

# Automatisierte Beurteilung der Schädigungssituation bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD)

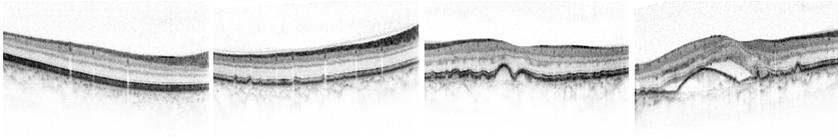
Stefan Kahl, Marc Ritter und Paul Rosenthal

Technische Universität Chemnitz,  
Fakultät für Informatik,  
Straße der Nationen 62, D-09111 Chemnitz

**Zusammenfassung** Die Analyse des Verlaufs des *Retinalen Pigmentepithels* (RPE) in OCT-Scans ist hilfreich, um die Schädigungssituation des Auges bei altersbedingter Makuladegeneration zu beurteilen. Zur Detektion des RPE-Verlaufs wird ein zweidimensionaler Bildverarbeitungsalgorithmus kreiert, der auf klassischen Operatoren beruht. Im weiteren Fokus dieses Beitrags steht die Entwicklung eines Tools, das die Annotation von RPE-Verläufen erlaubt, die einzelnen Stellgrößen des Detektionsalgorithmus automatisiert an einen vorhandenen Datensatz anpasst und schließlich eine visualisierte Darstellung der Schädigungssituation ermöglicht.

## 1 Einleitung

Eine der am weitesten verbreiteten Augenerkrankungen ist die Schädigung der Netzhaut des menschlichen Auges im Bereich des schärfsten Sehens, der Makula. Dieses oft im Alter auftretende Krankheitsbild ist die häufigste Ursache für Erblindung bei Menschen über 50 Jahren. Der medizinische Kontext der Augenerkrankungen zeichnet sich vor allem durch hochspezialisierte Verfahren der Bildgebung aus. In den letzten Jahren hat sich bei der Früherkennung der altersbedingten Makuladegeneration und der Untersuchung der Ausprägung der Erkrankung die optische Kohärenztomographie (engl. *Optical Coherence Tomography*, kurz OCT) etabliert. Eine elementare Voraussetzung für die Bewertung der Schädigungssituation bei altersabhängiger Makuladegeneration ist die Identifikation einzelner Schichten der Netzhaut in



**Abbildung 1.1:** OCT-Scans mit gesundem Verlauf, leichter Schädigung, teilweise stark geschädigtem RPE und massiver Schädigung mit starken Deformationen

OCT-Aufnahmen. Bei der Einordnung einer Schädigungssituation spielen vor allem der Kantenverlauf, aber auch die flächenmäßige Ausbreitung und Textur der retinalen Schichten eine Rolle.

Anhand statistischer Modelle und Trainingsdatensets bestimmen *Kajić et al.* [1] den Verlauf solcher Schichten. Bei *Mayer et al.* [2] werden zunächst die inneren und äußeren Grenzen der Retina lokalisiert. Eine Identifikation der Netzhautschichten erfolgt anschließend über eine heuristische Auswertung des Intensitätsgefälles der Schichtgrenzen. *Fernández et al.* [3] nutzen weiterentwickelte Ansätze der Diffusion zur Rauschminderung und Kantenverstärkung für die Gewebeanalyse. Die Schichten der Netzhaut werden ebenfalls lokal, nach vorangehender Bestimmung der Netzhautgrenzen durch aufeinanderfolgende Peaks im Helligkeitsplot der Aufnahme bestimmt. Bei altersbedingter Makuladegeneration sind vor allem das an die stark durchblutete Aderhaut des äußeren Auges grenzende Retinale Pigmentepithel und die unmittelbar darüber liegenden inneren und äußeren Segmente der Sehzellen betroffen (vgl. *Klabe* [4, 143f]). Die zuverlässige Detektion des Verlaufs des RPE ist für die Bestimmung der Schädigungssituation bei Patienten mit AMD von entscheidender Bedeutung, wobei starke Deformationen sowie kleine, kontrastarme Beschädigungen dieser Gewebeschicht zu bewältigen sind. Bereits *Lee et al.* [5] untersuchen die Schädigung der RPE-Schichten bei 46 Augen von 33 Patienten in drei verschiedenen Kategorien mit Hilfe proprietärer Software der OCT-Gerätehersteller *Cirrus HD-OCT RPE Elevation Analysis* und *Carl Zeiss Meditec*. Hingegen liegt die Entwicklung eines zweidimensionalen Bildverarbeitungsalgorithmus mit klassischen Operatoren zur Detektion des RPE-Verlaufs und einer Klassifikation der Schädigungssituation im Fokus der vorliegenden Arbeit, wobei alle verfügbaren Stellgrößen automatisiert optimiert werden sollen.

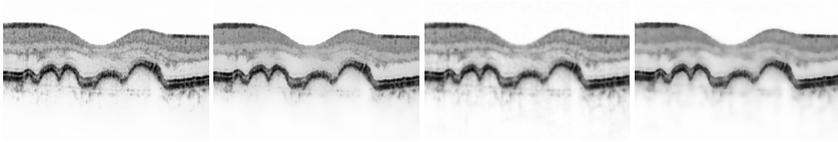
Bei der optischen Kohärenztomographie wird die Netzhaut mit Licht von kurzer Kohärenzlänge, das von einer superlumineszenten Laser-Diode emittiert und über einen Strahlteiler geteilt wird, punktwise abgetastet (vgl. *Abouzeid & Wolfensberger [6, S.1f]*). Ein Teil des Lichts trifft auf einen Referenzspiegel, ein anderer auf die Netzhaut des untersuchten Auges. Das Licht wird vom Gewebe reflektiert und der Grad der Reflexion gibt Auskunft über die Beschaffenheit. Auf diese Weise ist es möglich, die Netzhaut nicht nur oberflächlich nach Schädigungen zu untersuchen. Auch tiefere Gewebeschichten können durch die Tomographie sichtbar gemacht werden. Diese Art der Bildgebung hat allerdings zur Folge, dass stark reflexive Strukturen im oberen (dem Innenaugen zugewandten) Bereich ein Eindringen des Lichtstrahls in tieferliegende Regionen verhindern können. Aus diesem Grund entstehen vor allem durch Blutgefäße helle, vertikal verlaufende Streifen, die das RPE löchrig erscheinen lassen. Zusätzlich verursacht das sequentielle Abtasten der Netzhaut mit einem Lichtstrahl ein starkes Bildrauschen. Beide Eigenheiten der OCT-Scans sind aus Sicht der Bildverarbeitung nicht ideal. Das vorliegende Bildmaterial zweier gesunder und zweier kranker Augen mit je 19 OCT-Aufnahmen und einer Auflösung von  $512 \times 496$  Pixel entstammt mit freundlicher Genehmigung dem *Universitätsklinikum Freiburg*.

## 2 Verfahren

Zielstellung bei der Entwicklung eines Verfahrens zur automatisierten Detektion des RPE war die Kombination einfacher schwellwertbasierter Methoden der Bildverarbeitung mit dem Kontext von OCT-Scans bei makulärer Degeneration. Das hier vorgestellte Verfahren entstand unter der Annahme, dass domänenspezifisches Wissen solche einfachen Methoden signifikant verbessern kann.

### 2.1 Detektion des RPE

Eine geeignete Vorverarbeitung von medizinischem Bildmaterial ist ausschlaggebend für den Erfolg der semantischen Merkmalsextraktion. Gerade bei OCT-Aufnahmen spielen Methoden zur Rauschentfernung, die kantenerhaltend arbeiten, eine große Rolle, wobei im vorgestellten

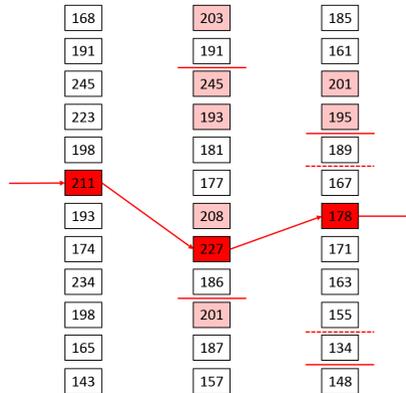


**Abbildung 1.2:** Bildausschnitt der ersten vier Iterationsstufen nichtlinearer Gaußscher Filterketten bei stark geschädigtem RPE

Verfahren nichtlineare Gaußsche Filterketten zum Einsatz gelangen, wie sie von *Weule* [7] vorgestellt wurden (vgl. Abbildung 1.2). Eine weitere, wichtige Komponente der Vorverarbeitung ist die Spreizung des Histogramms der Helligkeitswerte. Die stark reflektierenden Strukturen des RPE lassen sich durch Verschiebung des Schwarz- und Weißpunktes im Histogramm noch deutlicher hervorheben, was eine zuverlässige Detektion dieser Partien mit Hilfe eines Schwellwertes ermöglicht.

Eine automatisierte Bewertung des Grades der Schädigung einer Netzhaut auf Basis von OCT-Aufnahmen setzt die zuverlässige Detektion des Verlaufs des RPE voraus. Als visuell diskriminierendes Merkmal wurde die deutlich sichtbare und oft kontrastreiche Kante zwischen RPE und Aderhaut selektiert, die es im folgenden zu detektieren gilt. Ein Großteil der vom RPE sichtbaren Bereiche lässt sich durch eine geeignete Vorverarbeitung bereits als zusammenhängende Segmente hervorheben. Zur Detektion dieser Bereiche ist ein einfacher Schwellwert ausreichend. Allerdings weisen vor allem stärker geschädigte Teilabschnitte ein geringeres Kontrastverhältnis auf und sind somit nicht trivial von anderen Gewebeschichten zu unterscheiden. Um trotzdem einen zusammenhängenden Kantenverlauf zu erhalten, der zudem möglichst genau den teilweise erheblichen Deformationen entspricht, wurden als Bewertungskriterien folgende Bedingungen für zum RPE gehörende Bildpunkte erstellt, die in Abbildung 1.3 beispielhaft illustriert sind:

1. Helligkeitswert des Pixels muss über dem Schwellwert liegen.
2. Y-Koordinate darf sich nicht mehr als wenige Punkte vom Vorgängerwert unterscheiden. (Plausibilitätsbedingung für einen zusammenhängenden Kantenverlauf)
3. In der Nachbarschaft müssen sich genügend Pixel befinden, die ebenfalls Bedingung 1 erfüllen. (Plausibilitätsbedingung für ein Segment einer gewissen Dicke)



**Abbildung 1.3:** Veranschaulichung des Auswahlverfahrens bei einem Schwellwert der Helligkeit von 192. In Spalte eins (links) bestimmt die Position des Ausgewählten Bildpunktes (211) die Region in Spalte zwei (Mitte, rote Linien), in der sich valide Pixel befinden können (Bedingung 2). Aus diesen Bildpunkten kommen vier Pixel in Frage (227, 208, 193, 245), da deren Helligkeitswert über dem Schwellwert liegt (Bedingung 1). Nur die Punkte mit den Helligkeitswerten 227 und 245 erfüllen jedoch Bedingung 3, der vertikal am nächsten zum Vorgänger platzierte Punkt wird laut Bedingung 4 gewählt (227). In Spalte drei (rechts) befindet sich kein Bildpunkt, der Bedingung 1-3 erfüllt. Daher wird laut Bedingung 4 (gestrichelte Linien) der Bildpunkt, welcher dem Schwellwert am nächsten ist (178) gewählt.

4. Werden multiple Punkte gefunden, die Bedingung 1-3 erfüllen so wird derjenige gewählt, dessen Y-Koordinate der des Vorgängers am nächsten ist. (Bedingung für einen möglichst homogenen Kantenverlauf)
5. Wird kein Bildpunkt gefunden, der Bedingung 1-3 erfüllt, so wird aus allen Punkten, die in Y-Richtung nicht weiter als wenige Pixel vom Vorgänger entfernt sind, derjenige gewählt, der dem Schwellwert am nächsten ist. (Bedingung zur Identifikation kontrastarmer Bereiche als Teilstück des RPE)

Die Bedingungen 2, 4 und 5 sind auf Informationen zum vorangegangenen, zum RPE gehörenden Bildpunkt angewiesen. Eine ungünstige Auswahl des initialen Startpunktes kann zu einer Fehldetektion im

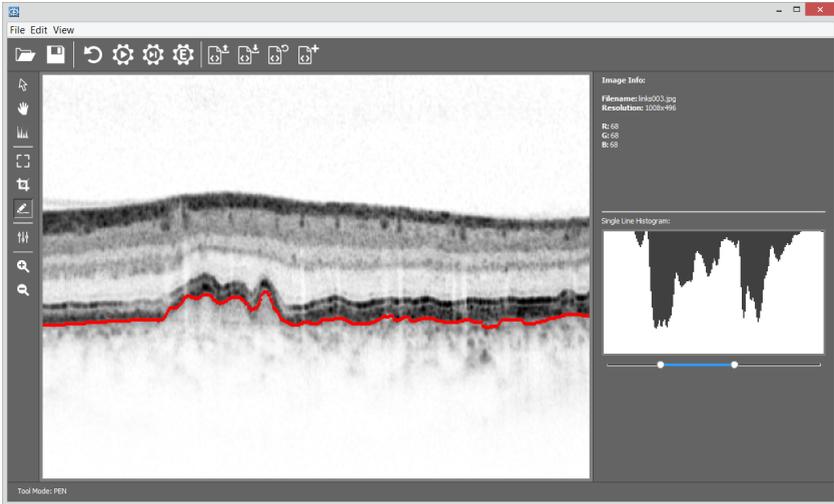
Kantenverlauf führen. Um diesem entgegenzuwirken, wird zusätzlich die  $5 \times 5$ -Nachbarschaft eines jeden validen Startpunktes untersucht. Darüber hinaus können auch kontrastreiche Gewebeteile der an das RPE angrenzenden Aderhaut trotz Vorverarbeitung und Auswahlheuristik den detektierten Kantenverlauf stören. Mit Hilfe einer Verlaufskorrektur (Smoothing) lässt sich durch das Eliminieren vereinzelter Ausreißer nach *McMaster & Shae* [8] ein homogeneres Kantenbild erzielen, wobei auch kleine Beschädigungen des RPE erkennbar bleiben sollen.

## 2.2 Parameteroptimierung

Das Verfahren zur Detektion des Verlaufs des RPE profitiert sehr stark von einer geschickt gewählten Parametrisierung. Erfolg und Misserfolg werden in großem Maße durch die Schwellwerte zur Auswahl gültiger RPE-Pixel beeinflusst. Im Vordergrund der Untersuchung stand die Entwicklung eines geeigneten Tools zur Ermittlung optimaler Parameterkonstellationen. Einerseits erlaubt es dem Benutzer OCT-Aufnahmen zu annotieren, andererseits auf Basis dieser Metadaten automatisiert eine Optimierung der Einstellparameter durchzuführen und die Ergebnisse anschließend zu visualisieren (vgl. Abbildung 1.4).

Die Annotation der OCT-Aufnahmen erfolgt manuell durch einen geschulten Benutzer. Nicht in jedem Fall ist die Fachkompetenz des Betrachters ausreichend, um zweifelsfrei den Verlauf des RPE zu bestimmen. Herausforderungen treten vor allem in Bereichen auf, in denen sich das RPE visuell wenig von den umgebenden Gewebeschichten unterscheidet. Die Korrektheit der Annotation ist aber Voraussetzung für die Wahl geeigneter Parameter. In unserem Fall wurden die Bilder unter Hilfestellung einer Augenärztin durch die Autoren annotiert. Zur Unterscheidung von wenig, mäßig und stark geschädigten Bereichen erscheint diese Art der manuellen Analyse zunächst ausreichend.

Die Möglichkeit einer automatisierten, systematischen Optimierung des Parametersets ist eine Grundvoraussetzung für die Minimierung des Verfahrensfehlers. Die Anzahl möglicher Kombinationen aller beteiligten Variablen erscheint für die computergestützte Optimierung mittels erschöpfender Suche sehr groß. Um diesen Suchraum einzuschränken, wurden für alle Parameter empirisch ermittelte Intervalle definiert, in denen sich mit hoher Wahrscheinlichkeit optimale Werte



**Abbildung 1.4:** Graphische Benutzeroberfläche des entwickelten Tools, mit dem OCT-Aufnahmen manuell annotiert, Metadaten als XML exportiert und automatisierte RPE-Detektionen (rote Linie) evaluierbar sind sowie die Stapelverarbeitung zahlreicher OCT-Scans ermöglicht wird.

für jede Variable befinden. Die Bestimmung des optimalen Parametersets für jedes Einzelbild erfolgt durch die Bestimmung der Abweichung des in jedem Iterationsschritt detektierten RPE-Verlaufs vom manuell annotierten Verlauf. Der kumulative Fehler ergibt sich aus der Differenz der Y-Koordinaten im paarweisen Vergleich aller Pixel entlang der X-Achse: Umso geringer die Abweichung der automatischen Detektion von der manuellen Annotation ausfällt, desto geringer ist der Fehler. Das Parameterset, das im direkten Vergleich beider RPE-Verläufe den geringsten Fehler liefert, wird als optimale Wahl betrachtet.

Die automatisierte Optimierung der Variablen des Verfahrens hat im Wesentlichen drei Kernparameter offenbart. Der Vorteil der Vorverarbeitung der Aufnahmen durch nichtlineare Gaußsche Filterketten ist bei einer Iterationstiefe von vier am größten. Die Verringerung des Rauschens bei gleichzeitiger Wahrung der Konturen ist Grundvoraussetzung für eine Detektion mit geringem Fehler. Durch die Spreizung des Histogramms der Helligkeitswerte und der Anpassung des zu-

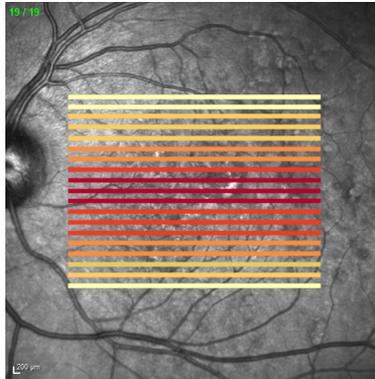
gehörigen Schwellwertes werden zusammenhängende Bereiche sichtbar und kleinere Lücken bereits in der Vorverarbeitungsstufe geschlossen. Allerdings verstärkt diese Art der Vorverarbeitung auch einzelne Gewebepartien, die in der Aderhaut unterhalb des RPE zu finden sind und unter Umständen zu Fehlern bei der Bestimmung des RPE-Verlaufs führen können. Durch das Zusammenspiel von Histogrammspreizung und Klassifikation einzelner Pixel durch einen Schwellwert können im vorliegenden Ansatz gute Ergebnisse erzielt werden.

### 2.3 Beurteilung der Schädigung

Eine Kategorisierung der als RPE identifizierten Teile einer OCT-Aufnahme erfolgt anhand des Kurvenverlaufs der als zusammenhängende Markierung erfassten Einzelpixel. Bei der Bewertung spielen globale Merkmale, die den Verlauf in seiner Gesamtheit betrachten, als auch lokale Eigenschaften, die wiederum nur einen Teilabschnitt beschreiben, eine Rolle. Es hat sich gezeigt, dass vor allem letztere als gutes Maß zur Bewertung der Schädigung des RPE geeignet sind.

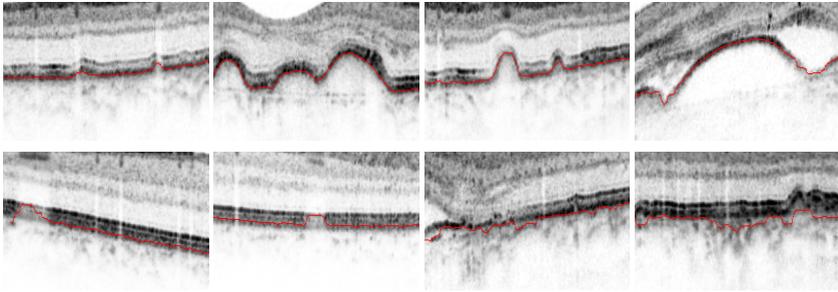
Dabei wird der detektierte Verlauf in Teilbereiche zerlegt und jeder einzelne Abschnitt auf Unregelmäßigkeiten untersucht, wobei die Differenz zwischen maximaler und minimaler Y-Position der einzelnen Pixel des Abschnitts und somit die Abweichung vom geraden bis leicht gekrümmten *gesunden* Verlauf als primäres Maß für die Bewertung Verwendung findet. Eine Ausdehnung dieser lokalen Merkmale auf die gesamte Detektion ist allerdings nicht in jedem Fall sinnvoll, da oftmals auch Aufnahmen von gesunden Partien der Netzhaut erhebliche Krümmungen aufweisen. Eine Unterscheidung auf Basis von Min-Max-Vergleichen würde zu Fehleinschätzungen führen, weshalb der alleinige Einbezug von lokalen Eigenschaften ungeeignet erscheint, da einzelne Fehldetektionen in Form von *Ausreißern* das Schädigungsbild verfälschen können. Hingegen lässt die Betrachtung der Gesamtheit aller lokalen Unebenheiten Rückschlüsse auf das Schädigungsbild zu. Übersteigt die Zahl der Abweichungen einen kritischen Wert im gesamten Verlauf, liegt die Vermutung nahe, dass es sich um beschädigtes Gewebe handelt.

Auch bei der Klassifikation finden geeignete Schwellwerte Einsatz, indem diese so vorselektiert werden, dass der vorhandene Datenbestand möglichst zuverlässig erkannt wird. Demnach ist davon auszu-



**Abbildung 1.5:** Visualisierung der detektierten Schädigungen des RPEs in den einzelnen Schichten von hell (keine) bis dunkel (massive Schädigung).

gehen, dass das Verfahren auch auf unbekanntem Bildmaterial gleichen Typs zuverlässig arbeitet. Problematisch erscheint eine Abweichung der Scans aus technischer Sichtweise, so zum Beispiel bei anderen Gerätetypen mit stark veränderter Auflösung oder stärkerem Kontrastverhältnis. Darüber hinaus könnten auch komplexe Krankheitsbilder nicht immer korrekt erkannt werden. Besonders hervorzuheben ist hier der lokale Durchriss des RPE bei weit fortgeschrittenem Krankheitsbild. Weitere Schwierigkeiten treten ebenfalls bei der Abgrenzung zwischen nicht geschädigten und nur leicht geschädigten Bereichen aufgrund der Verallgemeinerungen der Einstellgrößen und Schwellwerte auf. Jedoch lassen sich mäßig bis stark geschädigte Bereiche sehr zuverlässig unterscheiden. Bei der Wahl der Visualisierung stand vor allem eine leichte Erkennbarkeit der Schädigungssituation des gesamten Auges und nicht nur der eines einzelnen Scans im Vordergrund (siehe Abbildung 1.5). Die Art der Visualisierung ist prototypisch, verdeutlicht aber bereits zum aktuellen Zeitpunkt das Analyseergebnis. Zukünftig sollen Mediziner auf einen kurzen Blick die Schwere der Erkrankung feststellen können. Da auch hier die Gesamtheit des Ergebnisses wichtiger ist als die individuelle Korrektheit einzelner Scans, erscheint eine minimale Abweichung der Detektion von den tatsächlichen RPE-Verläufen unkritisch, solange der Mediziner anhand der automatisierten Auswertung entscheiden kann, ob Handlungsbedarf besteht.



**Abbildung 1.6:** Korrekte Detektionen (oben): geringfügige Deformation, starke Schädigung mit hohem Kontrast, mäßige Schädigung bei geringem Kontrast, massive Deformation bei geringem Kontrast an den Rändern. Fehlerhafte Detektionen (unten): geringer Kontrast aufgrund eines Blutgefäßes in einem gesunden Auge; Unterbrechung durch ein Blutgefäß; kontrastreiche Gewebestrukturen unterhalb des RPE; Aderhaut und RPE lassen sich visuell nicht deutlich genug voneinander abgrenzen.

### 3 Evaluation

Das automatische Ausprobieren aller möglichen Parameterkombinationen liefert für jedes Bild ein optimales Parameterset, mit dem der Verlauf des RPE und der Grad der Schädigung sehr genau bestimmt werden kann (vgl. Tabelle 1.1). Leider lassen sich diese optimalen Sets von Parametern selten verallgemeinern. Unter Berücksichtigung der händischen Annotation, wurde jenes Parameterset als globale Einstellung gewählt, das in der Gesamtheit aller Bilder mit RPE-Schädigung den geringsten kumulativen Fehler aufweist. Dabei muss die Wahl geeigneter Parameter ebenso berücksichtigen, dass der Fehler bei einer einzelnen Aufnahme sehr groß sein kann, auch wenn die Summe aller Fehler minimal erscheint, wodurch im Einzelfall das RPE mit kleinen fehlerhaften Passagen erkannt, jedoch der Grad der Schädigung nur unzureichend bestimmt wird. Dieser Umstand fällt vor allem bei der Unterscheidung von nicht geschädigten Bereichen und nur leicht geschädigten Strukturen ins Gewicht. Insbesondere bei gesunden Augen steigt die Fehlerrate aufgrund von Unregelmäßigkeiten im Bildmaterial (siehe Abbildung 1.6). Da der Fokus aber auf der Detektion geschädigter Bereiche liegt und der Gesamteindruck der

Testbild	OCT-Layer	∅ Fehler individuell bestes Set	∅ Fehler allgemein bestes Set	∅ Fehler angewandtes Set
Gesund I	04	0,5313	0,5840	0,6680
Gesund II	16	0,6309	2,3633	2,5078
Krank links I	05	0,9531	1,3301	1,0840
Krank links II	10	0,8926	1,2070	1,1699
Krank rechts I	04	1,5801	1,8750	1,7305
Krank rechts II	11	1,5469	1,9512	1,8184
↑ 6 Testbilder	–	1,0225	1,5518	1,4964

**Tabelle 1.1:** Durchschnittliche Abweichung des detektierten RPE-Verlaufs vom annotierten Groundtruth auf einer Auswahl an Bildern bestimmter Kategorien. Es ist zu erkennen, dass das individuelle Set sehr gute Ergebnisse mit durchschnittlich etwas mehr als einem Pixel Abweichung liefert, wovon die allgemeingültige beste Parametrierung über die Gesamtmenge aller OCT-Scans stärker abweicht. Das angewandte Parameterset (vgl. Abbildung 1.4) schneidet bei gesunden Augen schlechter, bei geschädigten dafür besser ab.

Schädigungssituation wesentlich entscheidender ist als einzelne schadhafte Strukturen, wurde bei der Parametrisierung die Priorität auf eine Minimierung des Fehlers bei mäßig bis extrem stark geschädigten Strukturen gelegt. Unter der Annahme, dass gesunde Augen nur in geringer Zahl untersucht werden und die Korrektheit der Bestimmung der Schädigungssituation vor allem für die Kontrolle des Therapieverlaufs wichtig ist, erscheint dieses Vorgehen plausibel. In Zukunft ist es denkbar, unterschiedliche Parametersets auf dem Bildmaterial anzuwenden und für die Analyse jene Heuristik auszuwählen, die mit der größten Wahrscheinlichkeit den Verlauf des RPE korrekt abbildet.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Durch die geschickte Kombination klassischer Bildverarbeitungsoperatoren ist es möglich, den Verlauf des RPE in OCT-Aufnahmen zu rekonstruieren, wobei das kontrastreiche Erscheinungsbild eine zuverlässige Identifikation erlaubt. Eine geeignete Parametrierung verbessert das Ergebnis auch in für den Menschen schlecht zu erkennenden Berei-

chen. Plausibilitätskriterien für die Auswahl der zum RPE gehörenden Bildpunkte erweitern die Low-level-Merkmale um eine semantische Komponente. Die Kombination mit globalen und lokalen Bewertungskriterien lässt eine computergestützte Aussage über den Grad der Schädigung bei Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration zu. Derartige Gewebeuntersuchungen erlauben aber nicht immer eindeutige Rückschlüsse auf die Art der Beeinträchtigung des Sehvermögens. Die Anwendbarkeit der automatisierten Beurteilung und Darstellung des Schädigungsgrades muss durch eine Befragung von Patienten und Medizinern eruiert werden, wobei die Schädigung der Photorezeptoren eine große Rolle spielt. Letztlich ist eine Erweiterung des Verfahrens durch Einbezug von persönlichen Patientendaten (Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Sehtest) und medizinischer Analysen denkbar.

## Literatur

1. V. Kajíc, M. Esmaeelpour, C. Glittenberg, M. Kraus, J. Hornegger, R. Othara, S. Binder, J. G. Fujimoto, and W. Drexler, "Automated three-dimensional choroidal vessel segmentation of 3D 1060 nm OCT retinal data," *Biomedical Optics Express*, vol. 4, no. 1, pp. 134–150, 2012.
2. M. A. Mayer, J. Hornegger, C. Y. Mardin, and R. P. Tornow, "Retinal nerve fiber layer segmentation on fd-oct scans of normal subjects and glaucoma patients," *Biomed. Opt. Express*, vol. 1, no. 5, pp. 1358–1383, Dec 2010.
3. D. C. Fernández, H. M. Salinas, and C. A. Puliafito, "Automated detection of retinal layer structures on optical coherence tomography images," *Optics Express*, vol. 13, no. 25, pp. 10 200–10 216.
4. K. Klabe, "Pathophysiologie und Klinik der Makuladegeneration: Angiogenesehemmer als neue Therapieoption," *Fortbildungstelegramm Pharmazie*, vol. 1, pp. 141–149, 2007.
5. S. Y. Lee, P. F. Stetson, H. Ruiz-Garcia, F. M. Heussen, and S. R. Sadda, "Automated characterization of pigment epithelial detachment by optical coherence tomography," *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 52, no. 1, p. 164.
6. H. Abouzeid and T. J. Wolfensberger, "Optical Coherence Tomography Assessment of Macular Oedema," pp. 1–18.
7. J. Weule Sievert, "Iteration nichtlinearer Gauß-Filter in der Bildverarbeitung," Ph.D. dissertation, Düsseldorf, 1994, 117 S.
8. R. B. McMaster and K. S. Shea, *Generalization in Digital Cartography*. Washington, D.C.: Assoc. of American Geographers, 1992.