

(22)

# Obrazowanie zaniku geograficznego za pomocą autofluorescencji dna oka

## *Geographic atrophy imaging using fundus autofluorescence method*

Joanna Dolar-Szczasny, Anna Święch-Zubilewicz, Jerzy Mackiewicz

Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciąła Szklistego Katedry Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
Kierownik: dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz

<b>Streszczenie:</b>	Zanik geograficzny jest jedną z postaci zaawansowanego zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem i jest formą nieodwracalnej atrofii warstw nablónka barwnikowego siatkówki i fotoreceptorów. Wczesne wykrycie zmian oraz dokładna ocena progresji choroby to kluczowe problemy zarówno w procesie diagnozowania tego schorzenia, jak i w planowaniu metod terapeutycznych. Badanie autofluorescencji dna oka jest stosunkowo nową metodą obrazowania obecnie uznawaną za najlepszą w diagnostyce schorzenia i obserwowaniu jego naturalnego przebiegu lub procesu terapeutycznego. Uzyskanie obrazów o wysokiej rozdzielczości, przedstawiających przestrzenną dystrybucję autofluorescencji nablónka barwnikowego siatkówki jako indeks lipofuscyny, stało się możliwe, kiedy na rynek medyczny wprowadzono konfokalny skaningowy oftalmoskop laserowy.
<b>Słowa kluczowe:</b>	zanik geograficzny, nablónek barwnikowy siatkówki, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, lipofuscyna, autofluorescencja dna oka, konfokalny skaningowy oftalmoskop laserowy.
<b>Summary:</b>	Geographic atrophy is a manifestation of the advanced age-related macular degeneration and form of irreversible atrophy of retinal pigment epithelium and photoreceptor layer. Early detection of changes and the ability to evaluate disease progression accurately constitute a key problem in diagnosis and treatment planning. Fundus autofluorescence is a relatively new imaging method considered nowadays to be the best in diagnosis and observing the natural or treatment-altered course of disease. High resolution images showing the 3D distribution of retinal pigment epithelium autofluorescence as lipofuscin index can be obtained owing to the launch of the confocal scanning laser ophthalmoscope.
<b>Key words:</b>	geographic atrophy, retinal pigment epithelium, age-related macular degeneration, lipofuscin, fundus autofluorescence, confocal scanning laser ophthalmoscope.

### Wstęp

Geograficzny zanik nablónka barwnikowego siatkówki jest zaawansowanym stadium suchej postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (Age-related Macular Degeneration – AMD). Jego obraz na dnie oka charakteryzuje się występowaniem ostro odgraniczonego obszaru bez pigmentu z wyraźnie widocznymi głębokimi naczyniami naczyniówki. Miejsca zaniku często są otoczone obszarami ze zmianami barwnikowymi. Sam termin geograficzny zanik nablónka barwnikowego siatkówki jest mylący, ponieważ atrofii ulegają nie tylko komórki nablónka barwnikowego siatkówki (Retinal Pigment Epithelium – RPE), ten proces obejmuje także warstwy położone do przodu i do tyłu od nablónka, to jest choriokapilary i zewnętrzną część siatkówki neurosensorycznej. Te trzy elementy łączy ze sobą nieustanna produkcja czynników troficznych tak, że zanik jednej z tych warstw jest zawsze związany z atrofią komórek w pozostałych warstwach.

Zanik geograficzny RPE może się pojawiać w przebiegu AMD jako objaw pierwotny lub jako konsekwencja innych form AMD i może następować po zniknięciu druz miękkich, po spłaszczeniu się lub przedarciu odwarstwionego RPE lub w stadium regresji neowaskularyzacji naczyniówkowej (Choroidal Neovascularization – CNV).

Jedną z teorii na temat rozwoju zmian zanikowych uwzględnia naczyniopochodny początek zmian. Zgodnie z tą koncepcją

wskutek infiltracji lipidowej twardówki, błony Brucha i ścian naczyń dochodzi do wzrostu oporu przepływu w naczyniach włosowatych błony naczyniowej, a to prowadzi do zmniejszenia przepływu w tych naczyniach. To zjawisko zaburza metabolizm RPE, a w konsekwencji powoduje jego zwyrodnienie i zanik (1). Badania potwierdziły upośledzenie przepływu krwi w mikrokrążeniu siatkówkowym u chorych na suchą postać AMD (2). Obserwowane zmniejszenie perfuzji w naczyniach siatkówki oraz tętnicy ocznej w oczach z suchą postacią AMD porównano nie tylko do perfuzji w oczach zdrowych, ale również w oczach z wysiękową postacią AMD (3). Zaburzenie przepływu siatkówkowego w obrębie plamki w tej postaci schorzenia sugeruje jednak występowanie bardziej uogólnionych zaburzeń perfuzji, które obejmują nie tylko krążenie naczyniówkowe, lecz także siatkówkowe. Niemniej jednak może ono być spowodowane autoregulacyjną reakcją naczyń siatkówkowych na załamanie metabolizmu (zmniejszenie zapotrzebowania metabolicznego) siatkówki. Na podstawie przeprowadzonych badań dotyczących perfuzji nie można jednak różnicować, czy obserwowane zmiany wynikają z wtórnych mechanizmów autoregulacyjnych siatkówki, czy stanowią pierwotne zaburzenie biorące udział w patomechanizmie AMD.

Obszary atroficzne mogą mieć różny wygląd. Często początkowo w rejonie okołodołkowym dochodzi do rozwoju kilku

obszarów zanikowych, które wraz z upływem czasu łączą się ze sobą, oszczędzając siatkówkę dołka. We wstępnej fazie choroby te zmiany mogą zostać przeoczone w badaniu oftalmoskopowym. Dopóki dołek nie jest zajęty procesem chorobowym, ostrość wzroku może być dość dobra, ale mroczki okołodołkowe mogą poważnie zakłócać funkcję widzenia, a szczególnie zdolność czytania. Jeśli tylko proces zanikowy rozprzestrzeni się na obszar dołka, ostrość wzroku ulega znacznemu pogorszeniu, a fiksacja przesuwa się na obszar poza plamkę. Istnieją także przypadki pierwotnego rozwoju zaniku w obszarze dołka. W momencie zajęcia przez proces chorobowy obszaru dołka mamy do czynienia ze znacznym upośledzeniem wzroku. Badania populacyjne pokazują, że taki stopień upośledzenia widzenia występuje w 42% oczu ze stwierdzoną formą niewysiękowego AMD (4).

Chociaż prowadzi się wiele badań, trudno ustalić, które czynniki mają wpływ na rozwój progresji zaniku geograficznego i jej szybkość (5, 6). Forma zanikowa AMD postępuje bardzo wolno, a chorzy na pierwotną postać zaniku geograficznego są nieco starsi od tych, u których stwierdza się formy neowaskularne jako pierwszą manifestację choroby. Z tego powodu można przypuszczać, że zanik pojawia się jako reakcja na zmiany zachodzące w błonie Brucha w oczach, w których nie doszło do rozwoju neowaskularnego procesu.

Podobnie jak w przypadku innych form AMD, takich jak druz czy neowaskularyzacja naczyńwkowa, wzory zaniku geograficznego wykazują duży stopień symetrii w obojgu oczach i dużą różnorodność u badanych (7).

### Metody obrazowania zaniku geograficznego

Do tradycyjnie stosowanych dotychczas nieinwazyjnych metod obrazowania zaniku geograficznego należą: kolorowe zdjęcia dna oka, zdjęcia bezczerwienne (redfree – RF) i zdjęcia w podczerwieni (infrared – IR), do metod inwazyjnych natomiast angiografia fluoresceinowa dna oka (Fluorescein Angiography – FA) i angiografia z zielenią indocyjaninową dna oka (Indocyanine Green Angiography – ICGA). Wymienione powyżej metody nieinwazyjne, podobnie jak badanie dna oka pośrednie czy bezpośrednie, nie zapewniają dokładnej oceny obszaru zaniku, a w przypadkach początkowej fazy tego schorzenia nie dają gwarancji na wykrycie choroby.

W ostatniej dekadzie osiągnięto postęp w technice obrazowania oka – na rynek medyczny wprowadzono konfokalny skaningowy oftalmoskop laserowy (Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope – cSLO) i optyczną koherentną tomografię w domenie spektralnej (Spectral Domain – Optical Coherence Tomography – SD-OCT), dzięki nim wgląd we wcześniej niewidoczne struktury stał się lepszy. W badaniu OCT możliwa jest detekcja zaniku geograficznego, jednak dopiero wtedy, kiedy ma on odpowiednio dużą wielkość. Poza tym wykrycie tego typu zmiany jest uwarunkowane liczbą skanów wykonanych w badaniu OCT, a badanie nie obrazuje wielkości obszaru patologicznego.

### Obrazowanie autofluorescencji dna oka

To, że RPE zawiera lipofuscynę, stwarza nowe możliwości wykorzystania jego wewnętrznej zdolności do autofluorescencji.

Autofluorescencję definiuje się jako zdolność niektórych organizmów oraz elementów tkanek i komórek do emisji światła

po wzbudzeniu promieniowaniem. W badaniu autofluorescencji dna oka za pomocą konfokalnego oftalmoskopu źródłem światła wzbudzającego jest laser, którego cienki promień skanuje kolejno wszystkie elementy w obserwowanym fragmencie dna oka. Obrazowanie autofluorescencji *in vivo* może więc dostarczyć bardzo szczegółowej i ilościowej informacji o indeksie lipofuscyny w RPE i jej rozmieszczeniu w obrębie oka.

Obrazy o wysokiej rozdzielczości przedstawiające przestrzenną dystrybucję autofluorescencji RPE jako indeks lipofuscyny uzyskano dzięki wprowadzeniu cSLO (8–10).

Pierwszym aparatem cSLO był prototyp SM 30-4024 wyprodukowany przez firmę Zeiss. Jako źródło światła zastosowano w nim światło lasera argonowego o długości fali 488 nm (250  $\mu$ W), a w celu rejestrowania autofluorescencji przed detektorem umieszczono filtr przepuszczający szerokie pasmo fal o większej długości rozciągające się poza 650 nm i odcinający krótkie fale do granicy 521 nm. Obrazy cSLO były nagrywane w formie cyfrowej, a następnie przetwarzane przez komputer. Obecnie dostępnych jest kilka aparatów z opcją badania autofluorescencji dna oka. Działanie tych wszystkich aparatów jest oparte na systemie cSLO i wszystkie wykorzystują podobne wartości fal.

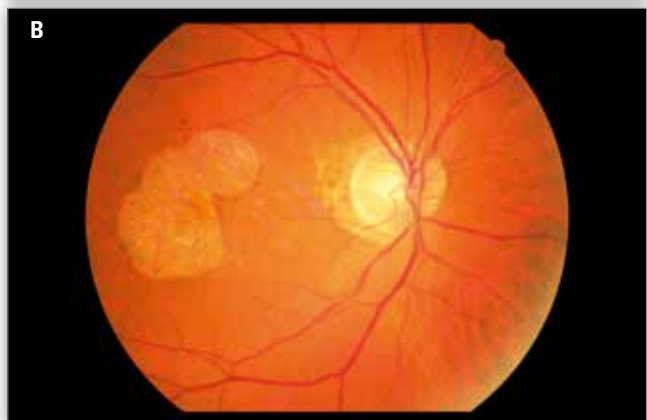
Obraz prawidłowego dna oka w badaniu autofluorescencji charakteryzuje typowy wzór wykształcający się po 6. roku życia. Opisano już matematyczny i geometryczny model autofluorescencji dołka (9, 10). Obrazy autofluorescencji prawidłowego dna oka uwidaczniają ciemniejsze centrum i stopniowy wzrost sygnału autofluorescencji poza obszarem dołka (ryc. 1.). Najsilniejszy sygnał autofluorescencji pochodzi z obszaru plamki, nieco zmniejsza się stopniowo w kierunku obwodu.



Ryc. 1. Prawidłowy obraz badania autofluorescencji dna oka u 58-letniej kobiety.

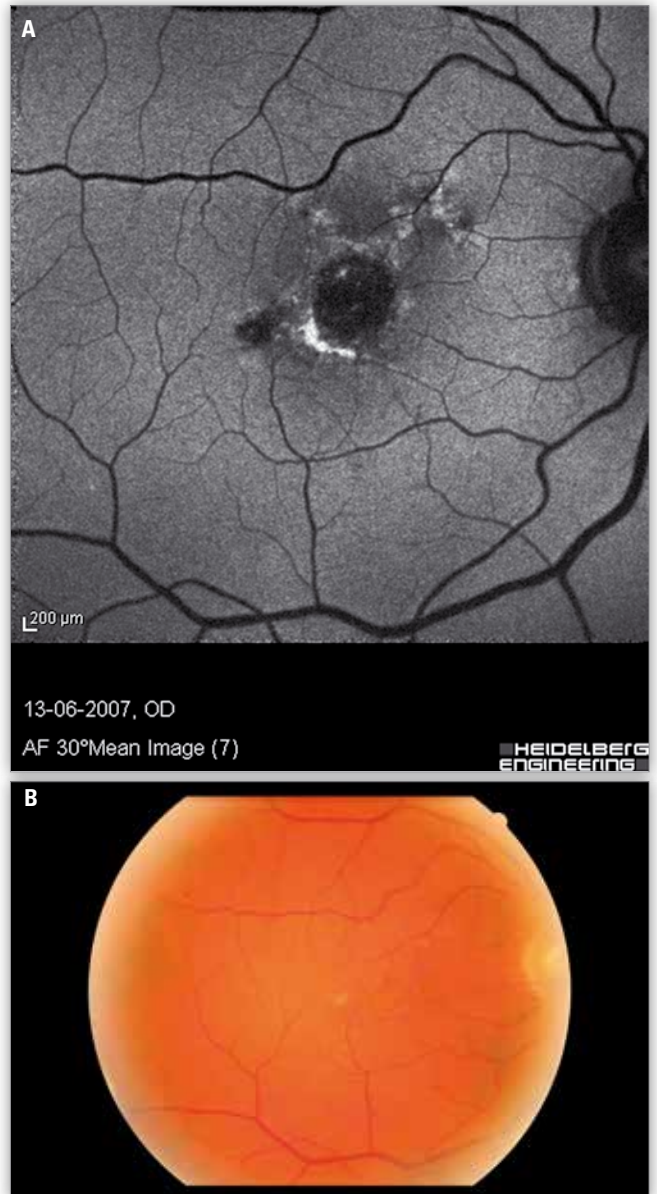
Fig. 1. Normal image of fundus autofluorescence in a 58 year old woman.

W oczach z zanikiem geograficznym, w związku z brakiem warstwy RPE w miejscu zaniku, w obrazie autofluorescencji dna oka obszar ten charakteryzuje się całkowitym brakiem sygnału (ryc. 2.). Wynika to z całkowitego braku głównych fluoroforów, które w zdrowych oczach znajdują się na poziomie RPE. W miejscu zaniku geograficznego w obrazie autofluorescencji widnieje czarny obszar o dobrze widocznych granicach. W badaniu cSLO ten obszar i jego granice są znacznie wyraźniejsze w porównaniu do obrazowanych innymi typami aparatów – jest to zatem metoda o dużej czułości, która uwidacznia bardzo małe obszary zaniku niewidoczne w badaniu klinicznym (ryc. 3.). Kontrast między ciemnym obszarem zaniku geograficznego a obszarem z zachowanym RPE jest na tyle duży, że powstały



**Ryc. 2.** Obraz badania autofluorescencji dna oka z zanikiem geograficznym. Obszary czarne (brak sygnału autofluorescencji) to miejsce zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki (A). Zdjęcie dna oka (B).

**Fig. 2.** Fundus autofluorescence image of an eye with geographic atrophy. Dark area (lack of autofluorescence signal) represents the retinal pigment epithelium atrophy (A). Color fundus photograph (B).



**Ryc. 3.** Obraz badania autofluorescencji dna oka w początkowej fazie AMD. Niewielkie obszary zaniku niewidoczne w badaniu oftalmoskopowym (A). Zdjęcie dna oka (B).

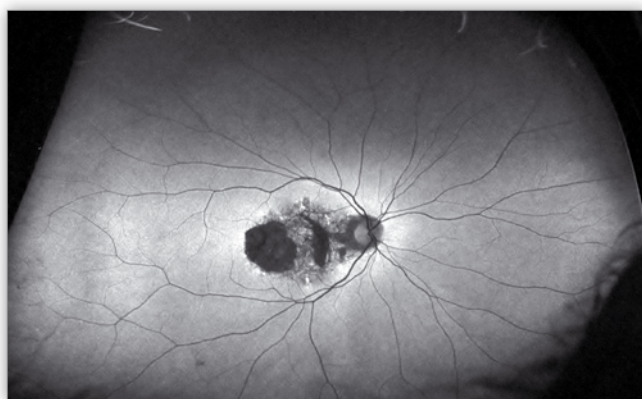
**Fig. 3.** Fundus autofluorescence image of an eye with early AMD form. Small atrophy areas not visible in ophthalmoscopy (A). Color fundus photograph (B).

już specjalne programy komputerowe, za pomocą których wielkość obszaru zaniku na obrazach autofluorescencji dna oka jest obliczana automatycznie. Ma to ogromne znaczenie, ponieważ umożliwia dokładne monitorowanie progresji choroby i ocenę nowych opcji terapeutycznych.

Osobnym zagadnieniem są zmiany, które z reguły otaczają obszar zaniku geograficznego i są widoczne w obrazie badania autofluorescencji dna oka. Stworzono już specjalną klasyfikację tych zmian, która określa typy wzorów autofluorescencji w tym obszarze i prawdopodobnie wynika z różnie nasilonego nagromadzenia lipofuscyny w komórkach RPE (11). Zmiany o charakterze podobnym do tych, które są widoczne w badaniu autofluorescencji dna oka, obserwowane są również w początkowych stadiach AMD (12). Stwierdzono, że niektóre typy tych wzorów

predysponują do szybszej progresji zaniku, a w konsekwencji do szybszej utraty widzenia (13).

Obecnie badanie autofluorescencji dna oka jest najbardziej uznaną metodą diagnostyczną służącą rozpoznawaniu choroby u osób z zanikiem geograficznym i monitorowaniu jej przebiegu. Ponieważ obrazowanie autofluorescencji dna oka okazało się najdokładniejszym sposobem wykrywania zmian zanikowych siatkówki, wprowadza się ją do obrazowania ultraszerokokątnego (ryc. 4.), trwają badania, w których obserwacji jest poddana obwodowa część siatkówki w oczach z zanikiem geograficznym oraz innymi postaciami AMD. Prawdopodobnie tendencja do występowania obszarów z zanikiem warstwy RPE w obwodowej części siatkówki zaznacza się w oczach z zanikiem w plamce.



Ryc. 4. Ultraszerokokątny obraz badania autofluorescencji dna oka z zanikiem geograficznym.

Fig. 4. Ultrawide-field fundus autofluorescence image of an eye with geographic atrophy.

### Podsumowanie

Badanie autofluorescencji dna oka jest obecnie metodą z wyboru w procesie diagnozowania i monitorowania pacjentów z zanikiem geograficznym siatkówki. Rosnąca liczba publikacji, w których autorzy opisują wykorzystanie tej metody w obrazowaniu chorób siatkówki przebiegających z zanikiem warstwy RPE, dowodzi, że w wielu ośrodkach to badanie włączono do struktur oceny klinicznej pacjenta.

### Pismienictwo:

- Friedman E: *A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol. 1997; 124: 677–682.
- Pilas-Pomykalska M, Nowak I, Czajkowski J, Omulecki W: *Retinal capillary blood flow in nonexudative age-related macular degeneration*. Klin Oczna. 2005; 107: 60–62.
- Nowak I, Gajewicz W, Stefanczyk L, Omulecki W: *Przepływ krwi w naczyniach oka u chorych na postać suchą i wysiękową starczego zwyrodnienia plamki (AMD) badany metodą kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej (USG ? CD)*. Klin Oczna. 2005; 107: 63–67.
- Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM: *The relationship of age-related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995; 36: 182–191.
- Dreyhaupt J, Dolar-Szczasny J, Bindewald A, Holz FG, Mansmann U: *Discovery of factors influencing the growth of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration*. Methods Inf Med. 2007; 46: 432–439.
- Dreyhaupt J, Mansmann U, Pritsch M, Dolar-Szczasny J, Bindewald A, Holz FG: *Modelling the natural history of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration*. Ophthalmic Epidemiol. 2005; 12: 353–362.
- Bellmann C, Jorzik J, Spital G, Unnebrink K, Pauleikhoff D, Holz FG: *Symmetry of bilateral lesions in geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration*. Arch Ophthalmol. 2002; 120: 579–584.
- Dolar-Szczasny J, Mackiewicz J, Bindewald A, Holz FG, Zagorski Z: *Badanie autofluorescencji dna oka z zastosowaniem konfokalnego skaningowego oftalmoskopu laserowego HRA (Heidelberg Retina Angiograph)*. Klin Oczna. 2005; 107: 544–547.
- Smith RT, Koniarek JP, Chan J, Nagasaki T, Sparrow JR, Langton K: *Autofluorescence characteristics of normal foveas and reconstruction of foveal autofluorescence from limited data subsets*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46: 2940–2946.
- von Ruckmann A, Fitzke FW, Bird AC: *Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope*. Br J Ophthalmol. 1995; 79: 407–412.
- Bindewald A, Schmitz-Valckenberg S, Jorzik JJ, Dolar-Szczasny J, Sieber H, Keilhauer C, et al.: *Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration*. Br J Ophthalmol. 2005; 89: 874–878.
- Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, et al.: *Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; 46: 3309–3314.
- Schmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Wolf S, Scholl HP, et al.: *Correlation between the area of increased autofluorescence surrounding geographic atrophy and disease progression in patients with AMD*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: 2648–2654.

Praca wpłynęła do Redakcji 31.12.2014 (1506)  
Zakwalifikowano do druku 20.04.2015

### Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Joanna Dolar-Szczasny  
Klinika Chirurgii Siatkówki i Ciała Szklistego  
Katedry Okulistyki UM w Lublinie  
ul. Chmielna 1, 20-149 Lublin  
e-mail: joannaszczasny@op.pl