Abschlussbericht

zum Teilvorhaben Anwendungsbezogene Bildanalytik und Erforschung von HoloOCT Funktionen für neurologische Erkrankungen mit Netzhautbeteiligung

im Verbundprojekt Computer gestützte Holographische OCT (HoloOCT)

Zuwendungsempfänger: Charité - Universitätsmedizin Berlin

Förderkennzeichen des Teilvorhabens: 13N15434

Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 - 30.04.2024

Teil I: Kurzbericht

1. Einleitung

Im Rahmen des Projekts "Computer gestützte Holographische OCT (HoloOCT)" (Förderkennzeichen: 13N15434) wurden umfassende Arbeiten zur anwendungsbezogenen Bildanalytik und zur Erforschung von holoOCT-Funktionen für neurologische Erkrankungen mit Netzhautbeteiligung durchgeführt. Die Laufzeit des Projekts erstreckt sich vom 01.02.2021 bis zum 30.04.2024. Diese Darstellung gibt einen detaillierten Überblick über die im Rahmen des Vorhabens durchgeführten Arbeiten, insbesondere im Hinblick auf die Änderungen der Arbeitspakete, die Notwendigkeit zur Anpassung der Projektziele und die Verwendung der Zuwendung.

2. Durchführung der Arbeiten

2.1 Ursprüngliche Vorhabenbeschreibung

Zu Beginn des Projekts wurden verschiedene Arbeitspakete (APs) definiert, die darauf abzielten, innovative Ansätze zur Bildanalyse und zur Implementierung von Maschinenlernverfahren zu entwickeln. Die ursprünglich geplanten APs umfassten:

- **AP1.4:** Probandenmessungen mit FF-SS-OCT, 250kHz SD-OCT und klinischem OCT.
- **AP1.6:** Erstellen und Klassifizieren eines Testdatensatzes aus vorhandenen, krankheitsspezifischen Daten; algorithmische Simulation von Bewegungsartefakten.
- **AP6.1:** Erstellen eines Testkonzepts zur Durchführung an gesunden Probanden und Patienten.

2.2 Änderungen und Herausforderungen

Während der Projektlaufzeit traten signifikante Herausforderungen auf, insbesondere in Bezug auf die Durchführung der klinischen Studien. Mit dem Inkrafttreten des Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetzes (MPDG) war es nicht mehr möglich, klinische Studien mit nicht MPG-zertifizierten Geräten bei der Charité-Ethikkommission zu beantragen. Dies führte dazu, dass die Genehmigung für klinische Studien aufwendiger wurde, was im Rahmen des Projekts nicht mit den verfügbaren Ressourcen realisiert werden

konnte. Infolgedessen mussten die Aktivitäten für das Projekt am ECRC vorübergehend zurückgestellt werden.

Um den Herausforderungen zu begegnen, wurde beschlossen, einen Teil der Arbeitspakete des ausgeschiedenen Partners Nocturne zu übernehmen. Diese Anpassung umfasste insbesondere:

- **AP4.7:** Entwicklung eines Convolutional Neural Networks (CNN) für die Merkmalerkennung.
- **AP6.6:** Extrahierung von Biomarkern und Validierung.

Diese Umstrukturierungen wurden in enger Abstimmung mit dem Projektträger VDI und den beteiligten Partnern durchgeführt, um die Projektziele weiterhin zu erreichen.

3. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse

Im Verlauf des Projekts wurden folgende wesentliche Ergebnisse erzielt:

- **AP1.4:** Trotz der Herausforderungen konnten Probandenmessungen erfolgreich mit bestehenden klinischen OCT-Geräten durchgeführt werden. Dies umfasste eine Studie zur Test-Retest-Reliabilität an 16 Proband*innen sowie eine weitere Studie zur Untersuchung von Rauschen.
- **AP1.6:** Ein retrospektiver Datensatz aus Cirrus-OCT-Aufnahmen wurde erstellt und an den Partner Nocturne übergeben. Hierbei wurde ein neuer Kriterienkatalog für die OCT-Scanqualität entwickelt, der auch für HoloOCT geeignet ist.
- **AP4.7 und AP6.6:** Im Rahmen dieser Arbeitspakete wurde ein Deep-Learning-basiertes Segmentierungsmodell entwickelt, das die Ganglienzellschicht und die innere plexiforme Schicht segmentiert. Hierbei konnten wir eine hohe Genauigkeit (Accuracy = 0.9984) und einen Dice Similarity Coefficient (DSC = 0.9601) erreichen.

Diese Ergebnisse belegen die erfolgreiche Umsetzung der Projektziele trotz der erforderlichen Anpassungen der Arbeitsplanung.

4. Schlussfolgerung

Die durchgeführten Arbeiten und die erzielten Ergebnisse zeigen, dass das Projektteam flexibel auf die Herausforderungen reagieren konnte und dabei die gesteckten Ziele erfolgreich verfolgt hat. Die Übernahme der Arbeitspakete von Nocturne hat es ermöglicht, die Forschung in der Bildanalytik voranzutreiben und gleichzeitig die Qualität der Ergebnisse sicherzustellen. Die entwickelten Algorithmen stehen dem Konsortium zur Verfügung und können als Basis für zukünftige Projekte dienen.

Abschlussbericht

zum Teilvorhaben Anwendungsbezogene Bildanalytik und Erforschung von HoloOCT Funktionen für neurologische Erkrankungen mit Netzhautbeteiligung

im Verbundprojekt Computer gestützte Holographische OCT (HoloOCT)

Zuwendungsempfänger: Charité - Universitätsmedizin Berlin

Förderkennzeichen des Teilvorhabens: 13N15434

Laufzeit des Vorhabens: 01.02.2021 - 30.04.2024

Teil II: Eingehende Darstellung

1. Ursprüngliche Vorhabenbeschreibung und Zielsetzung

In diesem Teilvorhaben sollte die Krankheitsspezifität der holographischen optischen Kohärenztomographie (OCT) untersucht werden, um die Sensitivität und diagnostische Aussagekraft bestehender bildgebender Verfahren in der Neurologie und bei retinalen Augenerkrankungen zu verbessern. Es war geplant, durch die Definition medizinischer Anforderungen und die Erprobung der entwickelten Demonstratoren den Anwendungsbezug der holographischen OCT-Technologie sicherzustellen, um einen medizinischen Mehrwert zu schaffen. Das Projekt sollte in drei Phasen durchgeführt werden, beginnend mit der Nutzung vorhandener Altdaten zur Generierung eines relevanten Datensatzes für Deep Learning, gefolgt von der Erstellung echter Trainingsdaten an einem 500kHz-System und schließlich der Generierung von Daten mit einem 1MHz-Demonstrator bei Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen.

Zusammenfassung der ursprünglich geplanten Arbeitspakete

AP1.4: Probandenmessung mit FF-SS-OCT, 250kHz SD-OCT und klinischem OCT

- **Ziele:** Generierung erster Echtdaten zur Erfassung wesentlicher Parameter des Zielsystems.
- **Arbeitsschritte:** Auswahl der Geräte, Einreichen des Ethikantrags, Aufbau der Geräte, Messungen an 20 gesunden Probanden.

AP1.6: Erstellen und Klassifizieren eines Testdatensatzes

- **Ziele:** Sichtung und Katalogisierung bestehender Daten, Erstellung eines hybriden Datensatzes aus realen und synthetischen Daten.
- **Arbeitsschritte:** Sichtung der ECRC-Daten, Erstellung eines gemeinsamen Datenformats, algorithmische Simulation von Bewegungsartefakten.

AP6.1: Erstellen eines Testkonzepts

- **Ziele:** Definition medizinischer Nutzungskonzepte und rechtlicher Voraussetzungen für die Durchführung an Probanden und Patienten.
- **Arbeitsschritte:** Erstellung von Übersichten zu mikrostrukturellen Veränderungen, Definition von Messparametern, Abstimmung mit Projektpartnern.

AP6.3: Test des >500 kHz Demonstrators

- **Ziele:** Erforschung der Parameter des 500 kHz Demonstrators durch Pilotstudie.
- **Arbeitsschritte:** Durchführung von Feasibility-Tests, Rekrutierung geeigneter Probanden, Messungen und Datenaufbereitung.

AP6.5: Test des >1 MHz Demonstrators

- **Ziele:** Erforschung der Parameter des 1 MHz Demonstrators, Generierung krankheitsbezogener Daten.
- **Arbeitsschritte:** Durchführung von Feasibility-Tests, Rekrutierung von Patienten, Messungen und Datenaufbereitung.

2. Änderungen während der Projektlaufzeit

2.1 Herausforderungen bei der Durchführung klinischer Studien

Während der Projektlaufzeit traten signifikante Herausforderungen auf, insbesondere in Bezug auf die Durchführung klinischer Studien. Mit dem Inkrafttreten des Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetzes (MPDG) war es nicht mehr möglich, klinische Studien mit nicht MPG-zertifizierten Geräten bei der Charité-Ethikkommission zu beantragen. Dies führte dazu, dass die Genehmigung für klinische Studien aufwendiger wurde, was im Rahmen des Projekts nicht mit den verfügbaren Ressourcen realisiert werden konnte.
Die Anforderungen an die Studienanträge erhöhten sich erheblich. Klinische Prüfungen mit nicht zertifizierten Geräten wurden in die Kategorie „Sonstige klinische Prüfung“ eingeordnet, die ähnlichen Anforderungen wie eine zulassungsrelevante Studie mit sich brachte. Diese Veränderungen führten dazu, dass die Genehmigungen für die Messungen mit dem FF-SS-OCT und dem 250kHz SD-OCT eingeholt werden konnten und die Planung der klinischen Studie mit dem MHz-Prototypen an der Charité eingestellt wurde.

2.2 Ausscheiden des Partners Nocturne

Mit dem Ausscheiden der Nocturne GmbH aus dem Verbundprojekt wurden mehrere Arbeitspakete im Bereich der KI-basierten Bildanalyse vom ECRC übernommen werden. Die Gründung der Nachwuchsarbeitsgruppe „Interdisziplinäre Retinaforschung“ im Rahmen der Juniorprofessur von Hanna Zimmermann hat es der Gruppe ermöglicht, ihren Fokus über die klinische Forschung zu neurologischen Erkrankungen hinaus auf die Entwicklung von Deep-Learning-basierten Analysemethoden für retinale OCT und OCT-Angio zu erweitern. Somit waren die idealen Voraussetzungen für die Bearbeitung der Arbeitspakete von Nocturne gegeben. Um das Gesamtziel des Projekts zu erreichen, wurden in enger Absprache mit der Nocturne GmbH und dem Konsortium wesentliche Arbeitspakete identifiziert, die im Rahmen der Ressourcen des ECRC durchgeführt werden können und von entscheidender Bedeutung sind. Hierzu zählen insbesondere die Fertigstellung von AP 4.7 und AP 6.6.

- **AP4.7:** Entwicklung eines Convolutional Neural Networks (CNN) für die Merkmalerkennung.
- **AP6.6:** Extrahierung von Biomarkern und Validierung.

Die Übernahme dieser APs wurde in enger Abstimmung mit dem Projektträger VDI und den beteiligten Partnern durchgeführt. Durch diese Anpassungen konnte das Projektteam flexibel auf die sich verändernden Rahmenbedingungen reagieren und die Projektziele weiterhin verfolgen.

3. Durchführung der Arbeiten

AP1.4: Probandenmessungen mit FF-SS-OCT, 250kHz SD-OCT und klinischem OCT

Geplanter Zeitraum: M4-6 (Q2)

Die Probandenmessungen wurden mit verschiedenen klinischen OCT-Geräten durchgeführt. Ursprünglich war vorgesehen, auch die Geräte FF-SS-OCT und 250kHz SD-OCT in die Messungen einzubeziehen. Allerdings musste auf diese Messungen verzichtet werden, da die Stellung des Ethikantrags für die nicht-zertifizierten Geräte den Rahmen dieses Arbeitspakets überschritten hätte. Zum Zeitpunkt der Antragstellung für das HoloOCT-Projekt konnten Studien mit Geräten ohne Medizingeräte-Zertifizierung noch bei der Ethikkommission der Charité beantragt werden. Mit Inkrafttreten des neuen Medizinprodukterecht-Durchführungsgesetzes (MPDG) wurde jedoch klargestellt, dass die Ethikkommission nicht mehr für Studien mit nicht als Medizinprodukt zertifizierten Geräten zuständig ist. Nähere Ausführungen hierzu folgen im Abschnitt über AP 6.1.
Infolgedessen wurden die Probandenmessungen ausschließlich mit verschiedenen klinischen OCT-Systemen durchgeführt. Um die fehlenden Aufnahmen der neueren Geräte zu kompensieren, wurden neben dem Spectralis OCT2 von Heidelberg Engineering auch die Geräte Cirrus (Carl Zeiss Meditec) und Topcon OCT (Topcon, Japan) hinzugezogen, da bei diesen die Augenverfolgung deaktiviert werden kann. Dadurch erhoffen wir uns, Daten zu generieren, die näher an den Aufnahmen des zukünftigen Systems liegen (siehe dazu auch die Erläuterungen zu AP1.6).
Für die Tests wurden von 16 Probandinnen jeweils zwei wiederholte Messungen der Makula und des Sehnervenkopfes an den drei genannten Geräten durchgeführt, um die Test-Retest-Variabilität zu untersuchen. Zur systematischen Analyse des Rauschens wurden 15 Probandinnen an dem Gerät Heidelberg Engineering Spectralis untersucht, wobei in mindestens 15 wiederholten Messungen eine gezielte Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses simuliert wurde. Insgesamt erhoben wir 478 Volumenscans der Makula (20º x 20º, 25 B-Scans, 1024 A-Scans pro B-Scan, 496 Pixel pro A-Scan). Die Reduzierung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde zunächst durch eine Reduktion der Bildmittlung (Average real time) in Stufen von 50, 20, 10, 7,4 und 2 erreicht, gefolgt von einer weiteren Verschlechterung durch Anpassung des Fokus.
Die beiden Datensätze wurden verwendet, um Deep-Learning-basierte Verfahren zur Artefaktkorrektur und Segmentierung zu entwickeln und zu validieren.

AP1.6: Erstellung und Klassifizierung eines Testdatensatzes aus vorhandenen, krankheitsspezifischen Daten; algorithmische Simulation von Bewegungsartefakten
Geplanter Zeitraum: M1-9 (Q1-Q3)

Bei der Bearbeitung dieses Arbeitspakets stellte sich zunächst heraus, dass die typischen Bewegungsartefakte, die bei HoloOCT zu erwarten sind, im hauptsächlich verwendeten Spectralis OCT des Partners Heidelberg Engineering kaum auftreten, da das integrierte Eye-Tracking-System diese Artefakte verhindert. Daher konzentrierten wir uns auf Datensätze, die mit dem Cirrus OCT von Carl Zeiss Meditec erfasst wurden. In einer frühen Softwareversion dieses Geräts war keine Augenverfolgung implementiert, was die Aufnahmen aus diesen Versionen besonders geeignet für die Untersuchung und Simulation von Bewegungsartefakten macht. Beispiele für typische Bewegungsartefakte wie Sakkaden und Drifts sind in Abbildung 1 dargestellt.

Die verwendeten Datensätze, die an den Partner Nocturne übermittelt wurden, sind in Tabelle 1 nach Diagnosen aufgeschlüsselt.

Tabelle 1: Übersicht der vorhandenen Datensätze mit Cirrus-OCT verschiedener Patientinnen-Kohorten*

Diagnose	N (Sessions)
NMOSD	563
Parkinson	68
ALS	76
MS	93
Pädiatrische MS	273
Kontrollen	88

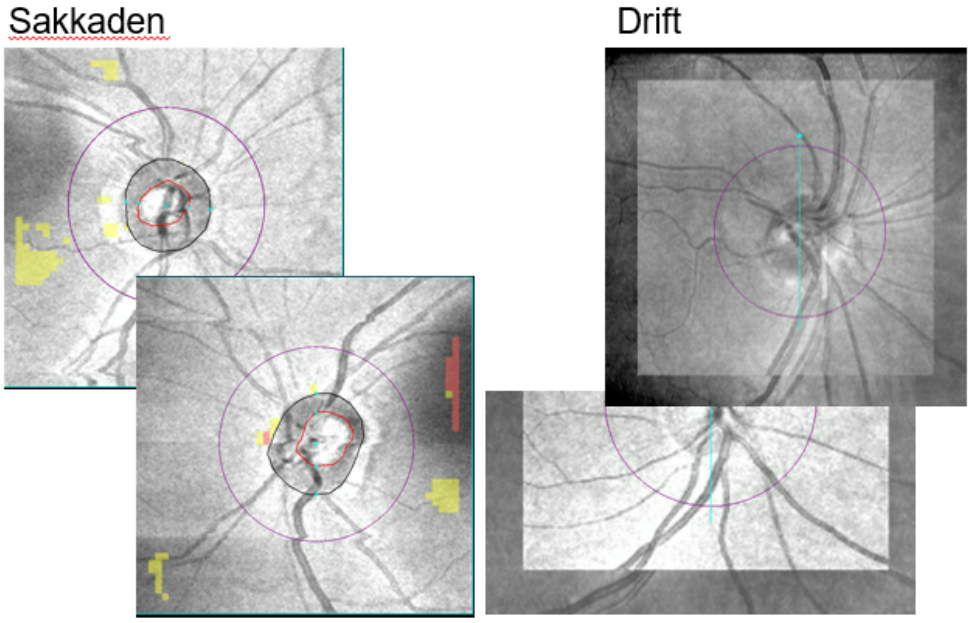

Abbildung 1: Beispiele für Sakkaden (links, „Zacken“ in den Blutgefäßen) und Drift (rechts, Blutgefäße sind im OCT-en face Bild im Vergleich zum SLO Bild verschoben.

Wir führten eine standardisierte Qualitätskontrolle der Scans durch, indem wir die OSCAR-IB-Kriterien heranzogen, die seit 2012 in der Qualitätskontrolle von OCT-Ringscans um den Sehnervenkopf bei neurologischen Erkrankungen Anwendung finden:

- O: Obvious
- S: Signal
- C: Centration
- A: Algorithm (Segmentierung)
- R: Retinale Pathologie
- I: Illumination
- B: Beam Placement

Für die Klassifizierung der Artefakte in diesem Projekt verwendeten wir eine von uns modifizierte Version der OSCAR-IB-Kriterien, die auch Volumenaufnahmen berücksichtigt. Die Dokumentation erfolgte über ein speziell dafür entwickeltes elektronisches

Datenerhebungsformular auf der Plattform REDCap (Abbildung 2). Eine Übersicht aller identifizierten Artefakte ist in Abbildung 2 dargestellt.

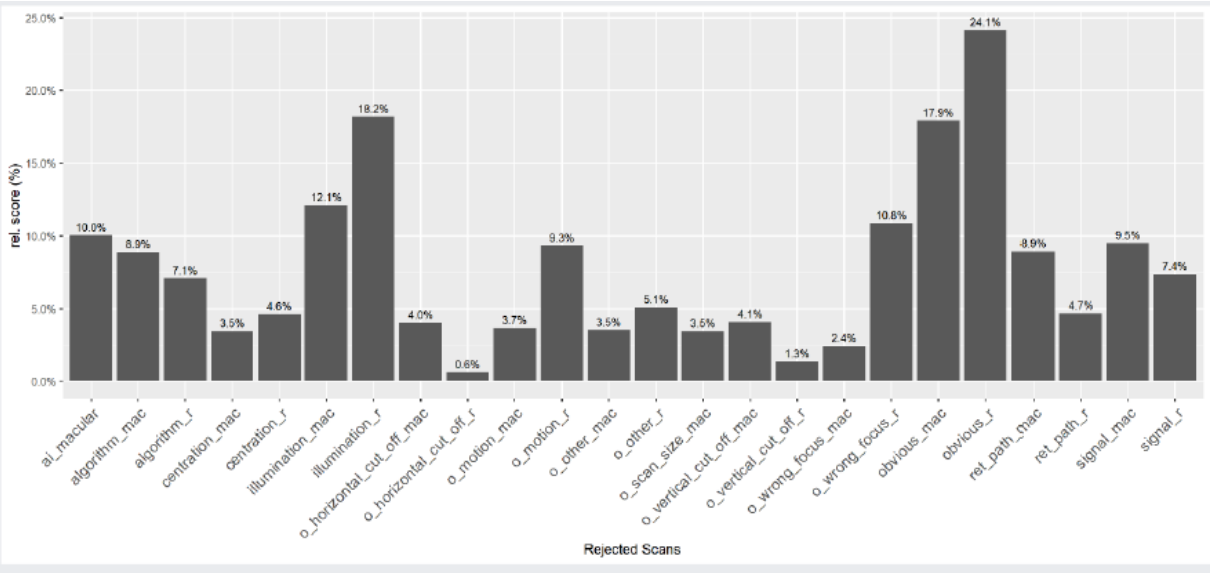

Abbildung 2: Ergebnis der systematischen Qualitätskontrolle der retrospektiven Daten.

Zudem haben wir die Scanqualität der OCT-Angio-Aufnahmen aus mehreren Studien stichprobenartig ausgewertet, da diese aufgrund der hohen Scanfrequenz pro Fläche ein ähnliches Qualitätsmanagement benötigen wie Hochfrequenz-OCT. Während dieser Qualitätsanalysen fiel auf, dass die derzeit geltenden Qualitätskriterien für OCT-Angiographie und damit auch für HoloOCT ungeeignet sind, da sie insbesondere Bewegungsartefakte nur unzureichend abbilden. Daher haben wir einen neuen Kriterienkatalog entwickelt, der in Zukunft zur Anwendung kommen wird. Die wichtige Kategorie der Bewegungsartefakte wird dabei detaillierter erfasst. Das zuvor vage formulierte Kriterium O „Obvious“ wurde präzisiert, während die Kriterien I „Illumination“ und B „Beam Placement“ in das Kriterium S „Signal“ integriert wurden. Die neuen Kriterien werden als MOSCAR-Kriterien zusammengefasst (Abbildung 3).

Criteria M (Motion)	
Violation M (Motion) - Criteria ONH OD	◯ Ja ◯ Nein (Verdopplung, Banding, Quliting, Blinking, horizontaler Cut-off)
Type of motion artifact	☐ Doubling, distortion, interruption ☐ Blinking ☐ Horizontal Cut-off ☐ Banding ☐ Quilting
In which sectors do the motion artifacts occure?	☐ Superior ☐ Temporal ☐ Inferior ☐ Nasal (Mehrfachauswahl möglich)

Criteria O (Obvious)	
Violation O (Obvious) - Criteria ONH OD	◯ Ja ◯ Nein (Falscher Scanbereich, vertikaler Cut-off)
Type of obvious artifact?	☐ Wrong Scanarea ☐ Vertical Cut-off (Mehrfachnennung möglich)
Vertical cut-off inside the grid?	◯ Ja ◯ Nein

Criteria S (Signal)	
Violation S (Signal) - Criteria ONH OD	◯ Ja ◯ Nein
Type of signal problem	☐ Signal strength ☐ Focus ☐ Shadow ☐ Tilt ☐ Illumination (Signal strength Cirrus > 7)
Is the scan despite focus problems accepted?	◯ Ja ◯ Nein

Criteria C (Centration)	
Violation C (Centration) - Criteria ONH OD	◯ Yes ◯ Yes, but correctable or for some sectors values are displayed. ◯ No.
Which sectors have to be excluded?	☐ Superior ☐ Temporal ☐ Inferior ☐ Nasal

Criteria A (Algorithm)	
Violation A (Algorithm) - Criteria ONH OD	◯ Yes ◯ Yes, but correctable. ◯ No.

Criteria R (Retinal Pathology)	
Violation R ("Retinal Pathology") Criteria ONH OD	◯ Yes. ◯ Yes, but acceptable ◯ No. (Bei Pathologien, die eine quantitative Auswertung einschränken.)

Abbildung 3: Optimierte Qualitätskriterien für OCT-Angio und HoloOCT

AP6.1: Erstellung eines Testkonzeptes und Schaffung der formalen Voraussetzungen zur Durchführung an gesunden Probanden und Patienten
Geplanter Zeitraum: M10-18
Im Rahmen von AP6.1 wurde zunächst eine umfassende Literaturrecherche zu den möglichen Anwendungsfällen der holographischen optischen Kohärenztomographie (HoloOCT) durchgeführt. Ziel war es, ein fundiertes Testkonzept zu entwickeln, das die Anforderungen an die Untersuchung gesunder Probanden und Patienten erfüllt.

Anwendungsfälle

Präklinischer Ganglienzellschaden

- Die Multiple Sklerose ist durch entzündliche Herde im zentralen Nervensystem, einschließlich der Sehnerven, gekennzeichnet, was häufig zu plötzlichem Sehverlust führt. Die Entzündung der Sehnerven führt zu einer Schwellung der Nervenfaserschicht der Netzhaut und kann im Verlauf zu einer Degeneration der retinalen Ganglienzellen führen.
- Studien an Rattenmodellen zeigten, dass die Degeneration der Ganglienzellen und Nervenfasern bereits vor dem Sehverlust auftritt. Diese Veränderungen konnten jedoch nur durch Mikroskopie des extrahierten Rattenauges nachgewiesen werden.
- HoloOCT könnte in der Lage sein, funktionelle Einschränkungen frühzeitig zu erkennen und somit eine frühe Diagnose und Behandlung zu ermöglichen.

Gliazelldysfunktion

- Die Müllerzellen der Retina exprimieren Aquaporin-4 (AQP4), ein Protein, das für den Wassertransport verantwortlich ist. Bei Neuromyelitis optica Spektrumserkrankungen entwickeln sich Antikörper gegen AQP4, die zu zentralen Entzündungen führen.
- Klinische Untersuchungen zeigten funktionelle Veränderungen in der Netzhaut von Patient*innen mit Alzheimer und NMOSD, die auf eine Beeinträchtigung des retinalen AQP4 hinweisen.
- HoloOCT könnte diese funktionellen Veränderungen präziser quantifizieren als herkömmliche Methoden.

Parkinson

- Bei der Parkinson-Erkrankung kommt es zum Absterben der dopaminproduzierenden Neuronen. Eine fehlerhafte Faltung des Alpha-Synuclein-Proteins wird als mögliche Ursache angesehen.
- Alpha-Synuclein-Ablagerungen wurden auch in der Netzhaut nachgewiesen, was auf mögliche Veränderungen im visuellen System hinweist.
- HoloOCT könnte diese Veränderungen durch die Erfassung von Intensitätsunterschieden sichtbar machen, auch wenn sie sich nicht in einer Dickenänderung der retinalen Schichten niederschlagen.

Regulatorische Anforderungen

Nach ausführlicher Beratung durch das Clinical Trial Office und die Neuroscience Clinical Research Unit der Charité stellte sich heraus, dass die geplante Studie in die Kategorie „Sonstige Klinische Prüfung“ gemäß Artikel 82 der europäischen Verordnung für Medizinprodukte (MDR) fiel. Eine solche Studie musste über die Ethikkommission des Landes beantragt werden, was in Berlin das Landesamt für Gesundheit und Soziales betraf, und zusätzlich beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angezeigt werden. Die Anforderungen an die Qualifikation der Durchführenden, die Dokumentation der Gerätesicherheit sowie der zeitliche und finanzielle Aufwand für diese Prüfung übertrafen die frühere Beantragung bei der Ethikkommission der Charité erheblich.Nach Beantragung durften zudem keine Änderungen am Gerät vorgenommen werden, bis die Studie durchgeführt wurde. Die finale Dokumentation lag nur für das 250kHz SD-OCT vor. Infolgedessen konnte Teilprojekt 6.1 nicht vollständig abgeschlossen werden.

AP4.7: Entwicklung eines Convolutional Neural Networks (CNN) für die Merkmalerkennung.

Dieses AP wurde vom Projektpartner Nocturne vor deren Ausscheiden zu 50% abgeschlossen.
In einem zweistufigen Ansatz werden Artefakte erkannt und die Blutgefäße innerhalb der Volumina der OCT-Scans segmentiert. Hierfür wurden zwei Convolutional Neural Networks (CNNs) für dieses Arbeitspaket etabliert (siehe auch Abschlussbericht Nocturne).
Diese Verfahren wurden in einer intensiven Zusammenarbeit von Nocturne an uns übergeben und von uns nochmal sorgfältig geprüft und dokumentiert. Die beschriebenen Convolutional Neural Networks (wurden auf Basis paralleler B-Scans programmiert und trainiert. Der Demonstrator arbeitete jedoch zunächst nur mit kreisförmigen Aufnahmen. Wenn in Zukunft Volumenscans auf parallelen B-Scans eingerichtet werden, sind die entwickelten Verfahren bereits einsatzbereit.

Wir haben die Verfahren um ein weiteres Netzwerk ergänzt, welches die Anwendung aktueller OCT-Analysemethoden auf Holo-OCT-Bilder verbessern soll. Dafür ist es notwendig, jede Methode gezielt für diese hochfrequenten Bilder anzupassen. Dieser Prozess ist zeit- und ressourcenintensiv. Eine weitere Herausforderung besteht darin, Bilder, die mit höheren Frequenzen aufgenommen wurden, in ein bestehendes Format zu konvertieren. Ein erster Schritt dafür stellt die Entrauschung von OCT-Bildern dar. Dafür wurde eine Image-to-image translation verwendet, welche aus Paaren von verrauschten und rauschfreien Bildern lernt, Rauschen zu entfernen (Abbildung 4).

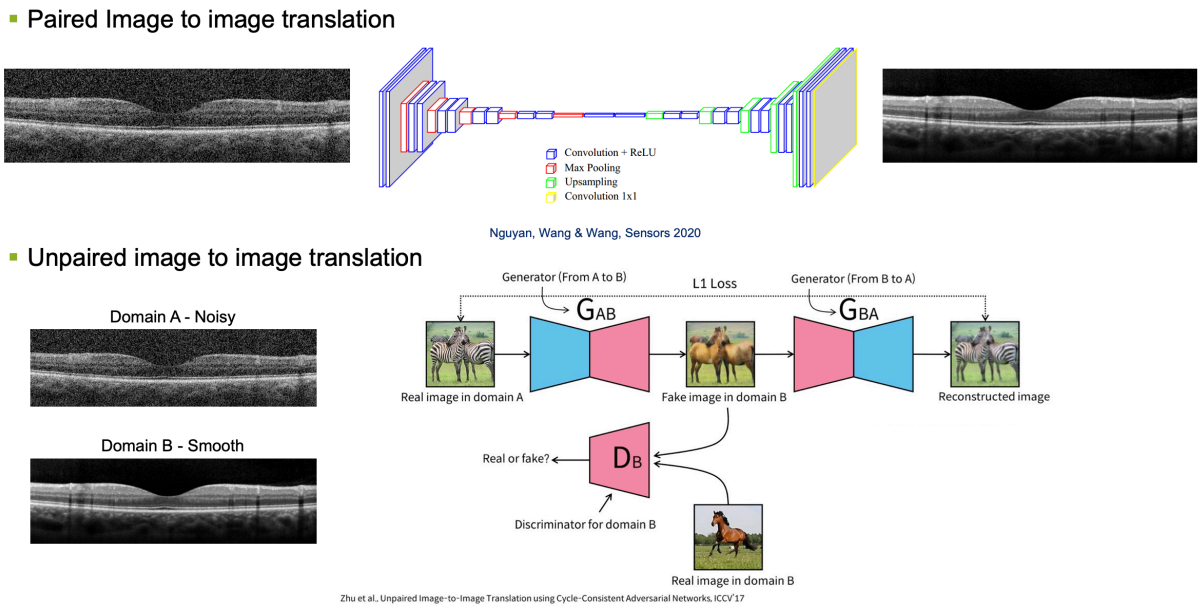

Abbildung 4: Entrauschung mittels Image-to-Image Translation

AP6.6: Extrahierung von Biomarkern und Validierung.
Gemeinsam mit dem Konsortium wurde entschieden, den Schwerpunkt in diesem Arbeitspaket auf die separate Segmentierung der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) zu legen. Diese Segmentierung ist besonders relevant, da der Projektpartner BMO bei der HoloOCT vor allem in der IPL, in der sich u.a. die Synapsen der Ganglienzellen und Bipolarzellen befinden, starke Signale erkennen konnte.
Eine gemeinsam mit dem ausgeschiedenem Partner Nocturne entwickelte Segmentierung lieferte die Grundlage, die Segmentierung der kombinierten GCL-IPL Schicht. Zur Durchführung entwickelten wir eine Deep-Learning-basierte Segmentierung. Zunächst

durchsuchten wir das gesamte Spectralis OCT-Datenset des ECRC, um geeignete Volumina für ein Trainingsset mit klar abgegrenzten GCL- und IPL-Schichten zu identifizieren. Insgesamt wurden etwa 2000 makuläre Volumina ausgewählt. Von diesen wurden 159 Volumina (7.737 B-Scans) von 97 Probanden ausgewählt und auf eine Größe von 6 x 6 mm² zugeschnitten. Die GCL-IPL-Grenze wurde durch die Software HEYEX segmentiert, und um die Qualität der Segmentierung sicherzustellen, führten fünf Expert*innen die Segmentierung der GCL-IPL-Grenze in drei Runden durch. Für das Training verwendeten wir 111 Volumina (5.407 B-Scans von 7 Probandinnen), während 24 Volumina (1.171 B-Scans von 15 Probandinnen) für die Validierung und weitere 24 Volumina (1.159 B-Scans von 15 Probandinnen) für die Tests genutzt wurden.
Die ausgewählten Scans wurden im Vorverarbeitungsprozess B-scanweise auf 484 x 484 Pixel umgewandelt, die kombinierte GCL-IPL-Schicht isoliert und vertikal zentriert (siehe Abbildung 5). Diese vorverarbeiteten Dateien wurden anschließend in ein U-Net eingespeist, um die IPL zu segmentieren. Das Netzwerk erreichte dabei eine Genauigkeit von 0,9984 und einen Dice Similarity Coefficient von 0,9601.

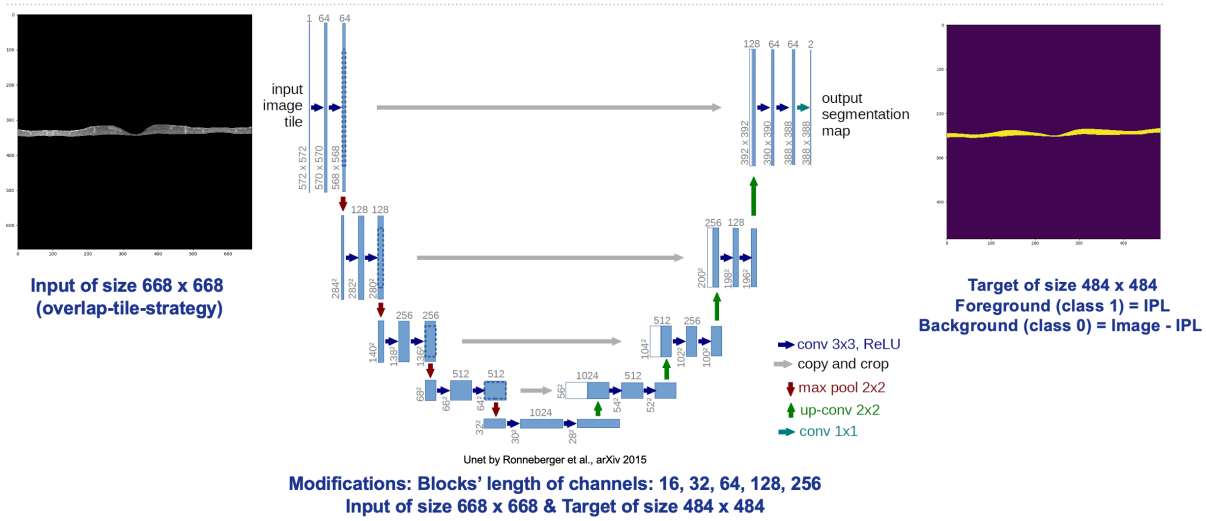

Abbildung 5: Aufbau des U-Net für die IPL-Segmentierung

Im Postprocessing entfernten wir kleine, falsch klassifizierte Objekte, berechneten die GCL-IPL-Grenze, füllten Lücken auf, formatieren die Bilder zurück in die Originaldaten und integrierten eine Glättung (Abbildung 6).

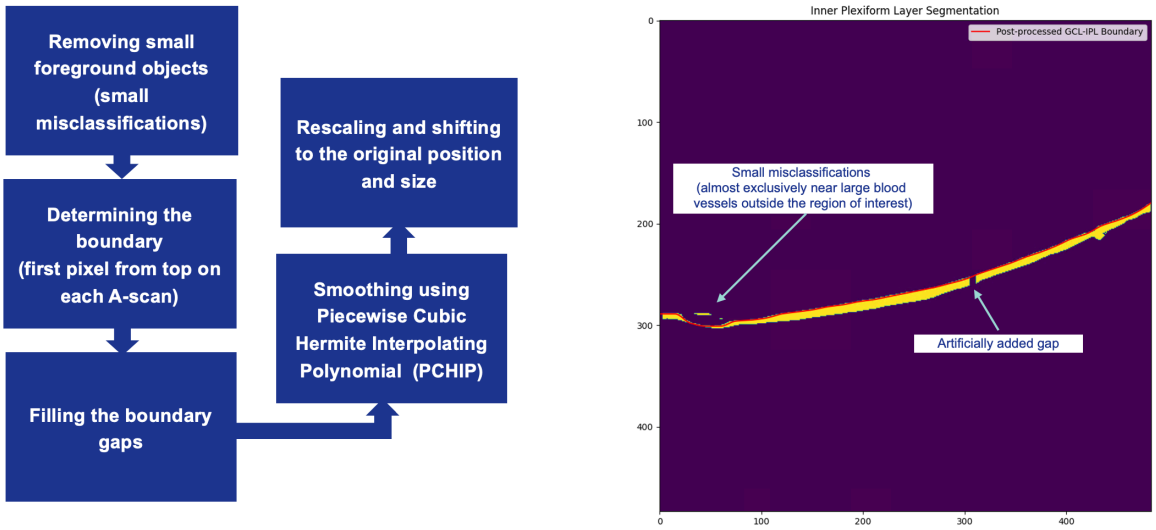

Abbildung 6: Postprocessing der GCL-IPL Segmentierung

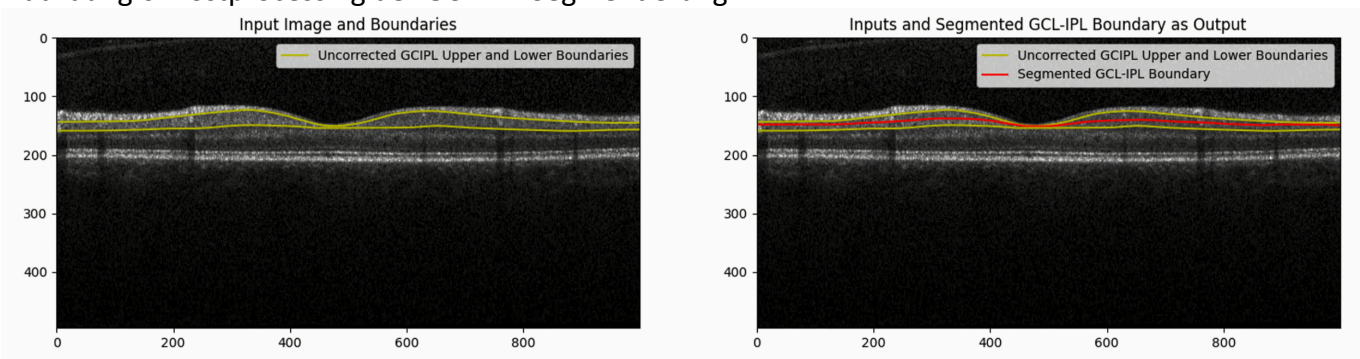

Abbildung 6: Ergebnis der GCL-IPL Segmentierung

5. Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Im Rahmen des Projekts wurden die finanziellen Mittel hauptsächlich für die Einstellung und Vergütung von wissenschaftlichen Mitarbeitern im Bereich Bildverarbeitung und Künstliche Intelligenz (KI) eingesetzt. Diese Mitarbeiter waren entscheidend für die Entwicklung und Implementierung der Deep-Learning-Algorithmen zur Analyse von OCT-Daten.

6. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten

Die durchgeführten Projektarbeiten waren sowohl notwendig als auch angemessen, um die definierten Forschungsziele zu erreichen. Insbesondere die Entwicklung und Validierung der Deep-Learning-Algorithmen zur Analyse von OCT-Daten ist entscheidend für die Verbesserung der diagnostischen Verfahren in der Neurologie. Die Anpassung der Arbeitspakete an die sich verändernden Rahmenbedingungen, einschließlich der Übernahme von Aufgaben nach dem Ausscheiden der Nocturne GmbH, hat gezeigt, dass das Projektteam flexibel und ressourcenschonend arbeiten kann, um die Zielvorgaben zu erfüllen.

7. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse

Der voraussichtliche Nutzen der Projektergebnisse ist erheblich. Die entwickelten Deep-Learning-Algorithmen zur Artefaktkorrektur und Segmentierung der OCT-Daten versprechen eine verbesserte diagnostische Genauigkeit und könnten in der klinischen Praxis eingesetzt werden, um frühzeitig neurologische Erkrankungen zu erkennen. Für die nahe Zukunft sind konkrete Planungen zur Integration der HoloOCT-Technologie in klinische Studien in

Zusammenarbeit mit dem Konsortialpartner MLL vorgesehen. Der fortgeschriebene Verwertungsplan sieht vor, dass die Ergebnisse auch in weiteren Forschungsprojekten und in der Zusammenarbeit mit der Industrie Anwendung finden.

8. Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen
Soweit uns bekannt ist, hat bisher keine andere Gruppe holographische OCT bei neurologischen und retinalen Erkrankungen angewandt.
Es gibt zwar andere Gruppen, die KI-basierte Segmentierungsverfahren entwickelt haben, jedoch schätzen wir, dass keine so robusten Verfahren existieren, die auch die GCL-IPL-Segmentierung umfassen. Zudem lassen sich diese Verfahren nicht so einfach auf neue OCT-Technologien wie HoloOCT übertragen.

Erfolgte Veröffentlichungen der Ergebnisse

Yadav SK, Kafieh R, Zimmermann HG, Kauer-Bonin J, Nouri-Mahdavi K, Mohammadzadeh V, u. a. Intraretinal Layer Segmentation Using Cascaded Compressed U-Nets. J Imaging. Mai 2022;8(5):139.

Salih et al., Quality Management of Retinal Optical Coherence Tomography-Angiography, Poster auf dem Vascular Medicine and Atherosclerosis Congress - 22-24.02.2024

Geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse
Motamedi et al., Separate segmentation of retinal ganglion cell layer and inner plexiform layer, in preparation

Salih et al., Quality issues in Retinal Optical Coherence Tomography-Angiography, in preparation

8. Schlussfolgerung und Ausblick
Die durchgeführten Arbeiten und die erzielten Ergebnisse zeigen, dass das Projektteam flexibel auf die Herausforderungen reagieren. Die erfolgreiche Übernahme der Arbeitspakete von Nocturne tragen zum Erreichen des Gesamtprojektziels bei.
Leider war es aus internen administrativen Gründen nicht möglich, unser Teilprojekt bis zum verlängerten Gesamtprojektende zu verlängern. Daher konnten innerhalb des Förderzeitraums nicht alle entwickelten Verfahren in Bildern des Demonstrators angewandt werden. Im Nachgang an den Förderzeitraum haben wir jedoch intensiv mit dem Konsortium, insb. dem BMO weiter zusammengearbeitet, um insb. die IPL-Segmentierung für HoloOCT anzupassen. Auch in der Zukunft stehen wir auf Basis des Kooperationsvertrages für weitere Analyse und Weiterentwicklung der Verfahren für die Konsortialpartner zur Verfügung