

Optische Kohärenztomographie-Angiographie mit dem Optovue-System

David Huang^a Yali Jia^a Simon S. Gao^a Bruno Lumbroso^b Marco Rispoli^b

^aCasey Eye Institute, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA;

^bCentro Italiano Macula, Rome, Italy

Zusammenfassung

Die AngioVue-Technologie von Optovue für die optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) basiert auf dem Bildgebungssystem AngioVue (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) unter Verwendung des SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography)-Algorithmus. Dieser Algorithmus ist darauf ausgelegt, die Dauer des Scan-Vorgangs zu minimieren. Er erkennt Bewegung im Blutgefäßlumen durch die Messung der Veränderungen in der reflektierten OCT-Signalamplitude bei aufeinanderfolgenden Querschnitt-Scans. Die Besonderheit der SSADA liegt in der Art, wie das OCT-Signal weiterverarbeitet wird, um die Flussmessung zu verbessern und das Signalrauschen der axialen Grundbewegung zu eliminieren. Konkret trennt der Algorithmus die OCT-Aufnahme in einzelne Spektralbänder auf und steigert dadurch die Anzahl verwertbarer Bild-Frames. Jeder neue Frame hat eine geringere axiale Auflösung, die weniger empfindlich gegenüber axialen Augenbewegungen infolge des pulsierenden Blutstroms ist. Die Technologie des AngioVue-Systems von Optovue ermöglicht eine quantitative Analyse. Sie liefert numerische Daten über durch-

strömte sowie nicht durchströmte Areale und kann Flussdichtekarten erstellen. Diese aufbereiteten Messdaten könnten als Biomarker sowohl für die Diagnose als auch für die Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf eine Therapie dienen. Durchströmte Areale: Die Software berechnet das eingezeichnete Areal und das Gefäßareal in mm². Sie ermöglicht auch den Vergleich aller Messungen einer Person. Nicht durchströmte Areale: Die Software zeigt die nicht durchbluteten Areale per Mausklick an. Ischämische Areale werden in Gelb dargestellt. Diese Areale können abgespeichert und mit anderen in der Studie abgeglichen werden. Mit dem Flussdichte-Tool lässt sich der prozentuale Anteil von vaskulären Arealen in En-Face-Angiogrammen messen. Die Analyse beruht auf einem ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Raster, das wie die Dickenkarte auf die Makula zentriert ist. Das Tool ist sowohl für den inneren als auch für den äußeren Gefäßplexus geeignet.

© 2017 S. Karger GmbH, Freiburg

Das AngioVue-System von Optovue (Optovue Inc., Fremont, CA, USA) wird für die optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) eingesetzt; dabei kommen Technologien zur Anwendung, die auf dem dem AngioVue-Bildgebungssystem basieren. Es hat eine A-Scan-Rate von 70 000 Scans/s; die Lichtquelle, die es dabei benutzt, ist auf 840 nm zentriert und hat eine Bandbreite von 50 nm. Jedes OCT-A-Volumen enthält 304 × 304 A-Scans und 2 konsekutive B-Scans, die von jeder fixierten Position aus akquiriert werden, bevor zur nächsten Sampling-Position fortgefahren wird. Die Extraktion der OCT-A-Informationen erfolgt mittels SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation

angiography)-Technologie. Die Aufnahme eines OCT-A-Volumens dauert 3 s; es werden jeweils 2 orthogonale OCT-A-Volumina für die orthogonale Registrierung mittels MCT (motion correction technology) [1, 2] akquiriert, um Bewegungsartefakte infolge von Mikrosakkaden und Fixationswechseln zu minimieren. Die Angiographie-Informationen werden als maximale Dekorrelationswerte bei senkrechter Blickrichtung durch die zu untersuchende Dicke angezeigt.

Das Spektraldomänen-OCT-System Avanti Widefield ist die Plattform für die OCT-A-Technologie von Optovue. Durch Installation der OCT-A-Software wird es zum AngioVue-System.

Optische Kohärenztomographie-Angiographie

Anfänglich wurde versucht, mit Doppler-OCT-A-Methoden den Blutfluss zu messen und darzustellen [3–8]. Da die Doppler-OCT nur für Bewegungen parallel zum OCT-Messstrahl empfänglich ist, ist ihre Fähigkeit zur Abbildung des retinalen und choroidalen Blutflusses begrenzt, da dieser vorwiegend senkrecht zum OCT-Strahl verläuft. Eine andere Möglichkeit ist die Speckle-basierte OCT-A. Dieser Ansatz zeichnet sich gegenüber den Doppler-basierten Verfahren dadurch aus, dass sich – anhand von Veränderungen im Speckle-Muster im Zeitverlauf – transversale und axiale Flüsse mit vergleichbarer Sensitivität nachweisen lassen. Hierzu sind Methoden beschrieben worden, die sich auf die Varianz der Amplitude [9–11], der Phase [12] sowie der Kombination aus Amplitude und Phase [13] stützen.

Split-Spectrum Amplitude-Decorrelation Angiography

Der SSADA-Algorithmus wurde mit dem Ziel entwickelt, die Dauer des Scans zu verringern. Er erkennt Bewegungen im Blutgefäßlumen durch die Messung der Veränderungen in der reflektierten OCT-Signalamplitude bei aufeinanderfolgenden Querschnitt-Scans. Die Dekorrelation ist eine mathematische Funktion, mit der sich die Variation ohne Beeinflussung durch die durchschnittliche Signalstärke quantifizieren lässt, solange das Signal stark genug ist, um gegenüber dem optischen und elektronischen Rauschen prädominant zu sein. Die Besonderheit der SSADA liegt in der Art, wie das OCT-Signal weiterverarbeitet wird, um die Flussmessung zu verbessern und das Signalrauschen axialer Grundbewegungen zu eliminieren. Konkret trennt der Algorithmus die OCT-Aufnahme in einzelne Spektralbänder auf und steigert dadurch die Anzahl verwertbarer Bild-Frames. Jeder neue Frame hat eine geringere axiale Auflösung, die weniger empfindlich gegenüber axialen Augenbewegungen infolge retrobulbärer Pulsation ist. Diese geringere Auflösung spiegelt sich auch in einem größeren Kohärenzbereich wider, innerhalb dessen das von einem bewegten Partikel – z.B. einer Blutzelle – reflektierte Signal mit angrenzenden Strukturen interferieren kann; dies führt zu einer Steigerung des Speckle-Kontrasts. Darüber hinaus enthält jedes Spektralband ein anderes Speckle-Muster und unabhängige Informationen zum Blutfluss. Durch Kombination der Amplituden-Dekorrelationsbilder aus mehreren Spektralbändern wird das Flusssignal verstärkt. Im Vergleich zum Gesamtspektrum-Amplituden-Verfahren kann die SSADA mit vierfach aufgetrennten Spektren das Signal-Rausch-Verhältnis um den Faktor 2 verbessern; dies entspricht einer Verkürzung der Scan-Dauer um den Faktor 4 [14]. Neure SSADA-Anwendungen erreichen durch elffache Auftrennung eine weitere Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses in der Durchflussmessung [15]. Die SSADA liefert eine saubere und kontinuierliche Darstellung des mikrovaskulären Netzwerks mit geringerem Signalrauschen gerade innerhalb der fovealen avaskulären Zone; dies zeigt auch das Beispiel eines En-Face-Angiogramms des makulär-retinalen Blutflusses, das mit einem handelsüblichen Spektral-OCT-System

mit 70 kHz und 840 nm Wellenlänge ermittelt wurde (Abb. 1). Bei der Generierung der 3D-Daten im Rahmen der OCT-A können Segmentation und En-Face-Präsentation von Flussdaten die Datenkomplexität reduzieren und dazu beitragen, die vertraute Ansicht einer färbungs-basierten Angiographie zu imitieren. Wie in Abbildung 1 zu sehen ist, wird im Netzhaut-Angiogramm (Abb. 1b–d) die Dekorrelation oder der Blutfluss zwischen innerer Grenzmembran und äußerer plexiformer Schicht dargestellt. Eine Segmentierung, die an strukturellen Querschnitt-OCT-Aufnahmen (Abb. 1e) durchgeführt wird, lässt sich unmittelbar auf die OCT-A-Aufnahmen übertragen (Abb. 1f–g). Die En-Face-Angiogramme wurden erzeugt, indem die maximalen Dekorrelations- oder Durchflusswerte jeder transversalen Position innerhalb des segmentierten Tiefenbereichs projiziert wurden; so wurde jeweils der schnellste Durchfluss im Gefäßlumen der segmentierten Gewebsschichten dargestellt. Im gesunden Auge zeigt das Netzhaut-Angiogramm ein Gefäßnetz um die foveale avaskuläre Zone herum. Die Schichten der Retina und Choroidea lassen sich zusätzlich auftrennen (Abb. 2), um zusätzliche Informationen zur Bestimmung diagnostischer Parameter von Gefäßdefekten zu gewinnen.

Beziehung zwischen Dekorrelation und Geschwindigkeit

Um festzustellen, wie sich das vom SSADA-Algorithmus generierte Dekorrelations- oder Durchflusssignal zur Durchflussgeschwindigkeit verhält, wurden Phantomversuche durchgeführt [16]. Die Studie ergab, dass SSADA empfindlich gegenüber sowohl axialem als auch transversalem Durchfluss ist, mit einer geringfügig höheren Sensitivität für die axiale Komponente. In Bezug auf die klinische Retina-Bildgebung, bei der der OCT-Strahl ungefähr senkrecht zum Gefäßverlauf steht, kann das SSADA-Signal für alle praktischen Zwecke als unabhängig von geringfügigen Unterschieden im Auftreffwinkel des Strahls betrachtet werden. Außerdem wurde festgestellt, dass die Dekorrelation über einen begrenzten Bereich in einem linearen Zusammenhang mit der Geschwindigkeit stand. Ein höherer Dekorrelationswert entspricht demnach einer höheren Flussgeschwindigkeit. Der Bereich ist abhängig von der Zeitskala der SSADA-Messung. Mit einem Spektral-OCT-System mit 70 kHz und 200+ A-Scans pro Querschnitt-B-Scan sollte sich mittels SSADA selbst für der langsamste Durchfluss auf kapillärer Ebene erfassen lassen; hier werden die Flussgeschwindigkeiten auf 0,4–3 mm/s geschätzt [17,18]. In größeren Gefäßen mit höheren Flussgeschwindigkeiten erreicht das SSADA-Signal einen Maximalwert (saturiert).

Beschränkungen der optischen Kohärenztomographie-Angiographie

Die OCT-A weist mehrere Beschränkungen auf. Erstens erschweren abgeschattete Flussprojektionsartefakte die Interpretation der En-Face-Angiogramme von tiefer liegenden Gefäßschichten. Diese Artefakte entstehen durch fluktuierende Schatten des Blutflusses in oberflächlicheren Gefäßschichten und daraus resultie-

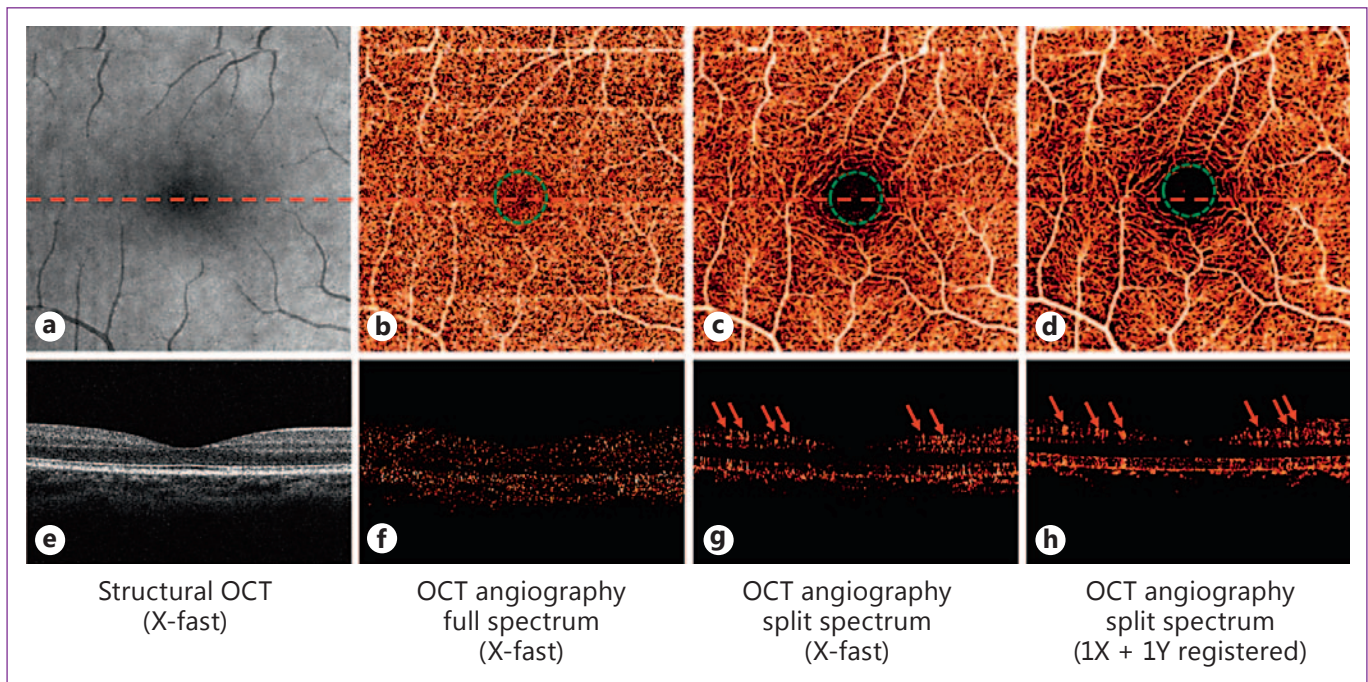


Abb. 1. Gegenüberstellung optische Kohärenztomographie (OCT) (a, e) und Amplituden-Dekorrelationsangiographie der Makula (Fläche: 3×3 mm) anhand des Gesamtspektrums (b, f), aufgetrennter Spektren (c, g) und gemittelter aufgetrennter Spektren aus einer X-festen und einer Y-festen Aufnahme nach 3D-Registrierung (d, h). En-Face-Ansichten des retinalen Blutflusses bei maximaler Dekorrelation zeigten geringeres Signalrauschen innerhalb der fovealen avaskulären Zone (grün gestrichelte Kreise) und kontinuierlichere perifoveale Gefäßnetze unter Anwendung des SSADA-Algorithmus (c) im Vergleich zum standardmäßigen Gesamtspektrumsalgorithmus (b). Querschnitt-Angiogramme (akquiriert entlang der rot gestrichelten Linien in Bild b und c) zeigten deutlicher abgegrenzte Netzhautgefäße (rote Pfeile in Bild g) und geringeres Rauschen unter Anwendung des SSADA-Algorithmus (g) im Vergleich zum Standardalgorithmus (f). Sakkadische Bewegungsartefakte sind als horizontale Linien in Bild b und c zu erkennen. Diese und andere Bewegungsartefakte werden mit einem 3D-Registrierungsalgorithmus entfernt, der anhand von horizontal (X-fest) bzw. vertikal (Y-fest) priorisierter Rasterung Bewegungsfehler korrigiert. Danach führt der Algorithmus die X- und Y-festen Scans zu einem 3D-OCT-Angiogramm² zusammen, das ein kontinuierliches, artefaktfreies mikrovaskuläres Netzwerk zeigt (d). Die Registrierung und Mittelung der beiden orthogonalen Scans eliminierte auch Bewegungsunschärfe und brachte eine weitere Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses; dies ermöglichte die Visualisierung einer größeren Zahl distinkter kleiner Netzhautgefäße (mikrovaskuläres Netzwerk in Bild d, rote Pfeile in h). Reproduktion mit freundlicher Genehmigung aus dem «Manuale Pratico di Angiografia OCT»; Fabiano Publisher 2015.

renden Schwankungen des OCT-Signals in den tiefer liegenden, stark reflektierenden Schichten. Die Durchflussprojektionsartefakte der Netzhautgefäße sind deutlich auf dem hellen retinalen Pigmentepithel zu sehen. Dieses Artefakt lässt sich durch Software-Bearbeitung eliminieren. Vom Blutfluss in der Netzhaut gehen nur in geringem Maße Projektionen aus, die recht erfolgreich aus den tieferen Schichten zu entfernen sind. Die Choriocapillaris hingegen ist nahezu konfluent und ihre Projektions- und Schatteneffekte sind nur schwer aus den tiefer liegenden Choroidea-Schichten zu eliminieren. Eine zweite Beschränkung ist die Abschwächung der OCT- und Durchflusssignale in großen Gefäßen infolge des interferometrischen Fringe-Washout-Effekts, der mit sehr schnellem Blutfluss assoziiert ist, insbesondere bei der axialen Flusskomponente [19]. Dies bedeutet, dass sich zentrale Netzhautgefäße im Diskus und große Gefäße der tiefen Choroidea nicht mittels SSADA darstellen lassen. Drittens ist der Erfassungsbereich der OCT-A vergleichsweise klein (3×3 bis 6×6 mm). Großflächigere Angiogramme hoher Qualität sind möglich, erfordern jedoch OCT-Systeme höherer Geschwindigkeit, die noch nicht im Handel erhältlich sind [20]. Und nicht zuletzt ist für den Einsatz in der klinischen Praxis eine hochpräzise Segmentie-

rungssoftware erforderlich, da die OCT-A den größten Nutzen bei der Darstellung pathologischer Prozesse zeigt, wenn sie anatomische Schichten im En-Face-Diagramm abbildet. Eine Nachbearbeitungs-Software ist zusätzlich erforderlich, um Bewegungs- und Projektionsartefakte zu reduzieren. Die Notwendigkeit dieser anspruchsvollen Algorithmen bedeutet auch, dass bei der OCT-A noch viel Raum für Verbesserungen in der absehbaren Zukunft besteht.

Swept-Source-Tomographie und spektrale optische Kohärenztomographie im Vergleich

Der SSADA-Algorithmus wurde erstmals auf einem speziell gefertigten Swept-Source-OCT-System mit 100 kHz und einer Wellenlänge von 1050 nm implementiert. Um Angiogramme hoher Qualität zu generieren (Abb. 3a), waren 8 konsekutive Querschnitt-Scans pro Position erforderlich. Es wurde ein Scan-Muster von 200 Querschnitt-Scan-Positionen mit jeweils 200 axialen Scans verwendet. Das angiographische Scan-Muster hatte somit 200×200 transversale Punkte. Die insgesamt $200 \times 200 \times 8$ axialen Scans wurden in 3,5 s akquiriert.

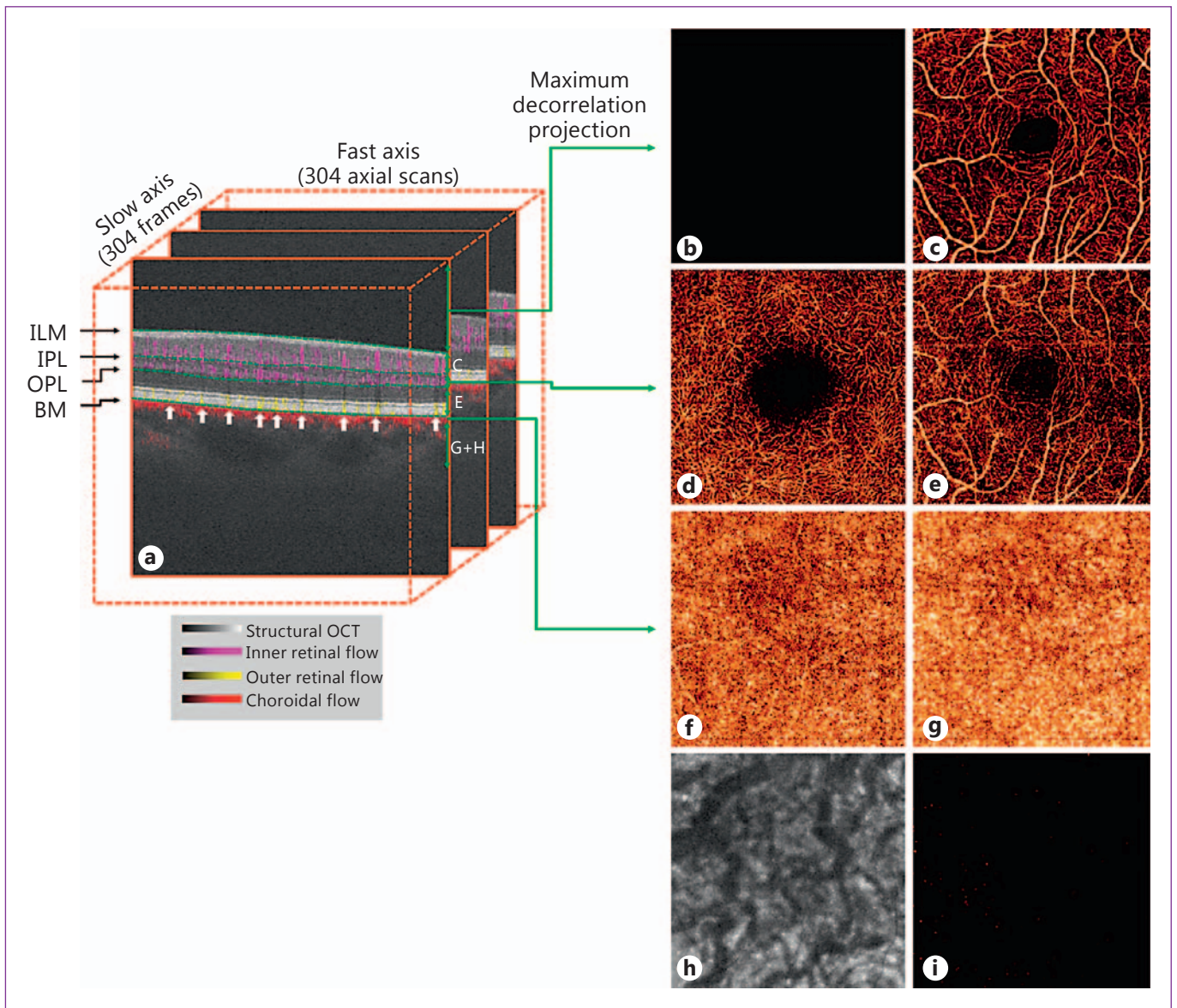


Abb. 2. Segmentierung und Aufbereitung eines OCT-Angiogramms einer gesunden Makula. **a** Das 3D-OCT-Angiogramm enthält 304 Frames gemittelter Dekorrelationsquerschnitte entlang der langsamen Scan-Achse. **a** Das Querschnitt-Angiogramm zeigt den Blutfluss der inneren Retinageschichten (lila) projiziert auf helle Fotorezeptor- und retinale Pigmentepithelschichten (weiße Pfeile). Die Bildverarbeitungs-Software separiert Corpus vitreum, innere Retinaschichten, äußere Retinaschicht und Chorioidea entlang der inneren Grenzmembran, äußere Begrenzung der inneren plexiformen Schicht, äußere Begrenzung der äußeren plexiformen Schicht und Bruch-Membran (gestrichelte grüne Linien). Sechs segmentierte Durchflussvolumina werden separat projiziert. Der Projektionsalgorithmus ermittelt die maximalen Dekorrelationswerte jeder transversalen Position innerhalb des segmentierten Tiefenbereichs; diese entsprechen jeweils dem schnellsten Durchfluss im Gefäßlumen der segmentierten Gewebsschichten. **b** Das Angiogramm des Glaskörpers zeigt die Abwesenheit von Blutfluss. **c** Das oberflächliche innere retinale Angiogramm zeigt normalen retinalen Blutfluss mit einer kleinen fovealen avaskulären Zone von ca. 0,6 mm Durchmesser. **d** Das Angiogramm der tiefer liegenden Retinaschichten zeigt den tiefen retinalen Plexus, ein Netzwerk feiner Gefäße. **e** Das Bild der äußeren Netzhaut zeigt Durchflussprojektionsartefakte, die durch den Blutfluss in den Gefäßen der inneren Netzhaut im retinalen Pigmentepithel entstehen. **f** Angiogramm der Choriocapillaris. **g** Angiogramm der tieferen Chorioidea. **h** En-Face-Struktur-OCT der tieferen Chorioidea. **i** Angiogramm der äußeren Retina nach Elimination der Projektionsartefakte mit Hilfe eines Nachbearbeitungsalgorithmus. Reproduktion mit freundlicher Genehmigung aus dem «Manuale Pratico di Angiografia OCT»; Fabiano Publisher 2015.

Die kommerzielle Implementierung der SSADA erfolgt auf einem Spektral-OCT-System mit 70 kHz und 840 nm Wellenlänge. Obwohl dieses System weniger axiale Scans pro Sekunde akquiriert, erzeugt es Angiogramme hoher Qualität mit mehr transversalen Punkten (304×304 , Abb. 3b) in kürzerer Zeit (3 s). Diese höhere Leistung ist durch das geringere Dekorrelationsrauschen im Spektral-OCT-System bedingt, welches nur 2 konsekutive Quer-

schnitt-Scans pro Position benötigt, um ein verlässliches Dekorrelationsbild zu berechnen. Die höhere transversale Scan-Dichte in Verbindung mit der höheren transversalen Auflösung infolge der kürzeren Wellenlänge bedeutet, dass das Avanti-System retinale Angiogramme mit höherer Definition und höherer Auflösung erzeugt als der anfänglich verwendete Swept-Source-OCT-Prototyp (Abb. 3c–d).

Swept-source OCT

Spectral OCT

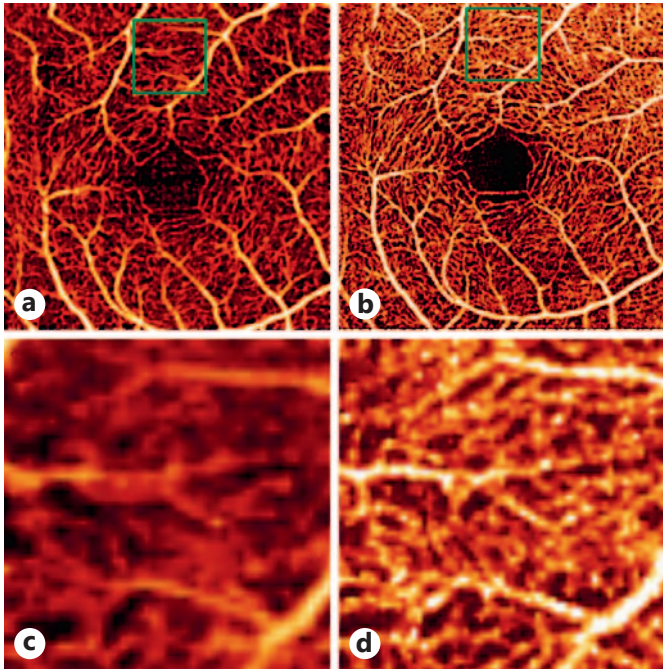


Abb. 3. Vergleich von Angiogrammen, 3 × 3 mm, von einem Swept-Source-OCT-System mit 100 kHz (a) und einem Spektral-OCT-System mit 70 kHz (b). Die vergrößerte Ansicht zeigt höhere kapilläre Detailgenauigkeit im Spektral-OCT-Bild (d) als im Swept-Source-OCT-System (c). Reproduktion mit freundlicher Genehmigung aus dem «Manuale Pratico di Angiografia OCT»; Fabiano Publisher 2015.

Quantitative Analyse

Die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der OCT-A betreffen Methoden für die quantitative Analyse von OCT-Angiogrammen [21–25]. Das neue Quantifizierungs-Tool von Optovue mit dem Namen AngioAnalytics liefert numerische Daten über durchströmte sowie nicht durchströmte Areale. Mittels AngioAnalytics lassen sich auch Flussdichtekarten erstellen. Diese aufbereiteten Messdaten könnten als Biomarker sowohl für die Diagnose als

Literatur

- 1 Kraus MF, Liu JJ, Schottenhamml J, et al.: Quantitative 3D-OCT motion correction with tilt and illumination correction, robust similarity measure and regularization. *Biomed Opt Express* 2014;5:2591–2613.
- 2 Kraus MF, Potsaid B, Mayer MA, et al.: Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express* 2012;3: 1182–1199.
- 3 Wang RK, Jacques SL, Ma Z, et al.: Three dimensional optical angiography. *Opt Express* 2007;15:4083–4097.
- 4 Grulkowski I, Gorczynska I, Szkulmowski M, et al.: Scanning protocols dedicated to smart velocity ranging in Spectral OCT. *Opt Express* 2009;17:23736–23754.
- 5 Yu L, Chen Z: Doppler variance imaging for three-dimensional retina and choroid angiography. *J Biomed Opt* 2010;15:016029.
- 6 Makita S, Jaillon F, Yamanari M, et al.: Comprehensive in vivo micro-vascular imaging of the human eye by dual-beam-scan Doppler optical coherence angiography. *Opt Express* 2011;19:1271–1283.
- 7 Zotter S, Pircher M, Torzicky T, et al.: Visualization of microvasculature by dual-beam phase-resolved Doppler optical coherence tomography. *Opt Express* 2011;19:1217–1227.
- 8 Braaf B, Vermeer KA, Vienola KV, de Boer JF: Angiography of the retina and the choroid with phase-resolved OCT using interval-optimized backstitched B-scans. *Opt Express* 2012; 20:20516–20534.
- 9 Mariampillai A, Standish BA, Moriyama EH, et al.: Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography. *Opt Lett* 2008;33:1530–1532.
- 10 Motaghianezam R, Fraser S: Logarithmic intensity and speckle-based motion contrast methods for human retinal vasculature visualization using swept source optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2012;3: 503–521.
- 11 Enfield J, Jonathan E, Leahy M: In vivo imaging of the microcirculation of the volar forearm using correlation mapping optical coherence tomography (cmOCT). *Biomed Opt Express* 2011;2:1184–1193.

auch für die Überwachung des Krankheitsverlaufs und des Ansprechens auf eine Therapie dienen.

Durchströmte Areale

Die Messung des durchbluteten Areals ist nützlich bei choroidaler Neovaskularisation und präretinaler Neovaskularisation im Rahmen einer diabetischen Retinopathie oder eines Venenverschlusses. Bei diesen Pathologien sind die neu gebildeten Gefäße in der traditionellen Angiographie durch Leckage und Färbung maskiert, während die OCT-A eine direkte und klare Visualisierung des Gefäßnetzes ermöglicht. Der Bediener zeichnet in AngioAnalytics das Areal der choroidalen Neovaskularisation ein, und die Software berechnet daraufhin das eingezeichnete Areal sowie das Gefäßareal in mm². Darüber hinaus wird der Vergleich aller Messungen einer Person ermöglicht.

Nicht durchströmte Areale

Die Messung von Arealen ohne Durchfluss in Blutgefäßen, d.h. in dem der SSADA-Algorithmus keinen Fluss erkennt, erscheint für ischämische Retinopathien jeglichen ätiologischen Ursprungs hilfreich. Mittels OCT-A lassen sich der innere und tiefe Gefäßplexus separieren. Nach entsprechender En-Face-Projektion zeigt die Software die nicht durchbluteten Areale per Mausklick an. Ischämische Areale werden in Gelb dargestellt. Diese Areale können abgespeichert und mit anderen in der Studie abgeglichen werden.

Flussdichtekarte

Mit diesem Tool lässt sich der prozentuale Anteil von Gefäßarealen in En-Face-Angiogrammen messen. Die Analyse beruht auf einem ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Raster, das wie die Dickenkarte auf die Makula zentriert ist. Das Tool ist sowohl für den inneren als auch für den äußeren Gefäßplexus geeignet.

- 12 Fingler J, Zawadzki RJ, Werner JS, et al.: Volumetric microvascular imaging of human retina using optical coherence tomography with a novel motion contrast technique. *Opt Express* 2009;17:22190–22200.
- 13 Liu G, Lin AJ, Tromberg BJ, et al.: A comparison of Doppler optical coherence tomography methods. *Biomed Opt Express* 2012;3:2669–2680.
- 14 Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al.: Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express* 2012; 20:4710–4725.
- 15 Gao SS, Liu G, Huang D, et al.: Optimization of the split-spectrum amplitude-decorrelation angiography algorithm on a spectral optical coherence tomography system. *Opt Lett* 2015; 40:2305–2308.
- 16 Tokayer J, Jia Y, Dhalla AH, et al.: Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013;4:1909–1924.
- 17 Riva CE, Petrig B: Blue field entoptic phenomenon and blood velocity in the retinal capillaries. *J Opt Soc Am* 1980;70:1234–1238.
- 18 Tam J, Tiruveedhula P, Roorda A: Characterization of single-file flow through human retinal parafoveal capillaries using an adaptive optics scanning laser ophthalmoscope. *Biomed Opt Express* 2011;2:781–793.
- 19 Hendargo HC, McNabb RP, Dhalla A-H, et al.: Doppler velocity detection limitations in spectrometer-based versus swept-source optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2011;2:2175–2188.
- 20 Blatter C, Klein T, Grajciar B, et al.: Ultrahigh-speed non-invasive widefield angiography. *J Biomed Opt* 2012;17:0705051–0705053.
- 21 Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al.: Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112: E2395–E2402.
- 22 Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, et al.: Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121:1435–1444.
- 23 Jia Y, Wei E, Wang X, et al.: Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121: 1322–1332.
- 24 Liu L, Gao SS, Bailey ST, et al.: Automated choroidal neovascularization detection algorithm for optical coherence tomography angiography. *Biomed Opt Express* 2015;6:3564–3576.
- 25 Agemy SA, Sripsema NK, Shah CM, et al.: Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* 2015;35:2353–2363.