АНГИО-ОПТИЧНА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ В МУЛТИМОДАЛНАТА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА НА МАКУЛНАТА ДЕГЕНЕРАЦИЯ, СВЪРЗАНА С ВЪЗРАСТТА – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Владимир СтавреВ, Нели Сивкова, Десислава Колева-Георгиева

Категра по очни болести,
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
Университетска очна клиника, УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД – Пловдив

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN THE MULTIMODAL IMAGING OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION – A REVIEW

Vladimir Stavrev, Nelly Sivkova, Desislava Koleva-Georgieva

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv
University Eye Clinic, UMHAT St. George, Plovdiv

Адрес за кореспонденция:

Владимир СтавреВ
Университетска очна клиника,
УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД
бул. Пещерско шосе 66
4000 Пловдив
e-mail: vl_stavrev@abv.bg

Address for correspondence:

Vladimir Stavrev
University Eye Clinic,
UMHAT St. George
66 Peshtersko Shosse Blvd
4000 Plovdiv
e-mail: vl_stavrev@abv.bg

РЕЗЮМЕ

Макулната дегенерация, свързана с възрастта е водеща причина за необратима загуба на зрителната функция при хора над 65 години в развитите страни. Заболеваемостта ѝ се очаква да се увеличи с около 50% до 2020 г. предвид удължената продължителност на живот и увеличение на застаряващото население в световен мащаб. Загубата на централното зрение при късните форми на болестта – географска атрофия и хориоидална неоваскуларизация, представлява сериозен социален и икономически проблем. Това изисква редовен скрининг, ранно диагностициране и своевременно лечение на заболяването. Ангио-оптичната кохерентна томография е сравнително нов диагностичен метод. Базирайки се на своята неинвазивност, методът е все по-разпространен при макулната дегенерация, свързана с възрастта.

Ключови думи: ангио-оптична кохерентна томография; макулна дегенерация; мултимодална образна диагностика

ABSTRACT

Introduction: Age-related macular degeneration is the leading cause of irreversible visual function loss in individuals from developed countries over the age of 65 years. The global prevalence of age-related macular degeneration is expected to increase by 50% in 2020 due to increased life expectancy and aging population worldwide. The central vision loss in the late stage of the disease – geographic atrophy and choroidal neovascularization is a serious social and economic problem. It requires regular screening, early diagnosis, and timely treatment. Optical coherence tomography-angiography is a relatively new diagnostic method. Based on its noninvasiveness it is widely used in age-related macular degeneration.

Keywords: age-related macular degeneration; optical coherence tomography-angiography; multimodal imaging

ВЪВЕДЕНИЕ

Макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), представлява придобито, мултифакторно, дегенеративно заболяване на макулата, характеризиращо се с прогресивно увреждане на зрителната функция в резултат от невродегенеративни промени в комплекса фоторецепторни клетки – ретинен пигментен епител (РПЕ) – хориокапиларис (1-3). МДСВ е водеща причина за необратима загуба на централното зрение в развитите страни. Понастоящем около 10% от хората над 65 години и повече от 25% над 75-годишна възраст развиват МДСВ (4,5). В САЩ около 2 милиона души са с напреднала форма на МДСВ, а повече от 8 милиона имат някаква начална изява на болестта. Заболеваемостта от МДСВ се очаква да се увеличи с около 50% до 2020 г. поради удължената продължителност на живота и увеличаване на застаряващото население в световен мащаб (6,7). Тази неблагоприятна статистика налага редовен скрининг, ранно диагностициране и своевременно лечение на МДСВ. Загубата на централното зрение при късните форми на болестта – географска атрофия (ГА) и неоваскуларна МДСВ, представлява сериозен социален и икономически проблем (8). Съществуват редица възможности в диагностиката на МДСВ, като изборът на подходящ метод или комбинация от методи е ключов фактор в поставяне на правилната диагноза, проследяване хода и прогресията, както и оценка на ефикасността от проведеното лечение (9). Рутинни методи за диагностика на МДСВ са: 1) фундусова фотография, 2) фундусова автофлуоресценция, 3) флуоресцеинова ангиография, 4) индоцианин-грин ангиография и 5) оптична кохерентна томография.

1. Фундусова фотография (ФФ)

Фундусовата фотография се използва основно за фотодокументация при пациенти с различни заболявания на ретината. Чрез ФФ се визуализират широка гама от фенотипни промени, свързани с МДСВ – дризи, нарушения на РПЕ (хипер- и хипопигментации, включително атрофични зони), липидни отложения, както и съпътстващи хориоидалната неоваскуларизация (ХНВ) усложнения – хеморагии, ексудация, фиброза (10). Представяме собствен случай на пациент (68 г.) с неексудативна МДСВ (Фиг. 1).

Установената чувствителност на метода при диагностицирането на ретикуларни псевдодризи (висок риск фактор за прогресия до ГА и ХНВ) обаче е сравнително ниска – около 35% (11,12). Освен това ФФ е зависима от прозрачността на очните среди и изисква мигриза.

2. Фундусова автофлуоресценция (ФАФ)

Фундусовата автофлуоресценция е бърз, безконтактен, неинвазивен метод за оценка на интегритета и функцията на РПЕ. Липофусцинът се явява основният флуорофор, отговорен за автофлуоресценцията в макулата (13). Очните структури, които нормално автофлуоресцират, са: епителен и ендотелен слой на роговицата, леща, зрителни пигменти в макулата и РПЕ (14). Предвид подобрения контраст и разделителна способност на изображението по-

Fig. 1. Fundus photography (left eye). Small and medium drusen (white arrows), RPE hyperpigmentation (black arrow), geographic atrophy (stars)

INTRODUCTION

Age-related macular degeneration (AMD) is an acquired, multifactorial, degenerative macular disease characterized by progressive impairment of the visual function as a result of neurodegenerative changes in the photoreceptors – retinal pigment epithelium (RPE) – choriocapillaris complex (1-3). AMD is the leading cause of irreversible loss of central vision in developed countries. About 10% of people over the age of 65 years and more than 25% of those over 75 develop AMD (4,5). In the USA, about 2 million people have an advanced form of AMD, and more than 8 million people have some initial manifestation of the disease. The global prevalence of AMD is expected to increase by 50% in 2020 due to increased life expectancy and aging population worldwide (6,7). This unfavorable prognosis requires regular screening, early diagnosis, and timely treatment of AMD. The loss of central vision in the late stage of the disease – geographic atrophy (GA) and neovascular AMD is a serious social and economic problem (8).

There are various imaging modalities in AMD diagnostics. The appropriate method or the combination of methods is a key factor to establish the correct diagnosis, to assess the natural course and progression, and to evaluate the treatment efficacy (9).

The basic imaging methods in AMD include: 1) fundus photography, 2) fundus autofluorescence, 3) fluorescein angiography, 4) indocyanine green angiography, and 5) optical coherence tomography.

1. Fundus Photography

Fundus photography (FP) is mainly used for photo documentation in patients with various retinal diseases. Using FP, a wide range of phenotypic changes secondary to AMD can be visualized – drusen, RPE abnormalities (hyper- and hypopigmentation, atrophic areas), lipid deposits, choroidal neovascularization (CNV)-related complications such as hemorrhages, exudation, and fibrosis (10). We present a case of patient (68 years old) with nonexudative AMD (Fig. 1).

настоящем се предпочитат scanning laser ophthalmoscopy (SLO)-базираните ФАФ системи (15).

При сухата форма на МДСВ друзите се отличават с разнообразни ФАФ промени в зависимост от размера и състава си, както и от състоянието на РПЕ и елипсоидната зона (16). Големите друзи ($>125\ \mu\text{m}$) могат да бъдат свързани както с хипер-, така и хипоавтофлуоресценция. За сравнение малките друзи ($<64\ \mu\text{m}$) могат да бъдат изоавтофлуоресцентни и практически да останат недиагностицирани чрез ФАФ. Друзеноидните отлепвания на РПЕ обикновено се визуализират като огнища на хиперавтофлуоресценция, заобиколени от хипоавтофлуоресцентно хало. Същевременно те могат да покажат и хипоавтофлуоресцентни промени в зависимост от надлежащия РПЕ (17,18). Посредством ФАФ ретикуларните псевдогрудзи се визуализират като множество малки, окръглени хипоавтофлуоресцентни огнища, ограничени от нормална фундусова автофлуоресценция. Установената чувствителност на метода достига 95% (19,20).

ГА представлява краен стадий на сухата МДСВ. Посредством ФАФ тя се визуализира като рязко очертана хипоавтофлуоресцентна зона (зони) спрямо околната ретина. Може да бъде заобиколена от хиперавтофлуоресценция, която представлява започваща РПЕ дисфункция и маркер за очаквана прогресия. ФАФ е изключително подходяща в клинични проучвания за ГА, предвид високата достоверност в количествените измервания на лезията (21,22). Диагностицирането на влажната форма на МДСВ чрез ФАФ не е широко застъпено. В очи с ХНВ очното гръно може да показва нормална или приблизително нормална автофлуоресценция, дължаща се на интактния РПЕ и фоторецепторен комплекс. Това от своя страна показва при кои очи с ХНВ се очаква добър резултат след адекватно проведена терапия (23-25).

Изследвайки централната част на макулата (фовеята), сигналът от ФАФ е значително компрометиран от по-голямото количество пигмент в тази зона, маскирайки подлежащия РПЕ. В тези случаи е препоръчително употребата на NIR (near-infrared reflectance) (26).

3. Флуоресцеинова ангиография (ФА)

Флуоресцеиновата ангиография все още се счита за "златен стандарт" в диагностицирането на неоваскуларната МДСВ (27,28). Тя позволява да се осъществи функционална и динамична оценка на кръвоносните съдове в ретината и хориокапилариса, в частност структурни нарушения във външната и вътрешната кръвно-ретинени бариери (29). Съгласно Macular Photocoagulation Study ХНВ се класифицира като класическа, предимно класическа, окултна и минимално окултна (30). Като класическа ХНВ се определя мембрана, която в ранните фази на ФА има сравнително добре очертана хиперфлуоресценция, увеличаваща постепенно интензитета си с изтичане на флуоресцеин в късните фази, което води до "размиване" на границите на лезията. Представяме собствен случай на пациент (70 г.) с неоваскуларна МДСВ – класическа ХНВ (Фиг. 2).

Moreover, the established sensitivity of the method in the diagnosis of reticular pseudodrusen (an important risk factor for progression to GA and CNV) is relatively low – about 35% (11,12). Furthermore, FP depends on ocular media transparency and requires mydriasis.

2. Fundus Autofluorescence

Fundus autofluorescence (FAF) is a quick, non-contact, non-invasive method for assessing the RPE integrity and function. Lipofuscin is the major fluorophore responsible for autofluorescence in the macula (13). The ocular structures that normally autofluoresce comprise the corneal epithelium and endothelium, lens, macular pigments, and RPE (14). Recently, scanning laser ophthalmoscopy (SLO) – based FAF systems have become the preferred method based on the improved contrast and resolution of the image (15).

In dry AMD, drusen are presented by various FAF-characteristics, depending on their size, composition, and the state of the RPE and the ellipsoid zone (EZ) as well (16). Large drusen ($>125\ \mu\text{m}$) may show both hyper- and hypo-autofluorescence. By comparison, small drusen ($<64\ \mu\text{m}$) may be iso-autofluorescent and may remain unnoticed using FAF. Drusenoid RPE detachments are usually visualized as hyperautofluorescent foci surrounded by hypofluorescent halo. At the same time, they may also show hypo-authorfluorescence depending on the RPE integrity (17,18). Using FAF, reticular pseudodrusen are visualized as small, rounded hypo-autofluorescent foci surrounded by normal fundus autofluorescence. The established sensitivity of the method reaches 95% (19,20).

GA is a late stage of dry AMD. Examined by FAF, it is visualized as a clearly outlined hypo-autofluorescent zone(s) according to the surrounding retina. It may be surrounded by hyperautofluorescence, which is presumed RPE dysfunction and an important sign of expected progression. FAF is highly relevant in GA clinical trials due to the high reliability in the quantitative measurements of the lesion (21,22).

FAF is not widely accepted in wet AMD diagnostics. In cases of CNV, it may show approximately normal autofluorescence due to intact RPE and photoreceptors complex. This, in turn, may be used as a predictor of good therapy response in CNV patients (23-25).

In the central part of the macula, the FAF signal is significantly compromised by the larger amount of pigment in this area, masking the underlying RPE. Near-infrared reflection (NIR) is recommended in these cases (26).

3. Fluorescein Angiography

Fluorescein angiography (FA) is still considered a gold standard in the diagnosis of neovascular AMD (27,28). It allows functional and dynamic assessment of blood vessels in the retina and choriocapillaris as well as evaluation of structural disorders in the outer and inner blood-retinal barriers in particular (29). According to the Macular Photocoagulation Study, CNV is classified as classic, predominantly classic, occult and minimally occult (30). Classic CNV has relatively well-defined hyperfluorescence in the early phases of FA that progressively intensifies throughout the study, with late leakage of dye obscuring the boundaries

Fig. 2. Fluorescein angiography (left eye). Classic CNV – early (A) and late (B) phases

За окултна ХНВ се приема фиброваскуларно отлепване на РПЕ, както и късно изтичане от неустановен източник. Фиброваскуларното отлепване на РПЕ се характеризира с нееднаква, нехомогенна хиперфлуоресценция при изпълване на отлепения РПЕ, с изтичане и късно импрегниране на багрилото. За късно изтичане от неопределен източник се счита петниста хиперфлуоресценция в късните фази на ФА под РПЕ, несъответстваща на класическа ХНВ или фиброваскуларно отлепване на РПЕ (30–32).

Основен недостатък на ФА се явява нейната инвазивност, изискваща интравенозно инжектиране на багрило, което може да предизвика дискомфорт, гадене, повръщане, макар и рядко анафилактични и анафлактоидни реакции. Двумерността на изследването (2D) е ограничение, в резултат на което се получава един обобщен образ. Поради това ФА не дава информация за състоянието на кръвоносните съдове в отделните съдови плексуси. ФА отчита наличието на ХНВ чрез ескудация от непълноценните съдове, които я изграждат, без информация за самия неоваскуларен комплекс. В късните фази на изследването границите на предполагаемата ХНВ се заличават от увеличащото се изтичане на багрило.

При неексудативната МДСВ някои групи, в зависимост от състава си, проявяват хиперфлуоресценция в хода на изследването, докато други остават изофлуоресцентни. ФА е най-слабо чувствителният метод по отношение на ретикуларните псевдодрузи (33). Времето, необходимо за ФА, е приблизително 15–20 мин. Всичко това ограничава в известна степен рутинното използване на ФА в съвременната клиничната практика (34).

4. Индоцианин-зрийн ангиография (ICGA)

ICGA предоставя допълнителна информация относно съдовата мрежа и кръвния ток на хориоидеята, които търпят промяна в хода на МДСВ (35). В сравнение с флуоресцина като багрило, индоцианиновото зелено има по-голям афинитет към плазмените протеини, което води до минимално изтичане от фенестрациите на хориокапилари-

of the lesion. We present a case of a 70-year-old patient with neovascular AMD – classic CNV (Fig. 2).

Occult CNV consists of fibrovascular RPE detachment and late leakage from an undetermined source. Fibrovascular detachment of RPE is characterized by stippled or granular irregular hyperfluorescence in early FA, leakage of dye and staining in the late phases. Late leakage from an undetermined source refers to areas of hyperfluorescence in the late phases of FA, which does not correspond to classic CNV or to fibrovascular RPE detachment (30–32).

The invasiveness is a major limitation of FA. It requires intravenous injection of dye, which may cause discomfort, nausea, vomiting, rarely anaphylactic and anaphylactoid reactions. The two-dimensionality (2D) of FA is another disadvantage. It does not provide information about the blood vessels in the individual vascular plexuses. FA detects CNV by exudation from the immature vessels in the neovascular complex. In the late phase of the FA-examination, the CNV boundaries are obscured by the leakage.

Depending on their composition, drusen in nonexudative AMD exhibit hyperfluorescence or isofluorescence. FA is the least sensitive method with regard to reticular pseudodrusen (33). FA takes approximately 15–20 minutes. The routine use of FA is limited in clinical practice (34).

4. Indocyanine Green Angiography

Indocyanine green angiography (ICGA) provides additional information about the blood vessels of the choroid in AMD (35). Compared to fluorescein, indocyanine green has a higher affinity to plasma proteins, leading to minimal leakage from the choriocapillaris. This improves the visualization of the choroidal vessels (36,37). ICGA is very useful in the diagnosis of retinal angiomatous proliferation (RAP), in particular – retinal choroidal anastomoses (RCA), as well as of polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). These diseases are considered by many authors to be rare clinical forms of neovascular AMD – RAP is described as CNV type 3 (38,39).

са. Това подобрява визуализацията на хориоидалните съдове (36,37). ICGA е особено приложима в диагностицирането на ретиналната ангиоматозна пролиферация (RAP), в частност ретиналните хориоидални анастомози (RCA), както и за полипидалната хориоидална васкулопатия (PCV). Тези две заболявания се считат от много автори като допълнителни клинични форми на неоваскуларната МДСВ – RAP се описва като ХНВ тип 3 (38,39).

ICGA може да бъде използвана също и в диференциално-диагностичен план между атрофична/неоваскуларна МДСВ и няколко заболявания, обединяващи се под термина пахи-хориоидея (централна серозна хориоретинопатия, пахи-хориоидна пигментна епителопатия, пахи-хориоидна неоваскулопатия) (40).

Инвазивността и продължителността на изследването представляват недостатък, което ограничава честото извършване на ICGA.

5. Оптична кохерентна томография (ОСТ)

Оптичната кохерентна томография се приема също за "златен стандарт" в диагнозата на МДСВ. ОСТ е бърз, неинвазивен, образен метод, който предоставя in vivo 3D-структурна качествена и количествена информация на ретината и хориоидеята, корелираща с хистологичен срез на тъканите (41). Правилната сегментация на ОСТ скенограмите е от изключително значение за визуализация на малки гръзи, ретикуларни псевдогръзи, миграция на РПЕ във вътрешните слоеве на ретината (хиперрефлексивни фоци или точки), външни тубуляции на ретината и др. Създадени са ОСТ методи и алгоритми за цялостна оценка на специфичните за МДСВ биомаркери: гръзи, ГА, отлепване на РПЕ, суб- и интратретинална течност (42-44). Понастоящем спектрал-домейн ОСТ (SD-OCT) се счита за най-надеждния метод в диагнозата и проследяването на ГА, като са предложени и 2 нови определения, описващи допълнително състоянието – тотална и частична атрофия на РПЕ и външната ретина (complete RPE and Outer Retina Atrophy {c-RORA} и incomplete RPE and Outer Retina Atrophy {i-RORA}) (45).

ОСТ представлява неизменна част в диагнозата на неоваскуларната МДСВ, доказвайки налична ХНВ и нейната активност. Позволява проследяване на процеса, както и необходимостта от ретерапия (46,47). В зависимост от разположението на ХНВ спрямо РПЕ се различават съответно тип 1 ХНВ (под РПЕ) и тип 2 ХНВ (над РПЕ). Като тип 3 ХНВ се означава интратретинална неоваскуларизация, наблюдавана при RAP (48,49). В сравнение с ФА, която е динамичен метод и отчита изтичане от кръвоносните съдове, ОСТ дава структурна статична информация за изследваните структури, като отчита косвени показатели за активност на ХНВ – задебеляване на ретината, наличие на интра- и субретинална течност, течност под РПЕ, водещи до отлепване на невросензорната ретина и РПЕ (Фиг. 3) (50).

Въпреки описаната в достъпната литература висока специфичност на метода спрямо ФА при неоваскуларната МДСВ, процентът на фалшиво-положителните резул-

ICGA can also be used in the differential diagnosis of atrophic/neovascular AMD and several entities including central serous chorioretinopathy, pachychoroid pigment epitheliopathy, and pachychoroid neovasculopathy (40).

The invasiveness and duration of ICGA are drawbacks which limit its frequent use.

5. Optical Coherence Tomography

Optical coherence tomography (OCT) is also considered a gold standard for diagnosis in AMD. OCT is a fast, non-invasive method that provides in vivo cross-sectional, three dimensional structural qualitative and quantitative information about retina and choroid correlating to the histological findings (41). The correct segmentation of OCT scans is essential for the visualization of small drusen, reticular pseudodrusen, PRE hyperreflective foci in the inner layers of the retina, outer retinal tubulations, etc. Using different methods and algorithms, AMD-specific biomarkers (drusen, GA, RPE detachments, sub- and intraretinal fluid) can be automatically identified (42-44).

Nowadays, spectral-domain OCT (SD-OCT) is the most reliable method in the GA diagnosis and follow-up. In addition, 2 terms describing GA are further proposed – complete RPE and Outer Retina Atrophy (c-RORA) and incomplete RPE and Outer Retina Atrophy (i-RORA) (45).

OCT is an integral part of neovascular AMD. OCT is routinely used in clinical practice to determine both the presence and activity of choroidal neovascularization and the need for treatment/retreatment (46,47). According to the location of CNV, it is classified as type 1 CNV (under RPE) and type 2 CNV (above PRE), respectively. Intraretinal neovascularization (RAP) is described as type 3 CNV (48,49).

Compared to FA, which is a dynamic method and detects the presence of leakage from blood vessels, OCT provides structural static information – retinal thickening, intra- and subretinal fluid, RPE and neuroepithelium detachments, which are considered prerequisites for leakage (Fig. 3) (50).

Regardless of the high specificity of OCT in contrast to FA in neovascular AMD, the percentage of false-positive results remains high (51,52). The main reason is the impossibility to differentiate hyperreflective structures in the retina from each other – for example, active CNV and gliosis (53).

The limited scanning area used in routine practice (6x6 mm) may also lead to a misinterpretation, especially in the case of an eccentric lesion located outside the captured area (47). The imaging of the choroid by SD-OCT is a challenge because of the light absorption from RPE. Due to the greater wavelength and better penetration, swept-source OCT (SS-OCT) overcomes this disadvantage (54,55).

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY

Optical coherence tomography angiography (OCT-A) is a relatively new, non-invasive diagnostic method. It is an upgrade to conventional OCT software and provides a high resolution 3D image with quantitative and qualitative structural information. In addition, OCT-A enables also functional assessment of vessels in the retina and choroid, without the need of an intravenous dye (56,57).

тати също остава висок (51,52). Като основна причина за това се посочва невъзможността с OCT да се отдиференцират различни хиперрефлексивни структури – например активна ХНВ и глиоза, особено в случаите на третирани очи (53).

Ограничената зона на скениране, която се използва в рутинната практика (6х6 mm), също може да доведе до грешка и пропуск в интерпретацията, особено в случаите на ексцентрична лезия, разположена извън обхванатата зона (47). Визуализацията на хориоидеята чрез SD-OCT се оказва предизвикателство заради абсорбцията на светлина от РПЕ. Благодарение на по-голямата дължина на вълната и по-добрата прониквателна способност, swept-source OCT (SS-OCT) преодолява в някаква степен този недостатък (54,55).

АНГИО-ОПТИЧНА КОХЕРЕНТНА ТОМОГРАФИЯ (АНГИО-OCT)

Ангио-OCT е сравнително нов, неинвазивен диагностичен метод. Представлява надграждане в софтуера на конвенционалните OCT апарати, като освен присъщите за тях качества (висока резолюция, 3D-образ, бързина, количествена и качествена структурна информация), ангио-OCT дава възможност и за функционално изследване на кръвоносната мрежа на ретината и отчасти хориоидеята, без необходимост от инжектиране на контрастен агент (56,57). Използвайки специални алгоритми за отчитане на движението на еритроцитите, ангио-OCT позволява изобразяването и интерпретацията на съдовата мрежа сепарирани, на различни нива в зоната на интерес (58-62). Ангио-OCT все повече се налага в диагнозата на МДСВ. В ранната неексудативна форма ангио-OCT скенограмите на ниво повърхностен и дълбок съдов плексус не показват сигнификантни изменения спрямо нормата. Установяват се само нарушения в микроциркулацията на ниво хориокапиларис под формата на хипорефлексивни зони, което отговаря на намален кръвен ток, намалена плътност и/или разрежаване в мрежата от капилари (63,64). Дали това в действителност е патологична находка или резултат от блокиране на ангио-OCT сигнала от надлежащите друзи и РПЕ, следва да бъде изяснено.

При вече оформена ГА се установява нарушение в кръвния ток и липсва на капиларна мрежа на ниво повърхностен, дълбок съдов плексус и хориокапиларис, а също и редуцирана трофика в съседните на атрофията зони. Това би могло да се разглежда като маркер за прогресия на заболяването (65).

С подобренията в софтуера ролята на ангио-OCT при неоваскуларната МДСВ расте с бързи темпове. Отчитайки сепарирани патологичния кръвен ток в различни срезове (повърхностен и дълбок съдови плексуси, аваскуларна външна ретина, хориокапиларис), ангио-OCT позволява прецизно онгледяване на размерите и морфологията на ХНВ, включително разположението ѝ спрямо РПЕ (Фиг. 4) (66).

Fig. 3. Spectral-domain OCT (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). The same patient from Fig 2. Hyperreflective structure above RPE – type 2 CNV (star), subretinal fluid (yellow arrow), ellipsoid zone atrophy (blue arrow), RPE detachment (red arrow)

A decorrelation of the signal is generated by differentiating between the moving cells (erythrocytes) in the vasculature and the static of the surrounding tissue. Using OCT-A, the vascular network can be visualized and interpreted separately, working on different levels in the area of interest (58,62).

Recently, OCT-A has been widely used in the diagnosis of AMD. In early nonexudative stages of the disease, examined by OCT-A, the superficial and deep vascular plexuses show no significant changes compared to normal individuals. In the choroid, OCT-A can be used to visualize alterations in the choriocapillaris as hyporeflective zones, which correspond to the reduced blood flow, the reduced density and/or dilution in the capillary network (63,64). Additional studies are needed to confirm these findings. In GA, OCT-A shows reduced blood flow and capillary dropout at the level of the superficial vascular plexus, deep vascular plexuses, and choriocapillaris, as well as reduced blood flow in the areas adjacent to GA. This could be used as a marker of progression of GA (65).

The software improvements increase the role of OCT-A in neovascular AMD. Based on the contrast between the different layers (superficial and deep vascular plexuses, avascular retina, choriocapillaris), OCT-A allows precise visualization of CNV – dimensions, morphology, and location (Fig. 4) (66).

Automatic segmentation of avascular retina – blood flow above RPE suspected to type 2 CNV (red circle)

Quantitative assessments of the neovascular complex such as flow index, flow area and vascular density can also be registered. OCT-A is particularly convenient in the diagnosis of neovascular AMD, including follow-up after re/treatment (67). Due to the noninvasiveness of this imaging method, the disadvantages related to vascular leakage and staining are also eliminated. However, the wall integrity of the blood vessels cannot be established. A lot of studies compare OCT-A and FA in exudative AMD, citing a high diagnostic accuracy of the methods (55,58,67-69).

Fig. 4. Optical coherence tomography-angiography (OCT-A) (Cirrus HD-OCT, AngioPlex, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). The same patient from Fig.2 and Fig.3 A) OCT-A, 6x6mm; B) OCT-A, 3x3mm; C) OCT B-scan with segmentation lines

Автоматичната сегментация на външна (аваскуларна) ретина регистрира кръвен ток над RPE, суспенден за CNV тип 2 (червен кръг).

Количествени показатели на неоваскуларния комплекс, като flow index, flow area и vascular density, също могат да бъдат регистрирани. Това прави метода особено подходящ в диагностицирането на неоваскуларна МДСВ, а също и в проследяване на състоянието след проведена терапия (67). Поради факта, че кръвоносните съдове се визуализират неинвазивно, отпадат и проблемите, свързани с изтичане на багрито от съдовете и размиване границите на лезията. За сметка на това обаче интегритетът на съдовата стена не може да бъде отчетен. Все повече проучвания са насочени в посока сравняване на ангио-ОСТ и ФА при ексудативната форма на МДСВ, като се цитира висока съгласуваност между двата метода (55,58,67-69). Интерес представлява описаната посредством ангио-ОСТ неексудативна ХНВ, без наличие на каквато и да е ексудация на ФА или ОСТ. Подобна находка е верифицирана в няколко хистологични изследвания (70-72).

Several studies describe the so-called "nonexudative CNV" using OCT-A, without any exudation confirmed by FA or OCT. A similar finding is verified in several histological studies (70-72). The projection artifacts are the major disadvantage of OCT-A, which makes the interpretation of the deeper structures more difficult. In addition, the software detects the erythrocyte velocity within a certain range. Any rate of blood flow above or below the limits will not be registered as an OCT-A signal (73).

CONCLUSION

OCT-A is gaining popularity in the diagnosis of AMD. Based on its noninvasiveness, rapidity, ability to visualize the different plexuses in the retina and choroid separately, OCT-A provides additional information about the natural course of the disease and the effect of treatment.

This publication is funded by Medical University of Plovdiv (Project № 001 / 2017)

Основен недостатък на ангио-ОСТ представляват проекционните артефакти, което прави интерпретацията на по-дълбоко разположените структури по-трудна. Освен това софтуерът на тези апарати отчита скоростта на движение на кръвните елементи в определен диапазон. Всяка скорост на кръвния ток над или под съответните граници не се регистрира като ангио-сигнал (73).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ангио-ОСТ набира все по-голяма популярност в диагнозата на МДСВ. Базирайки се на своята неинвазивност, бързина, възможност за сепарирано онагледяване на различните съдови плексуси в ретината и хориоидеята, методът осигурява допълнителна информация за естествения ход на заболяването и за ефекта от приложеното лечение.

Публикацията е финансирана от Медицински университет – Пловдив, по проект СДП № 001/2017 г.

REFERENCES

- Freund KB, Yanuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(6):786–91.
- Khandhadia S, Cherry J, Lotery AJ. Age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:15–36. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2_2.
- Cook HL, Patel PJ, Tufail A. Age-related macular degeneration: diagnosis and management. *Br Med Bull*. 2008;85:127–149. doi: 10.1093/bmb/ldn012.
- Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137(3): 486–95. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.069.
- Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108(4):697–704.
- Chou R, Dana T, Bougatsos C, Grusing S, Blazina I. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(9):915–33. doi: 10.1001/jama.2016.0783.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106–e16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Day S, Acquah K, Lee PP, Mruthyunjaya P, Sloan FA. Medicare costs for neovascular age-related macular degeneration, 1994–2007. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(6):1014–20. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.008.
- Holz FG, Sadda SR, Staurenghi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(4):464–78. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.12.002.
- Grunwald JE, Daniel E, Ying GS, Pistilli M, Maguire MG, Alexander J, et al. Photographic assessment of baseline fundus morphologic features in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1634–41. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.013.
- Wu Z, Ayton LN, Luu CD, Baird PN, Guymer RH. Reticular pseudodrusen in intermediate age-related macular degeneration: prevalence, detection, clinical, environmental, and genetic associations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):1310–6. doi: 10.1167/iops.15-18682.
- De Bats F, Mathis T, Mauget-Faysse M, Joubert F, Kodjikian L. Prevalence of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration using multimodal imaging. *Retina*. 2016;36(1):46–52. doi: 10.1097/IAE.0000000000000648.
- Delori FC, Dorey CK, Staurenghi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ. In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995;36(3):718–29.
- Krebs I, Lois N, Forrester JV. Fundus autofluorescence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(2):309. doi: 10.1007/s00417-010-1330-0.
- Holz FG, Pauleikhoff D, Spaide RF, Bird AC, eds. *Age-related Macular Degeneration*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
- Holz FG, Steinberg JS, Gobel A, Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S. Fundus autofluorescence imaging in dry AMD: 2014 Jules Gonin lecture of the Retina Research Foundation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(1):7–16. doi: 10.1007/s00417-014-2858-1.
- Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, et al. Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3309–14. doi: 10.1167/iops.04-0430.

18. Landa G, Rosen RB, Pilavas J, Garcia PM. Drusen characteristics revealed by spectral-domain optical coherence tomography and their corresponding fundus autofluorescence appearance in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2012;47(2):81–6. doi: 10.1159/000324988.
19. Mimoun G, Soubrane G, Coscas G. Macular drusen. *J Fr Ophtalmol.* 1990;13(10):511–30.
20. Smith RT, Sohrab MA, Busuioc M, Barile G. Reticular macular disease. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):733–43.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.028.
21. Pilotto E, Benetti E, Convento E, Guidolin F, Longhin E, Parrozzani R, et al. Microperimetry, fundus autofluorescence, and retinal layer changes in progressing geographic atrophy. *Can J Ophthalmol.* 2013;48(5):386–93. doi: 10.1016/j.cjco.2013.03.022.
22. Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S, et al. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):463–72. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.041.
23. McBain VA, Townend J, Lois N. Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(4):491–6. doi: 10.1136/bjo.2006.095109.
24. Camacho N, Bartselli G, Nezgoda JT, El-Emam S, Cheng L, Bartsch DU, et al. Significance of the hyperautofluorescent ring associated with choroidal neovascularisation in eyes undergoing anti-VEGF therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(9):1277–83. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306226.
25. Batioglu F, Demirel S, Ozmert E, Oguz YG, Ozyol P. Autofluorescence patterns as a predictive factor for neovascularization. *Optom Vis Sci.* 2014;91(8):950–5. doi: 10.1097/OPX.0000000000000321.
26. Lindner M, Boker A, Mauschitz MM, et al. Directional kinetics of geographic atrophy progression in age-related macular degeneration with foveal sparing. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1356–65. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.027.
27. Chakravarthy U, Williams M. AMD Guidelines Group. The Royal College of Ophthalmologists Guidelines on AMD: Executive Summary. *Eye.* 2013;27(12):1429–31. doi:10.1038/eye.2013.233.
28. Novotny HR, Alvis DL. A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961;24:82–6.
29. Vujosevic S, Vacklavik V, Bird AC, Leung I, Dandekar S, Peto T. Combined grading for choroidal neovascularisation: colour, fluorescein angiography and autofluorescence images. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(10):1453–60.
30. MPSG. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol* 1991; 109(9): 1242–57.
31. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment—TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121(9): 1253–68. doi: 10.1001/archophth.121.9.1253.
32. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol.* 1993; 111(9): 1200–9.
33. Sivaprasad S, Bird A, Nitiapapand R, Nicholson L, Hykin P, Chatziralli I, et al. Perspectives on reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2016; 61(5):521–37. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.005.
34. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Exp Ophthalmol.* 2006; 34(1): 33–8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01136.x.
35. Slakter JS, Yannuzzi LA, Guyer DR, Sorenson JA, Orlock DA. Indocyanine-green angiography. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995;6(3):25–32.
36. Holz FG, Bellmann C, Rohrschneider K, Burk RO, Völcker HE. Simultaneous confocal scanning laser fluorescein and indocyanine green angiography. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(2):227–36.
37. Pauleikhoff D, Spital G, Radermacher M, Brumm GA, Lommatzsch A, Bird AC. A fluorescein and indocyanine green angiographic study of choriocapillaris in age-related macular disease. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(10):1353–8.
38. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina.* 2001;21(5):416–34.
39. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 1995;15(2):100–10.
40. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Gomez-Ulla F, Mrejen S, Freund KB. Pachychoroid Diseases of the Macula. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2014;3(4):111–5.
41. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991; 254(5035):1178–81.
42. Zhao R, Camino A, Wang J, Hagag AM, Lu Y, Bailey ST, et al. Automated drusen detection in dry age-related macular degeneration by multiple-depth, en face optical coherence tomography. *Biomed Opt. Express.* 2017;8(11):5049–64. doi: 10.1364/BOE.8.005049.
43. de Sisternes L, Simon N, Tibshirani R, Leng T, Rubin DL. Quantitative SD-OCT imaging biomarkers as indicators of age-related macular degeneration progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(11):7093–103. doi:10.1167/iov.14-14918.
44. Wintergerst MWM, Schultz T, Birtel J, Schuster AK, Pfeiffer N, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG, Finger RP. Algorithms for the automated analysis of age-related macular degeneration biomarkers on optical coherence tomography: a systematic review. *Trans Vis Sci Tech.* 2017;6(4):10. doi:10.1167/tvst.6.4.10.
45. Holtz FG, Sadda SR, Staurenghi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology.* 2017;124(4):464–78. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.12.002.
46. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR, Group MS. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007; 114(10):1868–75. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.030.
47. Wilde C, Patel M, Lakshmanan A, Amankwah R, Dhar-Munshi S, Amoaku W, et al. The diagnostic accuracy of spectral domain optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration: a comparison with fundus fluorescein angiography. *Eye (Lond).* 2015; 29(5):602–10. doi: 10.1038/eye.2015.44.
48. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina* 2010;30(9):1333–49. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e7976b.
49. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatous proliferation. *Retina.* 2008;28(2):201–11.
50. Do DV, Gower EW, Cassard SD, Boyer D, Bressler NM, Bressler SB, et al. Detection of new-onset choroidal neovascularization using optical coherence tomography: the AMD DOC Study. *Ophthalmology.* 2012; 119(4):771–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.10.019.
51. Mokwa NF, Ristau T, Keane PA, Kirchhof B, Sadda SR, Liakopoulos S. Grading of age-related macular degeneration: comparison between color fundus photography, fluorescein angiography, and spectral domain

- optical coherence tomography. *J Ophthalmol*. 2013; 2013:385915. doi: 10.1155/2013/385915.
52. Sandhu SS, Talks SJ. Correlation of optical coherence tomography, with or without additional colour fundus photography, with stereo fundus fluorescein angiography in diagnosing choroidal neovascular membranes. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(8): 967–70. doi: 10.1136/bjo.2004.060863.
53. Giovannini A, Amato GP, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. OCT imaging of choroidal neovascularization and its role in the determination of patients' eligibility for surgery. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(4):438–42.
54. Choi W, Mohler KJ, Potsaid B, Lu CD, Liu JJ, Jayaraman V, et al. Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One*. 2013;8:e81499. doi: 10.1371/journal.pone.0081499.
55. Moul E, Choi W, Waheed NK, Adhi M, Lee B, Lu CD, et al. Ultrahigh-Speed Swept-Source OCT Angiography in Exudative AMD. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(6):496–505. doi: 10.3928/23258160-20141118-03.
56. Huang S, Shen M, Zhu D, Chen Q, Shi C, Chen Z, et al. In vivo imaging of retinal hemodynamics with OCT angiography and Doppler OCT. *Biomed Opt Express*. 2016; 7(2):663–76. doi: 10.1364/BOE.7.000663.
57. Matsunaga D, Yi J, Puliafito CA, Kashani AH. OCT angiography in healthy human subjects. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014;45(6):510–5. doi: 10.3928/23258160-20141118-04.
58. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML, Flaxel CJ, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1435–44. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.034.
59. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710–25. doi: 10.1364/OE.20.004710.
60. Spaide R, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2161–2. doi: 10.1097/IAE.0000000000000881.
61. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2163–80. doi: 10.1097/IAE.0000000000000765.
62. Mastropasqua R, Di Antonio L, Di Staso S, Agnifili L, Di Gregorio A, Ciancaglini M, et al. Optical coherence tomography angiography in retinal vascular diseases and choroidal neovascularization. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1–8. doi: 10.1155/2015/343515.
63. Waheed NK, Moul E, Fujimoto J, Rosenfeld PJ. Optical coherence tomography angiography of dry age-related macular degeneration. *Dev Ophthalmol*. 2016;56:91–100. doi: 10.1159/000442784.
64. Unterhuber A, Povazay B, Hermann B, Sattmann H, Chavez-Pirson A, Drexler W. In vivo retinal optical coherence tomography at 1,040 nm – enhanced penetration into the choroid. *Opt Express*. 2005;13(9):3252–8.
65. Corbelli E, Sacconi R, Rabiolo A, Mercuri S, Carnevali A, Querques L, et al. Optical coherence tomography angiography in the evaluation of geographic atrophy area extension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5201–8. doi: 10.1167/iovs.17-22508.
66. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Bauman CR, et al. Spectral-domain optical coherence tomography angiography (OCTA) of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1228–38. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.029.
67. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Francois C, Cagini C, Souied EH. Optical coherence tomography angiography during follow-up: qualitative and quantitative analysis of mixed type I and II choroidal neovascularization after vascular endothelial growth factor trap therapy. *Ophthalmic Res*. 2015;54(2):57–63. doi: 10.1159/000433547.
68. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, et al. Optical coherence tomography angiography versus traditional multimodal imaging in assessing the activity of exudative age-related macular degeneration: a new diagnostic challenge. *Retina*. 2015;35(11):2219–28. doi: 10.1097/IAE.0000000000000766.
69. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.
70. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, et al. Detection of non-exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(11):2204–11. doi: 10.1097/IAE.0000000000000867.
71. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinic-pathological study. *Br J Ophthalmol*. 1976; 60(5):324–41.
72. Miller H, Miller B, Ryan SJ. Newly-formed subretinal vessels. Fine structure and fluorescein leakage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986; 27(2):204–13.
73. Lumbroso B, Huang D, Jian Y, Fujimoto JG, Rispoli M. Clinical guide to Angio-OCT. Jaypee Brothers Medical Publisher; 2015.