



UiT / NORGES ARKTISKE
UNIVERSITET

Validering av Cirrus HD-OCT modell 4000 ved Nevrokirurgi-, øre-nese-hals- og øyeavdeling, UNN Tromsø

MED-3950
5.årsoppgave i Stadium IV – Profesjonsstudiet i Medisin
ved
Universitetet i Tromsø – Norges Arktiske Universitet

Anna-Birgitte Gaup Aamot
MK 09

Veileder
Geir Bertelsen
Overlege ved
Nevrokirurgi-, øre-nese-hals- og øyeavdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø

Vår 2014
Tromsø

Sammendrag

Bakgrunn: Optisk koherens tomografi (OCT) har innenfor øyefaget utviklet seg til å bli et viktig diagnostisk verktøy siden begynnelsen av 1990-tallet. I dag brukes teknikken for å diagnostisere og monitorere sykdomsutvikling samt effekt av behandling av flere øyesykdommer, som for eksempel diabetes retinopati og aldersrelatert macula degenerasjon. OCT instrumentene benytter automatiserte software genererte beregninger for analyse av retinale volum og tykkelsesmål. Disse vil kunne variere fra instrument til instrument. I Tromsø Eye Study er det i bruk to Cirrus HD-OCT modell 4000 instrumenter til datainnsamlingen. Siden instrumentene brukes om hverandre, er det viktig at nøyaktigheten og presisjonen bak målingene gjort av instrumentene korrelerer med hverandre. Formålet med oppgaven er å gjennomføre en inter instrument validering.

Materiale og metode: Oppgaven er en valideringsstudie. Dataene som er benyttet i oppgaven er hentet ut fra Tromsø Eye Study, en delstudie i Tromsø 6 undersøkelsen (2007-2008). OCT scann fra 59 deltagere ble gjennomgått manuelt for vurdering av kvalitet på skanning, sentrering av scann og patologi. Totalt 234 bilder ble gjennomgått og analysert ved hjelp av SPSS og Intraclass correlation coefficient. Litteratur rundt emnet ble søkt opp i databaser som PubMed og Primo (via uit.no/ub).

Resultat: De statistiske analysene gjort ved hjelp av SPSS gav oss Intraclass correlation coefficient på over 0.98 ved alle analysene.

Konklusjon: En Intraclass correlation coefficient over 0.98, tilsier at instrumentene benyttet i Tromsø Eye Study korrelerer svært godt.

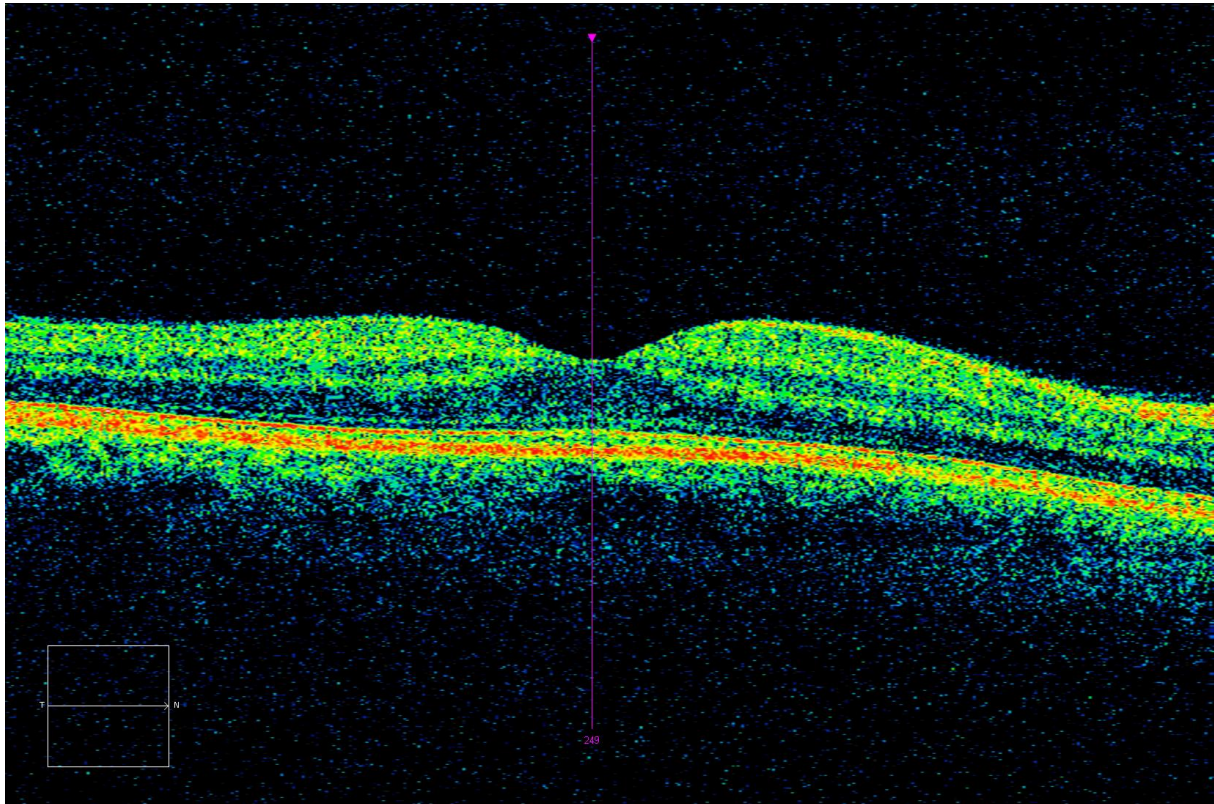
Innholdsfortegnelse

Sammendrag.....	2
Introduksjon.....	4
Optisk koherens tomografi	4
Metode.....	6
Studiedesign	6
Datainnsamling	6
OCT billedtakning.....	7
Manuell vurdering av OCT billedmateriale	7
Statistiske metoder og analyse.....	8
Litteratur	9
Resultat	9
Diskusjon	11
Referanser.....	13

Introduksjon

Optisk koherens tomografi

Optisk koherens tomografi (OCT) av netthinnen er en ikke-invasiv billedtagnings teknikk som fremstiller netthinnens morfologi (Figur 1).



Figur 1: Optisk koherens tomografi (OCT) av normal netthinne. Tromsø Eye Study

Øyebunns undersøkelser ved hjelp av OCT ble introdusert i 1991 (1) og tatt i bruk i klinikken i 1997 (2), etter at det for første gang ble tatt in vivo OCT bilder i 1993 av retina (3). OCT er et ikke-invasivt diagnostisk verktøy (3) som gir tilgang til store mengder med informasjon om øyebunnen i forhold til andre kliniske verktøy i øyeklinikken (4). I og med at teknikken er ikke-invasiv og meget reproducerbar, brukes det i klinikken både med henhold til diagnostikk, behandling og monitorering av flere ulike øyebunnsykdommer, som blant annet diabetes retinopati (5), aldersrelatert macula degenerasjon (AMD) (6), macula hull (6, 7) og maculaødemer av andre årsaker (6, 8). OCT gjør det også mulig å utføre automatiserte kvantitative analyser, som tykkelsen på retina, både sentralt og den gjennomsnittlige tykkelsen og volumet i retina (2).

OCT er et høyteknologisk billedtagningsverktøy som baserer seg på prinsippet interferometri. Interferometri er en teknikk som baserer seg på lysbølgenes egenskaper, og OCT av retina kan sammenlignes med teknikken bak ultralyd, men i stedet for lydbølger brukes lysbølger til å fremstille et to- eller tre- dimensjonalt bilde av retina. OCT billedtagnings utføres ved at lysstråler fra en hovedkilde sendes ut mot et medium med evne til å separere lysstrålene i to stråler med koherente lysbølger (samme frekvens og faseforhold). Den ene strålen sendes ut mot et speil (referanseobjekt), og den andre mot retina. Strålene reflekteres tilbake fra speilet og retina mot et felles punkt og registreres av et interferometer. På samme måte som ved ultralyd vil lysbølger reflekteres og endre fase når de støter på endringer i den fysiske sammensetningen av vevet som undersøkes. Dermed vil det reflekteres lys med endret fase fra de forskjellige celledag i netthinnen. Når det reflekterte lyset fra retina møter lyset fra speilet vil det oppstå interferens der to møtende bølgetopper vil danne dobbel amplitude mens en bølgetopp og en bunn vil utslukke hverandre. Ved å bevege speilet over en kjent avstand og registrere variasjonene i de interfererende lysbølgene som oppstår ved de forskjellige avstandene kan man generere et OCT bilde som fremstiller netthinnens morfologi.

Ved teknikken OCT tas det multiple longitudinale bilder i flere serier (1). Pga den store variasjonen av celler og vev i ulike dybder, får man muligheten til å danne et bilde av netthinnen som nesten er identisk med retinas anatomi. Først ute var time-domain OCT, TD-OCT (1). Over tid har man utviklet andre instrumenter til å skanne netthinnen, bl.a. Spectral (Fourier) domain OCT, SD-OCT (9). SD-OCT instrumentene tar minimum 20.000 aksiale skanninger i sekundet (10), i motsetning til flere TD-OCT instrumenter som tar rundt 400 aksiale skanninger i sekundet. Selv om TD-OCT og SD-OCT baseres på samme prinsipp angående interferometri, kan ikke dataene som kommer ut fra analysene brukes om hverandre (11). OCT instrumentene som leveres i dag inneholder innebygde software genererte beregninger som kan kalkulere kvantitative egenskaper som bl.a. retinas tykkelse og volum. Disse innebygde software genererte beregningene varierer mellom OCT maskinene avhengig av hva som ligger til grunn for beregningene.

Hensikten med studiet er å inter instrument validere to SD-OCT instrumenter, Cirrus HD-OCT modell 4000 (Carl Zeiss Meditec Inc., USA) instrumenter som ble benyttet i Tromsø Eye Study, en delstudie av den sjette Tromsøundersøkelsen (Tromsø 6). For at man skal være sikker på at begge instrumentene gir samme mål på samme deltager, er det viktig å utføre en sammenligning mellom instrumentene ved hjelp av statistiske analyser. Det er vist at software

genererte beregninger fra OCT instrumenter av bl.a. volum og tykkelse på retina er meget følsomme, og at tykkelsen på fovea i retina kan variere mellom ulike OCT instrumenter både med (12, 13) og uten patologi (13-16). Under analyseringen av dataene som er tilgjengelig på tykkelse på retina, sentralt og gjennomsnittlig, samt retinas volum, er det ønskelig å se om OCT instrumentene gir korrelerende verdier. Det er viktig at instrumentene er nøyaktige og presise slik at instrumentene faktisk måler den reelle forskjellen mellom ulike deltagere og at forskjellene ikke skyldes ulike instrumentvariasjoner. Det er viktig at instrumentene er i stand til å kunne gi de samme verdiene ved gjentatte målinger, at målesikkerheten og reliabiliteten er god. Til sist er det viktig at man klarer å måle det man har til hensikt å måle, dvs. at validiteten av dataene er bra nok.

Metode

Studiedesign og arbeidsprosess

Studien er en valideringsstudie som ble gjennomført i samarbeid med veileder Geir Bertelsen ved Nevrokirurgi-, øre-nese-hals- og øyeavdeling, UNN Tromsø. Prosjektet ble valgt på bakgrunn av interesse for øyefaget og klinikken som kom etter en introduksjon til faget under studiet. Student tok kontakt med Nevrokirurgi-, øre-nese-hals- og øyeavdeling under 7.semester på studiet. Geir Bertelsen, overlege ved avdelingen og daværende Ph.D. stipendiat ved Universitetet i Tromsø, hadde tilgjengelige data fra Tromsø Eye Study, en delstudie av den sjette Tromsø undersøkelsen, og en aktuell 5.årsoppgave som virket spennende. Vi utarbeidet i fellesskap en prosjektbeskrivelse ila 7.-8.semester. Tiden satt av til 5.årsoppgaven gikk til å innhente litteratur og kunnskap angående emnet, innføring og bruk av statistikkprogrammet SPSS og vurdering av OCT scann, både bilder uten patologi og bilder med ulik retinal patologi. Innføringen i SPSS og innhenting av den grunnleggende kunnskapen om OCT foregikk under 9.semester på studiet, og mot slutten av 9.semester ble student opplært i manuell vurdering av OCT scanninger. Den statistiske analysen av dataene og ferdigstillingen av oppgaven foregikk på våren 2014.

Datainnsamling

Dataene som er analysert og vurdert i oppgaven er hentet fra Tromsø Eye Study som er en delstudie av den sjette Tromsøundersøkelsen (Tromsø 6), som ble startet opp i regi av

Universitetet i Tromsø i 1974. Tromsøundersøkelsen består av 6 tverrsnittstudier, hvor man ønsker å undersøke en populasjon i en gitt tidsperiode, gjennomført fra 1974 til 2008 (17). Tromsø 6 ble gjennomført fra oktober 2007 til desember 2008 og 6307 deltagere gjennomførte OCT scanning av begge øyne (18). Ved OCT scanningen ble det brukt to ulike Cirrus HD-OCT modell 4000 Carl Zeiss Meditec med Software versjon 1.0 instrumenter. Av de totalt 6307 deltagerne som gjennomførte OCT scanninger ble 59 scannet på begge øynene av begge OCT instrumentene for å validere korrelasjon mellom instrumentene. OCT scanningene fra disse 59 pasientene tatt på begge instrumenter benyttes i analysene presentert i denne oppgaven.

OCT billedtakning

Alle OCT scann ble tatt av tre opplærte teknikere og Geir Bertelsen (18) av to ulike Cirrus HD-OCT modell 4000 Carl Zeiss Meditec med Software versjon 1.0 instrumenter. Øyene ble dryppet med tropicamide 0.5% (Chauvin Pharmaceuticals Ltd. Kingston upon Thames, Surrey, England) for å oppnå mydriasis 20-60 minutter før OCT scanning. Scann inkludert i analysen er tatt med de to ulike instrumentene med minutters mellomrom av samme pasients høyre og venstre øye. Disse bildene ble tatt 3. og 4. Mars 2008. 3.mars ble instrument 1 benyttet først, og deretter instrument 2 etter få minutter. 4.mars ble instrument 2 benyttet først, deretter instrument 1.

Manuell vurdering av OCT billedmateriale

Scann fra de 59 deltagere inkludert i studien ble evaluert ved hjelp av Cirrus HD-OCT research browser version 5.0. Software segmenterer netthinnens forskjellige lag automatisk og dette danner grunnlaget for automatiske volum og tykkelsesberegninger. Hvert scann består av 128 tverrsnittsbilder av retina og alle bilder ble evaluert på begge øyne og begge instrumenter med tanke på om den automatiske segmenteringen var morfologisk korrekt. Deretter ble det vurdert om scann var sentrert over fovea og om scann var normalt eller patologisk, samt type patologi. Den manuelle vurderingen ble utført av student, etter opplæring fra veileder Geir Bertelsen ved Nevrokirurgi-, øre-nese-hals- og øyeavdeling, UNN Tromsø. Under vurderingen av scanningene ble det oppdaget at det ikke var utført 2 scanninger av forventet antall på 236 scann. Vurderingen av alle 234 scann ble gjort med samme LCD monitor på øyeavdelingen. Verdier av retinas volum, sentral tykkelse og

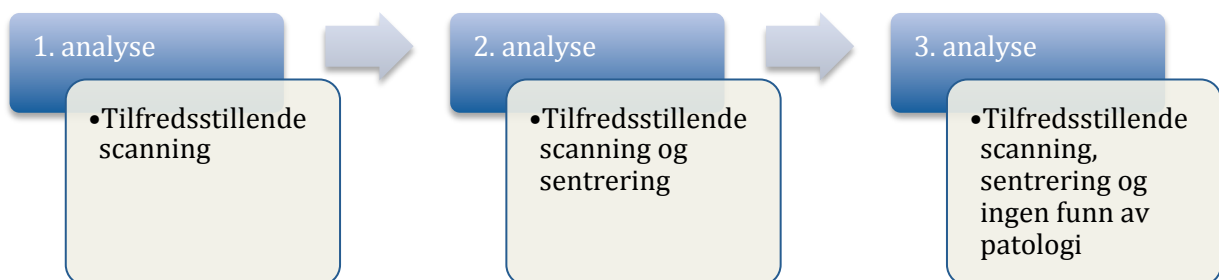
gjennomsnittlige tykkelse fra den software genererte beregningen ble registrert i Excel ark. Videre ble det utført en statistisk analyse av dataene hentet ut fra software genererte beregninger og den manuelle vurderingen av OCT bildene.

Statistiske metoder og analyse

Intraclass correlation coefficient (ICC) ble brukt for å kunne beskrive korrelasjonen mellom OCT instrument 1 og OCT instrument 2 for sentral retinatykkelse, gjennomsnittlig retinatykkelse og retina volum. ICC er mål på pålitelighet og ble introdusert på slutten av 50-tallet av R. A. Fisher. ICC brukes ofte når man har to eller flere intervjuere eller målere, i dette tilfellet to instrumenter, og n deltagere, og hvor man har en interesse å finne ut av hvor godt de to instrumentene korrelerer og gir samme verdi. Verdien man får ved statistisk analyse ved bruk av ICC varierer mellom 0 og 1, og jo høyere verdien er, jo bedre korrelasjon er det mellom instrumentene. Med en verdi på 0 vil det ikke være noen korrelasjon mellom instrumentene.

Det ble utført et forsøk på statistisk analyse med Pearsons korrelasjonskoeffisient, men ved bruk av Pearsons korrelasjonskoeffisient vil hver enkelt variabel bli skalert og sentrert med egne verdier. Dermed vil man ikke kunne fange opp dersom det ene instrumentet systematisk gir for høye eller for lave verdier. Med ICC blir data derimot skalert og sentrert ved hjelp av en samlet middelvei, noe som gir et mer korrekt bilde siden alle bildene er tatt ved hjelp av samme OCT instrumenter.

Analysen ble kjørt i tre trinn, se figur 2. Første analyse ble de bildene hvor skanningen av retina ikke var av tilfredsstillende kvalitet, filtrert bort. I andre analyse ble bildene hvor skanningen og sentreringen av scann ikke var ok, filtrert bort.



Figur 2. Den trinnvise prosessen over de tre statistiske analysene utført i SPSS, med filtreringskriteriene.

I tredje og siste analyse filtrerte vi bort dataene hvor verken skanningen eller sentreringen av scann var ok, og hvor det var tilstedeværelse av patologi. Dette ble gjort både på høyre og venstre øye, det vil si totalt seks analyser i SPSS ved hjelp av Intraclass correlation coefficient.

Litteratur

For å oppnå tilstrekkelig bakgrunnsinformasjon og kunnskap angående optical coherence tomography, ble litteratur søkt opp usystematisk i databaser som PubMed og Primo (gjennom uit.no/ub). I første omgang var søkeordene "optical coherence tomography" for å få nok bakgrunnsinformasjon om emnet. Dette søket viste seg og være meget bredspektret, og etter hvert som studenten fikk kunnskap om emnet, endret søkeordene seg. Deriblant var søkeordene enten alene eller i kombinasjon "retinal pathology optical coherence tomography", "Cirrus-HD-OCT", "HD-OCT", "TD-OCT", "macular thickness", "retinal thickness". Flere av søkene utviklet seg til å bli mer spesifikke etter forfatternavn og tittel på artikler.

Resultat

Totalt 8 deltagere ble ekskludert fra analysen på grunn av dårlig kvalitet på OCT-scann eller manglende scann på ett av instrumentene. Etter dette utvalget sto vi igjen med 51 personer, se figur 2, dvs. 51 scann av høyre øye og 51 scann av venstre øye tatt med OCT instrument 1 og tilsvarende tatt med OCT instrument 2. Totalt 204 OCT scann. Ut fra tabell 1 ser vi at ICC for den sentrale retina tykkelsen (TCS) på høyre og venstre øye er på hhv 0.995 og 0.984, noe som gir en svært god korrelasjon mellom OCT instrument 1 og OCT instrument 2. Retinal volum (VS) på høyre og venstre øye gav hhv ICC verdi på 0.983 og 0.990. Den gjennomsnittlige tykkelsen (TAC) på retina gav ICC verdier på 0.987 på høyre øye og 0.992 på venstre øye.

Ytterligere 4 deltagere ble så ekskludert på grunn av manglende sentrering av OCT-scann. Dette utvalget gav oss 47 personer, totalt 188 scann. Tabell 1 viser at den sentrale retina tykkelsen (TCS) på høyre øye gir noe høyere verdi (fra 0.995 til 0.996) og tilsvarende på venstre øye (fra 0.984 til 0.996). ICC for volum (VS) på høyre og venstre øye forble uendret.

Den gjennomsnittlige tykkelsen (TAC) på venstre øye endres lite fra 0.987 til 0.988, på høyre øye endres ikke ICC når deltagere med dårlig sentrerte scann ekskluderes.

Til slutt ble ytterligere 5 deltagere med patologiske funn i retina ekskludert slik at de gjenværende scann bestod av normale retina med scann av god kvalitet og god sentrering over fovea. Utvalget gav oss 42 personer. Ut fra tabell 1 gir ikke ekskludering av patologi særlige endrede resultater av verdiene.

På høyre øye utfra tabell 1 viser at korrelasjonen øker minimalt både ved sentral tykkelse av retina, fra 0.996 til 0.997, og volum av retina, fra 0.983 til 0.984 ved tilleggskriteriet uten patologi. Den gjennomsnittlige tykkelsen av retina endres ikke ved ekskludering av de bildene med patologi. Ved analyse av venstre øye med tilleggskriteriet ingen patologi, ser man fra tabell 1 at både volum og gjennomsnittlig tykkelse synker fra respektive 0.990 til 0.989 og 0.992 til 0.991.

Tabell 1: Korrelasjon mellom instrument 1 og instrument 2 av Cirrus HD-OCT modell 4000 ved Avdelingen for øyesykdommer ved UNN Tromsø.

	Skanning ok	Fiksering og skanning ok	Fiksering og skanning ok, uten patologi
n¹	51	47	42
	Intraclass correlation coefficient		
TCS od²	0.995	0.996	0.997
VS od³	0.983	0.983	0.984
TAC od⁴	0.987	0.988	0.988
TCS sin⁵	0.984	0.996	0.996
VS sin⁶	0.990	0.990	0.989
TAC sin⁷	0.992	0.992	0.991

¹ Antall deltagere i den statistiske analysen

² Sentral tykkelse av retina, høyre øye

³ Volum av retina, høyre øye

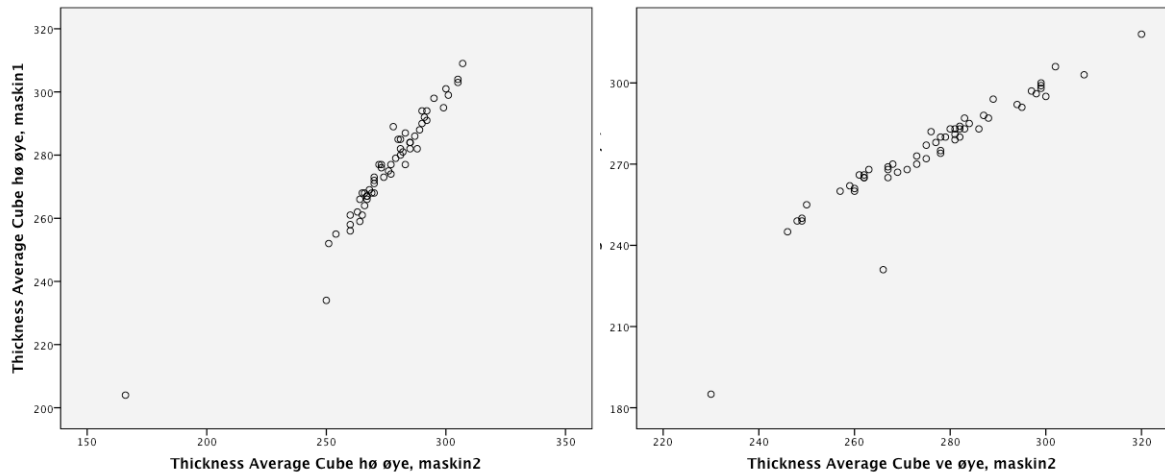
⁴ Gjennomsnittlig tykkelse av retina, høyre øye

⁵ Sentral tykkelse av retina, venstre øye

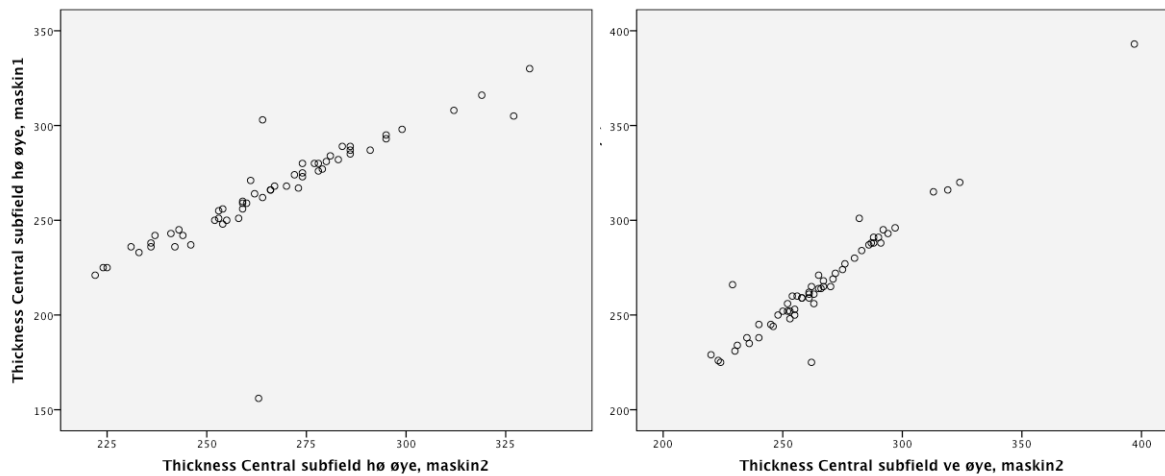
⁶ Volum av retina, venstre øye

⁷ Gjennomsnittlig tykkelse av retina, venstre øye

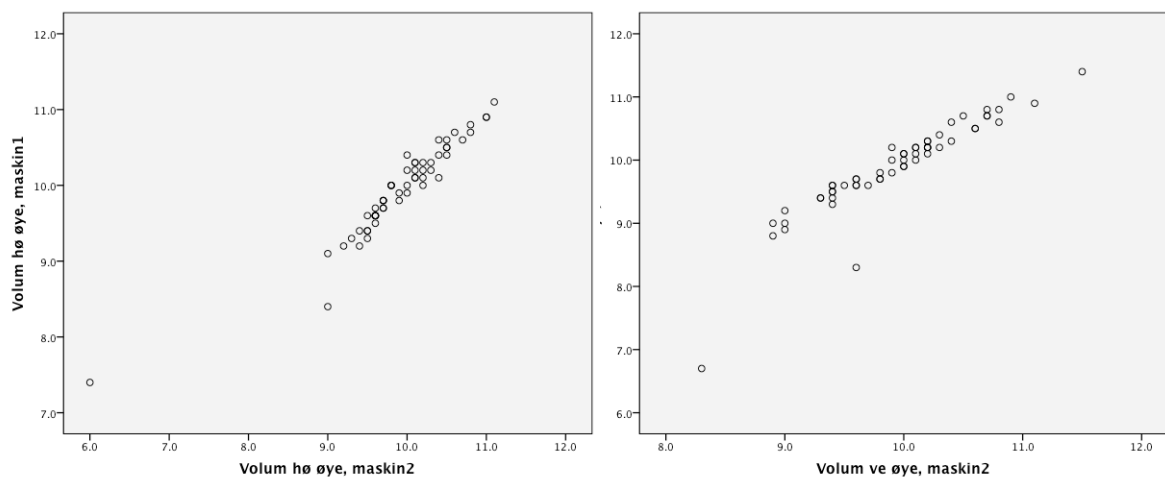
Figur 3-5 viser scatter plot med meget god korrelasjon mellom OCT instrument 1 mot OCT instrument 2 for gjennomsnittlig retinatykkelse, sentral retinatykkelse og retina volum.



Figur 3. Scatter plot av gjennomsnittlig retinatykkelse på høyre og venstre øye.



Figur 4. Scatter plot av sentral retinatykkelse høyre og venstre øye



Figur 5. Scatter plot av retinal volum høyre og venstre øye

Diskusjon

Når man gjennomfører en studie er det av avgjørende betydning av man benytter nøyaktige og presise målemetoder slik at en målt forskjell i størst mulig grad er en reell forskjell og ikke skyldes variasjoner i målemetoden. I litteraturen brukes ofte analogien med å skyte på blink der man ønsker at man i størst mulig grad treffer midt i blinken (nøyaktighet) og samme sted hver gang (presisjon). Ved å sammenligne to identiske instrumenter av typen Cirrus HD-OCT modell 4000, Carl Zeiss Meditec med Software versjon 1.0 kunne vi avklare om instrumentene ga sammenlignbare resultater. Forventningene var at instrumentene kunne brukes om hverandre. I den statistiske analysen kom vi fram til at instrumentene har svært god korrelasjon med en Intraclass correlation coefficient over 0.98 for alle variabler analysert. En verdi over 0.9 forteller oss at instrumentene har god korrelasjon og dermed kan data fra begge maskiner brukes til analyse av øyebunnen. I de fleste øyestudier der OCT benyttes er sentral retina tykkelse den viktigste variabelen. I dette materialet er sentral retinatykkelse den variabelen som korrelerer best (Tabell 1). Etter ekskludering av deltagere uten tilfredsstillende sentrering av scann var $ICC \geq 0,996$ uavhengig av om det var patologi tilstede.

Ved å ekskludere deltagere med desentrerte scann og patologi økte korrelasjonen mellom instrumentene for de fleste variablene. Alle dataene kom ut med en verdi over 0.98, noe som tilsvarer en svært god korrelasjon.

De dataene som korrelerer dårligst er volumet av retina og den gjennomsnittlige tykkelsen på retina, både på venstre og høyre øye, se figur 3, dog med ICC verdier over 0.98. Dette både med og uten ekskludering av de som ikke fikserte tilstrekkelig og i de scanningene hvor det var funn av patologi.

En svakhet ved studien er at det er relativt få deltagere med patologiske funn inkludert. Man må derfor vise forsiktighet ved analyser av patologiske OCT-scann.

Ut fra den statistiske analysen utført ved bruk av Intraclass correlation coefficient konkluderer vi at Cirrus HD-OCT modell 4000 instrumentene benyttet i Tromsø Eye Study korrelerer svært godt, men analyser av patologiske scann må gjøres med forsiktighet.

Referanser

1. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science (New York, NY)*. 1991;254(5035):1178-81.
2. Brancato R, Lumbroso B. Guide to optical coherence tomography interpretation. Roma - Italy: I.N.C. Innovation-News-Communication; 2004.
3. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, Huang D, Lin CP, Schuman JS, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics letters*. 1993;18(21):1864-6.
4. Drexler W, Sattmann H, Hermann B, Ko TH, Stur M, Unterhuber A, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 2003;121(5):695-706.
5. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105(2):360-70.
6. Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1995;102(2):217-29.
7. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*. 1995;102(5):748-56.
8. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology*. 1995;113(8):1019-29.
9. Chen TC, Cense B, Pierce MC, Nassif N, Park BH, Yun SH, et al. Spectral domain optical coherence tomography: ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(12):1715-20.
10. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(10):4290-6.
11. 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. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(11):4893-7.
12. Suzuma K, Yamada Y, Liu M, Tsuiki E, Fujikawa A, Kitaoka T. Comparing central retinal thickness in diabetic macular edema measured by two different spectral-domain optical coherence tomography devices. *Japanese journal of ophthalmology*. 2011;55(6):620-4.

13. 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 (Philadelphia, Pa)*. 2011;31(4):707-16.
14. Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(7):3432-7.
15. Menke MN, Dabov S, Sturm V. Comparison of three different optical coherence tomography models for total macular thickness measurements in healthy controls. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2009;223(6):352-6.
16. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, Kawamura H, Ohji M. Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging : the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*. 2009;40(2):135-40.
17. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I, Jacobsen BK, et al. Cohort profile: The Tromsø Study. *International Journal of Epidemiology*. 2012;41(4):961-7.
18. Bertelsen G, Erke MG, von Hanno T, Mathiesen EB, Peto T, Sjolie AK, et al. The Tromso Eye Study: study design, methodology and results on visual acuity and refractive errors. *Acta ophthalmologica*. 2013;91(7):635-42.