

AUS DER KLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
DIREKTOR: PROF. DR. MED. SALVATORE GRISANTI

EINFLUSS VON SCHWELLENWERTVERFAHREN AUF RESULTATE DER OPTISCHEN KOHÄRENZTOMOGRAPHIE-ANGIOGRAPHIE BEI ERKRANKUNGEN DER NETZHAUT

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Sektion Medizin -

(gemäß der Promotionsordnung vom 07. Dezember 2015)

vorgelegt von
David Lennart Prangel
aus Berlin

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Mahdy Ranjbar
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Iakov Shimanovich

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2022

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.12.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

I.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
II.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
III.	TABELLENVERZEICHNIS	4
1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	5
1.1	Optische Kohärenztomographie-Angiographie	6
1.1.1	Optische Kohärenztomographie	6
1.1.2	Optische Kohärenztomographie Angiographie	7
1.2	Bildsegmentierung	8
1.2.1	Otsu	9
1.2.2	Mean	9
1.2.3	Huang	9
1.2.4	ISODATA	10
1.2.5	Default	10
1.3	Anatomie des Auges	11
1.3.1	Retina	11
1.3.2	Choroidea	12
1.4	Pathologien des Augenhintergrundes	13
1.4.1	Diabetische Retinopathie	13
1.4.2	Altersabhängige Makuladegeneration	13
1.4.3	Retinaler Venenverschluss	13
1.4.4	Uveitis	13
2	PATIENTEN, METHODEN UND AUSWERTUNG	15
2.1	Studiendesign	15
2.2	Patientenselektion	15
2.3	Datenerhebung	15
2.3.1	Copernicus Revo NX130	15
2.3.2	Bildanalyse	17

2.4	Statistische Auswertung	21
3	ERGEBNISSE	24
3.1	Ergebnisse des Gesamtkollektivs	24
3.2	Ergebnisse der Bildsegmentierung	25
3.2.1	Intraklassen-Korrelationskoeffizient	28
3.2.2	Receiver-Operating-Characteristic Analyse	30
3.2.3	Bland-Altman Analyse: Retina	32
3.2.4	Bland-Altman Analyse: Choriocapillaris	38
4	DISKUSSION	44
	ZUSAMMENFASSUNG	53
	LITERATURVERZEICHNIS	54
	ANHANG	65
	DANKSAGUNGEN	66
	EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	67

I. Abkürzungsverzeichnis

AL	Achsenlänge
AMD	altersabhängige Makuladegeneration
AUC	Area Under Curve
CC	Choriocapillaris
CI	Konfidenzintervall
CRT	zentrale Netzhautdicke
DM	Diabetes mellitus
FD-OCT	Fourier-Domain optische Kohärenztomographie
ICC	Intraklassen-Korrelationseffizient
IOD	Augeninnendruck
LoA	Limits of Agreement
OCT	optische Kohärenztomographie
OCTA	optische Kohärenztomographie Angiographie
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
RVV	retinaler Venenverschluss
SD-OCT	Spectral-Domain optische Kohärenztomographie
TD-OCT	Time-Domain optische Kohärenztomographie
VD	Gefäßdicke

II. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHWELLENWERT T, QUOTIENT Q(T), VARIANZ ZWISCHEN DEN REGIONEN σ^2_{ZW} , VARIANZ INNERHALB DER REGION σ^2_{IN} (35)	9
ABBILDUNG 2: ZUORDNUNG VON HISTOLOGIE ZU KORRESPONDIERENDEM OCTA BILD, (I) OBERFLÄCHLICHER GEFÄßPLEXUS IN GANGLIENZELL- UND NERVENFASERSCHICHT, (II) TIEFER GEFÄßPLEXUS IN DER INNEREN PLEXIFORMEN SCHICHT, (III) ÄUßERE NETZHAUT MIT PHOTOREZEPTOREN, (IV) CHORIOCAPILLARIS DER ADERHAUT (48)	12
ABBILDUNG 3: CANON REVO OPHTHALMIC SOFTWARE PLATFORM: RX-CAPTURE FOR OCT-HS100 MIT RETINA-SCAN (GRÜN), CHORIOCAPILLARIS-SCAN (ROT), QI (GELB)	16
ABBILDUNG 4: MONTAGE ALLER IN IMAGEJ IMPLEMENTIERTEN AUTOMATISCHEN SCHWELLENWERTVERFAHREN	17
ABBILDUNG 5: RETINAAUFNAHME MIT ZUSATZINFORMATION (METADATEN) ÜBER DIE SCHICHTTIEFE: WEIßER BALKEN OBERHALB DES BILDES	18
ABBILDUNG 6: RETINAAUFNAHME ZUGESCHNITTEN AUF 512X512 PIXEL UND IN 8-BIT UMGEWANDELT	18
ABBILDUNG 7: RETINAAUFNAHME BINARISIERT MIT DEM SCHWELLENWERTVERFAHREN: DEFAULT	19
ABBILDUNG 8: RETINAAUFNAHME MIT SELEKTIERTEN WEIßANTEILEN, GELB UMRANDET	19
ABBILDUNG 9: RESULTSTABELLE, 1: WEIßE BILDANTEILE, ANZAHL DER PIXEL UNTER: AREA. 2: SCHWARZE BILDANTEILE, ANZAHL DER PIXEL UNTER: AREA	20
ABBILDUNG 10: AUFGEZEICHNETES MAKRO FÜR DIE SCHWELLENWERTVERFAHREN: DEFAULT, MEAN, OTSU, ISODATA UND HUANG	21
ABBILDUNG 11: BOXPLOT FÜR DIE PERFUSION [%] DER RETINA AUFGETEILT NACH AUGE RECHTS/LINKS UND DEN EINZELNEN SCHWELLENWERTVERFAHREN	27
ABBILDUNG 12: BOXPLOT FÜR DIE PERFUSION [%] DER CHORIOCAPILLARIS AUFGETEILT NACH AUGE RECHTS/LINKS UND DEN EINZELNEN SCHWELLENWERTVERFAHREN	28
ABBILDUNG 13: RECEIVER-OPERATING-CHARACTERISTIC-KURVEN DER SCHWELLENWERTVERFAHREN FÜR DIE RETINA, AUC (95 % CI)	31
ABBILDUNG 14: RECEIVER-OPERATING-CHARACTERISTIC-KURVEN DER SCHWELLENWERTVERFAHREN FÜR DIE CHORIOCAPILLARIS, AUC (95 % CI)	32
ABBILDUNG 15: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND MEAN, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	33
ABBILDUNG 16: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND OTSU, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	33
ABBILDUNG 17: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND ISODATA, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	34
ABBILDUNG 18: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	34
ABBILDUNG 19: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN MEAN UND OTSU, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	35

ABBILDUNG 20: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN MEAN UND ISODATA, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	35
ABBILDUNG 21: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN MEAN UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	36
ABBILDUNG 22: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN OTSU UND ISODATA, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	37
ABBILDUNG 23: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN OTSU UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	37
ABBILDUNG 24: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN ISODATA UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	38
ABBILDUNG 25: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND MEAN, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	38
ABBILDUNG 26: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND OTSU, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	39
ABBILDUNG 27: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND ISODATA, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	39
ABBILDUNG 28: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN DEFAULT UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	40
ABBILDUNG 29: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN MEAN UND OTSU, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	41
ABBILDUNG 30: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN MEAN UND ISODATA, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	41
ABBILDUNG 31: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN MEAN UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	42
ABBILDUNG 32: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN OTSU UND ISODATA, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	42
ABBILDUNG 33: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN OTSU UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	43
ABBILDUNG 34: PAARWEISER VERGLEICH DER SCHWELLENWERTVERFAHREN ISODATA UND HUANG, ROT: MITTELWERT DER DIFFERENZ, GRÜN: LIMITS OF AGREEMENT	43

III. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ZUSAMMENFASSUNG DER DEMOGRAFISCHEN UND KLINISCHEN DATEN, $M \pm SD$: MITTELWERT $\pm$ STANDARDABWEICHUNG, IOD: AUGENINNENDRUCK, AL: ACHSENLÄNGE, CRT: ZENTRALE NETZHAUTDICKE	25
TABELLE 2: TABELLE ZUR ERRECHNETEN PERFUSION [%] MIT DEN VERSCHIEDENEN SCHWELLENWERTVERFAHREN FÜR DIE RETINA	25
TABELLE 3: TABELLE ZUR ERRECHNETEN PERFUSION [%] MIT DEN VERSCHIEDENEN SCHWELLENWERTVERFAHREN FÜR DIE CHORIOCAPILLARIS	26
TABELLE 4: TABELLE MIT DER INTRARATER-RELIABILITÄT DER VERSCHIEDENEN SCHWELLENWERTVERFAHREN FÜR DIE VERSCHIEDENEN GRUPPEN DER RETINA, DATEN PRÄSENTIERT ALS ICC (95 % CI): INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT (95 % KONFIDENZINTERVALL)	29
TABELLE 5: TABELLE MIT DER INTRARATER-RELIABILITÄT DER VERSCHIEDENEN SCHWELLENWERTVERFAHREN FÜR DIE VERSCHIEDENEN GRUPPEN DER CHORIOCAPILLARIS, DATEN PRÄSENTIERT ALS ICC (95 % CI): INTRAKLASSEN-KORRELATIONSKOEFFIZIENT (95 % KONFIDENZINTERVALL)	30
TABELLE 6: AREA UNDER CURVE (AUC) MIT 95 % KONFIDENZINTERVALL (95 % CI) FÜR DIE EINZELNEN SCHWELLENWERTVERFAHREN DER RETINA	30
TABELLE 7: AREA UNDER CURVE (AUC) MIT 95 % KONFIDENZINTERVALL (95 % CI) FÜR DIE EINZELNEN SCHWELLENWERTVERFAHREN DER CHORIOCAPILLARIS	31
TABELLE 8: UMRECHNUNGSTABELLE FÜR DIE SEHSCHÄRFE (HTTPS://WWW.NIDEK-INTL.COM/VISUAL_ACUITY.HTML)	65

1 Einleitung und Fragestellung

Digitale medizinische Bildverarbeitung ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Die Verarbeitung von Bilddaten vereinfacht und optimiert tagtäglich Arbeitsprozesse diverser Fachdisziplinen. In der Augenheilkunde produzieren apparative Diagnostik, wie die optische Kohärenztomographie (OCT) und die OCT Angiographie (OCTA) (1), große Mengen an Bildmaterial, die verarbeitet werden müssen. Die potentielle Abgrenzung physiologischer Zustände von pathologischen stellt hierbei einen echten Mehrwert für das Patientenwohl dar.

Ein dafür entscheidender Schritt im Verarbeitungsprozess der generierten Bilder aus der OCTA-Diagnostik des hinteren Augenpols, sowohl der Netzhaut (Retina) als auch der Aderhaut (Choroidea), ist die *Segmentierung*. Diese erlaubt uns eine Zuordnung aller Bildpunkte. Hierbei kommen *Schwellenwertverfahren* zum Einsatz, die in einfachen Situationen entscheiden, welche Bildpunkte gesuchte Objekte darstellen und welche deren Umgebung angehören (2,3). Konkret bedeutet dies, dass dadurch bei der OCTA Blutfluss und statisches Gewebe differenziert werden und somit Aussagen zur Durchblutung von Netz- und Aderhaut getroffen werden können (4). Die Beurteilung und Bewertung der Durchblutungssituation kann anschließend dabei helfen, zwischen gesund und krank zu differenzieren.

Für die Segmentierung bietet professionelle Bildanalysesoftware für Wissenschaft und Forschung in der Regel eine Vielzahl von Schwellenwertverfahren an, die häufig willkürlich zur Anwendung kommen und aus diesem Grund in dieser Arbeit näher betrachtet werden sollen.

Dazu wurden fünf bereits etablierte Schwellenwertverfahren ausgewählt und auf OCTA Bildmaterial physiologischer (Kontrolle) und pathologischer (altersabhängige Makuladegeneration, Uveitis, diabetische Retinopathie und retinaler Venenverschluss) Zustände angewendet.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Aussage hinsichtlich der Validität und Reliabilität der einzelnen Schwellenwertverfahren zu treffen, um schlussendlich Empfehlungen für eine Anwendung in der Augenheilkunde zu ermöglichen. Dabei wird untersucht und verglichen, inwieweit Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken von dem jeweiligen Schwellenwertverfahren abhängig sind.

1.1 Optische Kohärenztomographie-Angiographie

Die optische Kohärenztomographie Angiographie (OCTA) ist eine Bildgebungsmodalität der optischen Kohärenztomographie (OCT). Die OCT ist ein nichtinvasives Verfahren für die zwei-, als auch dreidimensionale hochauflösende Darstellung von Geweben und Organen in vivo (5,6). Sie findet in vielen medizinischen Disziplinen (7–9), aber vor allem in der Augenheilkunde (10), sowohl für den vorderen als auch den hinteren Augenabschnitt, Anwendung. Bei der OCTA ist das Bildgebungsverfahren um die Darstellung von Blutfluss, z.B. von Netzhaut und Aderhaut, erweitert. Sie erlaubt eine quantitative und qualitative Beurteilung der Durchblutungssituation (11).

1.1.1 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) nutzt Licht im Infrarotspektrum ($\lambda \geq 840$ nm) und dessen Reflexion zur detailreichen Schichtdarstellung des vorderen und hinteren Augenabschnitts. Voraussetzung sind die Kohärenzeigenschaften der OCT-Lichtquelle im speziellen Geräteaufbau der Michelson-Interferometrie (6,12,13).

Bei der Michelson-Interferometrie wird das Licht in zwei Strahlengänge aufgetrennt. Strahl 1 wird als Referenzstrahl von einem Spiegel, Strahl 2 von den verschiedenen Strukturen des Auges reflektiert. Anschließend können die Intensitätsunterschiede der Lichtreflexion von Referenz zu Auge ausgewertet werden, indem die Lichtstrahlen vom Interferometer wieder überlagert und die Interferenz gemessen wird (14).

Dafür stehen zwei Techniken zur Verfügung: das Time-Domain-Prinzip und das Fourier-Domain-Prinzip (15).

Das Time-Domain-OCT (TD-OCT) basiert auf einem mechanisch bewegten Referenzspiegel über die Zeit. Ein Interferenzsignal entsteht dann, wenn die optischen Wege des von einer Laser-Diode ausgesendeten kurzkohärenten Lichts in beiden Messarmen (Referenz und Auge) innerhalb der Kohärenzlänge des Lichts nahezu identisch sind. Die Position des Referenzspiegels kann so die korrespondierende Tiefenposition in der Gewebestruktur bestimmen und ein Tiefen- bzw. Reflexionsprofil am Detektor aufnehmen.(6)

Die Darstellung des Reflexionsprofils wird als axiales Scanning (A-Scan) bezeichnet und ist eindimensional. Laterales Scannen entlang der Probe (bspw. der Retina)

erzeugt 2D-Aufnahmen und damit Schichtschnittbilder, die als B-Scan bezeichnet werden (16,17).

In der Fourier-Domain-OCT (FD-OCT) wird kein Referenzspiegel bewegt. Hier wird das Licht von einem Gitter zerlegt und der gesamte Wellenlängenbereich des reflektierten Lichts mit einem Spektrometer aufgenommen, weshalb es auch als Spectral-Domain OCT (SD-OCT) bezeichnet wird. Die gesamte Tiefeninformation wird aufgezeichnet, durch Fourier-Transformation (mathematische Methode) verarbeitet und anschließend rekonstruiert (18,19).

Das FD-OCT zeigt ein deutlich besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) (20) und hat mit bis zu 400.000 A-Scans pro Sekunde (21) auch eine deutlich höhere Aufnahmegeschwindigkeit als das TD-OCT mit lediglich 400 A-Scans pro Sekunde (22). Da die FD-OCT schnellere Scan-Geschwindigkeiten hat und höher aufgelöste Aufnahmen liefert, ist sie nicht nur äußerst wertvoll für die Routinediagnostik, sondern auch für Verlaufskontrollen bei Erkrankungen in der Ophthalmologie (23). Die FD-OCT eignet sich zudem hervorragend für die OCTA.

1.1.2 Optische Kohärenztomographie Angiographie

Die optische Kohärenztomographie Angiographie (OCTA) basiert auf der OCT und nutzt den Bewegungskontrast von Erythrozyten auf statischem Gewebehintergrund zur Visualisierung der Durchblutungssituation ohne Kontrastmittel zu verwenden (24). Über die Zeit verändert sich das Reflexionssignal ausgehend von den bewegten Erythrozyten im Blut, wohingegen das Signal aus dem Gewebe gleichbleibend ist. Aus diesem Grund kann wiederholtes Scannen an ein und derselben Stelle dafür genutzt werden, sich bewegende Partikel von statischem Gewebe abzugrenzen und das Bewegungskontrastsignal, respektive den Angiographiekontrast, aufzuzeichnen (25–28). Da die sich bewegenden Partikel im Bereich der Retina vorwiegend Erythrozyten sind, kann davon ausgegangen werden, dass das aufgezeichnete Kontrastsignal gleichbedeutend mit der Darstellung der Durchblutungssituation ist (11). Prinzipiell kann jedoch jedes bewegte Partikel ein Kontrastsignal erzeugen (29).

1.2 Bildsegmentierung

Die Bildsegmentierung ist der Bildverarbeitung zugehörig und meint die Zerlegung eines Bildes in Regionen. Dafür werden benachbarte Bildpunkte (Pixel) zu inhaltlich zusammenhängenden Regionen zusammengefasst (3). Für jeden einzelnen Bildpunkt wird entschieden, ob er zu einem Objekt zugehörig ist (Wert: 1), oder nicht (Wert: 0) (2). Dementsprechend entsteht ein Binärbild. Dabei funktioniert die Segmentierung mit Verfahren, die nach Jähne (2) in modellbasierte Segmentierung und elementare Verfahren unterteilt werden können. Erstere gehören zu den komplexeren mathematischen Methoden und werden angewendet, wenn die konkrete Form der im Bild enthaltenen Objekte bekannt ist. Zu Letzteren gehören die pixelbasierten, regionenorientierten und kantenbasierten Methoden. Bei pixelbasierten Methoden wird jedes einzelne Pixel anhand des Pixelgrauwertes, unabhängig von anderen Pixeln, einem Segment zugeordnet. Regionenorientierte Methoden finden Pixelgrauwerte in zusammenhängenden Regionen und erkennen sie als Gesamtheit. Kantenbasierte Methoden suchen nach Kanten oder Konturen, achten auf Diskontinuitäten und fassen anhand der Objektgrenzen zusammen (30,31). Das Fehlen von einheitlichen Standards erschwert die Entscheidung für die Auswahl des passenden Segmentierungsverfahrens für medizinische Bilddaten. Zum einen sind die Methoden vielfältig und teils komplex, zum anderen können sich, abhängig von den technischen Voraussetzungen zur Gewinnung des Bildmaterials und dem Anspruch an die produzierten Bilddaten, deutliche Unterschiede ergeben. In der Augenheilkunde werden durch OCTA Netzhaut und Aderhaut des Augenhintergrundes als Schichtschnittbilder in einer sogenannten „en face“ Aufnahme (32) dargestellt. Das Bildmaterial ist zweidimensional (2D) und die im wissenschaftlichen Kontext diskutierten Segmentierungsmethoden zur Auswertung sind, auch wenn uneinheitlich, vornehmlich den pixelbasierten Methoden zuzuordnen (33).

Wie bereits erwähnt ist das Ziel der pixelbasierten Methoden die Binarisierung des Ausgangsbildes anhand der Pixelgrauwerte in schwarz/weiß bzw. in Vorder-/Hintergrundpixel. Wo die Schwelle für diese Entscheidung im Grauwertspektrum des Bildes gesetzt wird, kann histogrammbasiert, manuell oder automatisch mit Schwellenwertverfahren getroffen werden.

Im Folgenden soll genauer auf fünf ausgewählte automatische Schwellenwertverfahren, die in der Bildanalysesoftware ImageJ (NIH, Version 1.52q, Bethesda, USA) implementiert sind, eingegangen werden. Die

Ausgangsbilder sind 2D Aufnahmen von Netz- und Aderhaut im 8-Bit Graustufen-Format. Das bedeutet, dass jedes Pixel als Grauwert in der Skala von 0 = schwarz bis 255 = weiß dargestellt wird.

1.2.1 Otsu

Das Verfahren nach Otsu setzt den Schwellenwert anhand der Varianz, einem Maß für die Streuung, um das Bild in zwei Klassen einzuteilen. Die optimale Schwelle ist dann gefunden, wenn die Maximierung der Varianz zwischen den beiden Regionen und die Minimierung der Varianz innerhalb der Region gefunden ist. Ziel ist demnach, die Streuung der Grauwerte innerhalb der einzelnen Regionen klein zu halten, die Streuung zwischen den beiden Regionen dagegen möglichst groß. Der Schwellenwert t ist so gewählt, dass der Quotient der Varianzen maximal ist (34).

$$Q(t) = \frac{\sigma_{zw}^2(t)}{\sigma_{in}^2(t)}$$

Abbildung 1: Schwellenwert t , Quotient $Q(t)$, Varianz zwischen den Regionen σ_{zw}^2 , Varianz innerhalb der Region σ_{in}^2 (35)

Zusammenfassend werden nach Otsu alle Bildpunkte des Ausgangsbildes nach einer Varianzanalyse in zwei separate Teile aufgeteilt. Das Setzen der dafür optimalen Schwelle ist durch die Varianzanalyse gefunden.

1.2.2 Mean

Der Algorithmus Mean benutzt als Schwelle den durchschnittlichen Graustufenwert aller Pixel des Ausgangsbildes. Pixel kleiner des histogrammbasiert errechneten Mittelwerts innerhalb der Graustufen der Bildpixelgesamtheit werden der einen Region zugeordnet (1), wohingegen Pixel größer der gesetzten Schwelle der anderen Region zugeordnet (2) werden (36).

1.2.3 Huang

Huang's Methode bedient sich der Unschärfelogik, der sogenannter Fuzzy-Logik, um den optimalen Schwellenwert zu finden. Nach Zadeh kann der Grad der Zugehörigkeit von - in diesem Fall - Pixeln, zu einer von zwei Regionen (schwarz oder weiß), durch die „präzise Erfassung des Unpräzisen“ (37), bestimmt werden. Das Grundprinzip des Algorithmus ist die Minimierung der Unschärfe für die Bildsegmentierung. Das kann einerseits realisiert werden durch die Minimierung der

Entropie, basierend auf Shannons Informationstheorie, als Maß für den mittleren Informationsgehalt (38) und andererseits über die Maximierung der Zugehörigkeit der Pixel zu ihrer jeweiligen Region. Hier ist der Grad der Zugehörigkeit definiert als absolute Differenz zwischen der einzelnen Pixelgraustufe und der Durchschnittsgraustufe der zugehörigen Region. Je größer die absolute Differenz, desto kleiner der Grad der Zugehörigkeit. Der optimale Schwellenwert führt zu einem hohen Grad der Zugehörigkeit für die Einzelpixel (39).

1.2.4 ISODATA

ISODATA steht für „Iterative Self-Organized Data Analysis Technique“. Hier ist die Schwellenfindung ein dynamischer Prozess auf Basis der Clusterbildung (40). Dabei ist mit Clustern das Zusammenführen von Pixeln ähnlicher Eigenschaften gemeint. Der Prozess der Clusterbildung ist für k-means (41) wie folgt beschrieben und in Schritt 3 bei ISODATA leicht abgewandelt:

1. Zufällige Bestimmung von Clusterzentren,
2. Berechnung der Distanzen jedes korrespondierenden Pixels zu allen Zentren und Zuordnung zum nächstgelegenen Clusterzentrum,
3. Bestimmung der Mittelwerte der Einzelcluster und das in Bezug setzen zum Mittelwert der Graustufengesamtheit zur Bildung neuer Clusterzentren,
4. Wiederholung der Schritte 2 und 3 bis sich das Clusterzentrum nicht mehr verändert (42).

ISODATA basiert auf k-means und unterscheidet sich dahingehend, dass Cluster bei ISODATA miteinander verschmolzen und aufgespaltet werden können, nicht aber bei k-means (43).

In ImageJ ist der Segmentierungsprozess als „threshold = (average background + average objects)/2“ implementiert (44).

1.2.5 Default

Default ist eine leicht modifizierte Variation des ISODATA Algorithmus (45).

1.3 Anatomie des Auges

Der Augapfel besteht im Wesentlichen - von außen nach innen - aus drei Schichten: Lederhaut (Sklera), Aderhaut (Choroidea) und Netzhaut (Retina). Da der Fokus dieser Arbeit auf der Darstellung von Netzhaut und Aderhaut mit der OCTA liegt, soll im Folgenden genauer auf diese beiden Strukturen eingegangen werden.

1.3.1 Retina

Die Retina kleidet den Augapfel von innen aus und besteht zum einen aus einem lichtempfindlichen Teil, der Pars optica retinae, die nochmal in das Stratum pigmentosum, als äußeres zur Aderhaut und Sklera gelegenes Blatt und das Stratum nervosum, als inneres zum Glaskörper gelegenes Blatt, unterteilt wird. Zum anderen besteht die Retina aus einem kleineren, lichtunempfindlichen Teil, der Pars caeca retinae, welche an der Ora serrata in die Pars optica retinae übergeht (46).

Das Sehen wird durch den lichtempfindlichen Teil der Netzhaut ermöglicht. Über die invers aufgebaute Netzhaut wird in das Auge einfallendes Licht in elektrische Signale umgewandelt. Inverser Aufbau bedeutet hierbei, dass das Licht alle Schichten von innen nach außen durchdringt bis es auf die Photorezeptoren trifft, photochemisch verarbeitet wird und dann Aktionspotentiale dem Lichteinfall entgegen von außen nach innen laufen. Dabei ist die Retina aus zehn Schichten aufgebaut, das histologische Korrelat zeigt Abbildung 2. Hier ist der Fokus nicht auf die das Lichtsignal verarbeitende Neurone gesetzt, sondern auf die zur Versorgung mit Nährstoffen dargestellte Gefäßversorgung.

In der OCTA können die Gefäße der Retina detailreich als einzelne Kapillarnetze dargestellt werden. Den anatomischen Retinaschichten können so korrespondierende Kapillarnetze zugeordnet werden. Somit ist auch für die Gefäßversorgung der Retina eine Einteilung in Schichten ermöglicht (47). Unterschieden wird in einen oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus. Der oberflächliche Gefäßplexus ist anatomisch der Ganglienzell- und Nervenfaserschicht zuzuordnen. Der tiefe Gefäßplexus entspricht der inneren plexiformen Schicht (Abb. 2) (48). Allerdings ist die automatisierte Schichtzuordnung in der OCTA fehlerbehaftet und sollte individuell angepasst werden (47).

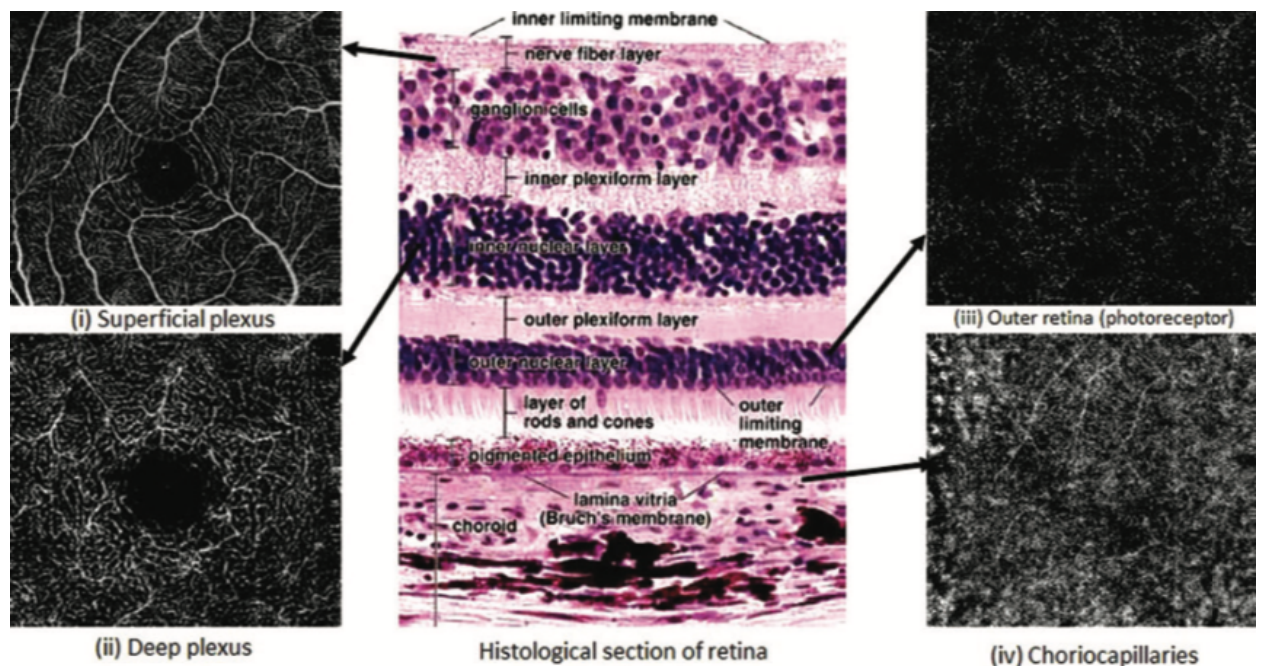


Abbildung 2: Zuordnung von Histologie zu korrespondierendem OCTA Bild, (i) Oberflächlicher Gefäßplexus in Ganglienzell- und Nervenfaserschicht, (ii) Tiefer Gefäßplexus in der inneren plexiformen Schicht, (iii) Äußere Netzhaut mit Photorezeptoren, (iv) Choriocapillaris der Aderhaut (48)

1.3.2 Choroidea

Die Aderhaut ist die mittlere Schicht, der den Augapfel umschließenden Hüllen und mit der Regenbogenhaut (Iris) und dem Ziliarkörper (Corpus ciliare) Teil der Gefäßhaut (Uvea). Die Blutversorgung des Augapfels gelingt über die A. ophthalmica, als einem der Endäste der A. carotis interna. Die Abgänge der A. ophthalmica ziehen als A. centralis retinae zur Netzhaut, als Aa. ciliares posteriores breves zur Aderhaut, als Aa. ciliares longae zu Ziliarkörper und Iris und als Aa. ciliares anteriores zu den geraden Augenmuskeln, wo sie mit den hinteren Ziliargefäßen anastomosieren. Der venöse Abfluss gelingt über die V. centralis retinae und 4-8 Wirbelvenen, die alle in die V. ophthalmica superior oder inferior münden (46).

Die Aderhaut wird nach innen von der Bruch-Membran begrenzt und besteht aus einer Schicht größerer Gefäße (Lamina vasculosa), sowie kleinerer Gefäße (Choriocapillaris). Aufgabe der Aderhaut ist es die äußeren Netzhautschichten zu ernähren und regulatorisch auf die Temperatur zu wirken (49).

1.4 Pathologien des Augenhintergrundes

1.4.1 Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine Mikroangiopathie als Folge einer schlechten diabetischen Stoffwechsellaage und betrifft nach 15 Jahren Krankheitsverlauf 90% der Typ-1 Diabetiker und 25% der Typ-2 Diabetiker. In Europa sind 30% aller Erblindungen auf Diabetes mellitus zurückzuführen (50). Mit der OCTA ist eine zuverlässige nicht-invasive Technik etabliert, diabetesbedingte Gefäßveränderungen zu charakterisieren (51–53). Die frühzeitige quantitative Detektion einer eingeschränkten Mikrozirkulation macht die OCTA zu einem nützlichen Screeningtool in der klinischen Routine (32).

1.4.2 Altersabhängige Makuladegeneration

Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD) beschreibt eine fortschreitende Degeneration der Makula und der damit verbundenen Einschränkung des zentralen Sehens. Die AMD ist in Deutschland häufigste Erblindungsursache (54). Ursächlich ist eine Stoffwechselstörung des retinalen Pigmentepithels, der Photorezeptorzellen und der Choriocapillaris. Das Frühstadium zeichnet sich durch Ablagerungen unter dem retinalen Pigmentepithel, den sog. Drusen, aus. Es existieren 2 Spätstadien, die atroph-trockene sowie die proliferativ-feuchte Form. Die feuchte AMD zeigt abnormale Gefäße, respektive Neovaskularisationen, die in der OCTA dargestellt werden können (55–57).

1.4.3 Retinaler Venenverschluss

Der retinale Venenverschluss (RVV) ist definiert als eine Zirkulationsstörung der Zentralvene oder einem seiner Seitenäste, häufig ausgelöst durch lokal entstandene Thromben (49). In der OCTA kann die beeinträchtigte Durchblutung qualitativ und quantitativ, als verminderte Perfusion, veränderter Kapillardichte, Gefäßdilatation, veränderter Gefäßmorphologie und Shunting dargestellt werden (58,59).

1.4.4 Uveitis

Die Uveitis ist die Entzündung der Gefäßhaut und kann, je nach Lokalisation, in eine anteriore, intermediäre oder posteriore Uveitis unterteilt werden. Häufig ist die Uveitis mit einer Grunderkrankung (infektiös, autoimmun) assoziiert. Die

Verlaufsform kann akut, chronisch oder rezidivierend sein (60). Kim et al. zeigen, dass in der OCTA parafoveal quantitative Unterschiede der Kapillardichte und Morphologie bei der Uveitis detektiert werden können (61).

2 Patienten, Methoden und Auswertung

2.1 Studiendesign

Für die vorliegende Studie wurden OCTA-Daten von Patienten, die in der Klinik für Augenheilkunde (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck) im Rahmen anderer Studien (Ethikvoten 18-102, 18-103 und 19-335) rekrutiert wurden, retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden hinsichtlich der Verwendung ihrer Daten aus klinischen wie auch apparativen Untersuchungen sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt.

2.2 Patientenselektion

Es wurden alle Patienten mit der Diagnose DM, AMD, Uveitis oder RVV, die im Zeitraum vom 24.04.2019 bis 10.05.2019 mit dem Copernicus Revo NX130 (Optopol; Zawiercie, Polen) untersucht wurden, eingeschlossen. Bei einseitiger Manifestation der Erkrankung wurde für die Diagnosen Uveitis und RVV das gesunde Partnerauge der Kontrollgruppe zugeordnet.

2.3 Datenerhebung

Relevante klinische Daten wurden aus der elektronischen Patientenakte (EPA) über Orbis (Agfa Health-Care GmbH; Bonn) bezogen. Dazu zählten neben den demografischen Daten, wie Alter und Geschlecht, die ophthalmologischen Informationen, wie Linsenstatus, Visus, Achsenlänge, Augeninnendruck und vor allem die Diagnose. Die OCTA-Aufnahmen waren, entsprechend der Einschlusskriterien, mit dem Copernicus Revo NX130 durchgeführt worden. Routinemäßig erfolgten jeweils drei Aufnahmen pro Auge.

2.3.1 Copernicus Revo NX130

Das Revo NX130 ist ein vollautomatisches SD-OCT mit einer Super Luminescent Diode (SLED) als Lichtquelle, das mit 130.000 A-Scans pro Sekunde und einer Wellenlänge von 840 nm arbeitet und sowohl den vorderen, als auch hinteren Augenabschnitt abbilden kann. Die axiale Auflösung beträgt 5 µm, die horizontale Auflösung 12-18 µm. Die axiale Scantiefe beträgt mindestens 2 mm. Es stellt einen 12x12 mm (B-Scan Breite) Scanbereich der Netzhaut dar und erkennt die verschiedenen retinalen Schichten automatisch (62). Mit dem Angiographie Modul können zudem non-invasiv und ohne Kontrastmittel Blutgefäße dargestellt und

beurteilt werden. Es stehen eine Vielzahl von Scanbereichen der Retina und des Sehnervs, sowie 9 vordefiniert wählbare Schichtungen (unter anderem Full Retina und Choriocapillaris) bei einer Scangeschwindigkeit von 1,7 Sekunden zur Verfügung. Bewegungs- und Projektionsartefakte werden automatisch beseitigt (63). In der integrierten Geräteanalysesoftware: RX-Capture for OCT-HS100 wird die Bildqualität anhand von Qualitätsindizes (QI) von 1 (sehr schlecht) bis 10 (ausgezeichnet) bewertet. Nur Scans mit einem $QI \geq 8$ wurden für weitere Analysen verwendet. Bildaufnahmen, jeweils der Retina, sowie der Choriocapillaris, wurden dann mit einem Rechtsklick der Maus und dem Befehl „Speichern unter“ in einen entsprechenden Ordner auf dem Computer als .png Datei exportiert.

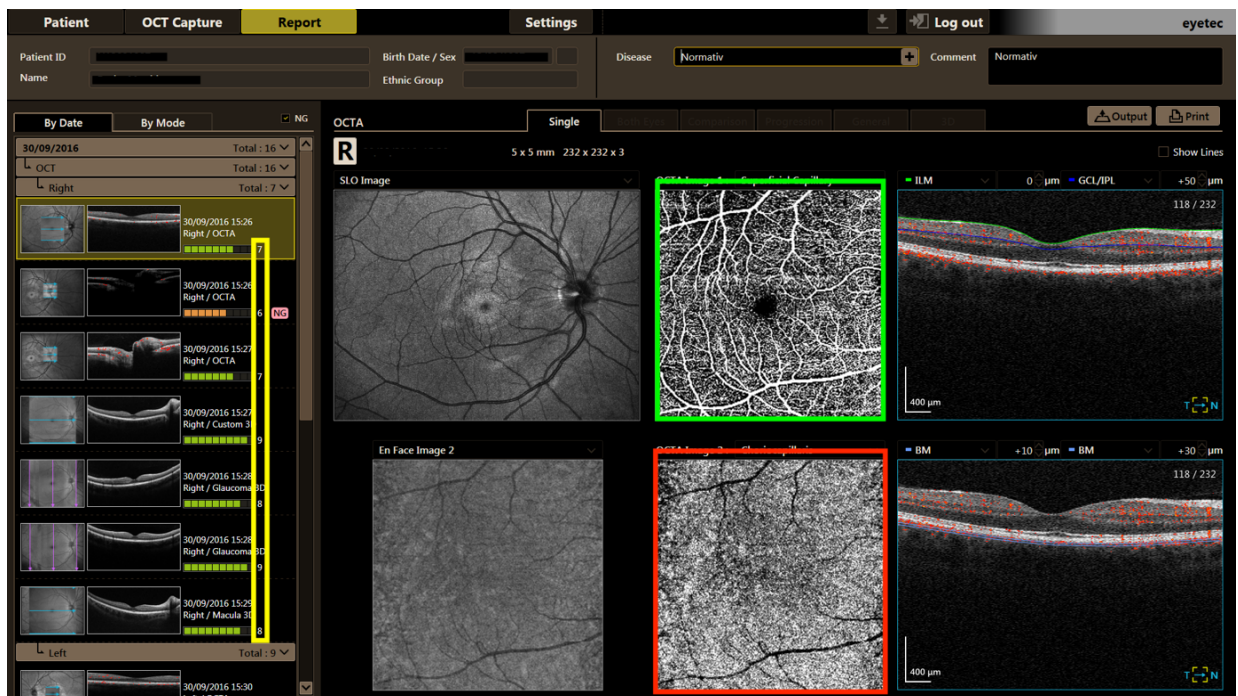


Abbildung 3: Canon Revo Ophthalmic Software Platform: RX-Capture for OCT-HS100 mit Retina-Scan (grün), Choriocapillaris-Scan (rot), QI (gelb)

2.3.2 Bildanalyse

Die Open Source Software ImageJ (NIH, Version 1.52q, Bethesda, USA) ist ein Bildanalyseprogramm mit Fokus auf wissenschaftlicher Bildverarbeitung. In einem ersten Schritt wurden durch die Gegenüberstellung aller in ImageJ enthaltenen automatischen Schwellenwertverfahren als Montage (Abb. 4) die fünf Algorithmen ausgewählt, die am vielversprechendsten erschienen.

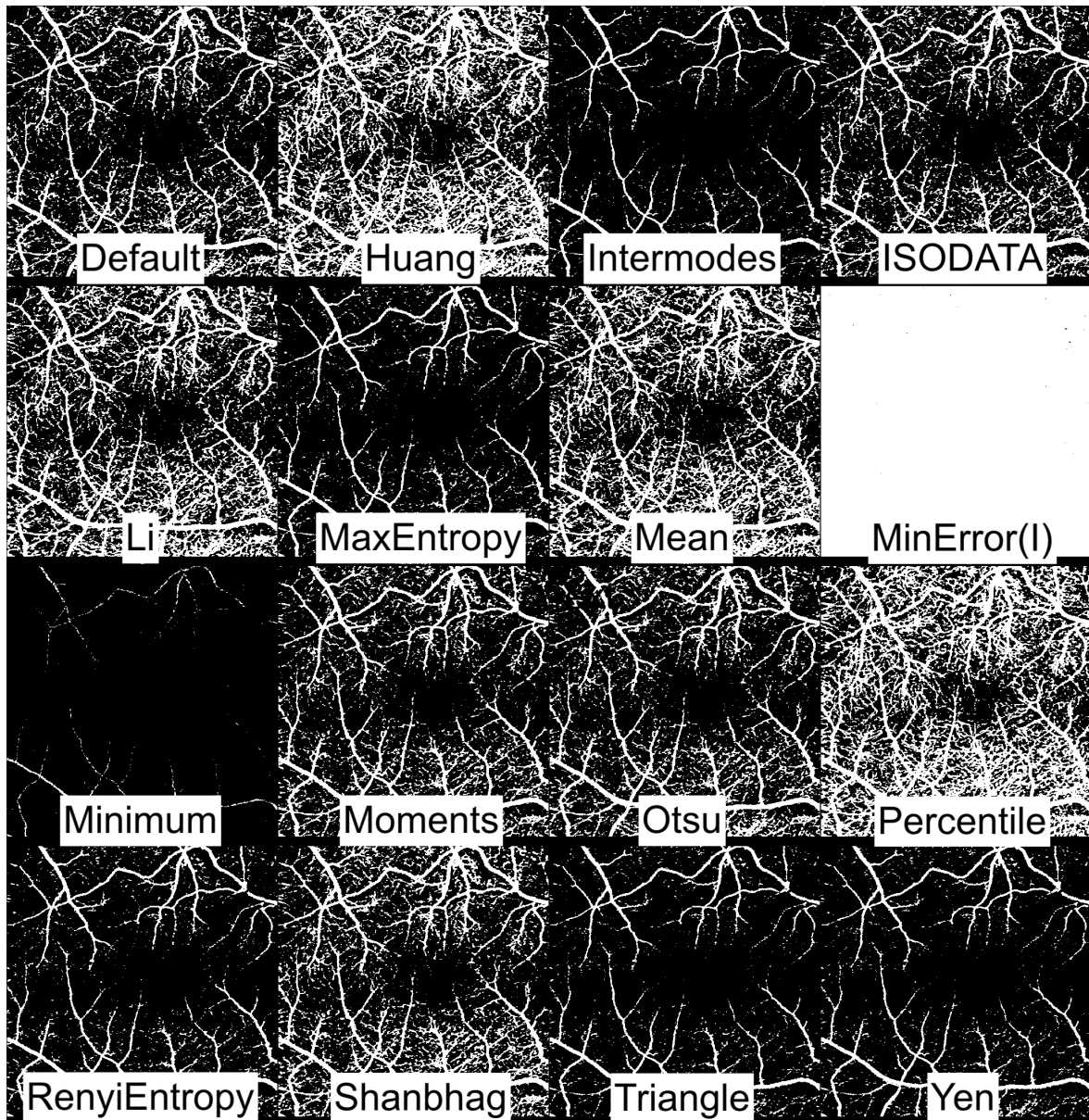


Abbildung 4: Montage aller in ImageJ implementierten automatischen Schwellenwertverfahren

Für die Analyse der Bilder von Retina und Choriocapillaris waren dann 6 Einzelschritte (Befehle) erforderlich:

1. Formatierung jedes Bildes auf die auswertungsrelevanten Bildanteile (512x512 Pixel) durch das Entfernen der Metadaten (Abb. 5). Dafür wurde die „Rectangle“ Funktion von ImageJ benutzt und der ausgewählte Bereich über die Menüleiste: *Image* → *Crop* ausgewählt und zugeschnitten

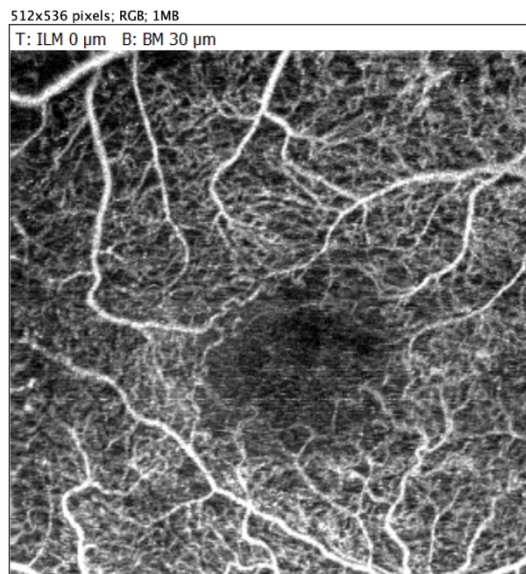


Abbildung 5: Retinaaufnahme mit Zusatzinformation (Metadaten) über die Schichttiefe: weißer Balken oberhalb des Bildes

2. Umwandlung der Bilder von RGB (Rot Grün Blau) in 8-Bit. Hierfür wurde über die Menüleiste *Image* → *Type* → *8-Bit* ausgewählt (Abb. 6).

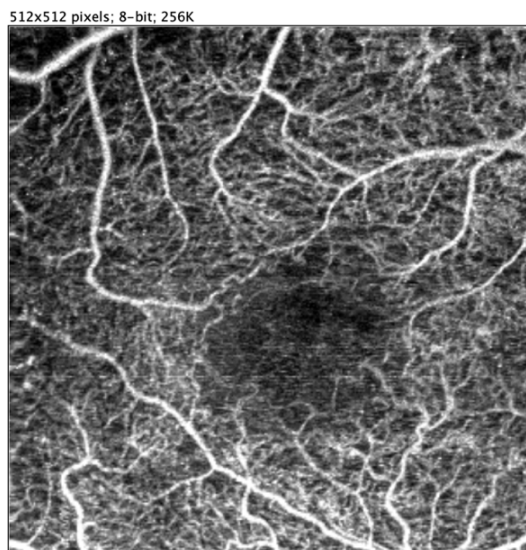


Abbildung 6: Retinaaufnahme zugeschnitten auf 512x512 Pixel und in 8-Bit umgewandelt

3. Anwendung der Schwellenwertverfahren Otsu, Mean, Default, Huang und ISODATA. Über die Menüleiste unter *Image* → *Adjust* → *Threshold*. In dem sich daraufhin geöffneten Fenster wurde das jeweilige Schwellenwertverfahren ausgewählt und angewendet (Abb. 7).

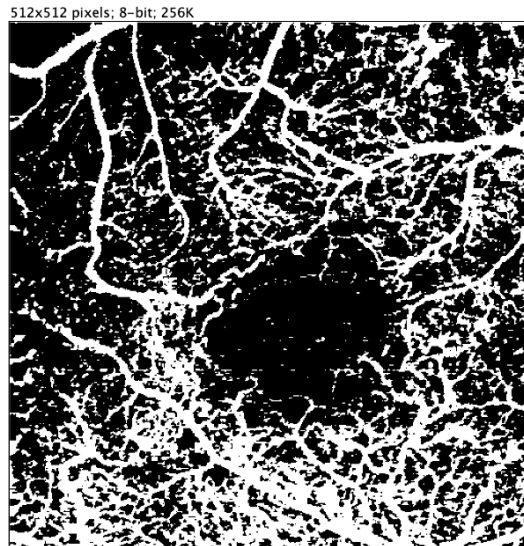


Abbildung 7: Retinaaufnahme binarisiert mit dem Schwellenwertverfahren: Default

4. Auswahl der Weißanteile des Bildes als „Region of Interest“ über die Menüleiste: *Edit* → *Selection* → *Create Selection* (Abb. 8).

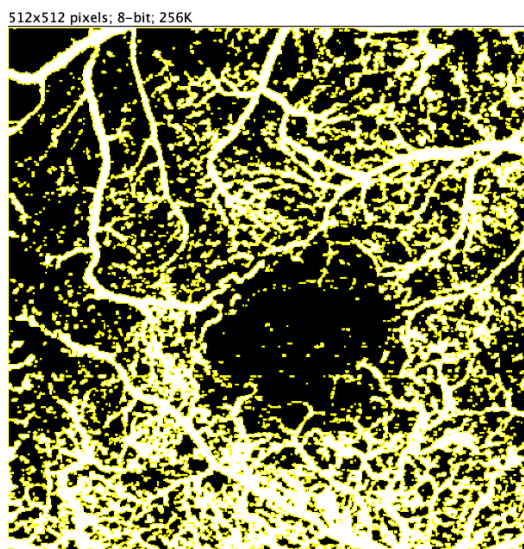
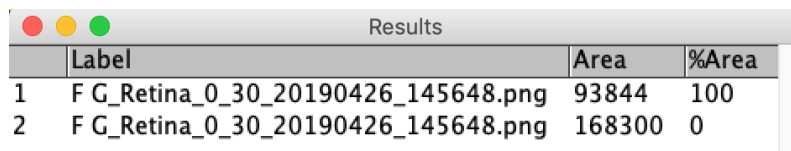


Abbildung 8: Retinaaufnahme mit selektierten Weißanteilen, gelb umrandet

5. Bestimmung von Weiß-Anteilen, dargestellt als Anzahl der Pixel, welche im Verlauf in Prozent umgerechnet wurden. Zuerst wurde über die Menüleiste

Analyze → *Set Measurements* ausgewählt und ein Häkchen vor *Area*, *Area fraction* und *Display label* gesetzt, sowie bei *Decimal places* (0-9) eine 2 eingetragen. Anschließend wurde über die Menüleiste *Analyze* → *Measurements* ausgewählt. Es öffnete sich eine Resultstabelle mit den Messwerten.

6. Um sowohl Weiß-, als auch Schwarz-Anteile der Bilder zu erhalten, wurde über die Menüleiste *Edit* → *Selection* → *Make invers* ausgewählt und anschließend über *Analyze* → *Measurements* das Ergebnis der Resultstabelle hinzugefügt (Abb. 9).

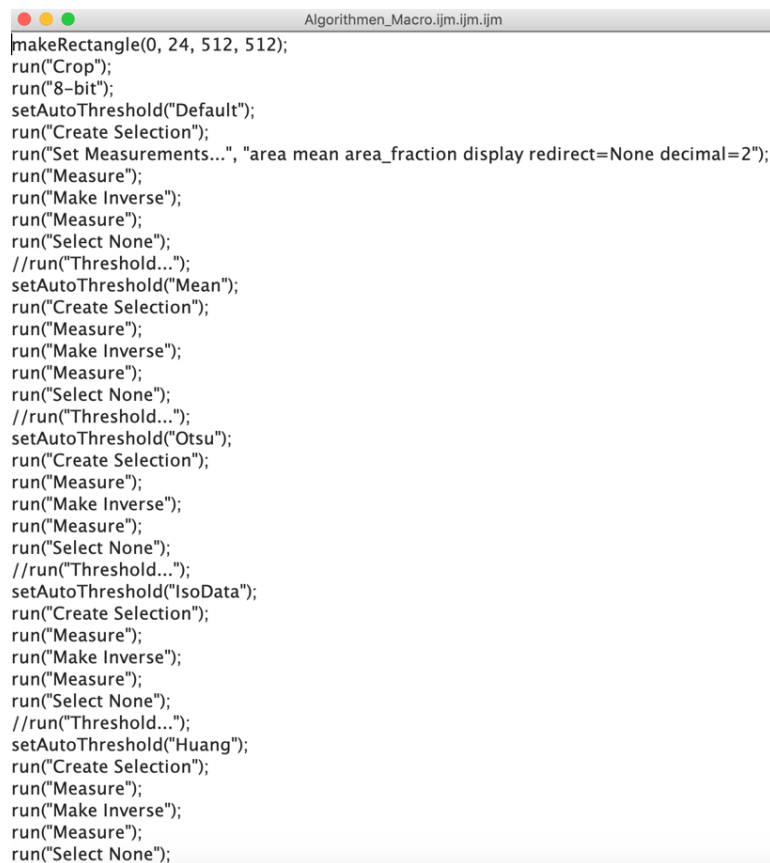


	Label	Area	%Area
1	F G_Retina_0_30_20190426_145648.png	93844	100
2	F G_Retina_0_30_20190426_145648.png	168300	0

Abbildung 9: Resultstabelle, 1: weiße Bildanteile, Anzahl der Pixel unter: Area. 2: schwarze Bildanteile, Anzahl der Pixel unter: Area

Um das Verfahren in Hinblick auf die vielen Bilder effizienter zu gestalten, wurde ein Makro programmiert. Durch die Makrofunktion in ImageJ konnten die Einzelschritte der fünf Schwellenwertverfahren in einen Arbeitsschritt zusammengefasst werden. Dafür wurden über die Menüleiste *Plugins* → *Macros* → *Record* die einzelnen Arbeitsschritte aufgezeichnet und abgespeichert. Um eine Ergebnisverfälschung durch Überlagerung der hintereinander angewendeten Algorithmen auf das einzelne Ausgangsbild zu verhindern, wurden nach jedem ausgeführten Algorithmus über *Edit* → *Selection* → *Select None* die Segmentierungseffekte rückgängig gemacht.

Im Anschluss konnte die abgespeicherte txt.-Datei (Abb. 10) über *Plugins* → *Macro* → *Install* installiert und benutzt werden.



```

makeRectangle(0, 24, 512, 512);
run("Crop");
run("8-bit");
setAutoThreshold("Default");
run("Create Selection");
run("Set Measurements...", "area mean area_fraction display redirect=None decimal=2");
run("Measure");
run("Make Inverse");
run("Measure");
run("Select None");
//run("Threshold...");
setAutoThreshold("Mean");
run("Create Selection");
run("Measure");
run("Make Inverse");
run("Measure");
run("Select None");
//run("Threshold...");
setAutoThreshold("Otsu");
run("Create Selection");
run("Measure");
run("Make Inverse");
run("Measure");
run("Select None");
//run("Threshold...");
setAutoThreshold("IsoData");
run("Create Selection");
run("Measure");
run("Make Inverse");
run("Measure");
run("Select None");
//run("Threshold...");
setAutoThreshold("Huang");
run("Create Selection");
run("Measure");
run("Make Inverse");
run("Measure");
run("Select None");

```

Abbildung 10: aufgezeichnetes Makro für die Schwellenwertverfahren: Default, Mean, Otsu, ISODATA und Huang

2.4 Statistische Auswertung

Es erfolgte eine Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS der Version 24.0 und der R Software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Die Daten wurden sowohl grafisch via Histogramm, als auch mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Nach einer rein deskriptiven Aufarbeitung der Daten, wurden Unterschiede zwischen den fünf Schwellenwertverfahren (Otsu, Default, Mean, Huang, ISODATA) separat für die Retina und die Choriocapillaris mit der nicht-parametrischen Analysemethode für LD-F2-Daten ausgewertet (64). Dabei wurden verbundene Stichproben angenommen und das rechte und linke Auge zusammen betrachtet, um die statistische Teststärke zu vergrößern (65,66). Patienten, von denen nur ein Auge (n=13) gemessen wurde, konnten in der Analyse nicht berücksichtigt werden.

Für die Reliabilitätsanalyse der jeweils drei Scans pro Auge, wurden Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC), in SPSS basierend auf „average rating“ im „two-

way mixed effect model“ errechnet. Der ICC diene der Überprüfung der Beurteilerübereinstimmung der einzelnen Schwellenwertverfahren in den einzelnen Gruppen. Dabei kann der ICC Werte zwischen $-1,0$ und $+1,0$ annehmen. Negative ICC-Werte indizieren eine Reliabilität von 0 (67). Für die Übereinstimmungsmaße des ICC gelten Werte zwischen 0 und 0,5 als schlechte, Werte zwischen 0,5 und 0,75 als moderate, Werte zwischen 0,75 und 0,9 als gute und Werte über 0,9 als exzellente Reliabilität (68).

Danach wurde die Fähigkeit der Verfahren die untersuchten Erkrankungen korrekt zu erkennen mithilfe von Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven abgeschätzt. ROC-Kurven werden als Qualitätsmaß für diagnostische Tests verwendet. Die dazugehörige Area Under Curve (AUC) Fläche dient der Abschätzung der Testgüte. Dafür wird die Richtig-Positiv-Rate (entspricht der Sensitivität) der Falsch-Positiv-Rate (entspricht der Differenz 1-Spezifität) gegenübergestellt. Ein perfekter diagnostischer Test (100% Trennschärfe) bildet sich im Diagramm als Kurve ab, die durch die linke obere Ecke führt. Hingegen weist ein diagnostischer Test keine Trennschärfe auf, wenn die Kurve auf der Diagonalen (links unten - rechts oben im Diagramm) liegt (69–71). Die AUC, als Übersichtsmaß für die Testgüte, kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Der Wert 1 beschreibt einen perfekten diagnostischen Test, der korrekt alle Kranken als solche identifiziert. Umgekehrt erkennt der Test bei einem Wert von 0 inkorrekt alle Kranken als gesund und alle Gesunden als krank. Bei einem Wert von 0,5 ist das Ergebnis ein Zufallsprozess, der Test kann nicht zwischen gesund und krank unterscheiden. Ein höherer AUC-Wert kann ein Indikator für eine bessere Unterscheidungsfähigkeit der Verfahren zwischen gesund und krank sein. Genauer können die AUC-Resultate als exzellent bei AUC-Werten zwischen 0,9-1, gut bei AUC-Werten zwischen 0,8-0,9, moderat bei AUC-Werten zwischen 0,7-0,8, schlecht bei AUC-Werten zwischen 0,6-0,7 und als verfehlt bei AUC-Werten zwischen 0,5-0,6 bewertet werden (72–75).

Abschließend wurden Unterschiede zwischen den fünf Schwellenwertverfahren in der Auswertung der OCTA-Bilder durch eine Bland-Altman Analyse erörtert. Bland-Altman Plots werden als grafische Darstellungsmethode zum Vergleich zweier Messmethoden angewendet. Dafür werden in einem Streudiagramm die Messunterschiede $(A-B)$ gegen die Messwerthöhen $[(A+B)/2]$ aufgetragen (76,77). Im vorliegenden Fall wurde die Differenz zwischen zwei Schwellenwertverfahren gegen die Mittelwerte zweier Schwellenwertverfahren aufgetragen. Außerdem

wurden die mittlere Differenz, sowie die Limits of Agreement (LoA) dargestellt. Die LoA grenzen den Bereich ein, in dem 95 % aller Werte liegen. Berechnet wurde die LoA aus dem Mittelwert der Differenzen einmal zuzüglich und einmal abzüglich 1,96 Standardabweichungen. Liegen die abgetragenen Werte auf der Nulllinie, ist die Differenz zwischen den beiden Messmethoden gleich Null.

Zur deskriptiven Analyse wurden ordinal skalierte und metrische Variablen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (Median; [Min; Max]) angegeben. Nominale Variablen wurden als Häufigkeiten in Prozent angegeben.

Als Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde $\alpha = 5\%$ festgelegt, sodass ein p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant angesehen wird.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Gesamtkollektivs

Das Gesamtkollektiv dieser Studie setzte sich aus 27 weiblichen (52,7 %) und 24 männlichen (47,3 %) Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter der rekrutierten Patienten betrug $70 \pm 11,75$ Jahre (72, [38, 88]).

Von den insgesamt 51 Patienten, konnten 91 Augen in die Studie eingeschlossen werden.

Die 91 Patientenaugen (100 %) wurden den Gruppen Kontrolle: 21 Augen (23,1%), Uveitis: 15 Augen (16,5 %), RVV: 9 Augen (9,9 %), DM: 23 Augen (25,3 %) und AMD: 23 Augen (25,3 %) zugeordnet. Insgesamt wurden 48 linke Augen (52,7 %) und 43 rechte Augen (47,3 %) ausgewertet.

Zu den ophthalmologisch relevanten Informationen gehörte der Visus mit dem Mittelwert $0,30 \pm 0,32$ (0,20; [0,00; 1,50]) logMAR für das Gesamtkollektiv. Angemerkt sei, dass je niedriger der logMAR-Wert ist, desto besser der Visus. Für die Angabe des Visus in logMAR war eine vorherige Umrechnung aus Dezimalwerten, in denen der Visus im Rahmen der klinischen Routine notiert wird, notwendig. Dieses erfolgte mit Hilfe einer Umrechnungstabelle (Tab. 8, Anhang). Der Augeninnendruck im Gesamtkollektiv betrug durchschnittlich $14,7 \pm 3,5$ (15; [8; 22]) mmHg. Für die Achsenlänge betrug der Durchschnittswert $23,4 \pm 1,0$ (23,36; [21,13; 26,33]) mm. Die Zentrale Netzhautdicke lag bei $272,1 \pm 72,7$ (253; [165; 626]) μm . Eine weitere wichtige ophthalmologische Information war der Linsenstatus. Von den 91 (100 %) Augen, hatten 56 (61,5 %) eine Kunstlinse (pseudophak) und 35 (38,5 %) ihre natürliche Augenlinse (phak).

Tabelle 1 fasst alle in der Studie erhobenen demografischen und ophthalmologischen Daten zum Gesamtkollektiv und den Gruppen tabellarisch zusammen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der demografischen und klinischen Daten, $M \pm SD$: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, IOD: Augeninnendruck, AL: Achsenlänge, CRT: Zentrale Netzhautdicke

	Geamtkollektiv	Kontrolle	DM	AMD	Uveitis	RVV
Patientenanzahl/Augen	51/91	21/21	12/23	14/23	13/15	8/9
Augen, links	48 (52,7%)	10 (47,6%)	12 (52,2%)	12 (52,2%)	9 (60%)	5 (55,6%)
Alter, $M \pm SD$ [Jahre]	70,5 $\pm$ 11,7	67,1 $\pm$ 10,6	69,8 $\pm$ 9,7	79,8 $\pm$ 5,9	63,1 $\pm$ 14,7	68,6 $\pm$ 12,4
Geschlecht, weiblich	27 (52,7%)	7 (33,3%)	14 (60,9%)	14 (60,9%)	8 (53,3%)	5 (55,6%)
Linsenstatus, phak	35 (38,5%)	13 (61,9%)	9 (39,1%)	7 (30,4%)	0 (0%)	6 (66,7%)
Visus, $M \pm SD$ [logMAR]	0,30 $\pm$ 0,32	0,09 $\pm$ 0,12	0,33 $\pm$ 0,22	0,34 $\pm$ 0,34	0,27 $\pm$ 0,22	0,69 $\pm$ 0,22
IOD, $M \pm SD$ [mmHg]	14,7 $\pm$ 3,5	13,5 $\pm$ 3,8	16,5 $\pm$ 3,0	14,8 $\pm$ 3,2	14,5 $\pm$ 3,7	12,8 $\pm$ 4,2
AL, $M \pm SD$ [mm]	23,4 $\pm$ 1,0	23,5 $\pm$ 1,1	23,4 $\pm$ 1,0	23,6 $\pm$ 0,8	23,2 $\pm$ 1,0	23,1 $\pm$ 0,5
CRT, $M \pm SD$ [μ m]	272,1 $\pm$ 72,7	258,3 $\pm$ 33,3	249,9 $\pm$ 40,2	260,1 $\pm$ 47,1	327,5 $\pm$ 127,3	299,0 $\pm$ 92,8

3.2 Ergebnisse der Bildsegmentierung

Auf die OCTA-Bilder wurden die einzelnen Schwellenwertverfahren (Mean, Default, Otsu, ISODATA, Huang) angewendet und der dadurch errechnete Perfusionsanteil in Prozent angegeben. Für die Angabe in Prozent mussten in einem ersten Schritt die in ImageJ ermittelten Pixelanzahlwerte umgerechnet werden. Danach konnten aus den drei Perfusionswerten pro Auge die Mittelwerte gebildet werden. Die Perfusionswerte der einzelnen Gruppen werden für die Retina in Tabelle 2 und für die Choriocapillaris in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 2: Tabelle zur errechneten Perfusion [%] mit den verschiedenen Schwellenwertverfahren für die Retina

	Kontrolle	DM	AMD	Uveitis	RVV
Default	36,3 $\pm$ 3,4	30,4 $\pm$ 4,1	32,3 $\pm$ 3,4	31,3 $\pm$ 4,4	28,3 $\pm$ 4,8
Mean	44,5 $\pm$ 1,4	41,4 $\pm$ 1,9	42,5 $\pm$ 1,3	41,8 $\pm$ 1,8	40,9 $\pm$ 2,1
Otsu	34,6 $\pm$ 3,7	28,8 $\pm$ 4,1	30,6 $\pm$ 3,6	29,8 $\pm$ 4,6	26,3 $\pm$ 4,9
ISODATA	35,1 $\pm$ 3,6	29,1 $\pm$ 4,1	31,1 $\pm$ 3,6	30,2 $\pm$ 4,7	26,7 $\pm$ 5,0
Huang	46,0 $\pm$ 1,8	42,5 $\pm$ 3,3	43,4 $\pm$ 1,8	43,2 $\pm$ 2,4	39,9 $\pm$ 3,5

Tabelle 3: Tabelle zur errechneten Perfusion [%] mit den verschiedenen Schwellenwertverfahren für die Choriocapillaris

	Kontrolle	DM	AMD	Uveitis	RVV
<i>Default</i>	53,5 ± 3,7	52,8 ± 2,8	52,7 ± 5,3	52,4 ± 3,6	50,2 ± 9,8
<i>Mean</i>	52,1 ± 0,9	51,8 ± 1,1	51,7 ± 1,8	51,6 ± 1,7	51,1 ± 3,1
<i>Otsu</i>	56,2 ± 3,0	55,2 ± 3,2	54,9 ± 5,7	54,5 ± 4,3	52,7 ± 9,4
<i>ISODATA</i>	54,7 ± 3,6	53,6 ± 3,2	53,5 ± 5,9	53,2 ± 3,9	51,1 ± 10,2
<i>Huang</i>	51,5 ± 1,3	51,4 ± 1,2	49,9 ± 2,5	50,4 ± 4,3	49,5 ± 6,2

In Abbildung 11 und 12 zeigen Boxplot-Diagramme die ermittelten Perfusionswerte der fünf Schwellenwertverfahren für die Retina (Abb. 11) und die Choriocapillaris (Abb. 12) aufgeteilt nach rechtem und linkem Auge und den Gruppen. Hier wird deutlich, dass die Schwellenwertverfahren bezogen auf die OCTA-Bilder-Auswertung der Retina in allen Gruppen unterschiedliche Perfusionswerte ermitteln (Abb. 14).

Default, ISODATA und Otsu ermitteln dabei zueinander nah beieinander liegende Perfusionswerte. Die von Huang und Mean errechneten Perfusionswerte sind zwar zueinander nur gering unterschiedlich, insgesamt aber deutlich höher als die der drei anderen Schwellenwertverfahren (Tab. 2). Die LD-F2-Analyse zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Schwellenwertverfahren $p < 0,001$ ($1,168 \times 10^{-292}$). Unterschiede zwischen den Schwellenwertverfahren in den Gruppen konnten dabei nicht berücksichtigt werden und sind daher nur deskriptiv beschrieben.

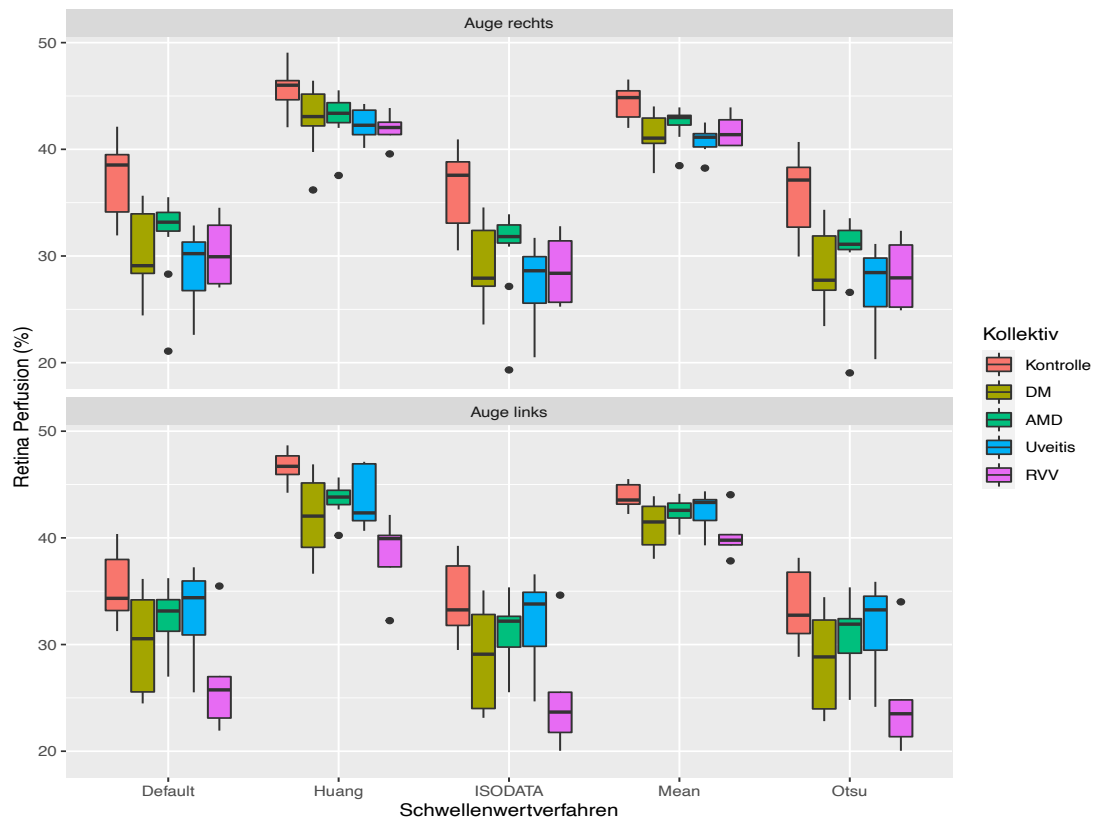


Abbildung 11: Boxplot für die Perfusion [%] der Retina aufgeteilt nach Auge rechts/links und den einzelnen Schwellenwertverfahren

Auch für die OCTA-Bilder der Choriocapillaris ermittelten die fünf Schwellenwertverfahren unterschiedliche Perfusionswerte (Abb. 15). Mit Huang sind die Ergebnisse der Perfusionsbestimmung in allen Gruppen sehr ähnlich. Für das rechte Auge sind die Perfusionswerte der Kontrollgruppe durchweg höher als in den anderen Gruppen und das bei allen Schwellenwertverfahren. Die fünf Verfahren ermitteln rechts für die RVV Gruppe deutlich geringere Perfusionswerte (Tab. 3). Für das linke Auge fallen die Unterschiede zwischen den Gruppen und Verfahren geringer aus. Außerdem sind hier deutlich mehr Streuwerte erkennbar. In der LD-F2-Analyse ergibt sich ein p -Wert $< 0,001$ ($8,911e-57$) und damit ein signifikanter Unterschied zwischen den Schwellenwertverfahren. Auch hier konnten Gruppenunterschiede nur deskriptiv beschrieben werden.

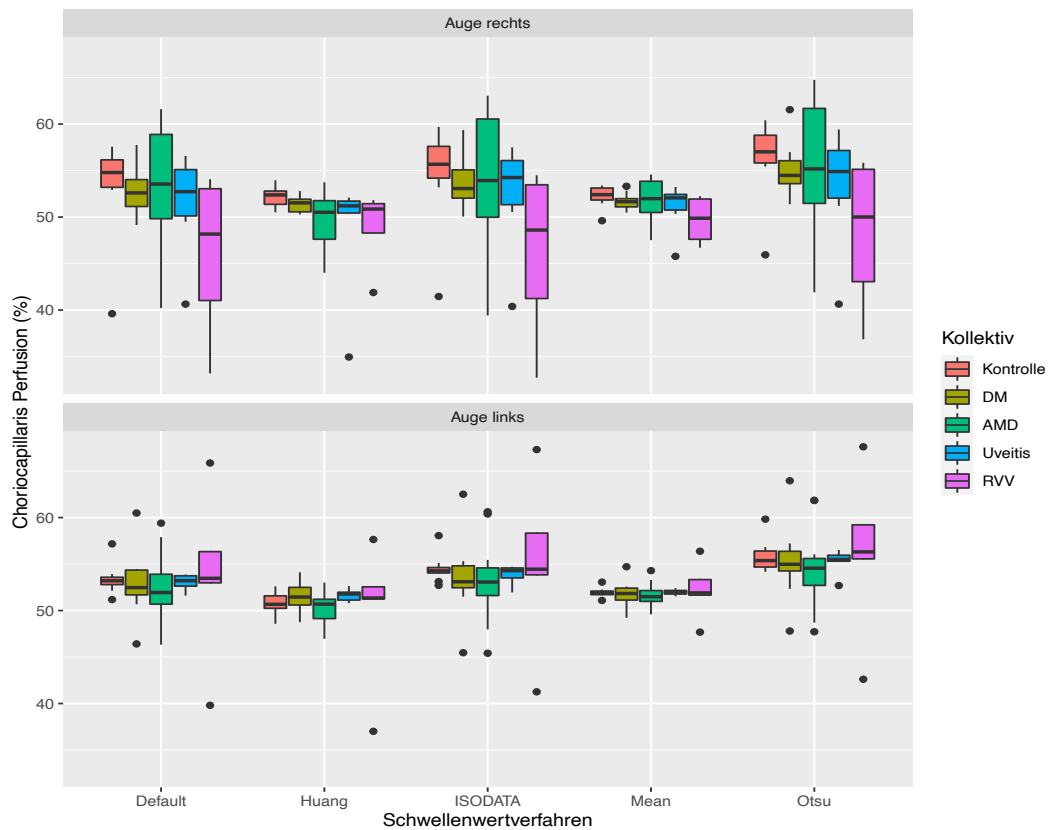


Abbildung 12: Boxplot für die Perfusion [%] der Choriocapillaris aufgeteilt nach Auge rechts/links und den einzelnen Schwellenwertverfahren

3.2.1 Intraklassen-Korrelationskoeffizient

Die Intrarater-Reliabilität, hier das Ausmaß der Übereinstimmung der jeweils drei OCTA-Scans eines Auges für die Auswertung mit jeweils einem der Schwellenwertverfahren, gelingt mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC).

Die ICC-Werte der Schwellenwertverfahren für die einzelnen Gruppen sind für die Retina (Tab. 4) und Choriocapillaris (Tab. 5) tabellarisch dargestellt. Bei den Retina-Bildern der Kontrollgruppe erreichte Otsu (0,924) den größten Wert und Huang (0,784) den niedrigsten. Eine exzellente Zuverlässigkeit zeigten Default, Otsu und ISODATA, eine gute Mean und Huang. In der DM-Gruppe erreichte Otsu (0,95) den größten Wert und Huang (0,93) den kleinsten. Allerdings sind alle Verfahren > 0,9 und damit als exzellent zu bewerten.

Die Werte in der AMD-Gruppe sind für alle Verfahren als moderat zuverlässig zu bewerten. Der größte ICC lag bei Otsu (0,68), der kleinste ICC bei Huang (0,60). In der Uveitis-Gruppe war nur Huang (0,64) als moderat zuverlässig zu bewerten. Alle anderen Verfahren erreichten eine exzellente Übereinstimmung und ISODATA (0,96) erzielte den größten ICC. Die ICC-Werte der RVV-Gruppe sind bis auf Huang

(-1,07), als exzellent zu bewerten. Dabei lag der größte ICC bei Mean (0,96). Huang erreichte sogar einen negativen Wert, wird mit 0 bewertet und ist demnach nicht zuverlässig.

Tabelle 4: Tabelle mit der Intrarater-Reliabilität der verschiedenen Schwellenwertverfahren für die verschiedenen Gruppen der Retina, Daten präsentiert als ICC (95 % CI): Intraklassen-Korrelationskoeffizient (95 % Konfidenzintervall)

	Kontrolle	DM	AMD	Uveitis	RVV
<i>Default</i>	0,909 (0,801 - 0,963)	0,948 (0,895 - 977)	0,652 (0,253 - 0,855)	0,959 (0,903 - 0,985)	0,953 (0,854 - 0,989)
<i>Mean</i>	0,898 (0,777 - 0,959)	0,945 (0,889 - 0,976)	0,672 (0,296 - 0,864)	0,950 (0,881 - 0,982)	0,963 (0,883 - 0,991)
<i>Otsu</i>	0,924 (0,834 - 0,969)	0,950 (0,898 - 0,978)	0,683 (0,319 - 0,868)	0,959 (0,902 - 0,985)	0,956 (0,862 - 0,989)
<i>ISODATA</i>	0,921 (0,826 - 0,968)	0,948 (0,895 - 977)	0,676 (0,305 - 0,865)	0,960 (0,906 - 0,986)	0,958 (0,869 - 0,990)
<i>Huang</i>	0,784 (0,525 - 0,913)	0,930 (0,858 - 0,969)	0,603 (0,146 - 0,870)	0,642 (0,149 - 0,870)	-1,069 (-5,466 - 0,492)

Die Ergebnisse für die Choriocapillaris -Bilder sind in Tabelle 5 dargestellt. Es zeigte sich für die Kontroll-Gruppe, dass lediglich Huang (0,60) eine moderate Zuverlässigkeit bietet. Alle anderen Verfahren zeigten eine schlechte Zuverlässigkeit, den geringsten Wert bot ISODATA (0,24). In der DM-Gruppe hatte Huang (0,87) den kleinsten Wert und eine gute Zuverlässigkeit. Die anderen Verfahren zeigten eine exzellente Übereinstimmung und Otsu (0,96) erzielte den größten Wert. Eine exzellente Zuverlässigkeit in der AMD-Gruppe zeigten bis auf Huang (0,89) mit einer guten Zuverlässigkeit, alle Verfahren. Den größten Wert erzielte hier ISODATA (0,96). In der Uveitis-Gruppe erzielten alle Verfahren eine exzellente Zuverlässigkeit. Der kleinste ICC lag bei Default (0,93) und der größte bei Huang (0,97). Auch in der RVV-Gruppe erreichten alle Verfahren eine exzellente Zuverlässigkeit. Der kleinste Wert lag bei Huang (0,93) und der größte bei ISODATA (0,98).

Tabelle 5: Tabelle mit der Intrarater-Reliabilität der verschiedenen Schwellenwertverfahren für die verschiedenen Gruppen der Choriocapillaris, Daten präsentiert als ICC (95 % CI): Intraklassen-Korrelationskoeffizient (95 % Konfidenzintervall)

	Kontrolle	DM	AMD	Uveitis	RVV
<i>Default</i>	0,322 (-0,488 - 0,726)	0,953 (0,902 - 0,979)	0,953 (0,899 - 0,981)	0,923 (0,816 - 0,972)	0,973 (0,914 - 0,993)
<i>Mean</i>	0,485 (-0,131 - 0,792)	0,905 (0,804 - 0,959)	0,917 (0,821 - 0,965)	0,938 (0,853 - 0,977)	0,951 (0,848 - 0,988)
<i>Otsu</i>	0,407 (-0,301 - 0,760)	0,956 (0,908 - 0,981)	0,960 (0,914 - 0,983)	0,952 (0,886 - 0,983)	0,970 (0,905 - 0,993)
<i>ISODATA</i>	0,244 (-0,660 - 0,694)	0,951 (0,898 - 0,979)	0,962 (0,918 - 0,984)	0,926 (0,825 - 0,973)	0,976 (0,925 - 0,994)
<i>Huang</i>	0,605 (0,132 - 0,840)	0,871 (0,734 - 0,944)	0,885 (0,752 - 0,952)	0,967 (0,921 - 0,988)	0,933 (0,790 - 0,984)

3.2.2 Receiver-Operating-Characteristic Analyse

ROC-Kurven ermöglichen die Fähigkeit von diagnostischen Tests zwischen gesund und krank zu unterscheiden, abzubilden und zu bewerten. In diesem Fall kann „diagnostischer Test“ mit Schwellenwertverfahren gleichgesetzt werden. In Abbildung 13 sind die ROC-Kurven der fünf Schwellenwertverfahren für die Retina und in Abbildung 14 für die Choriocapillaris dargestellt. Die dazugehörige Area Under Curve (AUC) mit 95 % CI ist ein Übersichtsmaß, welches dabei unterstützt, die Fähigkeit der Verfahren korrekt zwischen gesund und krank zu unterscheiden, besser einschätzen zu können. Im Einzelnen sind die AUC-Werte (95 % CI) der einzelnen Schwellenwertverfahren für die Retina in Tabelle 6 gezeigt. Die größte AUC liegt bei Huang und die niedrigste bei Otsu (Tab. 6). Alle Schwellenwertverfahren zeigen anhand der ermittelten AUC-Werte eine gute Unterscheidungsfähigkeit zwischen gesund und krank.

Tabelle 6: Area Under Curve (AUC) mit 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) für die einzelnen Schwellenwertverfahren der Retina

	Default	Mean	Otsu	ISODATA	Huang
<i>AUC</i> (95 % CI)	0,81 (0,71-0,91)	0,83 (0,73-0,92)	0,81 (0,7-0,91)	0,81 (0,71-0,91)	0,85 (0,76-0,94)

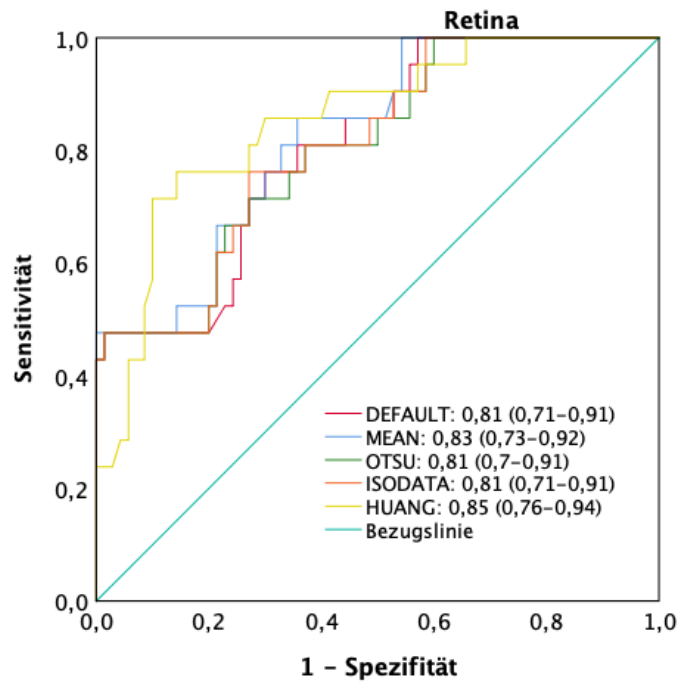


Abbildung 13: Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der Schwellenwertverfahren für die Retina, AUC (95 % CI)

Die AUC-Werte (95 % CI) der einzelnen Schwellenwertverfahren für die Choriocapillaris sind in Tabelle 7 dargestellt. Otsu und ISODATA erreichen die exakt gleichen und zugleich größten Werte für die AUC und Huang den niedrigsten Wert. Die Unterscheidungsfähigkeit zwischen gesund und krank wird anhand der AUC-Werte für alle Verfahren als schlecht bewertet.

Tabelle 7: Area Under Curve (AUC) mit 95 % Konfidenzintervall (95 % CI) für die einzelnen Schwellenwertverfahren der Choriocapillaris

	Default	Mean	Otsu	ISODATA	Huang
AUC	0,62	0,61	0,65	0,65	0,6
(95 % CI)	(0,5-0,75)	(0,48-0,73)	(0,53-0,77)	(0,53-0,77)	(0,46-0,74)

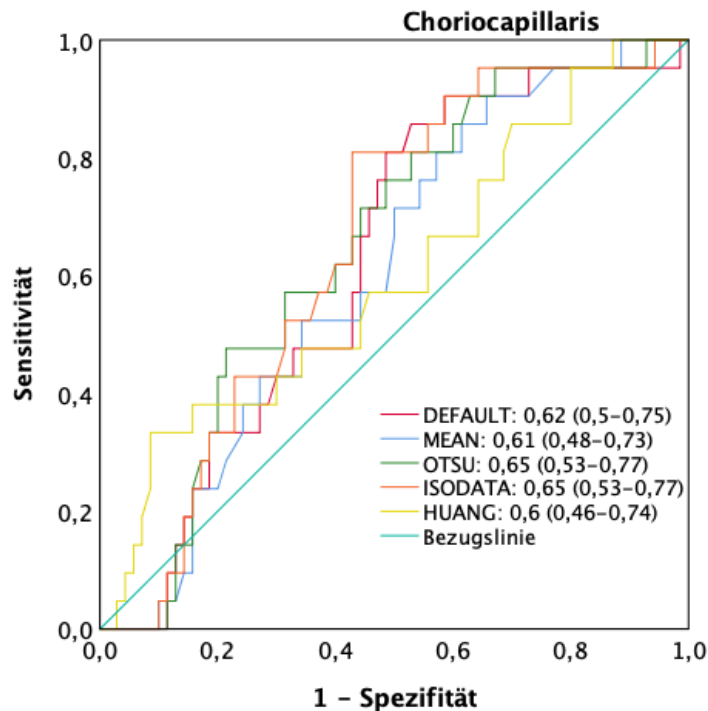


Abbildung 14: Receiver-Operating-Characteristic-Kurven der Schwellenwertverfahren für die Choriocapillaris, AUC (95 % CI)

3.2.3 Bland-Altman Analyse: Retina

Mit Bland-Altman Plots sollen im Folgenden paarweise Vergleiche zu den fünf Schwellenwertverfahren abgebildet werden. Dafür ist zum einen die Angabe des Mittelwerts der Differenz von zwei Schwellenwertverfahren für die ermittelten Perfusionswerte der OCTA-Bilder in Prozent nötig. Für den paarweisen Vergleich von Default und Mean ist der Mittelwert der Differenz -10,13 %. Zum anderen wird der Schwankungsbereich der ermittelten Perfusionswerte um den Mittelwert der Differenz im Bland Altman Plot abgebildet. Dieser gibt den Grad der Übereinstimmung (LoA) an. Der Schwankungsbereich, in dem 95 % aller Werte liegen, beträgt für Default vs. Mean -4,87/-15,39 % Perfusion. Grafisch zeigt Abbildung 15 einen linearen Zusammenhang zwischen den Perfusionsmittelwerten des Messpaares (Default vs. Mean) und der mittleren Differenz. Je größer der Mittelwert, desto kleiner ist die Differenz. Abbildung 15 zeigt deutlich, dass beide Verfahren unterschiedliche Ergebnisse für die ermittelte Perfusion der verschiedenen OCTA Bilder erzielen. Dabei werden mit Mean höhere Perfusionsanteile in den OCTA Scans ausgewertet als mit Default (Tab. 2).

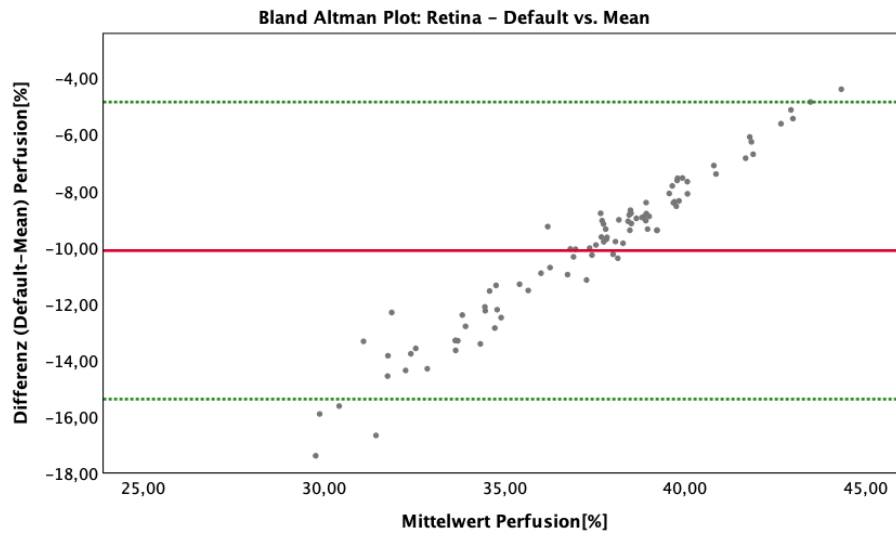


Abbildung 15: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und Mean, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Für den paarweisen Vergleich Default vs. Otsu ist der Mittelwert der Differenz 1,69 % Perfusion. Der Schwankungsbereich liegt bei 2,5/0,87 % Perfusion (Abb. 16). Default ermittelt minimal höhere Perfusionswerte als Otsu (Tab. 2).

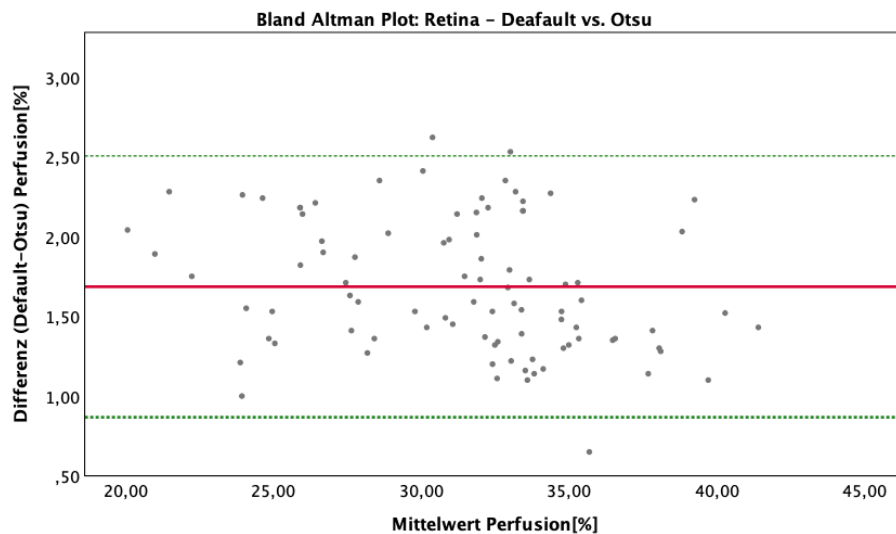


Abbildung 16: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und Otsu, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz von Default und ISODATA beträgt 1,25 %, mit einem Schwankungsbereich von 2,03/0,48 % ermittelter Perfusion (Abb. 17). Default ermittelt hier leicht höhere Perfusionswerte als ISODATA (Tab. 2).

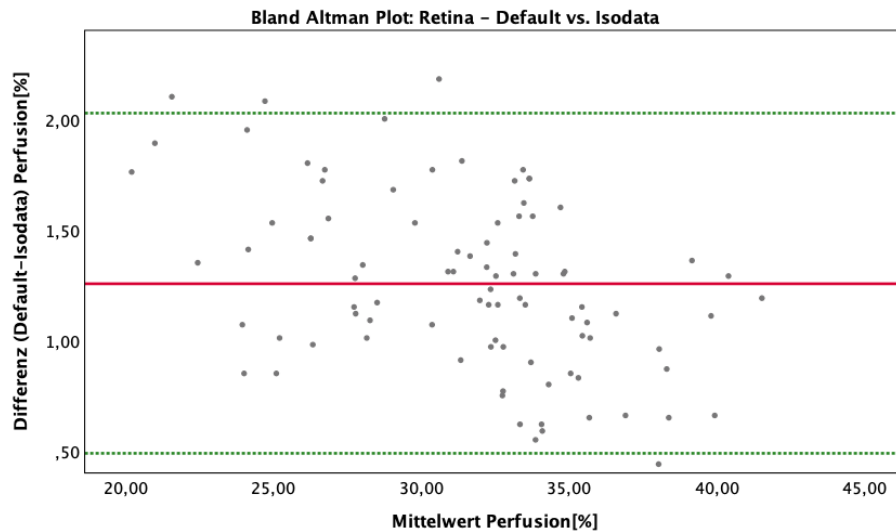


Abbildung 17: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und ISODATA, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Bei Default vs. Huang beträgt der Mittelwert der Differenz -11,24 % ermittelte Perfusion. Der Schwankungsbereich liegt zwischen -5,03 % und -17,45 % Perfusion (Abb. 18). Die von Huang ermittelten Perfusionswerte liegen dabei deutlich über denen von Default (Tab. 2).

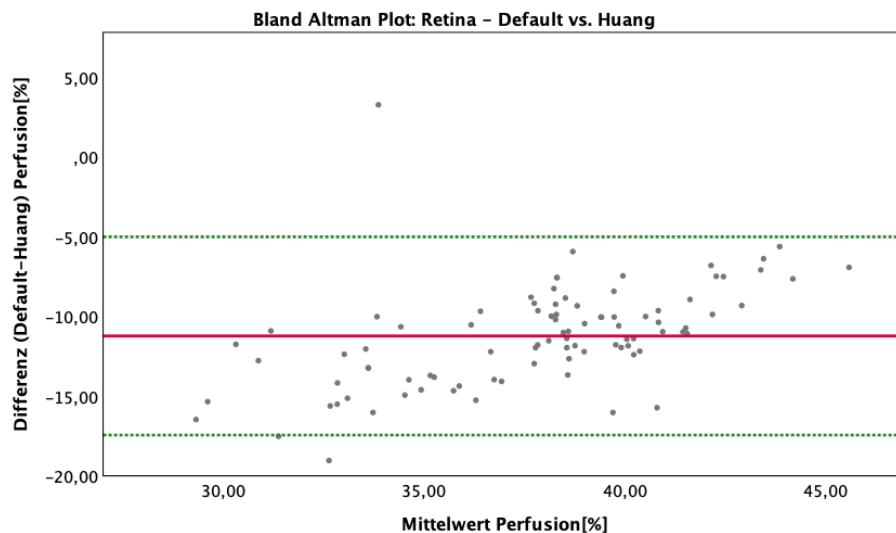


Abbildung 18: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Im paarweisen Vergleich zwischen Mean und Otsu ist der Mittelwert der Differenz 11,81 % bei einem Schwankungsbereich von 17,3/6,27 % ermittelter Perfusion. Der Bland-Altman Plot zeigt grafisch einen negativ linearen Zusammenhang zwischen Perfusionsmittelwert und der paarweisen Differenz. Je größer der Mittelwert, desto

kleiner die Differenz zwischen den beiden Schwellenwertverfahren (Abb. 19). Mean ermittelt dabei deutlich höhere Perfusionswerte in der Auswertung der OCTA Scans als Otsu (Tab. 2).

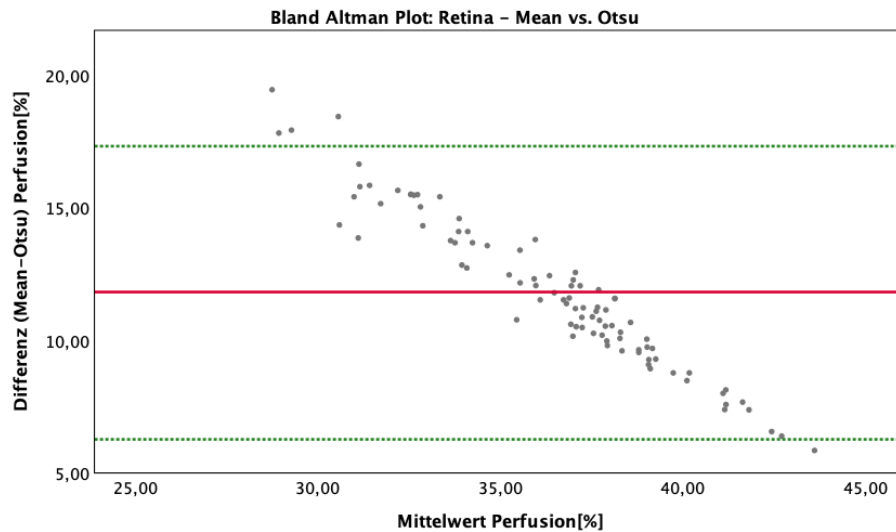


Abbildung 19: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Mean und Otsu, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz von Mean vs. ISODATA beträgt 11,38 %, bei einem Schwankungsbereich von 17,03/5,74 % Perfusion. Grafisch zeigt sich ein negativ linearer Zusammenhang von der Differenz zum paarweisen Mittelwert. Je größer der Mittelwert, desto kleiner die Differenz (Abb. 20). Die ermittelten Perfusionswerte von Mean sind deutlich höher als die von ISODATA (Tab. 2).

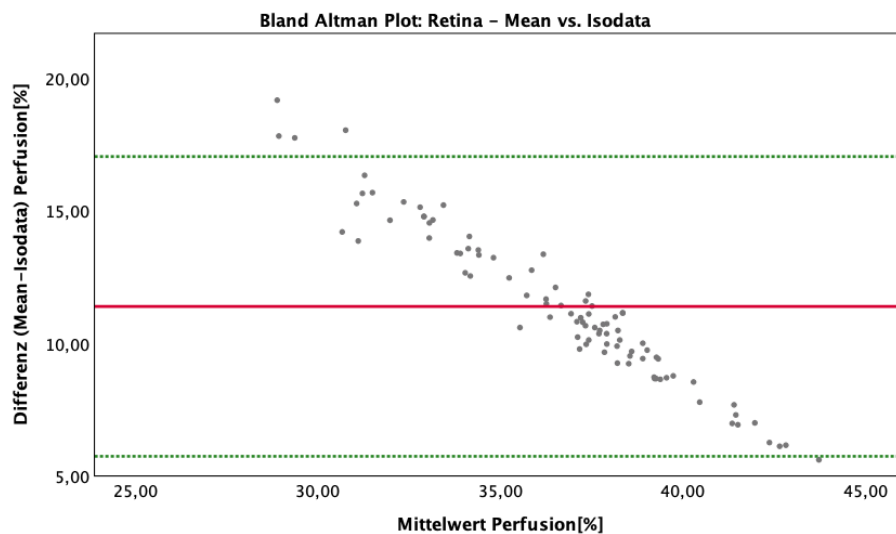


Abbildung 20: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Mean und ISODATA, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Für den paarweisen Vergleich von Mean und Huang ist der Mittelwert der Differenz -1,11 % Perfusion und der Schwankungsbereich liegt zwischen 2,84 % und -5,06 % ermittelter Perfusion (Abb. 21). Insgesamt liegen die ermittelten Perfusionswerte beider Verfahren nah beieinander, wobei Huang mit Ausnahme der RVV-Gruppe leicht höhere Werte ermittelt (Tab. 2).

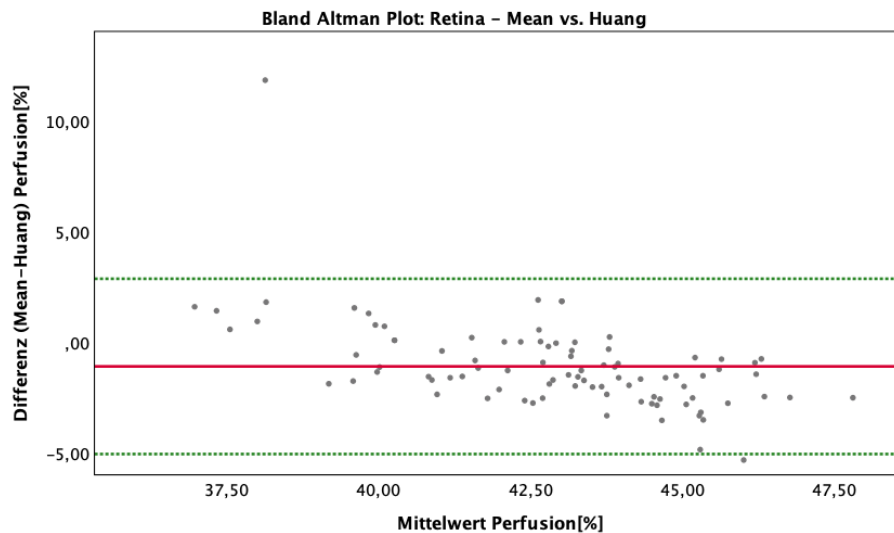


Abbildung 21: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Mean und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz von Otsu und ISODATA beträgt -0,43 % Perfusion und der Schwankungsbereich liegt bei 0,04 % und -0,9 % Perfusion (Abb. 22). ISODATA ermittelt in der Auswertung der OCTA Scans leicht höhere Perfusionswerte (Tab. 2).

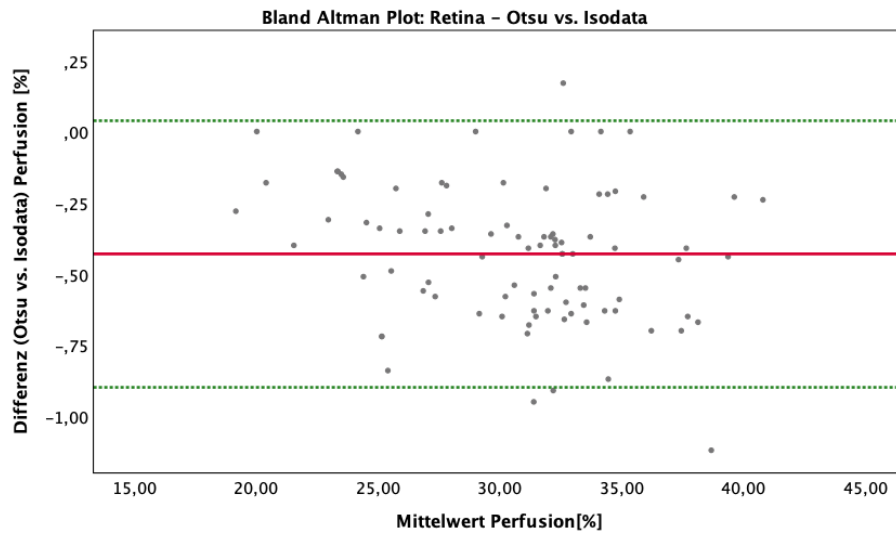


Abbildung 22: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Otsu und ISODATA, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Im paarweisen Vergleich zwischen Otsu und Huang ist der Mittelwert der Differenz -12,92 % Perfusion.

Der Schwankungsbereich liegt bei -6,37/-19,47 % Perfusion (Abb. 23). Huang ermittelt durchweg deutlich höhere Perfusionswerte als Otsu (Tab. 2).

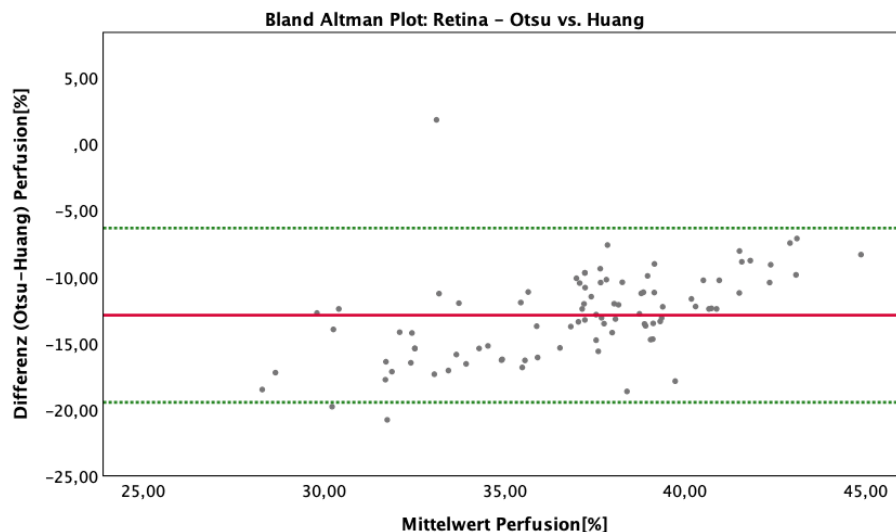


Abbildung 23: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Otsu und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Bei ISODATA vs. Huang liegt der Mittelwert der Differenz bei -12,49 % und der Schwankungsbereich bei -5,89 % und -19,1 % Perfusion (Abb. 24). Mit Huang werden deutlich höhere Perfusionswerte als mit ISODATA ermittelt (Tab. 2).

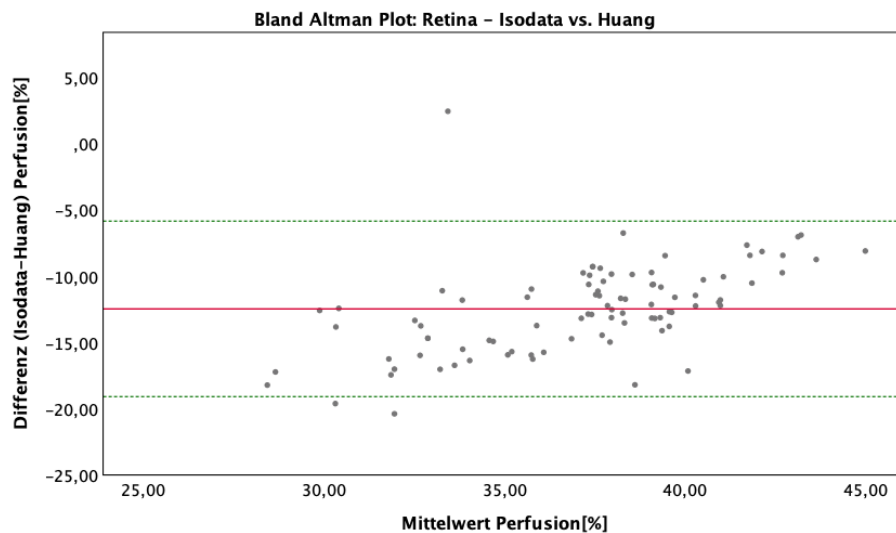


Abbildung 24: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren ISODATA und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

3.2.4 Bland-Altman Analyse: Choriocapillaris

Für die Bland-Altman Analyse der Choriocapillaris ist der Mittelwert der Differenz für die ermittelte Perfusion im paarweisen Vergleich zwischen den Schwellenwertverfahren Default und Mean 0,9 %. Der Schwankungsbereich liegt zwischen 7,29 % und -5,5 %. Grafisch zeigt sich, wie schon für die Bland Altman Analyse der Retina, ein linearer Zusammenhang von Perfusionsmittelwerten und Differenz. Je größer der Mittelwert, desto größer die Differenz (Abb. 25). Die ermittelten Perfusionswerte von Default liegen, mit Ausnahme der RVV-Gruppe, durchweg leicht über den Werten von Mean (Tab. 3).

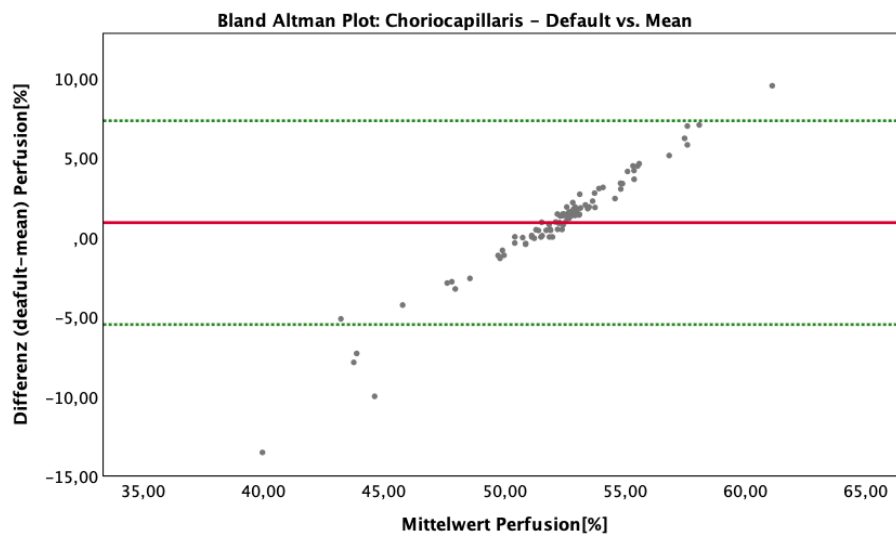


Abbildung 25: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und Mean, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz von Default vs. Otsu beträgt -2,36 % ermittelte Perfusion und der Schwankungsbereich liegt bei -0,76/ -3,96 % Perfusion (Abb. 26). Otsu ermittelt hier höhere Perfusionswerte als Default (Tab. 3).

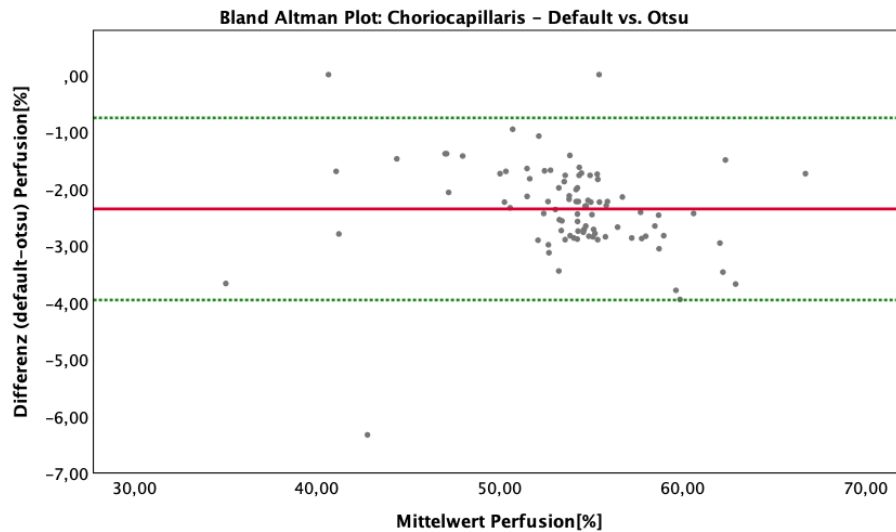


Abbildung 26: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und Otsu, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Für Default vs. ISODATA ist der Mittelwert der Differenz -0,91 % und der Schwankungsbereich liegt bei -0,76/-3,96 % ermittelter Perfusion (Abb. 27). Die ermittelten Werte von ISODATA sind leicht höher als für Default (Tab. 3).

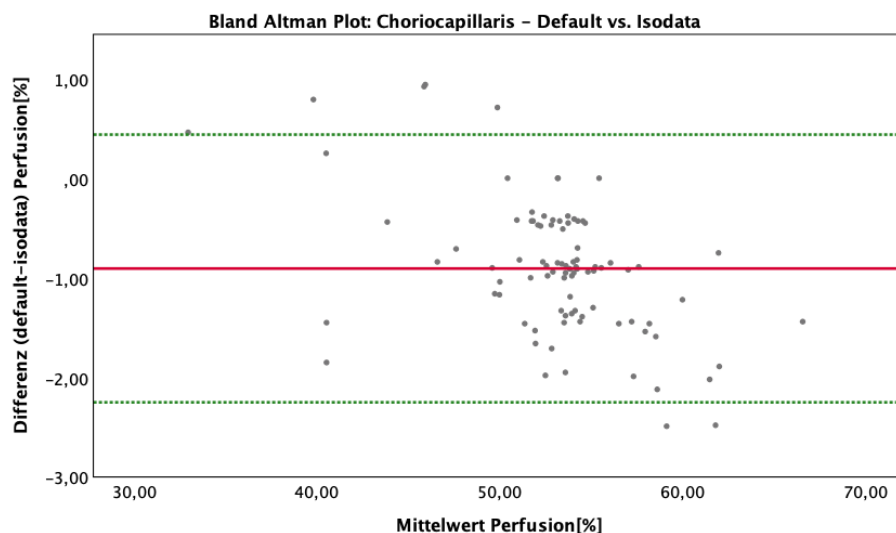


Abbildung 27: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und ISODATA, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Im paarweisen Vergleich von Default und Huang ist der Mittelwert der Differenz 1,93 % und der Schwankungsbereich 9,32/-5,41 % ermittelter Perfusion (Abb. 28). Default ermittelt leicht höhere Perfusionswerte in allen Gruppen (Tab. 3).

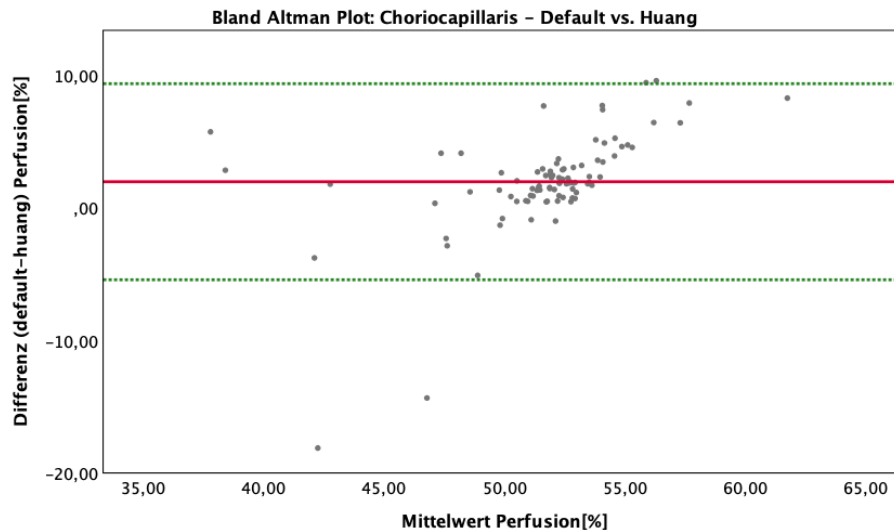


Abbildung 28: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Default und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Vergleich von Mean und Otsu zeigt einen Mittelwert der Differenz von -3,26 % bei einem Schwankungsbereich von 3,29/-9,81 % ermittelter Perfusion. Im Bland-Altman Plot ist ein negativ linearer Zusammenhang zwischen Perfusionsmittelwerten und Differenz zu erkennen. Je größer der Mittelwert, desto kleiner die Differenz (Abb. 29). Im paarweisen Vergleich für die Retina ist der negativ lineare Zusammenhang auch zu erkennen. Otsu ermittelt hier deutlich höhere Perfusionswerte (Tab. 3).

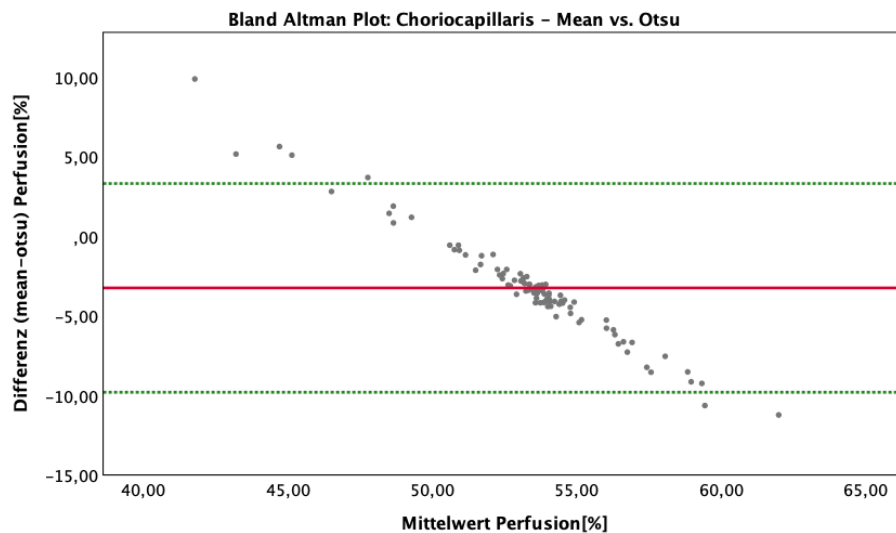


Abbildung 29: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Mean und Otsu, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz bei Mean vs. ISODATA ist -1,81 % und der Schwankungsbereich 5,25/-8,87 % ermittelter Perfusion. Wie schon in der Analyse der Retina zeigt sich grafisch ein negativ linearer Zusammenhang von Perfusionsmittelwerten und der Differenz. Je größer die Mittelwerte, desto kleiner die Differenz (Abb. 30). ISODATA ermittelt höhere Perfusionswerte als Mean. Lediglich in der RVV-Gruppe ist das Ergebnis nahezu identisch. Mit ISODATA ergibt sich eine deutlich größere Standardabweichung (Tab. 3).

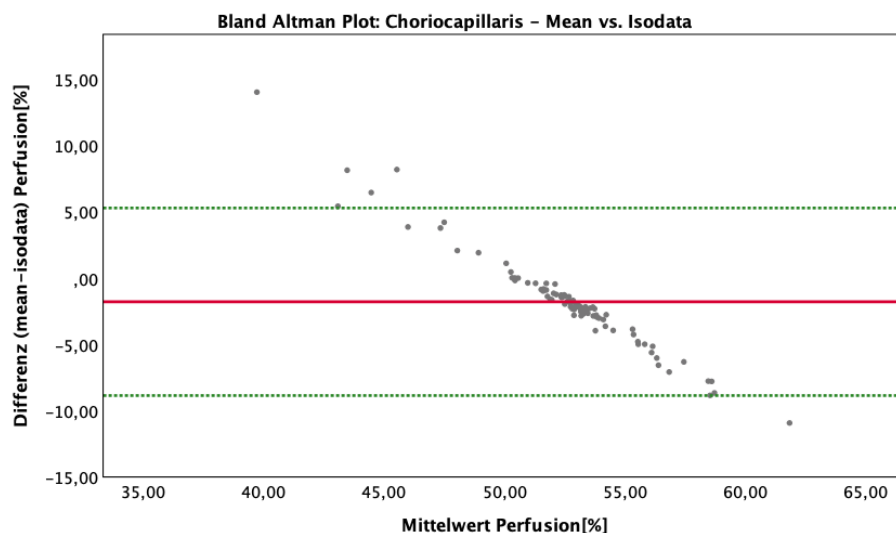


Abbildung 30: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Mean und ISODATA, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz für Mean vs. Huang ist 1,03 %, bei einem Schwankungsbereich von 5,23/-3,16 % ermittelter Perfusion (Abb. 31). Der Unterschied zwischen den beiden Verfahren ist nur gering. Mean ermittelt in allen Gruppen, mit Ausnahme der Kontroll-Gruppe, leicht höhere Perfusionswerte (Tab. 3).

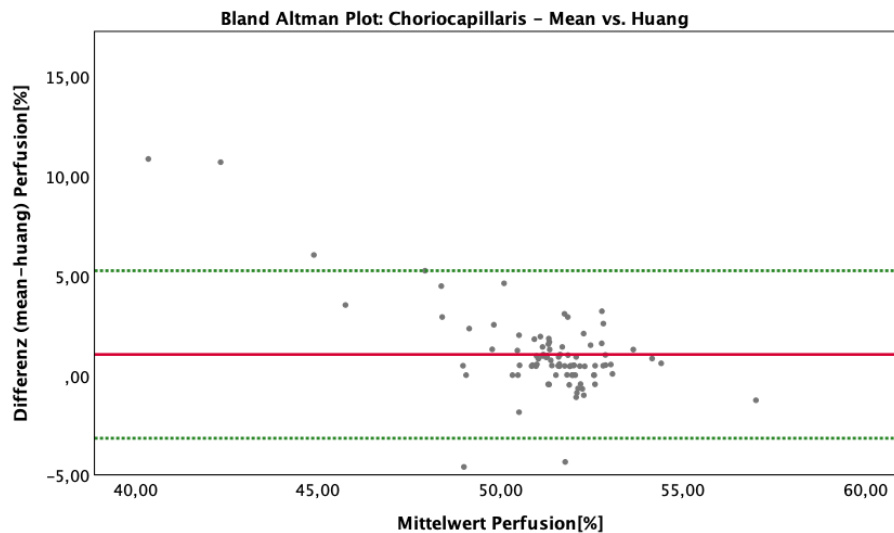


Abbildung 31: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Mean und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Im paarweisen Vergleich von Otsu und ISODATA ist der Mittelwert der Differenz 1,45 %, bei einem Schwankungsbereich von 2,82/0,09 % ermittelter Perfusion (Abb. 32). Otsu ermittelt hier leicht höhere Perfusionswerte als ISODATA (Tab. 3).

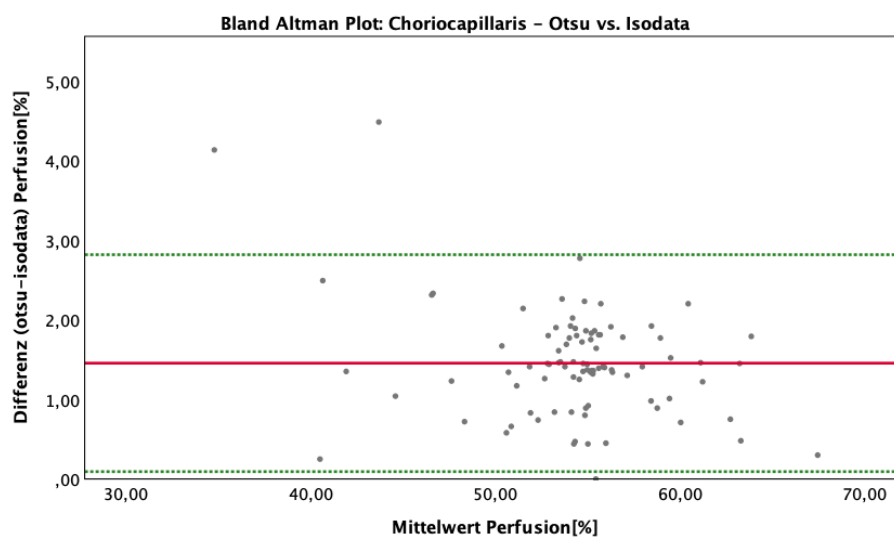


Abbildung 32: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Otsu und ISODATA, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz bei Otsu vs. Huang ist 4,29 % und die Schwankungsbreite 11,53/-2,94 % ermittelte Perfusion (Abb. 33).

Die durch Otsu ermittelten Perfusionswerte liegen damit durchweg deutlich über denen von Huang (Tab. 3).

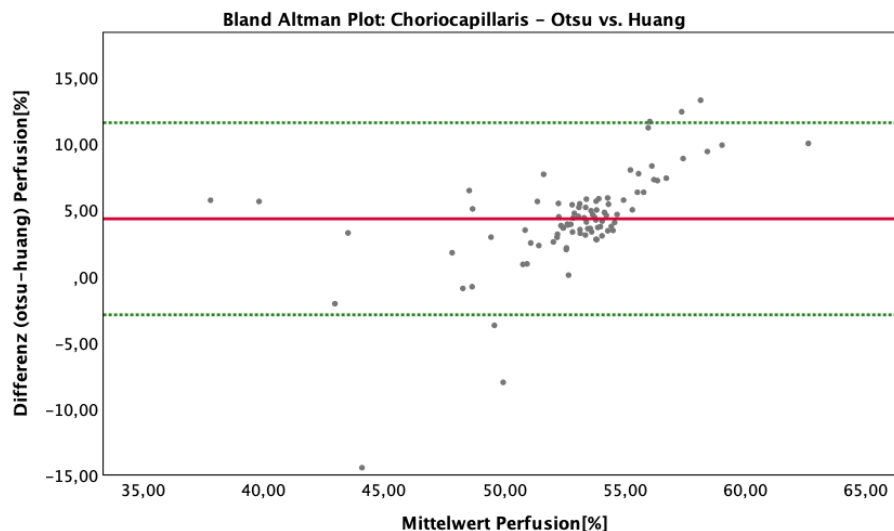


Abbildung 33: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren Otsu und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Der Mittelwert der Differenz von ISODATA und Huang liegt bei 2,84 % und der Schwankungsbereich bei 10,82/-5,14 % ermittelter Perfusion (Abb. 34). ISODATA ermittelt durchweg deutlich höhere Perfusionswerte als Huang (Tab. 3).

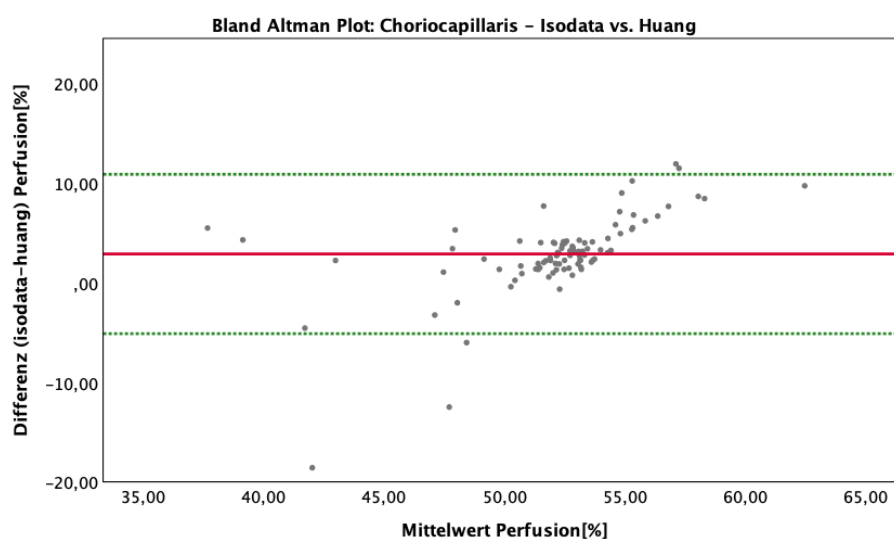


Abbildung 34: Paarweiser Vergleich der Schwellenwertverfahren ISODATA und Huang, rot: Mittelwert der Differenz, grün: Limits of Agreement

Schwellenwertverfahren sind Gegenstand aktueller Forschungsbestrebungen. Ziel dieser Bestrebungen ist es, die Diagnostik und Therapie in klinischen Fragestellungen zu unterstützen (78–80). Insbesondere die Augenheilkunde könnte von einer einheitlichen und validen OCTA-Bilder-Auswertung durch Schwellenwertverfahren profitieren.

Bei den hier untersuchten fünf Schwellenwertverfahren (Otsu, Huang, Mean, Default, ISODATA) handelt es sich durchweg um automatische Verfahren. Neben den automatischen stehen prinzipiell auch manuelle Schwellenwertverfahren zur Verfügung. Allerdings zeigten Terheyden et al., dass automatische Verfahren in Bezug auf die Reproduzierbarkeit von OCTA-Parametern und diagnostischer Sensitivität bessere Ergebnisse erzielen (33).

Die Frage, welches der automatischen Schwellenwertverfahren für die Augenheilkunde zur Anwendung kommen sollte, ist pauschal leider nicht zu beantworten. Um sich dennoch einer Empfehlung für ein bestimmtes Verfahren zu nähern, sollten verschiedene Anforderungen an das Schwellenwertverfahren betrachtet und mit einbezogen werden. Dafür soll zuerst näher auf die Reliabilitätsanalyse dieser Studie eingegangen werden. Anschließend wird das Ergebnis der Bildsegmentierung im Gesunden und Kranken beleuchtet. Im Anschluss daran liegt der Fokus auf der Problematik in der Segmentierung unterschiedlicher Schichten des hinteren Augenpols. Schließlich wird näher auf die einzelnen untersuchten Verfahren eingegangen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Vergleichbarkeit der Verfahren durch die Bland-Altman Analyse.

Es ist eine zentrale Aufgabe von Schwellenwertverfahren zuverlässig die Gefäßdichte (VD) und damit den Perfusionsanteil in OCTA-Bildern zu bestimmen (80–83). Ein geeignetes Mittel diese Verlässlichkeit, respektive Reliabilität aufzuzeigen, ist mit der Bestimmung des ICC gegeben (84). Mit Hilfe des ICC kann die Übereinstimmung der Messergebnisse eines Schwellenwertverfahrens beurteilt werden. In dieser Studie zeigt die Reliabilitätsanalyse für die Retina, dass die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen variieren. In der gesunden Kontrollgruppe erzielen alle untersuchten Schwellenwertverfahren eine gute bis exzellente Zuverlässigkeit. In der DM-Gruppe sind alle Verfahren exzellent reliabel, hingegen nur moderat in der AMD-Gruppe. In der Uveitis-Gruppe sind die Ergebnisse exzellent reliabel, ausgenommen bei Huang mit einer moderaten Zuverlässigkeit. In

der RVV-Gruppe ist Huang sogar überhaupt nicht zuverlässig und alle anderen Verfahren exzellent in der Übereinstimmung der Messergebnisse. Somit kann Huang im untersuchten Kollektiv für die Retina als nicht ausreichend zuverlässig beurteilt werden. Auch wenn das Ergebnis mit Huang nicht für alle Gruppen zutrifft, schneiden die anderen Schwellenwertverfahren im Vergleich besser ab. Zusammenfassend können mit Ausnahme von Huang alle untersuchten Schwellenwertverfahren für die Retina empfohlen werden. Allerdings kann die Empfehlung für die AMD nur bedingt gegeben werden, da hier nur eine moderate Zuverlässigkeit mit allen Verfahren erreicht wird.

Anders verhält es sich mit den Ergebnissen der Reliabilitätsanalyse der Choriocapillaris. In der Kontroll-Gruppe ist lediglich Huang moderat reliabel und alle anderen Verfahren schlecht reliabel. Wiederum ist in der DM- und AMD-Gruppe Huang gut reliabel und alle anderen Verfahren exzellent reliabel. In der Uveitis- und RVV-Gruppe sind alle Verfahren als exzellent zuverlässig bewertet. Damit zeigt sich, dass die untersuchten Schwellenwertverfahren in der Choriocapillaris zuverlässiger im pathologischen Zustand das Gleiche messen als es im Gesunden der Fall ist.

Lei et al. betonen die Wichtigkeit einer guten Reliabilität und Reproduzierbarkeit der Gefäßdichtebestimmung für die klinische Forschung und Praxis. In ihrer Studie sind die Ergebnisse der OCTA-Auswertung für den oberflächlichen Gefäßplexus als gut bewertet (82). Vorausgesetzt, die OCTA-Bilder sind in Lokalisation und Größe sowie verwendetem OCTA-Gerät und Verfahren identisch (82,85,86). Allerdings wurde nicht auf die Bildsegmentierung durch unterschiedliche Verfahren eingegangen und es wurde nur die Retina betrachtet. Laiginhas et al. hingegen beurteilen verschiedene Schwellenwertverfahren für die Quantifizierung der Choriocapillaris. Hier zeigt sich eine signifikante Überlegenheit von lokalen gegenüber globalen Schwellenwertverfahren (79). Der Unterschied zwischen lokalen und globalen Verfahren ist, dass bei globalen Verfahren der Schwellenwert für das gesamte Bild festgelegt wird. Dagegen wird bei lokalen Verfahren für jede Bildregion ein passender Schwellenwert festgelegt (2). Bei Laiginhas et al. wurden nur gesunde junge Patienten rekrutiert und dementsprechend sind auch die Ergebnisse zu werten. Diese decken sich mit den Ergebnissen der in dieser Studie untersuchten schlecht zuverlässigen globalen Schwellenwertverfahren für die gesunde Kontrolle. Die Untersuchung kranker Vergleichsgruppen fehlt, dabei sind die Ergebnisse dieser Studie gerade hier vielversprechend.

Neben der Bewertung der Verlässlichkeit eines Schwellenwertverfahrens, sollte die Korrektheit der Schwellenwertverfahren gesunde von kranken Augen zu unterscheiden, beleuchtet werden. Als Qualitätsmaß der Unterscheidungsfähigkeit von gesund und krank werden in verschiedenen Studien Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven verwendet (33,87–90). ROC-Kurven sind komplexe statistische Verfahren zur Bewertung der Trennschärfe diagnostischer Tests zwischen gesund und krank (70,71). Die ROC-Analyse dieser Studie ergab eine gute Unterscheidungsfähigkeit aller untersuchten Schwellenwertverfahren für die Retina und eine schlechte für die Choriocapillaris. Speziell Huang mit 0,85 (0,76-0,94), aber auch Mean mit 0,83 (0,73-0,92) zeigen vielversprechende AUC-Werte für die Retina. Den größten AUC-Wert für die Choriocapillaris erzielten Otsu und ISODATA zusammen mit 0,65 (0,53-0,77), Huang erreichte hier hingegen den kleinsten AUC-Wert mit 0,6 (0,46-0,74).

Angemerkt sei, dass der Zustand krank nicht weiter in die einzelnen untersuchten Pathologien differenziert werden konnte und als Gesamtheit betrachtet wurde. Das heißt, es können keine Gruppenunterschiede gemacht werden. Auch der mögliche Einfluss von Alter und Augen desselben Patienten auf die Analyseergebnisse muss für die kritische Wertung der Ergebnisse mit einbezogen werden. Außerdem dient die AUC-Fläche lediglich als Übersichtsmaß für diagnostische Tests und kann nicht als definitive Aussage zur Bewertung der Unterscheidungsfähigkeit herangezogen werden (91,92).

Zur Unterscheidungsfähigkeit von Schwellenwertverfahren zeigen Rabiolo et al. die Bestimmung der Gefäßdichte in oberflächlichem und tiefem Gefäßplexus durch verschiedene manuelle, semiautomatische und automatische Verfahren. Signifikante Unterschiede in der Unterscheidung zwischen gesund und krank liefern hier alle Verfahren, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung und abhängig von der untersuchten Schicht (87).

Dazu passend ergibt sich die Frage, wie sich die Perfusionsbestimmungen der untersuchten Pathologien (DM, AMD, Uveitis, RVV) einordnen lassen, damit die Ergebnisse der Bildsegmentierung besser bewertet werden können. Für die diabetische Retinopathie zeigen Al-Sheik et al. und Zahid et al., dass die Gefäßdichte (VD) sowohl im oberflächlichem, als auch tiefen Gefäßplexus reduziert ist (93,94). Verschiedene Studien zeigen außerdem, dass die VD negativ mit der Erkrankungsschwere korreliert (95–98). Dieses Erkenntnis kann dabei helfen Risikopatienten zu identifizieren, den therapeutischen Verlauf zu beurteilen und

auch zu begleiten (99). Lee et al. untersuchten die Gefäßdichte bei der exsudativen und nicht-exsudativen AMD und kommen zu dem Schluss, dass die retinale VD in Augen mit exsudativer AMD gegenüber denen mit nicht-exsudativer reduziert ist (100). Trinh et al. zeigen eine signifikante Abnahme der VD des oberflächlichen Gefäßplexus bei der AMD im Vergleich zu gesunden Augen (101). Auch für die Uveitis ist in Studien eine Abnahme der VD beschrieben. Im Einzelnen aufgezeigt bei Patienten mit kindlicher Uveitis im Vergleich zu Gesunden (102), in der Retina und Choriocapillaris bei der intermediären Uveitis (103) oder bei der Behcet Uveitis speziell im tiefen Gefäßplexus (104). Beim retinalen Venenverschluss sind in der OCTA, neben diversen anderen Veränderungen, eine VD Abnahme foveal und parafoveal beschrieben (105). Hingegen finden Wang et al. die VD Abnahme in der Choriocapillaris und im oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus, ausgenommen der fovealen Region (106).

In dieser Studie detektieren die fünf untersuchten automatischen Schwellenwertverfahren in der deskriptiven Analyse zuverlässig unterschiedliche Perfusionswerte in der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zu den kranken Vergleichsgruppen (DM, AMD, Uveitis, RVV) und das in beiden Schichten. Allerdings fallen die Gruppenunterschiede in der Choriocapillaris deutlich geringer aus als in der Retina. Die Segmentierungsergebnisse der einzelnen Schwellenwertverfahren unterscheiden sich dabei in beiden Schichten signifikant ($p < 0,001$) voneinander.

Für die Retina liefern Huang und Mean im untersuchten Kollektiv durchweg deutlich größere Perfusionswerte als Otsu, Default und ISODATA. Im Gegensatz dazu werden mit Otsu in der OCTA-Bilder Auswertung der Choriocapillaris die größten Perfusionswerte ermittelt. Somit zeigt sich, dass der von den Schwellenwertverfahren ermittelte Perfusionswert von der untersuchten Schicht abhängig ist.

Zusammenfassend ist die Abnahme der Gefäßdichte, vor allem der Retina, für alle hier untersuchten Erkrankungen beschrieben. Der erhöhte Perfusionsanteil der gesunden Kontrollgruppe gegenüber den untersuchten Erkrankungen ist mit allen Schwellenverfahren detektiert worden.

Es wird deutlich, dass sowohl in der Reliabilitätsanalyse, als auch in der Bewertung von gesund und krank (87), sowie in der deskriptiven Analyse dieser Studie unterschiedliche Ergebnisse der Bildsegmentierung für verschiedene Schichten des hinteren Augenpols erzielt werden.

Die für die Analyse ausgewählte Schicht ist wiederum entscheidend für die im klinischen Kontext so wichtige Detektion pathologischer Strukturen. Ophthalmologisch relevante Erkrankungen wie die AMD, DM und Uveitis führen zu histopathologischen Veränderungen der Choriocapillaris (107–110) und können dementsprechend auch in dieser Schicht erkannt werden.

Problematisch für die Perfusionsbestimmung in der Choriocapillaris ist die technische Limitierung der OCTA detailliert das Kapillarnetzwerk darzustellen. Im Gegensatz zur Retina ($71.30 \pm 5.17 \mu\text{m}$) (111) ist der interkapilläre Abstand der Choriocapillaris zu klein und variiert je nach Region von 5–20 μm am posterioren Pol zu 20–300 μm in äquatorial und peripheren Regionen (112). Liegen zwei Gefäße gleich oder kleiner des lateralen Auflösungsvermögens des OCTA-Geräts von ~15–20 μm nebeneinander, können sie nicht auseinandergehalten werden (58). Das bedeutet, dass mit der Visualisierung der Gefäßarchitektur im OCTA-Bild nicht hinreichend ermöglicht wird, auch sensitiv pathologische Veränderungen zu erkennen. Somit kommt der Segmentierung und Perfusionsbestimmung die Bedeutung zu, ein Perfusions-Flow-Defizit und damit einen Hinweis für das Vorliegen einer pathologischen Veränderung zu erkennen (113,114). Braun et al. versuchen anhand der trockenen AMD eine Anleitung zur Segmentierung der Choriocapillaris zu geben (115). Dabei wird die Phansalker Methode mit entsprechender Anwendungsanleitung (116) mit dem Verfahren nach Otsu verglichen. Dabei konnte keine definitive Empfehlung für eines der Verfahren ausgesprochen werden. Eine theoretische Überlegenheit der Phansalker Methode in diesem speziellen Fall wird mit dem Hinweis auf notwendige weiterführende Forschung diskutiert. Generell scheint das lokale Schwellenwertverfahren Phansalker eine zunehmend beliebtere Methode zur Segmentierung der Choriocapillaris zu sein (117–120) und wurde für gering kontrastierte Bilder entwickelt (121). Das liegt unter anderem daran, dass Otsu als Grundlage der Segmentierung eine bimodale Verteilung im Histogramm annimmt (34), was bei OCTA Choriocapillaris-Bildern nicht der Fall ist (122). Carnevali et al. benutzen für die Choriocapillaris-Segmentierung Mean als Schwellenwertverfahren (97). Jedoch ist bei der sehr dichten Vaskularisierung der Choriocapillaris der Pixelmittelwert als Segmentierungsgrundlage nahezu unmöglich umsetzbar (122).

Ein weiterer Aspekt, der im Hinblick auf die Analyse der Choriocapillaris betrachtet werden sollte, ist die von der OCTA-Gerätesoftware bestimmte Schichtdicke. Diese Bestimmung unterliegt minimalen Abweichungen, wodurch auch die ermittelte

Perfusion variieren kann (123). Passend dazu können unterschiedliche OCTA-Geräte zu unterschiedlicher Gefäßdichtebestimmung führen und erschweren die Auswahl von geeigneten Schwellenwertverfahren (124,125).

Insgesamt ist die Analyse von OCTA-Choriocapillaris-Bildern komplex, muss die spezielle Pathologie des untersuchten Auges mit einbeziehen und ist uneinheitlich. Vielversprechend scheint eine weitere Untersuchung der Phansalker Methode nicht nur bei gesunden, sondern auch bei pathologischen Strukturen zu sein (79).

In dieser Studie wurde neben der Choriocapillaris die Gefäßsituation der Retina als Gesamtheit mit dazugehörigem oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus untersucht. In der OCTA kann hochauflösend der retinale Gefäßstatus dargestellt und mit Schwellenwertverfahren analysiert werden und zwar sowohl in gesunden als auch in pathologischen Zuständen. Dadurch ist die OCTA ein wertvolles Mittel, das weite Spektrum vaskulärer Erkrankungen, inklusive der AMD, DM, Uveitis und RVV, zu evaluieren (11). Weiterhin kann die Bildsegmentierung von OCTA-Bildern als postoperative Beobachtung von Heilungsprozessen, bspw. in der vitreoretinalen Chirurgie, Verwendung finden (126).

Ein Punkt, der vor der Bildsegmentierung von OCTA-Bildern beachtet werden sollte, ist die Kontrast- bzw. Helligkeitsanpassung (80). Eine solche Anpassung kann verschiedene Gründe haben und dient bspw. der Bildoptimierung (118,127,128). Mehta et al. betonen den Effekt der Kontrast- und Helligkeitsanpassung bei OCTA-Bildern auf die Analyseresultate und plädieren für eine diesbezüglichen Konsens (129). In dieser Studie wurden allerdings keine Helligkeits- und Kontrastveränderungen hinsichtlich einer Bildoptimierung vorgenommen.

Alle in dieser Studie untersuchten Schwellenwertverfahren finden sich auch in verschiedenen anderen OCTA-Studien wieder. Beispielsweise dient das Verfahren Mean der Analyse gesunder und an Morbus Coats Erkrankter Augen (130), oder bei Patienten mit x-chromosomaler Retinoschisis (131). Zahid et al. nutzen Default als Segmentierungsmethode um Gesunde und Patienten mit diabetischer Retinopathie zu untersuchen (94). Weiterhin findet sich Default in einer Studie, die vaskuläre Veränderung bei der AMD untersucht (132). Huang findet Anwendung bei der Untersuchung des Einflusses multipler en face Bildmittelung auf die Quantitative Darstellung retinaler Gefäße (133). ISODATA wird in einer tierexperimentellen vergleichenden Studie mit Mäusen genutzt (134). Otsu ist Segmentierungsmethode der Wahl bei einer Studie, die choroidale Gefäßdichte und Volumen in Patienten mit DM und einer gesunden Kontrollgruppe untersucht (135).

Durch die Verwendung unterschiedlicher Schwellenwertverfahren in verschiedenen OCTA-Studien wird noch einmal die generelle Uneinheitlichkeit und die schlechte Vergleichbarkeit von Studienergebnissen deutlich. Das ist nicht allein mit den unterschiedlichen Anforderungen an das Analyseverfahren durch die Betrachtung unterschiedlicher Erkrankungen oder verschiedener Schichten zu erklären. Dadurch ist die Aussagekraft der Ergebnisse und die Bewertung der Schwellenwertverfahren erschwert. Es wird deutlich, dass es einen Bedarf an weiterführenden Studien gibt, die die zur Verfügung stehenden Schwellenwertverfahren miteinander vergleichen.

Genau zu diesem Zweck können Bland-Altman Plots hilfreich sein. Dadurch können zwei Methoden oder wie in diesem Fall, einzelne Schwellenwertverfahren, miteinander verglichen werden (136–138). Die Bland-Altman Analyse dieser Studie hat gezeigt, dass die einzelnen untersuchten Verfahren nicht dasselbe messen und unterschiedliche Perfusionswerte liefern. Im Einzelnen ergab die Analyse für die Retina teils deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren. Dabei konnte beobachtet werden, dass der Unterschied zwischen Mean und Huang zu Otsu, Default und ISODATA recht groß ist. Besonders interessant ist die Betrachtung von Mean, welches einen stark positiv linearen Zusammenhang zu Default (10,13% mittlere Differenz) und stark negativ lineare Zusammenhänge zu Otsu (11,81% mittlere Differenz) und ISODATA (11,38% mittlere Differenz) grafisch erkennen lässt. Es scheint, als würden die Differenzen zwischen Mean und Default bei größeren Perfusionswerten abnehmen. Wohingegen die Differenzen zwischen Mean und Otsu, sowie ISODATA, zunehmen. Für Huang kann dieser Zusammenhang mit den Verfahren Default, Otsu und ISODATA nicht beobachtet werden. Obwohl die mittlere Differenz zwischen Mean und Huang nur 1,11 % beträgt und damit am ehesten der Perfusionsbestimmung von Mean entspricht. Die mittleren Differenzen zwischen Otsu, ISODATA und Default fallen deutlich geringer aus. Bei Terheyden et al. ist vor allem Mean ein vielversprechendes Verfahren zur Detektion von Pathologien des oberflächlichen retinalen Gefäßplexus und dabei den anderen untersuchten automatischen Schwellenwertverfahren überlegen (33). Insgesamt sollte Mean als Schwellenwertverfahren der Wahl für die Segmentierung der Retina in Betracht gezogen werden. Für die Choriocapillaris sind die Unterschiede in der Bland-Altman Analyse zwischen den Schwellenwertverfahren deutlich geringer, auch wenn sich der gleiche Zusammenhang zwischen Mean und den anderen Verfahren darstellen lässt. Die mittlere Differenz von Mean zu Default

ist 0,9%, zu Otsu -3,26% und zu ISODATA -1,81%. Hier fällt auf, dass Otsu die größeren Perfusionswerte ermittelt und sich neben Mean zu den anderen Schwellenwertverfahren mit einer mittleren Differenz von -2,36% zu Default, 1,45% zu ISODATA und 4,29% zu Huang unterscheidet. Die unterschiedlichen Vorzeichen sind dadurch zu erklären, dass die paarweisen Vergleiche sowohl als „Otsu gegen Mean“ oder „Mean gegen Otsu“ im Bland-Altman Plot aufgetragen werden können. Wie oben beschrieben ist die Analyse der Choriocapillaris nicht mit der Analyse der Retina gleichzusetzen und für gesunde Zustände am ehesten die in dieser Studie nicht untersuchte Phansalker Methode passend. Besonders für die Detektion von Pathologien besteht hier noch ein Bedarf an weiterführenden Studien. Die Bland-Altman Analyse hat gezeigt, dass sich ein Schwellenwertverfahren nicht einfach gegen ein anderes austauschen lässt. Wie die dazugehörigen Grenzen der LoA für vertretbare Unterschiede zwischen den Verfahren in der Bland-Altman Analyse ausfallen können, sind in der Literatur meines Erachtens nicht zu finden und kann für diese Studie nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Dabei sollte die Festlegung akzeptabler Grenzen anhand analytischer und biologischer Überlegungen geschehen (139).

Abschließend soll festgehalten werden, dass automatische Schwellenwertverfahren für die Bestimmung der Perfusion äußerst nützlich sind. Allerdings fehlt ein internationaler Konsens, der sich darauf einigt, welches Verfahren für welche spezifische klinische Fragestellung geeignet ist. Diesen voranzubringen wäre wichtig, da sich gezeigt hat, dass die einzelnen automatischen Schwellenwertverfahren nicht einfach untereinander austauschbar sind. Für die hier untersuchten Schichten hat sich das Schwellenwertverfahren Mean als vielversprechende Option für die Retina herausgestellt. Eine weitere Evaluierung dieses Verfahrens wäre ratsam. Das dafür genutzte OCTA Gerät ist das Copernicus Revo NX130. Die Reliabilitätsanalyse hat ergeben, dass alle untersuchten Schwellenwertverfahren (Huang ausgenommen) verlässlich für die Retina messen. Für andere OCTA-Geräte könnten davon abweichende Ergebnisse erzielt werden. Hingegen ist für die Choriocapillaris am ehesten die Phansalker Methode im Gesunden vielversprechend. Die in dieser Studie untersuchten Schwellenwertverfahren haben sich für die Analyse der Choriocapillaris als nicht optimal geeignet herausgestellt. Obwohl angemerkt sei, dass die Segmentierungsergebnisse in dieser Studie bei Pathologien interessant sind. Hier könnte eine weitere Untersuchung der automatischen Schwellenwertverfahren in

größer angelegten Studien, vor allem im Vergleich zur Phansalker Methode sinnvoll sein.

Die Bewertung der Unterscheidungsfähigkeit zwischen gesund und krank durch die Schwellenwertverfahren ist für die Retina gut und für die Choriocapillaris schlecht, mit Hinweis auf die limitierte Aussagekraft der AUC. Das Verfahren Mean hat sich neben Huang auch hier durch im Vergleich gute Ergebnisse hervorgetan.

Der Einfluss von ophthalmologisch und allgemein relevanten Parametern wie Visus, Linsenstatus, Achsenlänge, Netzhautdicke oder auch Geschlecht und Alter auf Segmentierungsergebnisse, konnten in dieser Studie nicht untersucht werden. Ein Effekt auf Ergebnisse der Bildsegmentierung ist nicht auszuschließen und könnte Gegenstand weiterführender Forschung sein. Allerdings gab die Datenstruktur dieser Studie eine dahingehende Untersuchung nicht her und musste im Sinne statistischer Korrektheit deskriptiv bleiben. Um einen diesbezüglichen Effekt zu untersuchen, sollten größer angelegte Studien mit höheren Fallzahlen in den untersuchten Gruppen und dadurch größerer statistischer Teststärke angesetzt werden (140).

Zusammenfassung

Die optische Kohärenztomographie Angiographie (OCTA) ermöglicht eine detailgetreue Darstellung der Gefäßsituation des hinteren Augenpols. Durch die Bildsegmentierung können die generierten Bilder mithilfe von Schwellenwertverfahren in ihre einzelnen Bildpunkte zerlegt werden. Das Ziel ist eine binäre Zuordnung aller Bildpunkte in gesuchte und nicht-gesuchte Objekte. Das Setzen der dafür optimalen Schwelle im Pixelgrauwertspektrum kann dabei helfen, den Blutfluss von statischem Gewebe sicher zu unterscheiden. Dadurch können Schwellenwertverfahren ein nützliches Hilfsmittel sein, sowohl Diagnostik als auch Therapie verschiedener vaskulärer Erkrankungen in der Augenheilkunde zu unterstützen. In dieser Arbeit wurden fünf vielversprechende automatische Schwellenwertverfahren (Otsu, Huang, Mean, Default, ISODATA) auf OCTA-Bildmaterial der Retina und Choriocapillaris in gesunden und kranken Augen angewendet. Dabei wurde die Fähigkeit der einzelnen Schwellenwertverfahren untersucht, zuverlässig die Durchblutung im Gesunden und Kranken abzubilden. Zudem wurde untersucht, ob die Schwellenwertverfahren untereinander austauschbar sind. Hierzu wurden 91 Augen von insgesamt 51 Patienten, die mit dem Copernicus Revo NX130 untersucht wurden, analysiert. Die Bilddaten wurden in der Bildbearbeitungssoftware ImageJ weiterprozessiert und durch die einzelnen Schwellenwertverfahren segmentiert. Es folgten neben einer deskriptiven Aufarbeitung aller in dieser Studie erfassten Daten, eine Reliabilitäts-, Receiver-Operating-Characteristic-, sowie eine Bland-Altman-Analyse. Dabei zeigte sich, dass die Schwellenwertverfahren für die Retina überwiegend zuverlässige Messergebnisse erzielen und eine gute Unterscheidungsfähigkeit zwischen gesund und krank erreichen. Das Verfahren Mean ist dabei im Besonderen hervorzuheben. Für die Choriocapillaris messen die Schwellenwertverfahren nur im Kranken, nicht aber im Gesunden zuverlässig. Die Unterscheidungsfähigkeit zwischen gesund und krank muss als schlecht bewertet werden. Somit kann hier keine Empfehlung für eines der in dieser Studie untersuchten Schwellenwertverfahren gegeben werden. Die Bland-Altman Analyse hat ergeben, dass die einzelnen Schwellenwertverfahren nicht untereinander austauschbar sind und nicht das Gleiche messen. Es wurde aufgezeigt, dass eine generelle Uneinheitlichkeit in der Anwendung von Schwellenwertverfahren in OCTA-Studien, die nachweisbar nicht einfach untereinander austauschbar sind, einen einheitlichen Konsens für die Anwendung und dahingehend weiterführende Studien benötigen.

Literaturverzeichnis

1. Kawali A, Pichi F, Avadhani K, Invernizzi A, Hashimoto Y, Mahendradas P. Multimodal Imaging of the Normal Eye. *Ocular Immunology and Inflammation*. 3. September 2017;25(5):726–36.
2. Jähne B. Digitale Bildverarbeitung und Bildgewinnung. 7., neu bearb. Aufl. Berlin: Springer Vieweg; 2012. 711 S.
3. Lehmann T, Oberschelp W, Pelikan E, Repges R. Bildverarbeitung für die Medizin: Grundlagen, Modelle, Methoden, Anwendungen [Internet]. 1997 [zitiert 29. März 2020]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/openurl?genre=book&isbn=978-3-540-61458-6>
4. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retin Vitreol*. April 2015;1(1):5.
5. Lang G, Enders C, Werner J. Neue Möglichkeiten in der retinalen Diagnostik mittels OCT-Angiografie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 17. Mai 2016;233(05):613–21.
6. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, u. a. Optical Coherence Tomography. *Science*. 22. November 1991;254(5035):1178–81.
7. Gambichler T, Jaedicke V, Terras S. Optical coherence tomography in dermatology: technical and clinical aspects. *Arch Dermatol Res*. September 2011;303(7):457–73.
8. Ridgway JM, Armstrong WB, Guo S, Mahmood U, Su J, Jackson RP, u. a. In Vivo Optical Coherence Tomography of the Human Oral Cavity and Oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1. Oktober 2006;132(10):1074.
9. Pitris C, Jesser C, Boppart SA, Stamper D, Brezinski ME, Fujimoto JG. Feasibility of optical coherence tomography for high-resolution imaging of human gastrointestinal tract malignancies. *Journal of Gastroenterology*. 1. Februar 2000;35(2):87–92.
10. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. Januar 2004;137(1):156–69.
11. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, u. a. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Progress in Retinal and Eye Research*. September 2017;60:66–100.
12. Lawall J, Kessler E. Michelson interferometry with 10 pm accuracy. *Review of Scientific Instruments*. Juli 2000;71(7):2669–76.
13. Greenberg BM, Frohman E. Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord*. Mai 2010;3(3):153–60.

14. Heimann H, Kellner U, Herausgeber. Atlas des Augenhintergrundes: Angiografie, OCT, Autofluoreszenz und Ultraschall [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010 [zitiert 21. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-40807>
15. Leitgeb R, Hitzengerger C, Fercher A. Performance of fourier domain vs time domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 21. April 2003;11(8):889.
16. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: Bille JF, Herausgeber. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. S. 59–85. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16638-0_3
17. Karl A, Stepp H, Willmann E, Buchner A, Hocaoglu Y, Stief C, u. a. Optical coherence tomography for bladder cancer - ready as a surrogate for optical biopsy? - results of a prospective mono-centre study. *Eur J Med Res*. 2010;15(3):131.
18. Wojtkowski M, Srinivasan VJ, Ko TH, Fujimoto JG, Kowalczyk A, Duker JS. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express*. 31. Mai 2004;12(11):2404.
19. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002;7(3):457.
20. Drexler W, Fujimoto JG, Herausgeber. Optical Coherence Tomography: Technology and Applications [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008 [zitiert 22. April 2020]. (Greenbaum E, Reihenherausgeber. Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering). Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-77550-8>
21. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, u. a. Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express*. 13. September 2010;18(19):20029.
22. Helb H-M, Issa PC, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Scholl HPN, Meyer CH, u. a. Clinical evaluation of simultaneous confocal scanning laser ophthalmoscopy imaging combined with high-resolution, spectral-domain optical coherence tomography. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88(8):842–9.
23. Drexler W, Fujimoto J. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Progress in Retinal and Eye Research*. Januar 2008;27(1):45–88.
24. Chen C-L, Wang RK. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. *Biomed Opt Express*. 1. Februar 2017;8(2):1056.
25. Stellungnahme-_OCT-Angiographie.pdf [Internet]. [zitiert 4. Mai 2020]. Verfügbar unter: https://www.dog.org/wp-content/uploads/2017/05/Stellungnahme-_OCT-Angiographie.pdf

26. Fingler J, Readhead C, Schwartz DM, Fraser SE. Phase-Contrast OCT Imaging of Transverse Flows in the Mouse Retina and Choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. November 2008;49(11):5055.
27. Kim DY, Fingler J, Werner JS, Schwartz DM, Fraser SE, Zawadzki RJ. In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 1. Juni 2011;2(6):1504.
28. An L, Shen TT, Wang RK. Using ultrahigh sensitive optical microangiography to achieve comprehensive depth resolved microvasculature mapping for human retina. *J Biomed Opt*. 2011;16(10):106013.
29. Fingler J, Schwartz D, Yang C, Fraser SE. Mobility and transverse flow visualization using phase variance contrast with spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2007;15(20):12636.
30. Tönnies K. Grundlagen der Bildverarbeitung. München: Pearson Studium; 2005. 341 S. (Informatik Bildverarbeitung).
31. Russ JC. The image processing handbook. 6th ed. Boca Raton: CRC Press; 2011. 867 S.
32. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography: *Retina*. November 2015;35(11):2377–83.
33. Terheyden JH, Wintergerst MWM, Falahat P, Berger M, Holz FG, Finger RP. Automated thresholding algorithms outperform manual thresholding in macular optical coherence tomography angiography image analysis. Grulkowski I, Herausgeber. *PLoS ONE*. 20. März 2020;15(3):e0230260.
34. Otsu N. A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *IEEE Trans Syst, Man, Cybern*. Januar 1979;9(1):62–6.
35. Schwellenwertverfahren. In: Wikipedia [Internet]. 2017 [zitiert 18. April 2020]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Schwellenwertverfahren&oldid=171005134>
36. Glasbey CA. An Analysis of Histogram-Based Thresholding Algorithms. *CVGIP: Graphical Models and Image Processing*. November 1993;55(6):532–7.
37. Zadeh LA. Fuzzy sets. *Information and Control*. Juni 1965;8(3):338–53.
38. Dworatschek S. Grundlagen der Datenverarbeitung. 8., durchges. Aufl. Berlin: de Gruyter; 1989. 607 S. (De-Gruyter-Lehrbuch).
39. Huang L-K, Wang M-JJ. Image thresholding by minimizing the measures of fuzziness. *Pattern Recognition*. Januar 1995;28(1):41–51.
40. Ball GH, Hall DJ. Isodata, a Novel Method of Data Analysis and Pattern Classification [Internet]. Stanford Research Institute; 1965. (Architectural design). Verfügbar unter: <https://books.google.de/books?id=Ti3BGwAACAAJ>

41. Hartigan JA, Wong MA. Algorithm AS 136: A K-Means Clustering Algorithm. *Applied Statistics*. 1979;28(1):100.
42. Yuheng S, Hao Y. Image Segmentation Algorithms Overview. *ArXiv*. 2017;abs/1707.02051.
43. Lu Q, Huang X, Zhang L. A Novel Clustering-Based Feature Representation for the Classification of Hyperspectral Imagery. *Remote Sensing*. 18. Juni 2014;6(6):5732–53.
44. Ridler T. Picture thresholding using an iterative selection method [Internet]. Bd. 8. 1978. Verfügbar unter: http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=4310039
45. Snapshot [Internet]. [zitiert 19. April 2020]. Verfügbar unter: <https://github.com/imagej/ImageJA/blob/7f965b866c9db364b0b47140caeef4f62d5d8c15/src/main/java/ij/process/AutoThreshold.java#L299-L323>
46. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Herausgeber. Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie [Internet]. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015 [zitiert 4. Mai 2020]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-129728>
47. Spaide RF, Curcio CA. Evaluation of Segmentation of the Superficial and Deep Vascular Layers of the Retina by Optical Coherence Tomography Angiography Instruments in Normal Eyes. *JAMA Ophthalmol*. 1. März 2017;135(3):259.
48. Chalam K, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(1):84.
49. Lang GK, Esser J. *Augenheilkunde*. 5., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. 439 S.
50. Herold G. *Innere Medizin 2019: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Herold, Gerd; 2018. 1002 S.
51. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ, u. a. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy: Retina. November 2015;35(11):2371–6.
52. Couturier A, Mané V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A, u. a. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography: Retina. November 2015;35(11):2384–91.
53. Hwang TS, Zhang M, Bhavsar K, Zhang X, Campbell JP, Lin P, u. a. Visualization of 3 Distinct Retinal Plexuses by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 1. Dezember 2016;134(12):1411.
54. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 97: A-1458–1462 [Heft 21].

55. Moulton E, Choi W, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Lu CD, u. a. Ultrahigh-Speed Swept-Source OCT Angiography in Exudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 1. November 2014;45(6):496–505.
56. El Ameen A, Cohen SY, Semoun O, Miere A, Srour M, Quaranta-El Maftouhi M, u. a. Type 2 neovascularization secondary to age-related macular degeneration imaged by optical coherence tomography angiography: *Retina*. November 2015;35(11):2212–8.
57. Tan ACS, Dansingani KK, Yannuzzi LA, Sarraf D, Freund KB. Type 3 neovascularization imaged with cross-sectional and en face optical coherence tomography angiography: *Retina*. Februar 2017;37(2):234–46.
58. Koulisis N, Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Burkemper B, Olmos de Koo LC, u. a. Quantitative microvascular analysis of retinal venous occlusions by spectral domain optical coherence tomography angiography. *Vavvas DG, Herausgeber. PLoS ONE*. 24. April 2017;12(4):e0176404.
59. Adhi M, Filho MAB, Louzada RN, Kuehlewein L, de Carlo TE, Bauman CR, u. a. Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 21. Juli 2016;57(9):OCT486.
60. Lang GK, Gareis O, Lang GE. *Augenheilkunde*. 4., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008. 611 S.
61. Kim AY, Rodger DC, Shahidzadeh A, Chu Z, Koulisis N, Burkemper B, u. a. Quantifying Retinal Microvascular Changes in Uveitis Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *American Journal of Ophthalmology*. November 2016;171:101–12.
62. Copernicus REVO NX130 [Internet]. [zitiert 3. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.eyetec.com/de/produkte/bildgebung/oct/sd-oct-copernicus-revo-nx130>
63. Copernicus REVO Angio Modul [Internet]. [zitiert 3. Mai 2020]. Verfügbar unter: <https://www.eyetec.com/de/produkte/bildgebung/oct/oct-module/copernicus-revo-angio-modul>
64. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *J Stat Soft* [Internet]. 2012 [zitiert 10. Januar 2021];50(12). Verfügbar unter: <http://www.jstatsoft.org/v50/i12/>
65. Petrie A. Statistical power in testing a hypothesis. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. September 2010;92-B(9):1192–4.
66. Röhrig B, Prel J-B du, Wachtlin D, Kwiecien R, Blettner M. Sample Size Calculation in Clinical Trials. *Deutsches Ärzteblatt Online* [Internet]. 9. August 2010 [zitiert 9. Januar 2021]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0552>
67. Wirtz MA, Caspar F. Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität: Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von

Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen. Göttingen: Hogrefe, Verl. für Psychologie; 2002. 287 S.

68. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*. Juni 2016;15(2):155–63.
69. Boyd JC. Mathematical tools for demonstrating the clinical usefulness of biochemical markers. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Januar 1997;57(sup227):46–63.
70. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. April 1982;143(1):29–36.
71. Köbberling J. Methodologie der medizinischen Diagnostik Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin [Internet]. 1991 [zitiert 27. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-76149-2>
72. Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Wust P, Zimmer C. Glioma assessment using quantitative blood volume maps generated by T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a receiver operating characteristic study. *Acta Radiol*. April 2006;47(3):303–10.
73. Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology*. Oktober 2003;229(1):3–8.
74. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. Oktober 1978;8(4):283–98.
75. El Khouli RH, Macura KJ, Barker PB, Habba MR, Jacobs MA, Bluemke DA. Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast. *J Magn Reson Imaging*. November 2009;30(5):999–1004.
76. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *stat methods med res*. 1. Juni 1999;8(2):135–60.
77. Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *The Statistician*. September 1983;32(3):307.
78. Sacconi R, Tomasso L, Corbelli E, Carnevali A, Querques L, Casati S, u. a. Early response to the treatment of choroidal neovascularization complicating central serous chorioretinopathy: a OCT-angiography study. *Eye*. November 2019;33(11):1809–17.
79. Laiginhas R, Cabral D, Falcão M. Evaluation of the different thresholding strategies for quantifying choriocapillaris using optical coherence tomography angiography. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. Oktober 2020;10(10):1994005–1992005.
80. Corvi F, Sadda SR, Staurenghi G, Pellegrini M. Thresholding strategies to measure vessel density by optical coherence tomography angiography. *Canadian Journal of Ophthalmology*. August 2020;55(4):317–22.

81. Lee M-W, Kim K-M, Lim H-B, Jo Y-J, Kim J-Y. Repeatability of vessel density measurements using optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *Br J Ophthalmol*. 4. Juli 2018;
82. Lei J, Durbin MK, Shi Y, Uji A, Balasubramanian S, Baghdasaryan E, u. a. Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En Face Images. *JAMA Ophthalmol*. 1. Oktober 2017;135(10):1092–8.
83. Giarratano Y, Bianchi E, Gray C, Morris A, MacGillivray T, Dhillon B, u. a. Automated Segmentation of Optical Coherence Tomography Angiography Images: Benchmark Data and Clinically Relevant Metrics. *Transl Vis Sci Technol*. Dezember 2020;9(13):5.
84. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. März 1979;86(2):420–8.
85. Corvi F, Pellegrini M, Erba S, Cozzi M, Staurenghi G, Giani A. Reproducibility of Vessel Density, Fractal Dimension, and Foveal Avascular Zone Using 7 Different Optical Coherence Tomography Angiography Devices. *Am J Ophthalmol*. Februar 2018;186:25–31.
86. Dong J, Jia Y-D, Wu Q, Zhang S, Jia Y, Huang D, u. a. Interchangeability and reliability of macular perfusion parameter measurements using optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. November 2017;101(11):1542–9.
87. Rabiolo A, Gelormini F, Sacconi R, Cicinelli MV, Triolo G, Bettin P, u. a. Comparison of methods to quantify macular and peripapillary vessel density in optical coherence tomography angiography. Cheung G, Herausgeber. *PLoS ONE*. 18. Oktober 2018;13(10):e0205773.
88. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, u. a. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Juli 2016;57(9):OCT451-459.
89. Bekkers A, Borren N, Ederveen V, Fokkinga E, Andrade De Jesus D, Sánchez Brea L, u. a. Microvascular damage assessed by optical coherence tomography angiography for glaucoma diagnosis: a systematic review of the most discriminative regions. *Acta Ophthalmol*. September 2020;98(6):537–58.
90. Chen C-X, Liu M-L, Cao K, Yusufu M, Wang J-D. Diagnostic value of optical coherence tomography angiography for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Res*. 16. Dezember 2020;
91. Halligan S, Altman DG, Mallett S. Disadvantages of using the area under the receiver operating characteristic curve to assess imaging tests: A discussion and proposal for an alternative approach. *Eur Radiol*. April 2015;25(4):932–9.
92. Ma H, Bandos AI, Gur D. On the use of partial area under the ROC curve for comparison of two diagnostic tests: On the use of partial area under the ROC

- curve for comparison of two diagnostic tests. *Biom J.* März 2015;57(2):304–20.
93. Al-Sheikh M, Akil H, Pfau M, Sadda SR. Swept-Source OCT Angiography Imaging of the Foveal Avascular Zone and Macular Capillary Network Density in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. Juli 2016;57(8):3907–13.
 94. Zahid S, Dolz-Marco R, Freund KB, Balaratnasingam C, Dansingani K, Gilani F, u. a. Fractal Dimensional Analysis of Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes With Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. September 2016;57(11):4940–7.
 95. Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1. Juli 2016;57(9):OCT362-370.
 96. Lee H, Lee M, Chung H, Kim HC. Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.* Mai 2018;38(5):976–85.
 97. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, u. a. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* Juli 2017;54(7):695–702.
 98. Schottenhamml J, Moulton EM, Ploner S, Lee B, Novais EA, Cole E, u. a. An automatic, intercapillary area-based algorithm for quantifying diabetes-related capillary dropout using optical coherence tomography angiography. *Retina.* Dezember 2016;36 Suppl 1:S93–101.
 99. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res.* Dezember 2018;13(4):487–97.
 100. Lee SC, Tran S, Amin A, Morse LS, Moshiri A, Park SS, u. a. Retinal Vessel Density in Exudative and Nonexudative Age-Related Macular Degeneration on Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol.* April 2020;212:7–16.
 101. Trinh M, Kalloniatis M, Nivison-Smith L. Vascular Changes in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Quantified Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Transl Vis Sci Technol.* Juli 2019;8(4):20.
 102. Qu Y, Zhao C, Pei M, Liang A, Gao F, Zhang M. Anterior Segment Inflammation in Pediatric Uveitis Is Associated with Reduced Retinal Vascular Density as Quantified by Optical Coherence Tomography Angiography. *Ocul Immunol Inflamm.* 25. September 2020;1–5.
 103. Wintergerst MWM, Pfau M, Müller PL, Berger M, de Sisternes L, Holz FG, u. a. Optical Coherence Tomography Angiography in Intermediate Uveitis. *Am J Ophthalmol.* Oktober 2018;194:35–45.

104. Aksoy FE, Basarir B, Altan C, Pasaoglu I, İnal A, Tunç U, u. a. Retinal microvasculature in the remission period of Behcet's uveitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* März 2020;29:101646.
105. Tsai G, Banaee T, Conti FF, Singh RP. Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmic Vis Res.* September 2018;13(3):315–32.
106. Wang Q, Chan SY, Yan Y, Yang J, Zhou W, Jonas JB, u. a. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* September 2018;256(9):1615–22.
107. Lutty G, Grunwald J, Majji AB, Uyama M, Yoneya S. Changes in choriocapillaris and retinal pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 3. November 1999;5:35.
108. Cao J, McLeod S, Merges CA, Lutty GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol.* Mai 1998;116(5):589–97.
109. Bhutto I, Lutty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* August 2012;33(4):295–317.
110. Nazari H, Hariri A, Hu Z, Ouyang Y, Sadda S, Rao NA. Choroidal atrophy and loss of choriocapillaris in convalescent stage of Vogt-Koyanagi-Harada disease: in vivo documentation. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4:9.
111. Chan G, Balaratnasingam C, Xu J, Mammo Z, Han S, Mackenzie P, u. a. In vivo optical imaging of human retinal capillary networks using speckle variance optical coherence tomography with quantitative clinico-histological correlation. *Microvasc Res.* Juli 2015;100:32–9.
112. Fryczkowski AW. Anatomical and functional choroidal lobuli. *Int Ophthalmol.* 1994;18(3):131–41.
113. Shi Y, Zhang Q, Zheng F, Russell JF, Motulsky EH, Banta JT, u. a. Correlations Between Different Choriocapillaris Flow Deficit Parameters in Normal Eyes Using Swept Source OCT Angiography. *American Journal of Ophthalmology.* Januar 2020;209:18–26.
114. Alten F, Heiduschka P, Clemens CR, Eter N. Exploring choriocapillaris under reticular pseudodrusen using OCT-Angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* November 2016;254(11):2165–73.
115. Braun PX, Mehta N, Gendelman I, Alibhai AY, Bauman CR, Duker JS, u. a. Using the Pathophysiology of Dry AMD to Guide Binarization of the Choriocapillaris on OCTA: A Model. *Trans Vis Sci Tech.* 29. Juli 2020;9(8):44.
116. Chu Z, Cheng Y, Zhang Q, Zhou H, Dai Y, Shi Y, u. a. Quantification of Choriocapillaris with Phansalkar Local Thresholding: Pitfalls to Avoid. *Am J Ophthalmol.* Mai 2020;213:161–76.

117. Borrelli E, Souied EH, Freund KB, Querques G, Miere A, Gal-Or O, u. a. Reduced choriocapillaris flow in eyes with type 3 neovascularization and age-related macular degeneration. *Retina*. Oktober 2018;38(10):1968–76.
118. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Choriocapillaris Imaging Using Multiple En Face Optical Coherence Tomography Angiography Image Averaging. *JAMA Ophthalmol*. 1. November 2017;135(11):1197–204.
119. Spaide RF. Choriocapillaris Flow Features Follow a Power Law Distribution: Implications for Characterization and Mechanisms of Disease Progression. *Am J Ophthalmol*. Oktober 2016;170:58–67.
120. Rochepeau C, Kodjikian L, Garcia M-A, Coulon C, Burillon C, Denis P, u. a. Optical Coherence Tomography Angiography Quantitative Assessment of Choriocapillaris Blood Flow in Central Serous Choroidopathy. *Am J Ophthalmol*. Oktober 2018;194:26–34.
121. Neerad Phansalkar, Sumit More, Ashish Sabale, Madhuri Joshi. Adaptive local thresholding for detection of nuclei in diversity stained cytology images. In: 2011 International Conference on Communications and Signal Processing [Internet]. Kerala, India: IEEE; 2011 [zitiert 21. Januar 2021]. S. 218–20. Verfügbar unter: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5739305/>
122. Chu Z, Gregori G, Rosenfeld PJ, Wang RK. Quantification of Choriocapillaris with Optical Coherence Tomography Angiography: A Comparison Study. *American Journal of Ophthalmology*. Dezember 2019;208:111–23.
123. Byon I, Nassisi M, Borrelli E, Sadda SR. Impact of Slab Selection on Quantification of Choriocapillaris Flow Deficits by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*. Dezember 2019;208:397–405.
124. Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebner A, Wolf S, u. a. OCT-angiography: A qualitative and quantitative comparison of 4 OCT-A devices. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177059.
125. Arya M, Rebhun CB, Alibhai AY, Chen X, Moreira-Neto C, Bauman CR, u. a. Parafoveal Retinal Vessel Density Assessment by Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Eyes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 15. Oktober 2018;49(10):S5–17.
126. Brasil OFM, Kawamuro M, Marinho DP, Maia BT, Polizelli MU, Pipolo G, u. a. Optical coherence tomography angiography using the black-and-white pixel binarization histogram software: a new technique for evaluating healing of macular holes in two surgical techniques. *Int J Retina Vitreous*. 2020;6:25.
127. Reif R, Qin J, An L, Zhi Z, Dziennis S, Wang R. Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:509783.
128. Chidambara L, Gadde SGK, Yadav NK, Jayadev C, Bhanushali D, Appaji AM, u. a. Characteristics and quantification of vascular changes in macular telangiectasia type 2 on optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. November 2016;100(11):1482–8.

129. Mehta N, Liu K, Alibhai AY, Gendelman I, Braun PX, Ishibazawa A, u. a. Impact of Binarization Thresholding and Brightness/Contrast Adjustment Methodology on Optical Coherence Tomography Angiography Image Quantification. *Am J Ophthalmol*. September 2019;205:54–65.
130. Stanga PE, Romano F, Chwiejczak K, Tsamis E, Stringa F, Biswas S, u. a. Swept-source optical coherence tomography angiography assessment of fellow eyes in coats disease. *Retina*. März 2019;39(3):608–13.
131. Romano F, Arrigo A, Ch'ng SW, Battaglia Parodi M, Manitto MP, Martina E, u. a. Capillary network alterations in x-linked retinoschisis imaged on optical coherence tomography angiography. *Retina*. September 2019;39(9):1761–7.
132. Cicinelli MV, Rabiolo A, Marchese A, de Vitis L, Carnevali A, Querques L, u. a. Choroid morphometric analysis in non-neovascular age-related macular degeneration by means of optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. September 2017;101(9):1193–200.
133. Uji A, Balasubramanian S, Lei J, Baghdasaryan E, Al-Sheikh M, Sadda SR. Impact of Multiple En Face Image Averaging on Quantitative Assessment from Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Ophthalmology*. Juli 2017;124(7):944–52.
134. Kim T-H, Son T, Lu Y, Alam M, Yao X. Comparative Optical Coherence Tomography Angiography of Wild-Type and rd10 Mouse Retinas. *Transl Vis Sci Technol*. November 2018;7(6):42.
135. Wang JC, Laíns I, Providência J, Armstrong GW, Santos AR, Gil P, u. a. Diabetic Choroidopathy: Choroidal Vascular Density and Volume in Diabetic Retinopathy With Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. Dezember 2017;184:75–83.
136. Doğan NÖ. Bland-Altman analysis: A paradigm to understand correlation and agreement. *Turk J Emerg Med*. Dezember 2018;18(4):139–41.
137. Gerke O. Reporting Standards for a Bland-Altman Agreement Analysis: A Review of Methodological Reviews. *Diagnostics (Basel)*. 22. Mai 2020;10(5).
138. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 8. Februar 1986;1(8476):307–10.
139. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(2):141–51.
140. Ledolter J, Kardon RH. Focus on Data: Statistical Design of Experiments and Sample Size Selection Using Power Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1. Juli 2020;61(8):11.

Anhang

Tabelle 8: Umrechnungstabelle für die Sehschärfe (https://www.nidek-intl.com/visual_acuity.html)

20 ft	6 m	Decimal	4 m	Log MAR
20 / 630	6 / 190	0.032	4 / 125	+1.5
20 / 500	6 / 150	0.04	4 / 100	+1.4
20 / 400	6 / 120	0.05	4 / 80	+1.3
20 / 320	6 / 95	0.06	4 / 63	+1.2
20 / 250	6 / 75	0.08	4 / 50	+1.1
20 / 200	6 / 60	0.1	4 / 40	+1.0
20 / 160	6 / 48	0.125	4 / 32	+0.9
20 / 125	6 / 38	0.16	4 / 25	+0.8
20 / 100	6 / 30	0.2	4 / 20	+0.7
20 / 80	6 / 24	0.25	4 / 16	+0.6
20 / 63	6 / 19	0.32	4 / 12.5	+0.5
20 / 50	6 / 15	0.4	4 / 10	+0.4
20 / 40	6 / 12	0.5	4 / 8	+0.3
20 / 32	6 / 9.5	0.63	4 / 6.3	+0.2
20 / 25	6 / 7.5	0.8	4 / 5	+0.1
20 / 20	6 / 6	1.0	4 / 4	0
20 / 16	6 / 4.8	1.25	4 / 3.2	-0.1
20 / 12.5	6 / 3.8	1.6	4 / 2.5	-0.2
20 / 10	6 / 3	2.0	4 / 2	-0.3

Danksagungen

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Mahdy Ranjbar für das Bereitstellen des Themas, sowie für die fortwährende Unterstützung während der Bearbeitung, bis zur Fertigstellung dieser Arbeit, danken. Die Begeisterung und Motivation für die Thematik hat auch meine befeuert.

Als zweites bedanke ich mich bei dem Direktor der Augenklinik Herrn Prof. Dr. med. Salvatore Grisanti für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in der Klinik für Augenheilkunde und dem Überlassen von Daten und OCTA-Bildern. Auch allen anderen Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde sei an dieser Stelle für die freundliche Atmosphäre in den Klinikräumlichkeiten gedankt.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dominik Thiele aus dem Institut für medizinische Biometrie und Statistik, der mir wiederholt in statistischen Fragen beratend zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich meiner Familie, insbesondere meinem Vater für die moralische Unterstützung und das Korrekturlesen danken. Am Ende sind es die Familie sowie auch Freunde und Freundin, die mit Geduld und bedingungsloser Unterstützung diese Arbeit ins Ziel geführt haben. Aus diesem Grund sei auch den interessierten Korrekturlesern Anna, Lovis und Ferdinand gedankt.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, wurden unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht. Ich erkläre mich außerdem damit einverstanden, dass diese Arbeit mit Hilfe von Plagiatsoftware überprüft werden kann. Dies kann beinhalten, dass Teile der Arbeit über das Internet verschickt und auf fremden Servern gespeichert werden.

Lübeck, den