Bildgebung der diabetischen Retinopathie

Im Gegensatz zur Fundoskopie durch den Augenarzt stellen sämtliche Fotografien nur zweidimensionale Bilder dar, die durch reflektiertes weißes Licht entstehen [1]. Die erste kommerziell verfügbare Funduskamera der Fa. Carl Zeiss bot 1926 einen Bildausschnitt von nahezu 20° [2]. Im Rahmen der Fundusfotografie wurden später üblicherweise Bilder mit 2,5-fach-Vergrößerung erstellt, die einen Bereich von 30° abdecken. Indem aus Bildern von 30° oder 55° größere Collagen zusammengesetzt werden, kann eine größere Netzhautfläche mit einem einzigen Montagebild dargestellt werden. Letzten Endes handelt es sich jedoch immer um die zweidimensionale Darstellung einer gekrümmten Fläche.

Verschiedene Untersuchungen haben die Verwendung eines Einzelfelds, der Zwei- und Dreifeldfotografie mit der Standardsiebenfelderfotografie verglichen [3, 4]. Die Einzelaufnahmen weisen eine deutlich geringere Sensitivität

(78 %) und Spezifität (86 %) im Vergleich zur Interpretation mehrerer Felder auf [5]. Für die klassische Fotografie ist die Pupillenerweiterung (Mydriasis) dazu geeignet, die Effektivität des Screenings aufgrund der besseren Aufnahmequalität deutlich zu erhöhen [6]. Das Risiko eines so induzierten Glaukomanfalls ist mit 3:10.000 zwar nicht so selten [7], die Prädisposition wird aber meist erkannt, wenn eine augenärztliche Untersuchung vorausging. In Großbritannien fordert das NICE als Mindestanforderungen eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 95 %, mit einer Verlustrate nichtzubefundender Aufnahmen unter 5 % [8].

Automatische Bildanalyse

Bisher wurde in Deutschland von den Augenärzten darauf geachtet, dass die einfache und schnelle Bewertung mit der Untersuchung des Augenhintergrunds

Abkürzungen

ARIAS	„Automated retinal image analysis systems“
CRT	„Central retinal thickness“
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DRCR	„Diabetic Retinopathy Clinical Research“
DRIL	„Disorganisation of retinal inner layers“
ETDRS	„Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study“
FAZ	Foveale avaskuläre Zone
FLA	Fluoreszeinangiographie
IRMA	Intraretinale mikrovaskuläre Anomalie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MA	Mikroaneurysmen
NICE	„National Institute for Health and Care Excellence“
NPDR	Nichtproliferative diabetische Retinopathie
NVD	Neovaskularisation der Papille („disc“)
NVE	„Neovascularization elsewhere“
OCT	Optische Kohärenztomographie
OCT-A	OCT-Angiographie
PC	Phasenkontrast
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
PV	Phasenvarianz
RCT	„Randomized controlled trial“
SS-AD-A	Swept-source Amplituden Dekollation Angiographie
UWF	„Ultra-widefield“

Tab. 1 Beispiele für Bildanalyse-Software

System	Methode	Hersteller (Einsatzorte)	
DR-RACS™ Eyestar+™	Aufteilung des Grünkanals mithilfe von Amplituden- und Frequenzmodulation (AM-FM), „clustering“ und „Classifier“-Beschreibung	VisionQuest Biomedical LLC, Albuquerque, NM, USA (USA, Mexiko, Malawi)	[14]
EyeArt™	Maschinelles Lernen, morphologiegestützte Filter (Datenbank)	Eyenuk Inc., Woodland Hills, CA, USA (USA, Kanada, Indien, Europa)	[15, 16]
IDx-DR	Fusionsalgorithmus (DR-Index)	IDx, Coralville, IA, USA (USA, Europa)	[17, 18]
iGradingM	Kontrast, Normalisierung, Gefäßerkennung, Clustering und Classifier-Beschreibung	Medalytix, Liverpool, United Kingdom (Schottland, Europa)	[15]
Retinalyze®	Läsionserkennung, vektorbasierter Algorithmus	Retinalyze System A/S, Hellerup, Denmark (Dänemark, Europa)	[19]
SELENA™	Maschinelles Lernen, Mustererkennung	Singapore Eye Research Institute, Singapore (Singapur)	[20]

Abb. 1 ▲ Die optische Kohärenztomographie (OCT) macht sich die optischen Reflexionseigenschaften zunutze. Die Querschnittsbilder werden entsprechend eines getrackten Fundusbilds aus vielen A-Scans zusammengesetzt

(Fundoskopie) erfolgte und entsprechend der Nationalen VersorgungsLeitlinie dokumentiert wurde [9]. Maschinelles Lernen und automatische Bildanalyse könnten aber die Früherkennung in Zukunft verändern [5, 10, 11]. Je besser die Systeme werden, umso realistischer werden Ideen einer dezentralen Befundung und Bilddokumentation (Tab. 1; [12, 13]).

Es muss betont werden, dass bereits heute Sensitivität und Spezifität automatischer Analysesysteme für die Erkennung einer Retinopathie manuellen Graden und ärztlichen Untersuchern nicht unterlegen sind [21, 22]. Die Variabilität der klinischen Untersuchung dürfte außerhalb von Studien noch größer sein als mit einem standardisierten Protokoll. Die Spezifität des Augenarztes ist im Vergleich zum Reading-Center mit 94,5 % relativ gut; Probleme sind meist durch die niedrigere Sensitivität (87,4 %) bedingt [23]. Entsprechend ergab sich für die Patienten der ACCORD- und FIND-Studie eine mäßige Übereinstimmung zwischen Reading-Zentren und klinischen Untersuchern (69 bzw. 74 %; [24]).

» Berücksichtigung abstrakter Bildinformationen ist vorteilhaft und nachteilig zugleich

Allerdings dürfte es sich in der Übergangszeit der digitalen Befundung als Problem erweisen, dass die Detektionsprogramme zwar die Retinopathie erkennen, sich jedoch in Bezug auf Läsionen und Vorgehen größtenteils von den etablierten Schemata entfernen [25–28]. Die klinische Relevanz von Dekorrelationen und Transformationen ist nicht geklärt. Die automatische Bildererkennung hat außerdem andere Probleme, bestimmte Läsionen zu differenzieren (z. B. Laserherde, Exsudate, Reflexionen und Membranen) als der menschliche Untersucher [29]. Die Berücksichtigung abstrakter Bildinformationen ist vorteilhaft und nachteilig zugleich: So ist möglicherweise ein zusätzlicher Informationsgehalt z. B. in der Organisation der Gefäßarchitektur (fraktale Analyse) enthalten, der sich dem menschlichen Untersucher nicht erschließt [30, 31].

Hier steht eine Anzeige.

Die Trennlinie zwischen Bildern mit und ohne Retinopathie verläuft in der Befundung eines Rechenprogramms unschärfer. Für „adversarial“, die die Maschine schlechter unterscheiden kann als das ärztliche Auge, müssen die Algorithmen daher gesondert trainiert werden. Die Spezifität spielt eine wichtige Rolle, wenn die Erkennung auf Patienten mit Prädiabetes oder unsicherer Diabetesdiagnose ausgeweitet wird.

Mittlerweile kann mit Fundusfotografien eine Sensitivität von über 92% mit einer Spezifität von 98,5% erreicht werden [32]. Wird ein System mit Bildern unterschiedlicher Modalitäten (Segmentierungen, Dickenkarten) trainiert, können die Diagnosen und Dringlichkeit der Behandlung mit einer niedrigeren Fehlerquote erkannt werden, als das unterschiedlichen Netzhaut-Spezialisten möglich ist [33]. Daher ist es ratsam, automatisierte Bilderkennung und die entsprechende Integration in die Früherkennung auch im deutschen Versorgungskontext zu evaluieren [34, 35].

Weitwinkelsysteme

Neben besonderen Linsenoptiken (155°; Fa. Heidelberg Engineering, Heidelberg) kann auch spezielles konfokales Laserlicht („scanning laser ophthalmoscopy“) verwendet werden, das Aufnahmen mit enger/neutraler Pupille ermöglicht und weniger durch Transparenzminderungen innerhalb der optischen Achse beeinflusst wird als die konventionelle Fotografie [36, 37]. Neuere Kamerasysteme (California™: 635 nm, 532 nm, 488 nm; Fa. Optos, Marlborough, MA, USA, und Clarus™: 585–640 nm, 500–585 nm, 435–500 nm; Fa. Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) verwenden Laserlicht unterschiedlicher Wellenlängen. Dadurch lassen sich Falschfarbentbilder (California™: 200–220°) oder Bilder (Clarus™: 133–200°) erzeugen, die denen einer Fundusfotografie sehr ähneln. Die Reichweite ist allerdings mit einer deutlichen Verzerrung verbunden, wenn die Auskleidung des kugelförmigen Auges auf eine zweidimensionale Fläche erfolgt [38]. Die Verzerrung muss insbesondere für quantitative Auswertungen

Diabetologe 2018 · 14:557–567 <https://doi.org/10.1007/s11428-018-0410-3>
© Der/die Autor(en) 2018

F. Ziemssen · D. Roeck · L. Marahrens · H. Agostini

Bildgebung der diabetischen Retinopathie

Zusammenfassung

Wichtige Innovationen bildgebender Verfahren lassen erwarten, dass eine differenziertere Analyse und Stratifizierung der diabetischen Retinopathie möglich sind. Die bildgebende Untersuchung mithilfe von *Weitwinkelsystemen* erfasst gegenüber konventionellen Systemen eine größere Fläche der Netzhaut. Für 9–15 % der von einer diabetischen Retinopathie Betroffenen können damit zusätzliche Läsionen erfasst werden; insgesamt liegen bis zu 50 % der Veränderungen außerhalb der klassischen 7 ETDRS-Felder. Die zentrale Netzhaut bestimmt hingegen Sehschärfe und Lesefähigkeit. Die Untersuchung der zentralen Netzhaut, bedeutsam für Sehschärfe und Lesefähigkeit, kann mithilfe der *optischen Kohärenztomographie* (OCT) erfolgen. Änderungen der Netzhautoberfläche und Glaskörpergrenzmembran können so erkannt, selbst geringe Ödeme identifiziert werden, die in der Fotografie sowie teilweise auch stereoskopischen Fundoskopie (noch) nicht

sichtbar sind. Außerdem haben die Informationen über Netzhautdicke und strukturelle Integrität der Netzhaut eine große Relevanz für die Prognose und Therapieoptionen. Mithilfe der *OCT-Angiographie* kann nicht nur der oberflächliche retinale Gefäßplexus, sondern auch der tiefe Kapillarplexus der zentralen Netzhaut beurteilt werden. Neben der Quantifizierung der Gefäßdichte können nichtperfundierte Areale präziser erfasst werden. Scharfe Darstellungen der Neovaskularisationen an der Netzhautoberfläche sind möglich. Automatische retinale Bildanalysealgorithmen (ARIAS) bieten den Vorteil der hohen Reproduzierbarkeit und Standardisierung. Für die Zukunft versprechen sie die schnelle Befundung und Beurteilung sämtlicher Netzhautbilder.

Schlüsselwörter

Makulaödem · Optische Kohärenztomographie · Weitwinkelaufnahme · Angiographie · Automatische Bildanalyse

Imaging of diabetic retinopathy

Abstract

With important innovations in imaging procedures a differentiated analysis and more sophisticated stratification of diabetic retinopathy will be introduced. The use of *ultrawide-field imaging* covers a greater surface area of the retina in contrast to conventional camera systems. In 9–15% of eyes affected by diabetic retinopathy additional lesions can be detected and up to 50% of changes lie outside the classical 7 ETDRS fields. The central retina, however, determines visual acuity and reading ability. *Optical coherence tomography* (OCT) enables the evaluation of the vitreoretinal interface and the detection of edema not visible in stereophotographs and (partly) also in stereoscopic funduscopy. The examination provides additional information on retinal thickness and structural integrity, both

having great relevance for the prognosis and treatment options. Using *OCT angiography* not only the superficial retinal plexus can be evaluated, but also the deep capillary plexus of the foveal region. Besides quantification of vessel density, there is a possibility to better capture the non-perfused areas more precisely. Sharper images of neovascularization on the retinal surface are possible. Automated retinal image analysis systems (ARIAS) might comprise a high reproducibility and standardization. In future, rapid diagnosis and assessment of large image volumes will be possible.

Keywords

Macular edema · Optical coherence tomography · Ultrawide-field imaging · Angiography · Automated retinal image analysis

und Vermessungen in der Peripherie berücksichtigt werden.

Verschiedene prospektive Studien haben die bildgebende Untersuchung mithilfe von Weitwinkelsystemen mit den klassischen 7 Standardfeldern verglichen, die in England die Basis für das syste-

matische Screening sind. In einer Studie mit 103 Patienten berichteten Silva et al. eine hohes Maß an Übereinstimmung für die Schwere der Retinopathie (84 % Severity Score, κ : 0,85) und etwas geringer auch für das Makulaödem (79 %, κ : 0,66; [39, 40]). Es gab dagegen sogar

Abb. 2 ▲ Die Qualität aktueller Aufnahmen mithilfe der optischen Kohärenztomographie erlaubt die genaue Identifikation der Netzhautschichten und anatomischen Landmarken. Entsprechend der histologischen Merkmale sind die Begriffe nach einer konsentierten Terminologie festgelegt. (Starengi et al. [61])

Abb. 3 ▲ Das Übersichtsbild (Infrarot, **a**) zeigt den Ausschnitt an, dessen Struktur in der optischen Kohärenztomographie abgebildet ist (**b**). Der Pfeil markiert die Einlagerung von Flüssigkeit neben der Fovea; das Ödem wird auch in der überlagerten Karte der Netzhautdicke (**c**) sichtbar

in einer weiteren Stichprobe Hinweise, dass häufiger Läsionen in der Peripherie identifiziert werden konnten (9 % der Untersuchten; [41]); über ein Drittel der Blutungen und Mikroaneurysmen lagen außerhalb der klassischen Siebenfelderaufnahmen. Im Langzeitverlauf scheinen diese Läsionen nichtunbedeutende Begleitphänomene zu sein, sondern auf ein

erhöhtes Progressionsrisiko hinzuweisen [42]. Eine noch in der Durchführung begriffene Studie des DRCR Network („protocol AA“) mit 766 Augen hat ebenfalls bei 41 % der Untersuchten zusätzliche periphere Läsionen identifiziert, v.a. Blutungen und Mikroaneurysmen, die für 8 % der Untersuchten ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium bedeuteten.

Weitere Publikationen haben in der Peripherie, weit außerhalb des Aufnahmebereichs traditioneller Fundusfotografie, Areale nichtperfundierter Netzhaut identifiziert [43, 44]. Mit der Weitwinkelangiographie wurden zwar auch bei gesunden Menschen vereinzelte Veränderungen festgestellt [45, 46], jedoch war die Ausprägung der Minder-

Abb. 4 ◀ Unter „disorganisation of the inner retinal layer“ (DRIL) wird ein Organisationsverlust der inneren Netzhautschichten im Bereich eines Ödems verstanden. ILM Innere Grenzmembran, RNFL Nervenfaser-schicht, GCL Ganglienzellschicht, IPL innere plexiforme Schicht, INL innere Körnerschicht, OPL äußere plexiforme Schicht, ELM äußere Grenzmembran, RPE retinales Pigmentepithel

perfusion bei Patienten mit diabetischer Retinopathie deutlicher [47, 48]. Es fand sich eine Assoziation zum Auftreten des Makulaödems [49], obwohl der ischämische Index, das Verhältnis perfundierter und nichtperfundierter Fläche, insgesamt intraindividuell stark zu variieren scheint [47]. Es bleibt abzuwarten, welche Konsequenzen mit nichtperfundierter Netzhaut für die Therapie und das Ansprechen eines Makulaödems verbunden sind. Positive Auswirkungen auf bestehende Proliferationen wurden dagegen schon beschrieben [50, 51]. Die Behandlung auf Basis der Untersuchung konnte in einer anderen Kohorte die Rezidivrate von Glaskörperblutungen senken [52].

» Über ein Drittel der mit UWF identifizierten Läsionen lagen außerhalb der Siebenfelderaufnahmen

Die automatisierte Befundung entsprechender Weitwinkelaufnahmen [53, 54] – u. a. sogar mit Berücksichtigung von

OCT-Daten [55] – könnte die Diagnostik beschleunigen, verbessern und vereinfachen.

Optische Kohärenztomographie

Die Untersuchungsmethode liefert Querschnittsbilder der Netzhaut entsprechend ihrer Reflexionseigenschaften (▣ Abb. 1). Die einzelnen A-Bilder können für ein zweidimensionales Übersichtsbild genutzt werden. Die Methode ähnelt damit einer Ultraschalluntersuchung, bietet jedoch eine höhere Auflösung, erfordert allerdings klare optische Medien.

Insbesondere die hohe Reproduzierbarkeit und objektive Parameter haben dazu geführt, dass die Methode schnell zum diagnostischen Standard in der Beurteilung der Makulaanatomie wurde ([9, 56–59]; ▣ Abb. 2). Weil die Strukturen schnell und nichtinvasiv in mikroskopischem Maßstab dargestellt werden, können die Ausdehnung der einzelnen Schichten beurteilt sowie die jeweilige Dicke abgelesen werden (▣ Abb. 3; [60, 61]).

Die OCT kann besonders sensitiv vorhandene Flüssigkeit anzeigen, selbst

wenn diese fundoskopisch noch nicht sichtbar ist [24, 62, 63]: Ein Makulaödem kann subretinale Flüssigkeit, intraretinale Pseudozysten oder eine diffuse Verdickung der Netzhaut aufweisen [64]. Eine atrophische Netzhaut kann sehr dünn sein; die Sehschärfe ist zuweilen trotz eines prominenten Ödems noch gut. Daher korreliert die Gesamtdicke nur wenig mit der Funktion [65, 66]. Im Rahmen rezidivierender Ödem gibt es Veränderungen der inneren Netzhautschichten („disorganisation of the inner retinal layer“, DRIL), die ein robuster Hinweis auf eine eingeschränkte Visusprognose sind (▣ Abb. 4; [67]).

Größere Bedeutung hat die Untersuchung aber für die qualitative Beurteilung der Netzhaut. So kann der Status des Glaskörpers identifiziert werden (Adhäsion, Traktion; [68, 69]). Mithilfe der OCT wurde beobachtet, dass pathologische Veränderungen des vitreoretinalen „Interface“ häufig (25 % der Augen mit Makulaödem) anzutreffen sind. Wenn die Fotorezeptorschicht geschädigt oder zentral nicht mehr sichtbar ist, kann vermutlich mit einer Injektionstherapie keine Verbesserung mehr erreicht werden.

Abb. 5 ▲ Die Abbildungen des Auges (identisch mit [Abb. 3](#)) zeigen in der Fotografie (a) harte Exsudate und eine Leckage in der Spätphase der Fluoreszeinfotografie (b, c, e). In der Weitwinkelaufnahme (d) können Laserherde und ischämische Areale in der mittleren Peripherie identifiziert werden. Die OCT-Angiographie (f–k) erlaubt erstmals, neben dem oberflächlichen (f) auch den tiefen (i) Gefäßplexus darzustellen. Im Bereich der Fovea (g, j) wird die Vergrößerung der avaskulären Zone und Rarifizierung des perifovealen Gefäßplexus deutlich. In einer Übersichtsaufnahme (h) stellen die unterschiedlichen Farben die Gefäße unterschiedlicher Tiefe dar; die perfundierten Gefäße (k, rot) können aber auch im B-Scan überlagert werden

Obwohl ein Cochrane-Review sowie unabhängige Bewertungen in Kanada und Großbritannien den Nutzen innerhalb der Screeninguntersuchungen hervorheben [70–72], identifizierte das IQWiG keinen RCT oder Studie, die die gestellten Anforderungen an Studien mit Nachweis auf der Ebene klinischer Endpunkte erfüllten (diagnostisch-therapeutische Kette; [73]). In der Vergangenheit hat die fehlende Klärung der Kostenerstattung zu einer zögerlichen Nutzung der OCT geführt [74], obwohl die Morphologie der Netzhaut im Mittelpunkt der Wiederbehandlungs- und Abbruchkriterien in Leitlinien und Empfehlungen zur intravitrealen operativen Medikamentenapplikation steht [9].

» Bedeutung hat die OCT für die qualitative Beurteilung von Netzhaut und Glaskörperstatus

Rezente Arbeiten spekulieren, ob eine Verdünnung der Netzhaut ein frühes Zeichen retinaler Veränderungen im Rahmen von Prädiabetes und Diabetes sein könnte [75, 76]. Insbesondere die Verdünnung der inneren Netzhautschichten wird als mögliches Ergebnis einer neurodegenerativen Komponente interpretiert [77–83]. Allerdings sind in anderen Kohorten Patienten mit dickerer Netzhaut identifiziert worden [84, 85]; daher wurde spekuliert, ob – selbst in Abwesenheit einer sichtbaren Retinopathie – die Verdickung der Netzhaut einer frühen Schrankenstörung entsprechen könnte. Korrelationen in kleineren Querschnittsstudien müssen sicher kritisch hinterfragt werden ($n < 100$; [86–88]), wenn beachtet wird, dass sich selbst bei Menschen ohne Diabetes die altersabhängigen Veränderungen für die einzelnen Unterfelder unterscheiden [89]. Ebenso sind Refraktion und Augenlänge wichtige Einflussfaktoren auf die Dicke der Nervenfaserschicht [90].

OCT-Angiographie

Obwohl die Bedeutung der FLA unbestritten ist, wenn es darum geht, die Hyperpermeabilität von Gefäßen zu detektieren, ist der routinemäßige Einsatz

dennoch durch Zeitaufwand, Invasivität und Risiken eingeschränkt. So erfordert das geringe Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (moderat 1:63, schwer 1:1900, Todesfall 1:222.000), einen Anästhesisten für die Durchführung einer FLA in Rufbereitschaft zu haben [91]. In Zukunft könnte die OCT-Angiographie deshalb wachsende Bedeutung erlangen, um die Ischämie der Netzhaut zu quantifizieren.

Ähnlich der Doppler-Untersuchung macht sich die OCT-Angiographie die Bewegung korpuskularer Blutbestandteile v. a. von Erythrozyten zunutze [92]. Die Detektion des Blutflusses via Bewegungskontrast liefert nichtinvasiv hochaufgelöste Bildinformationen der Netz- und Aderhautgefäße (Abb. 5).

Es handelt sich um eine Technik, die ursprünglich anhand pathologischer Neovaskularisationen etabliert [93], aber auch frühzeitig für die Charakterisierung diabetesbedingter Gefäßveränderungen genutzt wurde [94, 95]. Die Kombination mit dem strukturellen OCT-Bild und räumliche Rekonstruktion multipler B-Bilder erlaubt es, die Tiefenzuordnung vorzunehmen und kleine perfundierte Kapillaren räumlich zu rekonstruieren. Die unterschiedlichen Geräte nutzen dazu die Phasenvarianz (PV-OCT-A), den Phasenkontrast (PC-OCT-A) oder die Amplitudendekorrelation (SS-AD-A). Der Verzicht auf Farbstoff hat die Flexibilität des Einsatzes deutlich erhöht, was z. B. kurzfristige Schwankungen oder Fluktuation der Perfusion betrifft.

Die Geschwindigkeit neuerer Geräte (70.000–100.000 A-Scans/s) und die schnellere Rechnerleistung haben eine weitere Verringerung von Bewegungsartefakten erreicht. Mittlerweile decken kommerziell erhältliche Geräte Volumina für Flächen von bis zu 12×16 mm ab.

» Mithilfe der OCT-Angiographie können der tiefe und der intermediäre Gefäßplexus dargestellt werden

Während in der Fotografie des Augenhintergrunds nur die oberflächlichen Netz-

hautgefäße detektiert bzw. in der Fundoskopie gesehen werden können, stellt die OCT-A auch den tiefen und intermediären Gefäßplexus dar (Abb. 5; [96, 97]). Für Mikroaneurysmen muss berücksichtigt werden, dass nur ein kleiner Anteil mithilfe der OCT-A identifiziert wird (40–50 % gegenüber der FLA, [95, 98]); als ursächlich werden der geringe Blutfluss und eine stärkere Anfärbung der Gefäßwand in der FLA vermutet [99]. Während in der FLA kleinere Neovaskularisationen durch Blutungen maskiert werden können und die Details von Proliferationen durch Überblendungsphänomene nicht erfasst werden, hat sich die OCT-A als Methode erwiesen, die in der Lokalisation und der Abgrenzung von Neovaskularisationen der Papille (NVD) oder Peripherie (NVE) zumindest nicht unterlegen ist [100].

In Bezug auf die perifoveale Perfusion verspricht die OCT-A genauere und präzisere Aussagen als die FLA-Untersuchung [101, 102].

Fazit für die Praxis

- Die neuen Methoden der bildgebenden Untersuchung haben großes Potenzial, nichtinvasiv und ohne Pupillenerweiterung frühe Veränderungen zu differenzieren [103].
- Nach Studien mit Weitwinkelaufnahmen muss der Stellenwert der peripheren Netzhaut neu bewertet werden.
- Die nichtinvasive bildgebende Untersuchung mithilfe von OCT und OCT-A erlaubt es, kleinste Strukturen der Netzhaut und Netzhautgefäße zu charakterisieren.
- Ähnlich wie in der Radiologie wird die automatisierte Bildanalyse die Verarbeitung großer Datenmengen erleichtern. Dadurch wird die Früherkennung auf der Basis objektiver Bilddaten revolutioniert werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Focke Ziemssen

Department für Augenheilkunde, Universität
Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 7, 72076 Tübingen,
Deutschland
focke.ziemssen@med.uni-tuebingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Ziemssen – Unterstützung von Forschungsprojekten und klinischen Studien: Alimera, Allergan, Bayer, Novartis; Beratung, Honorare; Reisekosten: Alcon, Alimera, Allergan, Boehringer Ingelheim, Bayer, Novartis, NovoNordisk, Optos, MSD. D. Roeck – Unterstützung von klinischen Studien: Novartis. L. Marahrens – Unterstützung von klinischen Studien: Novartis. H. Agostini – Unterstützung von klinischen Studien: Allergan, Bayer, Novartis, Zeiss, Roche.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Abramoff MD, Garvin MK, Sonka M (2010) Retinal imaging and image analysis. *IEEE Rev Biomed Eng* 3:169–208. <https://doi.org/10.1109/RBME.2010.2084567>
2. Ciardella A, Brown D (2007) Wide-field imaging. In: *Fundus fluorescein and indocyanine green angiography: a textbook and atlas*. Slack, Thorofare
3. Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR (2004) Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 111(5):1055–1062. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.02.004>
4. Srihatrai P, Hlowchitsieng T (2018) The diagnostic accuracy of single- and five-field fundus photography in diabetic retinopathy screening by primary care physicians. *Indian J Ophthalmol* 66(1):94–97. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_657_17
5. Goh JK, Cheung CY, Sim SS, Tan PC, Tan GS, Wong TY (2016) Retinal imaging techniques for diabetic retinopathy screening. *J Diabetes Sci Technol* 10(2):282–294. <https://doi.org/10.1177/1932296816629491>
6. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A, Binnie M, Ellis JD, MacEwen CJ et al (2004) Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 88(7):920–924. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.026385>
7. Liew G, Mitchell P, Wang JJ, Wong TY (2006) Fundoscopy: to dilate or not to dilate? *BMJ* 332(7532):3. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7532.3>
8. National Institute for Clinical Excellence (2002) Management of type 2 diabetes: retinopathy—screening and early management
9. Bundesärztekammer (BÄK), KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015) Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Version 2 (www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de)
10. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A et al (2016) Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *JAMA* 316(22):2402–2410. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.17216>
11. Keel S, Lee PY, Scheetz J, Li Z, Kotowicz MA, MacIsaac RJ et al (2018) Feasibility and patient acceptability of a novel artificial intelligence-based screening model for diabetic retinopathy at endocrinology outpatient services: a pilot study. *Sci Rep* 8(1):4330. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22612-2>
12. Mookiah MR, Acharya UR, Chua CK, Lim CM, Ng EY, Laude A (2013) Computer-aided diagnosis of diabetic retinopathy: a review. *Comput Biol Med* 43(12):2136–2155. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2013.10.007>
13. Abramoff MD, Folk JC, Han DP, Walker JD, Williams DF, Russell SR et al (2013) Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 131(3):351–357. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1743>
14. Agurto C, Barriga ES, Murray V, Nemeth S, Crammer R, Bauman W et al (2011) Automatic detection of diabetic retinopathy and age-related macular degeneration in digital fundus images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(8):5862–5871. <https://doi.org/10.1167/iov.10-7075>
15. Tufail A, Rudisill C, Egan C, Kapetanakis VV, Salas-Vega S, Owen CG et al (2017) Automated diabetic retinopathy image assessment software: diagnostic accuracy and cost-effectiveness compared with human graders. *Ophthalmology* 124(3):343–351. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.11.014>
16. Rajalakshmi R, Subashini R, Anjana RM, Mohan V (2018) Automated diabetic retinopathy detection in smartphone-based fundus photography using artificial intelligence. *Eye (Lond)*. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0064-9>
17. van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, van Hecke MV, Liem C, Nijpels G (2018) Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDx-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmol* 96(1):63–68. <https://doi.org/10.1111/aos.13613>
18. Abramoff MD, Lou Y, Erginay A, Clarida W, Amelon R, Folk JC et al (2016) Improved automated detection of diabetic retinopathy on a publicly available dataset through integration of deep learning. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57(13):5200–5206. <https://doi.org/10.1167/iov.16-19964>
19. Bouhaimed M, Gibbins R, Owens D (2008) Automated detection of diabetic retinopathy: results of a screening study. *Diabetes Technol Ther* 10(2):142–148. <https://doi.org/10.1089/dia.2007.0239>
20. Tan PC, Cheung CYL, Lamoureux E, Hsu W, Lee ML, Wong TY (2015) Cloud-based imaging program for diabetic retinopathy screening and monitoring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:1430
21. Krause J, Gulshan V, Rahimy E, Karth P, Widner K, Corrado GS et al (2018) Grader variability and the importance of reference standards for evaluating machine learning models for diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.01.034>
22. Mitsch C, Fehre K, Prager S, Scholda C, Kriechbaum K, Wrba T et al (2016) Clinical decision support for the classification of diabetic retinopathy: a comparison of manual and automated results. *Stud Health Technol Inform* 223:17–24
23. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH, Aldington SJ, Foy C, Flatman M et al (2003) Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 87(10):1258–1263
24. Gangaputra S, Lovato JF, Hubbard L, Davis MD, Esser BA, Ambrosius WT et al (2013) Comparison of standardized clinical classification with fundus photograph grading for the assessment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema severity. *Retina* 33(7):1393–1399. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318286c952>
25. Venkatesan R, Chandakkar P, Li B, Li HK (2012) Classification of diabetic retinopathy images using multi-class multiple-instance learning based on color correlogram features. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012:1462–1465. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346216>
26. Hashemibeni B, Goharian V, Esfandiari E, Sadeghi F, Fasihi F, Alipour R et al (2012) An animal model study for repair of tracheal defects with autologous stem cells and differentiated chondrocytes from adipose-derived stem cells. *J Pediatr Surg* 47(11):1997–2003. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.06.030>
27. Usman Akram M, Khalid S, Tariq A, Khan SA, Azam F (2014) Detection and classification of retinal lesions for grading of diabetic retinopathy. *Comput Biol Med* 45:161–171. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2013.11.014>
28. Roychowdhury S, Koozekanani DD, Parhi KK (2014) DREAM: diabetic retinopathy analysis using machine learning. *IEEE J Biomed Health Inform* 18(5):1717–1728. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2013.2294635>
29. Takahashi H, Tampo H, Arai Y, Inoue Y, Kawashima H (2017) Applying artificial intelligence to disease staging: deep learning for improved staging of diabetic retinopathy. *PLoS ONE* 12(6):e179790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179790>
30. Habib MS, Al-Diri B, Hunter A, Steel DH (2014) The association between retinal vascular geometry changes and diabetic retinopathy and their role in prediction of progression—an exploratory study. *BMC Ophthalmol* 14:89. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-89>
31. Leontidis G (2017) A new unified framework for the early detection of the progression to diabetic retinopathy from fundus images. *Comput Biol Med* 90:98–115. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2017.09.008>
32. Li Z, Keel S, Liu C, He Y, Meng W, Scheetz J et al (2018) An Automated Grading System for Detection of Vision-Threatening Referable Diabetic Retinopathy on the Basis of Color Fundus Photographs. *Diabetes Care*. pii:dc180147
33. De Fauw J, Ledsam JR, Romera-Paredes B, Nikolov S, Tomasev N, Blackwell S et al (2018) Clinically applicable deep learning for diagnosis and referral in retinal disease. *Nature Med* 24(9):1342–1350

34. Keel S, Lee PY, Scheetz J, Li Z, Kotowicz MA, MacIsaac RJ, He M (2018) Feasibility and patient acceptability of a novel artificial intelligence-based screening model for diabetic retinopathy at endocrinology outpatient services: A pilot study. *Sci Rep* 8(1):4330. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22612-2>
35. Gerendas BS, Waldstein SM, Schmidt-Erfurth U (2018) Screening and management of retinal diseases using digital medicine. *Ophthalmologie* 115(9):728–736. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0752-7>
36. Witmer MT, Parlitsis G, Patel S, Kiss S (2013) Comparison of ultra-widefield fluorescein angiography with the Heidelberg Spectralis noncontact ultra-widefield module versus the Optos Optomap. *Clin Ophthalmol* 7:389–394. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S41731>
37. Kiss S, Berenberg TL (2014) Ultra widefield fundus imaging for diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 14(8):514. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0514-0>
38. Croft DE, van Hemert J, Wykoff CC, Clifton D, Verhoeck M, Fleming A et al (2014) Precise montaging and metric quantification of retinal surface area from ultra-widefield fundus photography and fluorescein angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 45(4):312–317. <https://doi.org/10.3928/23258160-20140709-07>
39. Silva PS, Cavallerano JD, Tolls D, Omar A, Thakore K, Patel B et al (2014) Potential efficiency benefits of nonmydriatic ultrawide field retinal imaging in an ocular telehealth diabetic retinopathy program. *Diabetes Care* 37(1):50–55. <https://doi.org/10.2337/dc13-1292>
40. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Noble J, Aiello LM, Aiello LP (2012) Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 154(3):549–559e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.03.019>
41. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Soliman AZ, Aiello LM, Aiello LP (2013) Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology* 120(12):2587–2595. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.05.004>
42. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, Kwak H, Dyer KH, Omar AF et al (2015) Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology* 122(5):949–956. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.008>
43. Or C, Sabrosa AS, Sorour O, Arya M, Waheed N (2018) Use of OCTA, FA, and ultra-widefield imaging in quantifying retinal ischemia: a review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 7(1):46–51. <https://doi.org/10.22608/APO.201812>
44. Tan CS, Chew MC, van Hemert J, Singer MA, Bell D, Sadda SR (2016) Measuring the precise area of peripheral retinal non-perfusion using ultra-widefield imaging and its correlation with the ischaemic index. *Br J Ophthalmol* 100(2):235–239. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306652>
45. Lu J, Mai G, Luo Y, Li M, Cao D, Wang X et al (2017) Appearance of far peripheral retina in normal eyes by ultra-widefield fluorescein angiography. *Am J Ophthalmol* 173:84–90. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.024>
46. Singer M, Sagong M, van Hemert J, Kuehlewain L, Bell D, Sadda SR (2016) Ultra-widefield imaging of the peripheral retinal vasculature in normal subjects. *Ophthalmology* 123(5):1053–1059. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.022>
47. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, Michel KA, Hariprasad SM (2013) Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 155(6):1038–1044e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.01.007>
48. Wessel MM, Nair N, Aaker GD, Ehrlich JR, D'Amico DJ, Kiss S (2012) Peripheral retinal ischaemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 96(5):694–698. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300774>
49. Acon D, Wu L (2018) Multimodal imaging in diabetic macular edema. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 7(1):22–27. <https://doi.org/10.22608/APO.2017504>
50. Muqit MM, Marcellino GR, Henson DB, Young LB, Patton N, Charles SJ et al (2013) Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 91(3):251–258. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02307.x>
51. Reddy S, Hu A, Schwartz SD (2009) Ultra wide field fluorescein angiography guided Targeted Retinal Photocoagulation (TRP). *Semin Ophthalmol* 24(1):9–14. <https://doi.org/10.1080/08820530802519899>
52. Kim DY, Kim JG, Kim YJ, Joe SG, Lee JY (2014) Ultra-widefield fluorescein angiographic findings in patients with recurrent vitreous hemorrhage after diabetic vitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(11):7040–7046. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15112>
53. Hussain N, Edraki M, Tahhan R, Sanalkumar N, Kenz S, Akasha NK et al (2017) Telemedicine for diabetic retinopathy screening using an ultra-widefield fundus camera. *Clin Ophthalmol* 11:1477–1482. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S135287>
54. Ehlers JP, Wang K, Vasanji A, Hu M, Srivastava SK (2017) Automated quantitative characterisation of retinal vascular leakage and microaneurysms in ultra-widefield fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 101(6):696–699. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-310047>
55. Liu G, Yang J, Wang J, Li Y, Zang P, Jia Y et al (2017) Extended axial imaging range, widefield swept source optical coherence tomography angiography. *J Biophotonics* 10(11):1464–1472. <https://doi.org/10.1002/jbio.201600325>
56. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Berger BB et al (2007) Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114(8):1520–1525. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.10.055>
57. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS et al (2017) Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 237(4):185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>
58. Schimel AM, Fisher YL, Flynn HW Jr. (2011) Optical coherence tomography in the diagnosis and management of diabetic macular edema: time-domain versus spectral-domain. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 42:S41–S55. <https://doi.org/10.3928/15428877-20110627-04>
59. Somfai GM, Gerding H, DeBuc DC (2018) The use of optical coherence tomography for the detection of early diabetic retinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 235(4):377–384. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101827>
60. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR et al (1998) Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 105(2):360–370
61. Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN-OCT) Panel (2014) Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN-OCT consensus. *Ophthalmology* 121(8):1572–1578. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.023>
62. Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, Imai A, Murata T (2014) Detection of fovea-threatening diabetic macular edema by optical coherence tomography to maintain good vision by prophylactic treatment. *Ophthalmic Res* 52(2):65–73. <https://doi.org/10.1159/000362372>
63. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Bressler NM, Miller KM, Beck RW, Bressler SB, Glassman AR et al (2012) Observational study of subclinical diabetic macular edema. *Eye (Lond)* 26(6):833–840. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.53>
64. Sonoda S, Sakamoto T, Yamashita T, Shirasawa M, Otsuka H, Sonoda Y (2014) Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina* 34(4):741–748. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182a48917>
65. Browning DJ, Fraser CM, Clark S (2008) The relationship of macular thickness to clinically graded diabetic retinopathy severity in eyes without clinically detected diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115(3):533–539e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.042>
66. Islam F (2016) Retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema: an optical coherence tomography-based study. *J Coll Physicians Surg Pak* 26(7):598–601
67. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U (2018) Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 136(2):202–208. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.6256>
68. Adhi M, Badaro E, Liu JJ, Kraus MF, Bauman CR, Witkin AJ et al (2016) Three-dimensional enhanced imaging of vitreoretinal interface in diabetic retinopathy using swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 162:140–149e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.10.025>
69. Khan AI, Mohamed MD, Mann SS, Hysi PG, Laidlaw DA (2015) Prevalence of vitreomacular interface abnormalities on spectral domain optical coherence tomography of patients undergoing macular photocoagulation for centre involving diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 99(8):1078–1081. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305966>
70. Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X et al (2015) Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008081.pub3>
71. Health Quality Ontario (2009) Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 9(13):1–22

72. Olson J, Sharp P, Goatman K, Prescott G, Scotland G, Fleming A et al (2013) Improving the economic value of photographic screening for optical coherence tomography-detectable macular oedema: a prospective, multicentre, UK study. *Health Technol Assess* 17(51):1–142. <https://doi.org/10.3310/hta17510>
73. Kracht MH, Sauerland S, Sturtz S et al (2017) Optische Kohärenztomographie bei neovaskulärer altersbedingter Makuladegeneration sowie beim Makulaödem im Rahmen der diabetischen Retinopathie. In: IQWiG (Hrsg) Gesundheitswesen. IQWiG Bericht Nr. 507. IQWiG, Köln, S 179
74. Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu MA, Bertelmann T, Feucht N et al (2018) Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther*. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0513-2>
75. Sahin M, Sahin A, Kilinc F, Karaalp U, Yuksel H, Ozkurt ZG et al (2018) Early detection of macular and peripapillary changes with spectralis optical coherence tomography in patients with prediabetes. *Arch Physiol Biochem* 124(1):75–79. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1361450>
76. De Clerck EEB, Schouten J, Berendschot T, Goezinne F, Dagnelie PC, Schaper NC et al (2018) Macular thinning in prediabetes or type 2 diabetes without diabetic retinopathy: the Maastricht Study. *Acta Ophthalmol* 96(2):174–182. <https://doi.org/10.1111/aos.13570>
77. Chhablani J, Sharma A, Goud A, Peguda HK, Rao HL, Begum VU et al (2015) Neurodegeneration in type 2 diabetes: evidence from spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56(11):6333–6338. <https://doi.org/10.1167/iov.15-17334>
78. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K et al (2010) Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51(7):3660–3665. <https://doi.org/10.1167/iov.09-5041>
79. Asefzadeh B, Fisch BM, Parenteau CE, Cavallerano AA (2008) Macular thickness and systemic markers for diabetes in individuals with no or mild diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 36(5):455–463. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01769.x>
80. Srinivasan S, Pritchard N, Sampson GP, Edwards K, Vagenas D, Russell AW et al (2016) Retinal thickness profile of individuals with diabetes. *Ophthalmic Physiol Opt* 36(2):158–166. <https://doi.org/10.1111/opo.12263>
81. Li ST, Wang XN, Du XH, Wu Q (2017) Comparison of spectral-domain optical coherence tomography for intra-retinal layers thickness measurements between healthy and diabetic eyes among Chinese adults. *PLoS ONE* 12(5):e177515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177515>
82. Ng DS, Chiang PP, Tan G, Cheung CG, Cheng CY, Cheung CY et al (2016) Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin Exp Ophthalmol* 44(4):243–250. <https://doi.org/10.1111/ceo.12724>
83. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E et al (2016) Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 30(5):673–679. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.13>
84. Dai W, Tham YC, Cheung N, Yasuda M, Tan NYQ, Cheung CY et al (2017) Macular thickness profile and diabetic retinopathy: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *Br J Ophthalmol*. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310959>
85. Sng CC, Cheung CY, Man RE, Wong W, Lavanya R, Mitchell P et al (2012) Influence of diabetes on macular thickness measured using optical coherence tomography: the Singapore Indian Eye Study. *Eye (Lond)* 26(5):690–698. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.11>
86. Sasaki M, Kawashima M, Kawasaki R, Uchida A, Koto T, Shinoda H et al (2014) Association of serum lipids with macular thickness and volume in type 2 diabetes without diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(3):1749–1753. <https://doi.org/10.1167/iov.13-13035>
87. Chalam KV, Bressler SB, Edwards AR, Berger BB, Bressler NM, Glassman AR et al (2012) Retinal thickness in people with diabetes and minimal or no diabetic retinopathy: Heidelberg Spectralis optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(13):8154–8161. <https://doi.org/10.1167/iov.12-10290>
88. Yazgan S, Arpacı D, Celik HU, Dogan M, Isik I (2017) Macular choroidal thickness may be the earliest determinant to detect the onset of diabetic retinopathy in patients with prediabetes: a prospective and comparative study. *Curr Eye Res* 42(7):1039–1047. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1264606>
89. Patel PJ, Foster PJ, Grossi CM, Keane PA, Ko F, Lotery A et al (2016) Spectral-domain optical coherence tomography imaging in 67 321 adults: associations with macular thickness in the UK Biobank Study. *Ophthalmology* 123(4):829–840. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.009>
90. Lamparter J, Schmidtman I, Schuster AK, Siouli A, Wasilica-Poslednik J, Mirshahi A et al (2018) Association of ocular, cardiovascular, morphometric and lifestyle parameters with retinal nerve fibre layer thickness. *PLoS ONE* 13(5):e197682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197682>
91. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W et al (1986) Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 93(5):611–617
92. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS (2015) A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 1:5. <https://doi.org/10.1186/s40942-015-0005-8>
93. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, Adhi M, Ferrara D, Bauman CR et al (2015) Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 122(6):1228–1238. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.029>
94. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, Bailey ST, Lauer AK, Flaxel CJ et al (2015) Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 35(11):2371–2376. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000716>
95. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K et al (2015) Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol* 160(1):35–44. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.021>
96. Couturier A, Mane V, Bonnin S, Erginay A, Massin P, Gaudric A et al (2015) Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 35(11):2384–2391. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000859>
97. Spaide RF, Klancnik JM Jr., Cooney MJ (2015) Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol* 133(1):45–50. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3616>
98. Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, Moullet E, Choi W, Bauman CR et al (2016) Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol* 134(6):644–650. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0600>
99. Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, Uji A, Yoshitake S, Fujimoto M et al (2016) Relationship between functional and structural changes in diabetic vessels in optical coherence tomography angiography. *Sci Rep* 6:29064. <https://doi.org/10.1038/srep29064>
100. Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, Stringa F, Cole T, D'Souza Y et al (2016) New findings in diabetic maculopathy and proliferative disease by swept-source optical coherence tomography angiography. *Dev Ophthalmol* 56:113–121. <https://doi.org/10.1159/000442802>
101. Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MA et al (2017) Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol* 101(1):62–68. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309424>
102. Hwang TS, Gao SS, Liu L, Lauer AK, Bailey ST, Flaxel CJ et al (2016) Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 134(4):367–373. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5658>
103. Sanborn GE, Wroblewski JJ (2018) Evaluation of a combination digital retinal camera with spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) that might be used for the screening of diabetic retinopathy with telemedicine: A pilot study. *J Diabetes* 32(11):1046–1050