

Ultraszerokokątna optyczna koherentna tomografia (OCT) oraz angio-OCT z wykorzystaniem dodatkowej soczewki

Bartosz L. Sikorski ^{1,2} 

¹ Katedra Chorób Oczu Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, 85-094 Bydgoszcz, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9; sikorski@doctors.org.uk

² Międzynarodowe Centrum Badań Oka (ICTER), Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk, 01-224 Warszawa, ul. Kasprzaka 44/52

Abstrakt

Cel: Celem niniejszego badania jest ocena użyteczności klinicznej prototypowej soczewki do ultraszerokokątnej (UWF) optycznej koherentnej tomografii (OCT) w jednym ujęciu, opracowanej w celu obrazowania dużych obszarów siatkówki. **Materiały i metody:** Badanie obejmowało pomiary OCT i angio-OCT wykonane za pomocą urządzenia REVO FC 130 (Optopol Technology, Polska) wyposażonego w dodatkową soczewkę szerokokokątną w serii przypadków 215 pacjentów z patologiami siatkówki oraz 39 zdrowych osób. Soczewka zapewniała obrazowanie o szerokości 22 mm (pole widzenia 110 stopni), wysokość okna skanowania wynosiła od 2,8 do 6 mm. **Rezultaty:** Jakość obrazów peryferyjnych OCT UWF i angio-OCT uzyskanych za pomocą urządzenia REVO FC 130 z dodatkową soczewką jest bardzo dobra i wystarczająca do diagnozowania, prowadzenia obserwacji pacjenta oraz planowania leczenia. Obrazowanie umożliwia dokładne śledzenie zarówno granic stref bez perfuzji, jak i lokalizacji oraz zasięgu proliferacji naczyń. Możliwa jest również dokładna ocena interfejsu szkliskowo-siatkówkowego na dużym obszarze. Jakość obrazowania plamki za pomocą angiografii OCT UWF jest także dobra. Średnia różnica w pomiarze grubości między skanem UWF a standardowym skanem siatkówki 3D o szerokości 10 mm u osób zdrowych dla sektora centralnego ETDRS wyniosła $-1,37 \pm 2,96 \mu\text{m}$ (95% przedział zgodności (LoA) na wykresach Bland–Altmana obejmował wartości od $-6,82$ do $2,43$); dla sektora dolnego wewnętrznego rozpiętość wynosiła $-2,81 \pm 1,09 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-4,94$ do $-0,68$); dla sektora dolnego zewnętrznego: $-1,31 \pm 2,58 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-6,38$ do $3,75$); dla sektora nosowego wewnętrznego: $-1,46 \pm 1,19 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-3,79$ do $0,88$); dla sektora nosowego zewnętrznego: $-0,56 \pm 2,61 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-5,67$ do $4,55$); dla sektora górnego wewnętrznego: $-2,71 \pm 3,16 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-8,91$ do $3,48$); dla sektora zewnętrznego górnego: $-1,82 \pm 1,39 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-4,55$ do $0,91$); dla sektora skroniowego wewnętrznego: $-1,77 \pm 2,24 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-6,16$ do $2,62$); dla sektora skroniowego zewnętrznego: $-3,61 \pm 1,43 \mu\text{m}$ (95% LoA, od $-6,41$ do $-0,81$). **Wnioski:** Przedstawiana metoda obrazowania UWF OCT i UWF Angio-OCT przy użyciu dodatkowej soczewki montowanej na urządzeniu REVO FC 130 zapewnia wysoką jakość skanów w całym polu widzenia wynoszącym 110 stopni. W badaniu wykazano także wysoką zgodność pomiarów grubości sektora ETDRS między skanami UWF a standardowymi skanami siatkówki, co pozwala na wykorzystanie metody UWF w ilościowej analizie grubości plamki. Biorąc pod uwagę jakość obrazu, prostotę oraz niezawodność dodatkowej soczewki, może ona być z powodzeniem stosowana w codziennej ocenie siatkówki metodami OCT UWF i angiografii OCT.

Słowa kluczowe: OCT; angiografia OCT; angio-OCT; szerokokokątne obrazowanie siatkówki; UWF; retinopatia cukrzycowa; zakrzep gałęzi żyły siatkówki; zakrzep żyły środkowej siatkówki; BRVO; CRVO; optyczna koherentna tomografia z angiografią; REVO FC 130; soczewka dodatkowa

1. Wstęp

Pojawienie się i rozwój optycznej koherentnej tomografii (OCT) umożliwiły wizualizację i ocenę mikrostruktury siatkówki oka [1,2]. Ze względu na nieinwazyjność i łatwość wykonania, badanie OCT stopniowo stało się jednym z najczęściej wykonywanych badań w okulistyce. Kolejne generacje urządzeń OCT (w domenie czasowej, spektralnej oraz swept-source) zapewniały zarówno wyższą rozdzielczość obrazowania, jak i szybsze skanowanie [3,4]. Dzięki temu dokładna ocena struktury centralnej części siatkówki, tj. plamki, za pomocą obrazowania OCT stała się złotym standardem w codziennej praktyce klinicznej.

Samo badanie OCT również ewoluowało, a na jego podstawie opracowano angiografię OCT [5,6]. Umożliwiła ona nieinwazyjną wizualizację sieci naczyniowej siatkówki i naczyniówki, dającą wgląd w przepływ krwi w tylnym biegunie oka, który można dziś uzyskiwać rutynowo u prawie wszystkich pacjentów [7,8].

Gdy informacje dotyczące struktury i przepływu krwi w centralnej części siatkówki stały się dostępne w praktyce klinicznej, pojawiło się naturalne zainteresowanie możliwością skanowania większego obszaru dna oka. W związku z tym zaczęto tworzyć mozaiki składające się z kilku oddzielnych obrazów OCT [9,10]. Pociąga to jednak za sobą konieczność wielokrotnego skanowania i mechanicznego przemieszczania głowicy skanującej między pomiarami, przez co badanie trwa długo i nie może być wykonywane rutynowo u każdego pacjenta [11]. Ponadto na obrazie mozaiki z połączenia skanów często widoczne były zniekształcenia i nieciągłości struktur. Rozwiązanie tego problemu przyniosło pojawienie się urządzenia OCT typu Swept-Source, umożliwiającego skanowanie w ultraszerokim polu widzenia (Xephilio OCT-S1, Canon, Tokyo, Japonia) [12,13]. Było ono w stanie uzyskać dane z dużego obszaru siatkówki podczas jednego pomiaru. Rozwinięciem tej koncepcji było wykorzystanie istniejącego urządzenia z dołączaną soczewką szerokokątną (REVO FC 130, Optopol Technology, Polska). Biorąc pod uwagę, że możliwość powszechnego stosowania techniki obrazowania ma kluczowe znaczenie dla jej przyjęcia, ostatnie rozwiązanie wydaje się szczególnie interesujące. Nie wymaga ono bowiem wymiany urządzenia OCT, a jedynie rozszerzenia go o dodatkową soczewkę szerokokątną. Jest to bardziej opłacalna alternatywa, która może skłonić innych producentów urządzeń OCT do wprowadzenia podobnego rozwiązania, a wielu okulistów do rozpoczęcia stosowania obrazowania OCT UWF i angio-OCT w codziennej praktyce.

Celem niniejszego badania jest ocena użyteczności klinicznej prototypowej soczewki OCT UWF do optycznej koherentnej tomografii dużych obszarów siatkówki w jednym ujęciu zaprojektowanej dla urządzenia REVO FC 130.

2. Materiały i metody

Badanie obejmowało pomiary OCT i angio-OCT wykonane u 215 pacjentów z patologiami siatkówki (225 oczu, z czego 129 to oczy prawe; średni wiek $59,3 \pm 15,8$ lat; 126 kobiet). Osiem osób z istotnym zmętnieniem ośrodków oka, które znacznie obniżało jakość obrazowania siatkówki, zostało wykluczonych z badania. Ponadto zbadano 39 zdrowych osób (39 oczu, z czego 20 to oczy prawe; średni wiek $31,1 \pm 5,3$ lat; 20 kobiet) w celu porównania pomiarów grubości siatkówki między skanem UWF a standardowym skanem siatkówki (Retina 3D).

Badania przeprowadzono przy użyciu urządzenia do spektralnej OCT REVO FC 130 (wersja oprogramowania 12.5 beta) wraz z prototypowym adapterem do szerokokątnego obrazowania w pojedynczym pomiarze (który jest ostatecznym produktem komercyjnym) (Rysunek 1), składającym się z dwóch soczewek, które zmieniają przebieg promieni świetlnych względem ich pierwotnej ścieżki. Maksymalna szerokość obrazowania zapewniana przez adapter wynosi 22 mm. Odpowiada to – w zależności od metody obliczeń – polu widzenia wynoszącemu 73 stopnie (wyrażonemu jako konwencjonalny kąt widzenia zdefiniowany przez normę ISO i producentów tradycyjnych funduskamer) lub polu 110 stopni (wyrażonemu jako kąt widzenia zdefiniowany przez producentów niektórych systemów szerokokątnych, takich jak Optos

Marlborough, MA, USA), Retcam (Clarity Medical Systems, Pleasanton, CA, USA), oraz Clarus 500 (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) [14]. Pole widzenia jest takie samo w kierunku poziomym i pionowym. Wysokość okna skanowania wynosi około 2,8 mm w trybie domyślnym i około 6 mm w trybie full-range. Soczewka UWF jest niewielka, montowana na urządzeniu za pomocą szybkiego mocowania bagnetowego oraz intuicyjna w użytkowaniu. Montuje się ją zaledwie trzema palcami, rozpoczynając od wyrównania znacznika na soczewce ze znacznikiem na urządzeniu. Następnie soczewkę obraca się o 45 stopni w prawo do docelowej pozycji.



Rysunek 1. Adapter UWF (po lewej) oraz adapter zamontowany na urządzeniu (po prawej).

U wszystkich pacjentów z patologiami siatkówki wykonano badanie OCT 3D (liczba A-skanów w pojedynczym B-skanie wahała się od 512 do maksymalnie 2048), a w razie potrzeby także dodatkowe skany radialne (osiem pomiarów, każdy liczący od 1024 do 12288 A-skanów) i pojedyncze skany liniowe (składające się z od 10 do 100 powtórzeń, każdy liczący od 1024 do 12 288 A-skanów). Dla porównania u pacjentów wykonywano również skany bez dodatkowej soczewki przy typowej szerokości skanowania (tj. od 6 do 15 mm). Wszystkie tomogramy OCT spełniały zalecany przez producenta zakres wartości granicznych wskaźnika jakości (QI), który był równy lub większy niż 4 zarówno dla skanów standardowych, jak i skanów UWF. Ponieważ wskaźnik QI stosowany w urządzeniu REVO FC 130 jest wartością liczbową opartą na połączeniu intensywności obrazu i stosunku sygnału do szumu, w przypadku skanów z dodatkową soczewką wskaźnik QI został dostosowany do charakterystyki tomogramów UWF, w których obszar z sygnałem ma inny stosunek niż w standardowym skanie siatkówki. Badanie angio-OCT metodą UWF przeprowadzano w rozdzielczości 768×768 pikseli. Aby częściowo zrekomensować mniejszą gęstość szerszych skanów, zwiększono liczbę A-skanów i B-skanów w badaniach UWF w porównaniu ze standardowymi protokołami skanowania.

Wyniki pomiarów grubości siatkówki w badaniu UWF i standardowym skanowaniu siatkówki (Retina 3D) porównano w dziewięciu sektorach ETDRS (centralnym, dolnym wewnętrznym, dolnym zewnętrznym, nosowym wewnętrznym, nosowym zewnętrznym, górnym wewnętrznym, górnym zewnętrznym, skroniowym wewnętrznym i skroniowym zewnętrznym). Skanowanie UWF obejmowało obszar 22×22 mm (256 B-skanów \times 1280 A-skanów), natomiast skanowanie Retina 3D obejmowało obszar 10×10 mm (168 B-skanów \times 1024 A-skanów). W celu oceny zgodności między profilem grubości skanu UWF a profilem grubości standardowego skanu siatkówki przeprowadzono testy t dla prób zależnych oraz analizy Bland–Altmana, a 95% przedziały zgodności obliczono na podstawie średniej różnicy $\pm 1,96$ SD. Wartość p poniżej 0,05 uznano za statystycznie istotną. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 13.1 (Dell Inc., Round Rock, TX, USA).

Niniejsze badanie przeprowadzono za zgodą Komisji Bioetycznej zgodnie z Deklaracją Helsińską. Wszyscy uczestnicy podpisali formularz świadomej zgody.

W badaniu tym podjęto próbę odpowiedzi na następujące pytania: Jaka jest jakość skanowania szerokokątnego przy użyciu dodatkowej soczewki? Jaka jest jakość środkowej części skanu szerokokątnego

angio-OCT w porównaniu ze zwykłymi skanami uzyskanymi bez soczewki? Jaka jest praktyczna użyteczność takiego skanowania?

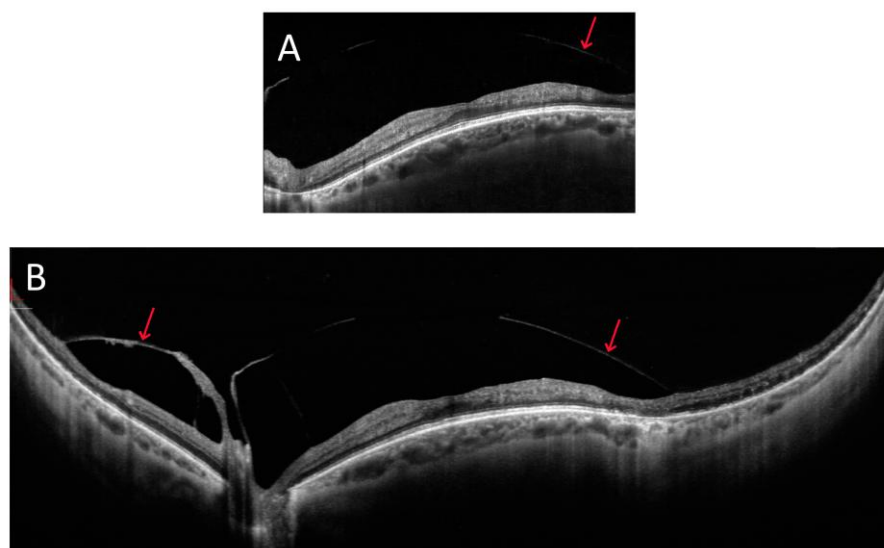
3. Rezultaty

Poniżej przedstawiono wybrane badania serii przypadków wykonane techniką OCT UWF i angio-OCT. Obrazy wykorzystano jako przykłady przedstawiające charakterystyczne cechy obrazowania.

3.1. Pomiary OCT

Obrazowanie OCT UWF dostarcza informacji o morfologii siatkówki i sąsiednich struktur poza centralną częścią tylnego bieguna.

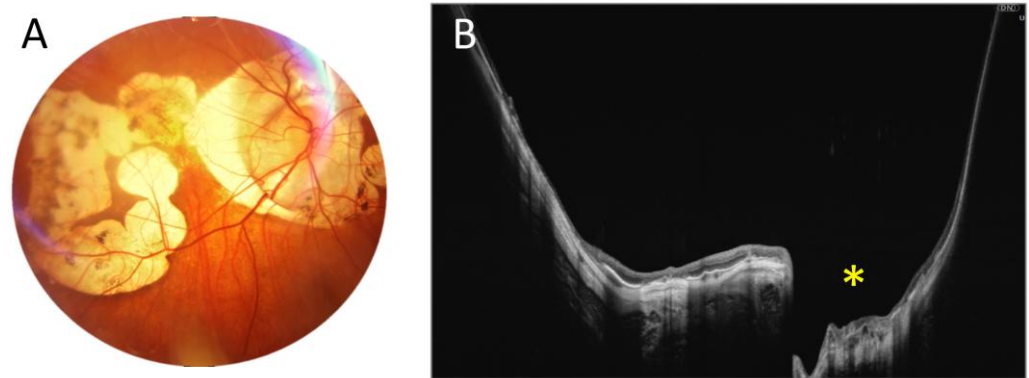
Rysunek 2 przedstawia plamkę o wypukłym kształcie. Przekrój poziomy przez plamkę o szerokości 10 mm pokazuje jej lekko wypukły kształt. Jest on bardzo wyraźny na skanie o szerokości 22 mm, na którym widoczna jest także trakcja szklistkowo-siatkówkowa (strzałki), w całości uchwycona na jednym obrazie. Po stronie skroniowej plamki widać, że trakcja ta pociąga siatkówkę, prowadząc do jej rozwarstwienia.



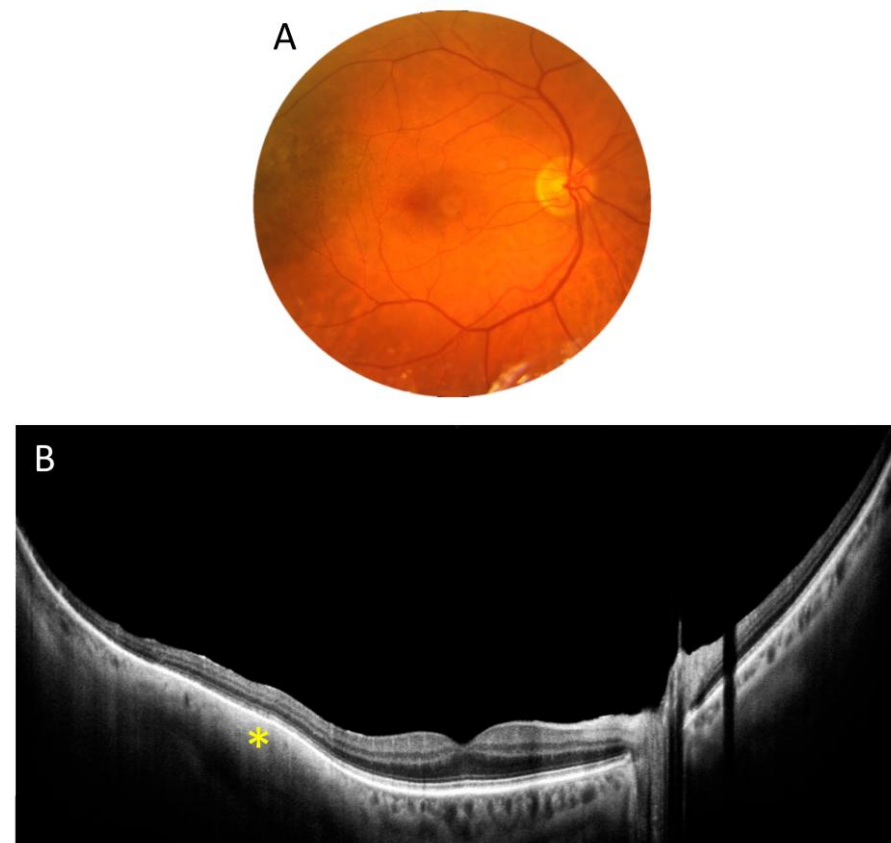
Rysunek 2. Obraz OCT pacjenta z wybrzuszoną plamką (kobieta, 46 lat): (A) skan szerokokątny 10 mm; (B) skan szerokokątny 22 mm. Strzałki wskazują trakcję szklistkowo-siatkówkową.

Kolejny rysunek (Rysunek 3) przedstawia garbiak tylny spowodowany wysoką krótkowzrocznością, który rozciąga się zarówno w pionie, jak i w poziomie na znacznym obszarze. Skan UWF w trybie full-range o szerokości 22 mm i wysokości 6 mm, uwidacznia znaczne zagłębienie w centralnej części siatkówki (gwiazdka) oraz silnie zakrzywiony kształt tylnego bieguna. Rysunek 4 przedstawia przypadek guza naczyniówki. Skan UWF ujawnia ciągłą strukturę naczyniówki (gwiazdka) bez dużych naczyń, wraz z druzami w kierunku skroniowymi, podczas gdy środkowa część skanu przedstawia prawidłową siatkówkę i naczyniówkę.

Kolejne dwa rysunki ilustrują wykorzystanie skanowania OCT UWF do analizy en-face. Na rysunku 5, centralny obszar atrofii (oznaczony gwiazdką) otoczony jest jedynie kilkoma niewielkimi druzami. Rekonstrukcja dna oka wykonana za pomocą OCT na poziomie naczyniówki wyraźnie przedstawia granice obszaru zwiększonej penetracji światła do naczyniówki w miejscu zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki. Mapa grubości zewnętrznej siatkówki na podstawie danych OCT ujawnia zmniejszenie grubości warstw siatkówki w centrum. Rysunek 6 przedstawia dno oka pacjenta z błoną nasiatkówkową (gwiazdki). W tym przypadku, dzięki rekonstrukcji mapy grubości wewnętrznej siatkówki, można dokładnie określić zasięg błony. Ponadto widoczne jest pooperacyjne uszkodzenie siatkówki w postaci obszaru zaniku wewnętrznej siatkówki (strzałka).

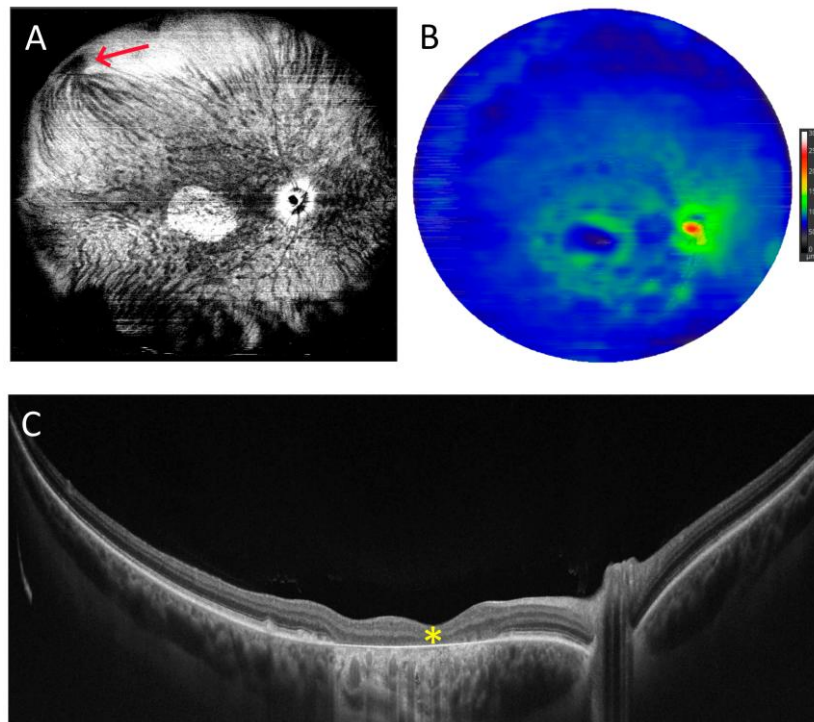


Rysunek 3. Garbiak tylny spowodowany wysoką krótkowzrocznością (mężczyzna, 43 lata). **(A).** Kolorowe zdjęcie dna oka przedstawiające rozległą atrofię. **(B).** Skan OCT UWF tylnego bieguna o szerokości 22 mm w trybie full-range. Gwiazdka wskazuje miejscowe wybrzuszenie wokół tarczy nerwu wzrokowego.

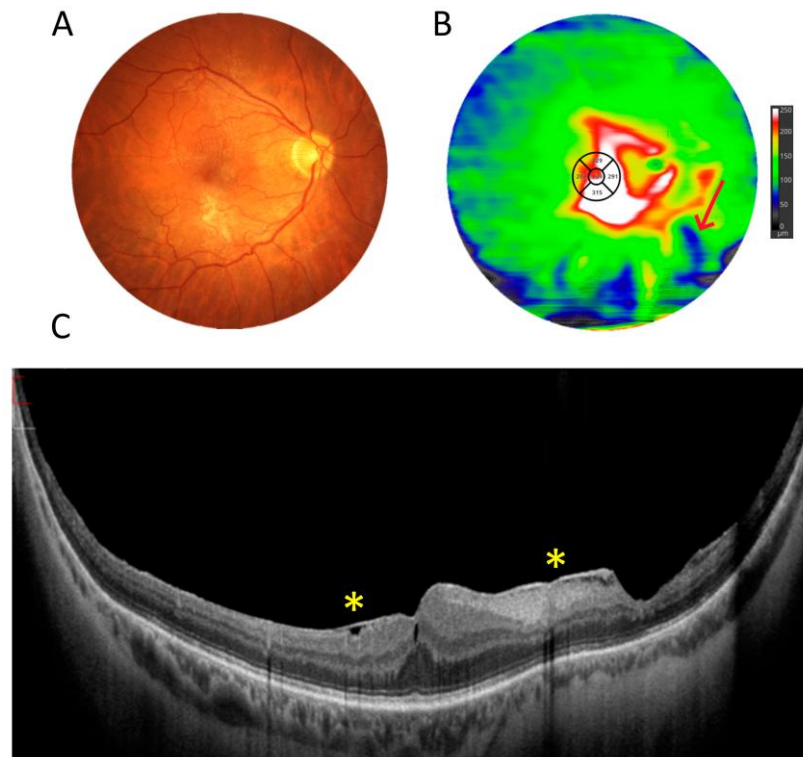


Rysunek 4. Guz naczyniówki (kobieta, 55 lat). **(A).** Kolorowe zdjęcie dna oka przedstawiające ciemniejszy obszar w okolicy skroniowej względem plamki. **(B).** Skan OCT UWF tylnego bieguna o szerokości 22 mm. Gwiazdka wskazuje ciągłą strukturę naczyniówki.

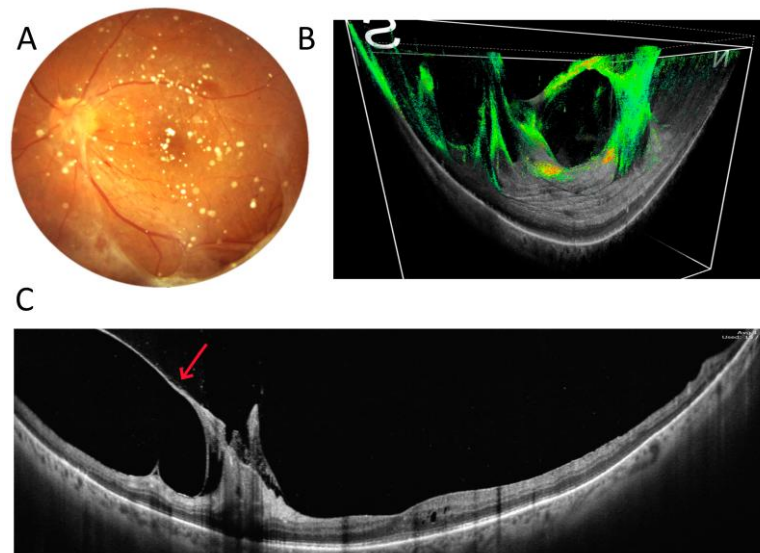
Ostatnie dwa rysunki w tej sekcji to przypadki chirurgiczne. Rysunek 7 przedstawia przykład przedoperacyjnej oceny trakcji szklistkowej o silnym przyleganiu (strzałka) do tarczy nerwu wzrokowego spowodowanej proliferacyjną retinopatią cukrzycową (DR). Trójwymiarowa rekonstrukcja interfejsu szklistkowo-siatkówkowego na podstawie skanu OCT o szerokości 22 mm pozwala na wizualizację relacji między tymi dwiema strukturami na jednym obrazie. Z kolei rysunek 8 przedstawia oko po witrektomii z powodu odwarstwienia siatkówki. Typowy skan OCT o rozdzielczości 6 mm ujawnia płytkę kieszeń płynu (strzałki) pod siatkówką sensoryczną w plamce. Niestety taki skan nie pokazuje, jak daleko płyn sięga w kierunku peryferyjnym. Dopiero skan UWF o rozdzielczości 22 mm pozwala na wizualizację całego płynu.



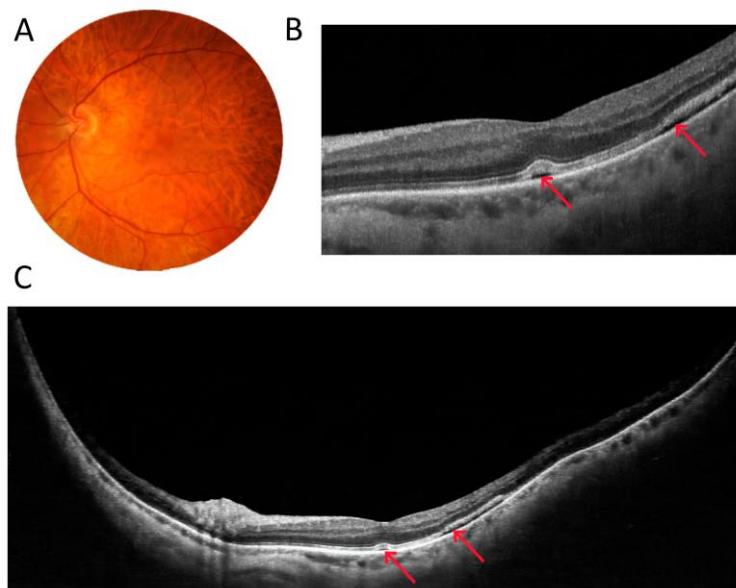
Rysunek 5. Zanik geograficzny plamki (kobieta, 66 lat). (A). Rekonstrukcja dna oka na poziomie naczyńówki na podstawie danych OCT. Czerwona strzałka wskazuje żyłę wirowatą. (B). Mapa grubości OCT UWF zewnętrznej siatkówki. (C). Szerokokątny skan OCT UWF 22 mm. Gwiazdka wskazuje obszar centralny zaniku.



Rysunek 6. Pacjent z błoną nasiatkówkową (mężczyzna, 62 lata). (A) Kolorowe zdjęcie dna oka. (B) Mapa grubości OCT UWF wewnętrznej siatkówki. Czerwona strzałka wskazuje miejsce jatrogennego uszkodzenia siatkówki. (C) Szerokokątny skan OCT UWF 22 mm. Gwiazdka wskazuje błonę nasiatkówkową.



Rysunek 7. Trakcja szklistkowo-siatkówkowa w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej (kobieta, 53 lata). (A) Kolorowe zdjęcie dna oka. (B) Trójwymiarowa rekonstrukcja OCT UWF interfejsu szklistkowo-siatkówkowego. (C) Skan OCT UWF tylnego bieguna o szerokości 22 mm. Gwiazdka wskazuje trakcję szklistkową z silnym przyleganiem.



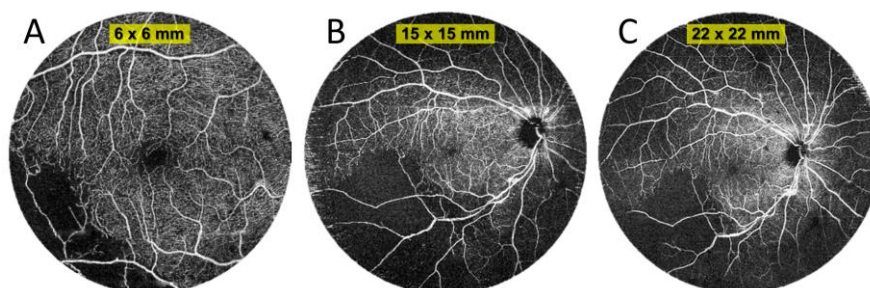
Rysunek 8. Pacjent po zabiegu witraktomii z powodu odwarstwienia siatkówki (mężczyzna, 37 lat). (A) Kolorowe zdjęcie dna oka. (B) Skan plamki o szerokości 6 mm pokazujący płaską kieszeń płynu w części skroniowej. (C) Skan OCT UWF o szerokości 22 mm przedstawiający cały obszar odwarstwienia siatkówki sensorycznej. Strzałki wskazują płyn podsiatkówkowy.

3.2. Pomiar angi-OCT

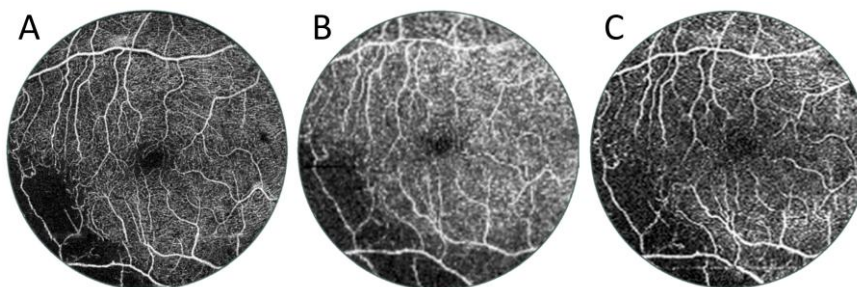
Założeniem obrazowania angi-OCT UWF jest wykrywanie patologii naczyniowych i zmian w przepływie krwi poza plamką. Jest to szczególnie ważne w przypadku chorób prowadzących do rozwoju niedokrwienia i proliferacji naczyniowej. Najczęstsze z nich to retinopatia cukrzycowa (DR) i niedrożność żył siatkówki.

Rysunek 9 przedstawia przypadek zakrzepu gałęzi żyły siatkówki. Typowy skan o wymiarach 6×6 mm pokazuje obszar bez ukrwienia w lewym dolnym rogu obrazu. Informacja ta pozwala na postawienie diagnozy, ale nie na leczenie (np. w formie terapii laserowej). Skan szerokokątny o wymiarach 15×15 mm wykonany bez dodatkowej soczewki, który jest najszerszym możliwym skanem w tym urządzeniu,

przedstawia nieco większy obszar bez przepływu. Natomiast skan UWF wyraźnie wykrywa rozległą niedokrwistość. Jest to informacja przydatna klinicznie, ponieważ może być wykorzystana do poprowadzenia terapii laserowej. Angiogramy można również analizować z innej perspektywy. Rysunek 10 przedstawia porównanie skanów o różnej szerokości obszaru przedstawionego na rysunku 9. W przypadku skanu 6 × 6 mm obszar ten zajmuje cały obraz, a w przypadku pozostałych dwóch skanów obejmuje on ich środkową część o wymiarach 6 × 6 mm. Co prawda jakość standardowego badania 6 × 6 mm jest nieco wyższa, ale skan UWF zawiera również wszystkie klinicznie istotne informacje dotyczące tego obszaru. Umożliwia on wytyczenie granic stref bez perfuzji w środkowej części tylnego bieguna oraz przeprowadzenie ogólnej oceny naczyń płamki.



Rysunek 9. Angiografia OCT pacjenta z zakrzepem gałęzi żyły siatkówki (kobieta, 46 lat). (A) Pomiar z obszarem skanowania 6 × 6 mm. (B) Angiografia wykonana na obszarze 15 × 15 mm. (C) Angiografia OCT UWF obejmująca obszar o średnicy 22 mm.

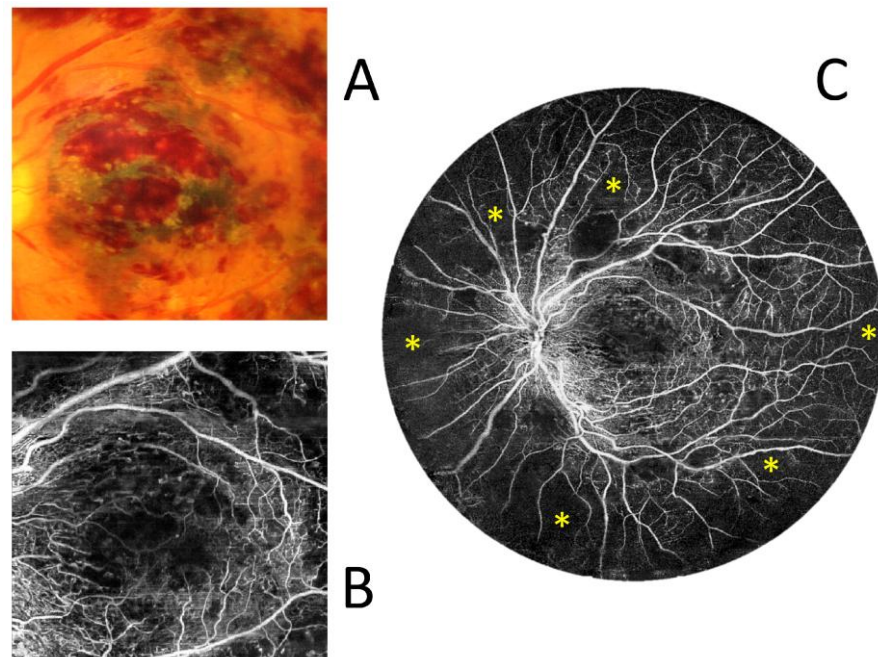


Rysunek 10. Porównanie tego samego obszaru centralnego o wymiarach 6 × 6 mm na angiografiach OCT o różnych szerokościach wykonanych u pacjenta przedstawionego na rysunku 9. (A) Referencyjna angiografia OCT o średnicy 6 mm. (B) Obszar centralny badania OCT o szerokości 15 mm. To badanie angio-OCT ma mniejszą gęstość skanowania, a zatem niższą jakość niż pozostałe dwa obrazy. (C) Powiększony środek angiografii OCT UWF wykonanej przy średnicy 22 mm.

Rysunek 11 przedstawia przypadek zakrzepu centralnej żyły siatkówki. Wyraźne krwotoki zasłaniają widok centralnej płamki na kolorowym zdjęciu dna oka i rzucają niewielkie cienie optyczne w angiografii OCT. Wizualizacja krążenia centralnego na skanie OCT UWF o wymiarach 22 × 22 mm jest podobna do wizualizacji w pomiarze 6 × 6 mm. Jednak zastosowanie szerokiego skanu pozwala łatwo dostrzec także rozległe obszary bez ukrwienia (gwiazdki) w środkowym obszarze obwodowym.

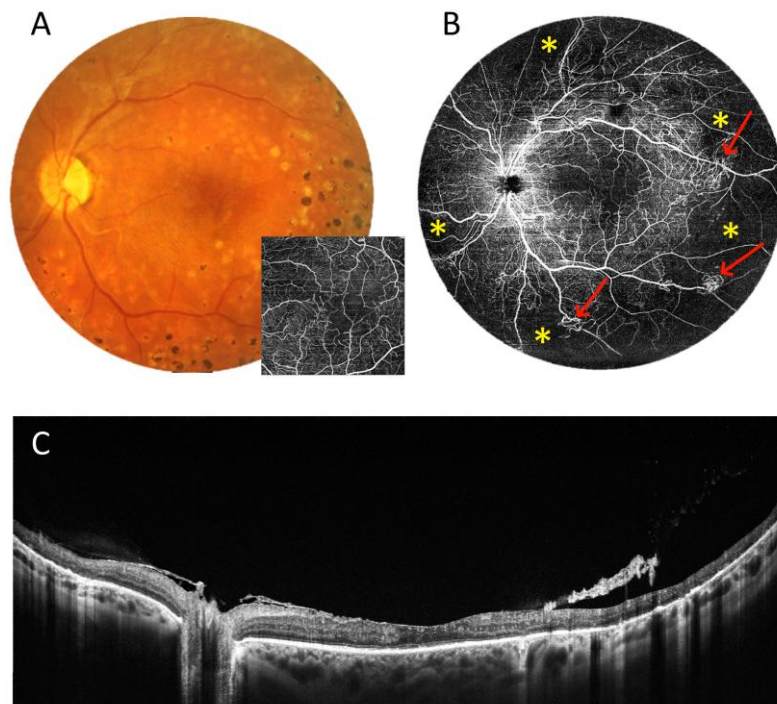
Kolejne dwa przypadki dotyczą pacjentów z proliferacyjną retinopatią cukrzycową. Rysunek 12 przedstawia skan płamki o wymiarach 6 × 6 mm. Widać na nim powiększenie beznaczyniowej strefy płamki i małe obszary bez ukrwienia wokół niej. Nie dostarcza on żadnych innych informacji o siatkówce ani przepływie krwi. Natomiast skan UWF 22 mm, oprócz wyżej wymienionych zmian w centrum, przedstawia rozległe obszary bez ukrwienia (gwiazdki) w strefie peryferyjnej oraz proliferację naczyń (strzałki). Wskazuje to zatem na pilną potrzebę rozszerzenia leczenia. Rysunek 13 przedstawia skan angio-OCT UWF o szerokości 22 mm w odniesieniu do mozaiki szerokokątnej angiografii fluoresceinowej (FA). W obu badaniach widoczna jest proliferacja naczyń (czerwona strzałka), zanik naczyń włosowatych (niebieska strzałka)

oraz obszary bez perfuzji (gwiazdka). Jednak w badaniu angio-OCT struktury naczyniowe są wyraźniejsze ze względu na brak fluorescencji tła oraz zabarwienia innych zmian.

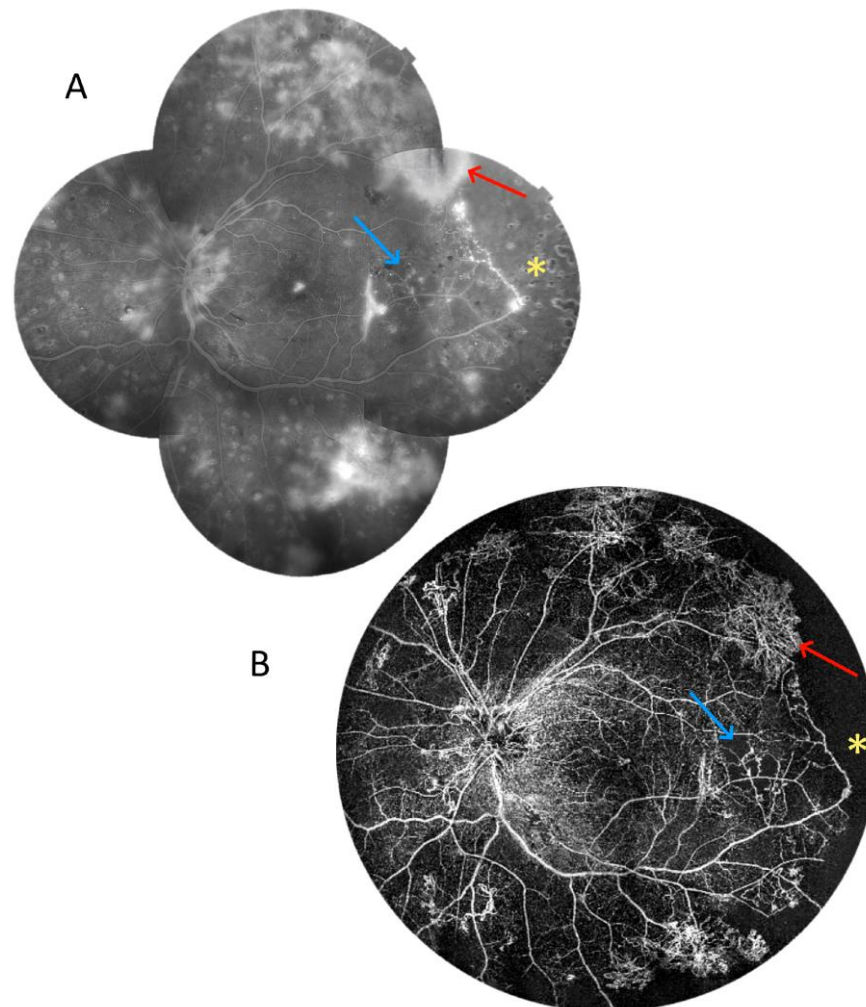


Rysunek 11. Zator żyły centralnej siatkówki (kobieta, 69 lat). (A) Kolorowe zdjęcie dna oka obszaru centralnego o wymiarach 6×6 mm. (B) Angiografia OCT o wymiarach takich, jak kolorowego zdjęcia fundusu.

(C) Angiografia OCT UWF obejmująca obszar o średnicy 22 mm. Gwiazdki wskazują obszary bez perfuzji.



Rysunek 12. Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (kobieta, 54 lata). (A). Kolorowe zdjęcie dna oka i angiografia OCT o wymiarach 6×6 mm. (B). Angiografia OCT UWF obszaru o szerokości 22 mm. Gwiazdki wskazują obszary bez perfuzji, a strzałki proliferację naczyń. (C). Skan OCT UWF tylnego bieguna oka.



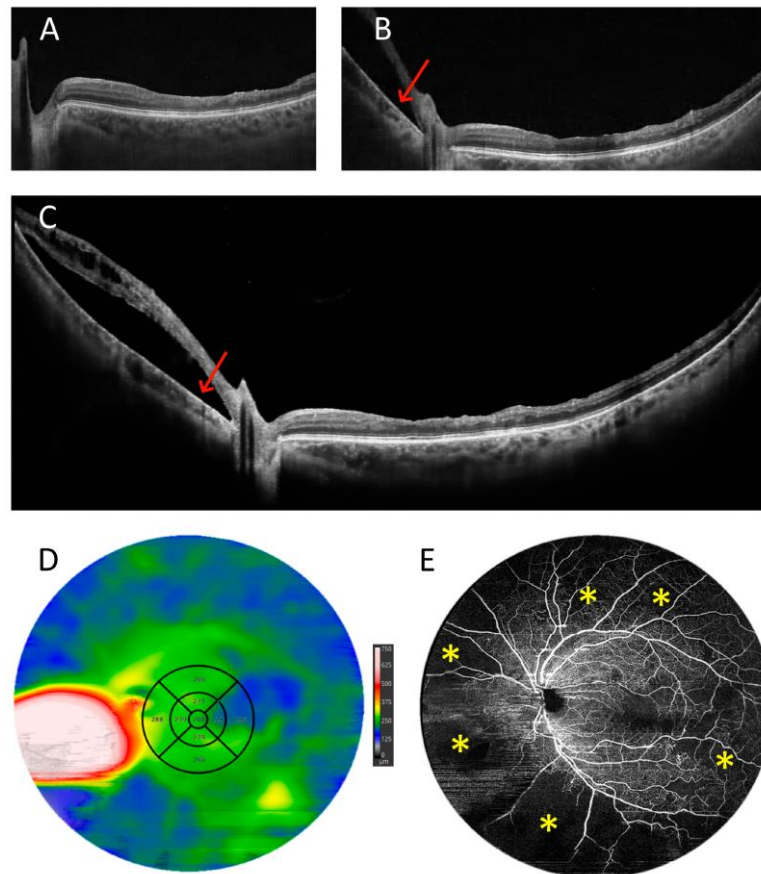
Rysunek 13. Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (mężczyzna, 37 lat). (A) Mozaika szerokokątnej angiografii fluoresceinowej. (B) Angiografia OCT UWF obszaru o szerokości 22 mm. Czerwonymi strzałkami oznaczono proliferację naczyń, natomiast niebieskimi zanik naczyń włosowatych. Gwiazdki wskazują obszary bez perfuzji.

3.3. Pomiaru OCT i angio-OCT

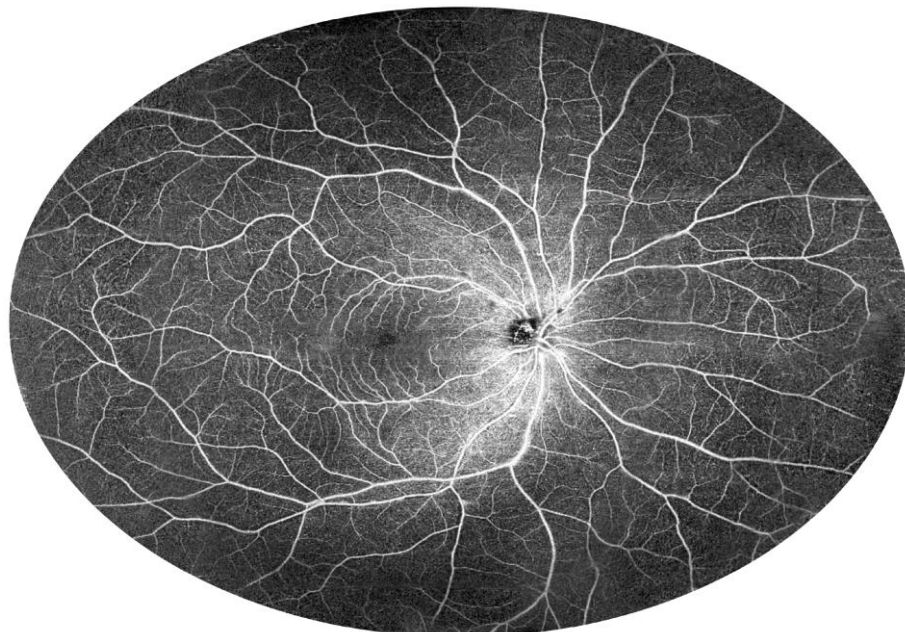
Rysunek 14 przedstawia wyniki obrazowania u pacjenta, który przeszedł witekomię z powodu odwarstwienia siatkówki. Standardowe badanie o szerokości 10 mm wykazuje jedynie nieprawidłowości strukturalne wewnętrznych warstw siatkówki i nieregularności jej powierzchni. Badanie o szerokości 15 mm pozwala zaobserwować odwarstwienie siatkówki (strzałka) po drugiej stronie tarczy nerwu wzrokowego, ale zakres odwarstwienia nie jest widoczny. Dopiero skan UWF uwidocznienia cały obszar odwarstwienia (strzałka). Wynik jest zbieżny z mapą grubości siatkówki, na której granice odwarstwienia są wyraźnie widoczne. Z kolei badanie angio-OCT pozwoliło wykryć u pacjenta rozległe obszary bez perfuzji (gwiazdki).

3.4. Mozaiki angio-OCT UWF

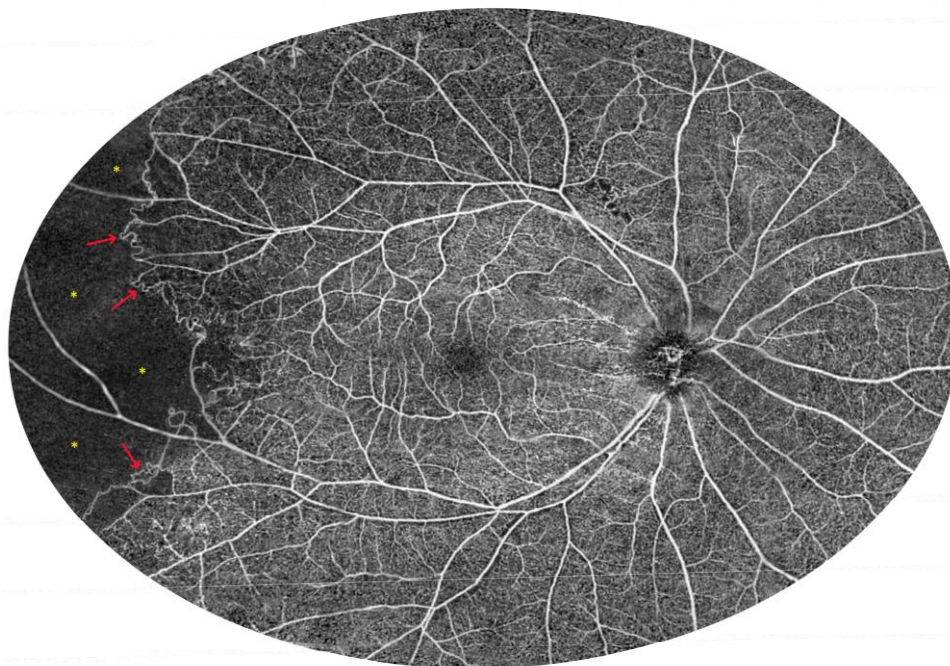
Obrazowanie UWF można dodatkowo rozszerzyć poprzez połączenie badań UWF z różnych sąsiadujących lokalizacji. Rysunek 15 przedstawia mozaikę pomiarów UWF siatkówki u osoby zdrowej. Wyraźnie widoczne są zarówno krążenie w plamce i dołkowa strefa beznacyniowa w centrum, jak i normalne naczynia w strefach peryferyjnych. Rysunek 16 przedstawia natomiast chorobę Ealesa z niedokrwieniem obwodowym (gwiazdki) i neowaskularyzacją (strzałki) w części skroniowej obrazu. Nad tarczą nerwu wzrokowego widocznych jest również kilka niewielkich obszarów bez perfuzji.



Rysunek 14. Pacjent po zabiegu witrektomii z powodu odwarstwienia siatkówki (mężczyzna, 54 lata). (A–C) Skany OCT o szerokościach odpowiednio 10, 15 oraz 22 mm. (D) Mapa OCT UWF grubości siatkówki. Strzałka wskazuje odwarstwienie siatkówki. (E) Angiografia OCT UWF obszaru o średnicy 22 mm. Gwiazdki wskazują duże obszary bez perfuzji.



Rysunek 15. Osoba zdrowa (kobieta, 26 lat). Mozaika 140 stopni pomiarów angiografii OCT UWF o szerokości 22 mm, pokazującą zwiększone pole obrazowania (zewnętrzne pole obrazowania 140 stopni odpowiada polu wewnętrznemu 210 stopni – nazewnictwo zgodne z urządzeniami Optos UWF).



Rysunek 16. Choroba Ealesa (mężczyzna, 27 lat). Rysunek przedstawia złożenie angiografii OCT o zakresie 100 stopni ze skanów UWF 22 mm. Widoczne jest rozległe niedokrwienie obwodowe i naczynia oboczne (zewewnętrzne pole obrazowania 100 stopni odpowiada wewnętrznemu polu obrazowania 150 stopni – nazewnictwo zgodne z urządzeniami Optos UWF). Gwiazdki wskazują strefy bez perfuzji, a strzałki naczynia oboczne.

3.5. Pomiar grubości siatkówki

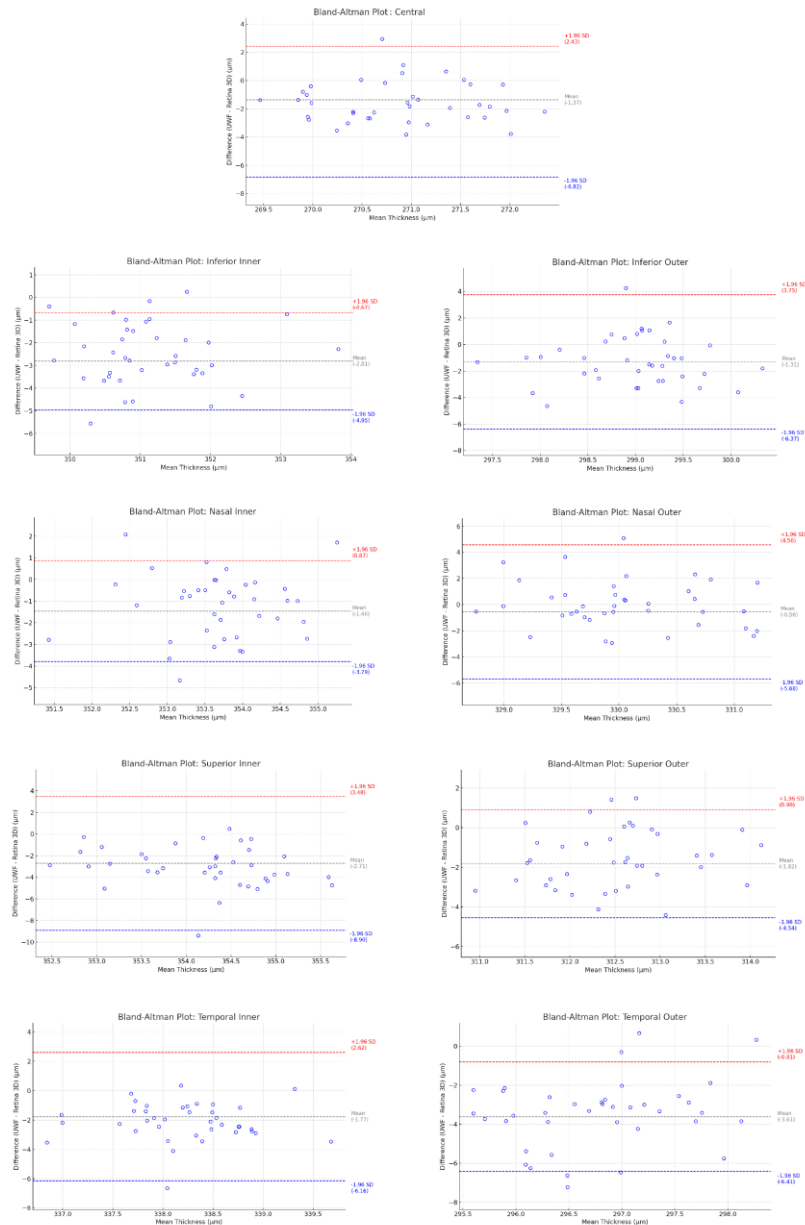
Zgodność pomiarów grubości siatkówki między skanami UWF a standardowymi skanami Retina 3D o szerokości 10 mm u osób zdrowych przedstawiono w tabeli 1 oraz na rysunku 17. Średnia różnica w pomiarach grubości dla sektorów ETDRS jest następująca: Obszar centralny: $-1,37 \pm 2,96 \mu\text{m}$ (95% przedział zgodności (LoA) na wykresach Bland–Altmana miał zakres od $-6,82$ do $2,43$); wewnętrzny dolny: $-2,81 \pm 1,09 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-4,94$ do $-0,68$); zewnętrzny dolny: $-1,31 \pm 2,58 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-6,38$ do $3,75$); wewnętrzny nosowy: $-1,46 \pm 1,19 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-3,79$ do $0,88$); zewnętrzny nosowy: $-0,56 \pm 2,61 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-5,67$ do $4,55$); wewnętrzny górny: $-2,71 \pm 3,16 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-8,91$ do $3,48$); zewnętrzny górny: $-1,82 \pm 1,39 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-4,55$ do $0,91$); wewnętrzny skroniowy: $-1,77 \pm 2,24 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-6,16$ do $2,62$); oraz zewnętrzny skroniowy: $-3,61 \pm 1,43 \mu\text{m}$ (95% LoA, $-6,41$ do $-0,81$).

Tabela 1. Zgodność pomiarów grubości siatkówki między skanami UWF a skanami Retina 3D

Podpola ETDRS n = 39	Średnia grubość (μm) na skanach UWF	Średnia grubość na skanach Retina 3D	Średnia różnica (μm)	Średnia różnica SD	Dolny zakres LoA (μm)	95% CI dolnego zakresu LoA	Górny zakres LoA (μm)	95% CI Górnego zakresu LoA
Centralny	270,02	271,39	-1,37	2,96	-6,82	-2,78 do -10,87	2,43	-0,32 do 22,48
Wewnętrzny dolny	349,73	352,54	-2,81	1,09	-4,94	-6,42 do -3,45	-0,68	-2,17 do 0,80
Zewnętrzny dolny	298,24	299,56	-1,31	2,58	-6,38	-9,91 do -2,85	3,75	0,22 do 7,28
Wewnętrzny nosowy	352,97	354,43	-1,46	1,19	-3,79	-5,42 do -2,16	0,88	-0,75 do 2,51
Zewnętrzny nosowy	329,76	330,32	-0,56	2,61	-5,67	-9,24 do -2,11	4,55	0,99 do 8,12
Wewnętrzny górny	352,78	355,49	-2,71	3,16	-8,91	-13,23 do -4,59	3,48	-0,84 do 7,81
Zewnętrzny górny	311,55	313,37	-1,82	1,39	-4,55	-6,45 do -2,64	0,91	-0,99 do 2,82

Podpola ETDRS n = 39	Średnia grubość na skanach UWF (μm)	Średnia grubość na skanach Retina 3D	Średnia różnica (μm)	Średnia różnica SD	Dolny zakres LoA (μm)	95% CI dolnego zakresu LoA	Górny zakres LoA (μm)	95% CI Górnego zakresu LoA
Skroniowy wewnętrzny	337,16	338,93	-1,77	2,24	-6,16	-9,22 do -3,10	2,62	-0.44 do 5.68
Skroniowy zewnętrzny	295,19	298,80	-3,61	1,43	-6,41	-8,37 do -4,46	-0,81	-2.76 do 1.15

UWF: Ultraszerokie pole widzenia; LoA: przedziały zgodności; CI: przedziały ufności. Skany UWF i Retina 3D obejmowały obszar odpowiednio 22 × 22 mm (256 B-skanów × 1280 A-skanów) i 10 × 10 mm (168 B-skanów × 1024 A-skanów).



Rysunek 17. Wykresy Bland-Altmana dla porównania profilu grubości między skanami UWF i standardowymi skanami siatkówki (Retina 3D) w sektorach ETDRS.

4. Wnioski

Angiografia OCT jest z powodzeniem stosowana w diagnostyce, monitorowaniu i leczeniu chorób naczyniowych oczu. Jednak większość urządzeń OCT obrazuje stosunkowo niewielki centralny obszar krążenia siatkówkowego, poza którym mogą występować dodatkowe nieprawidłowości

przepływu [15]. Wykazano, że tego rodzaju zmiany naczyniowe w obwodowych naczyniach krwionośnych mogą mieć szczególne znaczenie, ponieważ są związane zarówno z bardziej zaawansowaną postacią choroby, jak i większym ryzykiem jej progresji [16–20]. Dlatego uzyskiwanie możliwie najszerszego obrazu obszaru krążenia siatkówkowego jest bardzo ważne.

Zastosowanie dodatkowej soczewki w urządzeniu REVO FC 130 poszerza obrazowanie OCT do szerokości 22 mm, co odpowiada polu widzenia wynoszącemu 110 stopni. Pozwala to bez wątplenia uzyskać obrazy siatkówki znacznie wykraczające poza łuki naczyniowe, przedstawiające obszar żył wirowatych, jak pokazano na rysunku 5 (czerwona strzałka). Jeszcze szersze pole obrazowania obszarów peryferyjnych oferuje mozaika złożona z wielu skanów UWF (rysunki 15 i 16).

Podczas wykonywania obrazowania OCT UWF dążymy do uzyskania wglądu w strukturę siatkówki i jej połączenia z ciałem szklistym na dużym obszarze wykraczającym znacznie poza plamkę, ale bez utraty możliwości oceny obszaru centralnego. To samo dotyczy szerokokątnej angiografii OCT. Wizualizacja obwodowych stref bez ukrwienia i neowaskularyzacji powinna jednocześnie umożliwiać zaobserwowanie potencjalnych nieprawidłowości w centralnej części siatkówki. Dlatego też, jeśli obrazowanie OCT UWF ma stać się standardem, musi zapewniać dobrą jakość obrazowania na całym skanowanym obszarze. Jakość obrazowania struktur siatkówki, w szerokokątnych skanach OCT wykonanych za pomocą dodatkowej soczewki jest porównywalna z typowym skanem wąskopolowym obejmującym samą plamkę. W przypadku angiografii OCT jakość jest nieco niższa ze względu na mniejszą gęstość skanowania. Jest ona jednak wystarczająca do diagnozowania i prowadzenia leczenia a w razie potrzeby wykonać można wąskopolowe badanie angiografii OCT plamki w wysokiej rozdzielczości. Warto zauważyć, że z technicznego punktu widzenia możliwe byłoby uzyskanie podobnej jakości angiografii OCT niezależnie od szerokości skanowania poprzez proporcjonalne zwiększenie liczby skanów A i B. W praktyce jednak prowadzi to do nadmiernego wydłużenia czasu badania. Dlatego w przypadku angiografii OCT UWF liczba skanów A i B jest zwiększana tylko częściowo w celu uzyskania odpowiedniego stosunku między gęstością skanowania a czasem pomiaru.

Skanowanie UWF z dodatkową soczewką okazało się bardzo przydatne w praktyce klinicznej. Pozwala ono wykrywać patologie znajdujące się poza plamką podczas jednego pomiaru, co oznacza, że rutynowe badanie może owocować wykryciem nieoczekiwanych zmian (np. guzów). Dzięki angiografii OCT UWF zarówno diagnoza, jak i leczenie zmian niedokrwiennych i proliferacyjnych w retinopatiach (np. retinopatii cukrzycowej, zakrzepów żył siatkówki, choroby Coatsa itp.) stają się znacznie prostsze. [21]. Umożliwia ona w szczególności dokładne wyznaczenie granic obszarów bez ukrwienia, a także precyzyjną ocenę interfejsu szklistkowo-siatkówkowego na dużym obszarze. Jest to pomocne zarówno w diagnostyce, jak i przedoperacyjnej ocenie siatkówki. Ułatwia również ocenę po witraktomii pozwalając na przykład określić rozległość pozostałych zmian, takich jak płyn podsiatkówkowy lub uszkodzenie powierzchni siatkówki. Szczególnie interesujący przykład zaskakującego rezultatu angiografii OCT przedstawiono na rysunku 14. Badanie wykonane podczas rutynowej wizyty kontrolnej po witraktomii ujawniło u pacjenta rozległe niedokrwienie, co do którego wcześniej nie było podejrzeń. Bez angiografii OCT UWF zmiana ta nie zostałaby wykryta.

Angiografia OCT UWF daje nadzieję na opracowanie nowych narzędzi do oceny ryzyka progresji oraz ulepszonych kryteriów monitorowania i leczenia chorób naczyniowych siatkówki, w szczególności retinopatii cukrzycowej. Angiogramy OCT o standardowych rozmiarach stosowane dotychczas pozwalają dokładnie zidentyfikować proliferacje naczyniowe i strefy bez perfuzji [22], a także przynajmniej niektóre mikrotętniaki [23]. Są one również z powodzeniem wykorzystywane do ilościowego określania gęstości naczyń włosowatych i wielkości obszarów bez perfuzji [24–28]. Biorąc to wszystko pod uwagę, nasuwa się proste pytanie, dlaczego angiografia OCT nie jest stosowana w praktyce klinicznej zamiast klasyfikacji fotograficznej retinopatii cukrzycowej, która została

opracowana kilkadziesiąt lat temu. Wynika to częściowo z faktu, że wydajność obrazowania wcześniejszych urządzeń do angiografii OCT w RC nie była zbyt wysoka, a także z tego, że obliczenia gęstości naczyń w komercyjnych systemach OCT są mocno uzależnione od siły sygnału [29,30]. Jednak dzięki postępom w technologii OCT i coraz większej powtarzalności skanów o wyższej jakości problemy te nie powinny już stanowić poważnej przeszkody. Niemniej jednak główna trudność jest związana z faktem, że pole widzenia w angiografii OCT jest zbyt małe. Ponieważ chcielibyśmy, aby angiografia OCT przyniosła przełom i poprawiła krótkoterminowe prognozowanie rozwoju RC grożącej utratą wzroku w porównaniu z obrazami kolorowymi, w celu znalezienia nowych biomarkerów, obszar obrazowania nie może być mniejszy niż w przypadku obrazów dna oka. Ponadto obecna klasyfikacja ETDRS umożliwia nie tylko empiryczną identyfikację cech klinicznych związanych z rozwojem proliferacyjnej RC, ale także podział ryzyka na łagodną, umiarkowaną i ciężką nieproliferacyjną RC. [31]. Należy pamiętać, że chociaż pomiary stref bez przepływu w angiografii OCT korelują z cechami nieproliferacyjnymi retinopatii cukrzycowej [32,33], niekoniecznie oznacza to, że znacząco poprawiają trafność prognoz. W rzeczywistości silna korelacja między brakiem perfuzji a stopniem zaawansowania RC w badaniu angio-OCT nie oznacza, że można ją automatycznie wykorzystać do podejmowania wiarygodnych decyzji klinicznych. Jedynie wykrycie subklinicznych prekursorów progresji do proliferacyjnej RC w badaniu angio-OCT może zmienić sposób leczenia pacjentów z cukrzycą. Można na przykład spróbować zidentyfikować osoby z ciężką nieproliferacyjną RC, u których w ciągu roku nastąpi progresja do proliferacyjnej RC, lub pacjentów, u których w krótkim czasie rozwinie się RC grożąca utratą wzroku, i podjąć leczenie. Jednak bez powszechnego stosowania wiarygodnej angiografii OCT UWF o wysokiej jakości będzie to praktycznie niemożliwe. Dopiero rozpowszechnienie tej metody w praktyce klinicznej będzie mogło poskutkować zmianą klasyfikacji proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej, podobnie do tego, jak wprowadzenie OCT zmieniło klasyfikację cukrzycowego obrzęku płamki. [4]. Obrazowanie UWF umożliwi nie tylko wykrywanie proliferacji naczyń, ale także obiektywne śledzenie odpowiedzi na leczenie. Oznacza to, że technika angio-OCT UWF ma potencjał zrewolucjonizowania opieki nad pacjentami z chorobami naczyniowymi, zwłaszcza z cukrzycą, oraz zmiany zasad leczenia.

Należy również wspomnieć, że angio-OCT UWF ma pewne zalety w porównaniu z konwencjonalną diagnostyką FA, która pozostaje standardem w proliferacyjnej diagnostyce RC. Ponieważ w angiografii OCT nie wykorzystuje się barwnika zewnętrznego, nie występuje fluorescencja tła naczyniówki ani interferencja hiperfluorescencji z powodu barwnika (rysunek 13, czerwona strzałka), która może utrudniać obserwację szczegółów w FA. Angio-OCT umożliwia segmentację różnych warstw siatkówki i naczyniówki, dzięki czemu pozwala również wizualizować struktury naczyniowe przy jednoczesnym wykluczeniu nabłonka barwnikowego siatkówki z analizy. Jest to szczególnie istotne w przypadku blizn po laseroterapii, w których kumuluje się barwnik, co utrudnia obserwację struktur naczyniowych (rysunek 13, gwiazdka). Z drugiej strony, angio-OCT nie jest badaniem dynamicznym i nie uwidacznia przecieków ani niektórych mniejszych struktur (np. mikrotętniaków), w których prędkość przepływu krwi jest poza zakresem detekcji. Kolejną istotną wadą jest podatność na artefakty ruchu i projekcji, które mogą zniekształcać obraz, prowadząc do błędnej interpretacji. Jednak wraz z postępem badań nad angiografią OCT, przynajmniej część z tych problemów zostanie z czasem rozwiązana.

Powszechną metodą oceny płamki w czasie za pomocą OCT jest pomiar grubości siatkówki. Aby metoda była wiarygodna, wynik pomiaru grubości na tomogramach OCT uzyskiwanych podczas wizyt kontrolnych musi być dokładny i prezentowany w taki sam sposób jak na tomogramach z badania wstępnego. Jednak w codziennej praktyce klinicznej badanie pacjenta podczas kolejnych wizyt nie jest przeprowadzane zawsze przy użyciu tego samego protokołu. Dlatego ważne jest, aby wyniki pomiarów grubości uzyskane przy wykorzystaniu różnych rodzajów skanowania były zamienne. Ponieważ porównanie wartości grubości siatkówki w sektorach ETDRS pomiędzy skanem UWF

a standardowym skanem 10 mm wykazało bardzo wysoką zgodność, skany UWF mogą być wykorzystywane do kwantyfikacji grubości siatkówki w plamce w taki sam sposób, jak skany standardowej długości.

Badanie UWF powinno być proste, szybkie i komfortowe dla pacjenta, a z perspektywy systemu opieki zdrowotnej nie powinno wymagać znacznych nakładów finansowych [34,35]. Tylko badanie o takich cechach będzie chętnie wykonywane u każdego pacjenta, który tego wymaga. Wykonywanie badań z wykorzystaniem soczewki szerokokątnej umożliwiającej szybki i łatwy montaż na aparacie OCT nie różni się znacząco od skanowania urządzeniem z wbudowaną funkcją obrazowania szerokokątnego, ponieważ zamontowana soczewka staje się częścią układu optycznego instrumentu. Niewątpliwą zaletą soczewki jest jej niski koszt, zwłaszcza w przypadku praktyk wykorzystujących już tomograf REVO FC 130 [36].

Głębokość penetracji wiązki skanującej w REVO FC 130 jest nieco mniejsza w porównaniu z oferującym podobne pola obrazowania urządzeniem Xephilio OCT-S1 (Canon, Tokio, Japonia), ponieważ jest to urządzenie Swept-Source. REVO FC 130 zapewnia natomiast wyższą prędkość skanowania (130 000 A-skanów na sekundę w porównaniu do 100 000 A-skanów na sekundę w przypadku Xephilio OCT-S1). Warto również zauważyć, że inne dostępne na rynku urządzenia OCT zapewniają skany o szerokości jedynie nieznacznie większej niż standardowa, tj. do około 17 mm (PLEX Elite 9000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, OH, USA; Spectralis, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Niemcy; Mirante, Nidek Co., Ltd., Gamagori, Japonia). [37].

Stosowanie dodatkowej soczewki wiąże się także z pewnymi niewielkimi niedogodnościami. Po pierwsze, mniejsza odległość robocza (15 mm) wydłuża czas automatycznego pozycjonowania głowicy skanującej w porównaniu ze standardowym badaniem. Mniejsza odległość robocza oznacza także, że w niektórych rzadkich przypadkach soczewka może znajdować się bardzo blisko powieki. Po drugie, w badaniu UWF nie jest dostępna funkcja śledzenia ruchu gałek ocznych w czasie rzeczywistym. Zamiast niej wykorzystywać można funkcję korekcji poruszeń iTracking, która jednak wydłuża czas przetwarzania obrazu. Ponadto, podgląd dna oka na żywo nie obejmuje całego obszaru skanu UWF. Kolejnym problemem są ograniczenia obrazowania UWF OCT wynikające ze zmiennej charakterystyki krzywizny siatkówki. W zależności od promienia krzywizny siatkówki okno obrazowania poszczególnych skanów OCT może być wypełnione w różnym stopniu. W przypadku dużego promienia obraz skanu jest ograniczony szerokością okna, a w przypadku małego jego wysokością. Szczególnie w badaniu UWF obraz siatkówki może wykraczać poza górną granicę okna obrazowania (np. w przypadku wysokiej krótkowzroczności), ponieważ obrazowany jest szerszy obszar siatkówki przy małym promieniu krzywizny. W takim przypadku korzystne jest przeprowadzanie badania w trybie full-range, który pozwala na zwiększenie wysokości okna obrazowania z 2,8 do 6 mm (rysunek 3).

Podsumowując, proponowana metoda uzyskiwania skanów OCT UWF i angio-OCT z wykorzystaniem dodatkowej soczewki montowanej na urządzeniu REVO FC 130 zapewnia wysoką jakość skanów na całej ich długości. Zarówno informacje z obszaru centralnego, jak i peryferyjnego skanów są użyteczne klinicznie. Biorąc pod uwagę dobrą jakość obrazu, prostotę, niezawodność i opłacalność takiego rozwiązania, może ono być z powodzeniem stosowane w codziennej ocenie siatkówki za pomocą obrazowania UWF OCT i angio-OCT.

Finansowanie: Bartosz L. Sikorski oświadcza, że nie ma żadnych interesów finansowych ani majątkowych.

Oświadczenie Komisji ds. etyki badań naukowych: Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją Helsińską i uzyskało akceptację Komisji ds. etyki badań naukowych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (kod protokołu KB/342/2023 z dnia 22 sierpnia 2023 r.).

Formularz świadomej zgody: Przed rozpoczęciem badania każdy z jego uczestników wypełnił formularz świadomej zgody na wzięcie udziału w badaniu.

Dostępność danych: Dane są udostępniane przez autora na życzenie.

Konflikt interesów: Autor oświadcza, że nie istnieje żaden konflikt interesów.

Źródła

1. Tzaridis, S.; Friedlander, M. Optical coherence tomography: When a picture is worth a million words. *J. Clin. Investig.* **2023**, *133*, e174951. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Huang, D.; Swanson, E.A.; Lin, C.P.; Schuman, J.S.; Stinson, W.G.; Chang, W.; Hee, M.R.; Flotte, T.; Gregory, K.; Puliafito, C.A.; et al. Optical coherence tomography. *Science* **1991**, *254*, 1178–1181. [[CrossRef](#)]
3. Wojtkowski, M.; Srinivasan, V.; Fujimoto, J.G.; Ko, T.; Schuman, J.S.; Kowalczyk, A.; Duker, J.S. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* **2005**, *112*, 1734–1746. [[CrossRef](#)]
4. Sikorski, B.L.; Malukiewicz, G.; Stafiej, J.; Lesiewska-Junk, H.; Raczynska, D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediat. Inflamm.* **2013**, *2013*, 434560. [[CrossRef](#)]
5. Sikorski, B.L.; Gorczynska, I.; Bukowska, D.; Gorczynska, I.; Szkulmowski, M.; Krawiec, K.; Malukiewicz, G.; Wojtkowski, M. Noninvasive Visualization of 3-D Retinal Microcapillary Network Using OCT. PO 263. In Proceedings of the American Academy of Ophthalmology Meeting, Chicago, IL, USA, 10–13 November 2012.
6. Ruminski, D.; Sikorski, B.L.; Bukowska, D.; Szkulmowski, M.; Krawiec, K.; Malukiewicz, G.; Bieganowski, L.; Wojtkowski, M. OCT angiography by absolute intensity difference applied to normal and diseased human retinas. *Biomed. Opt. Express* **2015**, *6*, 2738–2754. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Spaide, R.F.; Fujimoto, J.G.; Waheed, N.K.; Sadda, S.R.; Staurengi, G. Optical coherence tomography angiography. *Prog. Retin. Eye Res.* **2018**, *64*, 1–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Gao, S.S.; Jia, Y.; Zhang, M.; Su, J.P.; Liu, G.; Hwang, T.S.; Bailey, S.T.; Huang, D. Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, OCT27–36. [[CrossRef](#)]
9. Cui, Y.; Zhu, Y.; Wang, J.C.; Lu, Y.; Zeng, R.; Katz, R.; Vingopoulos, F.; Le, R.; Láíns, I.; Wu, D.M.; et al. Comparison of widefield swept-source optical coherence tomography angiography with ultra-widefield colour fundus photography and fluorescein angiography for detection of lesions in diabetic retinopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **2021**, *105*, 577–581. [[CrossRef](#)]
10. Tan, T.E.; Ibrahim, F.; Chandrasekaran, P.R.; Teo, K.Y.C. Clinical utility of ultra-widefield fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography for retinal vein occlusions. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1110166. [[CrossRef](#)]
11. Amato, A.; Nadin, F.; Borghesan, F.; Cicinelli, M.V.; Chatziralli, I.; Sadiq, S.; Mirza, R.; Bandello, F.; Sugawara, A. Widefield Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J. Diabetes Res.* **2020**, *2020*, 8855709. [[CrossRef](#)]
12. Bajka, A.; Bacci, T.; Wiest, M.R.J.; Brinkmann, M.; Hamann, T.; Toro, M.; Zweifel, S.A. Feasibility and Clinical Utility of Wide-Field Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Ultrawide-Field Fluorescein Angiography in Patients with Diabetic Retinopathy. *Klin. Monbl Augenheilkd.* **2023**, *240*, 490–495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Yoshida, M.; Murakami, T.; Kawai, K.; Nishikawa, K.; Ishihara, K.; Mori, Y.; Tsujikawa, A. Inference of Capillary Nonperfusion Progression on Widefield OCT Angiography in Diabetic Retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2023**, *64*, 24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Yao, X.; Toslak, D.; Son, T.; Ma, J. Understanding the relationship between visual-angle and eye-angle for reliable determination of the field-of-view in ultra-wide field fundus photography. *Biomed Opt Express.* **2021**, *30*, 6651–6659. [[CrossRef](#)]
15. Aiello, L.P.; Odia, I.; Glassman, A.R.; Melia, M.; Jampol, L.M.; Bressler, N.M.; Kiss, S.; Silva, P.S.; Wyckoff, C.C.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; et al. Comparison of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Standard 7-Field Imaging with Ultrawide-Field Imaging for Determining Severity of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* **2019**, *137*, 65–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Silva, P.S.; Marcus, D.M.; Liu, D.; Aiello, L.P.; Antoszyk, A.; Elman, M.; Friedman, S.; Glassman, A.R.; Googe, J.M.; Jampol, L.M.; et al. Association of Ultra-Widefield Fluorescein Angiography-Identified Retinal Nonperfusion and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. *JAMA Ophthalmol.* **2022**, *140*, 936–945. [[CrossRef](#)]
17. Marcus, D.M.; Silva, P.S.; Liu, D.; Aiello, L.P.; Antoszyk, A.; Elman, M.; Friedman, S.; Glassman, A.R.; Googe, J.M.; DRCR Retina Network; et al. Association of Predominantly Peripheral Lesions on Ultra-Widefield Imaging and the Risk of Diabetic Retinopathy Worsening Over Time. *JAMA Ophthalmol.* **2022**, *140*, 946–954. [[CrossRef](#)]
18. Nicholson, L.; Vazquez-Alfageme, C.; Patrao, N.V.; Triantafyllopoulou, I.; Bainbridge, J.W.; Hykin, P.G.; Sivaprasad, S. Retinal Nonperfusion in the Posterior Pole Is Associated with Increased Risk of Neovascularization in Central Retinal Vein Occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* **2017**, *182*, 118–125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Silva, P.S.; Cavallerano, J.D.; Haddad, N.M.N.; Kwak, H.; Dyer, K.H.; Omar, A.F.; Shikari, H.; Sun, J.K.; Aiello, L.P. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology* **2015**, *122*, 949–956. [[CrossRef](#)]
20. Zhang, W.; Li, C.; Gong, Y.; Liu, N.; Cao, Y.; Li, Z.; Zhang, Y. Advanced ultrawide-field optical coherence tomography angiography identifies previously undetectable changes in biomechanics-related parameters in nonpathological myopic fundus. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2022**, *10*, 920197. [[CrossRef](#)]

21. Russell, J.F.; Flynn, H.W., Jr.; Sridhar, J.; Townsend, J.H.; Shi, Y.; Fan, K.C.; Scott, N.L.; Hinkle, J.W.; Lyu, C.; Gregori, G.; et al. Distribution of Diabetic Neovascularization on Ultra-Widefield Fluorescein Angiography and on Simulated Widefield OCT Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* **2019**, *207*, 110–120. [[CrossRef](#)]
22. Hwang, T.S.; Gao, S.S.; Liu, L.; Lauer, A.K.; Bailey, S.T.; Flaxel, C.J.; Wilson, D.J.; Huang, D.; Jia, Y. Automated Quantification of Capillary Nonperfusion Using Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* **2016**, *134*, 367–373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Gao, M.; Hormel, T.T.; Guo, Y.; Tsuboi, K.; Flaxel, C.J.; Huang, D.; Hwang, T.S.; Jia, Y. Perfused and Nonperfused Microaneurysms Identified and Characterized by Structural and Angiographic OCT. *Ophthalmol. Retin.* **2023**, *8*, 108–115. [[CrossRef](#)]
24. Yeung, L.; Lee, Y.-C.; Lin, Y.-T.; Lee, T.-W.; Lai, C.-C. Macular Ischemia Quantification Using Deep-Learning Denoised Optical Coherence Tomography Angiography in Branch Retinal Vein Occlusion. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2021**, *10*, 23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Durbin, M.K.; An, L.; Shemonski, N.D.; Soares, M.; Santos, T.; Lopes, M.; Neves, C.; Cunha-Vaz, J. Quantification of Retinal Microvascular Density in Optical Coherence Tomographic Angiography Images in Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* **2017**, *135*, 370–376. [[CrossRef](#)]
26. Khodabandeh, A.; Shahraki, K.; Roohipoor, R.; Riazi-Esfahani, H.; Yaseri, M.; Faghihi, H.; Bazvand, F. Quantitative measurement of vascular density and flow using optical coherence tomography angiography (OCTA) in patients with central retinal vein occlusion: Can OCTA help in distinguishing ischemic from non-ischemic type? *Int. J. Retin. Vitreol.* **2018**, *4*, 47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Kaizu, Y.; Nakao, S.; Sekiryu, H.; Wada, I.; Yamaguchi, M.; Hisatomi, T.; Ikeda, Y.; Kishimoto, J.; Sonoda, K.-H. Retinal flow density by optical coherence tomography angiography is useful for detection of nonperfused areas in diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2018**, *256*, 2275–2282. [[CrossRef](#)]
28. Lahme, L.; Marchiori, E.; Panuccio, G.; Nelis, P.; Schubert, F.; Mihailovic, N.; Torsello, G.; Eter, N.; Alnawaiseh, M. Changes in retinal flow density measured by optical coherence tomography angiography in patients with carotid artery stenosis after carotid endarterectomy. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 17161. [[CrossRef](#)]
29. Lujan, B.J.; Calhoun, C.T.; Glassman, A.R.; Googe, J.M.; Jampol, L.M.; Melia, M.; Schlossman, D.K.; Sun, J.K.; DRCR Retina Network. Optical Coherence Tomography Angiography Quality Across Three Multicenter Clinical Studies of Diabetic Retinopathy. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2021**, *10*, 2. [[CrossRef](#)]
30. Gao, S.S.; Jia, Y.; Liu, L.; Zhang, M.; Takusagawa, H.L.; Morrison, J.C.; Huang, D. Compensation for Reflectance Variation in Vessel Density Quantification by Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, 4485–4492. [[CrossRef](#)]
31. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—An extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* **1991**, *98*, 786–806. [[CrossRef](#)]
32. Samara, W.A.; Shahlaee, A.; Adam, M.K.; Khan, M.A.; Chiang, A.; Maguire, J.I.; Hsu, J.; Ho, A.C. Quantification of Diabetic Macular Ischemia Using Optical Coherence Tomography Angiography and Its Relationship with Visual Acuity. *Ophthalmology* **2017**, *124*, 235–244. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Hwang, T.S.; Hagag, A.M.; Wang, J.; Zhang, M.; Smith, A.; Wilson, D.J.; Huang, D.; Jia, Y. Automated Quantification of Nonperfusion Areas in 3 Vascular Plexuses with Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes of Patients with Diabetes. *JAMA Ophthalmol.* **2018**, *136*, 929–936. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Atik, A.; Barton, K.; Azuara-Blanco, A.; Kerr, N.M. Health economic evaluation in ophthalmology. *Br. J. Ophthalmol.* **2021**, *105*, 602–607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Framme, C.; Dittberner, M.; Rohwer-Mensching, K.; Gottschling, J.; Buley, P.; Hufendiek, K.; Hufendiek, K.; Junker, B.; Tode, J.; Lammert, F.; et al. Performance and cost calculation for a university ophthalmological outpatient clinic. *Ophthalmologe* **2022**, *119*, 46–54. [[CrossRef](#)]
36. Murphy, A.; McElnea, E.; Byrne, S. Health technology assessment: A primer for ophthalmology. *Eur. J. Ophthalmol.* **2018**, *28*, 358–364. [[CrossRef](#)]
37. Konno, A.; Ishibazawa, A.; De Pretto, L.; Shimouchi, A.; Omae, T.; Song, Y.-S. Relationship between nonperfusion area from widefield optical coherence tomography angiography and macular vascular parameters in diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol.* **2023**, *43*, 4803–4814. [[CrossRef](#)]

Zastrzeżenie/oświadczenie wydawcy: Oświadczenia, opinie i dane zawarte we wszystkich publikacjach są wyłącznie opiniami poszczególnych autorów i współautorów, a nie MDPI i/lub redaktorów. MDPI i/lub redaktorzy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek szkody osobowe lub majątkowe wynikające z jakichkolwiek idei, metod, instrukcji lub produktów, do których odnoszą się treści.