

Modellbasierte dreidimensionale Fundusrekonstruktion: ein genereller Ansatz zur Integration multi-modaler Daten des menschlichen Augenhintergrundes

Von der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Ingenieurwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Diplom-Ingenieur Arno Dölemeyer
aus
Essen, Nordrhein-Westfalen

Berichter: Universitätsprofessor Prof. Dr.-Ing. D. Meyer-Ebrecht
Universitätsprofessor Prof. Dr.-Ing. B. Hill
Universitätsprofessor Prof. Dr.-Ing. Dr. Med. S. Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Januar 2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Vorwort

Die vorliegende Arbeit entstand während meiner Tätigkeit am Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung der RWTH-Aachen. Ich danke Prof. Dr.-Ing. Dietrich Meyer-Ebrecht für die Betreuung dieser Arbeit und die Übernahme der Referates. Insbesondere bin ich ihm wegen seiner Hartnäckigkeit zu Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr.-Ing. Bernhard Hill danke ich für die Bereitschaft zur Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. Dr. Sebastian Wolf danke ich für die vielen Anregungen und die Unterstützung während der Arbeiten am Lehrstuhl und für die Übernahme des zusätzlichen Gutachtens.

Herrn Dr. Benno Petrig vom L'Intitut de Recherche en Ophtalmologie möchte ich für die Zusammenarbeit danken, die die Anregung zu dieser Arbeit gab.

Darüber hinaus möchte ich Elzbieta Polska und vor allem Ulrike Klein danken, die mich bei meiner Promotion unterstützt haben.

Ich widme diese Arbeit meinem Vater Siegfried Dölemeyer.

Basel, im Mai 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Medizinische Bedeutung der Untersuchung des Augenhintergrundes	4
1.2	Technisch methodischer Ansatz	5
2	Grundlagen	9
2.1	Anatomie des menschlichen Auges	9
2.1.1	Aufbau und Funktion der Gewebeschichten des Augapfels	9
2.1.2	Optische Eigenschaften des Auges	15
2.2	Messmodalitäten zur Darstellung und funktionalen Analyse des Augenhintergrunds	18
2.2.1	Bildgebende Meßverfahren	19
2.2.2	Fokale Messverfahren	29
2.2.3	Untersuchung der visuellen Wahrnehmung	31
2.3	Zusammenfassung und Diskussion	35
3	Verfahren zur 3D-Rekonstruktion	43
3.1	Dreidimensionale Abbildungsverfahren	43
3.2	Verfahren zur 3D-Rekonstruktion aus Reflektionsbildern	44
3.3	Diskussion	50
3.4	Ansatz zur Fundus-Rekonstruktion	51
4	Modell der Bildentstehung	55
4.1	Abbildungskette	55
4.2	Geometrische Abbildungsfehler bei der Bildgewinnung	58
4.2.1	Funduskamera	58
4.2.2	Optisch brechende Medien des vorderen Augenabschnitts	62
4.2.3	Abbildung des sphärischen Augenhintergrunds	64
5	Fundusrekonstruktion durch modellbasierte Rückprojektion	71
5.1	Modellbasierte Rückprojektion	73
5.2	Anordnung der rekonstruierten Bildbereiche im Modellraum	75
5.3	Visualisierung der Daten aus dem Modellraum und Morphometrie	78
5.4	Anwendungsbeispiel Fundusphotomontage	79
6	Modellbasierte Estimation hämodynamischer Parameter	83
6.1	Historische Grundlage der Indikator-Dilutionstechnik	84
6.2	Primäres Bildmaterial	85
6.3	Modellbildung	86
6.4	Estimation der Modellkoeffizienten	87
6.5	Bestimmung der hämodynamischen Parameter	88

6.6 Diskussion	91
7 Automatische Mikroperimetrie zur funktionalen Untersuchung der Retina.....	93
7.1 Anforderungen an ein Mikroperimetriesystem	95
7.2 Primäres Bildmaterial: Augenbewegungen und Bewegungsartefakte	96
7.3 Algorithmus zur schnellen Detektion von Augenbewegungen	97
7.3.1 Templatematching der Gefäßkanten	99
7.3.2 Suchalgorithmus	101
7.3.3 Einflußfaktoren auf die Güte der Verschiebungsvektorsuche	104
7.4 Implementierung des Untersuchungssystems	109
7.4.1 Hardware-Aufbau	110
7.4.2 Software-Struktur	111
7.5 Diskussion	114
8 Fusion multi-modaler Daten des Augenhintergrundes.....	115
9 Zusammenfassung.....	121
Literaturverzeichnis.....	123
Anhang	133

1 Einleitung

„Das Auge ist der Spiegel der Seele“, so das geflügelte Wort. In der Tat erlaubt das menschliche Auge neben seiner Funktion als Sinnesorgan zur visuellen Wahrnehmung der Umwelt auch in gewisser Weise den Einblick in den Körper. Dem Mediziner eröffnet sich die direkte Sicht auf den hinteren Augenabschnitt, an dem sich ein Teilbereich der Durchblutung des menschlichen Körpers in Form der retinalen und choroidalen Mikrozirkulation beobachten läßt. Pathologische Veränderungen der Gefäße und des Gewebes sowie Störungen der Durchblutung geben dem Arzt Hinweise für die Diagnose und die Beurteilung des Verlaufs von Augenerkrankungen. Darüber hinaus kann insbesondere die Untersuchung von Mikrozirkulationsstörungen hilfreiche Informationen bei zerebralen oder systemischen Erkrankungen liefern [Kohner 75, Körber 84, Ditzel 75, Lund 74].

Mit der Erfindung des Augenspiegels durch Hermann von Helmholtz im Jahre 1850 [Helmholtz 51] begann die Erforschung des Augenhintergrunds und damit auch die Entwicklung einer Vielzahl von Geräten zu dessen Untersuchung. Zu nennen sind hier unter anderem die auf dem von-Helmholtzschen-Prinzip beruhenden Ophthalmoskope, die Funduskamera, in neuerer Zeit die mit Laserlichtquellen arbeitenden Ophthalmoskope, Laser-Doppler-Meßsysteme, Ultraschallgeräte und Geräte zur Untersuchung der visuellen Wahrnehmung. Mit diesen Systemen können unterschiedliche diagnostisch relevante Informationen über die Gewebemorphologie und ihre Veränderungen, über die Gefäßfunktion beziehungsweise den Durchblutungszustand und über die neuronale Funktion der visuellen Wahrnehmung von den Rezeptoren bis zur Verarbeitung im visuellen Kortex erfaßt werden. Damit steht dem Mediziner eine Vielzahl multi-modaler Informationen zur Verfügung, die zur Diagnostik und zur Überwachung von Therapieerfolgen herangezogen werden können.

Gegenüber der beeindruckenden Entwicklung auf dem Gerätesektor gibt es jedoch bei der Nutzbarmachung der gewonnenen Informationen noch immer große Defizite:

- Die Verbindung (Fusion) der vielen Einzelinformationen zu einer umfassenden Gesamtdarstellung wird bisher kaum unterstützt. Die vorhandenen Meßdaten können in der Regel nur sukzessive und mehr oder weniger isoliert voneinander betrachtet werden. Abhängigkeiten zwischen Durchblutungsstörungen, morphologischen Veränderungen oder Ausfällen der Wahrnehmung

können nicht direkt visualisiert und untersucht werden. In der Regel sieht sich der Mediziner dazu gezwungen, sich bei der Verknüpfung der unterschiedlichen Informationen allein auf seine Erfahrungen und seinen Blick für morphologische Zusammenhänge zu verlassen. Das führt zwangsläufig zu subjektiven Befunden und läßt gerade das große Potential ungenutzt, das in der Kombination der verschiedenen, sich ergänzenden Untersuchungsmethoden liegt.

- Insbesondere bildhaften Daten erfahren in der klinischen Routine häufig nur eine qualitative Beurteilung. Ansätze zur quantitativen Nutzarmachung der Informationen basieren in der Regel auf interaktiven Prozeduren, die mit einem hohen, aus klinischer Sicht häufig intolerablem Aufwand verbunden sind. Obwohl schon seit vielen Jahren auf dem Gebiet der Bildanalyse an Verfahren zur automatischen Auswertung von Bildern und Bildsequenzen aus dem Bereich der Ophthalmologie gearbeitet wird, haben bisher nur wenige Anwendungen ihren Weg in die klinische Routine gefunden. Ursachen hierfür liegen in den hohen Anforderungen durch die klinischen Fragestellungen und im Mangel an verlässlichen automatischen Auswertelgorithmen sowie an der fehlenden klinischen Infrastruktur und Methodik zur Handhabung von Bilddaten und den mit ihnen verbundenen großen Datenmengen.

Aus diesem Grund wurde bereits Ende der 80er Jahre eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe aus Medizinern der Augenklinik und Ingenieuren des Lehrstuhls für Messtechnik und Bildverarbeitung der RWTH gebildet mit dem Ziel, die verschiedenen Aspekte bei der Nutzarmachung ophthalmologischer Bildinformationen für klinische Anwendungen systematisch zu bearbeiten. Lösungsansätze für die quantitative Analyse der Durchblutung aus fluoreszenzangiographischen Bildsequenzen und die Gestaltung der dazu notwendigen Infrastruktur [Wolf 94, Toonen 93, Schlösser 93] sowie die morphologische Analyse [Kaupp 95] wurden im Rahmen dieser Zusammenarbeit bereits aufgezeigt.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wird in der vorliegenden Arbeit ein neuer Ansatz zur dreidimensionalen Rekonstruktion des Fundus aus planaren Bilddaten vorgestellt, der als Grundlage für die Integration unterschiedlicher Meßdaten des Augenhintergrunds in eine einheitliche, umfassende Darstellung des Fundus dient. Mit diesem Ansatz können beliebige Meßdaten morphologischer oder funktionaler Natur unter Berücksichtigung ihrer örtlichen und zeitlichen Relation und unter Vermeidung

geometrischer Verzerrungen miteinander zu einem multi-dimensionalen Parameterraum verknüpft werden. Die in diesem Parameterraum eingetragenen Daten können dann entsprechend der vorliegenden medizinischen Fragestellung und nach Maßgabe des Untersuchers visualisiert und ausgewertet werden. Damit eröffnet sich dem Mediziner die Möglichkeit, gegenseitige Abhängigkeiten in pathologischen Veränderungen der verschiedenen Gewebeschichten und Gefäßsysteme quantitativ zu erfassen und sichtbar zu machen. Als Basis für die Integration der multi-modalen Daten dient ein sphärisches Modell des Auges, das allgemein die Form des Augenhintergrunds in den drei Raumdimensionen beschreibt und das grundlegende Koordinatensystem für den Parameterraum bildet. Entsprechend der beim jeweiligen Patienten durchgeführten Untersuchungen und der somit zur Verfügung stehenden Daten ist der Parameterraum mehr oder weniger stark besetzt.

Die quantitative Erfassung diagnostisch relevanter Parameter steht am Anfang der Datenintegration. Als Ergebnis begleitender Arbeiten zur Durchblutungsanalyse wird in diesem Zusammenhang ein neues Verfahren zur modellbasierten quantitativen Erfassung von Durchblutungsparametern aus videofluoreszenzangiographischen Bildsequenzen vorgestellt, das eine Erweiterung der bisher zur Anwendung kommende Methode [Toonen 93] darstellt und insbesondere die spatiale Auflösung bei der Analyse signifikant verbessert. Dieses Verfahren liefert einen entscheidenden Beitrag zur Kartierung der Durchblutung des hinteren Augenabschnitts. Die Integration der Daten in das sphärische Augenmodell ermöglicht die Untersuchung der Relation zwischen morphologischen Veränderungen am Fundus und in korrespondierenden Netzhautarealen auftretenden pathologischen Veränderungen der Durchblutung.

Der Erfassung der visuellen Funktion und ihrer Lokalisierung am Fundus kommt diagnostisch eine besondere Rolle zu, da Veränderungen für den Patienten eine direkte Auswirkung auf das Sehvermögen haben. Die ortsbezogene Korrelation solcher Befunde zu morphologischen oder anderen funktionalen Meßparametern eröffnet neue Möglichkeiten für das Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge. Einen weiteren Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit bildet daher die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur automatisierten Durchführung der Mikroperimetrie mit dem Scanning-Laser-Ophthalmoskop. Damit kann die visuelle Wahrnehmung insbesondere im Bereich der Makula mit hoher Ortsauflösung untersucht werden. Das System ermöglicht die automatisierte Testung der Wahrnehmung des Patienten unter permanenter Kontrolle des Fundus auf Augenbewegungen durch ein *realtime-tracking*-Verfahren. Erst durch diese Entwicklung ist es möglich, eine der Fundusmorphologie exakt zugeordnete funktionale Landkarte der Wahrnehmung zu erstellen. Diese Daten können als ein weiterer

Parameter in den Modellraum eingefügt werden. Sie erlauben es, den Verlust oder gar Ausfall der visuellen Wahrnehmung mit Gewebeveränderungen oder Durchblutungsstörungen zu korrelieren.

1.1 Medizinische Bedeutung der Untersuchung des Augenhintergrundes

Die Beobachtung und meßtechnische Erfassung des Augenhintergrundes bildet die Grundlage der Diagnostik okulärer Erkrankungen, z.B. des Glaukoms (Grüner Star), der altersbedingten Makula-Degeneration oder der diabetischen Retinopathie. Darüber hinaus lassen sich aus diesen Beobachtungen gegebenenfalls auch Rückschlüsse auf Erkrankungen anderer Organe des menschlichen Körpers ziehen. Der Schwerpunkt bei der Untersuchung durch Spiegelung des Auges liegt auf der Beurteilung der Morphologie des Fundus – dem Erscheinungsbild der Retina, der retinalen Blutgefäße und des optischen Nerves.

Die Untersuchung des Augenhintergrundes erlaubt direkt und *in vivo* die Beobachtung von Arteriolen, Venolen und Kapillaren, also einen Abschnitt der terminalen Strombahn. Das ist nicht nur für den Ophthalmologen, sondern auch für den praktischen Arzt, Internisten, Neurologen, Neurochirurgen, Pädiater und Gynäkologen von großer Wichtigkeit, denn die hier erhobenen Befunde lassen in gewissem Maße Rückschlüsse auf das Verhalten der Blutgefäße in anderen Organen und Organsystemen zu. Die ophthalmoskopische Beurteilung des Sehnerven – als eines vorgeschobenen Hirnteils – kann dem Nicht-Ophthalmologen bei Erkrankungen des Zentralnervensystems wichtige Hinweise geben [Nover 87].

Die Untersuchung der retinalen Mikrozirkulation kann also nicht nur der Diagnose und Verlaufskontrolle von retinalen Erkrankungen dienen, sie ist auch bei der Beurteilung von Mikrozirkulationsstörungen bei systemischen [Kohner 75, Luxenberg 70, Schulte 93, Wolf 92] oder zerebralen [Körper 86, Schneider 93] Erkrankungen hilfreich.

Neben der Erfassung der Durchblutung spielt die quantitative Erfassung von morphologischen Parametern eine bedeutende diagnostische Rolle. Von großem Interesse ist in diesem Zusammenhang die Vermessung von Gefäßkalibern [Delori 88, Eaton 88].

Die Untersuchung der Wahrnehmungsfähigkeit mit elektrophysiologischen oder perimetrischen Verfahren kommt eine besondere Bedeutung zu, da sich pathologische Veränderungen für den Patienten direkt wahrnehmbar auswirken [Flammer 85, Toonen

95, Michelson 98]. Insbesondere beim Glaukom bildet die perimetrische Erfassung des Gesichtsfeldes die Standarduntersuchung, die klinisch zur Diagnose der Erkrankung (neben der Messung des Augeninnendrucks als wichtigsten Risikofaktor) herangezogen wird.

Die Korrelation von Messungen des Durchblutungszustands des Fundus und der visuellen Wahrnehmung kann neue Einsichten in die Pathogenese von Augenerkrankungen ermöglichen.

1.2 Technisch methodischer Ansatz

Die Verknüpfung von Daten unterschiedlicher Aufnahmemodalitäten spielt in der Ophthalmologie bisher nur eine geringe Rolle. Einige Ansätze verfolgen die direkte Kombination der unterschiedlichen Aufzeichnungsverfahren direkt im Aufnahmesystem. So wurde beispielsweise ein neues Scanning-Laser-Ophthalmoskop für die gleichzeitige angiographische Untersuchung der Retina und des Choroids mit simultaner Verwendung der beiden Farbstoffe ICG und Natrium-Fluoreszein entwickelt [Freeman 98]. Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es jedoch nicht, spezielle Neuentwicklungen der Gerätetechnik zum Zweck der Integration verschiedener Untersuchungsdaten durchzuführen. Vielmehr sollte ein Verfahren gefunden werden, das es erlaubt Daten beliebiger Messmodalitäten, insbesondere der in der klinischen Routine zum Einsatz kommenden Meßsysteme, zusammenzuführen. Es wurde daher ein anderer Ansatz gewählt. Ausgangspunkt für die Überlegungen bildete die Betrachtung von Verfahren zur Konstruktion von Funduspanoramen, bei denen eine entsprechende Anzahl von Bildern der selben Aufnahmemodalität zu einer Weitwinkelaufnahme zusammengesetzt werden [Cideciyan 95, Mahurkar 96]. Die Einzelbilder werden dabei geometrisch so transformiert, dass im Überlappungsbereich Bildmerkmale so gut wie möglich zur Deckung gebracht werden. Es überraschte sehr, dass der sphärischen Krümmung des Augenhintergrunds und den dadurch bei einer planaren Abbildung unvermeidlich entstehenden geometrischen Fehlern bisher praktisch keine Beachtung geschenkt wurde. Ein Grund für Nichtbeachtung dieser Problematik mag in der starken Überzeugungskraft von Bildern liegen, die zur unmittelbaren Akzeptanz des Sichtbaren führt und kaum Spielraum für Kritik zuläßt. Was man als analoges oder digitales Bild auf dem Bildschirm oder gedruckt sieht, dem haftet etwas Wahrhaftiges an. Dabei wird kaum mehr hinterfragt, wie das Bild entstanden ist und welche Änderungen durch den Abbildungsprozess bedingt sind.

Diese Einsicht in die mangelnde Berücksichtigung der Form des Augenhintergrundes bei der Analyse retinaler Strukturen ließ die Idee reifen, eine Objektrekonstruktion des Augenhintergrundes durchzuführen und so von der direkten Auswertung der planaren Abbildungen zur Analyse der eigentlichen dreidimensionalen Gestalt überzugehen. Auf diese Weise können Verzerrungen sowie Messfehler bei der Morphometrie weitgehend vermieden werden, und es ergibt sich gleichzeitig ein genereller Ansatz, der auf einfache Weise die örtliche und zeitliche Verknüpfung multi-modaler Informationen erlaubt. Gelingt die Objektrekonstruktion für die verschiedenen Modalitäten fehlerfrei, so ergibt sich das identische Objekt – der dreidimensionale Fundus – in unterschiedlichen Darstellungen, entsprechend der Modalität, und zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Diese Darstellungen benutzen das selbe Koordinatensystem, und sie können deshalb direkt zur Deckung gebracht werden, so dass eine dreidimensionale geometrische Repräsentation des Augenhintergrund entsteht, die entsprechend an den Fundusorten mehrere Messwerte enthält.

Die dreidimensionale Rekonstruktion gestaltet sich jedoch schwierig, da nahezu alle Verfahren zur Abbildung des Augenhintergrundes in nur sehr geringem Maße Tiefeninformation erfassen. Eine direkte Objektrekonstruktion aus solchen Aufnahmen ist daher nicht möglich. Die Hinzunahme von *apriori*-Wissen in der Form eines allgemeinen Augenmodells bildet die notwendige Voraussetzung, um dennoch eine Rekonstruktion zu ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die dazu notwendigen methodischen Grundlagen gelegt. Den Kern bildet ein vereinfachtes geometrisches Augenmodell, das als Basis für die Rekonstruktion dient und aus dem die notwendige Tiefeninformation abgeleitet wird, um aus den planaren Abbildungen die dritte Dimension zurückzugewinnen. Die Parameter dieses Modells können in gewissen Grenzen den Gegebenheiten des real untersuchten Auges angepaßt werden. Eine Analyse der Abbildungseigenschaften der unterschiedlichen bildgebenden Systeme erlaubt die Modellierung der Bildentstehung und liefert die geometrische Rücktransformation für die Rekonstruktion der jeweils abgebildeten Schicht des Augenhintergrundes. Die Rekonstruktion kann für jede zur Verfügung stehende Untersuchungsmodalität durchgeführt, und die einzelnen Ergebnisse können zu einem mehr-dimensionalen Parameterraum zusammengesetzt werden. Auf diesem Weg wird im ersten Schritt aus Fundusphotos die Morphologie der Retina rekonstruiert.

Begleitend zum Rekonstruktionsansatzes wurde die am Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung entwickelte Methodik der Analyse von videofluoreszenzangiographischen Bildsequenzen zur Erfassung von Durchblutungsparametern [Toonen

93] erweitert. Durch den Einsatz eines Strömungsmodells zur Beschreibung der Ausbreitung des fluoreszierenden Farbstoffs in Gefäßen der Retina konnte die ortsbezogene Diskriminierung der Durchblutungsparameter erheblich verbessert werden. Die Integration dieser Daten in das Augenmodell erlaubt die Korrelation morphologischer Veränderungen des Gewebes mit funktionalen Beeinträchtigungen der Durchblutung.

Einen weiteren Schwerpunkt bildeten die Arbeiten an einem Untersuchungssystem zur automatisierten Durchführung der Mikroperimetrie mit dem Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO). Mit dem Einsatz des SLOs kann eines der Hauptprobleme konventioneller Perimetriesysteme, die mangelnde Überwachung von Augenbewegungen und der dadurch entstehenden Artefakte, überwunden werden. Als Lösungsansatz wurde ein schnelles Verfahren zur Detektion und Verfolgung von Augenbewegungen im Videodatenstrom des SLO entwickelt. Das Scanning Laser Ophthalmoskop bietet die Möglichkeit, mit hoher Ortsauflösung kleine Bereiche des Gesichtsfeldes auf Ausfälle zu untersuchen und diese genau abzugrenzen. Experimentelle Untersuchungssoftware zur Durchführung der Mikroperimetrie mit dem SLO gibt es bereits [Sunness 95, Rohrschneider95]. Diese Systeme erfordern jedoch eine manuelle Nachführung der unvermeidlichen Augenbewegungen durch markieren eines Referenzpunktes in Einzelbildern durch den Untersucher. Das macht eine automatische Durchführung unmöglich und stellt hohe Anforderungen an den Untersucher. Der in der vorliegenden Arbeit beschriebene Lösungsansatz besteht in der Implementierung eines *realtime-tracking*-Verfahrens, das automatisch Augenbewegungen erkennt und selbständig eine Nachführung durchführt. Eine besondere Herausforderung war hierbei die Implementierung auf einem Standard-Rechnersystem unter Verzicht auf Spezialhardware. Auf diese Weise wird die Umsetzung für den Einsatz im klinischen Umfeld erleichtert.

Kapitel 2 beschreibt den Aufbau des Auges und stellt die verschiedenen Systeme zur Untersuchung des Fundus vor. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf den bildgebenden Verfahren. In Kapitel 3 werden verschiedene gängige Verfahren zur Objektrekonstruktion aus planaren Reflektionsbildern beschrieben und der Lösungsansatz für die vorliegende Problematik motiviert. In Kapitel 4 wird ein Modell der Bildentstehung für die Funduskamera entwickelt, das die Grundlage für den Rekonstruktionsansatz bildet. In Kapitel 5 werden dann die Lösungsansätze für die modellbasierte Rekonstruktion des Augenhintergrundes und die Zusammenführung von Messungen verschiedener Modalitäten im Detail dargestellt. Kapitel 6 beschreibt das Verfahren zur modellbasierten Estimation von Durchblutungsparametern aus videofluoreszenzangiographischen Bildsequenzen. In Kapitel 7 wird die Methodik zur automatischen Verfolgung von Augenbewegungen in Bildsequenzen des SLOs erläutert und der Aufbau des Gesamtsy-

stems zur automatische Durchführung der Mikroperimetrie beschrieben. In Kapitel 8 werden die einzelnen Arbeitsbereiche in der Beschreibung der Fusion multi-modaler Daten zusammengeführt. Kapitel 9 faßt die durchgeführten Arbeiten noch einmal kurz zusammen.

2 Grundlagen

Im folgenden werden die gebräuchlichsten experimentellen und in der klinischen Diagnostik eingesetzten Mess- und Abbildungssysteme zur Untersuchung des hinteren Augenabschnitts im Überblick dargestellt. Am Anfang des Kapitels wird zur besseren Orientierung kurz auf den Aufbau des menschlichen Auges eingegangen. Von besonderem Interesse ist dabei die Struktur der unterschiedlichen Gewebeschichten und Gefäßsysteme des hinteren Augenabschnitts. Am Ende des Kapitels schließt sich eine Diskussion an, in der die Anforderungen an ein Verfahren zur Integration der multi-modalen Daten dargestellt werden.

2.1 Anatomie des menschlichen Auges

Das Auge des Menschen stellt in vieler Hinsicht ein bemerkenswertes Sinnesorgan zur Wahrnehmung der Umwelt dar. Es ermöglicht uns Gegenstände im Abstand von einigen Zentimetern bis zu vielen Kilometern¹ scharf zu sehen. Dabei passt es sich Lichtverhältnissen in einem so weiten Intensitätsbereich an, dass sowohl das Flackern einer weit entfernten Kerze in einer dunklen Nacht als auch das gleißende Sonnenlicht, dass sich in einer Fensterscheibe spiegelt, wahrgenommen werden kann. Das Zusammenspiel von Auge und Gehirn ermöglicht die Wahrnehmung von Bewegungen selbst kleinster Objekte im peripheren Gesichtsfeld sowie die Erfassung räumlicher Strukturen und Relationen.

2.1.1 Aufbau und Funktion der Gewebeschichten des Augapfels

Der Augapfel besteht im wesentlichen aus drei Schichten, die die durchsichtigen, brechenden Medien (Kammerwasser, Linse, Glaskörper) umschließen². Die äußere Schicht besteht aus der Sklera und der Kornea, die einen Schutzmantel bilden. Die mittlere Schicht, bestehend aus dem Choroid, dem Ziliarkörper und der Iris, wird hauptsächlich von Blutgefäßen gebildet. Die innere Schicht ist die Retina, die neben den

1. Prinzipiell können sogar Gegenstände in unendlicher Entfernung scharf abgebildet werden.
2. Die folgende Beschreibung hält sich an die Darstellung von Davson [Davson 89].

Photorezeptoren ebenfalls einem Gefäßsystem beinhaltet. Retina und Choroid sind durch das Pigmentepithel und die Bruchsche Membran voneinander getrennt.

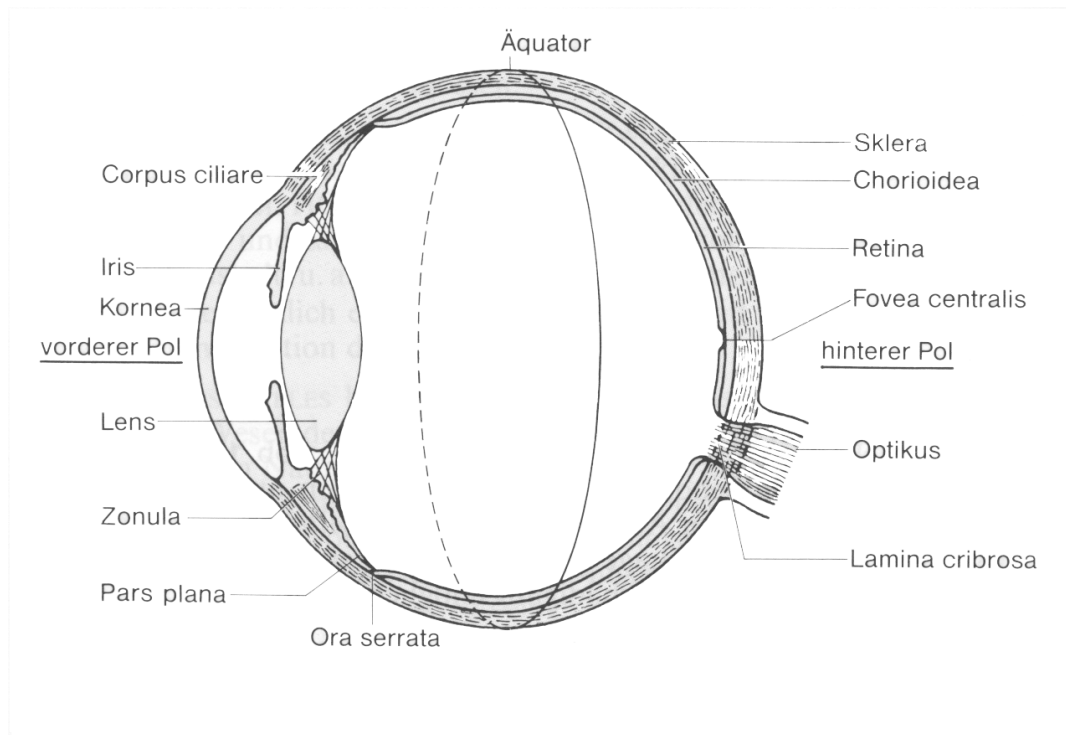


Abb. 2.1: Horizontaler Schnitt durch den Augapfel. (Nach Hollwich [Hollwich 88])

Aufbau der Retina

Die Retina beinhaltet zwei Arten von Photorezeptoren, Stäbchen (engl.: *rods*) und Zapfen (engl.: *cones*), die durch chemische Prozesse unter Zersetzung der rezeptorspezifischen Sehfärbstoffe die Lichtreize in elektrische Potentiale umwandeln. Diese Potentiale werden über mehrere Schichten von untereinander vernetzten Nervenzellen und den Sehnerven an den visuellen Kortex in der Großhirnrinde weitergeleitet, wo sich der Seheindruck konstituiert. Abbildung 2.2 zeigt ein Schnittpräparat der Retina

und des Choroids, bei den die verschiedenen Zelltypen mit unterschiedlichen Farbstoffen angefärbt sind.

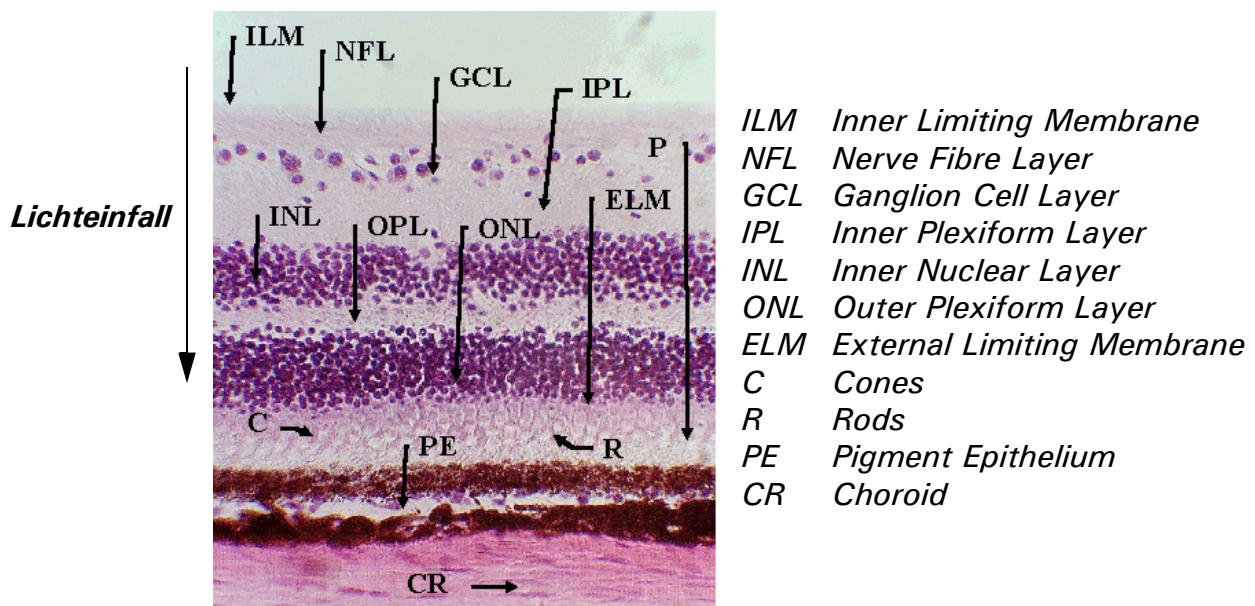


Abb. 2.2: Histologisches Präparat des Fundus. Durch die Verwendung mehrerer Anfärbungen sind die einzelnen Gewebeschichten mit ihrer unterschiedlichen Struktur deutlich hervorgehoben.

Die Zapfen dienen dem Farbsehen im Hellen (photopisches Sehen). Sie lassen sich in drei Typen mit Sehfärbstoffen für die Farben Rot, Grün und Blau unterscheiden. Im menschlichen Auge befinden sich etwa 6 Millionen dieser Zellen. Sie haben ihre größte Dichte in der Fovea, die das Zentrum des schärfsten Sehens bildet. Die Stäbchen dienen mit dem Sehfärbstoff Rhodopsin dem Dunkelsehen (skotopisches Sehen). Sie sind etwa 500mal empfindlicher als die Zapfen. Sie sind sensitiv genug, um sogar durch einzelne Photonen angeregt Signale an das Sehzentrum im Großhirn auszulösen. Das Auge besitzt etwa 120 Millionen dieser Zellen. Ihr größte Dichte ist peripher zu finden (15° bis 20° von der visuellen Achse) [Fishler 88].

Die durchsichtigen Teile des Augapfels, die Kornea, das Kammerwasser, die Linse und der Glaskörper lassen das Licht auf die Retina fallen und erzeugen dort im Normalfall ein scharfes, seitenverkehrtes und auf dem Kopf stehendes Bild der Umgebung. Dabei leistet die Kornea den wesentlichen Anteil an der Brechung der Lichtstrahlen, während die Linse der Akkomodation auf verschiedene Objektstände dient.

Gefäßstrukturen des Augenhintergrunds

Das Auge gehört zu den am stärksten durchbluteten Organen des menschlichen Körpers. Es wird durch zwei voneinander getrennte Gefäßsysteme versorgt: die retinalen und die uvealen Gefäße. Das uveale System wird von den Gefäßen der Iris, des Ziliarkörpers und des Choroids gebildet. Im Weiteren wird nur der hintere Augenabschnitt und damit vom uvealen System nur die choroidalen Gefäße betrachtet.

Die inneren Schichten der Retina werden von den retinalen Gefäßen versorgt. Diese reichen nach vorn etwa bis zum Äquator (s. Abb. 2.1 und Abb. 2.3). Die äußeren Schichten der Retina sowie die Photorezeptoren werden dagegen durch das Choroid mit Nährstoffen versorgt.

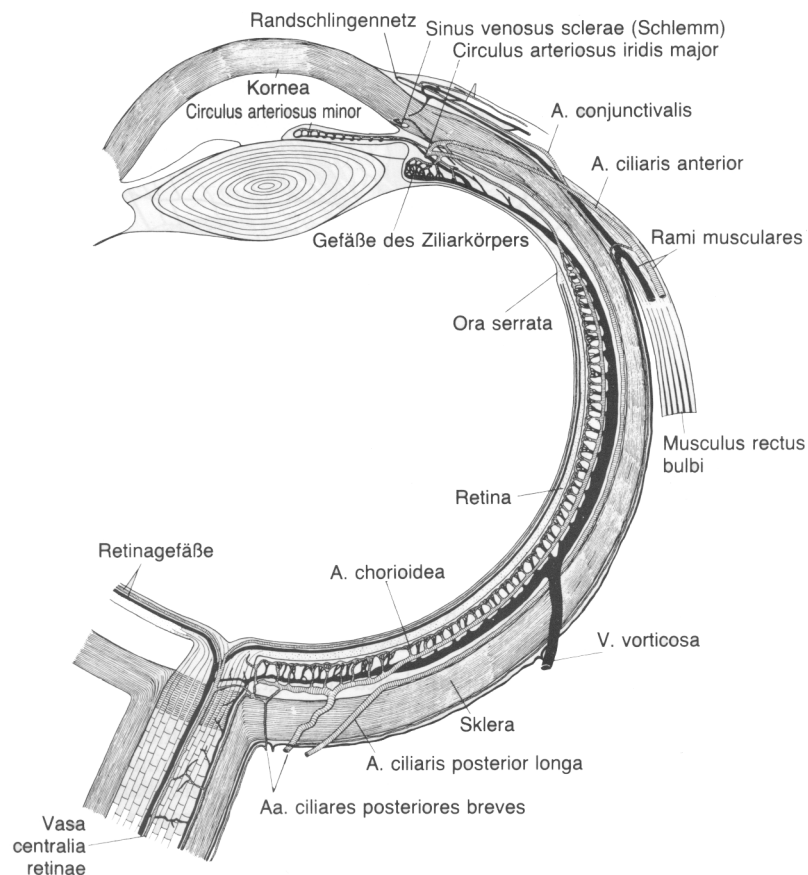


Abb. 2.3: Schema der Blutgefäße des Auges (aus F. Hollwich nach W. Bargmann [Bargmann 77])

Die retinalen Gefäße treten im Zentrum des Sehnerven als Arteria Centralis Retinae in das Auge ein, verzweigen sich in die vier Quadranten und münden in die Vena Centralis Retinae, die das Auge am Nervenkopf wieder verlässt. Diese Blutgefäße ver-

laufen im wesentlichen einlagig. Im Bereich der Makula werden sie immer dünner und ihre Dichte nimmt stark ab. In der Fovea – dem Ort des schärfsten Sehens – sind dann keine Gefäße mehr zu finden. Dieser Bereich wird allein durch das Choroid versorgt. Abbildung 2.4 zeigt einen mit einer Funduskamera aufgenommenen gesunden Augenhintergrund.



Abb. 2.4: Fundus eines gesunden Probanden (rechtes Auge des Autors). In der Bildmitte ist der Nervenkopf zu erkennen. Der dunkle Fleck auf der linken Seite stellt die Makula mit der Fovea dar. (Dank für die Anfertigung geht an M. Curchaud, Hospital Jules Gonin, Lausanne, Schweiz)

Das Choroid übernimmt die Versorgung der Rezeptoren und den Abtransport von Abbauprodukten, die bei den chemischen Prozessen zur Erzeugung der Sehreize entstehen. Gegenüber der Retina besteht dieses Gefäßsystem aus einem mehrlagigen, stark ineinander verwobenen, schwammartigen Adergeflecht. Das Choroid wird von Arterien am Rand des optischen Nerven und den kurzen Ziliararterien gespeist, die in der Nähe des Nervenkopfes in die Sklera eindringen (s. Abb. 2.3).

Abbildung der Gefäßsysteme des hinteren Augenabschnitts

Die retinalen Gefäße können unter Zuhilfenahme einer ophthalmoskopischen Linse direkt beobachtet werden. Die Gefäße des Choroids sind dagegen normalerweise nicht sichtbar, da sie durch das Pigmentepithel verdeckt werden. Diese Gewebeschicht besitzt für unterschiedliche Wellenlängen eine verschieden große Durchlässigkeit. Licht kurzer Wellenlänge wird beim Eindringen sowie nach der Reflektion an Grenzflächen durch das Pigmentepithel stark absorbiert. Eine Abbildung des Choroids und seiner Gefäße ist im Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichts normalerweise nicht möglich. Im nahen Infrarotbereich und bei Wellenlängen darüber ist die Absorption durch das Pigment deutlich geringer. Das ermöglicht die Sichtbarmachung der choroidalen Gefäße, insbesondere bei Verwendung des fluoreszierenden Farbstoffs Indo-Cyanin-Grün (ICG), der Licht im Wellenlängenbereich um 810 nm emittiert.

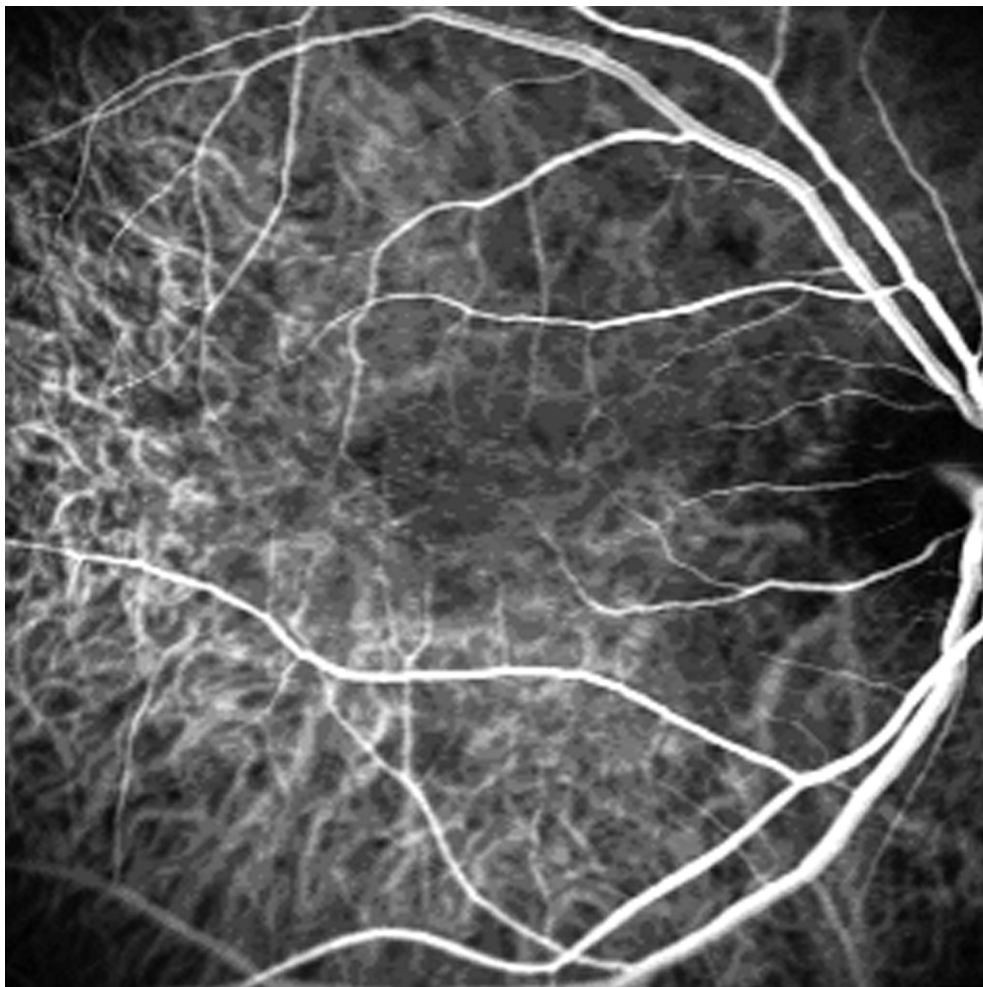


Abb. 2.5: Die Abbildung zeigt ein ICG-Fluoreszenzangiogramm bei einem Patienten mit einer choroidalen Gefäßneubildung (Occult CNV)

2.1.2 Optische Eigenschaften des Auges

Das normalsichtige Auge kann Gegenstände in einem Entfernungsbereich von etwa 25cm bis Unendlich scharf auf die Retina abbilden. Daran sind Kornea (Hornhaut), Vorderkammer, Linse und Glaskörper als brechende Medien beteiligt, die das optische System des Auges ausmachen. Die Refraktion des Auges ergibt sich aus der Brechkraft des optischen Systems und der achsialen Länge des Augapfels. Die Grenzfläche Luft/Hornhaut, an der sich der Brechungsindex von 1 auf 1,38 erhöht, macht dabei mit etwa 70% den Hauptanteil der gesamten Brechkraft des Auges aus. Die restliche Brechkraft trägt die Linse bei. Vorderkammer und Glaskörper leisten praktisch keinen Beitrag zur Brechung des Lichts. Die Brechkraft wird üblicherweise als Kehrwert der Brennweite in Dioptrien angegeben, wobei eine Dioptrie einer Brennweite von einem Meter entspricht. Ein normalsichtiges Auge hat eine Brechkraft von etwa 60 Dioptrien.

Die Linse dient der Akkomodation auf die Gegenstandsweite. Dies geschieht durch eine Verformung (Verdickung) der Linse durch die Kontraktion der Ziliarmuskeln, die ringförmig um die Linse angeordnet sind (s. Abb. 2.1). Dabei ändert sich im Wesentlichen der Radius der Linsenvorderseite.

Die Iris bildet mit der Pupille eine Blende zur Regulierung des Lichteinfalls. Die Pupille kann beim normalen jugendlichen Auge Durchmesser von 2 bis 8mm annehmen. Diese Blendenwirkung allein reicht nicht aus, um den physiologisch wahrnehmbaren Bereich der Lichtintensitäten zu steuern. Hinzu kommt die unterschiedliche Empfindlichkeit der Photorezeptoren, der Zapfen und Stäbchen, die je nach Beleuchtungssituation aktiviert werden.

Fehlsichtigkeit (Ametropie)

Fehlsichtigkeiten des Auges werden im Unterschied zum normalsichtigen, emmetropen Auge als Ametropie bezeichnet. Dabei wird zwischen der Weitsichtigkeit (Hyperopie) und der sehr viel häufiger vorkommenden Kurzsichtigkeit (Myopie) unterschieden:

- **Hyperopie**

Bei der Weitsichtigkeit liegt der Brennpunkt des optischen Systems des Auges hinter der Retina. Dies kann in der Regel, besonders in jungen Jahren, durch eine stärkere Akkomodation ausgeglichen werden. Der Grad der Fehlsichtigkeit ist meist relativ gering und beträgt in der Regel nicht mehr als etwa 5 Dioptrien.

- **Myopie**

Bei der Kurzsichtigkeit liegt der Brennpunkt des Auges vor der Retina im Glaskörper. Eine Selbstkorrektur durch stärkeres Akkomodieren ist nicht möglich. Dafür sieht der Patient im Nahbereich sehr scharf und leicht vergrößert. Der Grad der Fehlsichtigkeit ist häufig sehr viel höher als bei der Hyperopie und erreicht Werte von -15 Dioptrien und darüber.

Ursache für die Ametropie kann eine Anomalie der Brechkraft des optischen Systems oder der Achsenlänge (Abstand Kornea-Retina) sein. Dabei tritt die Achsenametropie mit einer Verformung des normalerweise nahezu kugelförmigen Augapfels sehr viel häufiger auf. Das weitsichtige Auge ist zu kurz, während das kurzsichtige Auge zu lang ist.

Der Grad einer Fehlsichtigkeit bzw. die Sehschärfe (Visus) kann prinzipiell mit zwei Ansätzen bestimmt werden:

- **Objektiv**

mit dem Skiaskop und Refraktometer. Bei der Skiaskopie wird paralleles Licht in Form eines Striches auf das Auge projiziert. Das von vom Augenhintergrund reflektierte Licht erscheint ebenfalls als Strich. Führt man diese Beleuchtung lateral über die Retina so folgt dem Pupillenreflex ein Schatten. In Abhängigkeit von einer Ametropie bewegen sich beleuchtender Strich und Schatten entweder in die gleiche Richtung (Myopie) oder entgegengesetzt (Hyperopie). Durch das Einfügen von Linsen kann der Umkehrpunkt (Flackerpunkt) für die Bewegung und somit die Refraktion bei auskorrigiertem Auge gefunden werden [Reim 90, Corboy 03]. Beim Refraktometer wird ein (Strich-)Muster auf die Retina projiziert und durch Einfügen von Linsen scharf gestellt. In der Regel wird diese Untersuchung mit automatischen Systemen durchgeführt [Reim 90].

- **Subjektiv**

durch Präsentation von Sehtafeln, auf denen Zeichen (Buchstaben, Zahlen oder Landolt-Ringe) in verschiedenen Größen dargestellt sind. Die vom Patienten gerade noch erkannte Zeichengröße bestimmt den Visus. Der Test kann dann gegebenenfalls unter Verwendung eines korrigierenden Glases wiederholt werden [Reim 90].

In Abb. 2.7 ist das schematische Augenmodell nach Emsley mit nur einer brechenden sphärischen Fläche dargestellt.

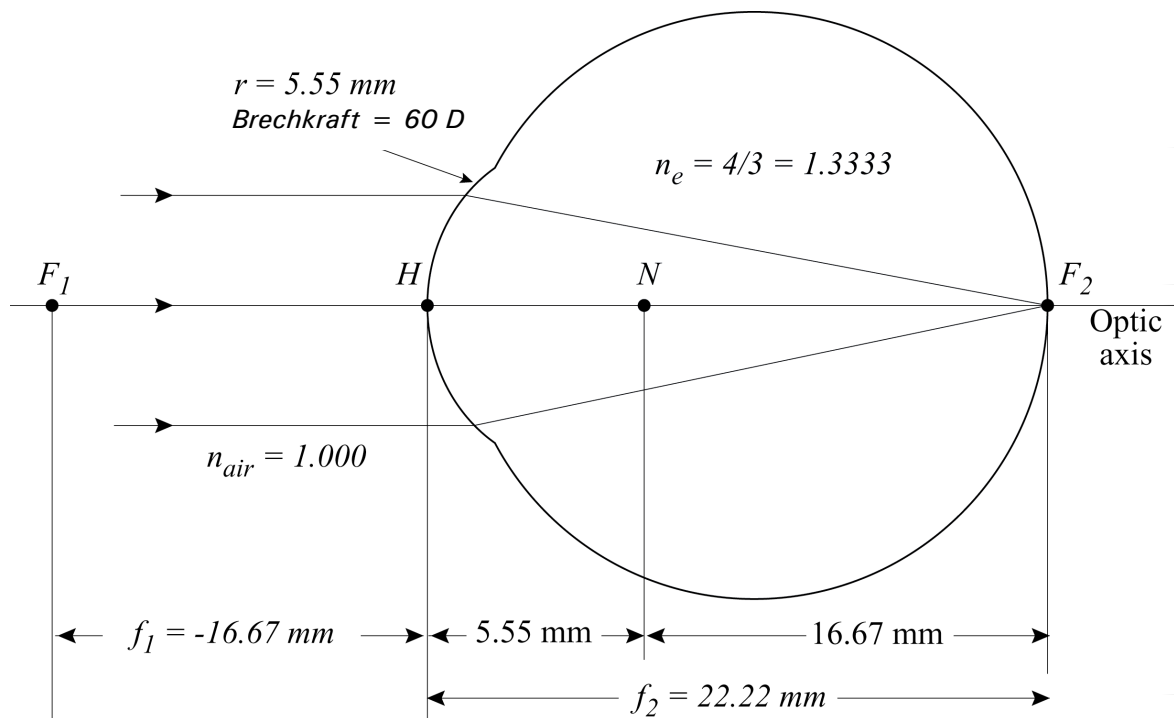


Abb. 2.7: Schematische Augenmodell ("reduced eye") nach Emsley mit den geometrischen Parametern und dem Brechungsindex für das homogen gefüllte Auge.

Ametropie kann in das Modell durch einen variablen Abstand zwischen Nodalpunkt N und Augenhintergrund eingeführt werden. Die Form des Augenhintergrunds kann dabei als kugelförmig beibehalten oder zum Ellipsoid verändert werden. Bei den nachfolgenden geometrischen Betrachtungen wird dieses Modell zu Grunde gelegt. In Kapitel 4 wird bei der Bestimmung der durch den vorderen Augenabschnitt hervorgerufenen geometrischen Verzerrungen ein komplexeres Modell benutzt.

2.2 Messmodalitäten zur Darstellung und funktionalen Analyse des Augenhintergrunds

Die Sichtbarmachung des menschlichen Augenhintergrunds ist erst seit der Erfindung des Augenspiegels durch H. v. Helmholtz Mitte des 19ten Jahrhunderts möglich. Helmholtz erkannte, dass in das Auge einfallendes Licht auf dem selben Weg reflektiert wird und zu seinem Ausgangspunkt, der Lichtquelle zurückkehrt. Mit Hilfe von drei planparallelen spiegelnden Glasplatten, die er unter einem Winkel in die gemeinsame Blicklinie von Arzt und Patienten brachte, gelang es ihm, sich in den Strahlengang ein-

zuschalten und sich quasi an den Ort der Lichtquelle zu versetzen. Auf diesem Prinzip beruhen auch die heute gebräuchlichen Augenspiegel und Ophthalmoskope [Nover 87].

Nachfolgend werden verschiedene Systeme zur Darstellung des Augenhintergrundes bzw. zur Messung funktionaler Parameter kurz beschrieben. Dabei wird eine Einteilung nach bilderzeugenden bzw. fokalen Messmethoden vorgenommen. Diese Einteilung ist nicht bei allen Systemen ohne Weiteres eindeutig vorzunehmen, so etwa im Fall der Perimetrie, bei der die Wahrnehmungsfähigkeit des Patienten an bestimmten retinalen Orten zu einem groben funktionalen Bild zusammengesetzt wird. Dennoch scheint sie mir besonders in Bezug auf die noch zu beschreibende Rekonstruktion des Augenhintergrundes und die dabei für die verschiedenen Systeme notwendigen Transformationen sinnvoll. Die folgende Darstellung gibt einen Überblick über die wichtigsten klinisch und experimentell zum Einsatz kommenden Geräte und Verfahren¹.

2.2.1 Bildgebende Meßverfahren

Funduskamera

Die Funduskamera ist vom prinzipiellen optischen Aufbau ein indirektes Ophthalmoskop, bei dem mit einem Teleskop ein Zwischenbild der Retina des Patienten erzeugt wird, das dann mit einem vergrößernden Okular betrachtet werden kann. Üblicherweise ist sie als telezentrisches System² mit objektseitigem achsenparallelen Strahlengang ausgebildet. Bei der Untersuchung wird daher unter Verwendung eines pupillenerweiternden Medikaments (Mydriatikum) der Ziliarmuskel und damit die Linsenverformung gelähmt, so dass das Auge nicht mehr akkomodieren kann und sich “auf Unendlich” einstellt.

Es können unterschiedliche Bildwinkel – zwischen 20° und 50° – für die Aufnahme gewählt werden. Der photographische Vergrößerungsfaktor liegt bei der 50°-Einstellung üblicherweise in einem Bereich von 1.5 bis 2.5. Beleuchtender und abbildender Strahlengang sind zur Vermeidung von Kornea- und Irisreflexen nach dem Gullstrandprinzip voneinander getrennt, wobei die Pupille in zwei Zonen aufgeteilt ist. Das Licht einer Halogenlampe wird durch die Beleuchtungsoptik in Form eines Rings scharf auf die Pupillenebene des Auges abgebildet und sorgt für eine diffuse Beleuch-

1. Für eine vollständige Darstellung wird auf die Literatur verwiesen [Masters 90].

2. Nicht alle Funduskameras genügen exakt dem telezentrischen Prinzip [Rudnicka 98].

tung der Retina. Die Iris bildet die Eintrittspupille und beschränkt das beleuchtete Bildfeld. Sie muß daher wie oben beschrieben weitgestellt werden. Das lichtfreie Zentrum des Beleuchtungsringes bildet die Austrittspupille im abbildenden Strahlengang.

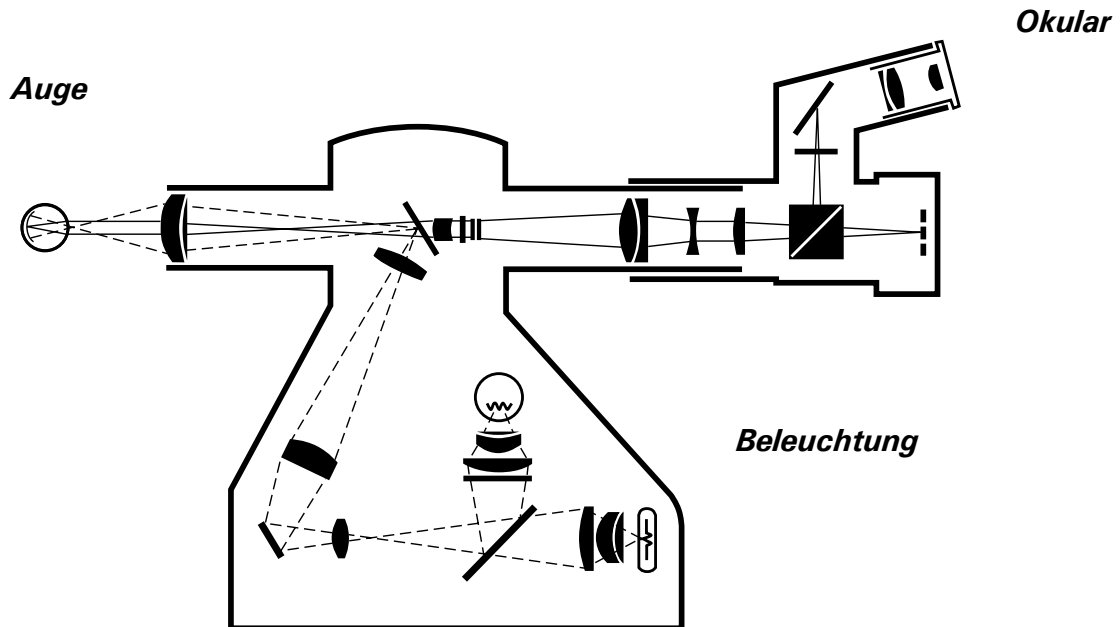


Abb. 2.8: Funduskamera mit beleuchtendem (gestrichelte Linien) und abbildendem (durchgezogene Linien) Strahlengang [Zeiss, Technische Informationen MA X/77 Koo]

Als Lichtquelle findet üblicherweise eine Weißlicht-Halogenlampe Verwendung. Das Einschwenken unterschiedlicher Filter ermöglicht die Beleuchtung in unterschiedliche Wellenlängenbereichen. Ein Grünfilter beispielsweise erzeugt rotfreie Bilder, bei denen die Strukturen der Nervenfasern und der Gefäße der Retina mit besserem Kontrast abgebildet werden. Der zusätzliche Einsatz von Sperrfiltern vor dem Detektor erlaubt die Durchführung angiographischer Untersuchungen zur Darstellung der Durchblutung unter Verwendung fluoreszierender Farbstoffe. Dabei können photographisch Bildraten von 1 bis 2 Bildern pro Sekunde erreicht werden.

Das Bild der Retina kann mit bloßem Auge betrachtet und zur Dokumentation auf photographischem Film festgehalten werden. In jüngerer Zeit wird der Film zunehmend durch Videokameras mit angeschlossenem Computersystem zur Digitalisierung und Archivierung der Daten ersetzt [Azuara 00, Schlösser 93].

Einsatzgebiet: Darstellung der Fundusmorphologie, Angiographie (Gefäßdarstellung), Grundlage für verschiedene Meßsysteme (z.B. Messung von Gefäßkalibern, Retinal Vessel Analyser, Imedos AG).

Scanning-Laser-Ophthalmoskop (SLO)

Im Unterschied zur Funduskamera beruht das Prinzip der Laser-Scanning-Technik auf einer zeilenweisen Abtastung des abzubildenden Objekts, wobei der Laserstrahl zu einem bestimmten Zeitpunkt immer nur einen Punkt beleuchtet. Über ein Spiegelsystem wird der Strahl in das Auge eingekoppelt. Die vertikale Ablenkung des Laserstrahls erfolgt mit einem resonanten Galvanometerspiegel. Für die horizontale Ablenkung wurden zwei verschiedene Systeme realisiert. Beim Prototyp des SLOs für die Abbildung des Auges [Webb 80] und beim darauf aufbauenden ersten kommerziellen System [Plesch 88, Ellingford 94] wurde ein rotierender Polygonspiegel eingesetzt. Neuere Systeme [Jean 90] dagegen verwenden auch für die horizontale Strahlablenkung einen Galvanometerspiegel.

Das SLO ist wie die konventionelle Funduskamera telezentrisch aufgebaut. Durch die Optik des Auges wird der Laserstrahl mit einem Durchmesser von etwa 2 mm auf der Retina auf einen Fleck von etwa $10\mu\text{m}$ - $20\mu\text{m}$ fokussiert. Das reflektierte (bzw. emittierte) Licht gelangt über den selben Strahlengang¹ – jetzt allerdings beschränkt durch die Pupille – zurück in den Scanner, wo es auf den Detektor (Photomultiplier) fällt. Zu einem bestimmten Zeitpunkt wird also immer nur ein Bildpunkt beleuchtet und detektiert, wodurch Streulicht weitgehend vermieden und so das Signal-zu-Rauschverhältnis gegenüber Systemen mit Ganzfeldbeleuchtung um eine Größenordnung verbessert wird.

Im Unterschied zur Funduskamera sind Eintritts- und Austrittspupille vertauscht, so dass die notwendige Lichtmenge für eine Abbildung deutlich geringer ist. Das stellt insbesondere für den Patienten einen großen Vorteil dar. Der Detektor liegt nahe hinter einer zur Objektebene optisch konjugierten Ebene. Durch die Verwendung einer engen Lochblende in dieser konjugierten Bildebene kann das SLO im konfokalen Abbildungsmodus betrieben werden, wobei der Detektor immer nur den gerade beleuchteten Objektpunkt sieht (s. Abb. 2.9 nächste Seite).

1. Der optische Weg zum Detektor bildet den Hauptstrahlengang. Das objektseitige Laserlicht wird über einen wenige Millimeter großen Spiegel vor dem Scanmechanismus in diesen Strahlengang eingekoppelt [Webb 80].

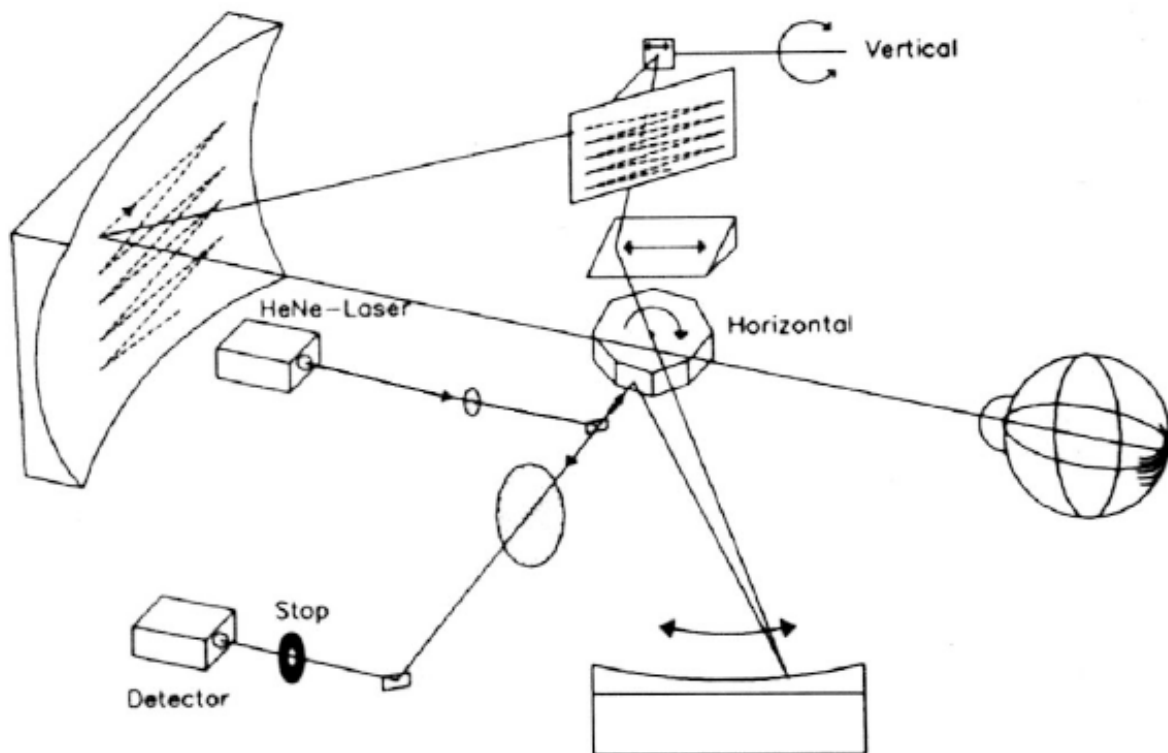


Abb. 2.9: Prinzipieller Aufbau des Scanning Laser Ophthalmoskops

Für die unterschiedlichen Anwendungen stehen Laserquellen verschiedener Wellenlänge zur Verfügung: Helium-Neon- (633nm), Argon- (488) und Infrarot-Laser (788nm). Im normalen Reflektionsbetrieb wird der Helium-Neon-Laser benutzt. Eine Laserdiode stellt Infrarotlicht zur Verfügung, mit dem der Fundus für den Patienten nicht wahrnehmbar beobachtet werden kann. Mit diesem Laser können bei Verwendung des Farbstoffs Indo-Cyanin-Grün (ICG, Emission bei 810 nm) tiefer liegende Gewebsschichten hinter dem Pigmentepithel, insbesondere die choroidalen Gefäße, sichtbar gemacht werden. Mit dem Argonlaser können rotfreie Bilder des Fundus erstellt werden. Er wird auch für die Angiographie der Netzhaut benutzt, bei der Natrium-Fluoreszein als Farbstoff eingesetzt wird. Dieser Farbstoff emittiert Licht bei einer Wellenlänge von 530 nm.

Einsatzgebiet: Abbildung der Fundusmorphologie, Angiographie, Tomographie, Perimetrie, multi-fokales ERG.

Angiographische Verfahren

Angiographische Verfahren dienen der Darstellung und Untersuchung von Gefäßen und ihrer Durchblutung. Bei der Untersuchung am Auge wird Gebrauch von den oben beschriebenen Ophthalmoskopen gemacht. Es werden fluoreszierende Farbstoffe eingesetzt, die dem Patienten venös injiziert werden. Die Ausbreitung des Farbstoffs in den Gefäßen kann mit dem Ophthalmoskop beobachtet werden. Für eine gute Bildqualität wird der Wellenlängenunterschied des vom Farbstoff absorbierten und bei der Fluoreszenz emittierten Lichts ausgenutzt. Durch die Verwendung eines Sperrfilters mit einer Grenzwellenlänge in diesem Bereich kann das Licht am Detektor auf das Fluoreszenzlicht beschränkt und Streulicht durch die Beleuchtung abgeblockt werden.

Fluoreszein-Angiographie wurde Anfang der sechziger Jahre zur Darstellung der Durchblutung der Retina eingeführt [Novotny 60]. Dieses Verfahren hat sich zu einer wichtigen klinischen Untersuchungsmethode entwickelt, bei der normalerweise jedoch nur eine qualitative Beurteilung der Durchblutung durchgeführt wird. Sie wird insbesondere zur Darstellung von Gefäßverschlüssen, Gefäßneubildungen und Leckagen benutzt. Klinischer Standard ist die Durchführung mit der Funduskamera bei einer Bildrate von ein bis zwei Bildern pro Sekunde und der Aufnahme einzelner Bilder in der frühen sowie in der späten Phase der Farbstoffausbreitung. Die Videofluoreszenzangiographie mit Bildraten von bis zu 30 Bildern pro Sekunde ist erst durch die Entwicklung des Scanning-Laser-Ophthalmoskops möglich geworden.

Es hat verschiedene Versuche gegeben, Angiogramme einer quantitativen Auswertung zuzuführen, wobei in der Regel die Zeit gemessen wird, die der Farbstoff braucht, um die retinale Zirkulation zu durchlaufen [Wolf 89]. Dazu werden Bilder der retinalen Gefäße densitometrisch ausgewertet, um die relative Konzentration des Farbstoffs aus aufeinander folgenden Bildern zu berechnen. Aus der Intensitätsänderung an einer Bildstelle über der Zeit kann so eine sogenannte Dilutionskurve erstellt werden. Aus dem Kurvenverlauf können dann Durchblutungsparameter abgeleitet werden. Die mittlere retinale Kreislaufzeit (mean retinal circulation time), definiert als Differenz zwischen venösen und arteriellen Zeiten, ist umgekehrt proportional zur retinalen Blutgeschwindigkeit. Liegt zudem eine Messung der Gefäßdurchmesser vor, kann der retinale Blutfluß abgeschätzt werden. Diese Technik ist sowohl bei Videoangiogrammen wie auch bei Bildsequenzen, die mit dem Scanning Laser Ophthalmoskop erzeugt worden sind, angewendet worden [Preussner 83, Bursell 92, Wolf 89, Wolf 91]. Als Alternative zur Quantifizierung der mittleren retinalen Kreislaufzeit ist die Messung der arterio-venösen Passagezeit untersucht worden [Wolf 89]. Dabei wird das erste Er-

scheinen des Farbstoffs in einer Arterie und in der korrespondierenden Vene ausgewertet, um die Haemodynamik in der Retina zu messen.

Einsatzgebiet: Gefäßdarstellung in Retina und Choroid, Messung von Durchblutungsparametern

Laser Scanning Tomography

Bei diesem Verfahren werden die Möglichkeiten konfokaler Optik und des Laser Scannings ausgenutzt, um mit einer Fokusserie entlang der optischen Achse in unterschiedlichen Tiefen im Gewebe Reflektionsbilder zu gewinnen. Die kommerziell verfügbaren Scanner erstellen in der Regel eine Sequenz aus 32 bis 34 Bildern, bei der die Fokusebene über einen Bereich von bis zu 4.5 mm lateral verschoben wird [Kruse 89, Kesen 02]. Aus einer solchen Bildserie kann dann die räumliche Struktur rekonstruiert und quantitativ ausgewertet werden. Die laterale Auflösung beträgt etwa 300µm bis 500µm. Dieses Verfahren wird eingesetzt, um die Ausdehnung des Nervenkopfes zu erfassen, zu dokumentieren und im zeitlichen Verlauf zu beurteilen. Das ist insbesondere bei der Diagnose des Glaukoms von hoher Bedeutung, da es bei dieser Erkrankung häufig zu einer Exkavation des Nervenkopfs kommt.

Einsatzgebiet: Vermessung des Sehnervenkopfes, Glaukom-Diagnostik.

Scanning Laser Polarimetry

Scanning Laser Polarimetry wurde Anfang der 90er Jahre zur Messung der Ausdehnung der Nervenfaserschicht entwickelt [Weinreb 95, Lemij 01]. Dabei werden die doppelbrechenden Eigenschaften der Netzhaut (insbesondere der Nervenfaserschicht) und die damit verbundenen Änderungen des Polarisationszustandes eines polarisierten Laserstrahls ausgenutzt. Im folgenden wird das Prinzip des Verfahrens erläutert, Details zu seiner Implementierung als kommerzielles System (GDx VCC, Laser Diagnostic Technologies, USA) finden sich in der Literatur [US Patent 5303709 und 5787890].

Wie bei der Laser Scanning Tomography wird auch bei diesem System eine X-/Y-Scanning-Einheit verwendet, um ein Areal der Netzhaut zu erfassen. Als Lichtquelle findet eine Laserdiode mit einer Wellenlänge von 780nm Verwendung. Durch einen linearen Polarisationsfilter und ein $\lambda/4$ -Plättchen wird der Strahl zirkular polarisiert. Der auf die Retina auftreffende Laserstrahl spaltet sich auf Grund von Formdoppelbrechung in zwei Strahlen mit verschiedener Polarisation auf, die mit unterschiedlicher Geschwindigkeit das Gewebe durchlaufen und reflektiert werden. Diese Differenz in

der Laufzeit bzw. der unterschiedliche Polarisationszustand der beiden Strahlen wird zur Bestimmung der Schichtdicke der Nervenfasern herangezogen. Die Analyse des Polarisationszustandes des reflektierten Lichts wird mit einem Ellipsometer durchgeführt, das in diesem Fall aus einem Analysator in der Form eines polarisierenden Strahlteilers und zwei Detektoren besteht. Die X-/Y-Scanning-Einheit tastet die Retina in einem zweidimensionalen Raster ab. Ein drehbarer Polarisator (*polarizing modulator*) moduliert den Polarisationszustand des ins Auge eintretenden Laserstrahls und damit des gesamten Scanrasters in 16 Schritten. Es werden also insgesamt 16 Einzelbilder ausgewertet. Abbildung 2.10 zeigt den prinzipiellen Aufbau.

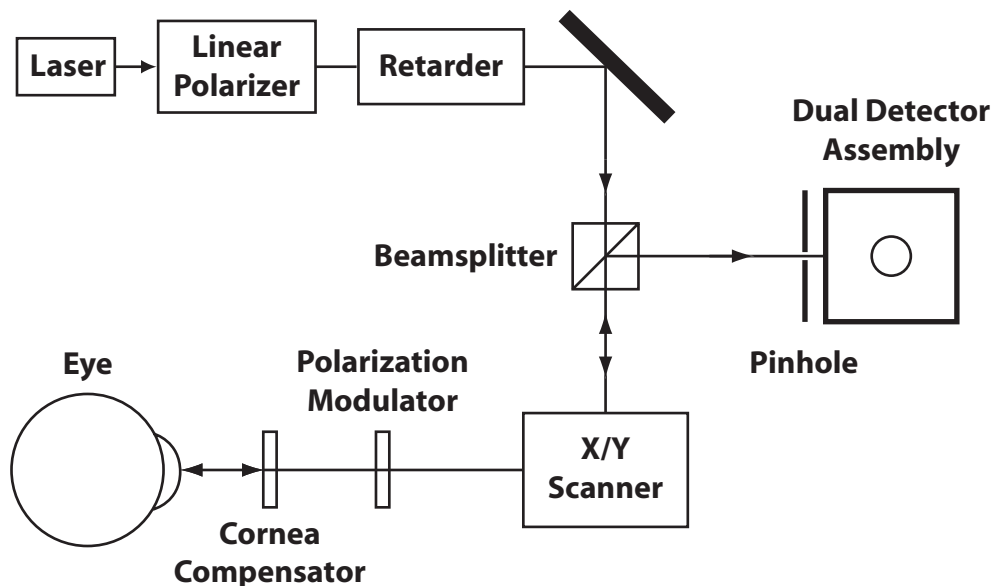


Abb. 2.10: Prinzipieller Aufbau des Scanning-Laser-Polarimetry-Systems.

Außer der Nervenfaserschicht der Retina haben auch die fibröse Kornea und Linse einen Einfluß auf den Polarisationszustand des verwendeten Laserlichts. Dieser Einfluss kann durch einen Korneakompensator ausgeglichen werden (GDx VCC, Laser Diagnostic Technology). Dazu wird im ersten Untersuchungsschritt reflektiertes Licht aus dem Bereich der Fovea, wo praktisch keine Doppelbrechung vorhanden ist, analysiert. Eine vorhandene Doppelbrechung wird also hauptsächlich vom vorderen Augenabschnitt hervorgerufen. Damit kann die notwendige Kompensation für das Auge individuell bestimmt werden. Unter Verwendung dieser Daten wird im zweiten Untersuchungsschritt dann die Nervenfaserschichtdicke bestimmt. Die Messzeit beträgt etwa

0.7 Sekunden, und lateral liegt die Reproduzierbarkeit nach Angaben des Herstellers bei etwa 5µm. Abbildung 2.11 zeigt das Ergebnis einer Untersuchung.

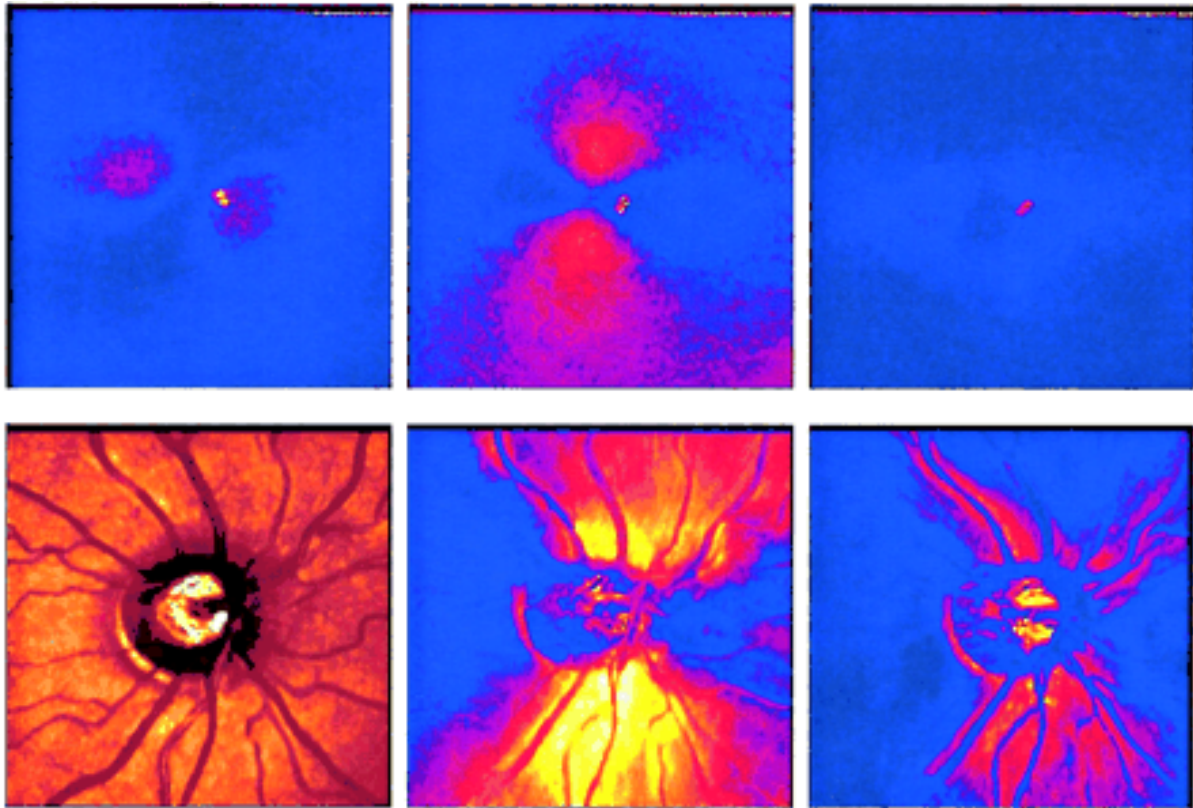


Abb. 2.11: Ergebnisbilder eines Scans mit dem Laser Scanning Polarimeter mit variabler Korneakompensation (GDx, Laser Diagnostic Technologies).

Einsatzgebiet: Vermessung der Nervenfaserschichtdicke, Glaukom-Diagnostik.

Ultraschall- und Farb-Doppler-Systeme (Colour Doppler)

Ultraschallsysteme werden hauptsächlich zur Bestimmung der Augenlänge und zur Darstellung und Abgrenzung von Tumoren eingesetzt. Farb-Doppler-Systeme dienen der Untersuchung der Durchblutung der Zentralgefäße und Ziliararterien an der Eintrittsstelle ins Auge [Cioffi 99]. Dabei werden Transducer mit Frequenzen von 5MHz bis zu 50MHz eingesetzt. Die Dopplerverschiebung, die durch die Bewegung der Erythrozyten hervorgerufen wird, wird dem B-Scan farblich überlagert dargestellt [Lieb 91].

Als quantitative Durchblutungsparameter können die maximale Geschwindigkeiten für die Systole (PSV) und die Geschwindigkeit am Ende der Diastole (EDV) sowie die mittlere Flussgeschwindigkeit gemessen werden. Daraus kann ein Widerstandsindex RI als $RI = (PSV - EDV) / PSV$ berechnet werden. Dieser wurde als Messparameter

zur Beschreibung des distalen Gefäßwiderstands für Organe wie das Gehirn und das Auge, die konstant Sauerstoff verbrauchen, vorgeschlagen [Nicoleta 96, Harris 96]. Die Bedeutung dieses Parameters wird allerdings in der Literatur diskutiert [Polska 01]. Eine Messung der Gefäßdurchmesser erfolgt nicht. Damit ist eine Bestimmung des Blutflusses nicht möglich. Somit kann auch nicht unterschieden werden, ob eine erhöhte Blutgeschwindigkeit einen erhöhten Blutfluss oder eine Verengung des Gefäßes als Ursache hat.

Einsatzgebiet: Augenlängenmessung, Tumor-Diagnostik, Darstellung und Messung der Durchblutung extrabulbärer und zentraler retinaler Gefäße.

Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT-Systeme zur Untersuchung der Gewebeschichten der Retina wurden vor etwas mehr als zehn Jahren entwickelt. Die Entwicklung basiert auf Arbeiten zur Bestimmung der axialen Augenlänge und der Dicke der Kornea [Fercher 88, Huang 91, Hitzenberger 91]. Das System basiert auf einem Michelson-Interferometer und einer kurzkohärenten Laser Lichtquelle. Abbildung 2.12 zeigt den prinzipiellen Aufbau [Drexler 01].

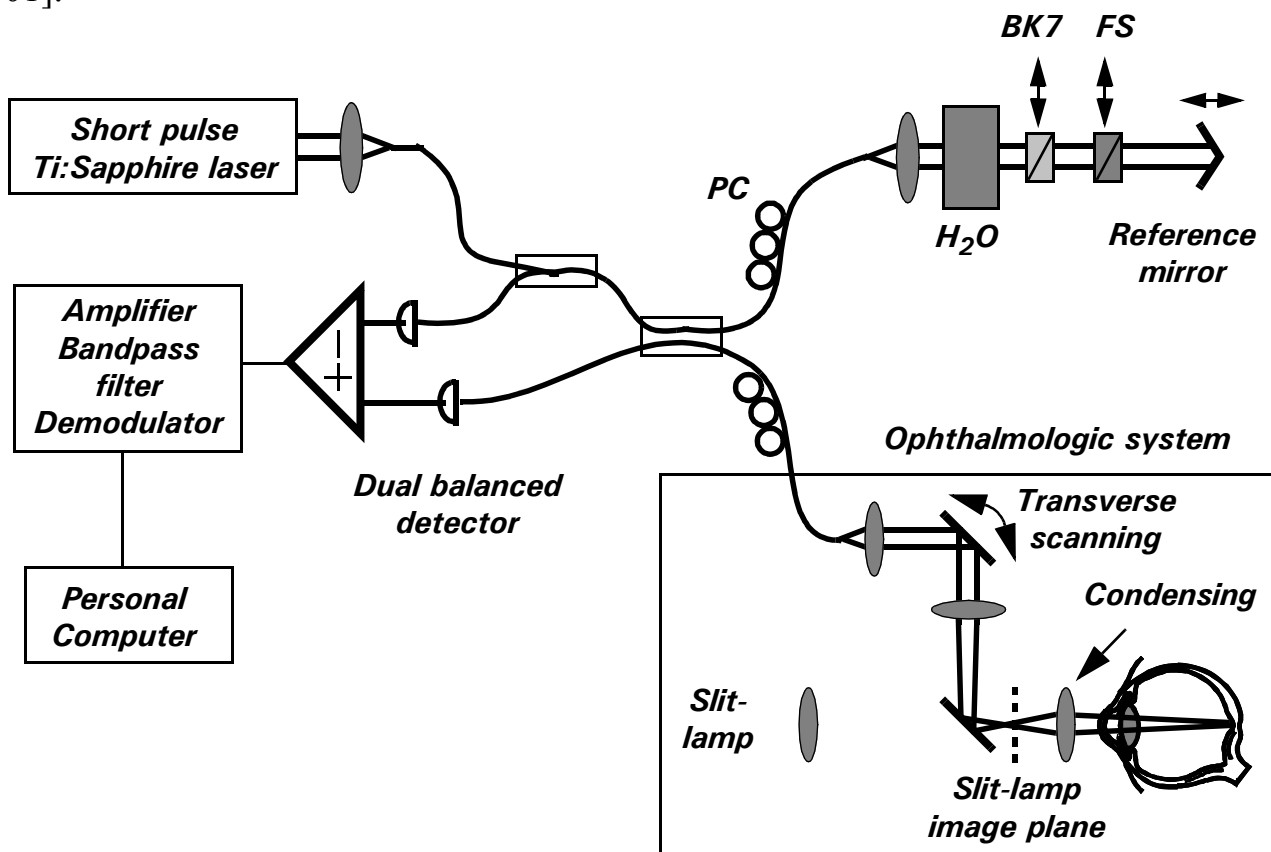


Abb. 2.12: Schematische Darstellung des ultra-hochauflösenden OCT-Systems [Drexler 01].

Das von der Diode erzeugte Licht wird in einen Strahl zur Beleuchtung des Objekts und in einen Referenzstrahl aufgeteilt. Das vom Objekt und vom Referenzspiegel reflektierte Licht wird am Detektor zusammengeführt. Interferenz tritt nur dann auf, wenn beide Weglängen innerhalb der Kohärenzlänge des Lichts übereinstimmen. Die Weglänge des Referenzarms kann durch Verschieben des Spiegels verändert werden. Damit wird in axialer Richtung ein A-Scan erzeugt, bei dem das Detektorsignal 1024 mal abgetastet wird. Dies geschieht mit einer Rate von etwa 400 A-Scans pro Sekunde. Ein X-Y-Scan-Mechanismus erlaubt die horizontale und vertikale Verschiebung des Strahls. Auf diese Weise können verschiedene Scan-Muster erzeugt werden. Es werden hauptsächlich lineare und zirkuläre Scans verwendet. Ein solcher B-Scan wird aus einer Anzahl zwischen 128 und 768 A-Scans zusammengesetzt. Das Ergebnis wird in der Regel in einer Falschfarbendarstellung dargestellt, bei der die Intensität der Reflektion farblich kodiert wird. Abbildung 2.13 zeigt ein typisches OCT-Bild.

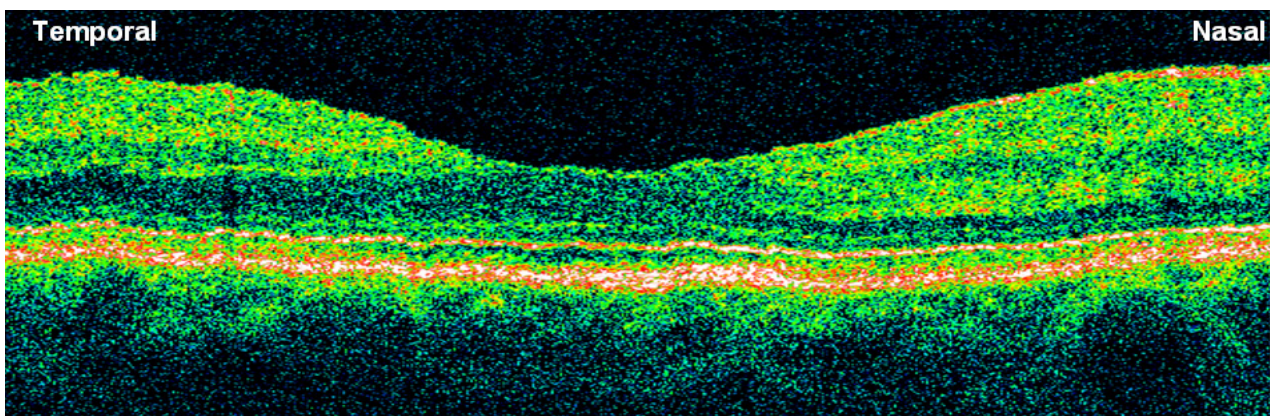


Abb. 2.13: OCT-Schnittbild (horizontaler B-Scan) durch eine humane Makula.

Die axiale Auflösung ist im Wesentlichen durch die Kohärenzlänge der Laserquelle bestimmt. Bei dem kommerziell für die Augendiagnostik zur Verfügung stehenden Gerät wird mit einer Supraluminiszenz-Diode bei einer Wellenlänge von 820 nm eine axiale Auflösung von 10 μm erreicht (Stratus OCT, Carl Zeiss Meditec). Neuere experimentelle Systeme erreichen mit gepulsten Titanium-Saphir-Lasern eine Auflösung von etwa 1 - 2 μm [Drexler 01]. Die laterale Auflösung liegt bei etwa 15 - 20 μm .

Einsatzgebiet: Darstellung und Vermessung der Gewebeschichten des Fundus, Darstellung und Vermessung des vorderen Augenabschnitts (Cornea), Bestimmung der Augenlänge, Diagnostik retinaler, speziell makulärer Pathologien und des Glukoms (follow-up).

Heidelberg-Retina-Flowmeter

Dieses System zur Messung der Durchblutung kombiniert die Laser-Scanning-Technologie mit der Ausnutzung des optischen Doppler-Effekts [Michelson 96, Nicolela 97]. Das Laserlicht wird an der stationären Gefäßwand und an den sich bewegenden roten Blutkörperchen gestreut und gelangt zum Detektor. Das zurückgestreute Licht besteht also aus einem Frequenzgemisch aus der Wellenlänge des Lasers und der durch den Doppler-Effekt veränderten Wellenlänge. Die Frequenzverschiebung korrespondiert mit der Geschwindigkeit der roten Blutkörperchen in den Gefäßen.

Beim Heidelberg-Flowmeter geschieht die Messung der Doppler-Verschiebung nicht mit einem stationären Laserstrahl sondern mit dem durch den Scanmechanismus über die Retina geführten Strahl. Dabei wird die selbe Zeile mehrfach hintereinander (128 oder 256 mal) abgetastet, bevor der vertikale Scanmechanismus die nächste Zeile selektiert. Für jedes Pixel innerhalb einer Zeile liegen dann entsprechend 128 oder 256 Messwerte über der Zeit vor, die für eine Fourier-Analyse herangezogen werden können, um so die Frequenzverschiebung zu bestimmen. So kann ein zweidimensionales Bild der Durchblutung der Retina und des Nervenkopfes erzeugt werden. Die mit diesem System detektierbaren Frequenzverschiebungen sind durch die technische Ausführung auf den Bereich von 125-2000 Hz beschränkt. Damit läßt sich nur ein Teilbereich der im Augenhintergrund auftretenden Strömungsgeschwindigkeiten des Blutes erfassen. Insbesondere sollten bei der Auswertung die großen retinalen Gefäße auf Grund der auftretenden hohen Fließgeschwindigkeiten nicht berücksichtigt werden.

Einsatzgebiet: Darstellung und Messung der retinalen Durchblutung (Kapillardurchblutung).

2.2.2 Fokale Messverfahren

Im Unterschied zu den bildgebenden Verfahren erzeugen fokale Messmethoden nur einzelne Meßwerte. Dabei kann es sich um eine Messung an einem einzelnen Fundusort oder aber auch um die Messung eines einzelnen Wertes für das gesamte Auge handeln.

Laser-Doppler-Verfahren

Ein fokales Verfahren zur Quantifizierung der Durchblutung der Retina, des Choroids und des Nervenkopfes beruht auf dem optischen Doppler-Effekt. Bei der Laser Doppler

Velocimetry (LDV) [Riva 72] wird ein einzelnes Gefäß mit einem kohärenten Laserstrahl beleuchtet. Dieser Laserstrahl wird sowohl an der (stationären) Gefäßwand als auch an den sich bewegenden Erythrozyten gestreut. Durch den Bewegungsanteil in Richtung des beleuchtenden Strahls wird eine Frequenzverschiebung hervorgerufen. Das zum Detektor gelangende Licht besteht daher aus einem Frequenzgemisch, wobei die im Spektrum sichtbaren Frequenzverschiebungen zu den unterschiedlichen Blutflussgeschwindigkeiten im Gefäß korrespondieren. Die maximale Frequenzverschiebung entspricht der maximalen Blutgeschwindigkeit in der Mitte des Gefäßes. Diese Methode liefert relative Werte für die Geschwindigkeit der Erythrozyten. Die Erweiterung um einen zusätzlichen Beleuchtungsstrahl zum bidirektionalen LDV macht eine absolute Messung der Blutgeschwindigkeit möglich. Liegt zusätzlich noch eine Messung des Gefäßdurchmessers vor, kann volumetrischer Blutfluss berechnet werden. Dieses Verfahren liefert keine Information über das Geschwindigkeitsprofil innerhalb des Gefäßes.

Mit dem LDV-Verfahren lassen sich die großen Arterien und Venen des retinalen Gefäßsystems untersuchen. Will man die Durchblutung des Choroids und des Nervenkopfes untersuchen, muss eine andere Auswertung des Signals durchgeführt werden. Basierend auf der Theorie der Lichtstreuung in menschlichem Gewebe [Bonner 81] wurde die Laser Doppler Flowmetry (LDF) entwickelt und für Messungen am Nervenkopf [Riva 92] und am Choroid [Riva 95] eingesetzt. Bei den Überlegungen wird von Gefäßen durchzogenes Gewebe unter Beleuchtung mit einem kohärenten Laserstrahl betrachtet. Streuung an sich bewegenden Erythrozyten führt zu einer Frequenzverschiebung im reflektierten Licht. Streuung im Gewebe führt dagegen zu einer Richtungsänderung der Photonen und damit zu einer zufälligen Richtung, aus der ein sich bewegendes Erythrozyt beleuchtet wird. Dadurch wird das Spektrum verbreitert, da die unterschiedlichen Winkel zwischen Bewegungsrichtung und Bestrahlung zu unterschiedlichen Frequenzverschiebungen führen. Unter der Annahme, dass die Streuung im Gewebe zu einer vollständig zufälligen Verteilung der Bestrahlungsrichtung führt, lässt sich die mittlere Partikelgeschwindigkeit, das Blutvolumen und der Blutfluß berechnen [Bonner 81]. Auch dieses Meßverfahren resultiert in einer relativen Messung der beschriebenen Parameter.

Einsatzgebiet: Messung der Geschwindigkeit von Erythrozyten in großen retinalen Gefäßen (LDV), Messung von Blutgeschwindigkeit, -volumen und -fluss im Choroid (LDF).

Pulsatiler okulärer Blutfluß

Für die Messung des pulsatischen okulären Blutflusses (POBF) sind zwei Methoden beschrieben worden: die tonometrische Messung des Augeninnendrucks [Silver 94] und die Laser-interferometrische Messung der Funduspulsation [Schmetterer 95].

Mit dem tonometrischen Verfahren können Änderungen des Augeninnendrucks (*intra ocular pressure*, IOP) während des Herzzyklus gemessen werden. Fließt durch die Arterien mehr Blutvolumen in das Auge hinein, als zur gleichen Zeit von den Venen abgeführt wird, vergrößert sich das Augenvolumen und damit auch der Augeninnendruck. Als Pulsamplitude wird die maximale Änderung des IOP während eines Herzzyklus bezeichnet. Der pulsatile okuläre Blutfluß kann aus dem zeitlichen Verlauf des IOP berechnet werden [Silver 94].

Bei dem Laser-interferometrischen Verfahren wird dagegen die Abstandsänderung zwischen Kornea und Retina während eines Herzzyklus gemessen. Dieses Phänomen wird okuläre Funduspulsation genannt und die maximale Abstandsänderung wird als Funduspulsations-Amplitude (FPA) bezeichnet [Schmetterer 95]. Der Laserstrahl des Interferometers wird auf einen Fundusort gerichtet und hier der Abstand gemessen. Eine solche Einzelmessung reicht an sich nicht aus, um den als kumulative Änderung definierten pulsatischen okulären Blutfluß zu bestimmen. Es wurde jedoch gezeigt, daß es eine starke Assoziation zwischen der FPA und dem tonometrisch gemessenen POBF in der Makula gibt [Schmetterer 98]. POBF und FPA werden im wesentlichen durch die Durchblutung des Choroid beeinflusst. Beide erfassen nur den pulsatischen Anteil an der Durchblutung, der nach unterschiedlichen Einschätzungen zwischen 50% [Krakau 95] und 80% [Langham 89] liegt.

Einsatzgebiet: Integrale Messung des pulsatischen Anteils der choroidalen Durchblutung.

2.2.3 Untersuchung der visuellen Wahrnehmung

Methoden zur Untersuchung der visuellen Wahrnehmung dienen der Diagnostik funktioneller Schädigungen entlang der Sehbahn. Die Methoden lassen sich grundsätzlich in zwei Klassen unterteilen: Psychophysische und objektive Methoden.

Psychophysische Methoden

Zu den subjektiven Methoden gehört die Bestimmung des Gesichtsfeldes mit Hilfe der Perimetrie. Das Gesichtsfeld ist die Summe aller Richtungen, aus denen vom fixierenden unbewegten Auge Lichtreize wahrgenommen werden. Eine perimetrische Untersuchung ist z.B. beim Glaukom zur Verlaufskontrolle indiziert, das klinisch durch das Auftreten von Gesichtsfeldausfällen (absolutes oder relatives Skotom: fehlende oder reduzierte Wahrnehmung) diagnostiziert wird. Darüber hinaus ist sie bei neuroophthalmologischen und neurologischen Fragestellungen interessant.

Um das Gesichtsfeld zu erfassen, werden dem fixierenden Auge des Patienten Lichtstimuli präsentiert, deren Wahrnehmung er durch die Betätigung eines Signalgebers anzeigt. Dabei wird in statische Schwellwert- und kinetische Perimetrie unterschieden:

- **Statische Perimetrie**

Bei der statische Perimetrie werden computergesteuert an vorgegebenen Gesichtsfeldorten automatisch durch Veränderung der Helligkeit (Leuchtdichte) des Stimulus der Schwellwert bestimmt, bei dem der Patient zwischen Lichtreiz und Umfeldleuchtdichte unterscheiden kann. Die Stimulusgröße kann variiert werden.

- Bei der statische Perimetrie wird der Schwellwert, bei dem der Patient zwischen Lichtreiz und Umfeldleuchtdichte unterscheiden kann computergesteuert an vorgegebenen Gesichtsfeldorten automatisch durch Veränderung der Helligkeit (Leuchtdichte) des Stimulus bestimmt. Die Stimulusgröße kann variiert werden.

- **Kinetische Perimetrie**

Bei der kinetischen Perimetrie werden bewegte Lichtreize definierter Größe (Marke V bis 0), Intensität (4 bis 1) und Transmission (e bis a) dargeboten; die Lichtmarke wird meridional von peripher in Richtung Zentrum mit gleichmäßiger Geschwindigkeit (ca. $2^\circ / s$) in Abständen von 15° bis 30° geführt; signalisiert der Patient die Stimuluswahrnehmung, markiert der Untersucher die Position der Lichtmarke auf dem Dokumentationsblatt. Hier können dann die Verbindungslinien aller Markierungspunkte eines definierten Stimulus, an denen dieser erstmals erkannt wurde – sogenannte Isopteren – eingetragen werden.

Bei der Perimetrie signalisiert der Patient durch eine Reaktion aktiv, dass er einen Lichtstimulus wahrgenommen hat. Es wird also nicht nur die Funktion der Retina, sondern auch die Reizweiterleitung und -Verarbeitung im Gehirn untersucht.

Zur Generierung der Prüfreize kommen verschiedene Systeme zum Einsatz, welche Projektionsverfahren, Leuchtdioden oder Lichtleiterkabel verwenden um die Lichtstimuli auf einer geeignete Projektionsfläche (z.B. eine Hohlkugel) dem Patienten darzubieten. Es werden darüber hinaus auch spezielle Bildschirme eingesetzt. Das Fixationsverhalten des Patienten wird in der Regel mit einer Kamera sichtbar gemacht, so dass der Untersucher gegebenenfalls eine Messung verwerfen oder wiederholen kann. Experimentell kommt zur Präsentation der Prüfreize das SLO zum Einsatz. Das hat den wesentlichen Vorteil, dass zu jedem Zeitpunkt einer Untersuchung ein Bild der Retina vorhanden ist, mit dem die Position des stimulierten Areals auf der Netzhaut genau bestimmt werden kann. Ein neues Verfahren zur automatischen Erfassung von Augenbewegungen und zur Durchführung der Perimetrie mit dem SLO wird in Kapitel 7 vorgestellt.

Einsatzgebiet: Ortskorrelierte Erfassung der visuellen Wahrnehmung, Glaukom-Diagnostik

Objektive Methoden

Zu den objektiven Methoden zur Untersuchung der visuellen Wahrnehmung zählen elektrophysiologische Verfahren, mit denen die Funktion der unterschiedlichen Abschnitte der Sehbahn von den Rezeptorzellen bis zu den visuellen Arealen des Gehirns (visueller Kortex) getestet werden können. Dazu gehören die Elektroretinographie (ERG) zur Untersuchung der Netzhaut und die visuell evozierten Potentiale (VEP), die an der Sehrinde abgeleitet werden und die Funktion der gesamten Sehbahn widerspiegeln. Durch die Wahl geeigneter Lichtreize, den Adaptationszustand des Auges und die Analyse verschiedener Signalkomponenten kann gezielt die Signalantwort bestimmter Zellen bestimmt werden. Beim ERG beispielsweise lässt sich die Funktion der Stäbchen und Bipolarzellen mit dem Blitz-ERG, die Funktion der Zapfen mit dem Flimmer-ERG und die Funktion der Ganglienzellen mit dem Muster-ERG untersuchen (s. Abb. 2.14 nächste Seite) [Bach 00].

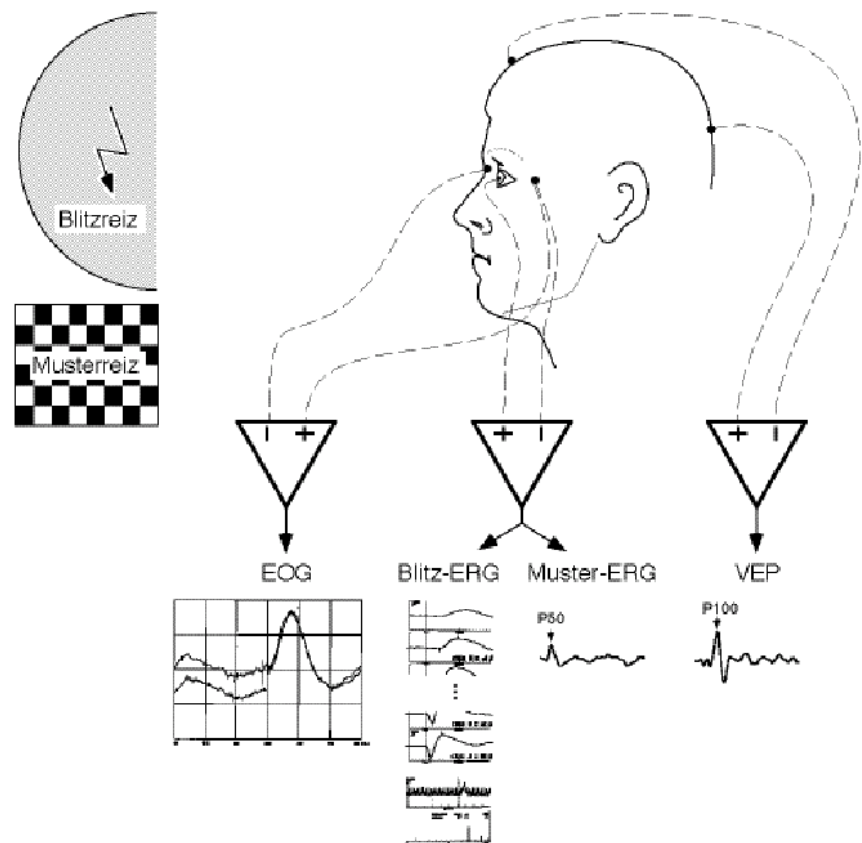


Abb. 2.14: Vereinfachtes Schema der Ableitung der Signale bei elektrophysiologischen Untersuchungen am Auge.

Historisch resultieren aus der Anwendung dieser Methoden lediglich globale Messungen, da in der Regel eine Elektrode zur Ableitung des Signals benutzt wird. Eine Ausnahme bildet das VEP, bei dem mehrere Elektroden verwendet werden. Eine zweidimensionale Verteilung von Reizantworten kann mit dem multi-fokalen ERG bestimmt werden [Sutter 92]. Bei diesem Verfahren besteht der Stimulus aus einer Anordnung von Hexagonen, die scharf auf die Retina abgebildet wird. Jedes Hexagon wechselt dabei während der Stimulationsphase entsprechend einer speziellen Folge (M-Sequenzen) zwischen Hell und Dunkel. Dabei entsteht am Auge ein Summensignal, aus dem die Antwort für ein Hexagon mit Hilfe der Kreuzkorrelation mit der entsprechenden M-Sequenz bestimmt werden kann. Um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern wird über eine Vielzahl von Sequenzdurchläufen gemittelt. Abbildung 2.15 zeigt schematisch die Anordnung des Stimulationsmusters und die abgeleiteten Signalantworten (s. Abb. 2.15 nächste Seite) [Marmor 03].

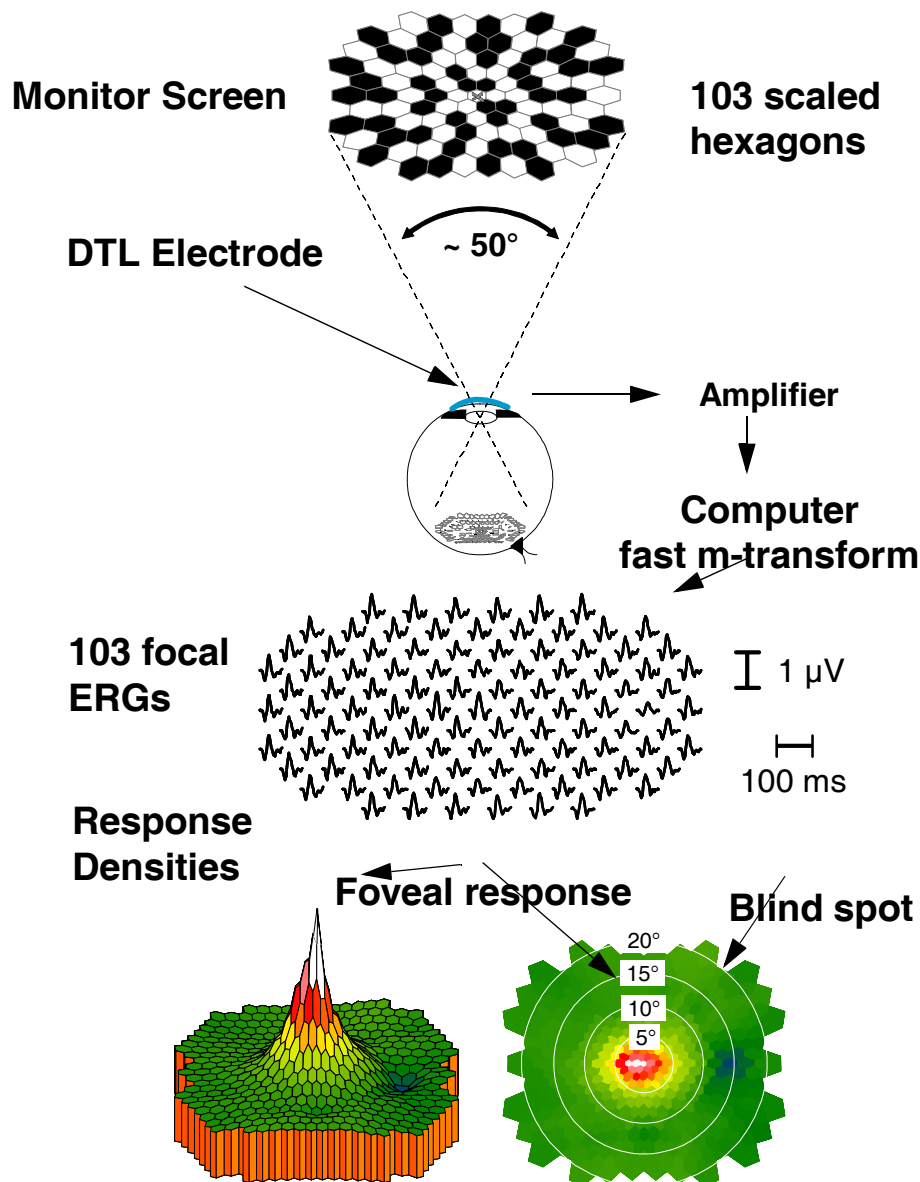


Abb. 2.15: Schematische Darstellung des multi-fokalen ERGs.

Einsatzgebiet: Ortsaufgelöste Messung der Funktion der retinalen Sehzellen.

2.3 Zusammenfassung und Diskussion

In diesem Kapitel wurde kurz die Anatomie des menschlichen Auges dargestellt und ein Überblick über die zahlreichen Methoden zur Untersuchung und Darstellung des hinteren Augenabschnitts gegeben. Bedingt durch das jeweilige physikalische Messprinzip beschreiben die primär gewonnenen Daten spezifische Eigenschaften unterschiedlicher Gewebeareale. Auf diese Weise tragen die Mess- und

Abbildungsmethoden facettenhaft zur Diagnosestellung von Erkrankungen des Augenhintergrunds bei. In der klinischen Routine werden daher in der Regel mehrere dieser Untersuchungsmethoden eingesetzt, um auf der Basis eines umfassendes Bildes vom Zustand des Patienten eine bestmögliche Diagnose stellen zu können.

Bei der Verknüpfung dieser Informationsfülle ist der Mediziner jedoch weitgehend auf seine Erfahrung und seinen geschulten Blick für morphologische und physiologische Zusammenhänge angewiesen. Die Zusammenführung und Auswertung komplementärer Daten unterschiedlicher Aufnahmemodalitäten wird technisch von Seiten der Gerätehersteller nur wenig unterstützt. So sind viele Systeme nach außen weitgehend abgeschlossen, wodurch ein Datenaustausch mit anderen Systemen erschwert oder gar verhindert wird. Darüber hinaus finden häufig proprietäre Datenformate Verwendung. Eine Öffnung der Systeme mit einer freien Zugänglichkeit der Daten und aller wichtigen Aufnahmeparameter scheint häufig nicht angestrebt zu sein. In seltensten Fällen ist die Ausgabe der Rohdaten möglich. In diesem Zusammenhang ist die Einführung standardisierter Datenformate (z.B. DICOM [DICOM 01]) ein wichtiger Schritt hin zu systemübergreifenden Lösungen.

Die Integration der Informationen in ein leicht handhabbares System und die Unterstützung einer den jeweiligen medizinischen Anforderungen angepassten Visualisierung trägt das Potential für eine deutliche Erleichterung der diagnostischen Arbeit. Darüber hinaus ermöglicht eine Zusammenführung morphologischer und funktionaler Daten die Darstellung und quantitative Beurteilung von Abhängigkeiten unterschiedlicher Messparameter und der ihnen zu Grunde liegenden physiologischen Zusammenhänge. Damit können neue Möglichkeiten der Diagnostik erschlossen und neue Einsichten in die Pathophysiologie von Augenerkrankungen gewonnen werden.

Die in diesem Kapitel vorgestellten Aufnahmemodalitäten erfassen ganz unterschiedliche Parameter, die der Beurteilung des Augenhintergrunds dienen. Bezogen auf die Unterstützung der Diagnostik von Augenerkrankungen sollte ein Verfahren zur Datenintegration folgenden Eigenschaften der primären (Bild-)Daten Rechnung tragen:

- Unterschiedliche Aufnahmemodalitäten erfassen mit unterschiedlichen Messprinzipien unterschiedliche Eigenschaften verschiedener Gewebe. Daher kann in aller Regel nicht eine (Bild-) Identität solcher Daten erwartet werden.
- Die Orientierung Auge zu Aufnahmesystem ändert sich bei jeder Untersuchung. Die relative Position kann in der Regel nicht explizit bestimmt werden und lässt sich nur eingeschränkt reproduzieren.

- Datensätze unterschiedlicher Modalitäten vom selben Objekt sind korreliert, korrespondierende Regionen müssen aber nicht im gleichen Grauwertintervall liegen.
- Die kleinste erfasste diskrete Volumeneinheit ist für jede Modalität verschieden. Daher gibt es keine identischen Volumeneinheiten.
- Der Überlappungsbereich zweier Aufnahmen der selben oder verschiedener Aufnahmemodalitäten kann sehr unterschiedlich sein.
- Der zeitliche Abstand zwischen zwei Aufnahmen kann stark variieren, von sehr kurzer Zeit bei angiographischen Bildsequenzen bis zu einigen Monaten oder Jahren bei Folgeuntersuchungen.
- Die sphärische Krümmung des Augenhintergrunds führt bei der optischen Abbildung zu nichtlinearen geometrischen Verzerrungen, die in der Regel mit zunehmendem Bildwinkel größer werden.

Darüber hinaus stand bei der Entwicklung des hier vorgestellten Ansatzes nicht allein die prinzipielle Realisierbarkeit im Vordergrund, sondern auch das Ziel der späteren klinischen Anwendung. Daraus ergeben sich für die Entwicklung zusätzliche Randbedingungen.

- Verwendung von Daten klinisch eingeführter Messmodalitäten:
Das für die klinische Diagnose erforderliche Bildmaterial soll auch die Grundlage für die angestrebte umfassende Darstellung des Fundus bilden. Eine zusätzliche Belastung für den Patienten durch eine weitere Untersuchung soll vermieden werden. Es sollen also die (primären) Daten der in der klinischen Routine verwandten Untersuchungssysteme verwendet werden.
- Ortsinvarianz der morphometrischen und funktionalen Analyse:
Es muß sichergestellt werden, daß Messgrößen unabhängig von ihrer Lokalisation am Fundus exakt bestimmt werden können. Hierbei ist besonders die sphärische Form des Augenhintergrundes und die dadurch bedingten geometrischen Verzerrungen in planaren Abbildungen zu berücksichtigen.
- Einfache Handhabung:
Die Handhabung der Daten muss so einfach und intuitiv wie möglich gestaltet werden. Der Aufwand für die Vorbereitung der Daten muß möglichst gering sein.

- Anpassbare Visualisierung:

Die Visualisierung der Ergebnisse muss entsprechend den Anforderungen durch den Mediziner und der individuellen Fragestellung angepasst werden können.

Die oben gemachten Überlegungen zur Integration von multi-modalen Daten gelten selbstverständlich nicht allein für die Untersuchung des Augenhintergrunds; vielmehr berührt diese Fragestellung ein ganz allgemeines Interesse, dem insbesondere in der Medizin eine große Bedeutung zukommt. Beispielsweise finden Verfahren zur Integration von CT- und MR-Daten Anwendung in der Planung und intraoperativen Navigation bei neurochirurgischen Eingriffen [Schiers 89, Krybus 91].

Ansätze zur Registrierung und Fusion multi-modaler Daten

In der Literatur findet sich eine Vielzahl verschiedener Ansätze zur Registrierung und Fusion von multi-modalen Datensätzen [Brown 92, Maintz 98, Lester 99]. Eine Klassifizierung der Methoden wurde von van den Elsen vorgeschlagen [Elsen 93]. Neben der Dimensionalität der Daten sind insbesondere die verwendete Koordinatentransformation (starr, affin, projektiv, frei) sowie die Art der für die Registrierung benutzten Informationen wichtige Kriterien bei der Einteilung der Methoden. Bezüglich der für die Registrierung benutzten Marker wurde folgende Einteilung vorgeschlagen [Maintz 98]:

a) Extrinsisch

I. Invasiv

- Stereotaktischer Rahmen
- Bezugsmarken, z.B. Schrauben-Marker

II. Nicht-invasiv

- Rahmen, Zahnadapter, etc
- Bezugsmarken

b) Intrinsisch

I. Marken-basiert

- Anatomisch
- Geometrisch

II. Segmentierungs-basiert

- Starres Modell
- Deformierbares Modell

III. Voxel-basiert

- Vector/Skalar reduziert
- Verwendung des gesamten Bildinhalts

c) Nicht bildbasiert, z.B. kalibrierte Koordinatensysteme

Die Verwendung extrinsischer Marker ist durch die Maßgabe der Nutzung klinisch verfügbarer Aufnahmemodalitäten praktisch ausgeschlossen, da solche Marker in diesem Umfeld keine Verwendung finden. Auch scheint es kaum vertretbar, bei einer Augenuntersuchung invasive Markierungsmethoden anzuwenden, da ein solches Verfahren der Regel in keiner Relation zur Schwere und Bedrohlichkeit der Erkrankung steht. Mit invasiven Markern kann üblicherweise auch nicht direkt die Position des Auges bestimmt werden, da der Marker nicht am Auge selbst sondern am Kopf (bzw. Schädel) befestigt wird¹. Man erhält so lediglich die Kopfposition. Da die Position vom Auge zum Kopf selbst unter Narkose nicht immer identisch ist, sind solche Kopfmarken nur bedingt von Nutzen. Das Gesagte gilt im Prinzip auch für die nicht-invasiven extrinsischen Marken.

Ansätze unter Verwendung intrinsischer, rein aus den Bildinhalten gewonnener Markerinformationen, lassen sich in marken-, segmentierungs- und bildpunktbasierte Methoden unterscheiden. Bei markenbasierten Ansätzen werden eindeutig identifizierbare und zuordbare anatomische oder geometrische Punkte ausgewählt und zur Bestimmung einer meist starren oder affinen Bildtransformation herangezogen. Die Extraktion der Marken ist technisch ein Segmentierungsschritt. Diese Bezeichnung wird allerdings im folgenden reserviert für die Segmentierung von Strukturen höherer Ordnung wie Kurven, Oberflächen oder Volumina [Maintz 98]. Bei segmentierungs-basierten Registrierungsverfahren werden anatomisch identische Strukturen extrahiert, die dann die Grundlage für die Bestimmung einer Bildtransformation bilden. Neben starren und affinen Modellen werden dabei auch deformierbare Modelle verwendet. Voxelbasierte Methoden arbeiten direkt auf den Bildpunktgrauwerten. Die zwei Hauptrichtungen sind zum einen die Reduktion des gesamten Bildinhalts auf einen Satz von Skalaren und Orientierungen und zum anderen die direkte Verwendung des gesamten Bildinhaltes. Die Verwendung von Momenten erster und höherer Ordnung ist ein Bei-

1. Eine Ausnahme bildet hier die Bestrahlungbehandlung von Tumoren, bei der zur Markierung der Position des Tumors gegebenenfalls metallische Plättchen auf die Sklera genäht werden.

spiel für einen Reduktionsansatz. Solche Ansätze haben in der Regel den Nachteil der geringen Genauigkeit bei der Registrierung von Bildern. Ein Beispiel für Ansätze unter Einbeziehung des gesamten Bildinhalts stellt die Anwendung differentieller Estimationsverfahren dar, deren Einsatz zur Registrierung von fluoreszenzangiographischer Bildsequenzen der Netzhaut beschrieben wurde [Toonen 92].

Intrinsische Marker lassen sich, wie das Beispiel Videofluoreszenz-Angiographie zeigt, prinzipiell auch bei (Bild-) Daten des Augenhintergrunds verwenden. Retinalen Gefäße und insbesondere deren Verzweigungspunkte stellen geeignete Objekte dar, die von Hand ausgewählt oder automatisch segmentiert und zur Deckung gebracht werden können. Dabei werden in der Regel starre oder affine Transformationen benutzt, um die Koordinaten der Marker ineinander zu überführen. Als Nachteil erweist sich bei diesen Verfahren, dass die verwendeten Koordinatentransformationen der sphärische Form des Augenhintergrunds keine Rechnung tragen. Streng genommen haben solche Verfahren nur eine Berechtigung bei der Bearbeitung kleiner Bildbereiche, bei denen der Ausschnitt des Augenhintergrunds als näherungsweise planar angesehen werden kann, oder bei Bildsequenzen, bei denen der selbe Fundusausschnitt über einen Zeitraum betrachtet wird. Darüber hinaus ergeben sich weitere Problematiken bei der Bearbeitung von Daten unterschiedlicher Aufnahmemodalitäten, bei denen anatomisch identische Bereiche unterschiedliche Bilddarstellungen erfahren.

Bei nicht-bildbasierten Ansätzen werden die Koordinatensysteme der Aufnahmemodalitäten zueinander in Bezug gebracht, beispielsweise durch eine Kalibrierung. Dies setzt normalerweise voraus, dass die Aufnahmesysteme in die selbe Aufnahme-position bezüglich des betrachteten Objektes gebracht werden, ohne daß das Objekt seine Position verändert. Bei der vorliegenden Aufgabenstellung kann dies nicht explizit erreicht werden, da in der klinische Routine ein solches Vorgehen nicht möglich ist.

Ansatz der Datenintegration unter Verwendung einer Objektrekonstruktion

Einen Lösungsansatz bildet die implizite Verwendung einer nicht-bildbasierten Methode durch dreidimensionale Rekonstruktionen des Augenhintergrunds aus den primären Daten jeder Aufnahmemodalität. Die jeweiligen Rekonstruktionen verwenden das selbe Koordinatensystem, so dass die geometrische Zuordnung automatisch gegeben ist. Im Idealfall einer fehlerfreien Rekonstruktion braucht kein *matching* der Daten durchgeführt zu werden. Darüber hinaus steht damit eine dreidimensionale Repräsentierung des Objektes zur Morphometrie zur Verfügung. Wie im folgenden Text noch auszuführen bleibt, kann also mit diesem Ansatz sowohl die Integration der multi-

modalen Daten als auch die geometrisch korrekte Vermessung morphologische Details erreicht werden.

Zu lösen ist das Problem der 3D-Rekonstruktion aus zweidimensionalen Abbildungen. Bei den projektiven Abbildungsverfahren geht im allgemeinen die Tiefeninformation verloren und kann auch nicht aus den Bilddaten zurückgewonnen werden. Im vorliegenden Fall kann die fehlende Information unter Ausnutzung der besonderen Eigenschaften des Auges einfach ersetzt werden. Im folgenden Kapitel 3 werden Ansätze zur Objektrekonstruktion aus planaren Abbildungen diskutiert und bewertet.

3 Verfahren zur 3D-Rekonstruktion

Im folgenden werden generelle Ansätze zur Objektrekonstruktion beschrieben und ihre Eignung für das vorliegende Problem bewertet. Entsprechend der besonderen Eigenschaften der im vorangehenden Kapitel dargestellten Messmodalitäten richtet sich dabei das Augenmerk auf die Darstellung von Verfahren zur Objektrekonstruktion aus projektiven Abbildungen. Eine vollständige Darstellung aller Rekonstruktionsmethoden ist nicht angestrebt.

3.1 Dreidimensionale Abbildungsverfahren

Abbildungsverfahren erzeugen Beschreibungen unserer dreidimensionalen Welt in der Form von Bildern. Trotz der hohen Informationsdichte bildlicher Darstellungen bleibt eine solche Beschreibung unvollständig, unter anderem, da in der Regel die Information über die räumliche Verteilung der abgebildeten Eigenschaft eines Objekts durch die Projektion des dreidimensionalen Objektraumes auf die zweidimensionale Bildebene verloren geht. Dem Objekt selbst, seiner Struktur, seinem inneren Aufbau und der Relation seiner Bestandteile zueinander gilt aber das eigentliche Interesse, insbesondere dann, wenn Abbildungen im Sinne einer Messtechnik quantitative Aussagen über Objekteigenschaften ermöglichen sollen. Den inneren Aufbau von Objekten in allen drei Dimensionen zu erfassen, ohne sie zu zerstören, ist dabei nicht zuletzt in der Medizin von größter Bedeutung.

In Abhängigkeit von der primären Abbildungsmethode sind die Möglichkeiten für die Rückgewinnung der Information über die dritte Dimension beschränkt. Eine vollständige Rekonstruktion allein auf Grundlage der Messdaten ist nur dann möglich, wenn bei der Aufnahme das abbildende Medium mit jedem Volumenelement des Objekts in Wechselwirkung tritt und wenn auf die räumliche Verteilung der detektierten Objekteigenschaft zurückgeschlossen werden kann. Ein Beispiel hierfür ist die vollständige Durchstrahlung eines Objektes mit Röntgenstrahlen als Grundlage für die Objektrekonstruktion in der Computer-Tomographie (CT) [Hsieh 03]. Die Rekonstruktion dreidimensionaler Objekte wird dabei durch das Zusammensetzen einzelner Schichten erreicht, die aus einer Vielzahl von Projektionen aus allen Richtungen gewonnen werden. Ein anderes Beispiel ist die Magnetresonanztomographie (MRT) [Conolly94].

Reflektionsbilder, bei denen Rückstreuung an Grenzflächen oder an Streukörpern für die Abbildung verantwortlich ist, lassen keine vollständige dreidimensionale Rekonstruktion zu. Es können nur Oberflächen undurchsichtiger Objektteile rekonstruiert werden. Eine Auflösung der Anordnung durchsichtiger Objekte ist unmöglich. Undurchsichtige Oberflächen verdecken zudem Teilvolumina, über die folglich keine Information erhalten werden können. Stehen jedoch *apriori* genug Informationen über das Objekt zur Verfügung, kann für einfache Anordnungen dennoch eine vollständige Rekonstruktion erreicht werden.

Die Rekonstruktion eines dreidimensionalen Objekts aus einer zweidimensionalen Projektion stellt ein unbestimmtes inverses Problem dar, dass im allgemeinen keine eindeutige, sondern unendlich viele Lösungen hat. Um die Dreidimensionalität zurückzugewinnen sind zusätzliche Bedingungen notwendig, die die Lösungsvielfalt im Idealfall bis zur Eindeutigkeit einschränken. Dies kann beispielsweise durch die Verwendung von *apriori*-Wissen über das Objekt und seine Gestalt erreicht werden. Im Fall der Abbildung des Fundus ist dies leicht möglich, da das Auge eine nahezu ideale Kugelform besitzt und aus dünnen Gewebeschichten aufgebaut ist¹.

In der Literatur werden verschieden Ansätze zur Objektrekonstruktion aus Projektionen beschrieben. Im Folgenden werden die wichtigsten Methoden kurz skizziert und ihre Verwendbarkeit bei der vorliegenden Aufgabenstellung bewertet. Der Schwerpunkt bei der Darstellung liegt auf den Ansätzen zur Ableitung der Gestalt (engl. *shape*) eines Objekts aus einzelnen beziehungsweise mehreren (Reflektions-)Bildern. Im Weiteren wird dann der gewählte Ansatz zur Einbringung des *apriori*-Wissens durch Verwendung eines Objektmodells motiviert.

3.2 Verfahren zur 3D-Rekonstruktion aus Reflektionsbildern

Ansätze zur Rekonstruktion dreidimensionaler Objekte aus einem oder mehreren Reflektionsbildern versuchen, die Form der reflektierenden Oberflächen aus der Intensitätsverteilung im Bild zu erschließen [Jähne 91]. Dies ist ein „schlecht gestelltes“ (engl.: *ill-posed*) Problem, für das es bisher in der Bildverarbeitung nur ansatzweise

1. Eine spezielle Struktur stellt der Sehnervenkopf dar, an dem die Nervenfasern der Retina zusammengeführt werden und durch den die großen retinalen Blutgefäße ins Auge ein- und austreten. Veränderungen der dreidimensionalen Morphologie dieses Gewebes im Falle eines Glaukoms sind von größtem Interesse. Spezielle Ansätze zu seiner Vermessung sind bereits publiziert worden [Weinreb89, Burk 92, Dreher 91]. Sie sind nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Lösungen gibt. Diese Ansätze werden im Englischen allgemein als shape-from-X-Methoden bezeichnet, wobei das X für die verschiedenen Arten von „Wissen“ beziehungsweise Hinweisen (engl. *cues*) steht, die dem Bild entnommen werden können. Dazu zählen beispielsweise die Helligkeitsverteilung oder Bewegung. Tabelle 3.1 listet die wichtigsten Ansätze, wobei die in der Englischen Literatur gebräuchlichen Bezeichnungen verwendet werden:

Shape from	Anzahl Bilder	Typ	Ophthalmologische Anwendung
Stereo	2 und mehr	Aktiv	Papillenrekonstruktion
Motion	Bildsequenz	Aktiv/Passiv	
Focus/defocus	2 und mehr	Aktiv	Papillenrekonstruktion
Contour	1	Passiv	
Textur	1	Passiv	
Shading	1	Passiv	

Tabelle 3.1: Methoden zur Bestimmung von Objektformen aus Reflektionsbildern

Die auf Fokussereien basierende Scanning-Laser-Tomographie (Heidelberg Retinal Tomograph, Heidelberg Engineering) und die Auswertung von Stereoaufnahmen (Discam, Marcher Enterprises Ltd.) werden in der Ophthalmologie bereits eingesetzt. Beide Verfahren dienen der dreidimensionalen Vermessung des Nervenkopfes (Papille) zur Diagnose und Therapieverfolgung beim Glaukom [Algazi 85, Johnson 79].

Stereobilder (shape from stereo)

Die dreidimensionale Rekonstruktion aus Stereobildern soll im folgenden etwas ausführlicher behandelt werden, da sie bereits Anwendung in der Ophthalmologie gefunden hat.

Das räumliche Sehen beruht auf der Verarbeitung der Netzhautbilder beider Augen im Gehirn zu einem dreidimensionalen Eindruck, der es erlaubt, räumliche Beziehungen von Objekten zueinander und zur eigenen Person einzuschätzen. Dabei wird das Objekt unter zwei verschiedenen Blickwinkeln gesehen, so dass identische Objekte unterschiedliche Positionen in den beiden Netzhautbildern und relativ zum Hintergrund einnehmen. Das Gehirn interpretiert diese Bilder unter Einbeziehung von viel-

fältigem *a priori*-Wissen über das Objekt und erzeugt den dreidimensionalen räumlichen Eindruck.

Das gleiche Prinzip wird bei der Rekonstruktion aus Stereobildpaaren genutzt [Marr 79]. Die einfachste Anordnung für die Gewinnung von Stereobildern besteht aus zwei Kameras, deren optische Achsen parallel zueinander liegen und deren Bildebenen koplanar sind (Abb. 3.1).

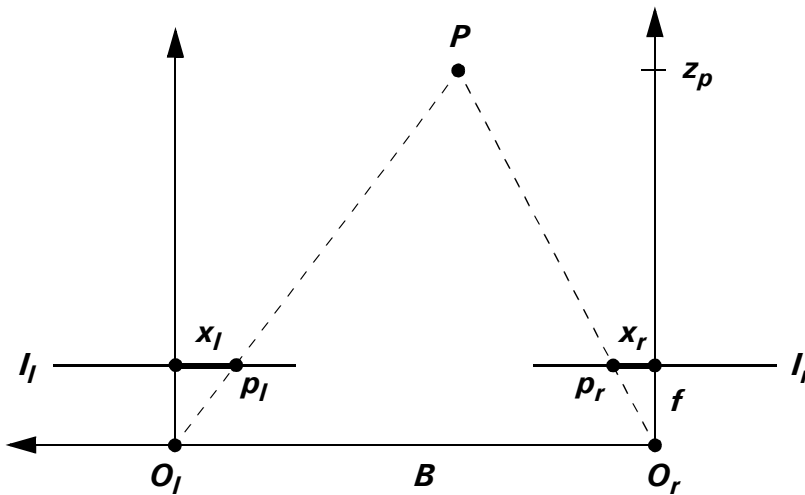


Abb. 3.1: Einfachste Anordnung für die Erzeugung von Stereobildern (Bildebene I , Projektionszentrum O , Raumpunkt P mit Abstand z_p , Bildpunkt p mit Position x , Stereobasis B , Brennweite f).

Aus der Abbildung 3.1 läßt sich einfach die Disparität d – der Abstand zwischen den korrespondierenden Punkten in den zwei Bildern – bestimmen:

$$d = x_r - x_l = \frac{Bf}{z_p} \quad (3.1)$$

Die Disparität ist also proportional zur stereoskopischen Basis B und umgekehrt proportional zur Entfernung z_p des Objektpunktes. Durch Triangulation kann die Position von Objekten im Raum aus den Bildpunkten bestimmt werden. Sie ergibt sich als Schnittpunkt von Strahlen, die vom entsprechenden Projektionszentrum aus durch die korrespondierenden Bildpunkte verlaufen (s. Abb. 3.1, gestrichelte Linien).

Zwei Probleme gilt es bei einem Stereosystem zu lösen: Zum einen muss das Korrespondenzproblem – die Zuordnung der Abbildungen eines identischen Punktes im Bildpaar – gelöst werden, zum andern muss die Rekonstruktion – die Rückgewinnung der Position des Punktes im dreidimensionalen Raum – durchgeführt werden.

Für die Bestimmung der Korrespondenzen werden im wesentlichen zwei Methoden angewandt: die korrelationsbasierte Suche nach übereinstimmenden Bildbereichen

und die Koregistrierung von Merkmalen (*features*), die auf einer abstrakten Ebene den Bildinhalt beschreiben. Bei der ersten Methode ergeben sich in der Regel dicht besetzte Disparitätsfelder [Waldowski 91, Marr 76], während bei der zweiten Methode häufig nur wenige features gefunden werden können, so dass das Disparitätsfeld dünn besetzt ist [Ayache 87].

Die Rekonstruktion ist nur bei der oben dargestellten Idealanordnung einfach. Bei realen Kameras und nicht paralleler Ausrichtung ist sie nicht-trivial; die beschriebenen Beziehungen zwischen der Disparität und dem Abstand eines Objekts gelten dann nicht mehr. Aus Gleichung 3.1 ergibt sich, dass der Abstand des Punktes entlang der z-Achse von der Brennweite, der Stereobasis und den Hauptpunkten abhängt. Dies sind Parameter des Stereosystems, die durch eine Kalibrierung gefunden werden müssen. Dazu gehört auch die Lage der beiden optischen Achsen zueinander. Die Parameter sind häufig nicht bekannt, so dass das Rekonstruktionsproblem zu einem Kalibrationsproblem wird.

Für die Rekonstruktion des Fundus in seiner dreidimensionalen Form sind Stereobildpaare – mit Ausnahme des Nervenkopfes – nur bedingt geeignet. Entweder muss eine spezielle Funduskamera verwendet werden, die es erlaubt, gleichzeitig zwei gegeneinander verschobene Bilder aufzuzeichnen, oder zwei Bilder müssen unter Einhaltung einer bestimmten Vorgehensweise nacheinander aufgenommen werden.

Für die vorliegende Aufgabenstellung mit der Bedingung, Bildmaterial klinisch eingesetzter ophthalmologischer Geräte zu verwenden, ist dieser Ansatz daher nicht praktikabel. Dafür sind folgende Punkte entscheidend.

- Kleine Stereobasis:

Die Funduskamera wird zur Aufnahme verschiedener Bildausschnitte um eine Pupillenachse geschwenkt, sie kann daher praktisch nicht aus zwei Blickwinkeln auf den selben Fundusausschnitt gerichtet werden.

- Kleine Disparitäten:

Bei genügender Überlappung sind die Disparitäten relativ klein, da auf Grund des kleinen Bildwinkels (50° Fundusphotographie) und der Form des Fundus das Objekt nur relativ wenig Tiefe besitzt. Das schränkt die Genauigkeit der Rekonstruktion ein. Eine Ausnahme bildet hier die Papille, die eine beträchtliche Tiefenausdehnung hat. Allerdings ist für sie das Korrespondenzproblem auf Grund der Bildstruktur schwierig zu lösen.

- Dünn besetzte Disparitätsfelder:

Aufgrund der Strukturen in Fundusbildern sind im Überlappungsbereich

meist nur sehr wenige *features* zu finden, so dass die Position nur weniger Punkte genau bestimmt werden kann.

- Mindestens zwei Bilder notwendig für die Rekonstruktion:
Für Einzelaufnahmen und deren geometrisch korrekte Vermessung kann dieses Verfahren nicht angewendet werden.

Insbesondere der Wunsch, auch Einzelbilder geometrisch korrekt behandeln zu können, ließ diese Verfahren nicht in Betracht kommen.

Bewegungsanalyse (shape from motion)

Die Analyse von Bewegungen in Bildsequenzen erlaubt ebenfalls Rückschlüsse auf die Lage von Objekten im Raum. Dieses Rekonstruktionsverfahren zeigt viele Parallelen zur Stereobildrekonstruktion; auch hier sind die Hauptprobleme das Auffinden der Korrespondenzen und die eigentliche Rekonstruktion.

Im Falle von Bildsequenzen gestaltet sich das Finden korrespondierender Punkte oder *features* häufig einfacher, da die Bilder in relativ kurzen Zeitabständen aufgenommen werden (zum Beispiel 25 Bilder/sec. entsprechend der Videonorm CCIR), so dass auch Bewegungen mit entsprechend niedriger Geschwindigkeit spatial relativ eng abgetastet werden. Dies gilt beispielsweise auch für mit dem SLO aufgenommene Videofluoreszenz-Angiogramme. Trackingverfahren erlauben es zudem, auf Grund erkannter Bewegungen in zeitlich zurückliegenden Bildern die Verschiebung in den folgenden Bildern abzuschätzen.

Die Rekonstruktion ist dagegen schwieriger durchzuführen. Einerseits sind die Disparitäten geringer, andererseits ist die Stereobasis klein. Daher ist die erzielbare Genauigkeit gering und es besteht eine Anfälligkeit für Rauschen. Für Aufnahmen des Fundus kommt noch hinzu, daß die Bewegungen des Augenhintergrunds durch Rotation um die Querachsen als mehr oder weniger ebene Bewegung im projizierten Bild erscheint, wodurch die Unterschiede in den Disparitäten gering ausfallen und die Rekonstruktion ungenau wird. Im klinischen Routinebetrieb werden solche Bildsequenzen nur sehr selten erzeugt, so dass auch dieses Verfahren für die vorliegende Aufgabenstellung ausscheidet.

Fokusserien (*shape from focus*)

Aus einer Fokussérie, bei der die Fokalebene entlang der optischen Achse von Bild zu Bild verschoben wird, kann Information über die räumliche Struktur in der Form einer Tiefenkarte, die zu jedem Bildpunktkoordinatenpaar den Abstand zu einer Referenzebene angibt, gewonnen werden. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Punktantwort einer Projektion auf Grund des Intensitätsabfalls außerhalb der Fokalebene mit z^2 ein scharfes Maximum besitzt.

In der Ophthalmologie hat dieses Verfahren seinen Einzug durch die Entwicklung der konfokalen Laser-Scanning-Ophthalmoskope (Heidelberg Retinal Tomograph, HRT, Heidelberg Engineering) gehalten. Auch bei diesen Systemen ist das Ziel die Vermessung der Papille. Durch den konfokalen optischen Aufbau wird der Einfluß defokussierter Ebenen weitgehend unterdrückt, so dass der Signal-zu-Rausch-Abstand deutlich verbessert wird.

Dieses Verfahren wird zur Rekonstruktion und Vermessung der Papille eingesetzt. Die sphärische Form des Augenhintergrundes kann jedoch nicht rekonstruiert werden.

Konturanalyse (*shape from contour*)

Der Mensch ist in der Lage, aus bloßen Umrisszeichnungen beziehungsweise dem Verlauf von Kanten die dreidimensionale Form von Gegenständen zu erschließen. Entsprechend wird bei Verfahren diese Kategorie der Verlauf von Objektkonturen und ihre Verzerrung bei projektiver Abbildung analysiert. Das setzt voraus, dass der Konturverlauf *apriori* bekannt ist.

Bei Fundusbildern sind diese Bedingungen nicht erfüllt. Der Verlauf von Gefäßen ist individuell verschieden und nicht *apriori* bekannt. Damit kommen diese Verfahren für die Aufgabenstellung nicht in betracht.

Texturanalyse (*shape from texture*)

Die Auswertung der Texturierung von Bildbereichen ermöglicht ebenfalls die Rückgewinnung von Informationen über die Lage von Objekten im Raum. Die Richtung und Größe einer Textur hängen von der Orientierung der Oberfläche ab, auf der sie sich befindet. Die lokale Orientierung einer Fläche kann aus den lokalen Verzerrungen der Textur bestimmt werden. Notwendige Voraussetzung für die Rekonstruktion ist aller-

dings genügend Wissen über das abgebildete Objekt, seine Texturierung und deren Verzerrungen bei der projektiven Abbildung.

Fundusaufnahmen zeigen keine für eine Rekonstruktion ausreichende Texturierung. Sichtbar sind in der Regel der Nervenkopf und die retinalen Gefäße, je nach Abbildungsmethode auch choroidale Gefäße und die Nervenfaserschicht. Lokal ist nur an wenigen Orten ausreichend Struktur vorhanden. Zudem ist die Morphologie individuell verschieden, wobei *apriori* keine Aussage über den wahren Verlauf der Merkmale getroffen werden kann. Damit steht nicht genug Wissen für eine dreidimensionale Rekonstruktion aus einer Texturanalyse zur Verfügung.

Analyse der Helligkeitsverteilung (shape from shading)

Diesen Verfahren liegt die Abhängigkeit der Helligkeit einer Oberfläche von ihrer Neigung zur Beleuchtungs- und Beobachtungsrichtung zu Grunde.

Bei Fundusaufnahmen und ihrer morphologischen Vermessung ist hauptsächlich der dreidimensionale Verlauf des Augenhintergrundes von Interesse, weniger die Erfassung von Einzelheiten der Retina wie beispielsweise der Gefäße. Der Augenhintergrund erscheint als gekrümmte Fläche, deren Orientierung sich lokal nur sehr langsam ändert. Damit kann nur wenig Information über den räumlichen Verlauf dieser Fläche gewonnen werden. Dazu kommt noch Beleuchtungsungleichmäßigkeiten, die durch die Kameraoptik und die Augenpupille verursacht werden. Somit sind auch diese Ansätze wenig geeignet, um eine dreidimensionale Rekonstruktion des Augenhintergrundes durchzuführen.

3.3 Diskussion

Die in diesem Kapitel beschriebenen Verfahren zur Objektrekonstruktion aus planaren Bilddaten sind unter den gegebenen Voraussetzungen für die Rekonstruktion des Augenhintergrundes nicht geeignet. Entscheidend ist hierbei der Wunsch, klinisch gewonnenes Datenmaterial zu nutzen und keine spezielle, den Patienten zusätzlich belastende Untersuchung zur Gewinnung der primären Daten durchzuführen.

Die Verwendung von Fokussereien und Stereobildpaaren stellen zur Zeit die einzigen Verfahren zur dreidimensionalen Rekonstruktion dar, die in der klinischen Ophthalmologie eingesetzt werden. Ihre Anwendung beschränkt sich auf die Darstellung

und Vermessung des Nervenkopfes, der verglichen mit anderen Bereichen des Fundus eine relativ hohe Tiefenausdehnung hat, was die Rekonstruktion erleichtert.

Eine Rekonstruktion des Fundus aus den (Bild-) Daten allein ist also nicht möglich. Es muss daher zusätzlich *apriori*-Wissen in den Rekonstruktionsprozess eingebracht werden, um die verlorengegangene Tiefeninformation zu ersetzen. Bei der vorliegenden Fragestellung ist dies relativ einfach möglich, da Größe und Form des normalsichtigen Auges beim Erwachsenen annähernd gleich sind und daher ein Modell für die Augenform aufgestellt werden kann. Ein solches Modell, das sowohl die Form des Auges als auch seine optischen Eigenschaften umfasst, wurde bereits in Kapitel 2 vorgestellt. Über die individuelle Form der Augäpfel eines Patienten sind in der Regel keine Daten bekannt, und es werden auch praktisch keine Daten dazu erhoben¹. Eine Ausnahme bildet hierbei die Bestimmung der Augenlänge prä-operativ² bei Patienten mit Linsentrübung (Katarakt, grauer Star) [Schelenz 89, Hitzenberger 93], um die Brechkraft der einzusetzenden Ersatzlinse möglichst genau zu bestimmen. Eine veränderte Augenlänge kann jedoch näherungsweise aus dem Grad einer beim Patienten vorliegenden Fehlsichtigkeit abgeleitet werden; in den häufigsten Fällen ist eine Fehlsichtigkeit durch eine geänderte Bulbuslänge bedingt, was dazu führt, dass die Retina vor oder hinter der Brennebene des nicht-akkommodierenden Auges liegt (Achsenametropie).

3.4 Ansatz zur Fundus-Rekonstruktion

Im folgenden wird daher die Verwendung eines schematischen Augenmodells als Grundlage für die Objektrekonstruktion vorgeschlagen. Die Form des Augenhintergrunds wird dabei als Sphäre modelliert. Bezogen auf die Dimensionen des Bulbus können Retina und Choroid als dünne Schichten auf dieser Sphäre angenommen werden (s. Abb. 2.1 und Abb. 2.3), deren Tiefenausdehnung im weiteren vernachlässigt wird. Mit diesen Voraussetzungen kann das Problem der Rekonstruktion des Fundus durch eine einfache Rückprojektion der planaren Bilddaten auf die sphärische Objektebene gelöst werden, wobei der dreidimensionale Verlauf des Augenhintergrunds allein aus geometrischen Betrachtungen erschlossen wird. Die Rückprojektion ergibt

-
1. Prinzipiell kann die Augenform aus MR-Datensätzen gewonnen werden, der Aufwand ist jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht angemessen.
 2. Eine genaue Messung der Augenlänge zur Bestimmung der Brechkraft der Ersatzlinse kann das Ergebnis des operativen Eingriffs in Bezug auf Erreichen einer Normalsichtigkeit deutlich verbessern [Drexler 98].

sich als Umkehrung der projektiven Abbildung, als dessen Ergebnis das primäre Bildmaterial entstanden ist. Durch Rekonstruktion mehrerer Modalitäten entsteht ein multidimensionaler Parameterraum, der als Basis die dreidimensional rekonstruierte Fläche des Augenhintergrunds hat. Dieser "sphärische" Parameterraum kann durch die Verwendung von Landkartenprojektionen zweidimensional visualisiert werden. Das skizzierte Vorgehen besitzt eine Reihe von Vorteilen:

- Das Verfahren ist prinzipiell nicht auf bestimmte primäre Daten bzw. Messmodalitäten beschränkt. Insbesondere können Bilder und Messdaten der zur Zeit klinisch eingesetzten Untersuchungssysteme verwendet werden.
- Die Transformationsparameter für die Rückprojektion können für die jeweilige Abbildungsmodalität mittels einer Kalibrierung bestimmt werden.
- Der Ansatz leistet implizit die Integration (Fusion) multi-modaler Daten für den Fall, dass die Rekonstruktion ideal erfolgt. Ein *feature matching* ist nicht notwendig.
- Individuelle Abweichungen von den Modellwerten sowie Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Abbildungsparameter können durch die Verwendung eines Fehlerterms im Modell aufgefangen werden.

Als Nachteil dieses Ansatzes erscheint vor allem die mangelnde Tiefenauflösung innerhalb der aus einer planaren Abbildung rekonstruierten Gewebeschicht. Insbesondere kann der Nervenkopf in seiner Tiefenausdehnung nicht dargestellt werden. Dies ist allerdings kein prinzipielles Problem da beispielsweise die Integration von OCT-Daten in das Modell eine Auflösung der Strukturen innerhalb einer Schicht erlauben würde. Voraussetzung ist hierbei eine Erweiterung des Augenmodells um die einzelnen Gewebeschichten des Augenhintergrunds (sub-retinale Strukturen, Pigmentepithelschicht, Choroid). In diesem Fall ist allerdings eine implizite Fusion unterschiedlicher Daten nicht mehr möglich, so dass die Korrespondenz von einzelnen Strukturen durch ein *feature matching* gefunden werden muss. Das bietet sich als zukünftige Erweiterung des hier vorgestellten Ansatzes an.

Bei der vorgestellten Fundusrekonstruktion aus planaren Bilddaten sind folgende Probleme zu lösen:

- Auffinden der zur bildgebenden Projektion inversen Transformation für die jeweilige Untersuchungsmodalität,
- Anordnung der rückprojizierten Bilder im sphärischen Koordinatensystem,

- Handhabung inter- und intra-individueller Unterschiede der Augenform,
- Morphometrie im sphärischen System und
- Visualisierung des Parameterraums.

Im folgenden Kapitel 4 wird ein Modell der Bildentstehung aufgestellt, das den Abbildungsprozess am Beispiel der Funduskamera beschreibt. Das Hauptaugenmerk liegt auf der Darstellung der geometrischen Verzerrungen, die durch die an der Abbildung beteiligten (optischen) Komponenten verursacht werden. Aufbauend auf der Analyse der Bildentstehung wird dann im darauf folgenden Kapitel 5 der Ansatz zur Rekonstruktion des Fundus durch Rückprojektion planarer Bilddaten unter Verwendung des Augenmodells im Detail beschrieben.

4 Modell der Bildentstehung

Grundlage für die Rekonstruktion des Augenhintergrunds aus planaren Abbildungen bildet eine Analyse des Abbildungsprozesses der Aufnahmemodalität. Exemplarisch wird im folgenden die Abbildung durch die Funduskamera untersucht. Dazu wird ein Modell der Bildentstehung aufgestellt. Eine vollständige Modellierung der Bildentstehung umfasst ein geometrisches Modell und ein Modell der Signalübertragung [Lenz 90]. Bei der vorliegenden Fragestellung steht die Zuordnung von Bildpunkten zu Fundusorten im Vordergrund, so dass die Modellbildung im Folgenden auf die geometrischen Abbildung beschränkt wird. Die Aspekte der Signalübertragung sind für eine Fehleranalyse relevant und spielen eine bedeutende Rolle bei Bildrestaurationsansätzen¹. Eine Bildrestauration ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit, daher wird die Signalübertragung in der folgenden Darstellung nicht weiter betrachtet.

Das Ziel besteht darin, die verschiedenen Fehlerquellen, die zu geometrischen Verzerrungen führen, zu untersuchen und die entstehenden Verzerrungen mathematisch zu beschreiben. Daraus wird der Ansatz zur Rekonstruktion in Umkehrung des Abbildungsprozesses entwickelt.

4.1 Abbildungskette

An der Abbildung des Fundus sind die Optik der Kamera und die brechenden Medien des Auges gleichermaßen beteiligt. Für Fundusaufnahmen werden durch Eintropfen eines Mydriatikums² die Augenpupille erweitert und die Ziliarmuskeln, die die Form der Augenlinse kontrollieren, gelähmt. Die Optik des Auges wird dadurch quasi “auf Unendlich” eingestellt, so dass von Netzhautpunkten ausgehende Strahlen das Auge als parallele Bündel verlassen. Die brechenden Medien des Auges bilden in diesem Zustand ein afokales optisches System. Die Funduskamera selbst stellt ebenfalls ein afokales System dar, das diese parallelen Strahlenbündel auf den lichtempfindlichen Sensor fokussiert. Beide optischen Systeme bilden zusammen das fokale System, mit dem der Augenhintergrund scharf auf die Bildebene abgebildet wird.

-
1. Ein Ansatz zur Bildrestauration von digitalen Röntgenbildern findet sich bei Peters [Peters 99]. Dieser kann prinzipiell auf das vorliegende Bildmaterial übertragen werden.
 2. Allgemein ein Medikament zur Weitstellung der Pupille, z.B. Tropicamide oder Atropin.

Fehlerquellen für geometrische Verzerrungen stellen das Linsensystem der Kamera sowie die brechenden Medien des Auges dar. Darüber hinaus führt die Projektion des annähernd sphärisch gekrümmten Augenhintergrunds auf die Bildebene zu weiteren Verzerrungen [Doelemeyer 00]. Die bei einem untersuchten Auge individuell auftretenden geometrischen Bildverzerrungen können messtechnisch *in vivo* nicht erfaßt werden. Beispielsweise können keine Objekte am Augenhintergrund als Referenz herangezogen werden, da ihre Größe und Position individuell verschieden und nicht apriori bekannt ist. Auch ist eine Kalibrierung des Gesamtaufnahmesystems nicht möglich, da die Augenmedien nicht zugänglich sind¹.

Als Lösung dieser Problematik wird die Modellierung der Teilsysteme vorgeschlagen. Dazu werden die Abbildungskette in die Teilsysteme Kamera, Augenmedien und Augenhintergrund unterteilt und die Verzerrungen dieser Einzelsysteme untersucht. Die Verzerrungen der Funduskamera können durch eine einmalige Kalibrierung bestimmt werden. Für die Augenmedien muss dagegen auf die Daten des Modellauges zurückgegriffen werden. Die durch die Form des Augenhintergrunds hervorgerufenen geometrischen Fehler lassen sich durch einfache geometrische Betrachtungen bestimmen.

1. Die gesamte Brechkraft der Augenmedien kann jedoch mit Hilfe eines Autorefraktometers bestimmt werden. Dabei erhält man auch Informationen über die Hornhautkrümmung. Diese Untersuchung bildet die Grundlage für die Anpassung einer Korrekturlinse. Dieses Verfahren kann zu einer Verbesserung der Modellierung der geometrischen Verzerrungen herangezogen werden.

Die Abbildungskette kann bezüglich Verzeichnungen entsprechend der obigen Betrachtung durch die drei Komponenten Retina, Augenmedien und Kamera modelliert werden (Abb. 4.1):

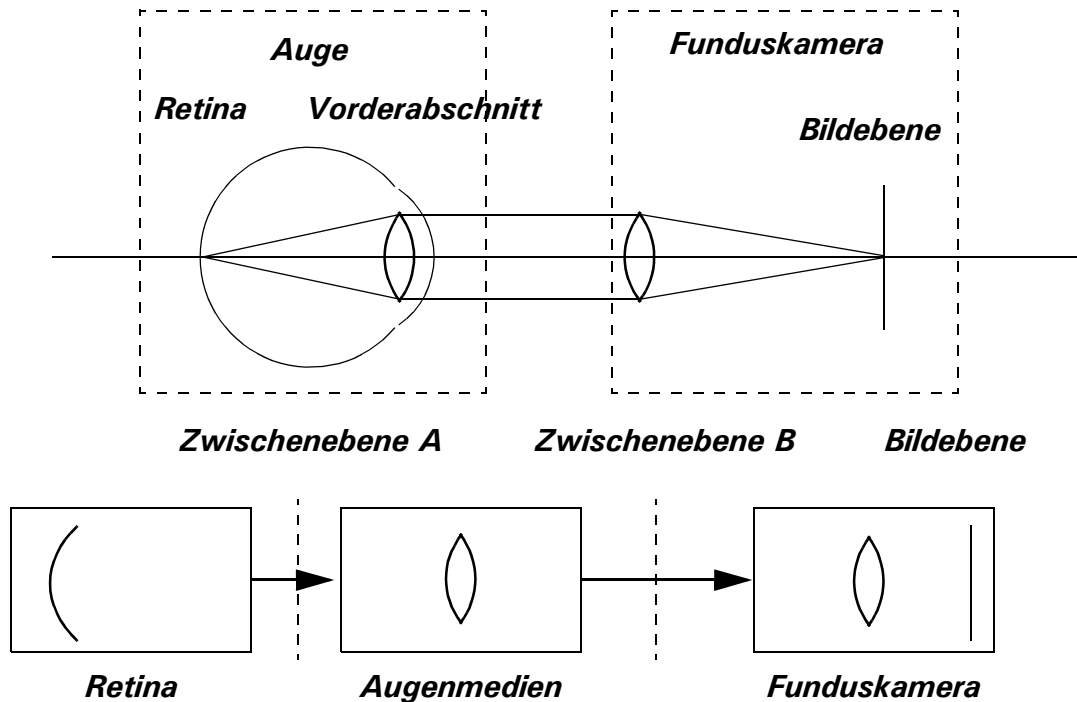


Abb. 4.1: Abbildungskette bei der Aufnahme des Augenhintergrunds mit einer Funduskamera

Durch Einfügen von virtuellen Zwischenbildebene kann eine Aufteilung in die Einzelsysteme vorgenommen werden. Die Abbildung des Augenhintergrunds auf die **Zwischenebene A** wird durch eine ideale Zentralprojektion (Lochkamera-Modell) mit dem Vergrößerungsfaktor 1 angenähert. Die Augenmedien-bedingten Verzerrungen werden durch eine Raytracing-Analyse bestimmt (Abbildung auf die **Zwischenebene B**). Modellhaft werden dabei die verschiedenen optischen Komponenten des Auges durch brechende Flächen mit einfachen Radien und Gläsern mit unterschiedlichen Brechungsindizes dargestellt. Als Kameramodell für die Funduskamera dient eine Zentralprojektion mit zusätzlicher radialer Linsenverzeichnung. Die durch die drei Komponenten hervorgerufenen Verzerrungen werden nun im einzelnen betrachtet und abgeschätzt.

4.2 Geometrische Abbildungsfehler bei der Bildgewinnung

4.2.1 Funduskamera

Der optische Aufbau der Funduskamera wurde bereits in Kapitel 2 beschrieben. Die Funduskamera kann durch das Kameramodell einer perspektivischen Zentralprojektion angenähert werden. Die Kameraparameter dieses linearen Modells beschreiben den Übergang von den dreidimensionalen Objektkoordinaten zu den zweidimensionalen Bildkoordinaten unter idealisierten Bedingungen und lassen sich in extrinsische und intrinsische Parameter unterscheiden. Die extrinsischen Parameter beschreiben den Übergang vom 3D-Welt- zum 3D-Kamerakoordinatensystem, während die intrinsischen Parameter die optischen, geometrischen und digitalen Eigenschaften der Kamera bezogen auf das Kamerakoordinatensystem erfassen und den Übergang von den 3D-Kamera- zu den 2D-Bildkoordinaten beschreiben. Im folgenden wird das Kameramodell kurz vorgestellt. Detailliertere Darstellungen finden sich in der Literatur [Föhr 90, Tsai 87, Lenz 88].

Im ersten Schritt wird die Abbildung eines Objektpunktes in Weltkoordinaten in das Kamerakoordinatensystem beschrieben. Die beiden Koordinatensysteme können durch Rotation und Verschiebung ineinander überführt werden.

$$X_k = R \cdot X_w + T, \quad (4.1)$$

mit den Kamerakoordinaten X_k und den Weltkoordinaten X_w

$$X_k = (x_k, y_k, z_k)^T, \quad X_w = (x_w, y_w, z_w)^T, \quad (4.2)$$

dem Verschiebungsvektor T

$$T = (t_x, t_y, t_z)^T, \quad (4.3)$$

und der Rotationsmatrix R

$$R = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix}. \quad (4.4)$$

Der Zusammenhang zwischen den Koeffizienten der Rotationsmatrix und den Rotationswinkeln θ, φ und ψ findet sich im Anhang A.1. Unter Verwendung von homogenen Koordinaten können Verschiebung und Rotation zu einer Transformationsmatrix zusammengefaßt werden:

$$M = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & t_x \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & t_y \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (4.5)$$

Die Matrix M beschreibt die extrinsischen Parameter des Kameramodells. Die intrinsischen Parameter setzen sich aus einer Skalierung der Bildkoordinaten in Abhängigkeit von der Bildweite b , dem Abstand zur Bildebene z_k und der Pixelskalierung s_x, s_y des Sensors sowie einer Verschiebung bezüglich des Hauptpunktes U_h, V_h in Bildkoordinaten zusammen. Die Transformation der Kamerakoordinaten zu den Bildkoordinaten ergibt sich dann zu (Darstellung in homogenen Koordinaten):

$$X_u = P \cdot X_k, \quad (4.6)$$

mit

$$X_u = (u, v, t), \quad (4.7)$$

und der Matrix der intrinsischen Parameter

$$P = \begin{pmatrix} s_x b & 0 & U_h & 0 \\ 0 & s_y b & V_h & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (4.8)$$

Die Bildkoordinaten U und V können aus X_u wie folgt berechnet werden:

$$U = \frac{u}{t}, \quad V = \frac{v}{t}. \quad (4.9)$$

Für eine reale Kamera ist die obige lineare Modellierung der perspektivischen Abbildung im Hinblick auf eine photogrammetrische Auswertung nicht hinreichend. Die

Linsenelemente der Kameraoptik verursachen in aller Regel zusätzliche nichtlineare Verzerrungen [Lenz 87], die in radialsymmetrische und Dezentrieranteile unterteilt werden können. Eine Verkipfung der Sensorebene gegenüber der optischen Achse des Kamerasystems führt zu solchen Dezentrieranteilen. Bei der Annahme kleiner Verkipfungen können diese Anteile jedoch vernachlässigt werden. Darüber hinaus wirken sich die besonderen Eigenschaften der Funduskamera sowie die Bedingungen bei der Aufnahme des Augenhintergrunds günstig auf diese Verzerrungsanteile aus. Insbesondere sorgt die Trennung von bildgebendem und beleuchtendem Strahlengang (s. Kapitel 2) und deren Anordnung dafür, dass sich bei der Aufnahme eines gut ausgeleuchteten Bildes die optischen Achsen der Kamera und des Auges näherungsweise im Hauptpunkt des optischen Systems des Auges schneiden. Im folgenden wurden daher im ersten Ansatz die nichtlinearen Verzerrungen durch Dezentrierung vernachlässigt.

Die durch radialsymmetrische Linsenverzeichnungen hervorgerufenen Bildverzerrungen können durch folgende Gleichungen beschrieben werden:

$$\bar{x}_d = \frac{U}{(1 + k_3 r^2)} \quad (4.10)$$

$$\bar{y}_d = \frac{V}{(1 + k_3 r^2)} \quad (4.11)$$

$$\begin{aligned} \text{mit den verzerrten Koordinaten} \quad \bar{x}_d &= x_d - u_0, \\ \bar{y}_d &= y_d - v_0, \end{aligned} \quad (4.12)$$

$$r = \sqrt{\bar{x}_d^2 + \bar{y}_d^2},$$

Darin sind u_0, v_0 den Koordinaten des Bildzentrums und U, V die unverzerrten Bildkoordinaten.

Zur Bestimmung der elf Parameter (Rotation, Verschiebung, Skalierung, Hauptpunktkoordinaten, Verzeichnung) des beschriebenen Kameramodells gibt es in der Literatur verschiedene Ansätze [Tsai 87, Lenz 88]. Allen gemeinsam ist die Auswertung von Punktkorrespondenzen zwischen Punkten auf einer zwei- oder dreidimensionalen Kalibrieranordnung und den Bildkoordinaten. Für das Kameramodell unter Einbeziehung der Linsenverzeichnung treten dabei nichtlineare Gleichungssysteme auf, die mit Hilfe von Verfahren zur nichtlinearen Optimierung numerisch gelöst werden können,

beispielsweise nach der Methode von Levenberg-Marquardt [Heikkilä 00]. Dieses Verfahren wurde im vorliegenden Fall benutzt.

Die Kalibrierung wurde für die Funduskamera FF450 (Zeiss) durchgeführt. Als Kalibrierkörper wurde eine einfache Anordnung bestehend aus zwei zu einem rechten Winkel zusammengeführten Platten verwendet, auf die ein Punktraster mit bekanntem Abstand aufgebracht wurde. Das Punktraster hat gegenüber einem Linienraster den Vorteil, dass sich die Objektpunkte mit bekannter Lage als Schwerpunkte der Kreisscheiben einfach, robust und subpixel-genau bestimmen lassen [Heikkilä 00]. Die Größe des Kalibrierkörpers wurde so gewählt, dass er in relativ großer Entfernung („quasi unendlich“) angeordnet werden konnte und das Punktraster immer noch den Bildbereich vollständig ausfüllt, um eine gute Näherung des Verzeichnungskoeffizienten zu ermöglichen.

Abbildung 4.2 zeigt ein mit einer Funduskamera (Zeiss F450) aufgenommenes Bild des Kalibrierkörpers.

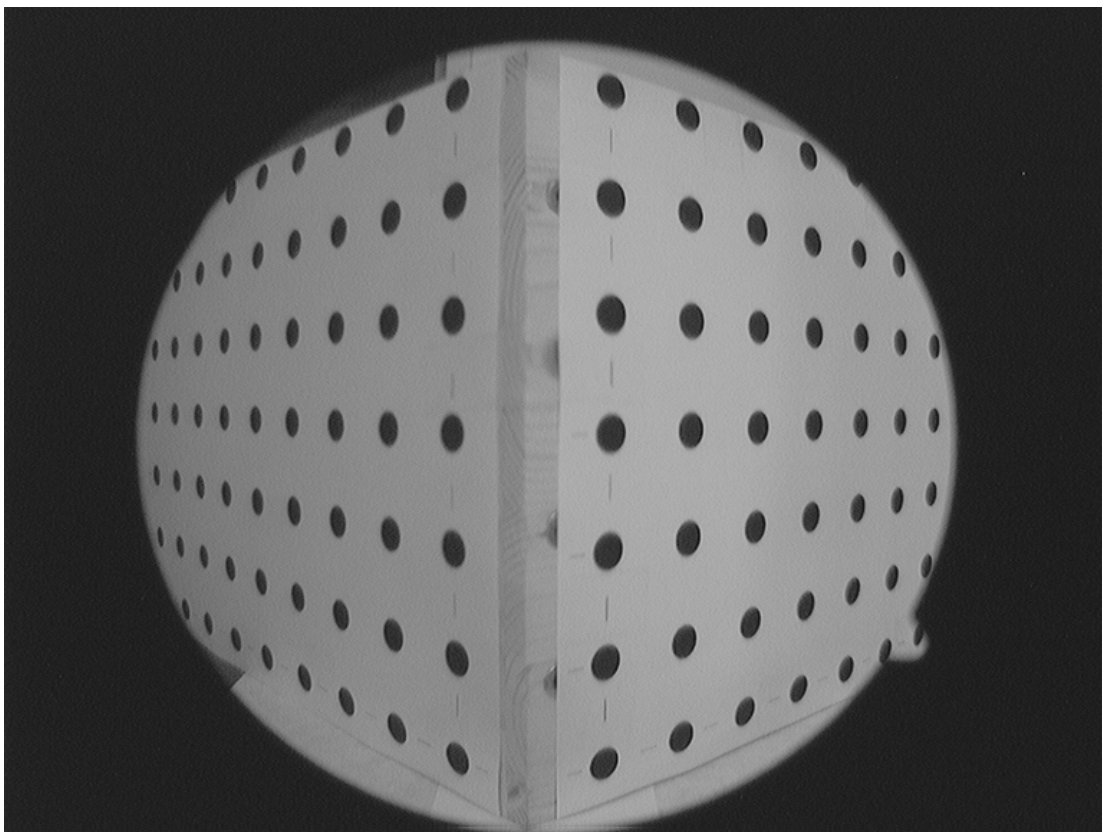


Abb. 4.2: Aufnahme des für die Bestimmung der Kameraparameter verwendeten Kalibrierkörpers.

Daraus ergibt sich die relative Verzeichnung in Abhängigkeit vom Kamerawinkel zur optischen Achse (Abbildung 4.3).

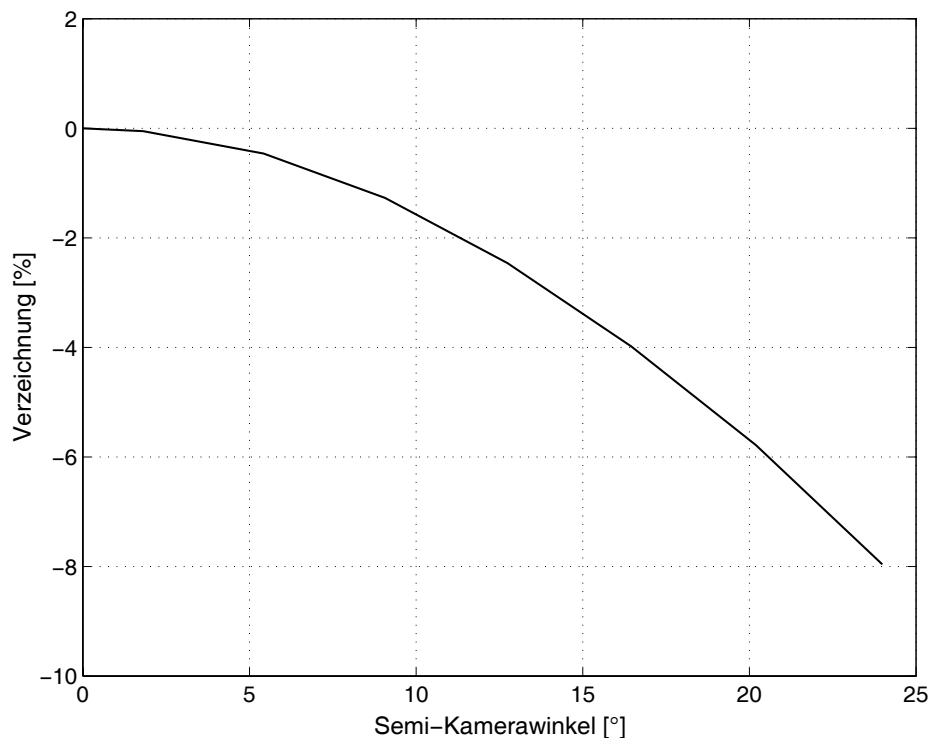


Abb. 4.3: Verzeichnung der Funduskamera Zeiss FF450 bei der Einstellung 50 Grad bezogen auf die optische Achse

4.2.2 Optisch brechende Medien des vorderen Augenabschnitts

Verzerrungen, die bei der Abbildung durch die Augenmedien entstehen, sind auf Grund der eingeschränkten Zugänglichkeit des Auges nicht ohne weiteres zu bestimmen. Um dennoch näherungsweise eine Aussage machen zu können, wurde ein optisches Modell auf der Grundlage eines Schematischen Auges [Emsley 52] aufgestellt (siehe auch Kapitel 2). Das erweiterte Modell besteht aus brechenden Oberflächen verschiedener Radien und dazwischen liegenden optischen Medien mit unterschiedlichen Brechungsindizes. Die Vorderseite der Kornea bildet die erste brechende Fläche. Die Kornea bekommt in guter Übereinstimmung mit den physiologischen Gegebenheiten den Brechungsindex von Glas zugewiesen. Die Rückseite der Kornea bildet den Übergang zum Kammerwasser, das den Brechungsindex von Wasser zugewiesen bekommt. Darauf folgt die Augenlinse mit zwei unterschiedlichen Radien für die Vorder- und Rückseite. Es wurden die Radien für die Linse des nicht akkomodierten Auges angenommen. Der dann folgende Glaskörper wird durch Wasser nachgebildet. Die Retina wurde als ebene Fläche angenommen, um den Einfluß der Krümmung des Augenhin-

tergrunds bei der Bestimmung der Verzeichnung der optisch brechenden Medien des Auges zu unterdrücken. Abbildung 4.4 zeigt das verwendete Modell.

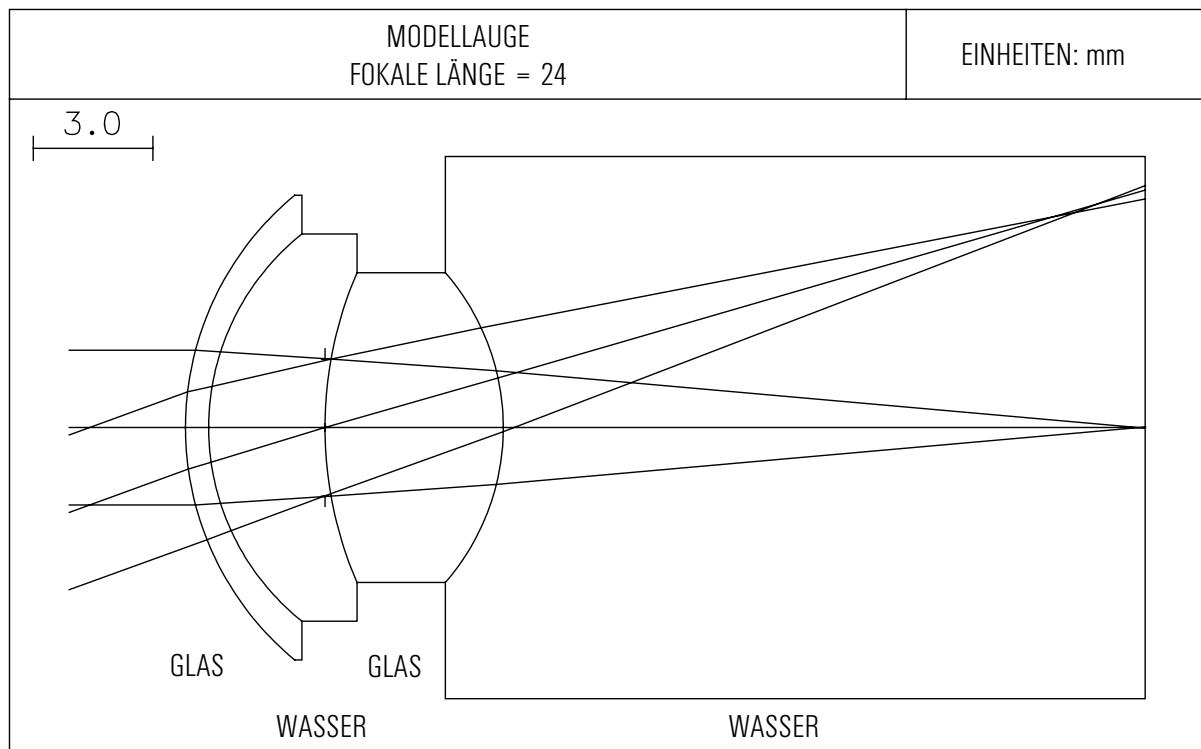


Abb. 4.4: Optisches Modell des Auges basierend auf geometrischen Daten des Schematischen Auges

Die optischen Eigenschaften sowie geometrische Verzerrungen bei der Abbildung können in diesem Modell mit Hilfe des Raytracing-Verfahrens analysiert werden. Für die Analyse wurde eine Software zum Design optischer Systeme verwendet (OSLO Light, Sinclair Optics Inc., New York). Die Abbildung 4.5 auf der nächsten Seite zeigt das Ergebnis dieser Analyse.

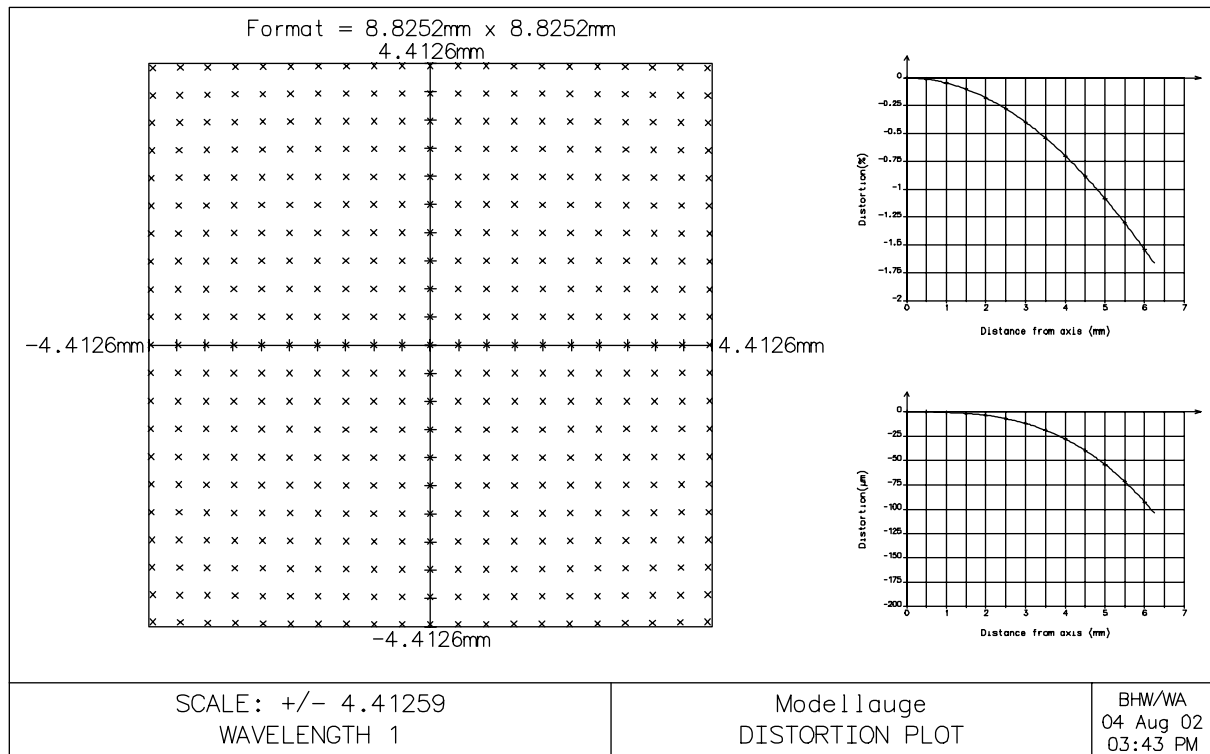


Abb. 4.5: Durch die Augenmedien bedingte Verzeichnungen

Die Verzeichnungen liegen im relevanten abgebildeten Bereich der Retina unter 2% und können daher im ersten Ansatz vernachlässigt werden. Fehlsichtigkeiten des Patienten werden als nicht linsenbedingt angenommen. Sie finden daher an dieser Stelle keine Berücksichtigung, sondern werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

4.2.3 Abbildung des sphärischen Augenhintergrunds

Die Verzerrungen, die durch die Abbildung des annähernd sphärisch gekrümmten Augenhintergrunds auf die planare Bildebene entstehen, können mit einem Lochkamera-modell mit dem Vergrößerungsfaktor 1 modelliert werden. Die Bildebene kann zur Vereinfachung der Darstellung ohne Änderung der Geometrie und der Abbildungsverhältnisse an der Stelle der Retina in der Brennebene der Augenlinse angeordnet werden. Abbildung 4.6 auf der nächsten Seite zeigt die geometrische Anordnung.

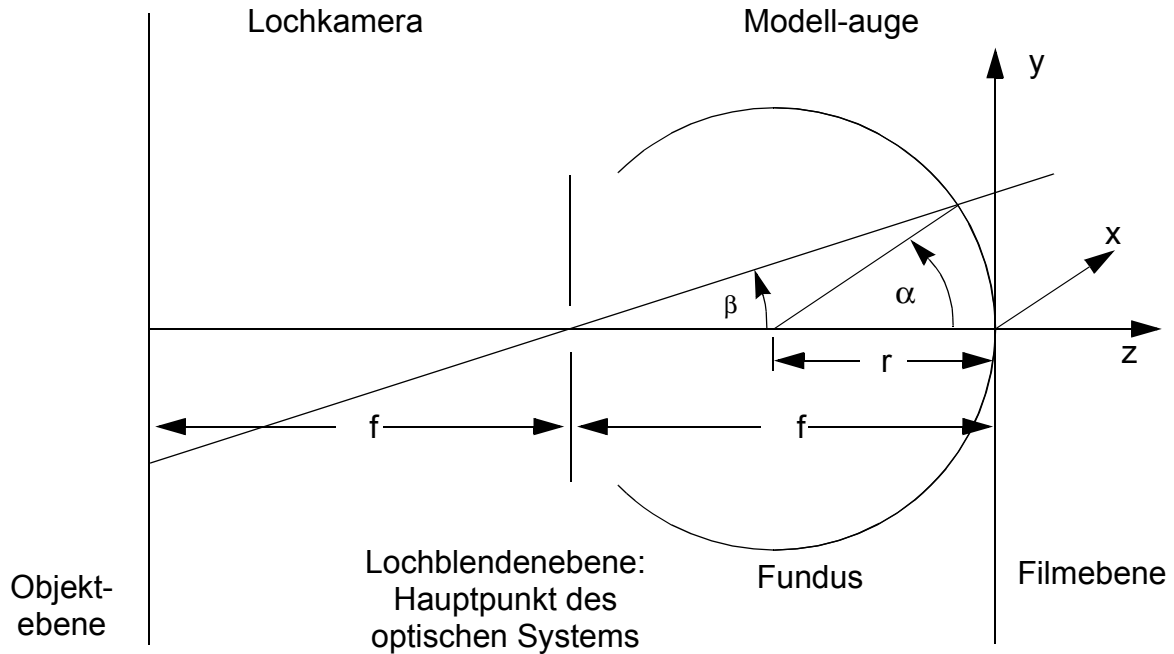


Abb. 4.6: Lochkameramodell zur Bestimmung der Verzerrungen bei Abbildung des sphärischen Augenhintergrunds auf eine Ebene.

Die Zentralprojektion kann durch eine Transformationsmatrix in homogenen Koordinaten dargestellt werden. Legt man die Projektionsebene (Filmebene) in die x - y -Ebene in den Ursprung des Koordinatensystems und das Projektionszentrum an die Position $(0, 0, -f)$, so ergibt sich die folgende Matrix:

$$P_z = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{f} & 1 \end{pmatrix} \quad (4.13)$$

Die bei dieser Abbildung entstehenden Verzerrungen wurden mit Hilfe geometrischer Betrachtungen untersucht [Doelemeyer 00]. Dabei werden folgende Definitionen für Strecken und Winkel benutzt:

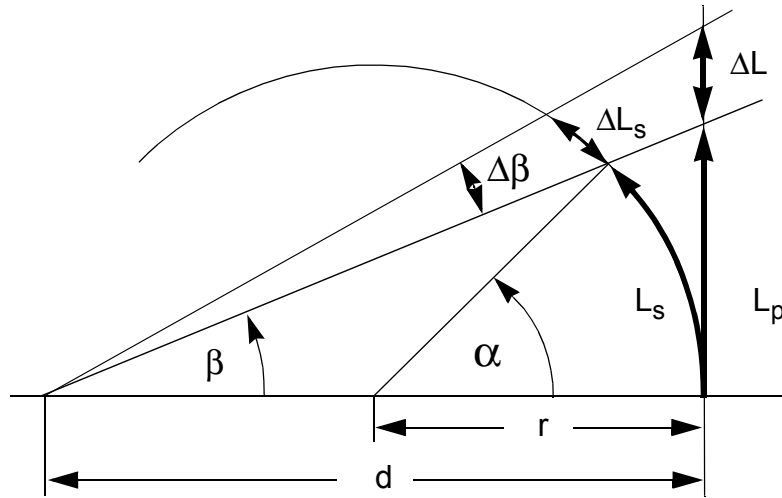


Abb. 4.7: Definition der Winkel und der Strecken auf der Sphäre und der Projektionsebene zur Abschätzung der Verzerrung in Abhängigkeit vom Kamerawinkel.

Die bei der projektiven Abbildung auftretenden Verzerrungen können durch einen “*excentricity error*” E_c und einen “*local excentricity error*” E_l beschrieben werden:

$$E_c[\%] = \frac{|L_p - L_s|}{L_p} \cdot 100 \quad (4.14)$$

$$E_l|_{\beta}[\%] = \frac{|\Delta L_p - \Delta L_s|}{\Delta L_p} \Big|_{\beta} \cdot 100 \quad (4.15)$$

E_c gibt dabei den Fehler bei der Messung eines Abstandes zum hinteren Augenpol an. E_l beschreibt den Fehler bei der Messung von Distanzen zwischen peripheren Punkten an einem bestimmten Kamerawinkel (β) zum hinteren Pol (im folgenden quantifiziert für einen inkrementellen Kamerawinkelabstand von 1°). Unter Verwendung der in Abbildung 4.7 gemachten Definitionen können die Polabstände L_s auf der Sphäre und L_p in der Bildebene in Abhängigkeit von der fokalen Länge d und dem Radius r des Augenmodells und dem Kerasemiwinkel β leicht bestimmt werden:

$$L_p = d \cdot \tan(\beta) \quad (4.16)$$

$$L_s = d \cdot \alpha, \alpha \text{ in rad} \quad (4.17)$$

$\tan(\beta)$ und α sind durch folgende Gleichungen bestimmt:

$$\tan(\beta) = \frac{r \cdot \sin(\alpha)}{d + r \cdot (\cos(\alpha) - 1)} \quad (4.18)$$

$$\alpha = \beta + \arcsin\left[\left(\frac{d}{r} - 1\right) \cdot \sin(\beta)\right] \quad (4.19)$$

Die folgende Tabelle 4.1 zeigt die Ergebnisse der Berechnung für Kamera-Semiwinkel von 5 - 25°.

Kamera-Semiwinkel [°]	eccentricity error E_1 [%]	local eccentricity error E_2 [%]
5	0.3	1.0
10	1.1	3.7
15	2.5	8.2
20	4.5	15.0
25	7.3	24.4

Tabelle 4.1: Verzerrungen bei der planaren Abbildung eines sphärischen Objekts durch Zentralprojektion

Bei einem Fundusbild mit üblichem Kamerawinkel von 50° treten also nicht zu vernachlässigende Verzerrungen auf, insbesondere wenn man kleine Distanzen am Bildrand betrachtet.

Einfluss der individuellen Augenform

Der Einfluss einer individuellen Fehlsichtigkeit kann durch eine Erweiterung der obigen Modellbetrachtung untersucht werden. Wie in Kapitel 2 beschrieben ist die Ursache für eine Fehlsichtigkeit (Ametropie) häufig eine Anomalie der Augenlänge; sehr viel seltener sind Veränderungen der Augenlinse oder der Kornea beteiligt. Im folgen-

den wird eine Fehlsichtigkeit daher vereinfachend als Achsenametropie, also als axiale Abstandsänderung zwischen Hauptpunkt des Auges und der Retina betrachtet.

Es wurden zwei unterschiedliche Modelle für eine Achsenametropie aufgestellt und der Einfluss auf die Bestimmung der Verzerrung untersucht. Im ersten Modell wird die Fehlsichtigkeit durch Verschiebung der Lochblende gegenüber dem Scheitelpunkt der Retina bei Beibehalten des retinalen Radius modelliert. Im zweiten Modell wird eine geänderte Augenlänge durch eine gleichförmige Verschiebung der Lochblende (des Hauptpunktes) sowie des Äquators und damit verbunden der Änderung der Krümmung der Retina in Form eines Ellipsoids nachgebildet. Die bei beiden Modellen auftretenden Verzerrungen wurden mit der für das emmetrope Auge bestimmten Verzerrung verglichen [Doelemeyer 00]. Abbildung 4.8 zeigt die beiden Ansätze zur Modellierung individueller Fehlsichtigkeit.

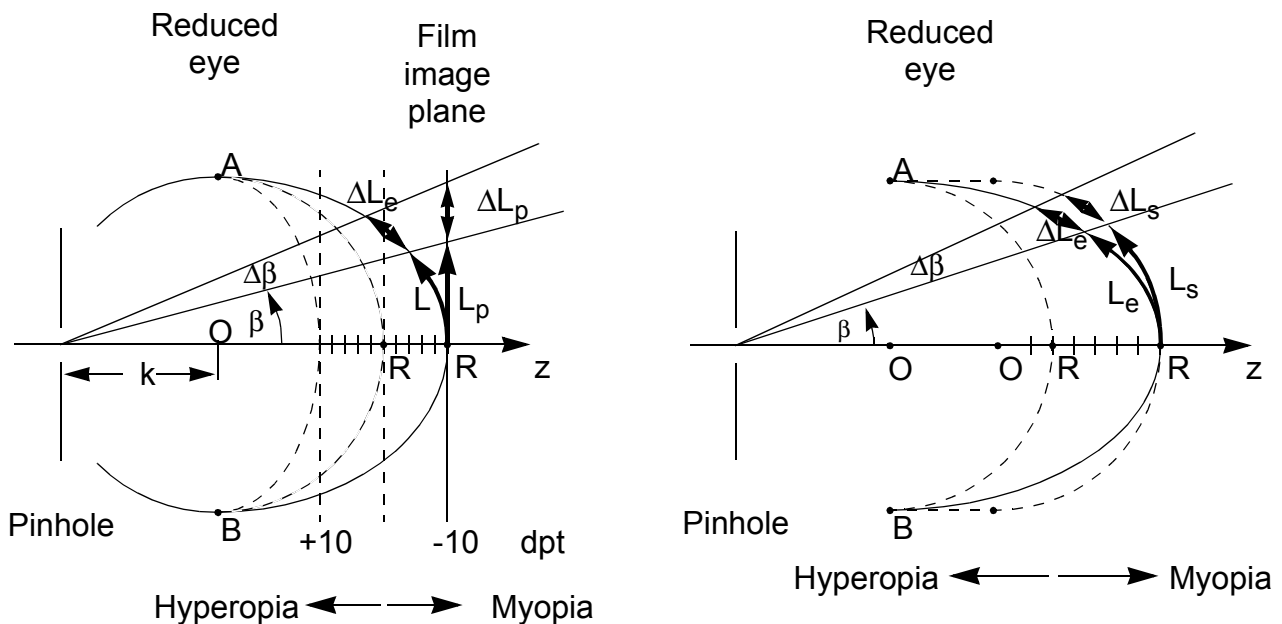


Abb. 4.8: Zwei Ansätze zur Modellierung individuell vorhandener Fehlsichtigkeit (Achsenametropie)

Die Modellrechnung zeigt, dass im Bereich von -5 bis +5 Dioptrien und bis zu einem Kamera-Semiwinkel von 25° der Unterschied zwischen dem sphärischen und dem physiologisch eher zutreffendem elliptischen Modell kleiner als 1% ist [Doelemeyer 00]. Die Verwendung des sphärischen Modells mit der Erweiterung um die Achsenametropie ist also für die Nachbildung der Fundusabbildung ausreichend.

Zusammenfassung

Im vorliegenden Kapitel wurden exemplarisch eine Funduskamera als Abbildungssystem des Augenhintergrunds untersucht und die verschiedenen optischen Komponenten betrachtet, die bei der Fundusphotographie an der Bildgebung beteiligt sind. Die Abbildungskette wurde dabei in die Teilbereiche Funduskamera, optisch brechende Medien des Auges und sphärischer Augenhintergrund unterteilt. Die Komponenten wurden modelliert und auf die von ihnen verursachten geometrischen Verzerrungen untersucht. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wird im Kapitel 5 der Ansatz zur Rekonstruktion des Augenhintergrunds durch Rückprojektion mit der Umkehrung des dargestellten Abbildungsvorgangs beschrieben.

5 Fundusrekonstruktion durch modellbasierte Rückprojektion

Ausgehend vom Modell der Bildentstehung wird im folgenden die Rekonstruktion des Augenhintergrundes durch Rückprojektion unter Verwendung des Augenmodells beschrieben. Exemplarisch wird ein Funduspanorama aus Bilddaten der in Kapitel 4 analysierten Funduskamera erstellt.

Im vorhergehenden Kapitel wurde die Abbildungskette unter dem Aspekt der geometrischen Verzerrungen untersucht. Kehrt man bei der Modellbetrachtung die Abbildungsrichtung um und verfolgt einen Strahl vom Bildpunkt (in Pixelkoordinaten) zurück zum Objektpunkt (Augenhintergrund in dreidimensionalen Weltkoordinaten), ergibt sich direkt der Ansatz für die Rückprojektion. Entsprechend der Unterteilung im Modell der Bildentstehung wird ein zweistufiges Verfahren benutzt. In der ersten Stufe erfolgt eine Bildtransformation vom Originalbild zu einem Zwischenbild, bei der die optisch-geometrischen Eigenschaften der Aufnahmemodalität (hier der Funduskamera) und des vorderen Abschnitts des Auges zusammengefasst und ausgeglichen werden. Dieses Zwischenbild wird dann auf das Modell des Augenhintergrundes rückprojiziert und in den durch die Ortskoordinaten, die Zeit und die unterschiedlichen Messmodalitäten aufgespannten Parameterraum eingetragen.

Bei den verwendeten Bilddaten steht keine Information über die Orientierung und Position von Kamera und Auge relativ zueinander zur Verfügung. Die Rekonstruktion eines Objektbereichs führt also nicht automatisch auf dessen Position auf dem sphärischen Augenhintergrund. Der rekonstruierte Objektbereich muss auf der Kugeloberfläche ausgerichtet werden. Die dazu notwendigen Informationen können aus dem Bildinhalt an Hand von korrespondierenden *features* gewonnen werden. Mit der Annahme der idealen Rekonstruktion entstehen Objektbereiche, die für eine weitere Ortstransformation als starr angesehen werden können. Sie können damit durch einfache Verschiebung und Rotation auf der Kugeloberfläche in die richtige Position gebracht werden.

In gleicher Weise wird mit Daten anderer Aufnahmemodalitäten verfahren, wobei die spezifischen Eigenschaften des jeweiligen Abbildungssystems in der ersten Stufe der Rückprojektion berücksichtigt werden. Die rekonstruierten Daten werden an schon vorhandenen Bereichen ausgerichtet und als weitere Parameter ortsbezogen erfasst. Auf diese Weise entsteht ein multi-dimensionaler Parameterraum, in dem jedem Ort am Fundus eine Reihe von Messparametern zugeordnet sind. Vereinfachend werden dabei die Daten als von einer dünnen Schicht herrührend betrachtet, so dass auch im

rekonstruierten Objektraum nur eine dünne Schicht (Retina bzw. Choroid) dargestellt wird (siehe Augenmodell Kapitel 2). Zur Visualisierung kann dieser multi-dimensionale Parameterraum nach Auswahl der darzustellenden Parameter mit Hilfe einer Landkartenprojektion dargestellt werden. Morphometrische Messungen können dann am rekonstruierten Fundus ohne Verzerrungsfehler durchgeführt werden. Abbildung 5.1 zeigt den Ablauf der einzelnen Arbeitsschritte bei der Rekonstruktion.

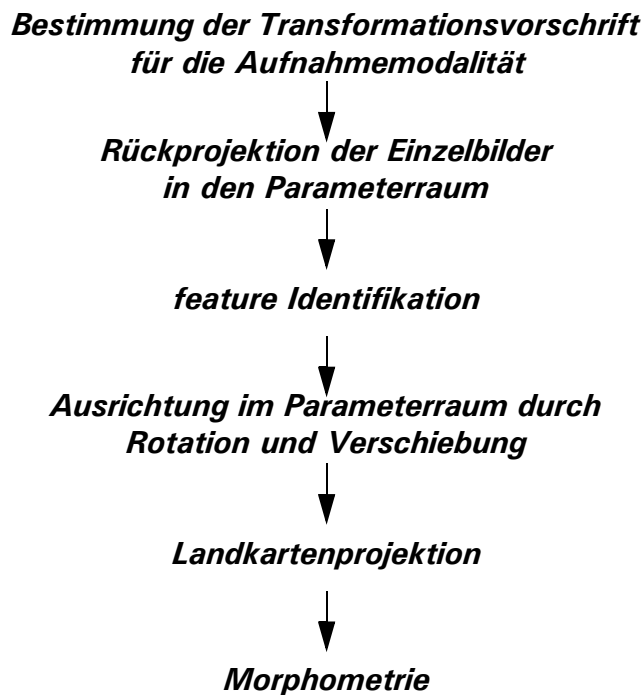


Abb. 5.1: Verfahrensschritte bei der Fundusrekonstruktion und der anschließenden Auswertung

In Abhängigkeit von den zur Verfügung stehenden primären Daten beschreibt der Parameterraum den morphologischen und funktionalen Status des Augenhintergrundes zu einem Zeitpunkt oder im Verlauf und ermöglicht die Untersuchung der lokalen Verteilung sowie gegenseitiger funktionaler Abhängigkeiten der Daten. Abbildung 5.2 auf der nächsten Seite veranschaulicht noch einmal das prinzipielle Vorgehen.

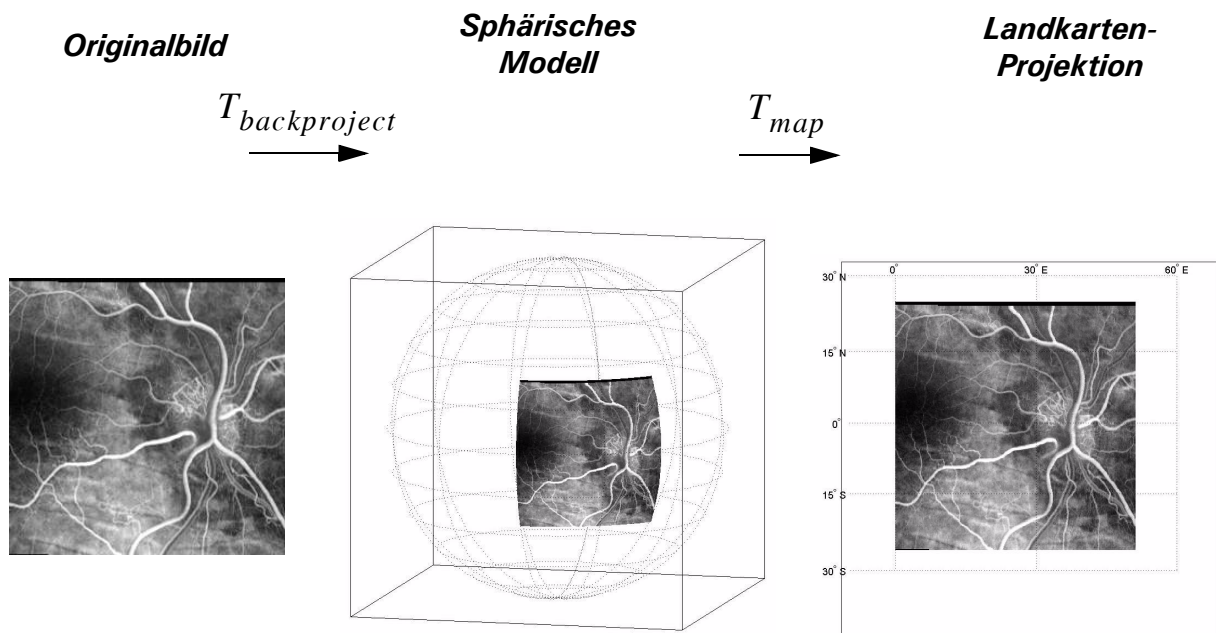


Abb. 5.2: Vorgehen bei der Rekonstruktion und anschließenden Visualisierung des Augenhintergrunds aus planaren Bilddaten

Im folgenden wird die Vorgehensweise im Detail erläutert, wobei sich die Darstellung hauptsächlich mit dem Ansatz der Rückprojektion und der Anordnung der Daten im Modellraum beschäftigt. Als Beispiel wird die Konstruktion eines Funduspanoramas aus einer Anzahl von Fundusbildern dargestellt.

5.1 Modellbasierte Rückprojektion

Die Rückprojektion wird in zwei Stufen durchgeführt. In der ersten Stufe wird das planare Bild auf eine Zwischenebene transformiert. Das Bildzentrum wird in den Ursprung des Koordinatensystems gelegt. Als Transformationsvorschrift dient die Inverse der bei der Kalibrierung der Funduskamera gefundenen Transformationsmatrix (siehe Kapitel 4.2.1). In diesem Schritt wird im wesentlichen der Vergrößerungsfaktor der Kamera und die radiale Verzeichnung der Kameraoptik ausgeglichen. Aufgrund ihres geringen Einflusses können dabei im ersten Ansatz durch den vorderen Augenabschnitt verursachte Verzerrungen vernachlässigt werden. In der zweiten Stufe wird die Zwischenebene auf die sphärische Fläche des Augenmodells abgebildet. Dabei wird die Inverse der Zentralprojektion benutzt (siehe Kapitel 4.2.3). Dieser Schritt bildet den

Übergang zu den dreidimensionalen Weltkoordinaten, bei dem die im Aufnahme-prozeß verlorengegangene Tiefeninformation durch die im Augenmodell festgelegte sphärische Form des Augenhintergrunds ersetzt wird. Abbildung 5.3 zeigt schematisch die Vorgehensweise.

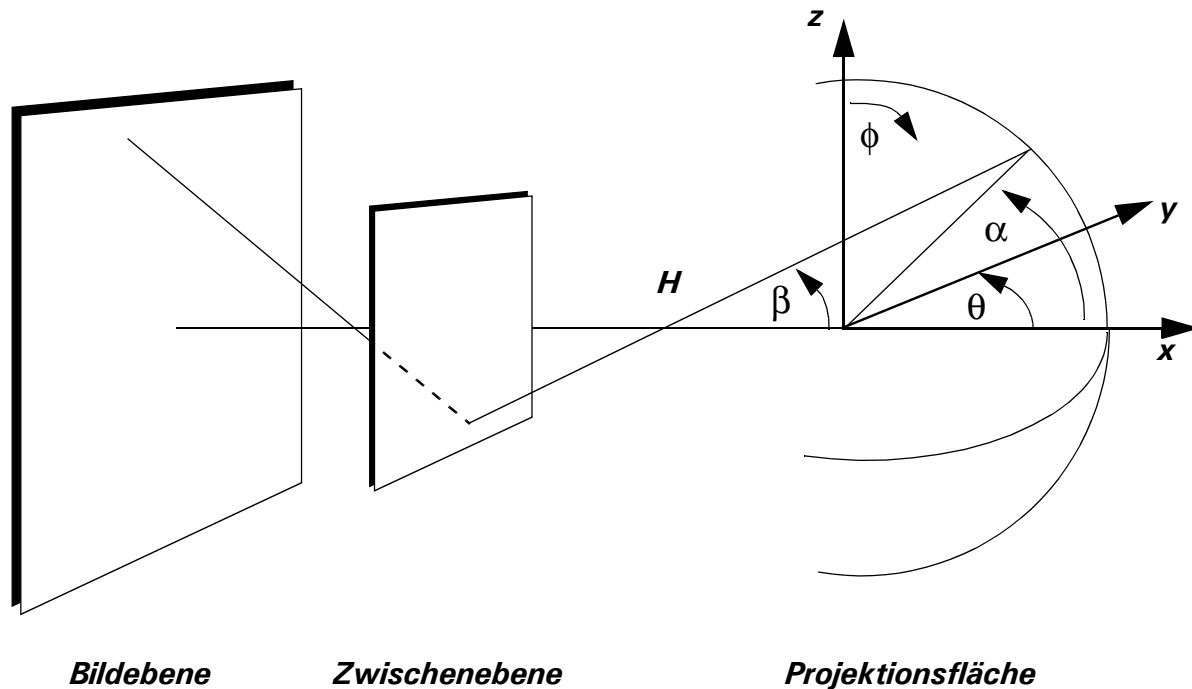


Abb. 5.3: Schema der Rückprojektion. Ein Pixel in der Bildebene wird zurückprojiziert auf die Zwischenebene, wobei die Skalierung und radiale Verzerrungen der Funduskamera korrigiert werden. Aus den Koordinaten auf der Zwischenebene und dem Hauptpunkt H der Augenlinse bestimmt sich dann die Richtung des Projektionsstrahls (Kamerawinkel β). Der Schnittpunkt mit der sphärischen Projektionsfläche legt die Position im Parameterraum fest (Länge θ , Breite δ , $\delta = 90 - \phi$).

Realisiert wird die Projektion von der Zwischenebene auf das sphärische Fundusmodell durch einen *ray tracing* Ansatz, der sich aus den Betrachtungen in Kapitel 4.2.3 ableiten lässt. Dabei kann einem zweidimensionalen Bildpunkt genau ein Projektionsstrahl durch den Hauptpunkt der Augenlinse zugeordnet werden, entlang dessen der Objektpunkt liegen muss. Der Schnittpunkt dieses Projektionsstrahls mit der sphärischen Fläche des Augenhintergrunds ergibt dabei den korrespondierenden rekonstruierten Ort am Fundus. Als Projektionsfläche wird eine Kugeloberfläche verwendet, deren Proportionen aus dem schematischen Augenmodell (s. Kapitel 2) abgeleitet werden. Aus den Bildkoordinaten (x,y) auf der Zwischenebene ergibt sich jeweils der Kamerawinkel β , der die Richtung des Projektionsstrahls angibt. Aus dem Kamerawinkel

lässt sich auch der Winkel α des Radiusvektors der Sphäre zur optischen Achse (siehe Gleichung (4.19)) bestimmen, der der geographischen Breite in sphärischen Koordinaten entspricht. Somit lässt sich der entsprechende Punkt auf der Sphäre direkt in modifizierten sphärischen Koordinaten bestimmen ($P(\theta, \vartheta) = f(\beta), \vartheta = 90 - \phi$). An der so berechneten Position auf der Sphäre wird der Grauwert des Bildpunktes als Parameter eingetragen. Damit wird durch die Projektion ein Kugeloberflächenstück rekonstruiert, dessen Zentrum mit der X-Achse des Koordinatensystems zusammen fällt (siehe Abb. 5.3).

5.2 Anordnung der rekonstruierten Bildbereiche im Modellraum

Die individuell rekonstruierten Abschnitte müssen nun auf der Kugeloberfläche entsprechend angeordnet und aneinander angepasst werden. Die Flächen werden wie oben beschrieben als starr angenommen, so dass eine lineare Transformation der Bildbereiche ohne Verzerrung ausreichend ist. Zwei korrespondierende Punkte auf der Kugeloberfläche können durch die Rotation des Koordinatensystems ineinander überführt werden. Eine solche Rotation lässt sich durch einen Satz von drei Drehwinkeln, den Eulerwinkeln, vollständig beschreiben¹. Dabei werden die Drehungen nacheinander ausgeführt, wobei als Drehachse jeweils eine Koordinatenachse des gedrehten Koordinatensystems dient. Mit der Verwendung eines Abstandsmaßes zwischen korrespondierenden Punkten auf der sphärischen Oberfläche und der Einführung eines Fehlerterms für die Positionierung kann die Bestimmung der Rotationswinkel auf ein Minimierungsproblem zurückgeführt werden. Als Marken dienen Gefäßverzweigungen, die sich in den Bildern manuell identifizieren lassen. Für die vollständige Bestimmung der Lage des Objektabschnitts sind zwei Punkte ausreichend. Bei den vorliegenden Daten wurden jedoch in der Regel 5 bis 8 Punkte verwendet.

Die Darstellung der rekonstruierten Fundusbereiche erfolgt in sphärischen Koordinaten. Abbildung 5.4 auf der folgenden Seite zeigt die Definition des Koordinatensystems.

1. Eine weitere Möglichkeit zur Beschreibung von Rotationen bieten Quaternionen, die insbesondere in der Computergraphik für die 3D-Visualisierung verwendet werden [Shoemake 85].

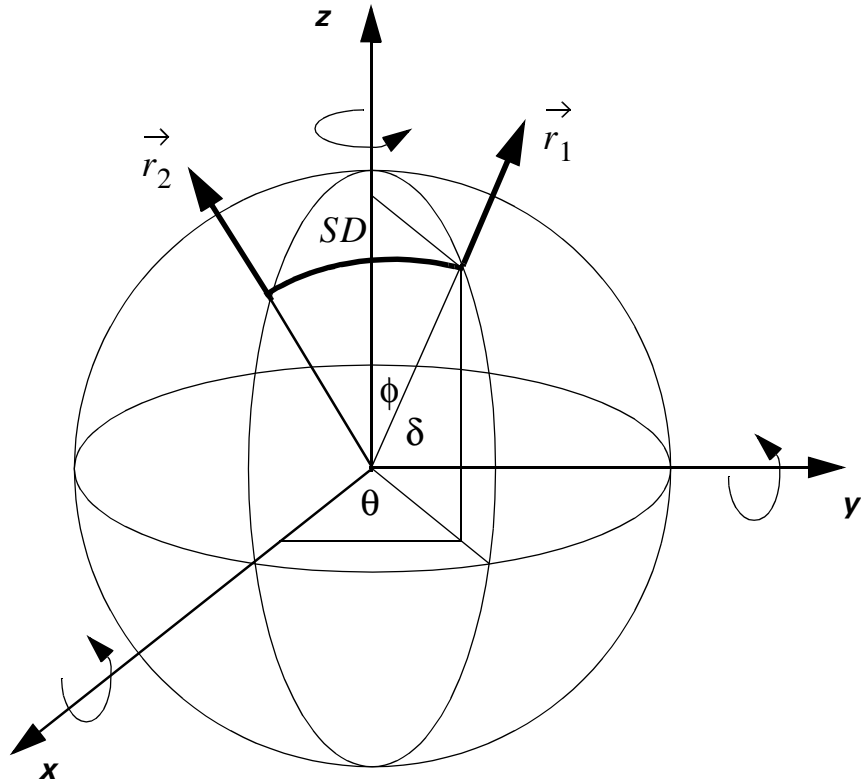


Abb. 5.4: Definition des Koordinatensystems.

Als Abstandsmaß werden Orthodrome, also Großkreisabschnitte verwendet. Mit dem Kugelradius R ergibt sich der Abstand zwischen zwei Punkten zu:

$$SD = R \cdot \alpha, \alpha \text{ in rad, } \alpha \text{ Winkel zwischen korrespondierenden Punkten. (5.1)}$$

Der Winkel α errechnet sich aus dem Skalarprodukt der Richtungsvektoren der beiden Punkte.

$$\begin{aligned} \cos \alpha &= \vec{r}_1 \cdot \vec{r}_2 \\ &= \cos \delta_1 \cos \delta_2 (\sin \theta_1 \sin \theta_2 + \cos \theta_1 \cos \theta_2) + \sin \delta_1 \sin \delta_2 \\ &= \cos \delta_1 \cos \delta_2 \cos(\theta_1 - \theta_2) + \sin \delta_1 \sin \delta_2 \end{aligned} \quad (5.2)$$

Damit ergibt sich der kürzeste Abstand zwischen zwei Punkten auf der Sphäre zu

$$SD = r \arccos(\cos \delta_1 \cos \delta_2 \cos(\theta_1 - \theta_2) + \sin \delta_1 \sin \delta_2) \quad (5.3)$$

Für die Rotation werden die sphärischen Koordinaten in kartesischen Koordinaten umgewandelt. Es wird nun ein Satz von Eulerwinkeln gesucht, der bei der Rotation des Koordinatensystems die Summe der Orthodrome aller korrespondierenden *features* minimiert und somit die überlappenden Objektbereiche ineinander überführt.

$$\sum_P SD_p \stackrel{!}{=} \min \quad (5.4)$$

Die Minimierung der Summe der Orthodrome kann im vorliegenden Fall durch ein einfaches Simplexverfahren nach Nelder und Mead erreicht werden [Press 92]. Der Rechenaufwand bei diesem Verfahren ist gering und das Problem multipler Nebenminima ist in diesem Fall nicht gegeben. Darüber hinaus lässt sich auf einfache Weise ein guter Startwert für die Berechnung der Eulerwinkel bestimmen. Aus dem Kreuzprodukt der Richtungsvektoren der beiden korrespondierenden Punkte ergibt sich die Drehachse, die zusammen mit dem oben bestimmten Drehwinkel α beide Punkte ineinander überführt¹. Aus dem Richtungsvektor und dem Drehwinkel kann ein Satz von Eulerwinkeln als Startwert berechnet werden [Landau 76].

1. Die Drehachse ist für die Transformation jeden Punkt eines sphärischen Abschnitts verschieden, so dass die durch Drehachse und Drehwinkel definierte Drehung nicht direkt für die Transformation von Bildbereichen herangezogen werden kann.

Abb. 5.5 zeigt das Resultat der Verschiebung von sphärischen Bereichen durch Rotation an einem Beispiel mit simulierten Daten. In diesem Beispiel wurde ein relativ hoher Fehleranteil in den Positionen der korrespondierenden Punkte eingeführt..

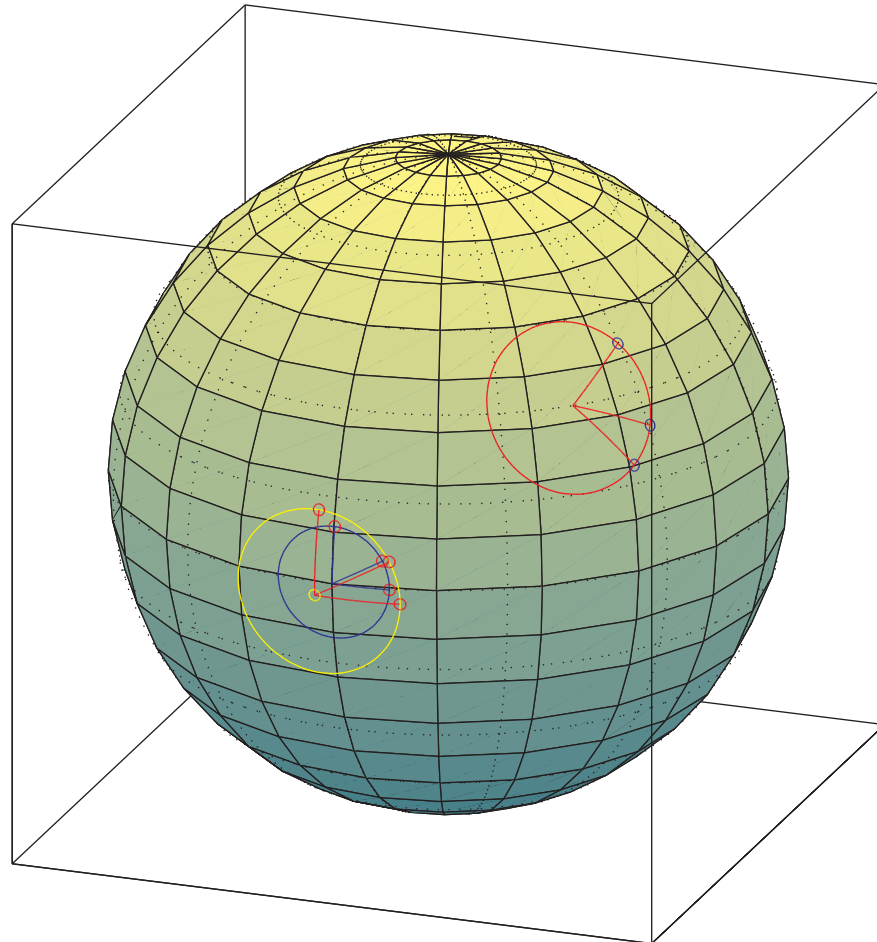


Abb. 5.5: Beispiel einer Verschiebung eines Objekts bestehend aus drei Punkten (roter Kreis, die Punkte sind blau markiert) auf ein zweites Objekt (blauer Kreis, drei Punkte rot markiert) durch Rotation des Koordinatensystems. Die Lage des Kreises, die sich bei der Minimierung der Summe der Orthodrome ergibt, ist gelb dargestellt.

5.3 Visualisierung der Daten aus dem Modellraum und Morphometrie

Die Daten im Parameterraum können durch pseudo-3D Darstellung oder zweidimensionale Projektionen visualisiert werden. Hierfür stehen eine Vielzahl von Landkartenprojektionen zur Verfügung. Beispiele hierfür sind die winkeltreue Mercator-Projektion (Zylinderprojektion) und die flächentreue Projektion nach Albers (Kegelprojektion). Darüber hinaus ist es möglich, die Morphologie frei von geometrischen Fehlern zu vermessen. Dazu werden die zu vermessenden Objekte interaktiv in der

Landkartenprojektion markiert und die entsprechenden Messwerte im drei-dimensionalen Parameterraum bestimmt.

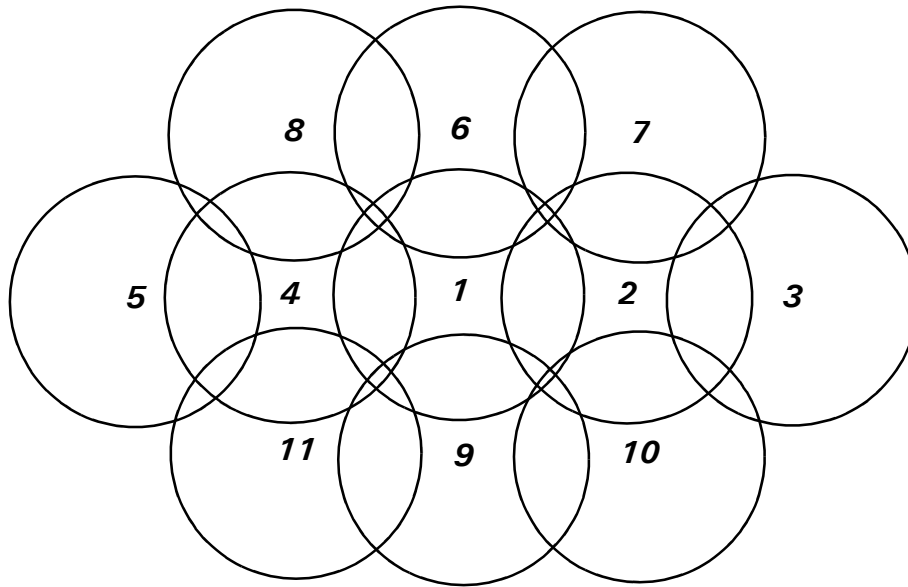
5.4 Anwendungsbeispiel Fundusphotomontage

Ziel der Fundusphotomontage ist es, die Morphologie der Retina in einem großen Winkelbereich darzustellen und so einen Überblick über den gesamten Fundus zu ermöglichen. Bei dem hier dargestellten Ansatz dient sie gleichzeitig als Referenz für die sukzessive Integration von Datensätzen anderer Aufnahmemodalitäten.

Zu diesem Zweck wird nach einem bestimmten Muster eine Serie von 50°-Bildern des Fundus aufgenommen, bei denen zwischen aneinander angrenzenden Bildbereichen eine ausreichende Überlappung eingehalten wird. Bei den einzelnen Aufnahmen wird darauf geachtet, dass der auf der Kornea sichtbare Beleuchtungsring im Zentrum der Pupille liegt und die Bilder gut ausgeleuchtet sind. Werden diese Vorgaben eingehalten, schneiden sich die Kameraachse und optische Achse des Auges näherungsweise im Hauptpunkt der Augenlinse. Eine Aufnahme der Papille bildet das zentrale Bild. Der daraus rekonstruierte Fundusabschnitt wurde so im Parameterraum angeordnet, dass das Zentrum des Nervekopfes auf den Schnittpunkt des Nullmeridian mit dem Äquator fällt. Das Zentrum wurde als der Schwerpunkt einer Ellipse bestimmt, deren Rand manuell mit dem Papillenrand zur Deckung gebracht wurde. Für alle Einzelbilder wurde die Rekonstruktion durchgeführt und *features* in den Überlappungsbereichen markiert. Mit Hilfe des Minimierungsverfahrens wurden jeweils die Position des rekonstruierten Fundusbereichs bestimmt und die Daten in den Parameterraum eingetragen. Dabei wurden zuerst die an das zentrale Bild angrenzenden und danach die

peripheren Bildbereiche betrachtet. Im Überlappungsbereich wurde das näher zum Nervekopf gelegene Bild bevorzugt.

a)



b)

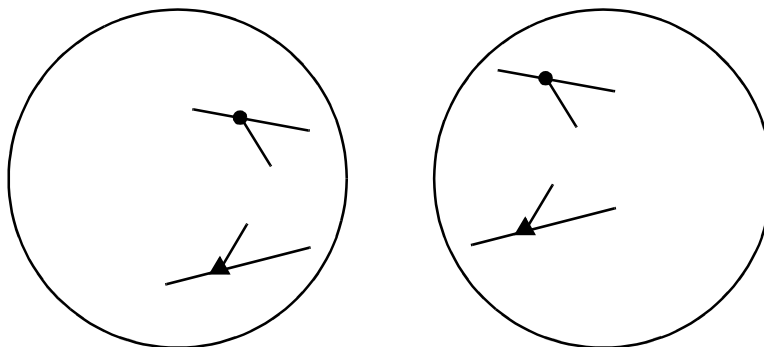


Abb. 5.6: Die Abbildung zeigt das Schema bei der Aufnahme der Fundusbildserie für die Erstellung eines Funduspanoramas: a) Reihenfolge der Aufnahmen; b) zwei Punkte sind für die Ausrichtung der rekonstruierten Fundusabschnitte ausreichend.

Abb. 5.7 zeigt das Ergebnis einer solchen Rekonstruktion.

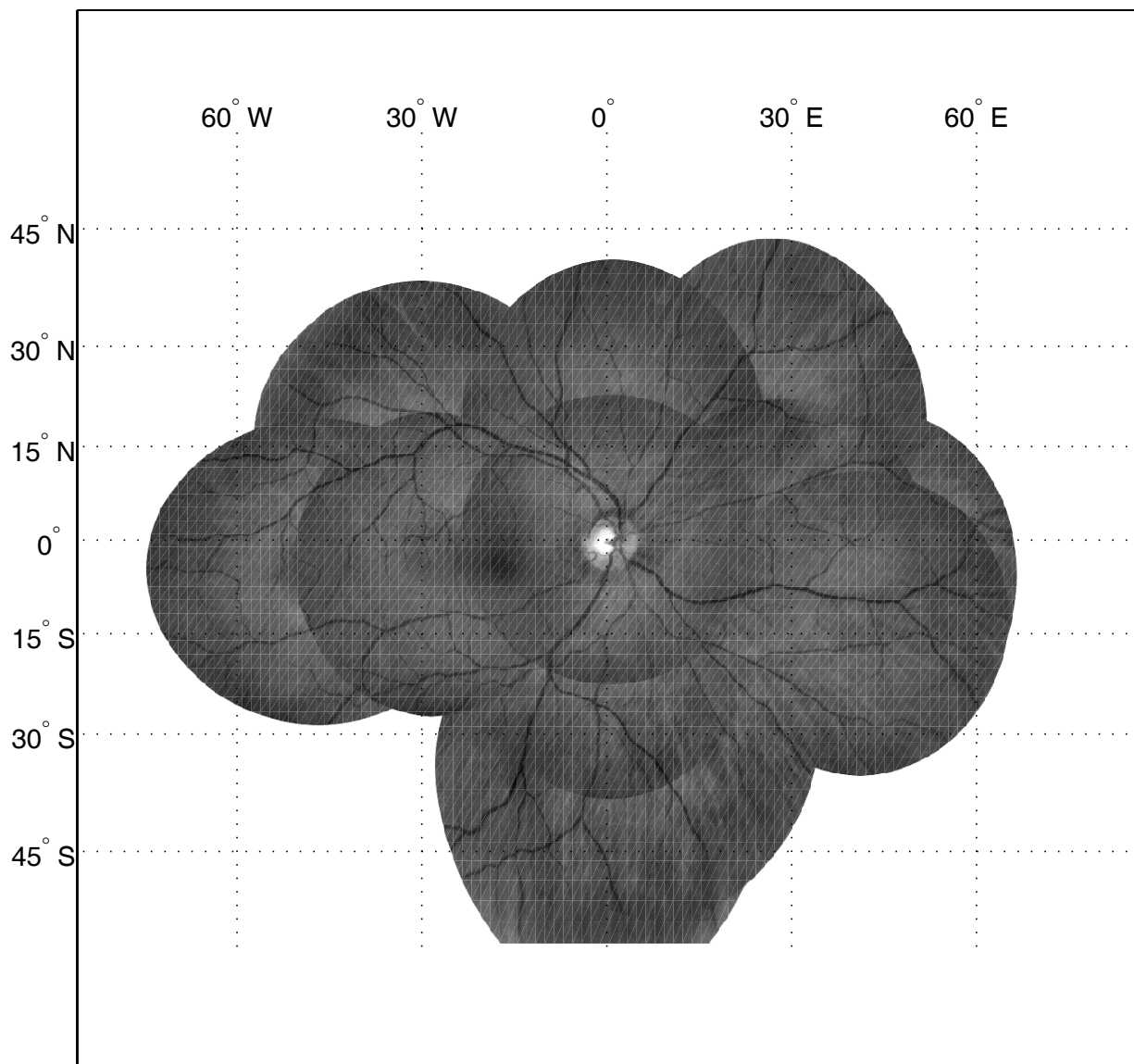


Abb. 5.7: Die Abbildung zeigt eine Projektion des im Modellraum rekonstruierten Ausschnitts des Augenhintergrunds des rechten Auges eines Gesunden. Die durch die Landkartenprojektion verursachten Verzerrungen sind deutlich im oberen und unteren Bereich des Bildes zu sehen.

Bei dem Funduspanorama konnte ein Kamerawinkel von etwa 140° - 150° erreicht werden. Dabei ist zu erkennen, dass auch in der Peripherie die Korrespondenz der Bildbereiche noch sehr gut erreicht wird, so dass an den Bildübergangsstellen keine Diskontinuitäten auftreten.

Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde der Ansatz zur Rekonstruktion von Fundusbilddaten durch eine einfache Rückprojektion beschrieben. Der Ansatz besteht in einem zweistufigen Verfahren, bei dem im ersten Schritt die geometrischen Verzerrungen der Aufnahme-modalität korrigiert und im zweiten Schritt mit einem *ray-tracing*-Ansatz die Rückprojektion auf das sphärische Augenmodell durchgeführt wird.

Die Verwendung des sphärischen Augenmodells ermöglicht es auf sehr einfache Weise, die bei der Aufnahme verlorengegangene Tiefeninformation durch apriori-Wissen zu ersetzen. Zusätzliche Messungen, etwa der Augenzlänge oder sogar des retinalen Radius etwa in MR Datensätzen erlauben prinzipiell eine weitere Verbesserung des Modells.

Exemplarisch wurde der hier beschriebene Ansatz verwendet, um ein Funduspanorama sukzessive aus einer Anzahl von Fundusbildern zu erstellen. Dabei konnte ein Panorama mit einem Kamerawinkel von annähernd 150° erreicht werden, bei dem auch in der Peripherie an den Übergangsstellen zwischen den Einzelbildern eine gute Paßgenauigkeit erreicht wurde.

Ein großer Vorteil des Ansatzes liegt in der impliziten Registrierung von multi-modalen Daten. Als Ergebnis der Rekonstruktion von Daten verschiedener Aufnahme-modalitäten erhält man das identische Objekt in verschiedenen Darstellungen, beispielsweise ein Reflektionsbild des Fundus und eine Fluoreszenzangiographie. Mit der Annahme einer fehlerfreie Rekonstruktion ergibt sich direkt die Korrespondenz morphologischer features.

In den folgenden zwei Kapiteln wird nun auf die Messung funktionaler Parameter eingegangen, die mit Hilfe des Rekonstruktionsansatzes ebenfalls in den Modellraum eingetragen und so mit morphologischen oder anderen funktionalen Daten korreliert werden können. In Kapitel 6 wird die Weiterentwicklung des am Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung entwickelten Verfahrens zur Bestimmung hämodynamischer Parameter aus fluoreszenzangiographischen Bildsequenzen [Toonen 92] beschrieben. Kapitel 7 beschäftigt sich mit einem neuen Verfahren zur Durchführung der funduskontrollierten Mikroperimetrie mit dem Scanning-Laser-Ophthalmoskop.

6 Modellbasierte Estimation hämodynamischer Parameter

Die Erfassung des Durchblutungszustands des Augenhintergrunds ist neben der Untersuchung der Morphologie für die Diagnostik okulärer Erkrankungen von hervorragender Bedeutung. Um Abhängigkeiten der Versorgung zwischen den unterschiedlichen Gefäßsystemen der Retina, des Choroids und des Nervenkopfes beurteilen zu können, ist die Verwendung mehrerer Messverfahren notwendig, da jede einzelne Methode auf Grund des Messprinzips auf bestimmte Areale beschränkt ist (siehe auch Kapitel 2). Die Ergebnisse müssen zueinander und zur Morphologie des Fundus in Relation gebracht werden, um örtliche pathologische Veränderungen erkennen und Rückschlüsse auf ihre Ursachen ziehen zu können. Die Integration dieser Messdaten wird durch die Verwendung des oben beschriebenen Modells auf einfache Weise ermöglicht.

Verschiedene Systeme zur Untersuchung hämodynamischer Parameter mit dem Ziel der Erfassung des Durchblutungszustands wurden in Kapitel 2 bereits vorgestellt. Klinisch etabliert haben sich die verschiedenen Systeme für die Fluoreszenzangiographie, einer Indikator-Dilutionstechnik. Die dazu bisher publizierten Auswertemethoden konnten sich wegen der schlechten Reproduzierbarkeit auf Grund geringer Bildfrequenzen (max. 2 Bilder pro Sekunde) und fehlender automatischer elektronischer Auswertung jedoch nicht durchsetzen.

Aus diesem Grund wurde am Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung in Zusammenarbeit mit der Augenklinik der RWTH Aachen ein System zur digitalen Aufzeichnung und zur quantitativen Auswertung von Videoangiographien des Scanning-Laser-Ophthalmoskops in Verbindung mit der Entwicklung und dem prototypischen Einsatz der dazu notwendigen klinischen Infrastruktur geschaffen. [Toonen 92, Kaupp94]. Innerhalb dieses Projekts wurden in einem ersten Ansatz zur Beschreibung der Hämodynamik die Parameter Farbstoffeintrittszeit (*dye entry time*, DET) und Füllungsrate (*dye filling rate*, DFR) aus der an jedem Bildpunkt beobachtbaren, durch das Einströmen des Farbstoffs verursachten Intensitätsänderung über der Zeit, der sogenannten Dilutionskurve, bestimmt¹. Damit konnte zum ersten Mal in einer leicht erfassbaren Funktionalbilddarstellung die örtliche Verteilung von Strömungsparametern visualisiert werden. Nachteilig an der bisherigen Vorgehensweise war die Anfälligkeit für rausch- oder restbewegungsbedingte Bildstörungen, die ihre Ursache in der bisher

1. Zum Vorgehen und zur Definition der Parameter siehe Toonen [Toonen 92].

durchgeführten rein phänomenologischen Auswertung der Messdaten haben. Damit war die Reproduzierbarkeit deutlich eingeschränkt.

Mit dem Ziel einer besseren Reproduzierbarkeit wurde ein Ansatz zur modellbasierten Estimation von Durchblutungsparametern entwickelt, der sich auf ein einfaches Gefäßmodell gründet und den Intensitätsverlauf über der Zeit an einem Fundusort formal beschreibt. Diese Modellierung versucht, die den Messungen zu Grunde liegenden physikalischen Effekte zu erfassen. Mit diesem Vorgehen konnte eine deutlich bessere Diskriminierung des Strömungsverhaltens in den retinalen Gefäßen erreicht werden.

6.1 Historische Grundlage der Indikator-Dilutionstechnik

Die Verwendung von Farbstoffen oder anderen Indikatoren zur Bestimmung von Durchblutungsparametern hat eine lange Tradition. Der früheste Bericht über die Injektion eines Indikators in das Gefäßsystem zur Untersuchung von Kreislaufzeiten geht zurück bis in das achtzehnte Jahrhundert. 1761 beschreibt Haller [zitiert in Stewart 93] die Injektion einer farbigen Flüssigkeit in die Vena Cava eines getöteten Tieres, um die pulmonale Durchblutung der aufgeblähten und der kollabierten Lunge zu vergleichen. Anfang des 19. Jahrhunderts (1827) beschreibt Herring die Kreislaufzeit im Pferd (!) unter Verwendung von gelbem Blutlaugensalz (Kaliumhexacyanoferrat(II)), das er in die eine Halsschlagader injizierte und dessen Erscheinen er in sukzessiven Blutproben aus der anderen Halsschlagader als Preußisch Blau nachwies. Im Verlauf der Entwicklung wurde die Technik verbessert, und es gelang, die Blutproben zu definierten Zeitpunkten in festen Intervallen zu nehmen und so eine genauere Messung der Erscheinszeit zu erhalten [Vierordt 58]. Deutlich vorangetrieben wurde sie von Stewart. Er benutzte sie zur Bestimmung des Herzminutenvolumens (cardiac output); als Indikator verwendete er hypertonische Kochsalzlösung (1.5%) [Stewart 93]. Stewart gelang auch als Erstem die kontinuierliche Detektion der Konzentration an der Probenstelle. Dazu benutzte er zwei Elektroden in einer Wheatston'schen Brücke und ein Telephonhörer, um die bei Erscheinen der Kochsalzlösung geänderte Leitfähigkeit des Blutes zu messen und hörbar zu machen. Er quantifizierte so die Passagezeit des Indikators nach einer einzelnen, kurzzeitigen Injektion (*sudden single-injection technique*). Auf Stewart zurück geht auch die Detektion von Methylen-Blau in durchleuchteten Gefäßen. Die Validierung der Stewartschen Technik ist Hamilton und seiner Gruppe Ende der zwanziger Jahre dieses Jahrhunderts zu verdanken [Hamilton 32]. So erklärt sich auch der Name „Stewart-Hamilton-Technik“.

Eine Vielzahl von Arbeiten hat sich im folgenden mit der Anwendung dieser Technik beschäftigt, mit einem deutlichen Schwerpunkt im Bereich der Kardiologie. In der Ophthalmologie wurde das Verfahren als Fluoreszenzangiographie der Retina unter Verwendung fluoreszierender Indikatorfarbstoffe¹ 1960 durch Novotny eingeführt [Novotny 60]. Es hat sich schnell als klinisch eingesetztes Routineverfahren zur Beurteilung retinaler und choroidaler Gefäßerkrankungen etabliert. Zahlreiche Autoren haben Methoden zur Analyse der Hämodynamik vorgestellt [Benson 85, Bulpitt 71, Eberli 79, Riva 78]. Eine Reihe von Beiträgen zur Weiterentwicklung der Dilutions-Technik zu einer vollständigen automatischen Erfassung der okulären Hämodynamik wurde durch die Forschungsgruppe an der Augenklinik und am Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung der RWTH Aachen vorgestellt [Arend 91, Bertram 90, Schulte 93, Wolf 94, Kaupp 94, Toonen 92].

6.2 Primäres Bildmaterial

Die Entstehung und die Vorverarbeitung des verwendeten primären Bildmaterials soll im folgenden kurz beschrieben werden. Eine vollständige Darstellung findet sich bei Toonen [Toonen 92].

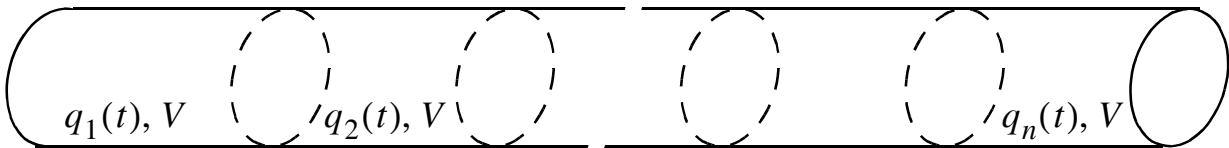
Grundlage für die Estimation hämodynamischer Parameter bilden Videosequenzen des Fundus, die das Einströmen des fluoreszierenden Farbstoffs in das Auge zeigen. Die Videosequenzen werden mit dem Scanning-Laser-Ophthalmoskop aufgenommen, digitalisiert und gespeichert. Der Einströmvorgang in die Gefäße ist als Intensitätsänderung in den Bildsequenzen beobachtbar. An jedem Bildpunkt läßt sich auf diese Weise eine Dilutionskurve aufzeichnen, die den zeitlichen Verlauf der Intensität und damit die Konzentration des Indikators an dem entsprechenden Fundusort wiedergibt. Aus den Dilutionskurven können Parameter bestimmt werden, welche die Durchblutung charakterisieren. Vor der Analyse der Kurven muss die Korrespondenz zwischen morphologischem Netzhautort und Bildpunkt zu jedem Zeitpunkt der Bildsequenz gegeben sein. Diese wird durch unvermeidliche Augenbewegungen des Patienten gestört. In einer Vorverarbeitung wird deshalb eine Korrektur der Augenbewegungen durchgeführt. Dazu wird ein rekursives Estimationsverfahren angewendet, das die typischen bewegungsbedingten Bildverzerrungen in SLO-Videoangiographien ausgleicht [Toonen 92].

1. Es werden Natriumfluoreszein und Indo-Cyanin-Grün verwendet.

6.3 Modellbildung

Als Modellansatz wird im folgenden ein unverzweigtes Gefäßsystem betrachtet, in das der Indikatorfarbstoff eintritt und sich in jedem Abschnitt vollständig durchmischt. Thompson hat gezeigt, dass unter diesen Annahmen die Dilutionskurve in der Form einer Gamma-Variate beschrieben werden kann [Thompson 64]. Für den Strömungsvorgang in den großen retinalen Gefäßen hat dieser Ansatz näherungsweise Gültigkeit, wenn als Bezugspunkt der erste Eintritt des Farbstoffs in die Retina gewählt wird. Für die Kreislaufabschnitte von der Unterarmvene, wo der Farbstoff in Form einer Bolusinjektion appliziert wird, bis zum Auge ist dieses Modell nur bedingt anzuwenden.

Die mathematische Beschreibung des Einstromvorgangs soll hier kurz hergeleitet werden. Ein unverzweigter Abschnitt des Gefäßsystems soll aus n Kammern mit gleichen Volumen V und beliebigen Querschnitt bestehen (Abb. 6.1).



q_{ges} : gesamte injizierte Menge des Indikators

$q_n(t)$: Menge des Indikators in der n -ten Kammer zum Zeitpunkt t

F : Volumenfluss

$C_n(t)$: Konzentration in der n -ten Kammer zum Zeitpunkt t

Abb. 6.1: Strömungsmodell bestehend aus einem unverzweigten Gefäßabschnitt.

Zum Zeitpunkt $t = 0$ wird die erste Kammer mit einem Indikator der Menge q_{ges} vollständig gefüllt. Danach breitet sich der Indikator in den angrenzenden Kammern aus. Stellt man eine Mengenbilanz auf, so ergibt sich die Konzentration in der n -ten Kammer zu

$$q_n(t + \Delta t) = q_n(t) + \frac{F}{V} \Delta t q_{n-1}(t) + \frac{F}{V} \Delta t q_n(t) \quad (6.1)$$

wobei der zweite und der dritte Term den Zufluß aus der vorhergehenden bzw. den Abfluß in die nächste Kammer darstellen. Nach wenigen Umformungen und dem Übergang $\Delta t \rightarrow 0$ ergibt sich daraus die folgende Differentialgleichung für die Konzentration des Indikators:

$$\frac{\partial C_n(t)}{\partial t} = \frac{F}{V} C_{n-1}(t) + \frac{F}{V} C_n(t) \quad (6.2)$$

Diese Gleichung kann beispielsweise mit der Laplace-Transformation gelöst werden (s. Anhang). Verwendet man als Randbedingung die Stewart-Hamilton-Formel

$$\int_0^\infty C(t) dt = \frac{q_{ges}}{F} \quad (6.3)$$

so ergibt sich als funktionaler Zusammenhang für die Konzentration an einem Gefäßort insgesamt

$$C(t) dt = \frac{q_{ges}}{V} \frac{1}{\Gamma(n)} \left(\frac{t}{\tau}\right)^{n-1} e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (6.4)$$

$$\text{mit } \tau = \frac{V}{F} = \frac{\text{Volumen}}{\text{Volumenfluß}} \text{ und der Gammafunktion } \Gamma(n) = \int_0^\infty t^{n-1} e^{-t} dt$$

Dies Ergebnis entspricht der Lösung von Davenport [Davenport 83]. Die Parameter n und τ können jeweils aus den Messdaten bestimmt werden.

6.4 Estimation der Modellkoeffizienten

An jedem Bildpunkt wird der zeitliche Verlauf der Intensität als Datensatz mit N Messwerten – entsprechend der Bildanzahl in der Sequenz – aufgefaßt, an die das Modell angepasst werden soll. Die Bestimmung der Modellkoeffizienten kann als Maximum-likelihood-Estimation durchgeführt werden, also als Auffinden des Satzes von Modellparametern, für den die Wahrscheinlichkeit, dass der Messdatensatz (mit einer ortsinvarianten Abweichung Δy für jeden Messwert) auftritt, am größten ist. Unter den Annahmen, dass der Messfehler eine unabhängige Zufallsvariable ist und eine Normalverteilung hat und dass diese eine für jeden Messpunkt konstante Standardabweichung σ hat¹, kann die Auftrittswahrscheinlichkeit für den Datensatz wie folgt beschrieben werden:

1. Die Fehlerverteilung für das SLO wurde an Hand von Leerbildsequenzen untersucht. Die Annahmen sind näherungsweise erfüllt [Arndt 94]

$$P = \prod_1^N \left\{ \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{y_i - y(x_i)}{\sigma} \right)^2 \right] \Delta y \right\} \quad (6.5)$$

Die Maximierung dieser Wahrscheinlichkeit entspricht der Minimierung des negativen Logarithmus

$$-\ln P = \left[\sum_1^N \frac{[y_i - y(x_i)]^2}{2\sigma^2} \right] - N \ln \Delta y \quad (6.6)$$

Da N , σ , und Δy konstant sind, entspricht die Minimierung obigen Ausdrucks der Minimierung von

$$\sum_1^N [y_i - y(x_i, a_1 \dots a_M)]^2 \quad (6.7)$$

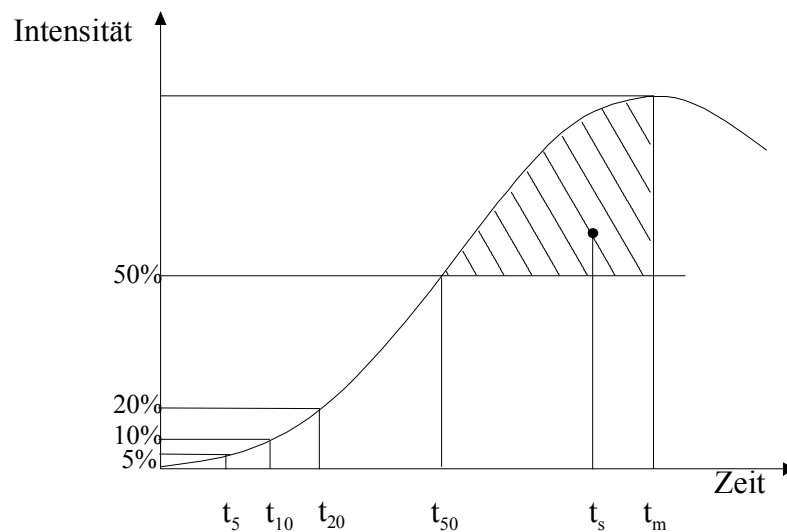
über die Modellparameter $a_1 \dots a_M$. Dieser Ansatz ist identisch mit der Methode des kleinsten Fehlerquadrats. Die Normalisierung dieser Quadratmittelaufgabe (Bildung der partiellen Ableitungen nach den Funktionsparametern) führt im vorliegenden Fall auf nichtlineare Gleichungen, so dass die näherungsweise Bestimmung der Nullstellen der Normalengleichungen nur iterativ erfolgen kann. Dazu wird die Modellfunktion bezüglich ihrer Koeffizienten nach Taylor linearisiert. Geeignete Näherungswerte für die Koeffizienten müssen bekannt sein¹. Die lineare Ausgleichsaufgabe kann einfach gelöst werden, was zu einer neuen Näherung für die Koeffizienten führt [Bronstein 93]. Die Iteration wird abgebrochen, sobald die Änderungen in den Näherungswerten eine vorgegebene Schwelle unterschreiten. In der Praxis hat sich gezeigt, dass bei einem festen Satz von Startwerten maximal mit fünf Durchläufen der Iteration zu rechnen ist.

6.5 Bestimmung der hämodynamischen Parameter

Aus dem jetzt für jeden Bildpunkt vorliegenden analytischen Verlauf der Intensitäts-Zeit-Kurve können Parameter zur Charakterisierung der Durchblutungssituation der

1. Im vorliegenden Problem wurden die initialen Näherungen empirisch aus exemplarischen Dilutionsdaten bestimmt. Diese Werte sind im allgemeinen hinreichen für die Konvergenz des Verfahrens.

Blutgefäße der Retina bestimmt werden. Die Definition der Parameter wurde von Toonen übernommen [Toonen 92].



Bei den im folgenden dargestellten Ergebnissen wurde der Zeitpunkt des Überschreitens der 10%-Schwelle der Maximalintensität bestimmt [Toonen 92]. Dieser Parameter korrespondiert mit der Erscheinzeit des Farbstoffs (*dye entry time*). Die Darstellung erfolgt als Funktionalbild in Falschfarben, bei dem der komplexe dynamische Vorgang der Durchblutung in stark verdichteter Form übersichtlich in einem einzelnen Bild anschaulich gemacht werden kann. Abbildung 6.2 und 6.3 zeigen die Funktionalbilder¹ der Erscheinzeit für einen gesunden Probanden und einen Patienten mit einem Verschuß (Thrombose) an einem Venenast.

1. Für eine nähere Beschreibung der Funktionalbilder sei auf Toonen [Toonen 92] verwiesen.

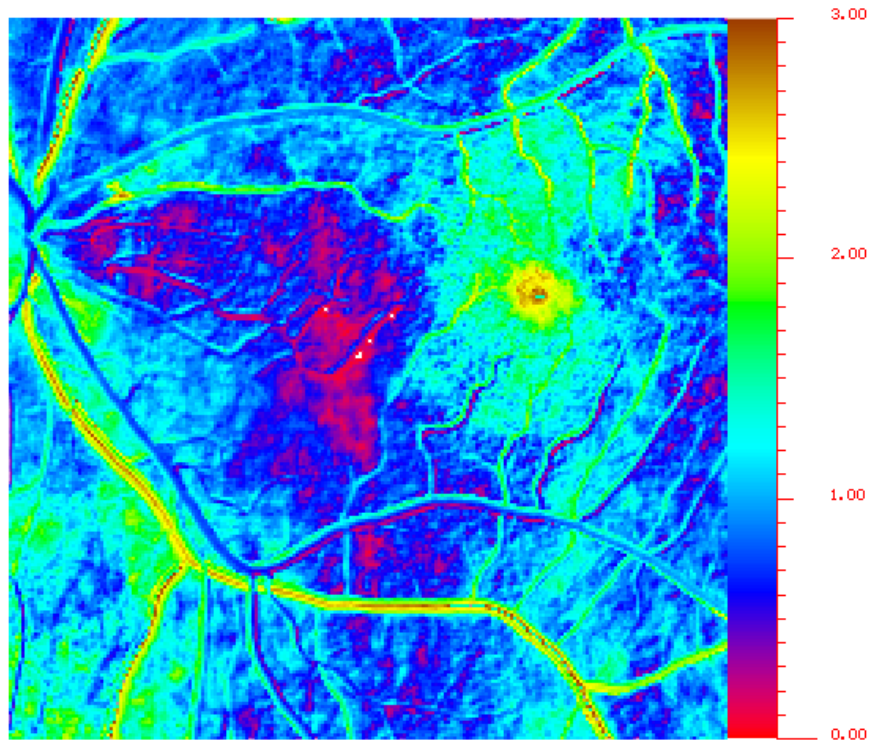


Abb. 6.2: Funktionalbild der Erscheinzeit bei einem gesunden Probanden. Die Farbskala kodiert die Zeitpunkte in Sekunden. Der Bezugszeitpunkt ist $t = 0$, das erste Erscheinen im Bild. Im vorliegenden Fall korrespondieren die frühesten Erscheinzeiten mit choroidalen Gefäßen. Insbesondere bei der großen Vene lässt sich deutlich der Unterschied zwischen der zentralen und der Randströmung erkennen.

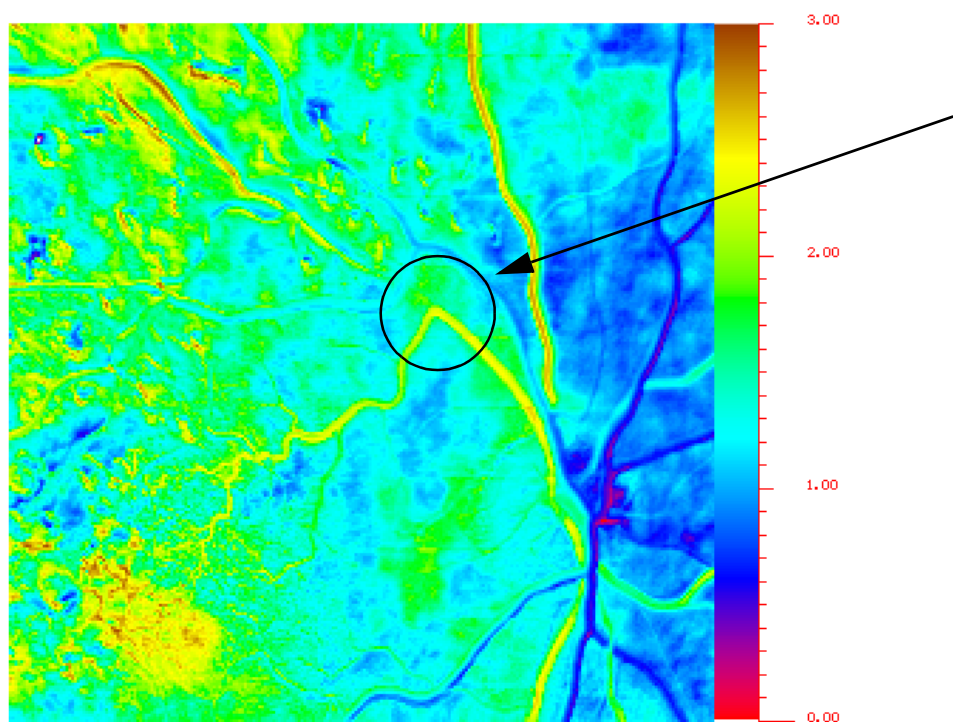


Abb. 6.3: Funktionalbild der Erscheinzeit bei einem Patienten mit Venenastverschluß. Die Erscheinzeiten sind gegenüber dem Normalfall deutlich verzögert, das Gefäß im Zentrum des Bildes erscheint unterbrochen.

6.6 Diskussion

Die Verwendung des vorgestellten vereinfachten Strömungsmodells und des daraus abgeleiteten funktionalen Zusammenhangs für die Gestalt der Dilutionskurve führt zu einer deutlich besseren Diskriminierung des Strömungsverhaltens an einzelnen Fundusorten. Damit ist es möglich, die unterschiedlichen Vorgänge bei der Durchströmung von großen Arterien und Venen klar zu unterscheiden. Arterien besitzen den frühesten Eintrittszeitpunkt in der Retina und das Maximum der Strömung zentral im Gefäß, da die Ausbreitung des Farbstoffs nach Eintritt in das Auge von den großen retinalen Gefäßen über Verzweigungen in immer kleinere Adern bis zu den Endstrombahnen erfolgt. Bei Venen ist genau das Gegenteil zu beobachten: Aus den peripheren Venolen fließt das Blut zu immer größeren Gefäßen, wo es als Randströmung eintritt, so dass hier das Maximum der Füllung zu beobachten ist. Beachtlich ist, dass hier eine plausible Darstellung der Morphologie der Gefäße allein auf den dynamischen Eigenschaften der Pixel-Zeitreihen fußt und ganz ohne die Einbeziehung der Ortsfunktion, die die Grundlage der morphologischen Darstellung in stationären Bildern ist, auskommt. Dies ist ein Beweis für die Qualität des zu Grunde liegenden Modelles.

Trotz der guten Ergebnisse bleibt die Frage, inwieweit der vorgestellte Modellansatz für die Durchblutung des Fundus anwendbar ist. Wenn auch die Annahme eines unverzweigten Gefäßsystems für retinale Gefäße noch näherungsweise erfüllt ist, so gilt dies für das Choroid und seine angiographische Darstellung mit dem Farbstoff Indo-Cyanin-Grün sicher nicht mehr. Aufgrund der sehr viel komplexeren Gefäßarchitektur dieser Schicht sind einzelne Gefäße und eine durch diese – entsprechend der Modellvorstellung – strömende Farbstofffront nicht zu beobachten. Jedoch entspricht der in diesen Regionen beobachtbare Verlauf der Bildintensitäten näherungsweise den oben beschriebenen Dilutionskurven. Der funktionale Zusammenhang lässt sich somit auch für die Analyse von ICG-Bildsequenzen vorteilhaft nutzen, auch wenn die zugrundegelegte Modellvorstellung physiologisch nicht haltbar ist. In einer Pilotstudie an jeweils 30 Patienten mit klassischer und okkulten choroidaler Neovaskularisation (CNV) wurde das Füllungsverhalten der CNV in Funktionalbildern analysiert [S. Wolf, persönliche Korrespondenz]. Die Ergebnisse zeigten, dass bei circa 20% der klassischen CNV innerhalb der CNV kürzere Erscheinzzeiten gemessen wurden als in dem umgebenden choroidalen Zirkulationsgebiet. Bei okkulten CNV wurden diese nur bei circa 5% der Neovaskularisationen beobachtet. Die klinische Bedeutung solcher Beobachtungen muss in weiteren Untersuchungen ergründet werden.

Das hier beschriebene Verfahren ist ein Beispiel dafür, dass messtechnisch erfassbare Größen in der Medizin in der Regel so genannte “surrogate markers” darstellen, das heißt Größen sind, deren Änderung mit dem Auftreten und dem Verlauf einer Erkrankung korreliert sind. Tragfähige Modelle der kausalen Verknüpfungen, aus denen sich die diagnostisch relevanten Korrelationen ableiten ließen, liegen in den seltensten Fällen vor. So müssen der Nachweis der Korrelation und deren Relevanz sowie die Erhebung von Referenzwerten im Allgemeinen erst durch klinischen Studien erbracht werden.

7 Automatische Mikroperimetrie zur funktionalen Untersuchung der Retina

Die Mikroperimetrie macht von den speziellen technischen Möglichkeiten des Scanning-Laser-Ophthalmoskops (SLO) Gebrauch, um das Gesichtsfeld in einem beschränkten Fundusareal mit hoher Ortsauflösung zu untersuchen (siehe auch 2.2.3). Dabei wird sowohl die Funktion der retinalen Rezeptoren (Zapfen, Stäbchen) als auch die neuronale Reizweiterleitung und die Verarbeitung im Visuellen Kortex überprüft.

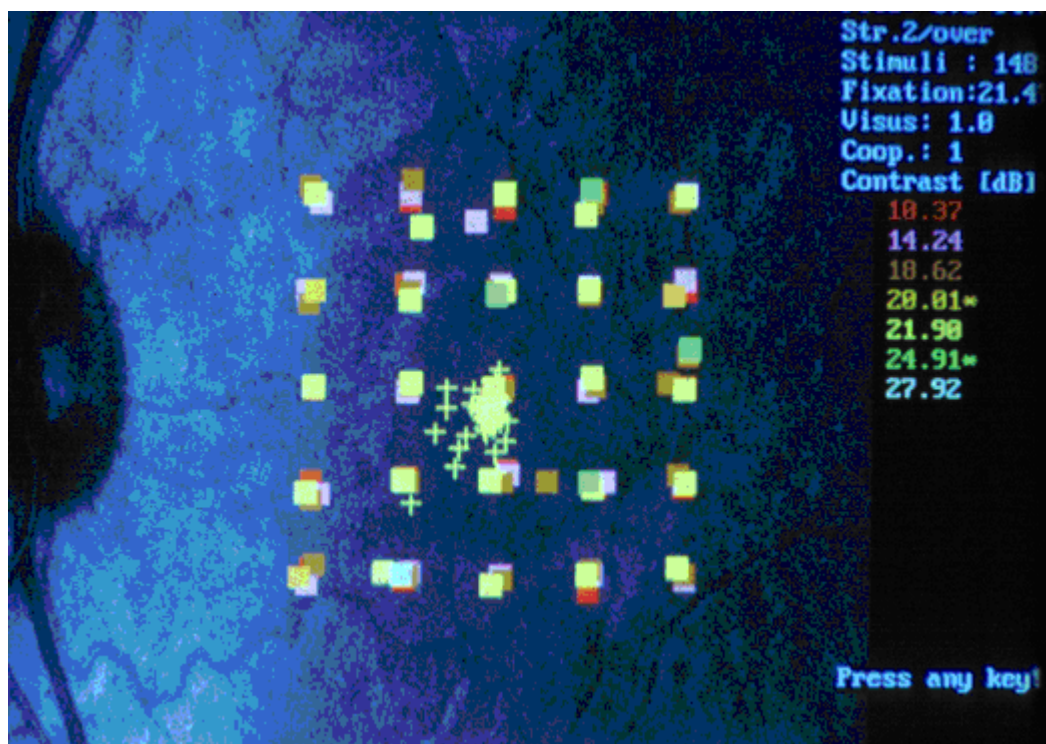


Abb. 7.1: Ergebnisbild einer Untersuchung mit der Mikroperimetrie. Die lokalen Kontrastschwellen sind in dB angegeben und farblich kodiert.

Seit es Methoden zur Untersuchung der Wahrnehmung bei gleichzeitiger Fixation des Patienten gibt (z.B. Amsler-Test, Perimetrie nach Goldmann), ist das Bestreben der Ophthalmologen stark, solche funktionalen Befunde mit morphologischen Befunden zu korrelieren. Das macht die Beobachtung des Fundus während des Tests zur Überprüfung auf Augenbewegungen notwendig. Durch die Verwendung der verschiedenen Laserlichtquellen im SLO ist es möglich, den Fundus im nahen Infrarot-Bereich für den Patienten unsichtbar abzubilden, während gleichzeitig auf dem identischen optischen Weg mit dem Helium-Neon-Laser und einem zwischengeschalteten akustooptischen Modulator beliebige Testmuster auf die Retina projiziert werden können. Es kann also für jeden Zeitpunkt die genaue Position des stimulierten retinalen Ortes festgestellt

werden. Dies ermöglicht auch eine detaillierte Untersuchung des Fixationsverhaltens über einen längeren Zeitraum. Im Rahmen der vorgestellten Rekonstruktion des Augenhintergrunds und der Integration von Durchblutungsmessungen mit dem SLO lassen sich auch diese Messdaten in das sphärische Modell des Auges einfügen, so dass nicht nur die Korrelation zur Morphologie, sondern erstmalig auch die Korrelation zum Durchblutungszustand möglich wird.

Verschiedene Steuerungsprogramme, die eine Perimetrie mit dem SLO implementieren, sind vorgestellt worden, beispielsweise die kommerziell erhältliche Software der Firma Rodenstock wie auch experimentelle Programme mehrerer Forschungsgruppen [Rohrschneider 95, Timberlake 82, Sunness 95]. Bei diesen Programmen erfolgt die Zuordnung zwischen stimuliertem retinalen Ort und der Fundusmorphologie manuell durch den Untersucher. Dadurch ergeben sich für die Durchführung der Untersuchung die folgenden Nachteile:

- Lange Untersuchungszeit durch manuelles Auffinden eines Referenzpunktes und damit eine hohe Belastung der Aufmerksamkeit des Patienten.
- Schlechte Ergebnisse und Reproduzierbarkeit infolge abnehmender Aufmerksamkeit des Patienten.
- Hohe Belastung des Untersuchers durch manuelle Angabe eines Referenzpunktes für jeden Stimulus.
- Durchführung der Messung bedarf eines Ophthalmologen wegen mangelnder Standardisierung der Untersuchung.

Diese Probleme haben bisher den Einsatz der Mikroperimetrie in der klinischen Routine verhindert. Aus diesem Grunde wurde hier ein neues Verfahren entwickelt und implementiert, das die automatische Durchführung der Perimetrie mit dem SLO gestattet. Möglich wird dies durch einen dem Bildmaterial speziell angepassten schnellen Algorithmus zur automatische Verfolgung¹ von Augenbewegungen mit der vom SLO vorgegebene videofrequenten Bildrate. Eine Programmeinheit detektiert und verifiziert kontinuierlich die Fundusposition im Videodatenstrom und übernimmt die gesamte zeitliche Steuerung des Untersuchungsablaufs. Diese Positionsinformationen dienen der zweiten Programmeinheit, die die Untersuchungsstrategie implementiert, dazu, das

1. Für die Verfolgung von Augenbewegungen wird in dieser Darstellung auch der Begriff „tracking“ verwendet

Stimulationsraster entsprechend der Augenbewegung zu verschieben. Auf diese Weise kann erreicht werden, dass das Raster relativ zur Fundusmorphologie ortsfest erscheint.

Im folgenden wird kurz auf die Anforderungen an ein solches automatisches Perimetriesystem eingegangen. Danach wird der Ansatz zur schnellen Detektion von Augenbewegungen beschrieben und anschließend die Integration der Bewegungsverfolgung in die Ablaufsteuerung und darauf fußend die Implementierung des Gesamtsystems dargestellt.

7.1 Anforderungen an ein Mikroperimetriesystem

Die Automatisierung der Mikroperimetrie stellt besonders im Hinblick auf ihre spätere klinische Anwendung hohe Anforderungen an die Robustheit der benutzten Bildverarbeitungsmethodik sowie an die Benutzerführung und an die Handhabung von „Ausnahmeständen“ und Fehlerfällen. Insbesondere sind dabei folgende Punkte zu beachten:

- Die Detektion der Fundusposition muss automatisch erfolgen.
- Die Detektion soll mit der Videofrequenz schritthalten.
- Fehler sind zu vermeiden, das heißt es dürfen keine falschen Verschiebungsberechnungen akzeptiert werden.
- Die Wiederaufnahme der Bewegungsverfolgung nach einem „Ausnahmefall“ (Lidschlag des Patienten, zu große Augenbewegung, ...) soll automatisch erfolgen.
- Die Unterbrechung der Untersuchung muss möglich sein, um bsw. dem Patienten eine Pause zu erlauben.
- Die Benutzerführung soll intuitiv sein, eine einfache Erlernbarkeit ist wichtig.
- Nachuntersuchungen an einem identischen Netzhautareal zur Therapieverfolgung sind zu ermöglichen.
- (Vorbefund-abhängige) Standard-Untersuchungsstrategien sollen bereitgestellt werden.
- Das Fixationsverhalten des Patienten soll erfaßt und dargestellt werden.

Der geplante Einsatz in der klinischen Routine beeinflusste auch die Wahl der benutzten Hardware- und Software-Systemkomponenten. Die Verwendung spezialisierter Komponenten galt es zu vermeiden. Aus diesem Grunde wurde als Rechnersystem ein PC mit dem Betriebssystem WindowsNT verwandt.

WindowsNT ist kein Echtzeit-Betriebssystem, dem für die beschriebene Anwendung sicher der Vorzug zu geben wäre. Es ist aber hinreichend stabil für den Einsatz im klinischen Umfeld; komfortable Software-Entwicklungssysteme stehen zur Verfügung, und die notwendige Hardware zur Verarbeitung des SLO-Videosignals wird durch Treiber und Software-Bibliotheken gut unterstützt. Es bietet darüber hinaus ansatzweise Möglichkeiten, ein Echtzeitverhalten zu erreichen, beispielsweise durch eine Prozesspriorisierung in mehreren Klassen. Gleichwohl lag im Erreichen eines Echtzeitverhaltens bei der schritthaltenden Erkennung der Bewegung eine besondere Herausforderung, die ihren Niederschlag in der Beschreibung der Implementierung findet. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang auch, dass im vorliegenden Fall keine harten Echtzeitbedingungen gefordert sind. Vielmehr ist es tolerierbar, wenn hin und wieder das Schritthalten der Verarbeitung nicht erfüllt werden kann, solange dies erkannt wird und dabei eine Untersuchung nicht vollständig wertlos wird. In der Regel kann ein in einem solchen Fall verloren gegangener Stimulus einfach wiederholt werden.

7.2 Primäres Bildmaterial: Augenbewegungen und Bewegungsartefakte

Augenbewegungen des Menschen sind nur zu einem Teil durch den Willen zu beeinflussen. Das gilt beispielsweise für bewusste Blickrichtungsänderungen. Ein weiterer Bereich von Bewegungen ganz unterschiedlicher Dynamik ist unwillkürlich. Dazu zählen Ausgleichsbewegungen zum Halten der Blickrichtung sowie Fixationsbewegungen. Mikrobewegungen treten auch bei vollständiger Fixation auf und sorgen für wechselnde Reize an den Rezeptoren. Diese Bewegungen lassen sich nur zum Teil verhindern. Sie führen zu Artefakten, die das Untersuchungsergebnis unter Umständen bis zur Unbrauchbarkeit einer ganzen Untersuchung beeinflussen können.

Bei der Mikroperimetrie mit dem SLO entstehen durch die punktweise Abtastung mit dem Laserstrahl Verzerrungsartefakte in den Einzelbildern. Die Stimulation ist in zwei Bereichen betroffen: Der individuelle Stimulus, der sich bei einer Dauer von beispielsweise 200 ms über mehrere Videobilder erstreckt, wird beim Auftreten einer Augenbewegung über mehrere Positionen verwischt, so dass seine Intensität sich verringert und der Testfleck größer wird. Augenbewegungen zwischen einzelnen Sti-

muli führen dazu, dass ein vorgewähltes Raster nicht mehr eingehalten wird, was auch Auswirkungen auf die Bestimmung der einzelnen Schwellwerte hat.



Abb. 7.2: Artefaktbildung durch Augenbewegungen: Verwischung eines Stimulus (Rasterposition dunkel markiert) über mehrere Bilder (links), Verschiebung der Rasterpunkte zueinander (rechts)

Der Algorithmus zur Bewegungsdetektion muss eine Kontrolle der Artefaktbildung durchführen und gegebenenfalls einen Stimulus verwerfen und wiederholen.

Vereinfachungen

Bezüglich der zu detektierenden Bewegungen können einige Vereinfachungen getroffen werden. Rotationen des Auges um die optische Achse kommen selten vor und sind klein im Vergleich zu sakkadischen Bewegungen um die horizontale und die vertikale Achse. Rotationen im Bild wurden daher vernachlässigt. Bewegungen des Kopfes werden durch eine Kinn- und Stirnstütze am SLO eingeschränkt, so dass Größenänderungen durch Abstandsänderungen ebenfalls vernachlässigt werden können. Es werden also ausschließlich ebene translatorische Bewegungen in den Fundusbildern des SLO betrachtet. Dabei ist eine Genauigkeit von zwei bis drei Pixel ausreichend. Davon abweichende Bewegungen in den Bildern können durch das Verfahren nicht bestimmt werden, liefern aber eine Fehlerantwort, die richtigerweise zum Ausschluss dieser Bilder bzw. zur Wiederholung der Stimulation führt.

7.3 Algorithmus zur schnellen Detektion von Augenbewegungen

Der Algorithmus für die Bewegungsdetektion muss auf Grund der durch das Videosignal des SLO vorgegebenen zeitlichen Randbedingung so einfach wie möglich sein, so dass eine effiziente Implementierung möglich ist. Da das SLO üblicherweise im Zeilensprungverfahren arbeitet, stehen nicht mehr als 20 ms (CCIR Norm) für die Verarbeitung zur Verfügung, will man während des laufenden Vollbildes rechtzeitig für das

nächste Vollbild die Position bestimmt haben. Dies definiert die Obergrenze, anzustreben ist aber eine Verarbeitung innerhalb von 15 ms.

Unter Verwendung von *apriori*-Wissen über den Bildinhalt von Fundusbildern lässt sich ein sehr einfacher Ansatz für ein schnelles Verfahren entwickeln. Die Fundusmorphologie zeigt mit dem Sehnerven und der Makula sowie den vom Sehnerv aus paarweise in die vier Quadranten verlaufenden großen retinalen Arterien und Venen Strukturen, deren Verschiebung in einem Bild leicht und sicher bestimmt werden kann. Gefäße besitzen in der Regel annähernd gerade Abschnitte, die näherungsweise senkrecht zueinander verlaufen. Die Verschiebung einer solchen L-förmigen Struktur kann sehr einfach durch die separierte Ermittlung der Verschiebung der beiden Arme des L entlang von orthogonalen Richtungen bestimmt werden (Abb. 7.3).

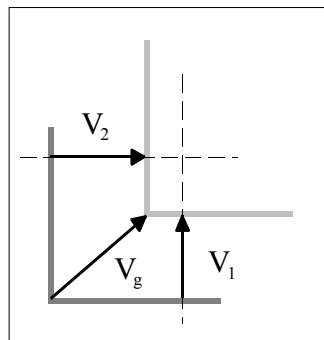


Abb. 7.3: Die Verschiebung V_g des L-förmigen Objekts kann aus den orthogonalen Komponenten V_1 und V_2 bestimmt werden

Um die Verschiebung der Arme zu bestimmen, braucht nur die Lage der Kanten entlang einer zur Kantenrichtung senkrechten Suchlinie ermittelt zu werden. Die Verschiebungskomponenten können dann zur Gesamtverschiebung zusammengesetzt werden. Abbildung 7.4 auf der folgenden Seite zeigt ein mit dem SLO aufgenommenes Fundusbild mit einer Gefäßverzweigung als Referenz und einem überlagerten Stimulationsraster.

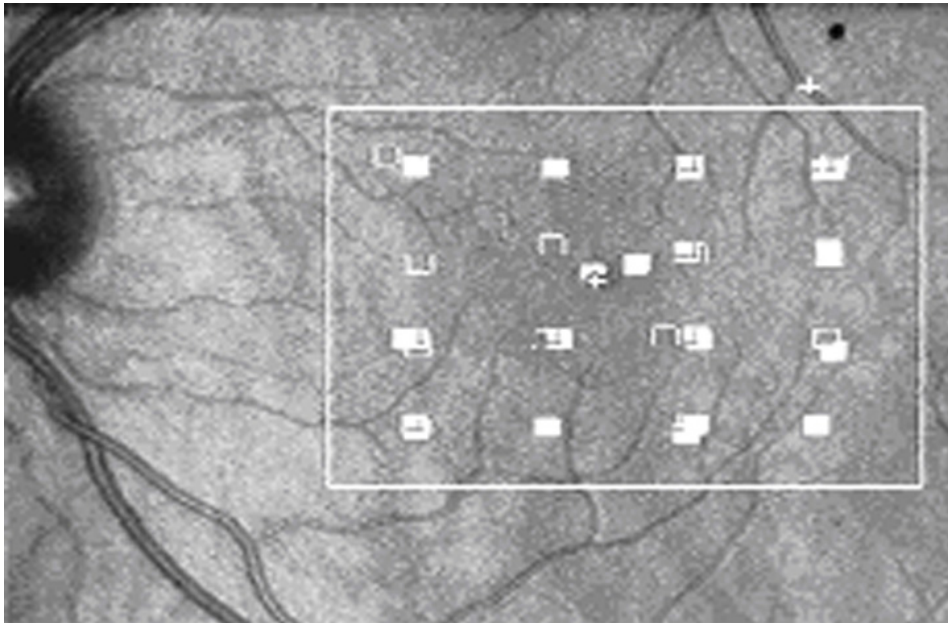


Abb. 7.4: Mit dem SLO aufgenommenes Fundusbild und überlagertes Stimulationsraster (Testuntersuchung). Die Gefäße verlaufen abschnittsweise gerade.

Um die Position der Kante entlang der Senkrechten zuverlässig und mit guter Genauigkeit zu finden wird ein Kreuzkorrelations-basiertes Maskensuchverfahren (*template matching*) benutzt.

7.3.1 Templatematching der Gefäßkanten

Prinzipiell wird bei einem solchen Verfahren einem Referenzbild ein Bildausschnitt entnommen, dessen Vorkommen und Position im untersuchten Bild bestimmt wird. Im Suchbild wird üblicherweise die Maske mit des Bildausschnitt systematisch über das gesamte Bild verschoben und nach einer Übereinstimmung gesucht. Da es eine ideale Übereinstimmung auf Grund von Störungen – Rauschen oder Bildverzerrungen durch sehr schnelle Bewegungen – nicht gibt, muss ein Qualitätsmaß definiert und berechnet werden, das die Position der besten Übereinstimmung angibt.

Qualitätsmaß für die Übereinstimmung

Für die Berechnung dieses Maßes können verschiedene Methoden verwendet werden. Vielfach wird die Kreuzkorrelationsfunktion $K(X, Y)$ benutzt:

$$K(X, Y) = \sum_x \sum_y i(x, y) I(x + X, y + Y) \quad (7.1)$$

mit $i(x, y)$ = Intensität der Maske an der Stelle x, y , $I(x + X, y + Y)$ = Intensität des Bildes an der Stelle X, Y plus der Position innerhalb der Maske x, y . Dieses Maß nimmt bei der Übereinstimmung von Maske und Bildausschnitt ein Maximum an. Die Funktion $K(X, Y)$ ist abhängig von der Amplitude von i und I , also sensitiv gegenüber Helligkeitsänderungen im Bild. Dasselbe gilt auch für das Maß der Kreuzsubtraktionsfunktion $D(X, Y)$

$$D(X, Y) = \sum_x \sum_y |i(x, y) - I(x + X, y + Y)| \quad (7.2)$$

(i und I wie oben) das vom Rechenaufwand noch günstiger als die Kreuzkorrelationsfunktion ist. Diese Funktion kann durch Störungen Nebenminima haben, die eine einfache Bestimmung der Übereinstimmungsposition nicht mehr erlauben.

Dem Einfluß der Grundhelligkeit des Bildausschnitts kann durch die Benutzung der Kreuzkovarianzfunktion $V(X, Y)$ Rechnung getragen werden:

$$V(X, Y) = \sum_x \sum_y [i(x, y) - \bar{i}] [I(x + X, y + Y) - \bar{I}(X, Y)] \quad (7.3)$$

Wird diese Funktion noch zusätzlich auf die Bildenergie der Maske und des korrespondierenden Bildausschnitts normiert, entsteht der in der Literatur als normierter Korrelationskoeffizient bezeichnete Ausdruck $M(X, Y)$ ¹:

$$M(X, Y) = \frac{\sum_x \sum_y [i(x, y) - \bar{i}] [I(x + X, y + Y) - \bar{I}(X, Y)]}{\sqrt{\sum_x \sum_y [i(x, y) - \bar{i}]^2} \sqrt{\sum_x \sum_y [I(x + X, y + Y) - \bar{I}(X, Y)]^2}} \quad (7.4)$$

Dieses Maß wurde auf Grund seiner relativen Unempfindlichkeit gegen Rauschen und Grundhelligkeitsänderungen im folgenden implementiert. Dabei konnte der durch die Normierung etwas erhöhte Rechenaufwand in Kauf genommen werden, da nur sehr

1. "Normalized cross correlation" [Lewis 95]

kleine Masken in einem darüber hinaus stark eingeschränkten, linienförmigen Suchbereich eingesetzt werden.

7.3.2 Suchalgorithmus

Bei den realen Fundusbildern kann nicht davon ausgegangen werden, dass Gefäßabschnitte exakt senkrecht zueinander verlaufen. Somit kann die Ermittlung der Verschiebung der beiden Gefäßkanten nicht unabhängig voneinander parallel erfolgen, sondern muss in aufeinander folgenden Schritten durchgeführt werden.

Gesucht wird nach der Gefäßkante. Senkrecht zum Gefäß lässt sich die Kante (die Gefäßwand) sehr sicher mit dem *template-matching*-Verfahren wiederfinden. Das Qualitätsmaß nimmt an der Position der Kante ein eindeutiges Maximum an. Entlang des Gefäßes erreicht das Qualitätsmaß überall ähnlich hohe Werte, so dass in dieser Richtung die Position des Templates nicht eindeutig wiedergefunden werden kann.

Aus obigen Überlegungen wurde ein dreistufiges Suchverfahren entwickelt, das nach einem Initialisierungsschritt unter Einbeziehung des Untersuchers dann schritt haltend mit dem vom SLO gelieferten Videosignal in aufeinanderfolgenden Bildern die Augenverschiebung bestimmt.

Initialisierung

Für das Aufsetzen des Algorithmus werden vom Untersucher zwei Positionen auf Gefäßkanten manuell durch Anklicken mit der Maus ausgewählt. Dabei handelt es sich in der Regel um einen horizontal und einen vertikal verlaufenden Abschnitt. Diese sollten annähernd die oben genannten Bedingungen für den Gefäßverlauf erfüllen. Diese Positionen sind darüber hinaus so zu wählen, dass sie möglichst immer im Bild zu sehen sind. Sie sollten also nicht zu nahe am Bilrand, sondern in der Nähe des zu testenden Bereichs gewählt werden. Zusätzlich wählt der Untersucher noch ein eindeutig wieder auffindbares Merkmal wie ein Gefäßverzweigung aus, an Hand dessen die neu gefundene Position auf ihre Richtigkeit geprüft wird. Nur wenn die zwei Kanten und – entsprechend verschoben – die Gefäßverzweigung mit ausreichender Güte gefunden werden konnte, wird die neue Position akzeptiert und die Stimulation ausgelöst. Sind die Punkte markiert, wird die Bewegungsverfolgung gestartet. Es laufen dann für jedes aufgenommene Bild die folgenden Stufen ab:

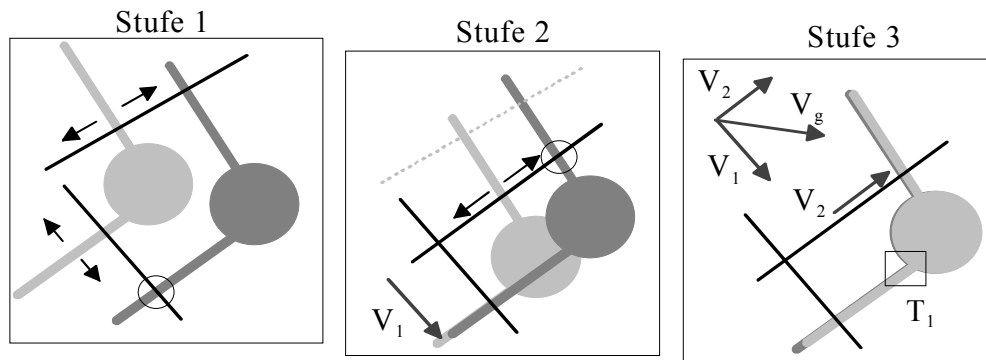


Abb. 7.5: Die dreistufige Suche zur Bestimmung der resultierenden Verschiebung V_g aus den orthogonalen Komponenten V_1 und V_2 . Das Template T_1 dient zur Validierung der ermittelten Verschiebung. Zu beachten ist, dass in Stufe 1 die Richtungen der Gefäße nur näherungsweise orthogonal sein müssen.

Stufe 1

An den manuell vorgegebenen Gefäßpositionen wird automatisch die Richtung des Gefäßverlaufs berechnet. Dazu wird in einer Umgebung um den gewählten Punkt das *template matching* mit einem in der initialen Richtung der Maske ausgeschnittenen Template durchgeführt. Durch die Koordinaten der Punkte, an denen die Maxima des Qualitätsmaßes auftreten, wird dann eine Ausgleichsgerade gelegt, deren Richtung die Richtung des Gefäßes angibt. Die initiale Ausrichtung des Templates ist dabei von geringer Bedeutung, da die Kante immer eindeutig gefunden werden kann, so lange die Richtung nicht parallel zur Gefäßrichtung angenommen wird.

Für die Bestimmung der ersten Komponente des Verschiebungsvektors wird senkrecht zu den berechneten Gefäßrichtungen von beiden Positionen aus entlang einer Linie im Suchbereich der Länge L nach einem Maximum des Qualitätsmaßes, also nach einer Kantenübereinstimmung gesucht (s. Abb. 7.5). An dieser Position muss das Qualitätsmaß eine Vertrauensschwelle überschreiten. Der Verschiebungsvektor der Maske mit dem besseren Qualitätsmaß wird als erste Komponente V_1 der Gesamtverschiebung akzeptiert. Die zweite Maske wird aus ihrer Ausgangsposition entsprechend verschoben, so dass die relative Position der Masken der Anfangslage entsprechend erhalten bleibt (s. Abb. 7.5).

Stufe 2

Die Bestimmung der zweiten Komponente der Gesamtverschiebung erfolgt nun von der neuen Maskenposition aus orthogonal zur Verschiebung V_1 , also nicht mehr senkrecht zur Gefäßrichtung¹. Wird ein Maximum des Qualitätsmaßes gefunden, also die zweite Komponente V_2 , so werden die beiden Komponenten der Verschiebung zu einem Vektorkandidaten V_g für die Gesamtverschiebung zusammengesetzt (s. Abb. 7.5). Auch für die Akzeptanz der Verschiebung V_2 muss das Qualitätsmaß die Vertrauensschwelle überschreiten. Für den Fall nahe beieinander parallel verlaufender Gefäße oder auch je nach Größe des Suchbereichs und der speziellen Gefäßmorphologie können auf diese Weise mehrere Vektorkandidaten erzeugt werden. Die Auswahl des „richtigen“ Gesamtverschiebungsvektors erfolgt dann in der dritten Stufe.

Stufe 3

Die dritte Stufe dient der Validierung der errechneten Position bzw. der Auswahl der richtigen Verschiebung aus mehreren Kandidaten. Zusätzlich wird in dieser Stufe noch ein Feinabgleich der Position durchgeführt. Dazu wird in einem sehr kleinen rechteckigen Suchbereich mit einem ebenfalls rechteckigen Template T_I nach dem bei der Initialisierung angegebenen eindeutig identifizierbaren Detail (Gefäßverzweigung) an der entsprechend verschobenen Position gesucht. Kann das Template dort nicht gefunden werden, so war das Tracking nicht erfolgreich und es wird ein „Invalid“-Signal an das Steuerprogramm weitergegeben. Wird jedoch eine Übereinstimmung gefunden, an der die Vertrauensschwelle überschritten wird, so wird mit diesen Koordinaten eine genaue Gesamtverschiebung berechnet und die Verschiebungskomponenten zusammen mit einem „Valid“-Signal an das Steuerprogramm weitergegeben.

Abschätzung des Rechenaufwands

Der Rechenaufwand für ein übliches *template-matching*-Verfahren, bei dem ein zweidimensionales Template der Größe $b \cdot h$ in einem Suchbereich $S \cdot W$ über das Bild verschoben wird, liegt in der folgenden Größenordnung:

$$\sum \text{Operationen} \approx O(b \cdot h \cdot S \cdot W) \quad (7.5)$$

1. Für den Fall des ideal senkrechten Verlaufs der Gefäßabschnitte entspricht diese Richtung natürlich der Senkrechten zur Gefäßrichtung

Der Rechenaufwand ist proportional zur Suchfläche. Für das oben beschriebene Verfahren ergibt sich für den Liniensuchbereich der Länge l und das Referenztemplate T_l der Größe $s \cdot w$ ein Rechenaufwand von

$$\sum \text{Operationen} \approx O(b \cdot h \cdot (l + s \cdot w)) \quad (7.6)$$

Dabei gilt $w \ll W$, $s \ll S$. Hierbei ist der Rechenaufwand proportional zur Länge l des Suchbereichs. Das führt zu einer wesentlichen Verkürzung der Rechenzeit. Die Rechenzeit ist determiniert und kann über die Veränderung der Suchlänge l eingestellt werden.

7.3.3 Einflußfaktoren auf die Güte der Verschiebungsvektorsuche

Die Güte der Berechnung des Verschiebungsvektors wird von den folgenden Parametern beeinflusst:

- Anzahl der bei der Suche benutzten Masken,
- Einstellung der Maskenparameter Größe, Position und Ausrichtung und
- Einstellung der Vertrauensschwelle für die Akzeptanz einer Übereinstimmung.

Sie bestimmt hauptsächlich die Anzahl der Erfolge beim Auffinden einer Verschiebung; die Genauigkeit dieser Verschiebung selbst ist von der Güte praktisch unabhängig.

Der Einfluss der Parameter wurde systematisch mit Hilfe von realen sowie künstlich erzeugten Bildsequenzen untersucht. Bei den realen Aufnahmen handelte es sich um einen Videomitschnitt mehrerer Perimetrieuntersuchungen, die in der Augenklinik des Universitäts Klinikums Aachen mit dem dort entwickelten manuellen Untersuchungssystem durchgeführt wurden [Toonen 95]. Die künstlich erzeugten Sequenzen zeigen schematisierte Gefäßkanten mit unterschiedlichen Verlauf zueinander. Zusätzlich wurde noch der Einfluß von Bildstörungen durch die Addition von Gauß-verteilterm Rauschen untersucht. Für die Beurteilung wurden die vier möglichen Ergebnisse der Verschiebungsvektorsuche statistisch ausgewertet und bewertet:

- Richtig positiv: Richtige Position wurde ermittelt, Erfolg.

- Richtig negativ: Eine Verschiebung kann wegen Lidschlag, Verzerrung, zu großer Bewegung o.ä. nicht bestimmt werden.
- Falsch negativ: Eine richtige Position wird als ungültig angezeigt.
- Falsch positiv: Eine falsche Position wird berechnet und als gültig angezeigt. Fehlerfall!

Bei der Ausgestaltung des Algorithmus galt es insbesondere, diesen letzten Fall weitgehend zu vermeiden und nach Möglichkeit auszuschließen.

Anzahl der Templates

Die Experimente zeigten, dass die Anzahl der Templates das Ergebnis kaum beeinflussen, solange die Mindestanzahl von zwei Kantentemplates und einem Referenztemplate benutzt wird. Zwar liegt es nahe, in der dritten Stufe der Verifikation mehr als einen eindeutig identifizierbaren Bildbereich zu verwenden, um auch Bildscherungen als Folge schneller, innerhalb des Einzelbildes beginnender Augenbewegungen erkennen und verwerfen zu können sowie um insgesamt eine höhere Sicherheit für das Ergebnis zu gewährleisten. Werden die Gefäßkanten-Templates bei der Initialisierung jedoch mit genügend großem Abstand in vertikaler (y-) Richtung gewählt, was durch die Gefäßmorphologie praktisch sehr häufig vorgegeben ist, so ist diese Konstellation meist vollkommen ausreichend, um auch solche Bildfehler sicher zu erkennen. Hier greift der Test auf Eindeutigkeit in der dritten Stufe, bei dem eine der Masken sicher ein Qualitätsmaß liefert, das unter der Vertrauensschwelle liegt. Abbildung 7.6 zeigt schematisch diesen Fall.



Abb. 7.6: Erkennung von Bildverzerrungen.

Templateparameter

Die Größe der Templates lässt sich in zwei Richtungen ändern, entlang der Gefäßkante und senkrecht dazu. Entlang der Gefäßkante muss das Template groß genug sein, um genug Informationen über die Kantenrichtung zu beinhalten. Senkrecht zur Kante muss das Template den Übergang zwischen Gefäß und „Hintergrund“ vollständig enthalten. Die großen retinalen Gefäße haben einen Durchmesser zwischen etwa $120\,\mu m$ (Arterien) und $200\,\mu m$ (Venen). Bei einer Bildpunktgröße auf der Retina von etwa $10\,\mu m$ (20° Bildwinkel) bis $20\,\mu m$ (40° Bildwinkel) ist somit eine Breite der Maske von 4 bis 6 Pixel ausreichend. Abbildung 7.7 zeigt schematisch das Profil einer Gefäßkante mit der notwendigen Maskenbreite.

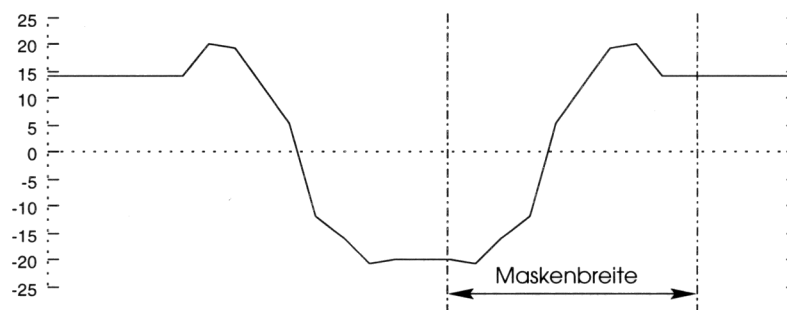


Abb. 7.7: Reales Gefäßprofil mit Angabe der Maskenbreite.

Die notwendige Ausdehnung in Kantenrichtung wurde an Hand einer realen Sequenz (rund zwei Minuten Dauer) mit großen Augenbewegungen untersucht, bei der auf Grund der Bewegung die zu suchenden Kanten zeitweise aus dem Bildbereich verschwinden. Abbildung 7.8 zeigt die Ergebnisse für die Variation der Kantenlänge, angegeben in Bildpunkten. Es sind für jede Kantenlänge prozentual die Erfolge (richtig positiv), die Fehler (falsch positiv) und die richtig negativen Ergebnisse dargestellt. Falsch negative Ergebnisse kamen nicht vor. Die drei Kategorien ergeben jeweils die

100% der Gesamtereignisse. Die Werte sind von oben nach unten in der Reihenfolge Richtig Negativ, Fehler, Erfolg dargestellt.

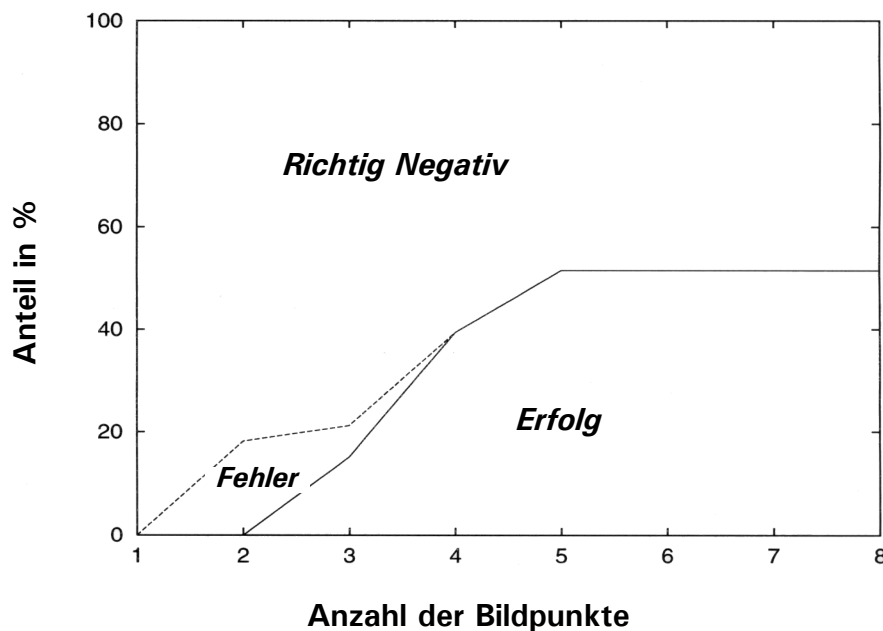


Abb. 7.8: Einfluß der Templategröße auf die Güte der Verschiebungsdetektion. Angegeben ist der prozentuale Anteil der drei unterschiedlichen Erkennungsarten an den Gesamtereignissen in Abhängigkeit der Templategröße in Pixeln.

Ab einer Kantenlänge von 4 Bildpunkten treten keine Fehler mehr auf und ab einer Länge von 5 Bildpunkten ändert sich das Verhältnis von Erfolg und richtig negativ erkannten Verschiebungen nicht mehr. Das heißt, alle erkennbaren, nicht zu Bildstörungen führende Bewegungen (Verschwinden der Gefäßkante aus dem Bild, Abdunkeln des Bildes durch Lidschlag usw.) werden sicher erkannt. Somit reicht eine Maskengröße von 4 mal 6 Bildpunkten für das sichere Auffinden der Gefäßkante vollständig aus.

Auf eine Ausrichtung der Maske entsprechend der initial berechneten Kantenorientierung wurde auf Grund des dafür notwendigen erheblichen Mehraufwands verzichtet. Dafür sprach einerseits die reale Gefäßmorphologie, bei der sich in der Regel immer gefäßabschnitte finden lassen, die nahezu horizontal bzw. vertikal verlaufen. Andererseits zeigten Tests an künstlichen Sequenzen, dass bei einer Verdrehung von bis zu 30° der Einfluß auf die Kantenfindung vernachlässigt werden beziehungsweise durch eine minimale Vergrößerung des Templates aufgefangen werden kann. Als Standardgröße wird daher im Steuerprogramm eine Maskengröße von 5 mal 7 Bildpunkten verwandt.

Vertrauensschwelle

Eine sehr große Bedeutung kommt der Einstellung der Vertrauensschwelle zu. Sie entscheidet letztlich darüber, ob ein Suchergebnis vom Steuerprogramm akzeptiert wird oder nicht, also auch über die falsch positiven, fehlerhaften Ergebnisse. Sie wird aus dem normierten Kreuzkorrelationskoeffizienten (s.o.) bestimmt. Unter Verwendung der oben erwähnten realen Sequenz wurde der Einfluß der Schwelle bei einer Variation zwischen 0 und dem Maximalwert 1 untersucht. Abb. 7.9 zeigt die Ergebnisse.

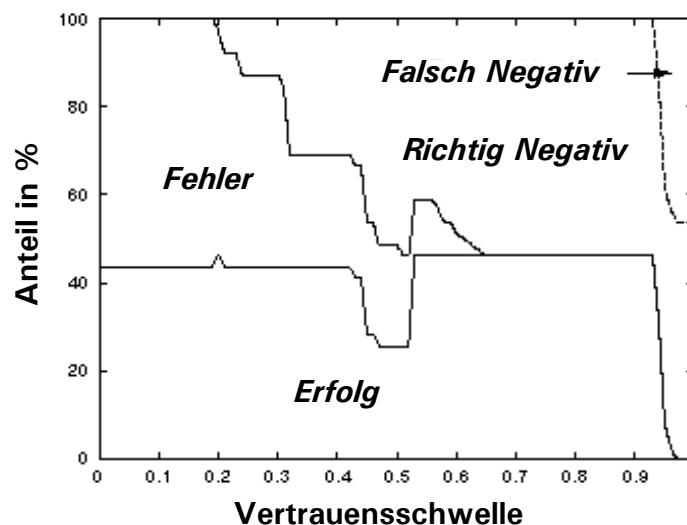


Abb. 7.9: Einfluß der Vertrauensschwelle auf die Güte der Verschiebungsdetektion. Angegeben ist der prozentuale Anteil der unterschiedlichen Erkennungsarten an den Gesamtereignissen in Abhängigkeit vom Wert der Vertrauensschwelle. Ab einem Wert von etwa 0.7 treten keine Fehler mehr auf.

Die Anzahl der Erfolge bleibt im wesentlichen gleich, bricht zwischen einer Schwelle von 0.4 und 0.6 ein (was an der mehrfachen Verwendung der Schwelle in den drei oben dargestellten Stufen der Suche liegt, so dass es zu unterschiedlichen Kombinationen in der Anwendung des Schwellwertes kommt), und geht nahe des Maximalwertes auf Null zurück. Ab einer Vertrauensschwelle von 0.7 treten keine Fehler mehr bei der Verschiebungsbestimmung auf. Es werden also nur noch gestörte Bilder als richtig negativ zurückgewiesen. In den übrigen Bilder wird die Verschiebung erfolgreich berechnet. Um das Verhalten auch unter Extrembedingungen zu überprüfen, wurde eine Sequenz mit häufig auftretendem Lidschlag untersucht. Viele Bilder sind hier verdunkelt bzw.

schwarz und müssen daher zurückgewiesen werden. Abb. 7.10 zeigt die Auswertung für diese Bilddaten.

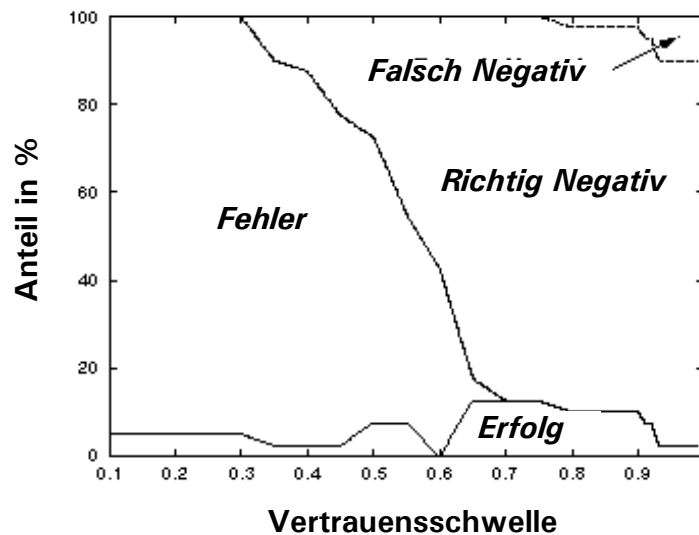


Abb. 7.10: Einfluß der Vertrauensschwelle bei einer Bildsequenz mit häufigem Lidschlag. Der Anteil der erfolgreichen Verschiebungsbestimmungen nimmt deutlich ab.

Auch hier zeigt sich, dass ab einer Schwelle von etwa 0.7 alle Fehler ausgeschlossen werden. Die Anzahl der Erfolge ist allerdings auf Grund der wenigen verwertbaren Bilder der Sequenz entsprechend gering. Mit der Vertrauensschwelle kann also auch sichergestellt werden, dass im Falle eines Lidschlags des Patienten keine falsche Verschiebung bestimmt wird.

Nachdem der Algorithmus zu Anfang der Untersuchung mit den notwendigen Eingaben des Untersuchers zu den Templatepositionen einmal initialisiert worden ist, liefert er schritthaltend mit dem Videosignal des SLOs für jedes Bild einen Ergebnisvektor für die Verschiebung und eine Markierung, ob die Suche erfolgreich war, ob also das Ergebnis verwendet werden kann. Dies wurde in einem separaten, vom eigentlichen Steuerprogramm getrennten Programmthread implementiert. Die Implementierung des Systems wird im nächsten Abschnitt beschrieben.

7.4 Implementierung des Untersuchungssystems

Das System für die Mikroperimetrie mit dem SLO steuert den vollständigen Ablauf der Untersuchung zur Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle in retinalen Arealen. Das SLO liefert ein Videosignal des Fundus an die Steuereinheit, die nach dem oben be-

schriebenen Verfahren die aktuelle Position des Fundus bestimmt. Gemäß einer Untersuchungsstrategie wird an einer randomisierten Stelle eines gewählten Rasters ein Stimulus einer bestimmten Intensität erzeugt und als Ausgangssignal an den Videoeingang des SLO gelegt. Nach der Präsentation des Lichtreizes wird für eine definierte Zeit auf die Reaktion des Patienten gewartet, der über einen Drucktaster anzeigen kann, ob er etwas gesehen hat. Nach diesem Schema werden alle Rasterpunkte in den notwendigen unterschiedlichen Lichtintensitäten geprüft, bis an jedem Ort die Schwelle gefunden wurde und damit die Untersuchung abgeschlossen ist.

Da es sich um ein experimentelles System handelt, das vornehmlich in der Forschung eingesetzt werden soll, kann der Untersucher zum jetzigen Zeitpunkt praktisch noch alle Einstellungen beeinflussen. In einer späteren Version werden nur noch ausgewählte Parameter veränderbar sein. Das System soll darüber hinaus auch der Erforschung der Methodik der Mikroperimetrie im klinischen Einsatz dienen. Dazu wurde die Möglichkeit der Implementierung neuer Untersuchungsstrategien vorgesehen. Im folgenden wird sowohl kurz die Gestaltung der Systemhardware als auch die softwaretechnische Realisation des Steuerprogramms beschrieben.

7.4.1 Hardware-Aufbau

Entsprechend der oben dargestellten Anforderungen wurde ein handelsüblicher PC verwendet, insbesondere da für diese Rechner die Videohardware zur Digitalisierung und Ausgabe von Bildern erschwinglich ist und ihre Programmierung komfortabel unterstützt wird. Eine Standard-Framegrabberkarte wird benutzt, um das Videosignal mit den Fundusbildern zu digitalisieren. Ein Videoencoder dient der Erzeugung des Videosignals, das die Stimuli enthält und an den Videoinput des SLOs angeschlossen ist. Beide Einheiten werden durch das SLO synchronisiert.

In einem Kalibrierungsschritt werden die mit dem SLO erzeugbaren Lichtintensitäten vermessen und als Look-up-Tabelle dem Steuerprogramm zur Verfügung gestellt, um die Einhaltung der für die Stimuli gewünschten Intensitäten sicherzustellen. Um die Reaktion des Patienten zu detektieren, wurde ein Signalgeber konstruiert, der an die Serielle Schnittstelle des PCs angeschlossen wird. Zusätzlich zum Bildschirm des PC zeigt ein weiterer Monitor zur Kontrolle das Bild, das auch der Patient im SLO sieht und in dem die Stimuli eingeblendet werden. Abbildung 7.11 stellt schematisch den

Aufbau des Systems mit den notwendigen Komponenten dar und veranschaulicht die Signallaufpfade.

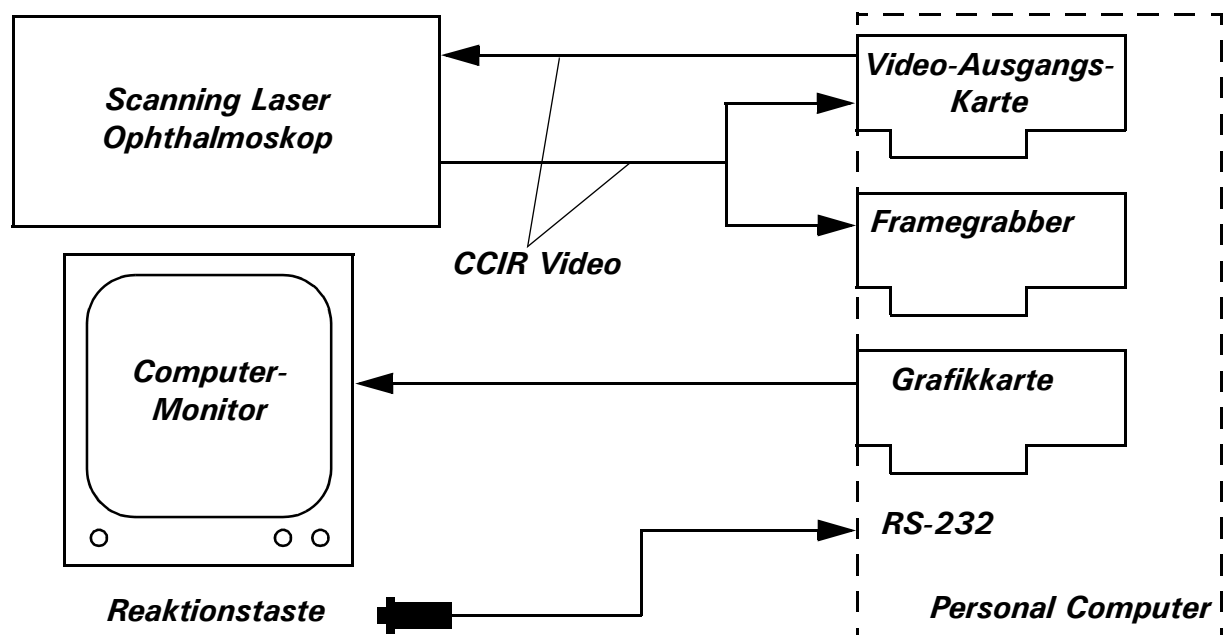


Abb. 7.11: Hardwareaufbau und Signallaufplan.

7.4.2 Software-Struktur

Bevor auf die Struktur des Steuerprogramms eingegangen wird, soll zum besseren Verständnis noch kurz der Ablauf einer Untersuchung dargestellt werden:

Zu Beginn der Untersuchung werden die Patientendaten eingegeben und vom Programm in einer Datenbank gespeichert oder dort abgerufen. Vom Untersucher werden die für die Testung notwendigen Einstellungen (zu verwendende Fixationsmarke, Stimulusgröße, Untersuchungsstrategie usw.) vorgenommen. Auf Grund des Vorbefundes wird dann nach kurzer Prüfung des Fixationsverhaltens das zu testende Areal auf der Retina definiert und die für die Bewegungsverfolgung notwendigen Template-Positionen (s.o.) bestimmt. Danach wird die Untersuchung gestartet und das Areal gemäß der gewählten Strategie automatisch getestet. Nach Prüfung aller Rasterpunkte mit den notwendigen Lichtintensitäten werden die Resultate auf dem PC-Bildschirm dargestellt, wobei neben den Wahrnehmungsschwellen an den einzelnen Rasterpunkten auch das Fixationsverhalten des Patienten ausgewertet wird. Die Ergebnisse können dann abgespeichert werden, wobei neben den eigentlichen Schwellwerten auch sämtliche Einstellungen aufgezeichnet werden, so dass eine Nachuntersuchung an der identischen Netzhautstelle leicht durchgeführt werden kann.

Grundstruktur der Implementierung unter WindowsNT

Die Aufgaben, die das Perimetrieprogramm erfüllen soll, lassen sich sehr gut voneinander separieren. Im wesentlichen sind es folgende Punkte:

1. Verarbeitung der Eingaben des Untersuchers
2. Verwaltung der Patientendaten
3. Initialisierung der Untersuchung mit den dazu notwendigen Einstellungen
4. Abarbeitung einer bestimmten Teststrategie
5. Darstellung und Verwaltung der Messergebnisse
6. Detektion der Augenbewegung
7. Erfassung der Reaktion des Patienten nach erfolgter Stimulation

Die ersten fünf Punkte lassen sich zum Anwendungs-Hauptprogramm zusammenfassen. Die Detektion der Augenbewegungen sowie die Präsentation der Stimuli und die Erfassung der Reaktion des Patienten können vollständig unabhängig implementiert werden, müssen allerdings über Synchronisationsmechanismen mit der Hauptanwendung verbunden werden.

Sämtliche Einstellungen, mit denen die Untersuchung sowie die Hardware initialisiert und die Teststrategie bestimmt werden, sind in einer Konfigurationsdatei abgelegt. Damit lassen sich Standarduntersuchungen definieren, die beispielsweise in Studien mit größeren Patientenkollektive ein immer gleiches Vorgehen sicherstellen.

Multi-threaded Implementierung

Bei der Implementierung der oben dargestellten Aufgaben soll die schritthaltende Verarbeitung erreicht werden. Um das auf der Betriebssystem-Plattform Windows NT zu erreichen, müssen spezielle Vorkehrungen getroffen werden.

Windows NT ist kein Echtzeitbetriebssystem [Timmermann 97]. Gründe dafür sind:

1. Es gibt keine Präemption in Kernaltreibern.
2. Prioritätsinversionen können nicht behoben werden.
3. Die Anzahl der Prioritätsklassen ist zu gering.

Aus diesen Punkten folgt, dass es keine Obergrenze für den Zeitbedarf von Betriebssystemroutinen gibt. Punkt 1 bedeutet, dass Betriebssystemprozesse selbst hoch priorisierte Benutzerprozesse beliebig lange unterbrechen können. Punkt 2 bedeutet das Belegen einer Systemresource, auf die ein hoch priorisierter Prozess wartet, durch eine

niedrig priorisierten Prozess. Unter der Voraussetzung, dass die Systemauslastung gering ist, kann es dennoch gelingen, die geforderten Zeitbedingungen für eine schritthaltende Bearbeitung einzuhalten. Grundlage dafür ist unter Windows NT die Möglichkeit, Prozesse in Ausführungsfäden (engl: *threads*) aufzuteilen. Die *threads* benutzen denselben Speicherbereich, so dass einerseits schnelle Kontextwechsel möglich sind, andererseits auf aufwendige Interprozesskommunikation verzichtet werden kann. Darüber hinaus lassen sich den *threads* unterschiedliche Prioritätsstufen zuordnen. Windows NT kennt vier Prozessprioritäten (Leerlauf, Normal, Hoch, Echtzeit) und für die *threads* eines Prozesse fünf relative Prioritäten (*lowest, below normal, normal, above normal, highest*), die sich dynamisch verändern lassen. So kann in engen Grenzen eine Bevorzugung von Benutzeranwendungen auch gegenüber Betriebssystemprozessen erreicht werden. Damit kann eine Echtzeitfähigkeit näherungsweise erreicht werden, eine Garantie kann aber nicht gegeben werden.

Die Quasi-Echtzeitfähigkeit wird zudem durch den Digitalisierer und dessen Treiber-Software unterstützt. Er ist in der Lage, als PCI-Busmaster asynchron die Bilddaten per DMA-Transfer in den Hauptspeicher zu schreiben. Dieser Speicherbereich wird beim Systemstart des Rechners durch den Treiber exklusiv für die Benutzung mit dem Digitalisierer reserviert und damit vollständig vor dem Betriebssystem verborgen. Der eigentliche DMA-Transfer geschieht ohne Beteiligung der CPU. Das PCI-Busprotokoll lässt die genaue Implementierung des Arbiters, der den Zugang der Geräte zum Bus regelt, offen. Daher kann auch hier eine Echtzeitfähigkeit nicht garantiert werden. Wird jedoch der Zugriff auf den Bus gewährt, unterliegt der dann folgende Datentransfer genauen zeitlichen Vorgaben, so dass auch hierbei unter der Voraussetzung geringer Auslastung die durch die schritthaltende Verarbeitung gegebene Zeitbedingung eingehalten werden kann.

Um also die vorgegebene Zeitbedingung der Schritthaltung mit der Videofrequenz der SLO-Bilddaten zu erreichen, wurde die Software in mehrere *threads* aufgeteilt:

1. Haupt-thread für die Anwenderinteraktion, Datenverwaltung, Testdurchführung und Ergebnisdarstellung
2. Tracking-thread für die Detektion von Augenbewegungen
3. Thread für die Präsentation der Stimuli und Auswertung der Reaktion des Patienten

Die Kommunikation der *threads* untereinander erfolgt durch gemeinsame Speichervariablen, deren exklusiver Zugriff über die Nutzung von Betriebssystemroutinen geregelt wird. Darüber hinaus kommen Windows NT Signale zum Einsatz, die die *threads* zu gegebenen Zeitpunkten “schlafen legen” bzw. “aufwecken”.

7.5 Diskussion

Mit dem hier dargestellten Ansatz zur Erkennung von Augenbewegungen im Videodatenstrom des SLO ist es gelungen, die mikroperimetrische Erfassung der Funktion des visuellen Systems in begrenzten Fundusarealen mit hoher räumlicher Auflösung zu automatisieren. Dies konnte unter Verwendung von Standard-Rechnerkomponenten unter dem Betriebssystem Windows NT erreicht werden. Das Verfahren wurde in eine Untersuchungssoftware zur Durchführung der Perimetrie mit dem SLO integriert.

Der verwendete Algorithmus wurde bezüglich der Einflußfaktoren auf die Güte der Bestimmung der Verschiebungsvektoren untersucht. Insbesondere wurde die Robustheit bei der Entscheidung über die Annahme oder Zurückweisung von ermittelten Bewegungen evaluiert. Anhand von SLO-Testsequenzen mit erheblichen Augenbewegungen konnte gezeigt werden, dass sich durch geeignete Wahl der Parameter falsch positive Verschiebungswerte vermeiden lassen.

Für eine weitere Optimierung des Suchalgorithmus ist zu prüfen, ob apriori-Wissen bzw. mit dem vorgestellten System gewonnene Erkenntnisse über die Charakteristiken der Augenbewegungen eine Verbesserung der Suchstrategie beispielsweise durch Einschränken des Suchbereichs ermöglichen.

Der Vorteil der funduskontrollierten Mikroperimetrie bei der Untersuchung begrenzter Schädigungen der visuellen Wahrnehmung wird durch die Automatisierung des Untersuchungsablaufs noch weiter vergrößert. Die wesentlichen bisherigen Hürden beim Einsatz der Mikroperimetrie mit dem SLO in der klinischen Routine, die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und die hohe Belastung für den Untersucher und den Patienten, sind damit aus dem Weg geräumt. In wieweit das System im klinischen Einsatz akzeptanz findet, müssen klinische Studien an Normalprobanden und Patientengruppen in der Zukunft erweisen.

8 Fusion multi-modaler Daten des Augenhintergrundes

Der medizinische Nutzen des integralen Ansatzes

Die Fusion einer Vielzahl von Datensätzen verschiedener Untersuchungsmodalitäten stellt eine generelle Anforderung in der medizinischen Diagnostik dar. Letztendlich führt jeder Arzt bei seiner Diagnosestellung die Zusammenführung und Verschmelzung multi-modaler Daten auf mehr oder weniger explizite Weise durch. In aller Regel kombiniert er die Resultate mehrere Test mit unterschiedlichen Untersuchungssystemen und wägt sie gegeneinander ab, um daraus zu einer Diagnose zu gelangen. Dabei kann die Fusion allein in seiner Vorstellung erfolgen oder in mehr expliziter Weise durch eine ortskorrelierte Kombination von unterschiedlichen Messungen, unterstützt durch Software-Werkzeuge. Ein Beispiel hierfür sind Ansätze zur Fusion von CT, MRT, PET und Angiographie im Bereich der Neurochirurgie [Meyers 02] bzw. der Tumordiagnostik [Lavelly 04]. Immer besteht das Ziel darin, einzelne diagnostische Techniken mit ihrer eingeschränkten Erfassung und Darstellung bestimmter Qualitäten unterschiedlicher Gewebestrukturen so miteinander zu verbinden, dass sich funktionelle Abhängigkeiten beurteilen lassen und weiter gehende Rückschlüsse auf pathophysiologische Mechanismen möglich werden, die individuelle Messungen nicht erlauben.

Bezogen auf die Untersuchung des Augenhintergrundes zeigt sich die Einschränkung des diagnostischen Nutzens individueller Messmethoden in verschiedener Weise.

- Auf Grund des Messprinzips werden Parameter erfasst, die unterschiedliche Gewebeeigenschaften beschreiben. Hauptsächlich sind dies Parameter, die die Morphologie, die Durchblutung und die visuelle Funktion beschreiben.
- Auf Grund des Messprinzips werden unterschiedliche Gewebe des Augenhintergrundes und deren Interaktion mit Licht erfasst. Zum Beispiel unterscheidet sich je nach der Wellenlänge des verwendeten Lichts die Eindringtiefe, so dass verschiedene Gewebeschichten einen Beitrag bei der Abbildung liefern.
- Die gemessenen Parameter sind sehr spezifisch. So lässt sich beispielsweise mit der Laser Doppler Velocimetry nur das Maximum der Geschwindigkeit roter Blutkörperchen in den grossen Gefässen der Retina messen, während das Heidelberg Retina Flowmeter die Mikrozirkulation in den Kapillargefässen der Retina erfasst.

Einzelne Messmodalitäten ermöglichen also nur eine recht eingeschränkte Sicht auf den Patienten. Erst die Fusion all dieser Daten ermöglicht eine umfassende Darstellung und Beurteilung des aktuellen Zustandes des Patienten. Sie bietet ein Werkzeug für die Diagnostik, das das Potential hat, pathologische Veränderungen mit sehr viel höherer Sensitivität und Spezifität zu detektieren, als dies mit einem einzelnen Untersuchungssystem möglich ist. Die Verschmelzung verschiedener Daten erlaubt es dem Mediziner, zu einer abgesicherten Diagnose zu kommen. Darüber hinaus bildet die ortskorrelierte Fusion mehrerer Datensätze die Grundlage für die Verlaufskontrolle.

Mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren zur modellbasierten dreidimensionalen Rekonstruktion des Augenhintergrundes aus Datensätzen bildgebender Untersuchungssysteme ist die Grundlage für die Fusion multi-modaler Daten des Fundus gelegt worden. Die ortskorrelierte Verschmelzung der Daten ergibt sich wie beschrieben implizit durch den Objektrekonstruktionsansatz und die Einordnung und Ausrichtung der rekonstruierten Daten im identischen Koordinatensystem des Augenmodells. Das Verfahren, das in Kapitel 5 auf die Erstellung eines Funduspanoramas angewendet wurde, kann auf beliebige Aufnahmemodalitäten angewendet werden. Dabei sind hauptsächlich die geometrischen Abbildungseigenschaften der unterschiedlichen Systeme mittels eines Kalibrierungsschrittes zu erfassen. Im Augenmodell erscheint an den Fundusorten je nach verfügbaren Daten ein Parametervektor, der den Zustand des Gewebes bzw. seine Eigenschaften bezüglich der Lichtinteraktion beschreibt. Diese Eigenschaft kann auch als Zeitreihe oder als wiederholte Einzelmessung über einen Zeitraum aufgenommen worden sein, so dass sich der zeitliche Verlauf dokumentieren lässt. Abb. 8.1 zeigt schematisch den Parameterraum. Da das Rekonstruktionsverfahren die Fusion implizit erreicht, ist eine Segmentierung mit anschließendem objektorientierten *matching* der Daten der unterschiedlichen Modalitäten nicht mehr notwendig. Damit wird bei der Datenintegration das Problem vermieden, dass unterschiedliche Messverfahren die selben Objekte unterschiedlich abbilden, so dass eine Korrespondenz der Konturen nicht gegeben sein muss¹.

1. Beispielsweise zeigt ein Fundusphoto die Reflektion der Gefäßwand, während eine Angiographie des selben Gefäßes im wesentlichen das Gefäßlumen abbildet.

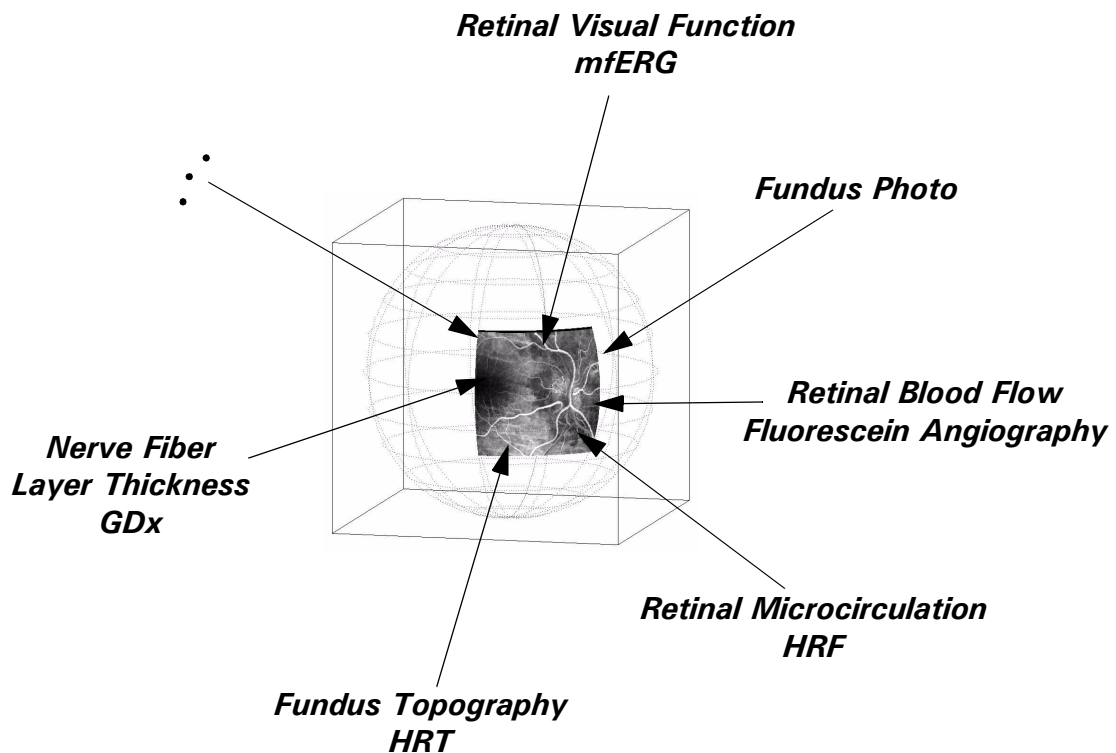


Abb. 8.1: Modell des Augenhintergrundes mit einer Anzahl von Messparametern, die für ein Fundusareal zur Verfügung stehen und den Parameterraum füllen (exemplarisch durch Angiogramm dargestellt).

Die Vorteile dieses Ansatzes liegen neben seiner Einfachheit in seiner universellen Anwendbarkeit auf beliebige Untersuchungssysteme, und damit auch insbesondere auf jene, die bereits klinisch zur Diagnose und Therapieüberwachung eingesetzt werden.

Die Fusion ermöglicht es, Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Parametern zu erfassen. Damit können pathologische Veränderungen des Gewebes und der Durchblutung und deren lokale oder globale Einflüsse auf die Funktion des visuellen Systems systematisch untersucht werden. Insbesondere lassen sich die Fragen nach der zeitlichen Abfolge (zeigt sich zuerst eine Gewebeveränderung oder eine funktionale Schädigung?) und nach der Ausdehnung morphologischer Veränderungen, wenn ein funktionaler Schaden beobachtet wurde, beantworten. Mit dem so gewonnenen Wissen lassen sich erkrankungsspezifische Parameterkombinationen finden, die eine frühzeitige Detektion pathologischer Veränderungen erlauben und im Sinne eines Biomarkers bzw. nach der nötigen Validierung als *surrogate endpoint* benutzt werden können [Biomark 01]. Dies ist vor allem Wichtig bei sehr langsam voranschreitenden Erkrankungen wie dem Glaukom, bei dem eine Progression klinisch durch Beurteilung der

visuellen Wahrnehmung (Gesichtsfelduntersuchung) festgestellt wird, wobei sich Änderungen nur über Jahre hinweg zeigen.

Die Fusion der Daten und damit die Verfügbarkeit zusätzlicher Informationen über bestimmte Gewebeareale ermöglicht darüber hinaus auch eine Verbesserung bei der Quantifizierung einzelner Parameter. Zusätzliche morphologische Informationen beispielsweise können dazu benutzt werden, gefäßsystemspezifische Modell bei der Erfassung von Durchblutungsparametern aus Videoangiogrammen zu verwenden. Wie in Kapitel 7 gezeigt, verbessert der Einsatz eines Strömungsmodells die Quantifizierung des Eintrittszeitpunktes eines fluoreszierenden Farbstoffes in die Retina deutlich. Die Tatsache, dass bereits die Funktionalbilder alleine die Gefäßmorphologie widerspiegeln, verdeutlicht die Relevanz dieses Modellansatzes. Bei näherer Betrachtung ist es jedoch klar, dass ein solches Modell stark vereinfachend ist und nur grob die physiologischen Gegebenheiten widerspiegelt. Insbesondere ist es nicht auf alle Gefäße der Retina anwendbar, sondern hat seine Gültigkeit im wesentlichen für die grossen Gefäße. Die Segmentierung des Gefäßbaumes und daraus gewonnenes morphologisches Wissen über den Gefässverlauf und die Untergliederung bis hinab zu den Kapillaren, ermöglichen den Einsatz angepasster Modelle, die das Strömungsverhalten des Blutes in Abhängigkeit vom Gefäßdurchmesser viel besser annähern können.

Perspektive

Am Anfang der hier beschriebenen Arbeiten stand der Wunsch der Ophthalmologen nach einer präziseren Aussage über individuelle Parameter, was unter anderem zur Entwicklung des modellbasierten Ansatzes für die Durchblutungsmessung geführt hat. Die Entwicklung der dreidimensionalen Rekonstruktion des Augenhintergrundes geht weit über dieses Ziel hinaus. Die Methodik zur Fusion multi-modaler Daten des Augenhintergrundes unter Verwendung dieses Ansatzes wurde experimentell erprobt und hier beschrieben. Der klinische Nutzwert ist jedoch noch nicht erschlossen. Dazu bedarf es weiterer umfangreicher Arbeiten und klinischer Studien. Insbesondere muss das System dazu in die klinische Infrastruktur eingebunden werden mit dem Ziel, die Verfügbarkeit und die Kommunikation der Daten der unterschiedlichen Messmodalitäten sicher zu stellen und die Vernetzung so gewährleistet ist, dass die Anwendung in die klinischen Routine eingepasst werden kann. Die technologischen Voraussetzungen dafür existieren bereits. Geschaffen wurden sie zunächst speziell für das radiologische Umfeld. Der Einsatz der erforderlichen Bildarchivierungs- und Kommunikationssysteme (Picture Archiving and Communication, PACS) in der Ophthalmologie erfordert je-

doch ein generelles Umdenken [Meyer-Ebr 88, Meyer-Ebr 97]. Darüber hinaus stellt die Visualisierung des multi-modalen Parameterraums eine weitere Herausforderung dar. Diese muss in einer Form geschehen, dass dem Mediziner die Informationen in kompakter Form und mit einfacher Handhabung zur Verfügung stehen, um eine gute Akzeptanz im klinischen Umfeld zu erreichen. Dazu sind eingehende Studien unter Verwendung von Prototypsystemen und Einbeziehung aller am Designprozess beteiligter Personen, also insbesondere auch der Mediziner, die das System später nutzen sollen, unverzichtbar [Dahm 91].

9 Zusammenfassung

Bei der Untersuchung von Erkrankungen des Augenhintergrunds kommen eine Vielzahl von nicht-invasiven optischen Untersuchungsmethoden zum Einsatz, die bildhaft und mit fokalen Messwerten unterschiedliche Eigenschaften der verschiedenen Gewebeschichten des Augenhintergrunds erfassen. Diese Daten unterstützen den Mediziner bei der Diagnostik. Bisher wird er bei der Zusammenführung und Korrelation der Daten nur unzureichend durch (Software-) Werkzeuge unterstützt, so dass sich die Daten in der Regel nur unabhängig voneinander untersuchen lassen und der Mediziner allein auf seine Erfahrung und sein anatomisches Wissen angewiesen ist, um Relationen und Abhängigkeiten zwischen unterschiedlichen morphologischen und funktionalen Parametern zu analysieren. Dieses Vorgehen lässt zumeist nur eine qualitative Beurteilung von Abhängigkeiten zu. Damit bleibt ein wichtiger Teil des Potentials, das der Einsatz der verschiedenen Untersuchungsmethoden für eine umfassende Darstellung des Gesundheits-/krankheitszustands des Auges und damit des Patienten bietet, ungenutzt.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Ansatz zur dreidimensionalen Rekonstruktion des Fundus aus planaren Bilddaten beschrieben, der auf einem Rückprojektionsansatz beruht. Dabei kommt ein geometrisches Model des Auges zum Einsatz, mit dem die in Abhängigkeit von der Aufnahmemodalität bei der Bildgenerierung verlorengegangenen Tiefeninformation durch a priori Wissen ersetzt wird. Dieser Ansatz leistet implizit die Integration multi-modaler Daten in einen multi-dimensionalen Parameterraum, bei dem jede Rekonstruktion ein Abbild des selben Objekts Augenhintergrund zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellt. Jede Messung stellt einen Satz Daten dar die als Parameter ortsbezogen in das dreidimensionale Modell des Auges eingetragen werden. Auf diese Weise lassen sich direkt Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern sichtbar machen.

Grundlage für die Rekonstruktion bildet die Analyse des jeweiligen Abbildungssystems und die daraus abgeleitete Rücktransformationsvorschrift, mit der die planaren Bilddaten unter Benutzung eines *ray tracing* Verfahrens auf das Augenmodell als dreidimensionale Projektionsebene abgebildet werden. Dabei wird der Augenhintergrund vereinfachend als sphärisch und aus dünnen Schichten bestehend angenommen. Die so auf dem sphärischen Augenmodell rekonstruierten Bildteile werden dann durch einfache Rotation und Verschiebung auf der Sphäre an die entsprechende Stelle verschoben, so dass die überlappenden Bereiche zur Deckung gebracht werden.

Exemplarisch wurde dieser Ansatz benutzt um eine Anzahl Fundusbilder von derselben Aufnahmemodalität zu einem Funduspanorama zusammenzusetzen. Zusätzlich zur Problematik der Integration mehrerer Aufnahmen spielt hier die Abbildung von peripheren Fundusarealen eine Rolle. Darüber hinaus fällt hierbei die näherungsweise sphärische Form des Augenhintergrunds stärker ins Gewicht. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Ansatz bei der Erstellung von Funduspanoramen gute Resultate zeigt.

Parallel zu diesen Arbeiten wurden Verfahren zur Quantifizierung funktionaler Parameter entwickelt. Neben Messmodalitäten, die die Morphologie des Augenhintergrunds erfassen, sind gerade solche funktionale Parameter von besonderer Bedeutung, da sie die Konsequenzen pathologischer Veränderungen für den Patienten beschreiben. Aufbauend auf am Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung bereits entwickelten Analyseverfahren wurden in dieser Arbeit Verbesserungen bei der Erfassung der Augendurchblutung aus angiographischen Bildsequenzen durch die Verwendung eines Strömungsmodells erzielt. Darüber hinaus wurde ein neues Verfahren zur automatischen Durchführung der Mikroperimetrie mit dem Scanning-Laser Ophthalmoskop entwickelt, das den Bilddatenstrom auf Augenbewegungen überwacht und im Falle einer Bewegung die Messung verwirft und eine neuerliche Testung initiiert. Damit wurde eine deutliche Erleichterung sowohl für den Untersuchenden als auch Patienten erreicht, da sich die notwendige Untersuchungszeit verringern ließ.

Diese funktionalen Parameter können ebenfalls mit Hilfe des Rekonstruktionsansatzes in das Augenmodell eingefügt werden und stehen so einer tiefergehenden Analyse zur Verfügung. Mit dieser Arbeit wurde die Realisierbarkeit der Integration multimodaler Daten des Augenhintergrunds experimentell gezeigt. Der klinische Nutzwert ist jedoch bisher noch nicht erschlossen. Dazu ist eine Integration eines solchen Systems in das klinische Umfeld und weitere Studien an Probanden und Patienten notwendig.

Literaturverzeichnis

- [Algazi 85] Algazi, V.R. et al. (1985) Computer analysis of the optic cup in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci, 26, 1759-70.
- [Arend 91] Arend, O. et al. (1991) Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphologic analysis of perifoveal capillary network. Br J Ophthalmol, 75, 514-518.
- [Arndt 94] Arndt, R. (1994) Identifikation der Systemeigenschaften eines Scanning-Laser-Ophthalmoskops zur Aufnahme der Retina. Lehrstuhl für Messtechnik. RWTH Aachen.
- [Ayache 87] Ayache, N. and Faverjon, B. (1987) Efficient Registration of Stereo Images by Matching Graph Descriptions of Edge Segments. Int. J. Comp. Vision, 1.
- [Azuara 00] Azuara-Blanco, A. et al. (2000) Detection of changes of the optic disc in glaucomatous eyes: clinical examination and image analysis with the Topcon Imagenet system. Acta Ophthalmol Scand, 78, 647-50.
- [Bach 00] Bach, M. et al. (2000) Standard for pattern electroretinography. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Doc Ophthalmol, 101, 11-8.
- [Bargmann 77] Bargmann, W. (1977) Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 7. Aufl. ed. Thieme, Stuttgart.
- [Benson 85] Benson, D.M. et al. (1985) Circulation time during standard and modified manual CPR determined by retinal photoangiography. Ann Emerg Med, 14, 1141-1144.
- [Bertram 90] Bertram, B. et al. (1990) Scanning Laser Ophthalmoskopie zur Quantifizierung der retinalen Hämodynamik. Sitzungsbericht der 152. Versammlung des Vereins Rheinisch-Westfälischer Augenärzte. 285-290.
- [Biomark 01] Biomarker Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin.Pharmacol.Ther. 69 (3), 89-95.
- [Bonner 81] Bonner, R. and Nossal, R. (1981) Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. Applied Optics, 20(12), 2097-2107.
- [Bronstein 93] Bronstein, I.N. et al. (1993) Taschenbuch der Mathematik. 1st ed. Verlag Harri Deutsch, Thun, Frankfurt am Main.
- [Brown 92] Brown, L.G. (1992) A Survey of Image Registration Techniques. ACM Computing Surveys, 24, 325-376.

- [Bulpitt 71] Bulpitt, C.J. and Dollery, C.T. (1971) Estimation of retinal blood flow by measurement of the mean circulation time. *Cardiovascular Res*, 5, 406-412.
- [Burk 92] Burk, R.O. (1992) [3-dimensional topographic analysis of the papilla as a component of glaucoma diagnosis]. *Ophthalmologe*, 89, 190-203.
- [Bursell 92] Bursell, S.E. et al. (1992) Evaluation retinal circulation using video fluorescein angiography in control and diabetic rats. *Current Eye Research*, 11, 287-295.
- [Cideciyan 95] Cideciyan, A.V. (1995) Registration of ocular fundus images. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 52-58.
- [Cioffi 99] Cioffi, G.A. and Wang, L. (1999) Optic nerve blood flow in glaucoma. *Semin Ophthalmol*, 14, 164-70.
- [Conolly 94] Conolly, S. et al. (1994) Magnetic resonance imaging: Acquisition and processing. In *Biomedical Engineering Handbook*. CRC Press, Inc.
- [Corboy 03] Corboy, J.M. (2003) *The Retinoscopy book: An introductory manual for eye care professionals*. 5 ed. Slack, Thorofare, NJ.
- [Dahm 91] Markus Dahm, M. et al. (1991) DIBA: Der digitale Bildarbeitsplatz für die Medizin. *Software-Ergonomie*, 342-351
- [Davenport 83] Davenport, R. (1983) The derivation of the gamma-variate relationship for tracer dilution curves. *Journal of Nuclear Medicine*, 24, 945-948.
- [Davson 89] Davson, H. (1989) *Physiology of the eye*. Pergamon Press, New York.
- [Delori 88] Delori, F.C. et al. (1988) Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226, 393-399.
- [DICOM 01] DICOM (2001) *Digital Imaging and Communications in Medicine*. DICOM Standards Committee.
- [Ditzel 75] Ditzel, J. (1975) The problem of tissue oxygenation in Diabetes mellitus. III. The "three-in-one concept" for the development of diabetic microangiopathy and a rational approach to its prophylaxis. *Acta Med Scand Suppl*, 197, 69-83.
- [Doelem 00] Doelemeyer, A. and Petrig, B.L. (2000) Estimation of projection errors in human ocular fundus imaging. *Ophthalmic Physiol Opt*, 20, 112-8.
- [Dreher 91] Dreher, A.W. and Weinreb, R.N. (1991) Accuracy of topographic measurements in a model eye with the laser tomographic scanner. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32, 2992-6.

- [Drexler 98] Drexler, W. et al. (1998) Partial coherence interferometry: a novel approach to biometry in cataract surgery. *Am J Ophthalmol*, 126, 524-34.
- [Drexler 01] Drexler, W. et al. (2001) Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*, 7, 502-7.
- [Eaton 88] Eaton, A.M. and Hatchell, D.L. (1988) Measurement of retinal blood vessel width using computerized image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29, 1258-1264.
- [Eberli 79] Eberli, B. et al. (1979) Mean circulation time of fluorescein in retinal vascular segments. *Arch Ophthalmol*, 97, 145-148.
- [Ellingford 94] Ellingford, A. (1994) The Rodenstock scanning laser ophthalmoscope in clinical practice. *J Audiov Media Med*, 17, 67-70.
- [Elsen 93] Elsen, P.A.v.d. et al. (1993) Medical image matching - a review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*.
- [Emsley 52] Emsley, H.H. (1952) *Visual Optics*. 5 ed. Hatton Press Ltd., London.
- [Fercher 88] Fercher, A.F. et al. (1988) Eye-length measurement by interferometry with partially coherent-light. *Opt. Lett.*, 186-188.
- [Fishler 88] Fishler, M. and Firschein, O. (1988) *Intelligence, The Eye, The Brain and The Computer*. Addison Wesley.
- [Flammer 85] Flammer, J. et al. (1985) Quantification of glaucomatous visual field defects with automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 26, 176-181.
- [Föhr 90] Föhr, R. (1990) *Photogrammetrische Erfassung räumlicher Informationen aus Videobildern industrieller Szenen*. Fakultät für Elektrotechnik. RWTH Aachen.
- [Freeman 98] Freeman, W.R. et al. (1998) Simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography using a confocal scanning laser ophthalmoscope [see comments]. *Arch Ophthalmol*, 116, 455-63.
- [Gullstrand 09] Gullstrand, A. (1909) In Helmholtz, H.v. (ed.), *Physiologische Optic*. 3rd ed. ed. Voss, Hamburg, Vol. 1, p. 299.
- [Hamilton 32] Hamilton, W.F. et al. (1932) Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *American Journal of Physiology*, 99, 534-551.
- [Harris 96] Harris, A. et al. (1996) Acute IOP elevation with scleral suction: effects on retrobulbar haemodynamics. *British Journal of Ophthalmology*, 80, 1055-1059.
- [Heikkilä 00] Heikkilä, J. (2000) Geometric Camera Calibration Using Circular Control Points. *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 22, 1066-77.

- [Helmholtz 51] Helmholtz, H.v. (1851) Beschreibung eines Augen-Spiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge. Foerstner, Berlin.
- [Hitzenb 91] Hitzenberger, C.K. (1991) Optical measurement of the axial eye length by laser Doppler interferometry. Invest Ophthalmol Vis Sci, 32, 616-24.
- [Hitzenb 93] Hitzenberger, C.K. et al. (1993) Measurement of the axial length of cataract eyes by laser Doppler interferometry. Invest Ophthalmol Vis Sci, 34, 1886-93.
- [Hollwich 88] Hollwich, F. (1988) Augenheilkunde. 11 ed. Thieme, Stuttgart, New York.
- [Hsieh 03] Hsieh, J. (2003) Computed Tomography: Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances. SPIE PRESS Monograph.
- [Huang 91] Huang, D. et al. (1991) Optical coherence tomography. Science, 254, 1178-1181.
- [Jähne 91] Jähne, B. (1991) Digitale Bildverarbeitung. 2 ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- [Jean 90] Jean, B. et al. (1990) Laserscanning in der Ophthalmologie. Fortsch Ophthalmol, 87, 158-167.
- [Johnson 79] Johnson, C.A. et al. (1979) Photogrammetry of the optic disc in glaucoma and ocular hypertension with simultaneous stereo photography. Invest Ophthalmol Vis Sci, 18, 1252-63.
- [Kaupp 94] Kaupp, A. et al. (1994) Automatische Analyse der retinalen Morphologie mit einem hierarchischen Bildverarbeitungsansatz.
- [Kaupp 95] Kaupp, A. (1995) Ein Verfahren zur Morphologiekanalyse des retinalen Gefäßbaumes, Düsseldorf.
- [Kesen 02] Kesen, M.R. et al. (2002) The Heidelberg Retina Tomograph vs clinical impression in the diagnosis of glaucoma. Am J Ophthalmol, 133, 613-6.
- [Kohner 75] Kohner, E.M. et al. (1975) The retinal blood flow in diabetes. Diabetologia, 11, 27-33.
- [Körber 84] Körber, N. et al. (1984) Quantification of conjunctival erythrocyte flow in man - a new technique. Int J Microcirc Clin and Exp, 3, 537.
- [Körber 86] Körber, N. et al. (1986) Circulatory parameters of retina in patients with lacunar stroke. J Neurol, 233, 30-33.
- [Krakau 95] Krakau, C.E. (1995) A model for pulsatile and steady ocular blood flow. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 233, 112-8.
- [Kruse 89] Kruse, F.E. et al. (1989) Reproducibility of topographic measurements of the optic nerve head with laser tomographic scanning. Ophthalmology, 96, 1320-4.

- [Krybus 91] Krybus, W. (1991) CAS: Intraoperative Positionsmessung in der Chirurgie. Lehrstuhl für Messtechnik. RWTH Aachen, Aachen.
- [Landau 76] Landau, L.D. and Lifschitz, E.M. (1976) Mechanics. 3rd ed. Pergamon Press, Oxford, England.
- [Langham 89] Langham, M.E. et al. (1989) Blood flow in the human eye. *Acta Ophthalmol Suppl* 191, 67, 9-13.
- [Lavelly 04] Lavelly, W. C. et al. (2004) Phantom validation of coregistration of PET and CT for image-guided radiotherapy. *Med.Phys.* 31 (5), 1083-1092.
- [Le Grand 80] Le Grand, Y. and El Hage, S.G. (1980) *Physiological Optics*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
- [Lemij 01] Lemij, H.G. (2001) The value of polarimetry in the evaluation of the optic nerve in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*, 12, 138-42.
- [Lenz 87] Lenz, R. (1987) Linsenfehlerkorrigierte Eichung von Halbleiterkameras mit Standardobjektiven für hochgenaue 3D-Messungen in Echtzeit. DAGM-Symposium. Springer-Verlag, pp. 212-216.
- [Lenz 90] Lenz, R. (1990) Grundlagen der Videometrie, angewandt auf eine ultra-hochauflösende CCD-Farbkamera. *Technisches Messen*, 57, 366-380.
- [Lenz 88] Lenz, R.K. and Tsai, R.Y. (1988) Techniques for Calibration of the Scale Factor and Image Center for High Accuracy 3-D Machine Vision Metrology. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 10, 713-720.
- [Lester 99] Lester, H. and Arridge, S.R. (1999) A survey of hierarchical non-linear medical image registration. *Pat Recog*, 32, 129-49.
- [Lewis 95] Lewis, J.P. (1995) Fast Template Matching. *Vision Interface*, 120-123.
- [Lieb 91] Lieb, W.E. et al. (1991) Color doppler imaging of the eye and orbit. Technique and normal vascular anatomy. *Arch Ophthalmol*, 109, 527-531.
- [Lund 74] Lund, O.E. (1974) Fundus hypertonicus. Spiegel der Niere oder des Hirns? *Münch med Wschr*, 12, 613-616.
- [Luxenberg 70] Luxenberg, M.N. and Mausolf, F.A. (1970) Retinal circulation in the hyperviscosity syndrome. *Am J Ophthalmol*, 70, 588-598.
- [Mahurkar 96] Mahurkar, A.A. et al. (1996) Constructing retinal fundus photomontages. A new computer-based method. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37, 1675-83.
- [Maintz 98] Maintz, J. and Viergever, M. (1998) A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2, 1-36.

- [Marmor 03] Marmor, M.F. et al. (2003) Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol*, 106, 105-15.
- [Marr 76] Marr, D. and Poggio, T. (1976) Cooperative Computation of Stereo Disparity. *Science*, 194, 283-287.
- [Marr 79] Marr, D. and Poggio, T. (1979) A Computational Theory of Human Stereo Vision. *Proc. R. Soc. Lond. B*, Vol. 204, pp. 301-328.
- [Masters 90] Masters, B.R. (1990) Noninvasive diagnostic techniques in ophthalmology. Springer-Verlag, New York.
- [Meyer-Ebr 88] Meyer-Ebrecht D. (1988) PACS oder der zukünftige Arbeitsplatz des Radiologen. *Radiologe*, 28 , 195-199.
- [Meyer-Ebr 97] D. Meyer-Ebrecht (1997) Picture archiving and communication system (PACS) for medical application, *Int. J. Bio-Med. Comp.* 35(2), 91-124.
- [Myers 02] Myers, R. (2002) The application of PET-MR image registration in the brain. *Br.J.Radiol.* 75 Spec, S31-S35, .
- [Michelson 96] Michelson, G. et al. (1996) Principle, validity, and reliability of scanning laser Doppler flowmetry. *Journal of Glaucoma*, 5, 99-105.
- [Michelson 98] Michelson, G. et al. (1998) Visual field defect and perfusion of the juxtapapillary retina and the neuroretinal rim area in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 236, 80-5.
- [Nicolela 96] Nicolela, M.T. et al. (1996) Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J Glaucoma*, 5, 308-10.
- [Nicolela 97] Nicolela, M.T. et al. (1997) Reproducibility of retinal and optic nerve head blood flow measurements with scanning laser Doppler flowmetry. *J Glaucoma*, 6, 157-64.
- [Nover 87] Nover, A. (1987) Der Augenhintergrund: Untersuchungstechniken und typische Befunde. 5. ed. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, New York.
- [Novotny 60] Novotny, H.R. and Alvis, D.L. (1960) A method of photographing fluorescence in circulating blood of the human eye. *Am J Ophthalmol*, 50, 176.
- [Peters 99] Peters, B. (1999) Ein System zur Restauration digitalisierter Röntgenbilder. Shaker, Aachen.
- [Plesch 88] Plesch, A. and Klingbeil, U. (1988) Konfokales Laser-Scan-System zur Darstellung und Analyse des Fundus. *Fortschr Ophthalmol*, 85, 565- 568.

- [Polska 01] Polska, E. et al. (2001) RI in central retinal artery as assessed by CDI does not correspond to retinal vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 280, H1442-H1447.
- [Press 92] Press, W.H. et al. (1992) *Numerical Recipes in C*. 2 ed. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS, Cambridge New York Port Chester Melbourne Sydney.
- [Preussner 83] Preussner, P.R. et al. (1983) Quantitative measurement of retinal blood flow in human beings by application of digital image-processing methods to television fluorescein angiograms. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 221, 110-2.
- [Reim 90] Reim, M. (1990) *Augenheilkunde*. Enke, Stuttgart.
- [Riva 72] Riva, C.E. et al. (1972) Laser Doppler measurement of blood flow in capillary tubes and retinal arteries, 11, 936-44.
- [Riva 78] Riva, C.E. et al. (1978) Fluorescein dye-dilution technique and retinal circulation. *Am J Physiol*, 234, H315-H322.
- [Riva 92] Riva, C.E. et al. (1992) Laser-Doppler flowmetry in the optic nerve. *Experimental Eye Research*, 55, 499-506.
- [Riva 95] Riva, C.E. and Petrig, B.L. (1995) Choroidal blood flow by laser Doppler flowmetry. *Optical Engineering*, 34(3), 746-752.
- [Rohrschnei 95] Rohrschneider, K. et al. (1995) Static fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope with an automated threshold strategy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 233, 743-9.
- [Rudnicka 98] Rudnicka, A.R. et al. (1998) Magnification characteristics of fundus imaging systems. *Ophthalmology*, 105, 2186-92.
- [Schelenz 89] Schelenz, J. and Kammann, J. (1989) Comparison of contact and immersion techniques for axial length measurement and implant power calculation. *J Cataract Refract Surg*, 15, 425-8.
- [Schiers 89] Schiers, C. et al. (1989) *Interactive 3D registration of image volumes from different sources*. CAR. Berlin.
- [Schlösser 93] Schlösser, R., Wolf, S., Toonen, H., Keizers, A., Schilling, C., Reim, M (1993) A PACS for digital video angiography in ophthalmology. *Int. Sympos. CAR*. Berlin, pp. 26-30.
- [Schmetterer 98] Schmetterer, L. et al. (1998) Noninvasive investigations of the normal ocular circulation in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 39, 1210-20.

- [Schmetterer 95] Schmetterer, L.F. et al. (1995) Topical measurement of fundus pulsations. *Optical Engineering*, 34 (3), 711-716.
- [Schneider 93] Schneider, R. et al. (1993) Lacunar infarcts and white matter attenuation. Ophthalmologic and microcirculatory aspects of the pathophysiology. *Stroke*, 24, 1874-9.
- [Schulte 93a] Schulte, K. et al. (1993) Retinale Hämodynamik bei Patienten mit arterieller Hypertonie. *Der Ophthalmologe*, 90, 479-485.
- [Schulte 93b] Schulte, K. et al. (1993) Retinal microcirculation in patients with arterial hypertension: a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34, 839.
- [Shoemake 85] Shoemake, K. (1985) Animating Rotation with Quaternion Curves. *SIGGRAPH*, 143-152.
- [Silver 94] Silver, D.M. and Farrell, R.A. (1994) Validity of pulsatile ocular blood flow measurements. *Surv Ophthalmol*, 38 Suppl, S72-80.
- [Stewart 93] Stewart, G.N. (1893) Researches on the circulation time in organs on the influences which affect it. *J. Physiol.*, 31.
- [Sunness 95] Sunness, J.S. et al. (1995) Landmark-driven fundus perimetry using the scanning laser ophthalmoscope. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 36, 1863-74.
- [Sutter 92] Sutter, E.E. and Tran, D. (1992) The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res*, 32, 433-46.
- [Thompson 64] Thompson, H.K. (1964) Indicator transit time considered as a gamma variate. *Circulation Research*, 14, 502-515.
- [Timberlake 82] Timberlake, G.T. et al. (1982) Retinal localization of scotomata by scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 22, 91-7.
- [Timmermann 97] Timmermann, M. and Monfret, J.-C. (1997) Windows NT Real-Time Extensions: an Overview. *Real-Time Magazine*.
- [Toonen 95] Toonen, F. et al. (1995) Microperimetry in patients with central serous retinopathy. *Ger J Ophthalmol*, 4, 311-4.
- [Toonen 92] Toonen, H. et al. (1992) Bewegungskorrektur von digitalen Sequenzangiographien der Netzhaut. *Biomed Tech*, 37, 131-136.
- [Toonen 93] Toonen, H. (1993) Bewegungskompensation zur automatisierten Auswertung videofluoreszenzangiographischer Bildsequenzen der Netzhaut, Düsseldorf.
- [Tsai 87] Tsai, R.Y. (1987) A versatile camera calibration technique for high-accuracy 3D machine vision metrology using off-the-shelf TV cameras and lenses. *IEEE Journal of Robotics and Automation*, RA-3(4), 323-344.

- [Vierordt 58] Vierordt, K. (1858) Die Erscheinungen und Gesetze der Stromgeschwindigkeiten des Blutes. Verlag von Meidinger Sohn&Comp, Frankfurt aM, Paris, London.
- [Waldowski 91] Waldowski, M. (1991) A new segmentation algorithm for videophone applications based on stereo image pairs. IEEE Trans Communications, 39, 1856-1868.
- [Webb 80] Webb, R.H. et al. (1980) Flying spot TV ophthalmoscope. Appl Opt, 19, 2991-2997.
- [Weinreb 89] Weinreb, R.N. et al. (1989) Quantitative assessment of the optic nerve head with the laser tomographic scanner. Int Ophthalmol, 13, 25-9.
- [Weinreb 95] Weinreb, R.N. et al. (1995) Scanning laser polarimetry to measure the nerve fiber layer of normal and glaucomatous eyes. Am J Ophthalmol, 119, 627-36.
- [Wolf 89] Wolf, S. et al. (1989) Video fluorescein angiography: method and clinical application. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 227, 145-151.
- [Wolf 91] Wolf, S. et al. (1991) Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope. Preliminary results. Ophthalmology, 98, 996-1000.
- [Wolf 92] Wolf, S. et al. (1992) Correlation between retinal microcirculation, plasma viscosity and visual function in patients with macroglobulinemia. Clin Hemorheology, 12, 725-731.
- [Wolf 94] Wolf, S. et al. (1994) Measurement of retinal hemodynamics with scanning laser ophthalmoscopy: reference values and variation. Surv Ophthalmol (Suppl), 38, 95-100.

Anhang

A.1 Rotationsmatrix

Die Rotationsmatrix **R** ist eine 3x3 Matrix mit folgender Darstellung:

$$R = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix}. \quad (9.1)$$

Die Koeffizienten in Abhängigkeit der Rotationswinkel θ, φ und ψ um die x, y und z Achse sind

$$\begin{aligned} a_{11} &= \cos \theta \cos \psi + \sin \theta \sin \varphi \sin \psi \\ a_{12} &= -\sin \theta \sin \varphi \cos \psi + \cos \theta \sin \psi \\ a_{13} &= -\sin \theta \cos \varphi \\ a_{21} &= \sin \theta \cos \varphi + \cos \theta \sin \varphi \sin \psi \\ a_{22} &= \cos \theta \sin \varphi \cos \psi + \sin \theta \sin \psi \\ a_{23} &= \cos \theta \cos \varphi \\ a_{31} &= \cos \varphi \sin \psi \\ a_{32} &= -\cos \varphi \cos \psi \\ a_{33} &= \sin \varphi \end{aligned} \quad (9.2)$$

Lebenslauf

Angaben zu Person

Name	Arno Dölemeyer
Geburtsort und -tag	Essen, 11. Juni 1964
Staatsangehörigkeit	Deutscher
Familienstand	Geschieden

Ausbildung

1970 - 1974	Grundschule Sundern-Amecke, Nordrhein-Westfalen
1974 - 1983	Gymnasium mit Abschluß Abitur, Sundern, Nordrhein-Westfalen
1983 - 1992	Studium der Elektrotechnik, Fachrichtung Technische Informatik, RWTH-Aachen, Nordrhein-Westfalen
1992	Diplom, Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung der RWTH Aachen, Thema der Diplomarbeit: "Konzeption eines Verfahrens zur expliziten Morphologiebeschreibung des retinalen Adersystems"

Studienbegleitende praktische Tätigkeiten

1987	Hilfswissenschaftler, Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung, Prof. Dr.-Ing. D. Meyer-Ebrecht, RWTH-Aachen
1987 - 1988	Forschungsassistent, Dept. of Bioengineering, Prof. Dr. V. Pollak, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada
1988 - 1992	Hilfswissenschaftler, Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung, Prof. Dr.-Ing. D. Meyer-Ebrecht, RWTH-Aachen
1992 - 1993	Wissenschaftliche Hilfskraft, Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung, Prof. Dr.-Ing. D. Meyer-Ebrecht, RWTH-Aachen
1993 - 2000	Wissenschaftlicher Angestellter, Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung, Prof. Dr.-Ing. D. Meyer-Ebrecht, RWTH-Aachen
1997	Forschungsassistent, Institut de Recherches en Ophtalmologie, Prof. Dr. C. Riva, Sion, Schweiz
1998 - 1999	Forschungsassistent, Institut de Recherches en Ophtalmologie, Sion, Schweiz

Basel, im Mai 2005