

A New Diagnosis and Treatment Technique for Retinal Vein Occlusion

Shumin Cui¹, Mei Qin²

¹Department of Postgraduate, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

²Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

Email: 1501510793@qq.com, bbmcqm@163.com

Received: Nov. 16th, 2019; accepted: Dec. 3rd, 2019; published: Dec. 10th, 2019

Abstract

Retinal vein occlusion is a vascular disease. Fundus fluorescein angiography (FFA) is the gold standard of diagnosis, but because FFA is an invasive technique, it cannot be used frequently in the clinic. Optical coherence tomography angiography (OCTA) is rapid, non-invasive, reproducible and high-resolution as a new inspection technique that is useful for the diagnosis and treatment of ophthalmic diseases, especially retinal vascular diseases. It has been widely used in various eye diseases. This article reviews the application of OCTA in retinal vein occlusion.

Keywords

Optical Coherence Tomography Angiography, Retinal Vein Occlusion, Fundus Fluorescein Angiography

视网膜静脉阻塞中一种新的诊疗技术

崔淑敏¹, 秦梅²

¹蚌埠医学院研究生部, 安徽 蚌埠

²蚌埠医学院第一附属医院眼科, 安徽 蚌埠

Email: 1501510793@qq.com, bbmcqm@163.com

收稿日期: 2019年11月16日; 录用日期: 2019年12月3日; 发布日期: 2019年12月10日

摘要

视网膜静脉阻塞是一种血管性疾病, 眼底荧光血管造影(FFA)是一直以来诊断的金标准, 但由于FFA是一项侵入性检查技术, 不能被临床中频繁使用。光学相干断层扫描血管成像技术(OCTA)是一项快速、无创、

文章引用: 崔淑敏, 秦梅. 视网膜静脉阻塞中一种新的诊疗技术[J]. 眼科学, 2019, 8(4): 152-159.

DOI: 10.12677/hjo.2019.84024

可重复、高分辨率的新的检查技术, 对于眼科疾病, 尤其是视网膜血管性疾病的诊疗有很大帮助, 现已广泛应用于各类眼科疾病中。现就OCTA在视网膜静脉阻塞中的应用做一综述。

关键词

光学相干层析扫描血管成像, 视网膜静脉阻塞, 眼底荧光血管造影

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是继糖尿病性视网膜病变后的第二大影响视力的视网膜血管性疾病[1][2], 患病率约为0.7%~1.6% [3][4]。且随着年龄增长发病率逐渐增加。根据眼底荧光素血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)中无灌注区域面积, RVO可分为缺血性和非缺血性。其视力预后取决于无灌注区面积和黄斑水肿(macular edema, ME)的程度[5]。FFA一直是近几十年来RVO诊断的金标准, 但是因为FFA为有创检查, 且不良反应较多, 所以不能在临床中被频繁使用。

光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)是一项彻底改变了眼科学领域的技术。它自20世纪90年代发明应用以来[6], 不断地进行硬件和软件的改进, 现已成为眼科领域最常用的检查仪器, 具有无创、快捷、非接触的影像学技术, 可以对活体浅表组织进行断层成像。光学相干断层扫描血管成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)是在OCT基础上的血管成像技术; 一种新的非侵入性视网膜血管成像模式技术, 可以在各个层中对视网膜和脉络膜进行微血管可视化, 以及视网膜血管灌注的定量测量, 包括视神经乳头和黄斑区及其周围毛细血管; 并且具有快速、无创、可重复、高分辨等优点, 被不断地应用于视网膜疾病的诊断及随访中。本文就近年来OCTA在RVO中包括黄斑区、视神经、微血管改变、无灌注区等的相关研究做一系统论述。

2. OCTA的原理

OCTA的基本原理是以红细胞作为内在的造影剂, 从而检测血液在脉管系统中的运动。这项新技术的基本原理是在OCT设备扫描的基础上增加的一种速度更快的新的评估算法; OCT是通过干涉低相干近红外波长光与生物组织相互作用时产生的散射光而形成横截面结构图像, 结构性OCT可以通过在不同的视网膜位置执行连续的单次B扫描来获取视网膜的体积图像; 不同的是, OCTA是不同时间在相同的视网膜位置执行多次重复的B扫描, 然后比较获得的结构信息以检测继发于流动的红细胞之后的信号变化。该技术主要分3种类型, 即相位变异、相位对比和分光谱振幅去相关血管成像(split-spectrum amplitude-decorrelation angiography, SSADA)算法。跨扫描时间是OCTA成像的关键, 它代表了在同一视网膜位置重复进行的两次B扫描之间延迟的时间; 虽然较短的帧间扫描时间可能会降低对运动的敏感度, 但这也减少了可能混淆运动信号的眼部运动的干扰[7]。

3. 与FFA的比较

FFA检查的特点是能动态观察造影剂在血管内的循环和渗漏情况, 通过观察造影剂渗漏、着染等异常改变, 发现异常血管, 从而帮助检查者判断血管的功能; 且对于显示中心凹无血管区(foveal avascular

zone, FAZ), 视网膜的灌注情况和黄斑水肿, 新生血管形成等有重要作用; 因此, 它仍是 RVO 目前诊断和治疗的金标准。虽然 FFA 能够检测到视网膜血管细节, 但静脉注射染料是一种侵入性手段, 它可能会引起一些过敏、恶心、呕吐等副作用[8] [9], 所以在患者首次就诊及随访期间很少重复检查。相关研究认为对于 RVO 的患者, 黄斑水肿是影响视力的重要因素, 但除了黄斑水肿的存在与否之外, 血管灌注减少的深度和面积也是临床医生对于患者视觉预后的评价因素[10]。FFA 的主要问题是由于视网膜血管细节可能会被染料渗漏和汇集所掩盖, 对病变深度和大小的分辨与定位可能存在困难而不能分割浅层和深层视网膜血管网, 只能显示浅表视网膜血管图像, 不能看到更深的视网膜血管[11] [12]。与 FFA 相比, OCTA 快速, 无创, 并且可以优化和准确地显示微血管变化。由于没有渗漏和组织染色, OCTA 中使用的较长波长可以穿透视网膜内出血层面, 更好地显示 RVO 中的微血管异常及黄斑中心凹区域。使用 OCTA, 可以快速捕获图像, 并且当图像质量不足时, 可以立即重复该过程, 直到获得高质量的图像。

4. OCTA 在 RVO 中的应用

4.1. 中心凹无血管区(Foveal Avascular Zone, FAZ)

黄斑中心凹几乎包含了全部的视锥细胞, 对精细视觉的产生有重要作用, 并且对缺氧极度敏感。FAZ 的扩大提示了视网膜的缺氧, 这在很多疾病的研究[13] [14]中已经被证实, 但传统的 FFA 由于渗漏及血视网膜屏障等原因对于中心凹毛细血管环及深层视网膜的细微结构不能清晰的显示, 而 OCTA 则可通过快速扫描很好地显示血管环结构。Werner JU [15]等人对 47 例患者 47 只眼睛的前瞻性横断面研究比较 RVO 患者在 OCTA 和 FFA 中不同视网膜血管层的 FAZ 面积。结果显示, 虽然与 FFA 相比, OCTA 的浅层毛细血管丛(superficial capillary plexus, SCP)中的 FAZ 面积略大, 但两者显示出良好的一致性, 与以往研究结果[16] [17]一致并且适用于有 ME 的患者; 且在有 ME 患者的 FAZ 值大于没有 ME 患者的 FAZ 值; 但是, OCTA 中的深层毛细血管丛(deep capillary plexus, DCP)的 FAZ 面积分析结果与 FFA 相比, 两者有明显差异。这表明 FFA 中测量的 FAZ 值由 SCP 或 SCP 和 DCP 的总和表示, 同样 Coscas 等人也认为 FFA 中的 FAZ 主要代表 SCP [18]。研究还发现, 与 OCTA 的 SCP 或 FFA 中的 FAZ 值相比, DCP 测量的 FAZ 值更大。在 RVO 的 FAZ 区域测量中, OCTA 不仅可以在非侵入性的情况下取代 FFA 实现 FAZ 的测量, 且可以测量 DCP 中 FAZ 的值, 已有研究表明 RVO 中 FAZ 最大直径与患眼最佳矫正视力呈负相关, 尤其是在 DCP 中这种相关性更明显[19]。DCP 中 FAZ 值对于临床医生评估患者视力的预后有重要作用。

OCTA 不仅能对 FAZ 与视网膜无灌注区明显区分开来, 将不同层面的 FAZ 面积精确的自动测量, 而且对于中心凹处微观结构变化对于视力的影响的观察也有很好的评估效果。Ogasawara Y [20]等发现视网膜分支静脉阻塞眼的浅表和深层 FAZ 区域均明显大于对侧眼。还发现 FAZ 面积与微观结构参数之间无显著相关性, 但外界膜的完整性与视网膜分支静脉阻塞眼中的治疗后最佳矫正视力显著相关。

4.2. 无灌注区(Capillary Nonperfusion, CNP)

由于来自脉络膜毛细血管的荧光素染料的相对快速且大量的泄漏, 以及来自神经纤维层和更深的视网膜层的光的散射产生模糊的背景荧光, 这阻碍了 DCP 的灌注曲线的详细成像, 所以传统的 FFA 缺乏深度分辨成像的能力, 它无法提供有关位于不同轴向深度的毛细血管丛的灌注曲线的有用信息, 只揭示了 SCP 的灌注, 而 OCTA 的出现正好弥补这一缺陷; 且 OCTA 提供了比 FFA 更精确的区域划分和测量[21]。Moussa [10]等人回顾性分析了 138 名(144 只眼)不同类型 RVO 的患者, 利用 OCT 血管成像比例分析(OCTangiography ratio analysis, OCTARA)算法根据预定的分级方案检查视网膜血管丛是否存在缺血的形态学征象。将这些发现与 FFA 和 OCT 特征进行了比较, SCP 和 DCP 彼此不相关。发现黄斑水肿的严重程度和视网膜外层的破坏与 DCP 中缺血严重程度增正相关; 视网膜内层的破坏与 SCP 和 DCP 中存在

的周围毛细血管缺血显著相关; FFA 只能反映出黄斑区 SCP 层中的缺血。研究发现与 SCP 相比, DCP 中缺血性改变的程度更为严重, 与 SCP 相比, DCP 中的周围毛细血管缺血更明显; 还发现 SCP 和 DCP 层缺血严重程度与基线 BCVA 呈负相关; 而 FFA 上的缺血仅与 SCP 层中的缺血相关, 与 DCP 层中的缺血程度无关。OCTA 在黄斑区灌注状态的定性评估中的功效及其对视网膜血管丛进行差异层分割的能力, 以确定 RVO 最大缺血性损伤的程度和位置有重要作用。与 FFA 相比, OCTA 更精确地定义 RVO 最大缺血性损伤的程度和位置。同样, Adhi 等人[16], 在 23 例 RVO 患者的前瞻性研究中报道 DCP 中的 CNP 较 SCP 的 CNP 的发生率和受累程度更重。但是由于 OCTA 的扫描范围有限, 所以需要更大的扫描区域才能在不久的将来取代 FFA。

4.3. 血管密度

Moussa [10]等人的研究还发现与 SCP 相比, DCP 中血管密度降低更明显。在 SCP 层有 111 只眼(77%)的血管密度降低 ≥ 1 象限, 33 只眼(23%)正常血管密度。DCP 层在 142 只眼(99%)中血管密度降低 ≥ 1 象限, 2 只眼中的正常血管密度(1.3%)。且发现患眼最佳矫正视力与 DCP 的血管密度呈正相关。这与 Dave VP 等人的结果一致[22], 他们认为在视网膜分支静脉阻塞(branch retinal vein occlusion, BRVO)中, 血管密度在 DCP 中显著降低, 并且发现视力下降与年龄、症状持续时间和血管性损失呈正相关。Kang JW [23]等人也认为浅层和深层血管密度与最佳矫正视力呈正相关。并发现 RVO 浅层和深层旁中心凹的血管密度明显低于对侧眼和对照眼; 有趣的是他们还发现了在 21 只 BRVO 眼中有 18 只眼显示出最低的中心凹旁血管密度区域的与静脉阻塞的区域具有高度一致性。

OCTA 不仅能够对视网膜进行分层, 而且可以对每层进行血管密度的定量分析, 这对于 RVO 患者在疾病的不同时期及治疗前后血管密度的变化定期观察有很大帮助。

国内的 Qian Wang [24]等的研究结果与上述一致, 发现除了中心凹区域之外的所有区域中的 DCP、SCP 和脉络膜血管层中的血管密度显著降低; 此外, 还发现脉络膜毛细血管密度也明显降低; 最佳矫正视力更差。并且与正常人群相比, RVO 患者健侧眼中 SCP、DCP 和脉络膜中血管密度降低。这可能表明, RVO 也可能主要或次要地与脉络膜毛细血管的血管系统的异常相关。

这些研究结果表明, RVO 的发展可能不是一个纯粹局部的眼部事件, 但至少在一些患者中, 全身性改变可能影响两只眼睛的视网膜血管系统, 导致一只眼睛的 RVO。

4.4. 黄斑中心凹厚度

Qian Wang [24]等在 2016 年 48 例单侧 RVO 患者和对照组 17 例正常人的研究中发现, 中心凹视网膜厚度和其下脉络膜厚度较对侧眼厚, 研究结果与 Tsuiji 等一致, 该研究检查了 36 名单眼 CRVO 患者, 患眼中心凹下脉络膜厚度明显较健眼明显增厚, 且在玻璃体腔内应用抗 VEGF 药物治疗后, 中心凹下脉络膜厚度显著下降[25]。

4.5. 侧枝循环

在 BRVO 中, 侧枝血管形成被认为可能具有促进黄斑水肿消退和降低视网膜静脉压和血管通透性的作用, 从而导致黄斑水肿的自发消退。SUZUKI 等[26]在 2015 年曾对 28 名 BRVO 患者的 28 眼进行了 OCTA 和 FFA 检查, 结果显示侧枝血管的形成与 BRVO 顽固性黄斑水肿相关, 可能是因为在侧枝血管中观察到渗漏的微动脉瘤。后来 SUZUKI 等对[27] BRVO 伴 ME 的患者, 进行超过 6 个月的随访, 发现 28 只眼睛中有 23 只眼睛存在侧支血管, 并且这些都是在初次就诊时存在的, 表明 BRVO 在急性期就形成侧枝循环。研究还发现在主干 BRVO 及缺血性 BRVO 的眼中经常观察到侧枝血管形成, 但缺血性 BRVO

的侧枝血管形成少于视网膜主干分支静脉阻塞, 且侧枝血管同时存在于浅层视网膜及深层视网膜中。结果认为侧枝血管的形成可能与阻塞的静脉血量有关, 并有助于黄斑水肿的消退。然而, 在侧枝中形成的微动脉瘤有时会引起黄斑的渗漏。研究还发现了侧枝血管形成与视觉功能和黄斑水肿的关系, 有和没有侧支的眼睛的基线平均视网膜中央厚度和视网膜中央厚度减少率有显著差异。但基线 BCVA 和 6 个月时的最佳矫正视力在有和没有侧支的眼睛之间没有显著差异。目前侧枝血管与黄斑水肿的消退之间的关系是有争议的, 仍需要更多数据的研究。

4.6. 动静脉交叉

RVO 是一种血管性疾病, 其中 BRVO 是由一级或二级视网膜静脉的局灶性闭塞引起, 最常发生在动静脉交叉点[28] [29]。虽然 BRVO 在 RVO 中较常见, 但是目前对于 BRVO 患者中黄斑病变程度和视力变化的差异性, 其原因仍不清楚。

2016 年 Iida [30] 等人使用 FFA 和 OCTA 对 46 例 BRVO 患者的受影响的动静脉交叉处的黄斑区域和视网膜血管系统进行了观察性研究。FFA 显示受影响的眼睛中分别有 23 只眼的动脉过度交叉和 11 只眼的静脉过度交叉; 然而, FFA 未能检测到其中 10 只眼中的动静脉交叉模式, 通过 OCTA 检测到 20 只眼静脉过度交叉的眼睛数量也高于通过 FFA 检测到的眼睛, OCTA 对于视网膜血管系统的观察优于 FFA。研究还发现, 在静脉过度交叉的情况下, 静脉狭窄程度明显大于动脉过度交叉的情况, 有时在受影响的动静脉穿越部位附近观察到视网膜血管灌注的局部恶化。还观察到受影响的静脉随着时间推移逐渐变窄, 最终致毛细血管丧失。这与 Muraoka 等报告了交叉处的闭塞静脉在静脉过度交叉的情况下, 视网膜内界膜和动脉壁之间被压缩和阻塞, 但静脉腔通常在动脉过度交叉的情况下被保留, 的结果是一致的[31]。Iida 等还发现静脉过度交叉眼黄斑区 CNP 大于动脉交叉眼, 静脉过度交叉的外周 CNP 明显大于动脉交叉眼。

由于 ME 的复发, 大多数患者需要多次注射抗 VEGF 药物。相比之下, 在超过 1500 例 BRVO 患者的研究中发现, 在 1 年的自然病程中大约 20%~40% 的患者 ME 消退[32]。OCTA 对于确定受影响的动静脉交叉处的视网膜血管的解剖位置有很大作用的, 这对于临床医生在 BRVO 患者中评估视力预后和治疗方法有很大作用。

4.7. 微血管瘤

病理生理学研究显示在 BRVO 患者中微血管瘤最常见于视网膜无灌注区边缘; Rispoli 等[33]在 2015 年通过 OCTA 对 10 名 BRVO 的眼睛观察发现视网膜内微血管异常及血管充血在 DCP 中容易发生, 且都在无灌注区的边缘。2015 年 SUZUKI 等[27] BRVO 眼中的微血管瘤一般位于无灌注区边缘或侧支血管上, FFA 与 OCTA 均可发现微动脉瘤, 但是在 FFA 图像中对于微动脉瘤在视网膜层面的定位较 OCTA 差。

4.8. 视神经

近年来对应用 OCTA 在 RVO 中的研究还有很多, 不仅包括对于黄斑区域的研究。2018 年 Yong-Il Shin [34] 等回顾性研究了 83 名患有单侧 RVO 的患者(50 名 BRVO 且 33 名 CRVO)和 83 名正常对照, 应用 OCTA 获得以视盘为中心的 6×6 mm 扫描。结果 RVO 患者对侧眼的平均视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)和神经节细胞内丛状层(ganglion cell-inner plexiform layer, GC-IPL)厚度明显薄于正常对照组; 在患有单侧 RVO 的患者中, 内环, 外环和全区域的视乳头周围毛细血管密度显著低于对照组。内环, 外环和全区域的周围灌注密度也显著低于对照组。RNFL 和 GC-IPL 厚度与周围毛细血管密度和灌注密度呈正相关。且还发现在 RVO 眼中的 RNFL 变薄在下部和颞部象限中是显著的, 该发现与之前的研究[35]结果一致, 该研究表明 RVO 可能与青光眼有共同的机制, 因为它类似于青光眼中 RNFL 变薄的部位。与正

常对照相比, RVO 患者对侧眼的血流减少和视网膜静脉压增加可能与 RVO 和青光眼的发病机制有关。然而, 青光眼和 RVO 是多因素疾病, 目前的研究尚不清楚 RVO 和青光眼患者是否有共同的原因或结果。需要进一步的前瞻性纵向研究来阐明这种关系。

总结与展望

与 FFA 相比, 使用 OCTA, 可以快速捕获图像, 并且当图像质量不够时, 可以立即重复该过程, 直到获得高质量的图像。深度分辨的微循环研究是 OCTA 相对于 FFA 的另一大优势。现有的 OCTA 系统存在某些限制。由于 OCTA 在某个时间点基本上是血管网络的快照, 因此不存在诸如泄漏的动态信息。因此, 我们无法区分 OCTA 上的静息和活动性病变。其次, OCTA 依赖于红细胞运动作为对比机制, 如果血流量低于检测阈值, 例如, 在一些微动脉瘤和纤维化脉络膜新生血管中, 它不会在 OCTA 中显现。第三, OCTA 系统的电流的图像采集区域相对较小, 范围从 2×2 毫米到 12×12 毫米, 虽然蒙太奇图像, 宽视场 OCT 成像和扩展现场技术是迄今为止提出的一些解决方案, 但它们目前仍少用于常规临床检查。第四由于 OCTA 要求患者在图像期间精确地固定在光线上, 因此使用它仍然存在一些挑战, 采集(约 3 秒), 这对于视力低的患者可能难以实现。如果这些局限性得到改善, OCTA 对于视网膜静脉阻塞的诊疗上将会有更大的帮助。

参考文献

- [1] Scott, I.U., VanVeldhuisen, P.C., Oden, N.L., *et al.* (2011) Baseline Predictors of Visual Acuity and Retinal Thickness Outcomes in Patients with Retinal Vein Occlusion: Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion Study Report 10. *Ophthalmology*, **118**, 345-352. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.06.034>
- [2] Glanville, J., Patterson, J., McCool, R., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Widely Used Treatments for Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review. *BMC Ophthalmology*, **14**, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-7>
- [3] Cugati, S., Wang, J.J. and Rochtchina, E. (2006) Ten-Year Incidence of Retinal Vein Occlusion in an Older Population: The Blue Mountains Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, **124**, 726-732. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.5.726>
- [4] Rogers, S., McIntosh, R.L., Cheung, N., *et al.* (2010) The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, **117**, 313-319.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.017>
- [5] McIntosh, R.L., Rogers, S.L., Lim, L., *et al.* (2010) Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology*, **117**, 1113-1123.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.060>
- [6] Huang, D., Swanson, E.A., Lin, C.P., *et al.* (1991) Optical Coherence Tomography. *Science*, **254**, 1178-1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
- [7] Spaide, R.F., Fujimoto, J.G., Waheed, N.K., *et al.* (2018) Optical Coherence Tomography Angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*, **64**, 1-55. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003>
- [8] Kwiterovich, K.A., Maguire, M.G., Murphy, R.P., *et al.* (1991) Frequency of Adverse Systemic Reactions after Fluorescein Angiography Results of a Prospective Study. *Ophthalmology*, **98**, 1139-1142. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(91\)32165-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(91)32165-1)
- [9] López-Sáez, M.P., Ordoqui, E., Tornero, P., *et al.* (1998) Fluorescein-Induced Allergic Reaction. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **81**, 428-430. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63140-7](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63140-7)
- [10] Moussa, M., Leila, M., Bessa, A.S., *et al.* (2019) Grading of Macular Perfusion in Retinal Vein Occlusion Using En-Face Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography: A Retrospective Observational Case Series. *BMC Ophthalmology*, **19**, 127. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1134-x>
- [11] Weinhaus, R.S., Burke, J.M. and Delori, F.C. (1995) Comparison of Fluorescein Angiography with Microvascular Anatomy of Macaque Retinas. *Experimental Eye Research*, **61**, 1-16. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(95\)80053-0](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(95)80053-0)
- [12] Snodderly, D.M. and Weinhaus, R.S. (1992) Neural-Vascular Relationships in Central Retina of Macaque Monkeys (*Macaca fascicularis*). *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **12**, 1169-1193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-04-01169.1992>
- [13] Conrath, J., Giorgi, R. and Raccah, D. (2005) Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy: Quantitative vs Qualita-

- tive Assessment. *Eye*, **19**, 322-326. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701456>
- [14] Parodi, M.B., Visintin, F. and Della Rupe, P. (1995) Foveal Avascular Zone in Macular Branch Retinal Vein Occlusion. *International Ophthalmology*, **19**, 25-28. <https://doi.org/10.1007/BF00156415>
- [15] Werner, J.U., Böhm, F., Lang, G.E., *et al.* (2019) Comparison of Foveal Avascular Zone between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography in Patients with Retinal Vein Occlusion. *PLoS ONE*, **14**, e0217849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217849>
- [16] Adhi, M., Filho, M.A., Louzada, R.N., *et al.* (2016) Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, OCT486-OCT494. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18907>
- [17] Casselholmde Salles, M., Kvanta, A. and Amrén, U. (2016) Optical Coherence Tomography Angiography in Central Retinal Vein Occlusion: Correlation between the Foveal Avascular Zone and Visual Acuity. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, OCT242-OCT246. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18819>
- [18] Coscas, F., Glacet-Bernard, A., Miere, A., *et al.* (2016) Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *American Journal of Ophthalmology*, **161**, 160-171.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.10.008>
- [19] Wons, J., Pfau, M., Wirth, M.A., *et al.* (2016) Optical Coherence Tomography Angiography of the Foveal Avascular Zone in Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmologica*, **235**, 195-202. <https://doi.org/10.1159/000445482>
- [20] Ogasawara, Y., Iwase, T., Yamamoto, K., Ra, E. and Terasaki, H. (2018) Relationship between Abnormalities of Photoreceptor Microstructures and Microvascular Structures Determined by Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina*. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002379>
- [21] Nobre Cardoso, J., Keane, P.A., Sim, D.A., *et al.* (2016) Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, **163**, 93-107.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.11.025>
- [22] Dave, V.P., Pappuru, R.R., Gindra, R., *et al.* (2019) OCT Angiography Fractal Analysis-Based Quantification of Macular Vascular Density in Branch Retinal Vein Occlusion Eyes. *Canadian Journal of Ophthalmology*, **54**, 297-300. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2018.06.009>
- [23] Kang, J.W., Yoo, R and Jo, Y.H. (2017) Correlation of Microvascular Structures on Optical Coherence Tomography Angiography with Visual Acuity in Retinal Vein Occlusion. *Retina*, **37**, 1700-1709. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001403>
- [24] Wang, Q., Chan, S.Y., Yan, Y., *et al.* (2018) Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusions. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **256**, 1615-1622. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4038-1>
- [25] Tsuiki, E., Suzuma, K., Ueki, R., Maekawa, Y. and Kitaoka, T. (2013) Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography of the Choroid in Central Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, **156**, 543-547.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.04.008>
- [26] Suzuki, N., Hirano, Y., Yoshida, M., *et al.* (2015) Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, **161**, 126-132.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.09.038>
- [27] Suzuki, N., Hirano, Y., Tomiyasu, T., *et al.* (2018) Collateral Vessels on Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Branch Retinal Vein Occlusion. *The British Journal of Ophthalmology*, **103**, 1373-1379.
- [28] Zhao, J., Sastry, S.M., Sperduto, R.D., *et al.* (1993) Arteriovenous Crossing Patterns in Branch Retinal Vein Occlusion The Eye Disease Case-Control Study Group. *Ophthalmology*, **100**, 423-428. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31633-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31633-7)
- [29] Feist, R.M., Ticho, B.H., Farber, M. and Shapiro, M.J. (1992) Branch Retinal Vein Occlusion and Quadratic Variation in Arteriovenous Crossings. *American Journal of Ophthalmology*, **113**, 664-668. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)74791-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)74791-9)
- [30] Iida, Y., Muraoka, Y., Ooto, S., *et al.* (2017) Morphologic and Functional Retinal Vessel Changes in Branch Retinal Vein Occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *American Journal of Ophthalmology*, **182**, 168-179. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.08.004>
- [31] Muraoka, Y., Tsujikawa, A., Murakami, T., *et al.* (2013) Morphologic and Functional Changes in Retinal Vessels Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, **120**, 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.06.054>
- [32] Rogers, S.L., McIntosh, R.L., Lim, L., *et al.* (2010) Natural History of Branch Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review. *Ophthalmology*, **117**, 1094-1101.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.058>

-
- [33] Rispoli, M. and Savastano, M.C. (2015) Capillary Network Anomalies in Branch Retinal Vein Occlusion on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*, **35**, 2332-2338. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000845>
- [34] Shin, Y.I., Nam, K.Y., Lee, S.E., *et al.* (2019) Changes in Peripapillary Microvasculature and Retinal Thickness in the Fellow Eyes of Patients with Unilateral Retinal Vein Occlusion: An OCTA Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, 823-829. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26288>
- [35] Kim, M.J., Woo, S.J. and Park, K.H. (2011) Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Is Decreased in the Fellow Eyes of Patients with Unilateral Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*, **118**, 706-710. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.028>