Análisis comparativo del edema macular diabético con dos sistemas de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral: Zeiss Cirrus-SD[®] y Nidek Scan-Duo[®]

Diabetic macular edema comparative analysis using two spectral domain optical coherence tomography instruments: Zeiss Cirrus-SD[®] and Nidek Scan-Duo[®]

HERNÁNDEZ MARRERO D¹, SOLÉ GONZÁLEZ L¹, ABREU GONZÁLEZ R¹

RESUMEN

- **Objetivo:** Cuantificar comparativamente el edema macular diabético (EMD) mediante dos sistemas diferentes de tomografía de coherencia óptica (OCT). Secundariamente, comparar los resultados de la clasificación por colores de sus respectivas bases de datos de la normalidad.
- **Métodos:** Estudio prospectivo descriptivo de pacientes con EMD a los que se les realizó el estudio mediante el sistema OCT Cirrus-SD[®] (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) y el OCT Scan-Duo[®] (Nidek Retina Scan Duo, Aichi, Japan) en el mismo día durante el periodo de un mes.
- **Resultados:** Se seleccionaron 16 ojos con EMD de un total de 160, con una edad media de 68 años. La fuerza de la señal media fue superior a 7 en ambos sistemas y correctamente centrados. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos dispositivos para el espesor macular pero sí un grado de acuerdo moderado en la distribución por colores del cubo macular.
- **Conclusiones:** Ambos dispositivos de dominio espectral Cirrus-SD[®] y Scan-Duo[®] son intercambiables para el espesor macular. Para la distribución por colores del cubo macular el grado de acuerdo es moderado. Como limitación de nuestro trabajo destacamos el pequeño tamaño muestral.
- Palabras clave: Tomografía de coherencia óptica, edema macular diabético, Cirrus[®], Scan-Duo[®].

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

¹ Licenciado en Medicina. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Servicio de oftalmología.

Correspondencia:

Hernández Marrero

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ntra. Sra de Candelaria.

Carretera Del Rosario, 145. 38009 Santa Cruz de Tenerife. España.

SUMMARY

- **Objective:** To evaluate quantitative assessment of retinal thickness in patients with diabetic macular edema (DME) using two optical coherence tomography (OCT) instruments. Secondarily, to compare the results classified by colours with the correspondent normal database.
- **Methods:** Descriptive prospective study with patients with DME who were studied by Cirrus SD-OCT[®] (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) and Scan-Duo OCT[®] (Nidek Retina Scan Duo, Aichi, Japan) on the same day during one month. Data collection and analysis was carried out with SPSS.
- **Results:** 16 eyes with DME out of a total of 160 were included, with a mean age of 68 years. Mean signal strength was superior to 7 by both systems and correctly centred. No statistically significant differences regarding macular thickness were found between both instruments, but a moderate degree of coincidence on macular cube colour distribution was established.
- **Conclusions:** Both spectral-domain Cirrus-SD[®] and Scan-Duo[®] systems are interchangeable when it comes to macular thickness. A moderate degree of agreement on macular cube color distribution was found. We should emphasize the small sample size as a limiting factor.

Keywords: Optical coherence tomography, diabetic macular edema, Cirrus[®], Scan-Duo[®].

INTRODUCCIÓN

La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha supuesto uno de los principales avances en el estudio de la patología retiniana, especialmente a nivel macular, desde que fue introducida por primera vez en 1991 (1). Se trata de una prueba no invasiva basada en el principio de interferometría que permite analizar las capas retinianas.

Su desarrollo ha permitido ahondar en el diagnóstico de patologías hasta el momento sólo explorables mediante visualización directa del fondo de ojo o usando otras pruebas invasivas, como la angiografía con fluoresceína (AGF) (2). La OCT además, permite valorar correctamente los cambios morfológicos maculares durante el seguimiento de los pacientes, de manera que se puedan comparar los hallazgos base con los encontrados en las revisiones sucesivas.

La evaluación del espesor macular en las diferentes patologías puede variar entre distintos sistemas de OCT en base a los diferentes algoritmos de segmentación que utilicen. El sistema OCT Cirrus-SD[®] (Carl Zeiss Mediatec, Dublin, CA, USA) constituye uno de los aparatos de OCT más extendidos actualmente. El sistema OCT Scan-Duo[®] (Nidek Retina Scan Duo, Aichi, Japan) es otro de los sistemas recientemente lanzados al mercado que permite la posibilidad de la realización de retinografía color y autofluorescencia de manera simultánea. Ambos son sistemas de dominio espectral.

El objetivo de nuestro trabajo es realizar un análisis cuantitativo del espesor macular en el edema macular diabético con ambos sistemas de OCT, así como comparar el análisis cualitativo de colores de la distribución de normalidad de cada uno de los sistemas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo descriptivo de pacientes a los que se les realizó el estudio macular mediante ambas OCT en el mismo día (Cirrus[®] y Scan Duo[®]) recogidas a lo largo de un mes (Agosto 2015). De ellos se seleccionaron aquellos pacientes que presentasen EMD, tanto focal como difuso.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, fuerza de la señal, centrado de la prueba, espesor macular y colores para las 9 áreas del sistema ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) del cubo macular.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes diabéticos con EMD que se realizasen, en el mismo día, el estudio por ambos sistemas de OCT. Se excluyeron aquellos ojos cuyas imágenes contuviesen errores en la segmentación dentro del área del sistema ETDRS en cualquiera de los dos sistemas, aquellos que estuvieran descentrados, o con calidad de la señal de imagen inferior a 5.

La recogida de datos se realizó de manera manual, analizando los distintos sectores del sistema ETDRS del cubo macular ajustados por grosor y por color. El análisis estadístico se hizo mediante el software con el paquete estadístico SPSS v.20 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU). La normalidad de las distribuciones cuantitativas se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y de las distribuciones cualitativas mediante análisis Kappa. Para el análisis cuantitativo se utilizó el test de T de Student.

El estudio se realizó bajo la aprobación del comité ético de nuestro hospital.

RESULTADOS

En total fueron estudiados mediante ambos sistemas de OCT (Cirrus[®] y Scan-Duo[®]) un total de 160 ojos a lo largo del mes de agosto de 2015, de los cuales 27 presentaban EMD. De ellos, fueron excluidos 11 ojos según los criterios de exclusión antes expuestos, quedando un total de 16 ojos de 12 pacientes (fig. 1). La distribución del tipo de EMD fue: focales 62,5% (10 pacientes) de los cuales el 20% (2 pacientes) presentaban componente traccional, y difuso 37,5% (6 pacientes), el 50% de ellos con tracción (3 pacientes).

La distribución por sexos fue de un 75% mujeres y 25% hombres, con una edad media de 67,9 años (DS: 5,3), en su mayoría ojos izquierdos (56%). La fuerza de la señal media para el Cirrus[®] fue de 7,25 sobre 10 (DS: 0,86) y para el Scan-Duo[®] de 7,0 sobre 10 (DS: 0,82).

Tras verificar la normalidad de las distribuciones cuantitativas, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, analizamos la ausencia de diferencias estadísticamente significativas (p>0,05) en los espesores maculares empleando la prueba T de Student para muestras relacionadas, considerando, por tanto, que ambos sistemas de OCT son intercambiables (tabla 1). Para las variables cualitativas de colores del cubo macular, utilizamos el análisis Kappa del cuadrante central hallando un grado de acuerdo moderado entre ambos dispositivos (Kappa 50% IC 95% [19,6%-84,4%] p=0,002).



Fig. 1: Descripción de la muestra.

DISCUSIÓN

Unas de las principales patologías en las que la OCT cobra especial importancia es en el estudio del edema macular diabético (EMD). El «Wisconsin Epidemiologic Study od Diabetic Retinopathy» (WESDR) ha definido el EMD como el engrosamiento retiniano dentro de un diámetro papilar con respecto a la fóvea (3). Este puede ser clínicamente focal, en el que aparece un área de engrosamiento bien definido con exudados duros alrededor de grupos de microaneurismas; o difuso, caracterizado por un engrosamiento extenso con gran permeabilidad por ruptura generalizada de la barrera hematorretiniana, y en el cual no es tan evidente la presencia de tales exudados o microanerusimas (4). Gracias al desarrollo de la OCT, se han podido introducir también los términos de adhesión y tracción vitreomacular, así como ha resultado indispensable para evaluar la respuesta al tratamiento intravítreo de manera objetiva (5).

Desde el 2004, se dispone en el mercado de diversos dispositivos de OCT de dominio espectral (SD-OCT) que tienen como ventaja una mayor rapidez en la adquisición de la imagen con mayor resolución axial con respecto a las OCT de dominio temporal (TD-OCT) (6,7). Aunque los diferentes sistemas de SD-OCT están basados en la misma tecnología, cada uno de ellos posee características distintivas. Para un correcto análisis cuantitativo de los espesores maculares, cada equipo de OCT dispone de una base de datos de normalidad, correspondiente con la edad, integrada en su software. Muchas de las publicaciones que aportan valores normativos de espesor macular coinciden en que las medidas entre diferentes dispositivos de OCT no son intercambiables. Esto es debido a la discrepancia de

ARCH. SOC. CANAR. OFTAL., 2016; 27: 111-118

Cuadrantes	Central		Interno inferior		Interno superior		Interno nasal		Interno temporal	
Pac.	Cirrus	Scan- Duo								
1	330 µ	347 μ	312 µ	327 μ	288 µ	322 µ	322 µ	339 µ	304 µ	309 µ
2	236 μ	246 μ	267 μ	270 μ	237 μ	247 μ	275 μ	284 μ	310 µ	313 μ
3	417 μ	416 μ	346 µ	350 µ	388 µ	408 μ	357 μ	363 µ	460 μ	456 μ
4	247 μ	316 µ	362 µ	358 µ	392 µ	352 μ	369 µ	362 µ	374 μ	345 μ
5	795 μ	311 µ	550 μ	362 µ	668 µ	353 μ	644 μ	358 µ	627 μ	347 μ
6	354 μ	365 µ	347 μ	353 μ	360 µ	364 µ	352 μ	361 µ	330 µ	340 µ
7	390 µ	386 µ	318 µ	334 µ	329 µ	324 μ	344 μ	359 μ	370 μ	356 µ
8	396 µ	420 μ	336 µ	344 μ	341 µ	358 µ	357 μ	359 μ	371 μ	395 μ
9	224 μ	245 μ	309 µ	319 µ	279 μ	280 μ	288 μ	295 μ	265 μ	275 μ
10	329 µ	338 µ	312 µ	333 µ	363 µ	384 µ	323 µ	340 µ	350 μ	354 μ
11	336 µ	338 µ	382 µ	375 μ	400 μ	381 µ	405 μ	399 µ	339 µ	347 μ
12	342 μ	347 μ	328 µ	344 μ	351 μ	361 µ	341 µ	350 μ	335 μ	353 μ
13	379 μ	400 μ	357 μ	377 μ	359 µ	386 µ	329 µ	345 μ	398 µ	398 µ
14	302 µ	303 µ	332 µ	354 μ	339 µ	353 μ	341 µ	355 μ	358 µ	374 μ
15	290 μ	302 µ	338 µ	349 µ	336 µ	351 µ	352 μ	362 µ	331 µ	340 µ
16	373 μ	382 μ	337 μ	353 μ	333 µ	356 μ	364 μ	375 μ	314µ	331 µ
Р	<i>p</i> (0,588)		<i>p</i> (0,88)		<i>p</i> (0,59)		<i>p</i> (0,604)		<i>p</i> (0,494)	

Tabla 1: Grosor de cada cuadrante del cubo macular en el Cirrus-SD® (Carl Zeiss Mediatec, Dublin, CA, USA) y Scan-Duo® (Nidek Retina Scan Duo, Aichi, Japan) en cada paciente

Cuadrantes	Externo inferior		Externo	superior	Extern	o nasal	Externo temporal		
Pac.	Cirrus	Scan-Duo	Cirrus	Scan-Duo	Cirrus	Scan-Duo	Cirrus	Scan-Duo	
1	274 μ	286 μ	288 μ	300 µ	293 μ	305 µ	299 µ	310 µ	
2	258 μ	261 µ	247 μ	254 μ	271 μ	276 μ	306 µ	329 µ	
3	265 μ	272 μ	295 μ	291 µ	290 μ	299 μ	336 µ	344 μ	
4	318 µ	293 μ	326 µ	308 µ	336 µ	320 µ	394 µ	296 μ	
5	338 µ	299 μ	465 μ	315 µ	451 μ	332 µ	426 μ	302 µ	
6	277 μ	284 μ	310 µ	300 µ	313 μ	317 µ	278 μ	288 μ	
7	260 µ	271 μ	280 µ	283 µ	288 µ	299 μ	272 μ	273 μ	
8	233 μ	244 μ	260 μ	274 μ	262 μ	259 μ	278 μ	308 µ	
9	288 µ	288 μ	271 μ	275 μ	302 µ	309 µ	269 µ	281 µ	
10	270 μ	287 μ	275 μ	298 μ	291 µ	309 µ	265 μ	282 μ	
11	357 μ	352 μ	393 µ	379 µ	365 µ	356 µ	329 µ	325 µ	
12	290 µ	311 µ	299 μ	314 µ	313 µ	320 µ	276 μ	302 µ	
13	288 µ	307 µ	301 µ	320 µ	310 µ	331 µ	293 µ	307 µ	
14	270 μ	290 μ	282 μ	296 μ	294 μ	308 µ	290 μ	313 µ	
15	263 µ	277 μ	288 µ	300 µ	297 μ	305 µ	275 μ	296 μ	
16	277 μ	294 μ	317 µ	322 µ	310 µ	316 µ	268 µ	279μ	
Р	<i>p</i> (0,195)		<i>p</i> (0,681)		<i>p</i> (0	,851)	<i>p</i> (0,916)		

los diferentes dispositivos al definir el límite externo de la retina, que pese a ser medido por todos los sistemas de dominio espectral a nivel del epitelio pigmentario de la retina (EPR), se diferencian en el nivel exacto de la localización. En el Cirrus[®] este límite externo queda delimitado en la mitad del EPR (8-13), mientras que en el Scan-Duo[®] entre el EPR y

la membrana de Bruch (14). El límite interno de la retina, en cambio, queda definido en todos por la membrana limitante interna. Estas diferencias pueden acentuarse aún más en las diferentes patologías (15), principalmente en aquellas que asocian la presencia de fluido subretiniano (16). En cambio, Sadda et al. (17) encontraron que el edema macular diabético está menos asociado a errores significativos según un estudio de 200 pacientes analizados mediante Stratus[®]. En ocasiones, es necesario recurrir al ajuste manual de la segmentación para obtener resultados similares.

La red del Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), en la que participan diversos centros clínicos en ensavos sobre retinopatía diabética, ha continuado proponiendo las medidas del grosor macular retiniano como guía para los criterios de retratamiento en los ojos estudiados. En consecuencia, se ha hecho necesario realizar conversiones en estas medidas de grosores obtenidas por diferentes sistemas de OCT que presentan diferencias en su software específico (18). A partir de ahí, han surgido numerosos estudios que comparan distintos dispositivos en ojos normales (11,18) con edema macular diabético (19) así como en otras patologías como en la degeneración macular asociada a la edad (12) y miopía (20), entre otros. En base a esto, nuestro objetivo ha sido comparar tales mediciones entre el Cirrus SD[®] y el Scan Duo[®] en pacientes con EMD.

La medición del espesor macular con el Cirrus[®] se realiza en base a los sectores del sistema ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) del cubo macular, que utiliza el protocolo de 512 A-scans x 128 B-scans. Esto significa que se realiza un escaneado de una cuadrícula de 6 mm utilizando 128 líneas horizontales, cada una de las cuales consisten en 512 A-scans, con una velocidad de escaneado de 27.000 escaneados por segundo. Dispone de una resolución axial (en tejido) de 5 micras (13).

El sistema de OCT Scan Duo[®], por su parte, realiza un escaneado de un área de 12 × 9 mm con 53.000 escaneados por segundo y una resolución de 4 micras, utilizando 8 patrones de OCT Scan. De manera simultánea se puede realizar una retinografía de gran calidad con una cámara CCD no midriática de 45° y 12 megapixeles. Las características técnicas de cada sistema se exponen en la tabla 2 (14). Por otro lado, para poder establecer el mapa de colores del cubo macular, los distintos dispositivos de OCT poseen un algoritmo de distribución de las normales basadas en una población multirracial, estableciendo en base a esto una serie de colores según el grado en el que paciente se ajuste a esa población. Esta población con sus valores de normalidad también puede diferir entre los diferentes sistemas de OCT.

En nuestro trabajo hemos analizado cuantitativamente el espesor macular en cada uno de los cuadrantes del cubo macular en pacientes con EMD, encontrando que ambos dispositivos, Cirrus[®] y Scan-Duo[®], son intercambiables al no hallar diferencias estadísticamente significativas (p>0,05) (tabla 1). Como limitaciones de nuestro estudio, cabe destacar el tamaño muestral limitado (16 ojos), así como la no disponibilidad de los datos de normalidad para el Scan Duo[®]. Los datos de normalidad para el Cirrus[®], en cambio, están bien definidos en la literatura (21-23).

Wolf-Schnurrbusch et al ¹¹ y Pierro et al. (18) compararon la reproducibilidad de diferentes dispositivos de OCT de dominio espectral en ojos normales, encontrando mejores resultados con Spectralis[®] seguido por el Cirrus[®]. Sería importante, por lo tanto, encontrar trabajos que establezcan los datos de normalidad para el sistema de OCT Scan-Duo[®] y así también evaluar la reproducibilidad de este dispositivo con el Cirrus[®] y Spectralis[®], los considerados mejores por esos trabajos.

Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de evaluar el edema macular, es no sólo fijarse en el mapa de colores que aporta automáticamente cada dispositivo, sino principalmente en los espesores en micras.

Cirrus	Scan-Duo
Dominio espectral	Dominio espectral
27.000	53.000
6 x 6 mm	12 x 9 mm
2.0 mm	2.1 mm
5 micras	4 micras
Sí	Sí
-20D a +20D	-33D a +35D
No	Sí
	Cirrus Dominio espectral 27.000 6 x 6 mm 2.0 mm 5 micras Sí -20D a +20D No

Tabla 2: Comparativa técnica de ambos dispositivos: Cirrus-SD[®] (Carl Zeiss Mediatec, Dublin, CA, USA) y Scan-Duo[®] (Nidek Retina Scan Duo, Aichi, Japan)

Cuadrantes	Central		Interno inferior		Interno superior		Interno nasal		Interno temporal	
Pac.	Cirrus	Scan- Duo	Cirrus	Scan- Duo	Cirrus	Scan- Duo	Cirrus	Scan- Duo	Cirrus	Scan- Duo
1	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Amarillo
2	Verde	Verde	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Verde	Verde
3	Rosa	Rosa	Beige	Verde	Rosa	Rosa	Beige	Rosa	Rosa	Rosa
4	Verde	Rosa	Rosa	Verde	Rosa	Verde	Rosa	Verde	Rosa	Verde
5	Rosa	Beige	Rosa	Beige	Rosa	Verde	Rosa	Verde	Rosa	Verde
6	Rosa	Rosa	Beige	Verde	Rosa	Beige	Verde	Verde	Beige	Verde
7	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosa	Beige
8	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Verde	Beige	Beige	Verde	Rosa	Rosa
9	Verde	Verde	Verde	Verde	Rojo	Rojo	Amarillo	Rojo	Rojo	Rojo
10	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Rosa	Beige
11	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Beige	Verde
12	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Beige	Beige	Verde	Verde	Beige	Beige
13	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Rosa	Rosa
14	Beige	Beige	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosa	Rosa
15	Verde	Beige	Verde	Verde	Verde	Verde	Beige	Verde	Verde	Verde
16	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosa	Rosa	Verde	Verde
Coinciden	13/16		12/16		12/16		10/16		9/16	

Tabla 3: Comparativa por colores del cubo macular en el Cirrus-SD[®] (Carl Zeiss Mediatec, Dublin, CA, USA) y Scan-Duo[®] (Nidek Retina Scan Duo, Aichi, Japan)

Cuadrantes	Externo inferior		Externo superior		Extern	o nasal	Externo temporal		
Pac.	Cirrus Scan-Duo		Cirrus	Scan-Duo	Cirrus	Scan-Duo	Cirrus	Scan-Duo	
1	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Rosa	Beige	
2	Verde	Amarillo	Rojo	Rojo	Verde	Amarillo	Rosa	Rosa	
3	Verde	Verde	Beige	Verde	Verde	Verde	Rosa	Rosa	
4	Rosa	Verde	Rosa	Verde	Rosa	Verde	Rosa	Verde	
5	Rosa	Verde	Rosa	Beige	Rosa	Beige	Rosa	Beige	
6	Verde	Verde	Rosa	Verde	Verde	Verde	Beige	Verde	
7	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	
8	Rojo	Rojo	Verde	Verde	Amarillo	Rojo	Verde	Beige	
9	Beige	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	
10	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	
11	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	Rosa	
12	Beige	Beige	Beige	Beige	Beige	Verde	Verde	Beige	
13	Beige	Beige	Beige	Rosa	Verde	Beige	Rosa	Beige	
14	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Beige	Rosa	
15	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	
16	Verde	Verde	Rosa	Rosa	Verde	Verde	Verde	Verde	
Coinciden	12/16		11/16		10	/16	8/16		

Leyenda basada en la distribución de las normales de una población multirracial: Rojo (0-1%), amarillo (1-5%), verde (5-95%), beige (95-99%) y rosa (99-100%).

En nuestro trabajo, aunque hemos encontrado que ambos dispositivos de OCT son intercambiables en cuanto a los espesores del cubo macular, hemos encontrado un grado de acuerdo moderado (Kappa del 50%) conforme a los colores del cuadrante central. Esto significa que ambos sistemas tienen establecida una distribución de frecuencias para la población sana de referencia diferente en su algoritmo, por lo que los resultados del mapa de colores del cubo no son totalmente intercambiables entre ambos. Serían necesarios más estudios que aporten una muestra mayor para poder confirmar nuestros resultados preliminares.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sistemas de OCT (Cirrus-SD[®] y Scan-Duo[®]) para la medida de los espesores maculares, ambos con tecnología de dominio espectral. En cambio, encontramos un grado de acuerdo moderado para la distribución por colores del cubo macular, por lo que no necesariamente son comparables ambos dispositivos en este aspecto. Serían necesarios más estudios con tamaño muestral mayor para poder confirmar estos resultados preliminares, así como estudios que comparen la base de datos de normalidad, en pacientes sanos con los diferentes sistemas de OCT disponibles en el mercado.

BIBLIOGRAFÍA

- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991; 254(5035): 1178-1181.
- Novotny HR, Alvis D. A method of photographing fluorescence in circulating blood of the human eye. USAF Sch. Aviat. Med 1960. 60-82.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, De-Mets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984; 91: 1464-74.
- Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse. Am J Ophthalmol 2008; 146(5): 649-55.
- Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. Arch Ophthalmol. 1995; 113(8): 1019-1029.
- Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-Domain Optical Cohe- rence Tomography: A Comparison of Modern High-Resolution Retinal Imaging Systems. Am J Ophthalmol 2010; 149: 18-31.

- Giammaria D, Ioni A, Bartoli B, Cofini V, Pellegrini G, Giannotti B. Comparison of macular thickness measurements between time-domain and spectral-domain optical coherence tomographies in eyes with and without macular abnormalities. Retina. 2011; 31(4): 707-16.
- Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Lee G, Lin D, Pang CP, et al. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49(11): 4893-7.
- Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. Am J Ophthalmol. 2009 Feb; 147(2): 267-275.
- Geitzenauer W, Kiss CG, Durbin MK, Abunto MT, Callan TM, Stetson PF, et al. Comparing retinal thickness measurements from Cirrus spectral domain- and Stratus time domain-optical coherence tomography. Retina. 2010; 30(4): 596-606.
- Wolf-Schnurrbusch UEK., Ceklic L, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. Investigative Ophthalmology & Visual Science, July 2009; 50: 3432-3437.
- Krebs I, Smretschnig E, Moussa S, Brannath W, Womastek I, Binder S. Quality and reproducibility of retinal thickness measurements in two spectral-domain optical coherence tomography machines. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Sep 1; 52(9): 6925-33.
- 13. http://www.zeiss.com.
- 14. http://www.nidek-intl.com.
- Smretschnig E, Krebs I, Moussa S, Ansari-Shahrezaei S, Binder S. Cirrus OCT versus Spectralis OCT: differences in segmentation in fibrovascular pigment epithelial detachment. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Dec; 248(12): 1693-8.
- Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, Richine L, Dougall J, Cortez R, LaBree LD. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. Ophthalmology. 2006 Feb; 113(2): 285-93.
- 17. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Berger BB, Bressler NM, Browning DJ, Chambers RB, Danis RP, Davis MD, Glassman AR, Gonzalez VH, Greenberg PB, Gross JG, Kim JE, Kollman C. Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology. 2007 Aug; 114(8): 1520-5.
- Pierro L, Giatsidis SM, Mantovani E, Gagliardi M. Macular thickness interoperator and intraoperator reproducibility in healthy eyes using 7

optical coherence tomography instruments. Am J Ophthalmol. 2010 Aug; 150(2): 199-204.

- 19. Bressler SB, Edwards AR, Andreoli CM, Edwards PA, Glassman AR, Jaffe GJ, Melia M, Sun JK. Reproducibility of optovue RTVue optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent zeiss stratus metrics in diabetic macular edema. Transl Vis Sci Technol. 2015 Jan 22; 4(1): 5.
- Wang G, Qui KL, LU XH et al. Comparison and interchangeability of macular thickness measured with Cirrus OCT and Stratus OCT in myopic eyes. Int J Ophthalmol. 2015 Dec 18; 8(6): 1196-201.
- 21. Solé González L, Abreu González R, Alonso Plasencia M, Abreu Reyes P. Normal macular

thickness and volume using spectral domain optical coherence tomography in a reference population. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013 Sep; 88(9): 352-8.

- 22. Huang J, Liu X, Wu Z, Guo X, Xu H, Dustin L, et al. Macular and retinal nerve fiber layer thickness measurements in normal eyes with the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. J Glaucoma. 2011 Feb; 20(2): 118-25.
- 23. Song WK, Lee SC, Lee ES, Kim CY, Kim SS. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51(8): 3913-8.