

# OCT 影像中高反射点在视网膜及中枢神经系统疾病中的研究进展

武 静, 张敬法

引用: 武静, 张敬法. OCT 影像中高反射点在视网膜及中枢神经系统疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(1): 53-56

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 82171062)

作者单位: (200080) 中国上海市第一人民医院 国家眼部疾病临床医学研究中心 上海市眼底病重点实验室 上海眼视觉与光医学工程技术研究中心 上海市眼科疾病精准诊疗工程技术研究中心

作者简介: 武静, 博士, 主治医师, 研究方向: 年龄相关性黄斑变性。

通讯作者: 张敬法, 博士, 研究员, 研究方向: 眼底病. 13917311571@139.com

收稿日期: 2021-06-25 修回日期: 2021-11-24

## 摘要

小胶质细胞活化是引起视网膜神经炎性反应的主要致病因素之一。近年来随着视网膜影像学的发展, OCT 影像学上视网膜内高反射点 (HRF) 作为视网膜神经炎性反应的生物标志物受到广泛关注。目前研究认为 HRF 主要是来源于视网膜内活化的小胶质细胞或血液中单核-巨噬细胞的聚合体, 在 OCT 影像中表现为散在分布、边界清晰的在视网膜和脉络膜内最大直径为 20~50 $\mu\text{m}$  的高反射点状病灶。在病理状态下, HRF 数量明显增多, 可能与某些视网膜疾病病变程度有关, 但目前对其来源、功能等研究还处于起步阶段。本文主要对 HRF 的一般特征及在不同视网膜神经炎性疾病和中枢系统退行性疾病中的研究进展进行阐述, 以期 HRF 作为潜在的新型炎性生物标记物在视网膜和中枢神经系统中神经炎性反应的早期诊断和预后评估等方面作用提供依据。

关键词: 高反射点; 神经炎性反应; 小胶质细胞; 光学相干断层扫描 (OCT)

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.10

## Research progress of hyperreflective foci in OCT images in retinal and central nervous system diseases

Jing Wu, Jing-Fa Zhang

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 82171062)

Shanghai General Hospital (Shanghai First People's Hospital); National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine; Shanghai Engineering Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China

Correspondence to: Jing-Fa Zhang. Shanghai General Hospital (Shanghai First People's Hospital); National Clinical Research Center for Eye Diseases; Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Diseases; Shanghai Engineering Center for Visual Science and Photomedicine; Shanghai Engineering Center for Precise Diagnosis and Treatment of Eye Diseases, Shanghai 200080, China. 13917311571@139.com

Received: 2021-06-25 Accepted: 2021-11-24

## Abstract

• Microglial activation is one of the main pathogenic factors to cause retinal neuroinflammation. Recently, with the advancement of retinal imaging technologies, hyperreflective foci (HRF), as a novel biomarker in optical coherence tomography (OCT) imaging, have received more attention in retinal neuroinflammation. Current research demonstrated that HRF are the aggregates mainly derived from the activated microglia in retina or mononuclear phagocyte-macrophage from the blood. HRF were defined as discrete and well-circumscribed hyperreflective dot-shaped lesions with the maximum diameter between 20-50 $\mu\text{m}$  in retina and choroid imaged with OCT. Under pathological conditions, the number of HRF increases significantly. Under pathological conditions, the number of HRF was obviously increased, which might be related to the severity of some retinal diseases. However, the research on the source and function of HRF is still in its infancy. This review is aimed to describe the basic characteristics of HRF and their roles in both retinal inflammatory diseases and neurodegenerative diseases of the central nervous system. HRF are expected to be a potential and novel biomarker of inflammation for early diagnosis and prognosis of neuroinflammation in both retinal and central nervous system diseases.

• KEYWORDS: hyperreflective foci; neuroinflammation; microglia; optical coherence tomography (OCT)

Citation: Wu J, Zhang JF. Research progress of hyperreflective foci in OCT images in retinal and central nervous system diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(1): 53-56

## 0 引言

随着眼科影像学的发展, 尤其是频域光学相干断层成像 (spectral-domain optical coherence tomography, SD-OCT) 和光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA) 技术的不断革新, 为临床上获得高清的视网膜解剖微结构和不同层次毛细血管的影像特征提供了便利。由此, 近年来 SD-OCT 和 OCTA 已

成为非侵入性评估视网膜各层微结构和微血管病理改变的主要检查手段;更为重要的是,通过 SD-OCT 和 OCTA 所发现的一些疾病特定的影像学特征可能成为评估这些疾病诊断、预后等方面的生物标志物<sup>[1]</sup>,其中高反射点(hyperreflective foci, HRF)在视网膜和中枢神经系统神经炎性疾病中的作用日益受到重视。

2009年, Coscas 等<sup>[2]</sup>首次利用 SD-OCT 在对年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)患者的检查中发现并提出高反射点这个概念,早期研究中,高反射点英文命名为 hyperreflective dots(HRD),后来文献中多采用 HRF 这一术语。HRF 定义为视网膜 OCT 影像中信号强度不低于视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)的独立的、境界清晰、无伪影、最大直径约在 20~50 $\mu\text{m}$  之间的高反射信号点<sup>[3-4]</sup>,在病理情况下,HRF 可出现在视网膜各层、甚至在脉络膜层(图 1)。随着对 HRF 认识的不断深入,研究发现除 ARMD 外<sup>[5-6]</sup>,HRF 在糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)<sup>[7]</sup>、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)<sup>[8]</sup>等许多视网膜血管性疾病中存在<sup>[9]</sup>,提示 HRF 可能参与了视网膜病变的发生与发展。目前,HRF 已初步开展用于评估一系列视网膜神经炎性反应,但目前对其来源、功能等研究还处于起步阶段。本文主要综述 HRF 的一般特征和主要来源,以及其在不同类型的视网膜乃至中枢神经系统神经炎性反应中的表现,以期 HRF 作为 OCT 中特异性炎症标志物评估视网膜和中枢神经系统神经炎性疾病中的诊断及预后等提供研究思路。

## 1 HRF 概述

### 1.1 HRF 的一般特征

如前所述,HRF 在 SD-OCT 扫描中表现为散在分布在视网膜各层和脉络膜层独立的、边界清晰、直径范围为 20~50 $\mu\text{m}$  高反射信号点,且无后方投影,在眼底照相等其他影像学检查中无法观测到<sup>[10]</sup>。HRF 通常需要与 OCT 图像中高反射信号强度病灶如硬性渗出相鉴别,硬性渗出一般直径大于 30 $\mu\text{m}$ ,且有后方投影<sup>[1]</sup>,在眼底彩色照相中硬性渗出表现为散在黄白色类圆形或不规则形病灶;此外直径小于 20 $\mu\text{m}$  高反射信号点一般被认为是 OCT 扫描中的干扰噪点,也应避免与 HRF 混淆。生理状态下,HRF 主要在视网膜内层少量分布,然而在病理状态下,HRF 数量明显增多且分布在视网膜各个层次,包括神经纤维层、内网层、内核层、外网层、外核层等,且各层 HRF 的分布及数量存在一定差异。随着 OCT 扫描图像分辨率的不断提高,发现在一些视网膜疾病中出现特征性的 HRF。值得注意的是,当这些疾病趋于好转时,HRF 数量随之减少,反之亦然。根据以上视网膜 OCT 扫描中出现的 HRF 动态变化,研究者由此推测 HRF 可能与某些视网膜疾病进展程度有关,因此探究 HRF 所蕴含的一大类视网膜疾病的临床特征,以及其能否成为评估某些视网膜疾病严重程度和转归的影像学标志物已成为近年来视网膜疾病研究热点之一。

### 1.2 HRF 来源及作用

目前对 HRF 的起源仍然存在争议,一种观点认为 HRF 与血-视网膜屏障破坏后血液中的脂蛋白在视网膜的异常沉积有关<sup>[3]</sup>,但越来越多的证据表明 HRF 与视网膜内活化的小胶质细胞或来自血液中的单核-巨噬细胞所引起的视网膜炎性反应密切相关<sup>[11-12]</sup>,由此推测 HRF 可能是视网膜中大量活化的小胶质细胞或单核-巨噬细胞聚合物。小胶质细胞是中枢神经系统和视网膜中主要的常驻免疫细胞<sup>[13-14]</sup>,生理状态下,发育成熟

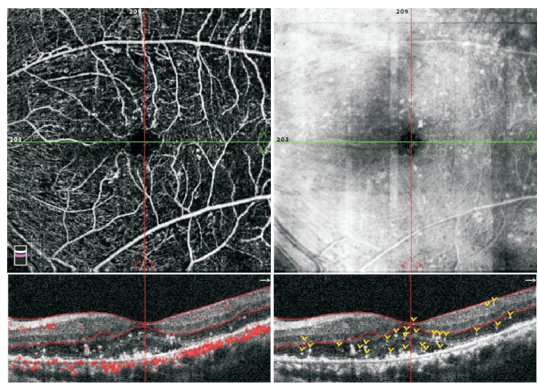


图 1 视网膜下液型糖尿病黄斑水肿患者的 OCTA 图像 视网膜各层均可见数量不等的 HRF(黄色箭头代表 HRF)。

的小胶质细胞主要以“静息状态”分布在视网膜内层,包括视网膜神经纤维层、神经节细胞层和内网层,对周围环境刺激起“监控预警”的作用,因此在健康人群 OCT 图像中可以观察到少量 HRF 主要分布在视网膜内层<sup>[12]</sup>。当视网膜受到有害刺激或视网膜微环境发生改变时,小胶质细胞迅速活化发挥免疫调控作用,细胞形态从“分支状”转化为利于定向移动和发挥吞噬作用的“阿米巴样”,大量活化的小胶质细胞聚集迁移至视网膜病变部位,吞噬清除有害刺激物质。然而,过度活化的小胶质细胞又可以释放大促炎因子,如白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、一氧化氮(nitric oxide, NO)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,进一步加重视网膜组织损伤<sup>[9,15]</sup>。这些过度活化的小胶质细胞或单核-巨噬细胞聚集在高分辨率 OCT 或 OCTA 扫描中即表现为分布在视网膜各层、甚至脉络膜层的点状、境界清晰的高反射信号点,据此可以解释在临床研究发现视网膜疾病炎性反应中存在大量 HRF 的分布。

## 2 HRF 在视网膜和中枢神经系统神经炎性反应中的表现

### 2.1 HRF 与 ARMD

ARMD 是一类严重威胁老年人视力的不可逆致盲性眼底疾病,随着人口老龄化的加重,ARMD 患病率呈逐年上升趋势<sup>[16]</sup>。ARMD 根据疾病病理类型不同分为“干性”和“湿性”两种类型,目前对 ARMD 发生机制尚无明确认识,但视网膜长期慢性神经炎性反应在 ARMD 发生发展中起重要作用<sup>[17]</sup>。随着 ARMD 的病程进展,异常沉积在视网膜下或 RPE 下的淀粉样蛋白 $\beta$ 等病理物质刺激大量“静息状态”的小胶质细胞发生活化,表现为小胶质细胞大量增殖、数量增多;迁移增强,由视网膜内层向外层迁移且释放大促炎因子,导致视网膜神经炎性反应<sup>[18]</sup>;活化的小胶质细胞可以定向迁移到视网膜外层和脉络膜层发挥炎性作用,造成视网膜微环境稳态进一步破坏,导致 RPE 功能失衡、光感受器退行和脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)等一系列 ARMD 特征性病理变化<sup>[9,19]</sup>;视网膜局部的炎性反应又可以进一步刺激周围微环境中小胶质细胞的活化,形成恶性循环级联效应,由此在 ARMD 患者视网膜 OCT 图像中各个层次均可见数量不等的 HRF。研究表明在血管样条纹继发的 CNV 患者中,CNV 活动度与 HRF 数量成正相关,中心凹区脉络膜层 HRF 数量的增多预示 CNV 即将处于活动期,并为提前进行抗 VEGF 治疗提供预警<sup>[20]</sup>。

HRF 在 ARMD 中的研究开展较其他疾病更为深入,对 HRF 最早的报道即是在 ARMD 的研究中发现,并引起

对 HRF 在视网膜神经炎性疾病中的密切关注,目前通过评估 HRF 在 ARMD 进展所起的作用开展了一系列研究。这些研究结果表明湿性 ARMD 患者 HRF 在视网膜各层和脉络膜层均可出现,并且 HRF 总体数量高于健康对照组,提示 HRF 参与了湿性 ARMD 中的慢性炎症反应<sup>[21]</sup>。

HRF 在 ARMD 研究多集中在湿性 ARMD 中,但在干性 ARMD 中 HRF 可能起到更加重要的“预警”作用,对于判断 ARMD 的发展和转归具有重要的临床意义<sup>[6]</sup>。彩色眼底照相中黄斑区色素改变是早/中期干性 ARMD 的主要特征,一项多中心研究纳入了中期干性 ARMD 患者 314 眼,对患眼进行了彩色眼底照相和视网膜 OCT 图像扫描,研究结果发现其中 239 眼(76.1%)眼底照相有黄斑区色素增生改变,175 眼(55.7%)的眼底 OCT 图像有至少一处局限性的 HRF 存在<sup>[22]</sup>。更有趣的是患眼黄斑变性区 HRF 数量与色素沉着严重程度呈正相关,提示 HRF 可能参与了 ARMD 的进展。大量临床试验研究表明早中期 ARMD 患者黄斑区色素沉着往往预示着 ARMD 病程处于“活跃”期,将向更为严重的晚期 ARMD,即地图样萎缩(geographic atrophy, GA)或黄斑区新生血管(macular neovascularization, MNV)进展<sup>[23-24]</sup>,因此该研究一定程度上表明 HRF 数量增加与 ARMD 进展有关,提示该患者 ARMD 严重程度可能进一步发展,需要在临床密切随访和及时治疗,干预 ARMD 病程进展。

**2.2 HRF 与糖尿病性视网膜病变** 糖尿病性黄斑水肿(diabetic macular edema, DME)是糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者引起视力受损/下降最主要的原因。DR 患者中血-视网膜屏障破坏导致视网膜内液体渗漏增加,从而导致 DME 的发生<sup>[25]</sup>。目前对 DR 的病理机制尚未完全阐明,但推测长期高血糖引起视网膜小胶质细胞和单核-巨噬细胞的活化参与了 DR 的发生与发展,导致视网膜长期处于中低度炎症反应状态。为了证实以上推测,有研究者利用 SD-OCT 检测了 51 例 DME 患者视网膜各层 HRF 的数量并采用 ELISA 法检测了这些患者房水中炎症因子 sCD14(soluble CD14)表达水平<sup>[4]</sup>。研究结果发现在弥漫性 DME 患者中,房水中 sCD14 的表达水平和内层视网膜 HRF 数量显著高于局限性 DME 患者,而外层视网膜 HRF 数量变化无统计学差异。多元线性回归分析发现 sCD14 表达水平与视网膜内 HRF 数量呈正相关性,sCD14 主要是由活化的小胶质细胞分泌并释放的,由此佐证 HRF 是视网膜内活化的小胶质细胞。以上结果进一步证实了在 DME 中活化的小胶质细胞参与了黄斑水肿的发生与发展。

**2.3 HRF 与多发性硬化** HRF 除了参与多种眼底炎性疾病进程外,研究还发现在一些中枢神经系统炎性疾病中同样可以出现视网膜内异常的 HRF 聚集。进展复发型多发性硬化(relapse-onset multiple sclerosis, RMS)作为一种原因不明的中枢神经系统退行性炎性疾病通常伴有眼部症状,如球后视神经炎是常见的伴随症状。既往研究发现在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者脑灰质和白质病灶内小胶质细胞活化增殖,引起神经元和少突胶质细胞的损伤变性。更为重要的是在 MS 患者早期脑部还未出现特征性脱髓鞘病理改变时,脑内小胶质细胞局灶性活化增殖已经可以在脑内检测到。2020 年, Pilotto 等<sup>[12]</sup>利用 SD-OCT 比较了 46 例 RMS 患者 91 眼和 37 名健康人群的

74 眼视网膜内 HRF 数量,结果表明视网膜内总 HRF 数量和视网膜内层 HRF 数量均较对照组显著增多( $P < 0.01$ ),表明视网膜内小胶质细胞的活化与 MS 早期脑部小胶质细胞活化一致。因此,视网膜内 HRF 的变化可能作为 MS 患者早期诊断及治疗预后的重要生物标志物。

**2.4 玻璃体腔注射抗炎药物后 HRF 的变化** 如前所述,HRF 主要存在于视网膜和脉络膜的神经炎症反应中,因此 HRF 在 ARMD、DME 等疾病中经过玻璃体腔内注射抗炎药物后的变化引起研究者关注,研究表明患者经玻璃体腔内抗炎治疗后 HRF 数量均有不同程度的减少。据报道,DME 患者分别接受玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物(40 眼)和缓释地塞米松(19 眼)<sup>[26]</sup>,并于治疗前和治疗后 30d 进行视网膜 SD-OCT 扫描。研究结果提示抗 VEGF 药物治疗组 75% 的 DME 患者黄斑水肿程度减轻( $455.5 \pm 139$  vs  $380.8 \pm 123 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.02$ ),缓释地塞米松治疗组 95% 的患者黄斑水肿程度减轻( $471.6 \pm 112$  vs  $381.9 \pm 99 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.007$ );同时,62.5% 的 DME 患者经过抗 VEGF 药物治疗后 HRF 数量轻度减少( $130.6 \pm 100$  vs  $111.1 \pm 88 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.07$ );而 68% 的 DME 患者经过缓释地塞米松治疗后 HRF 数量显著减少( $123.4 \pm 94$  vs  $94.9 \pm 89 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.02$ ),提示 DME 患者经抗 VEGF 治疗或激素治疗后,黄斑水肿程度显著减退并伴随 HRF 数量减少。

我们课题组利用 OCTA 回顾性分析湿性 ARMD 患者经过抗 VEGF 治疗后,HRF 在视网膜浅层和深层毛细血管层以及视网膜外层中数量的变化及微血管网血流密度的改变<sup>[27]</sup>。经对 25 例初诊湿性 ARMD 患者进行每月 1 次、连续 3 次的玻璃体腔内注射阿柏西普,同治疗前相比较,湿性 ARMD 患者 CNV 显著消退且视力明显提升;此外,OCTA 扫描比较治疗前后 HRF 数量变化,研究结果表明湿性 ARMD 患者经抗 VEGF 药物治疗后视网膜深层毛细血管层和视网膜外层中 HRF 的数量显著减少,而视网膜浅层毛细血管层内 HRF 数量变化不明显。本研究结果提示 HRF 数量变化可以作为评估湿性 ARMD 患者抗 VEGF 治疗后炎症反应消退的情况。此外,经对患者治疗前后视网膜浅层和深层毛细血管密度以及黄斑区不同部位(包括黄斑中心凹、旁中心凹和整个黄斑区)微血管密度的分析表明抗 VEGF 治疗不影响视网膜内正常的毛细血管网。

### 3 小结与展望

综上所述,在病理情况下视网膜内小胶质细胞或单核-巨噬细胞的活化聚集,在 SD-OCT 扫描中表现为特征性的分布在视网膜各层和脉络膜层的直径范围约为 20~50 $\mu\text{m}$  高反射信号点,即 HRF。活化的小胶质细胞或单核-巨噬细胞释放神经炎症因子导致视网膜内微环境稳态失衡。HRF 数量在多种炎症相关性眼底疾病,如常见致盲性眼底疾病包括 ARMD、DR、DME 等,以及中枢神经系统疾病(如 MS 和阿尔茨海默症等)中增多,提示在这些疾病中,随着病程的延长,炎症反应作为重要的致病因素参与了疾病的发生与演进。因此,HRF 有望成为早期诊断和预测视网膜和中枢系统性神经炎性疾病的重要生物标志物,通过研究 HRF 数量和分布区域的变化对视网膜和中枢系统性神经炎性疾病的早期诊断、评估疾病进展和预后等方面具有重要的指导意义。

## 参考文献

- 1 Suci CI, Suci VI, Nicoara SD. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2020;2020:6655021
- 2 Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al. Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2013;229(1):32-37
- 3 Lee H, Ji B, Chung H, et al. Correlation between optical coherence tomographic hyperreflective foci and visual outcomes after anti-vegf treatment in neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2016;36(3):465-475
- 4 Lee H, Jang H, Choi YA, et al. Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(2):715-721
- 5 Altay L, Scholz P, Schick T, et al. Association of hyperreflective foci present in early forms of age-related macular degeneration with known age-related macular degeneration risk polymorphisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(10):4315-4320
- 6 Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell RV, et al. Progression of intermediate age-related macular degeneration with proliferation and inner retinal migration of hyperreflective foci. *Ophthalmology* 2013;120(5):1038-1045
- 7 Midena E, Pilotto E, Bini S. Hyperreflective intraretinal foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(13):5366
- 8 Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A, et al. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina* 2012;32(1):77-85
- 9 Wu J, Gao G, Shi F, et al. Activated microglia-induced neuroinflammatory cytokines lead to photoreceptor apoptosis in A $\beta$ -injected mice. *J Mol Med (Berl)* 2021;99(5):713-728
- 10 Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015;35(11):2163-2180
- 11 Vujosevic S, Bini S, Midena G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy: an *in vivo* study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res* 2013;2013:491835
- 12 Pilotto E, Mianze S, Torresin T, et al. Hyperreflective foci in the Retina of active relapse-onset multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2020;127(12):1774-1776
- 13 Salter MW, Beggs S. Sublime microglia: expanding roles for the guardians of the CNS. *Cell* 2014;158(1):15-24
- 14 Haenseler W, Rajendran L. Concise review: modeling neurodegenerative diseases with human pluripotent stem cell-derived microglia. *Stem Cells* 2019;37(6):724-730
- 15 Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol* 2016;53(2):1181-1194
- 16 Domalpally A, Agrón E, Pak JW, et al. Prevalence, risk, and genetic association of reticular pseudodrusen in age-related macular degeneration: age-related eye disease study 2 report 21. *Ophthalmology* 2019;126(12):1659-1666
- 17 Kauppinen A, Paterno JJ, Blasiak J, et al. Inflammation and its role in age-related macular degeneration. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(9):1765-1786
- 18 Cheng YW, Chang CC, Chang TS, et al. A $\beta$  stimulates microglial activation through antizyme-dependent downregulation of ornithine decarboxylase. *J Cell Physiol* 2019;234(6):9733-9745
- 19 Rathnasamy G, Foulds WS, Ling EA, et al. Retinal microglia-A key player in healthy and diseased retina. *Prog Neurobiol* 2019;173:18-40
- 20 Parodi MB, Arrigo A, Romano F, et al. Hyperreflective foci number correlates with choroidal neovascularization activity in angioid streaks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(8):3314-3319
- 21 Sacconi R, Sarraf D, Garrity S, et al. Nascent type 3 neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2018;2(11):1097-1106
- 22 Folgar FA, Chow JH, Farsiu S, et al. Spatial correlation between hyperpigmentary changes on color fundus photography and hyperreflective foci on SDOCT in intermediate AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(8):4626-4633
- 23 Klein R, Klein BE, Knudtson MD, et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(2):253-262
- 24 Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 2005;123(11):1570-1574
- 25 Klein R, Lee KE, Danforth L, et al. The relationship of retinal vessel geometric characteristics to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2018;125(11):1784-1792
- 26 RübSam A, Wernecke L, Rau S, et al. Behavior of SD-OCT detectable hyperreflective foci in diabetic macular edema patients after therapy with anti-VEGF agents and dexamethasone implants. *J Diabetes Res* 2021;2021:8820216
- 27 Wu J, Zhang CY, Yang Q, et al. Imaging hyperreflective foci as an inflammatory biomarker after anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration patients with optical coherence tomography angiography. *Biomed Res Int* 2021;2021:6648191