Quantitative evaluation of high resolution digital image sequences of the human ocular fundus

A. Dölemeyer[1], S. Wolf[2], O. Ziermann[1], U. Solbach[2], H. Knabben[2], M. Reim[2], B. Kirchhof[2], D. Meyer-Ebrecht[1]

1. Lehrstuhl für Meßtechnik
RWTH Aachen, Templergraben 56, 52056 Aachen
2. Klinik für Augenheilkunde
RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen
arno@lfm.rwth-aachen.de

Researchers of both the Eye Clinic and the Institute for Measurement Techniques at the Aachen University of Technology formed a working group in 1989 to investigate macro and micro circulation in the human eye. The aim is an objective and reproducible quantification of the functional, vascular and hemodynamic status of the retina and choroid. Image processing methods are developed to assess the blood perfusion by automatic analysis of digital video fluorescence angiographic image seyuences of the fundus. New insights into the pathophysiology of ocular disorders are expected as well as improvement of the clinical management of various sight threatening diseases.

Keywords: Digital fluorescence angiography, quantitative image sequence analysis, functional images, flow models, digital clinical infrastructure.

1 Einleitung

Das Auge bietet die nichtinvasive Einsicht in Gefäßsysteme, die annähernd alle im menschlichen Körper vorkommenden vaskulären Strukturen umfassen. Das reicht von großen retinalen Gefäßen bis zu Kapillaren, in denen der Austausch zwischen arteriellem und venösem Gefäßbaum geschieht.

Störungen der Makro- und Mikrozirkulation in den Gefäßsystemen spielen bei einer Vielzahl von Erkrankungen eine wichtige Rolle. Viele Zusammenhänge sind bis heute nicht geklärt, da es bisher nicht möglich ist, den Zustand der Durchblutung vollständig zu erfassen.

So entstand ein gemeinsames Forschungsprojekt zur quantitativen Bildanalyse videofluoreszenzangiographischer Sequenzen des Fundus[1][2][3]. Ausgangspunkt bildete dabei das mitlerweile etablierten neuartigen bildgebende System Scanning Laser Ophthalmoskop (SLO), welches räumlich und zeitlich hochauflösende Bildsequenzen hämodynamischer Vorgänge ermöglicht.

Ein weiterer Forschungsbereich liegt bei der funktionalen Untersuchung der Retina, der Perimetrie. Dabei werden sowohl die Systemtechnik wie auch die Verfahren zur Durchführung des Tests entwickelt. Aus technischer Sicht stehen dabei schnelle Verfahren zur Bestimmung von Bewegungen in Bildsequenzen im Vordergrund.

Ein wichtiges Ziel bei allen Entwicklungen stellt die Einsetzbarkeit in der klinischen Routine dar. Erst dadurch erlangen die Verfahren der Bildverarbeitung in der Medizin eine praktische Bedeutung. Eine einfache Handhabung des Bilddatenmaterials in einer speziell entwickelten digitalen Infrastruktur bildet die Grundlage für die Methodenentwicklung und die Validierung der Verfahren.

2 Arbeitsgebiete und Projekte

2.1 Klinische Infrastruktur

Einen Aufgabenschwerpunkt bildet die Bereitstellung einer vollständig digitalen Infrastruktur zum bequemen Umgang mit den Bild- und Patientendaten in der Augenklinik. Dazu wurden Systemlösungen zur Aufzeichnung, Verarbeitung, Darstellung und Archivierung der Daten entwickelt[4]. Die schnelle und einfache Handhabung des Datenmaterials bildet dabei die Grundvoraussetzung für die Akzeptanz der technischen Entwicklungen im klinischen Umfeld.

2.2 Analyse der angiographischen Bildsequenzen

Das Ziel der Auswertung ist die vollständige Erfassung des Versorgungszustands der Netzhaut. Es werden Bildverarbeitungsmethoden entwickelt, um die Perfusion der Retina und des choroidalen Gefäßsystems in videofluoreszenzangiographischen Bildsequenzen quantitativ zu erfassen und die Ergebnisse in einer Form darzubieten, die eine einfache und schnelle Diagnose unterstützt.

2.2.1 Dynamische Analyse

Bei der Dynamikanalyse wird der Einströmvorgang eines Farbstoffs in der Retina bzw. dem Choroid mit dem SLO aufgezeichnet. Um den zeitlichen Intensitätsverlauf an einer bestimmten Netzhautstelle auswerten zu können, ist die Korrektur von unvermeidlichen Augenbewegungen eine Grundvoraussetzung. Dies konnte mit einem rekursiven Estimationsverfahren erreicht werden [5]. In diesen so vorverarbeiteten Bildsequenzen kann eine Analyse der Intensitäts-Zeit-Verläufe (Dilutionskurven) an jedem Punkt durchgeführt werden[6]. Basierend auf einem physikalischen Modell der Strömung in Gefäßabschnitten werden medizinisch relevante Parameter wie die Erscheinzeit des Farstoffs oder die Ausbreitungsgeschwindigkeit an der untersuchten Stelle quantifiziert und mit pathologischen Befunden korreliert.

Die Auswertung von Dilutionskurven ist eine indirekte Methode zur Bestimmung des Blutflusses. Ein weiteres Verfahren, die Laser Doppler Flowmetrie/Laser Doppler Velocimtrie[7], basiert auf der Ausnutzung von Dopplerinformationen. Um die Ergebnisse beider Verfahren vergleichen zu können bzw. an komplementären Stellen eine Zusammenführung zu erreichen, wird eine Ausweitung der bisher durchgeführten Modellbildung in Richtung auf die Beschreibung eines vollständigen Normalaugenhintergrundes angestrebt.

2.2.2 Morphologische Analyse

Die Morphologieanalyse beschäftigt sich mit der Struktur des Adersystems und den geometrischen Abmessungen, die den Blutfluß beeinflussen. Um solche Parameter erfassen zu können, müssen die Adern vom Hintergrund getrennt und dann analysiert werden. Für die

automatische Durchführung dieser Aufgabe ist eine Klassifizierung der Bildstrukturen notwendig. Ein Verfahren, das diese Aufgaben löst, ist bereits entwickelt worden[8].

Eine weitere Notwendigkeit bei automatischen Analyseverfahren ist es, die Orientierung innerhalb des Bildes zu besitzen, das Bild also zu verstehen. In Abhängigkeit von den zu untersuchenden physiologischen Strukturen sind bsw. unterschiedliche Modelle anzuwenden. So gehorcht der Blutfluß in Arterien und Venen unterschiedlichen Gesetzmäßigkeiten.

Der erste Schritt dazu ist durch die Klassifikation getan. Als Erweiterung soll die Morphologie des Fundus durch Regeln erfasst werden, die die Relationen der einzelnen Strukturen beschreiben. Das ermöglicht die Überprüfung der Klassifikation auf Plausibilität.

2.3 **Funktionale Untersuchung der Retina**

Die Funktion der Netzhaut kann ebenfalls mit dem Scanning Laser Ophthalmoskop untersucht werden[9], wobei die Fähigkeit überprüft wird, einen Lichtreiz einer bestimmten Intensität vor einer Hintergrundhelligkeit zu erkennen (Perimetrie). Diese Lichtunterschiedsempfindlichkeit wird für jeden Netzhautort bestimmt, um Areale mit Sensitivitätsverlust (relative oder absolute Skotome) einzugrenzen. Dies ist eine psychophysisches Untersuchungsmethode, da der Patient über eine Reaktionstaste angibt, ob er den Lichtreiz gesehen hat.

Bei der herkömmlichen Perimetrie besteht das Problem der exakten Korrelation zwischen Präsentationsort der Stimuli und der tatsächlichen Lokalisation auf der Netzhaut des Patienten. Da das Auge auch bei optimaler Mitarbeit des Patienten ständig kleinste Bewegungen um den Fixationsort herum ausführt, kommt es zu Verschiebungen zwischen dem theoretischen und dem realen Testort auf der Netzhaut. In Abhängigkeit von der Fixationsstabilität eines Patienten ist daher eine Differenzierung zwischen zwei dicht nebeneinander liegenden Testorten nicht mehr möglich. Mit der klassischen Perimetrie lassen sich so nur relativ grobe Raster untersuchen. Nur bei wenigen Patienten mit guter Fixation kann mit einer Rasterweite von unter 3° eine Untersuchung reproduzierbar durchgeführt werden. Für Untersuchungen von Netzhautveränderungen im Makulabereich sind höhere Auflösungen interessant. Dies kann mit einer funduskontrollierten Mikroperimetrie mit dem Scanning Laser Ophthalmoskop erreicht werden.

Das SLO erlaubt sowohl die kontinuierliche Beobachtung der Netzhaut als auch die Stimulation beliebiger Netzhautareale über die Modulation einer zweite Laserquelle. Damit kann eine Perimetrie unter ständiger Kontrolle des Fundus durchgeführt werden. So ist es möglich, die exakte Position des realen Testortes aufzuzeichnen. Weitaus interessanter ist jedoch die Bestimmung von Augenbewegungen vor der eigentlichen Präsentation eines Listreizes mit der Möglichkeit, den Stimulus an den korrekten Ort zu verschieben und so die Bewegung auszugleichen. Damit kann sichergestellt werden, daß die zur Bestimmung der Empfindlichkeitsschwelle an einem bestimmten Ort notwendigen Stimuli wirklich exakt übereinander liegen und keine Verschmierung des Testpunktes entsteht.

Es wurde eine Steuersoftware entwickelt, mit der die Mikroperimetrie mit dem SLO durchgeführt werden kann. Dabei wurden Teststrategien implementiert, die aus der klassischen Perimetrie bekannt sind. Die Augenbewegung kann vom Untersucher direkt beobachtet werden. Durch interaktives Anfahren eines Referenzpunktes vor der Präsentation eines Stimulus können solche Bewegungen ausgeglichen werden. Neu ist auch die Überprüfung auf Bewegung während der Stimulationsphase durch einen Vergleich von zu Anfang und zu Ende des Stimulus

gewonnener Fundusbilder. Dies Verfahren erfordert die ständige Aufmerksamkeit des Untersuchers, mit der Gefahr subjektiver Verfälschungen.

Das Ziel des Forschungsprojekts besteht daher aus technischer Sicht in der Realisation eines automatischen Echtzeit-Trackingverfahrens zur Onlinenachführung. Dies erleichtert dem Untersucher die Durchführung des Tests und ermöglicht erst den angestrebten vollautomatischen Ablauf der Mikroperimetrie.

Literatur

[1] Wolf S, Arend O, Reim M: Measurement of retinal hemodynamics with scanning laser ophthalmoscopy: reference values and variation. Survey of Ophthalmology

[2] Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel TH, Reim M: Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. Hypertension, 23:464-467, 1994

[3] Wolf S, Arend O, Toonen H, Bertram B, Jung FReim M: Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope. Preliminary results. Ophthalmology, 98:996-1000, 1991

[4] Schlösser R, Wolf S, Toonen H, Keizers A, Schilling C, Reim M: A PACS for Digital Video Angiography in Ophthalmology. Proceedings of the International Symposium CAR '93, Springer-Verlag, Berlin Germany 1993

[5] Toonen H, Wolf S, Jung F, Meyer-Ebrecht D, Reim M: Bewegungskorrektur von digitalen Sequenzangiographien der Netzhaut. Biomedizinische Technik, Heft 6/1992, S. 131 – 136

[6] Toonen H, Wolf S, Kaupp A, Arend O, Plesch A, Meyer-Ebrecht D& Reim M (1991): Digital video fluorescein angiography: quantification and visualisation of regional hemodynamics. Invest Ophthalmol Vis Sci 32: 865.

[7] Riva CE, Petrig BL, Grunwald JE. Retinal blood flow. In: Laser-Doppler blood flowmetry, Shepherd AP, Oberg PA. Eds. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1989, p. 349-383

[8] Kaupp A, Dölemeyer A, Wilzeck R, Schlösser R, Wolf S, Meyer-Ebrecht D: Measuring Morphologic Properties of the Human Retinal Vessel System Using a Two-Stage Image Processing Approach: Proceedings of ICIP-94

[9] Van de Velde F J, Jalkh A E, Elsner A E: Microperimetry with the scanning laser ophthalmoscope. In Proceedings of the IXth International Perimetric Society Meeting in Malmö, Sweden, edited by R. P. Mills and A. Heijl, Kugler Publications, 93-101, Year.