von Netzhautschichten und Attributprofilen je Schnittbild. Im oberen Bild ist ein Schnittbild zusammen mit den oberen und unteren Grenzen des retinalen Pigmentepithels als überlagerte Linien dargestellt (A). Die Reflexionswerte des Schnittbilds sind von niedrig (schwarz) bis hoch (weiß) kodiert. Im unteren Bild ist das Dickenprofil der Schicht als Liniendiagramm abgebildet (B). Ein vertikaler Positionsmarker unterstützt die Anzeige numerischer Attributwerte und deren Zuordnung zum Verlauf der Schichtgrenzen (C). Zusätzlich ist die Qualität des Schnittbilds in einer Farblegende markiert (D). Die gleichzeitige Anzeige mehrerer Netzhautschichten und zugehöriger Attributprofile ist optional möglich.

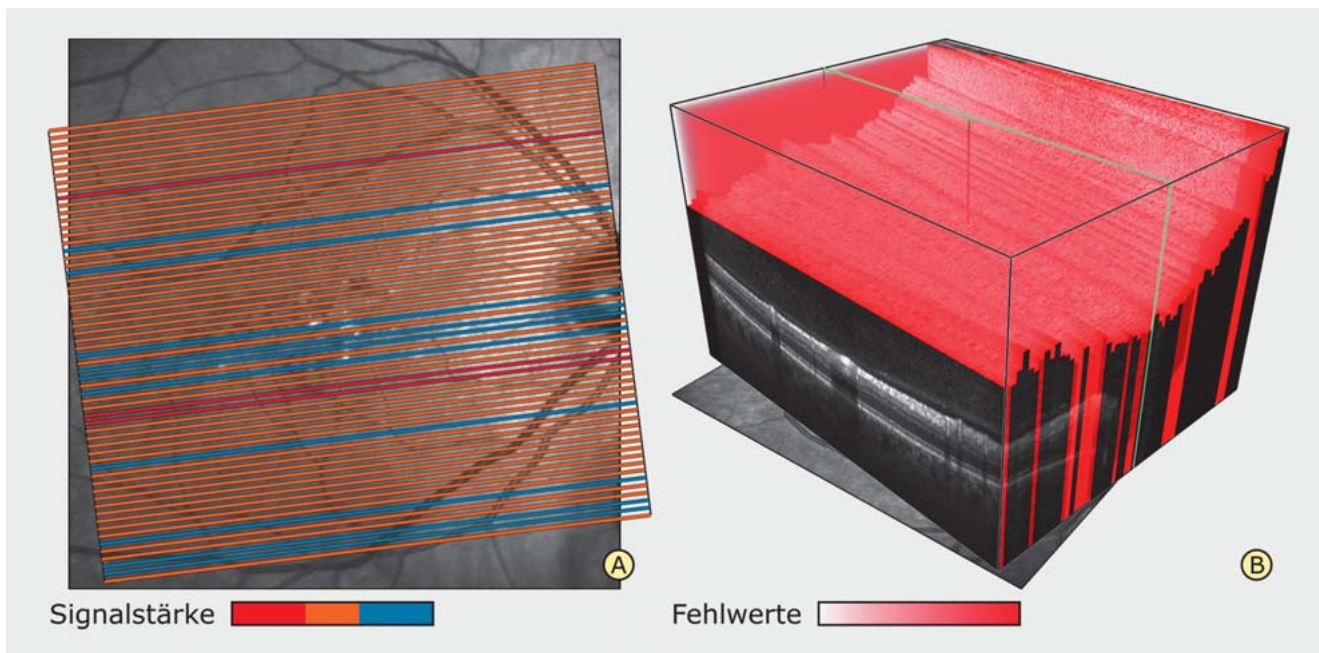
ten einer gesunden Kontrollgruppe. Die Abweichungen sind farblich hervorgehoben; positive Abweichungen sind rot, negative blau dargestellt. Darüber hinaus sind starke Abweichungen mit dunklen Farben und geringere Abweichungen mit hellen Farben symbolisiert. Der jeweilige Abweichungsgrad ist anhand diskreter Farbtöne verdeutlicht (vgl. ► **Abb. 6 D**). In dem 2-D-Overview fallen auf der linken Seite die Vorschaubilder der ETDRS-Grids mit starken Datendifferenzen ins Auge. Die rechte Seite zeigt die Netzhautschicht mit den stärksten Abweichungen als Differenzkarte im Detail (vgl. ► **Abb. 6 A**). Auch in dem 3-D-View sind die Abweichungen für diese Netzhautschicht hervorgehoben (vgl. ► **Abb. 6 B**). Schließlich zeigt der 2-D-Detail-View die Datendifferenzen der Schicht sowie optional weiterer ausgewählter Schichten für einen Schnitt im 3-D-Tomogramm (vgl. ► **Abb. 6 C**). Zur genaueren Analyse zeigt das Liniendiagramm unterhalb des Schnittbilds das Attributprofil des Patienten im Vergleich zur Werteverteilung der Kontrollgruppe. Solche Visualisierungen können die OCT-Auswertung unter speziellen Gesichtspunkten erheblich vereinfachen.

Resultate

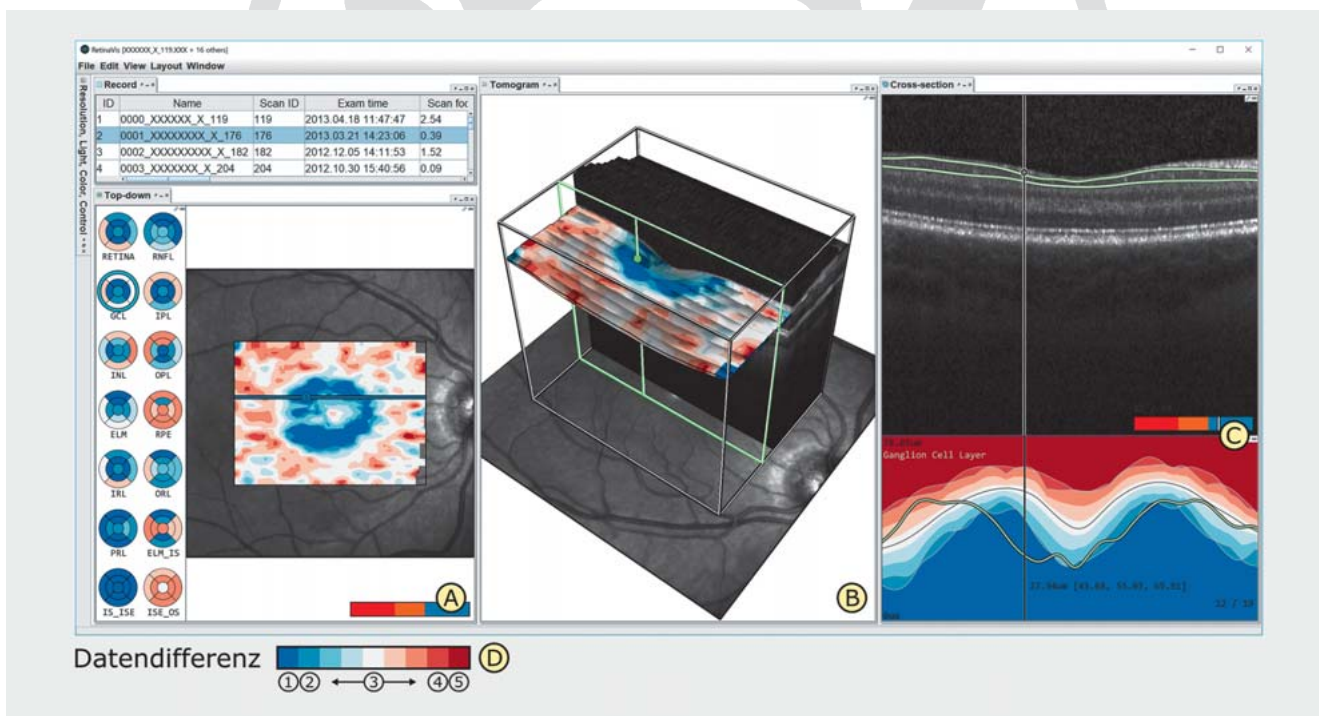
Im Rahmen einer prospektiven klinisch-experimentellen Studie haben wir überprüft, ob sich mit der OCT-Technologie bei pädiatrischen Patienten mit T1DM, die ophthalmoskopisch und fluoreszenzangiografisch keine diabetische Retinopathie aufwiesen, reti-

nale Veränderungen nachweisen lassen. Bei keinem der Patienten waren Zeichen einer diabetischen Retinopathie (DR) mittels anderer Untersuchungsmethoden nachweisbar. Die DR gehört zu den wesentlichen Sekundärkomplikationen eines Diabetes mellitus. Eine DR, wie auch andere diabetesassoziierte Komplikationen, bleibt über lange Zeit klinisch stumm und wird häufig erst in fortgeschrittenen Stadien aufgrund eindeutiger Symptome diagnostiziert. Die hohe Sensitivität der OCT in Verbindung mit der visuellen Analyse von OCT-Daten kann jedoch zur Erkennung von präklinischen Netzhautveränderungen beitragen. Dazu haben wir jugendliche T1DM-Patienten mit einem medianen Alter von 14,6 Jahren (Bereich: 11,9–16,8 Jahre) und gesunde Kontrollen mit einem medianen Alter von 14,9 Jahren (Bereich: 10,9–18,4 Jahre) untersucht. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug $5,25 \pm 4,29$ Jahre.

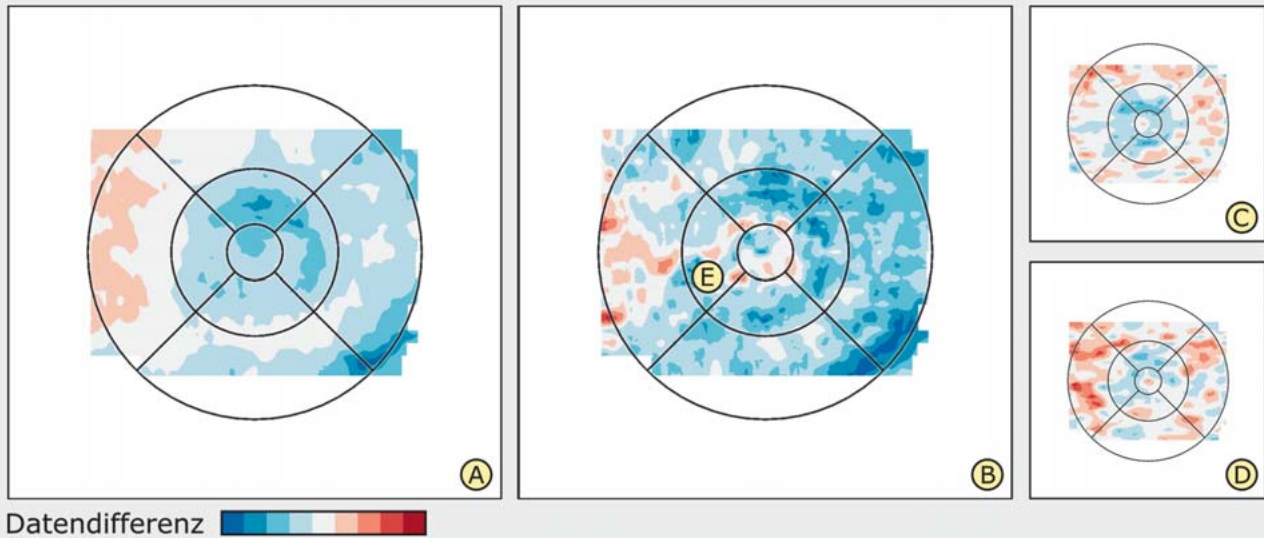
In ► **Abb. 7** und **Abb. 8** sind Teilergebnisse dieser Studie exemplarisch dargestellt. Für die Gruppe der Patienten mit T1DM ($n = 15$) sind die Abweichungen unterschiedlicher Netzhautschichten im Bereich der Fovea relativ zur altersgleichen Kontrollgruppe ($n = 15$) farbkodiert. Werte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls werden rot (oberhalb des oberen Grenzwerts) bzw. blau (unterhalb des unteren Grenzwerts) dargestellt. Bereits die Visualisierung der Attributkarten zeigt, dass sowohl beim direkten Vergleich beider Gruppen (vgl. ► **Abb. 7**) als auch bei einem ausgewählten pädiatrischen T1DM-Patienten (vgl. ► **Abb. 8**) Netzhautareale mit einer gegenüber der Kontrollgruppe reduzierten



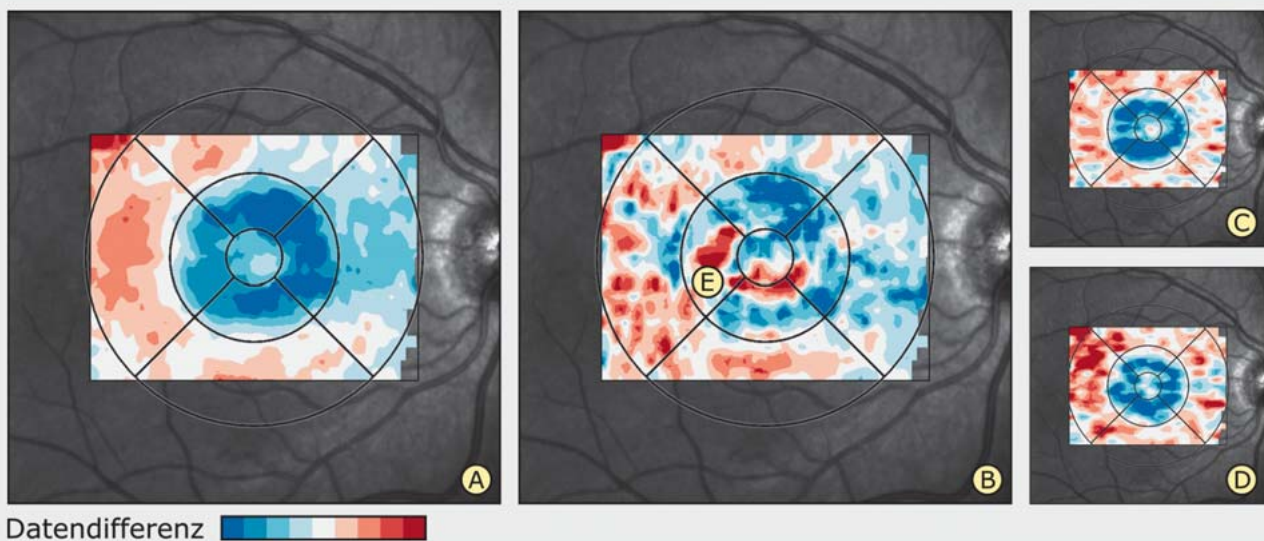
► **Abb. 5** Visualisierung der Datenqualität. Im linken Bild sind aufgenommene Schnittbilder als Linien über einem Fundusbild dargestellt (A). Die Linienfarbe kodiert die Signalstärke von schlecht (rot) über grenzwertig (orange) bis gut (blau). Im rechten Bild sind ungültige Werte eines Tomogramms veranschaulicht (B). Die Menge der ungültigen Werte ist von wenig (weiß) bis viel (rot) farbkodiert.



► **Abb. 6** Überblick über unser Softwarewerkzeug zum Vergleich von einzelnen Probanden oder Gruppen von Probanden. Alle 3 Views zeigen die Daten der Ganglienzellschicht eines ausgewählten Diabetikers bezüglich der Werteverteilung einer gesunden Kontrollgruppe (A, B, C). Abweichungen der Schichtdicken sind farblich kodiert. Entsprechend der Farblegende (D) sind Verdünnung bzw. Verdickung außerhalb der Kontrollgrenzen mit dunkelblau (1) oder dunkelrot (5), außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls mit blau (2) oder rot (4) und innerhalb des Intervalls mit hellblau bis hellrot (3) dargestellt.



► **Abb. 7** Die Attributkarten zeigen Abweichungen in der gemittelten Dicke der Netzhaut bei der Patientengruppe mit T1DM ($n = 15$) relativ zu den Ergebnissen in einer altersgleichen gesunden Kontrollgruppe ($n = 15$). Perizentral (mittlerer Ring) sind Verdünnungen (blau) sowohl über die gesamte Netzhaut (A) als auch in einzelnen Netzhautschichten sichtbar: retinale Nervenfaserschicht (B), Ganglienzellschicht (C) und innere plexiforme Schicht (D). In der retinalen Nervenfaserschicht sind zudem lokale Verdickungen (rot) ersichtlich (E).



► **Abb. 8** Die Attributkarten zeigen Abweichungen in der Dicke der Netzhaut bei einem pädiatrischen T1DM-Patienten relativ zu einer altersgleichen gesunden Kontrollgruppe ($n = 15$). Perizentral (mittlerer Ring) sind Verdünnungen (blau) sowohl über die gesamte Netzhaut (A) als auch in einzelnen Netzhautschichten sichtbar: retinale Nervenfaserschicht (B), Ganglienzellschicht (C) und innere plexiforme Schicht (D). Die Gesamtnetzhautdicke (A) zeigt in der Peripherie zudem einerseits temporal Verdickungen (rot) und andererseits nasal Verdünnungen (blau). Die lokalen Verdickungen in der retinalen Nervenfaserschicht (E) konnten für diesen Patienten mithilfe der anderen Darstellungsmöglichkeiten unserer Software als Segmentierungsfehler identifiziert werden.

Schichtdicke auftreten. Diese Erkenntnis ist nicht an die aufwendige Einbeziehung einer externen Statistiksoftware geknüpft und steht in Übereinstimmung mit der Literatur [6]. Derartige Vergleiche

zwischen Gruppen oder Individuen gegenüber Gruppen lassen sich mit dem entwickelten Werkzeug unproblematisch und schnell durchführen.

Zusammenfassung und Ausblick

Aufbauend auf diesen ersten Erkenntnissen wollen wir ein erweitertes Programmpaket entwickeln, das einen stufenlosen Wechsel zwischen Datenselektion, -reduktion und visueller Analyse bietet. So kann die bisherige Auswertung der OCT-Daten durch Konzepte der visuellen Analyse erweitert werden. Zukünftige Arbeiten beinhalten einen systematischen Vergleich des Workflows mit unserem Werkzeug und der konventionellen Analyse, die Einbindung weiterer klinischer Befunde (Annotationen) in den Workflow und die Anwendung des entwickelten Workflows auf weitere klinische Studien.

Aus fachübergreifender Sicht ist mit der Bearbeitung des Projekts das Ziel verbunden, strukturelle Veränderungen der Netzhaut zu identifizieren, die in einem sehr frühen Krankheitsstadium einer Primärerkrankung auftreten können und als Vorboten sekundärer Veränderungen an der Netzhaut angesehen werden können. Sekundärkomplikationen neurodegenerativer, diabetischer, hypertensiver und entzündlicher Genese sowie vaskuläre Dysfunktionen manifestieren sich strukturell und funktionell in der Retina. Mittels der verschiedenen OCT-basierten Bildgebungsmodalitäten können potenziell sowohl ophthalmologische Erkrankungen (retinale Venen- und Arterienverschlüsse, altersbezogene Makuladegeneration, Optikusneuropathien etc.) als auch Sekundärkomplikationen neurologischer (Demenz, multiple Sklerose), kardiovaskulärer (Arteriosklerose, Hypertonus), endokrinologisch/nephrologischer (Diabetes mellitus, Salzretentionserkrankungen, Niereninsuffizienz), aber auch gynäkologischer (Präeklampsie) Erkrankungen in einzigartiger Weise nicht invasiv diagnostiziert und quantifiziert werden. Bei Studien müssen minimale und gegebenenfalls lokal manifestierte strukturelle Veränderungen individueller Netzhautschichten bei unterschiedlichsten Kohorten über einen längeren Zeitraum verfolgt werden und die Daten statistisch analysiert werden. Angesichts der großen Datenmenge, die mit der OCT generiert werden, ist die inhärente statistische Analyse und die Identifikation der Eigenschaften, die später als Biomarker dienen können, eine große Herausforderung. In diesem Zusammenhang kann die visuelle Analyse zur Komplexitätsreduktion und zum Verständnis der Daten beitragen.

Danksagung

Die Grundlagen für die Bearbeitung des Projekts wurden im DFG-SPP 1335 „Scalable Visual Analytics“ im Teilprojekt VASSIB von der Arbeitsgruppe Schumann erarbeitet. Die hier vorgestellten Arbeiten werden weiterhin durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Erkenntnistransfer-Projekts ViES (SCHU 887/19-1 und STA 543/7-1) gefördert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Keim DA, Kohlhammer J, Ellis G, Mansmann F. Mastering the Information Age: Solving Problems with Visual Analytics. Goslar: Eurographics Association; 2010
- [2] Kafieh R, Rabbani H, Kermani S. A review of algorithms for segmentation of optical coherence tomography from retina. *J Med Signals Sens* 2013; 3: 45–60
- [3] Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Retinologische Gesellschaft e.V. Quality assurance of optical coherence tomography for diagnostics of the fundus: Positional statement of the BVA, DOG and RG. *Ophthalmologie* 2017; 114: 617–624
- [4] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – An extension of the modified Airlie house classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98: 786–806
- [5] Röhlig M, Rosenthal P, Schmidt C, Schumann H, Stachs O. Visual Analysis of optical Coherence Tomography Data in Ophthalmology. In: Sedlmair M, Tominski C, eds. Proceedings of the EuroVis Workshop on Visual Analytics. Geneva, Switzerland: The Eurographics Association; 2017: 37–41. doi:10.2312/eurova.20171117
- [6] De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT et al. New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 653–663