

(56)

Autofluorescencja dna oka w oczach z suchą i wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – implikacje kliniczne

Fundus autofluorescence in eyes with dry and wet form of age-related macular degeneration (AMD) – clinical implications

Joanna Dolar-Szczasny, Jerzy Mackiewicz, Paweł Bieliński, Tomasz Żarnowski

Z Kliniki Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik: dr hab. n. med. Tomasz Żarnowski

Streszczenie:

Cel: określenie integralności warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i fotoreceptorów w poszczególnych stadiach AMD na podstawie otrzymanych obrazów autofluorescencji dna oka oraz wykazanie istnienia zależności, jaka zachodzi między otrzymanymi obrazami a ostrością wzroku.

Materiał i metody: do badań włączono 200 chorych (322 oczu) z różnym stadiem zaawansowania AMD. Średni wiek chorych wynosił 70 lat (od 49 do 91 lat). We wszystkich przypadkach przeprowadzono pełne badanie okulistyczne uzupełnione o ocenę plamki za pomocą konfokalnego skaningowego oftalmoskopu laserowego (Heidelberg Retina Angiograph 2- HRA2). Chorych badano co 6 miesięcy. Okres obserwacji wynosił od 1 do 40 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

Wyniki: w 116 oczach (84%) w wczesnym stadium AMD stwierdzono punktowate zmiany w obrazie autofluorescencji dna oka, w 22 oczach (16%) nie stwierdzono istotnych zmian. W 52 oczach (62%) z wysiękową postacią AMD występował normalny lub zbliżony do normy sygnał autofluorescencji, w 34 oczach (38%) w miejscu błony naczyniówkowej sygnał autofluorescencji był zmieniony. W grupie oczu ze zmianami sygnału w miejscu występowania CNV mediana BCVA (best corrected visual acuity) wynosiła 0,1, natomiast w grupie oczu z niezmiennym obrazem nad CNV mediana BCVA wynosiła 0,4. Wszystkie oczy z blizną tarczowatą charakteryzowały nierównomierny spadek autofluorescencji w miejscu blizny oraz wzrost autofluorescencji na obszarze otaczającym zmiany zwyrodnieniowe. Oczy z zanikiem geograficznym cechował brak sygnału autofluorescencji w miejscu zaniku RPE, a w 40 przypadkach (95%) na obszarze przylegającym do zaniku stwierdzono wzmożony sygnał autofluorescencji.

Wnioski: obrazy autofluorescencji dna oka chorych z AMD wykazują dużą różnorodność. Obecność zmniejszonego sygnału autofluorescencji wiąże się z pogorszeniem ostrości wzroku.

Słowa kluczowe:

autofluorescencja dna oka, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD), konfokalny skaningowy oftalmoskop laserowy, druzen, neowaskularna błona podsiatkówkowa (CNV), zanik geograficzny (GA).

Summary:

Purpose: To evaluate retinal pigment epithelium (RPE) and photoreceptors layer integrity in different stages of AMD based on fundus autofluorescence imaging and to correlate autofluorescence images with visual acuity.

Material and methods: 322 eyes of 200 patients with different forms and stages of AMD were studied. Mean age was 70 years (49-91 years). Apart from complete ophthalmologic examination patients were examined every 6 months by using a confocal scanning ophthalmoscope HRA2. Follow-up period ranged from 1 to 40 months (mean – 18 months).

Results: In 116 eyes with early AMD punctuate changes in autofluorescence images were observed while in 22 eyes (16%) no distinct changes were present. In 52 eyes (62%) with wet AMD normal or near normal autofluorescence signal was present and 34 eyes (38%) with wet AMD had changes in autofluorescence signal corresponding with choroidal neovascularisation (CNV) area. In the group of eyes with autofluorescence changes in the CNV area median BCVA was 0.1 and in the group without autofluorescence changes within the CNV area – 0.4. All eyes with disciform scar were characterized by uneven autofluorescence signal decrease in scar area with increased signal in surrounding area. Eyes with geographic atrophy (GA) had lack of autofluorescence signal corresponding to RPE atrophy and in 40 cases (95%) increase autofluorescence signal junctional to GA was noted.

Conclusions: Fundus autofluorescence images of the AMD eyes varies greatly. Decrease of autofluorescence signal correlates with visual acuity decrease.

Key words:

Fundus autofluorescence, age-related macular degeneration (AMD), confocal scanning laser ophthalmoscope, drusen, choroidal neovascularisation (CNV), geographic atrophy (GA).

Wstęp

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że zjawisko autofluorescencji dna oka pochodzi z poziomu nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) i jest wynikiem nadmiernej akumulacji lipofuscyny w tych komórkach (1-5).

Topograficzna ocena autofluorescencji dna oka *in vivo* jest możliwa z zastosowaniem konfokalnego skaningowego oftalmoskopu laserowego. Badania wykazały, że stadia AMD – wczesne i późne – są związane z różnicami w rozkładzie sygnału autofluorescencji, jak również – w niektórych przypadkach – z wyraźnym wzorem autofluorescencji dna oka (6-9).

Istnieją przesłanki, które wskazują, że zwiększona autofluorescencja dna oka jest związana ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaawansowanych stadiów AMD. Dlatego też identyfikacja zmian w autofluorescencji prawdopodobnie może pozwolić na identyfikację oczu o wysokim ryzyku rozwoju różnych form AMD, takich jak zanik geograficzny nabłonka barwnikowego siatkówki (geographic atrophy – GA) lub neowaskularyzacja naczyńwórkowa (choroidal neovascularization – CNV). Wstępne badania pokazały również, że różne wzory autofluorescencji w oczach z zanikiem geograficznym nabłonka barwnikowego siatkówki (GA) są związane z różnym tempem rozwoju powierzchni zaniku i – co się z tym łączy – utratą widzenia centralnego (10-11).

Cel

Celem badania było określenie integralności warstwy RPE i fotoreceptorów w poszczególnych stadiach AMD na podstawie otrzymanych obrazów autofluorescencji dna oka oraz wykazanie zależności, jaka zachodzi między otrzymanymi obrazami a ostrością wzroku.

Materiał i metody

Do badań włączono 200 chorych (322 oczu), którzy zgłosili się do naszej kliniki w latach 2006-2009 i u których stwierdzono różne postaci AMD. Dodatkowym kryterium kwalifikującym do badania była przejrzystość ośrodków optycznych oka, pozwala ona na uzyskanie dobrego jakościowo obrazu autofluorescencji dna oka. Z powodu złej przejrzystości ośrodków optycznych 78 oczu badanych chorych nie zakwalifikowano do badania. W większości (76 oczu) powodem dyskwalifikacji była obecność zaćmy. W 2 przypadkach występowały zmętnienia rogówki, które uniemożliwiały uzyskanie dobrej jakości zdjęć autofluorescencji. W grupie tej znalazło się 96 mężczyzn (48%) i 104 kobiety (52%). Średni wiek chorych wynosił 70 lat (od 49 do 91 lat). Chorzy badani byli w standardowy sposób tym samym konfokalnym skaningowym oftalmoskopem laserowym (Heidelberg Retina Angiograph 2- HRA2), we wszystkich przypadkach przeprowadzono pełne badanie okulistyczne. Badania wykonywano co 6 miesięcy lub częściej w zależności od stanu klinicznego. Okres obserwacji wynosił od 1 do 40 miesięcy (średnio 18 miesięcy).

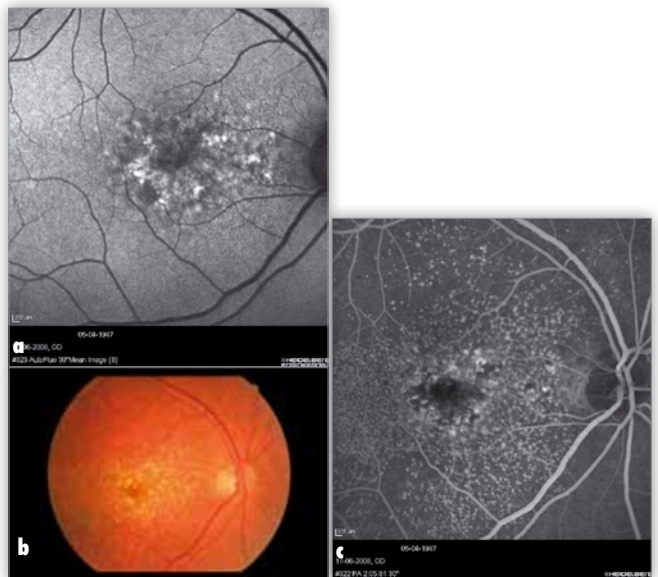
Badane oczy podzielono na trzy grupy. W pierwszej grupie znalazło się 138 oczu z wczesnymi objawami AMD, tj. druzami miękkimi bądź zaburzeniami na poziomie RPE lub z obecnością obu typów zmian. Do drugiej grupy zakwalifikowano 84 oczu z CNV, w tym w 6 przypadkach dodatkowo z surowiczym odwarstwieniem nabłonka barwnikowego siatkówki. W trzeciej

grupie znalazło się 100 oczu z końcowym stadiem AMD, tj. 42 oczu z zanikiem geograficznym i 58 oczu z tarczowatą blizną.

Po wstępnym badaniu (wywiadzie, dokładnym badaniu okulistycznym i badaniu autofluorescencji) chorzy kontrolowani byli co 6 miesięcy. U części chorych wykonano także badanie angiografii fluoresceinowej oraz badanie optycznej koherentnej tomografii (OCT). W trakcie badań kontrolnych oceniano ostrość wzroku z najlepszą korekcją (Best Corrected Visual Acuity – BCVA) i badanie dna oka, wykonano dokumentację fotograficzną dna oka, badanie autofluorescencji dna oka oraz badanie angiografii fluoresceinowej w przypadku występowania CNV lub podejrzenia jej występowania.

Wyniki

W grupie chorych z wczesnym stadiem AMD w 116 oczach (84%) stwierdzono zmiany w obrazie autofluorescencji dna oka w postaci występowania punktowatych obszarów o autofluorescencji zmniejszonej bądź zwiększonej. W 22 oczach (16%) nie stwierdzono istotnych zmian w badaniu (ryc. 1, 2).

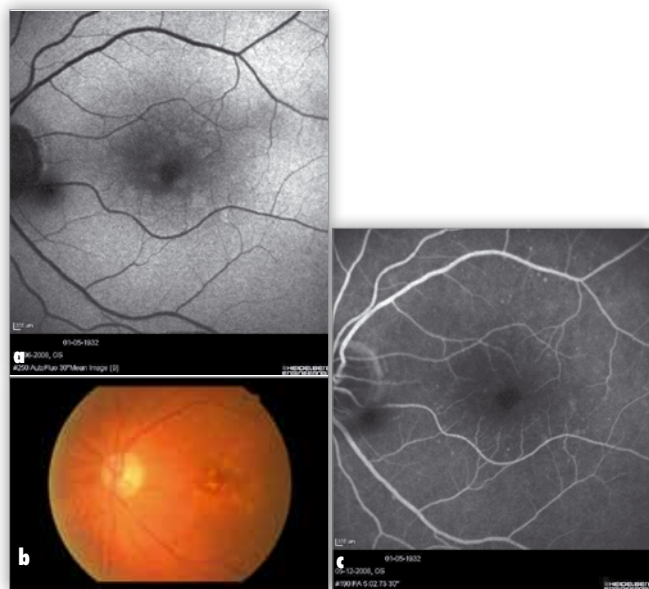


Ryc. 1. Obraz autofluorescencji dna oka z punktowatymi zmianami sygnału w oku z początkowym AMD – a. zdjęcie dna oka – b, angiografia fluoresceinowa dna oka – c.

Fig. 1. Fundus autofluorescence image with focal signal changes in early AMD – a, fundus photography – b, fluorescein angiography – c.

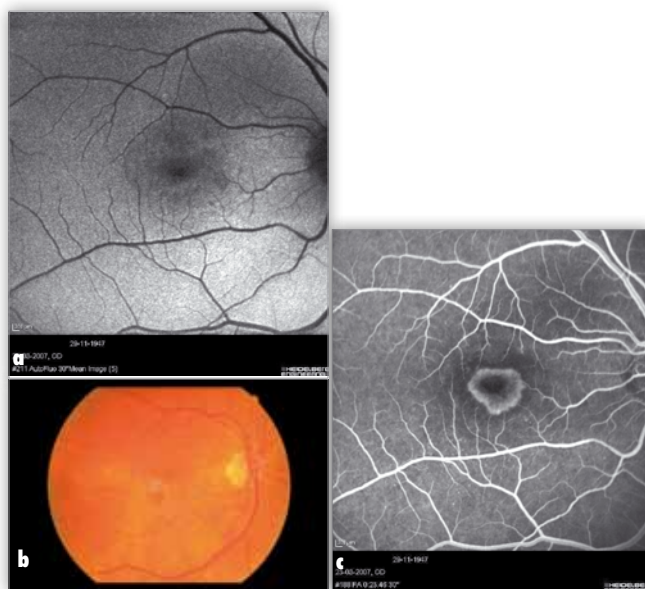
W okresie obserwacji w 10 oczach (8,6%) z wczesnym stadiem AMD ze stwierdzonymi zmianami autofluorescencji wystąpiła progresja do postaci wysiękowej AMD, a w 2 oczach (1,7%) rozwinął się zanik geograficzny.

W grupie oczu z wysiękową postacią AMD w 52 oczach (62%) hiperfluorescencji w angiografii fluoresceinowej odpowiadał normalny sygnał autofluorescencji lub sygnał zbliżony do normy, a w 34 oczach (38%) w miejscu tym sygnał autofluorescencji był zmieniony – wykazywał wzrost lub spadek. W grupie oczu ze zmianami sygnału w miejscu występowania CNV mediana BCVA wynosiła 0,1, natomiast w grupie oczu z niezmiennym obrazem nad CNV – 0,4. Różnica ta była istotna statystycznie ($p = 0,00$; test sumy rang U Manna-Whitneya, $\alpha = 0,05$) (ryc. 3, 4).



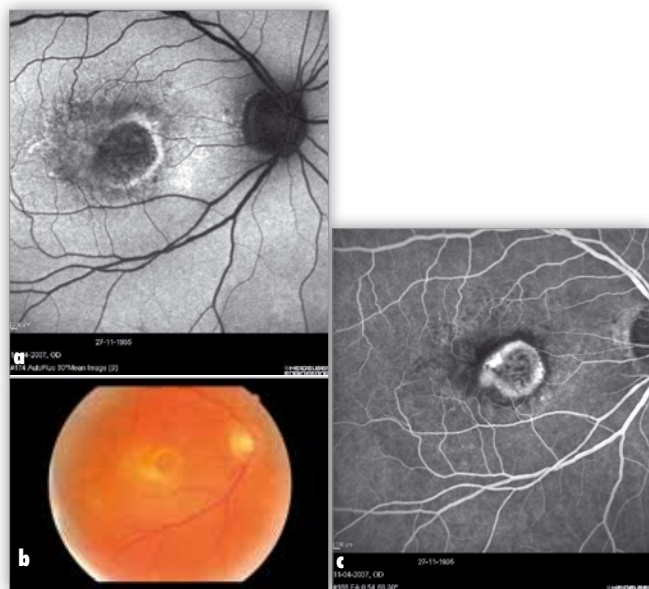
Ryc. 2. Obraz autofluorescencji dna oka nieznacznie zmieniony w oku z początkowym AMD – a, zdjęcie dna oka – b, angiografia fluoresceinowa dna oka – c.

Fig. 2. Fundus autofluorescence image without distinct signal changes in early AMD – a, fundus photography – b, fluorescein angiography – c.



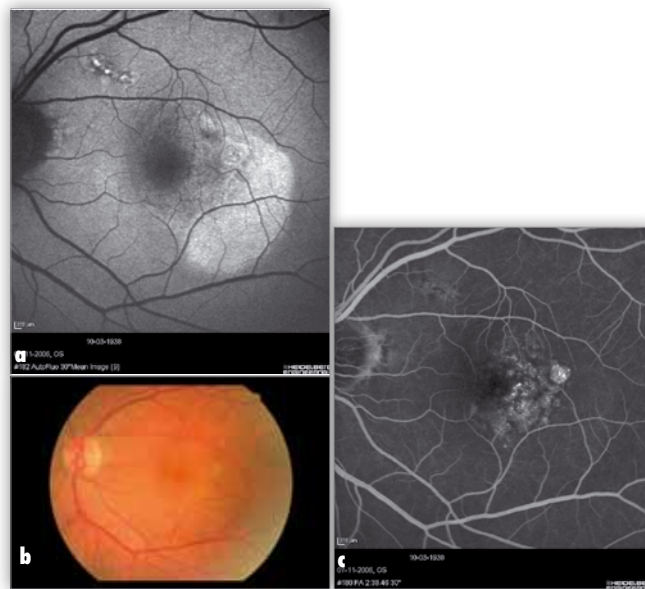
Ryc. 4. Obraz autofluorescencji dna oka, nieznaczne zmiany sygnału w oku z wysiękowym AMD – a, zdjęcie dna oka – b, angiografia fluoresceinowa dna oka – c.

Fig. 4. Fundus autofluorescence image without distinct signal changes in exudative AMD – a, fundus photography – b, fluorescein angiography – c.



Ryc. 3. Obraz autofluorescencji dna oka, obniżony sygnał w miejscu błony neowaskularnej, które jest otoczone zwiększonym sygnałem, w oku z wysiękowym AMD – a, zdjęcie dna oka – b, angiografia fluoresceinowa dna oka – c.

Fig. 3. Fundus autofluorescence image with decreased signal in neovascular area surrounded by increased signal in exudative AMD – a, fundus photography – b, fluorescein angiography – c.



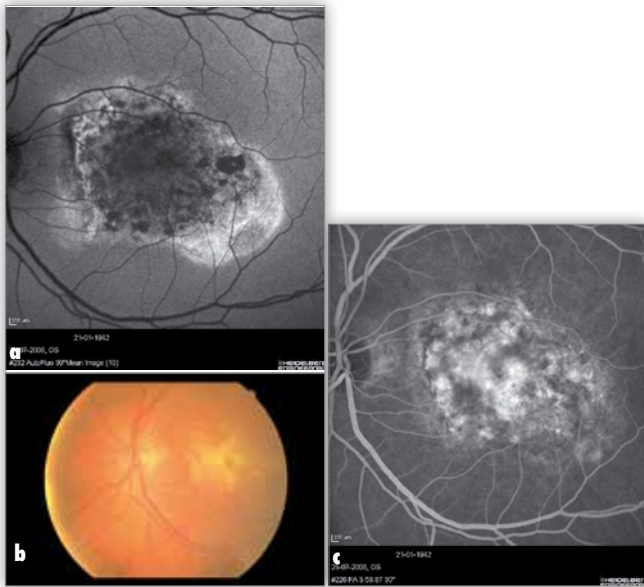
Ryc. 5. Obraz autofluorescencji dna oka, obniżony sygnał w miejscu błony neowaskularnej, które jest otoczone zwiększonym sygnałem znacznie przekraczającym granice błony, w oku z wysiękowym AMD – a, zdjęcie dna oka – b, angiografia fluoresceinowa dna oka – c.

Fig. 5. Fundus autofluorescence image with decreased signal in neovascular area surrounded by increased signal larger than CNV in exudative AMD – a, fundus photography – b, fluorescein angiography – c.

Dodatkowo w 60 oczach (71%) obszar CNV otoczony był obszarem o wzmożonym sygnale autofluorescencji znacznie przekraczającym wielkość hyperfluorescencji obecnej w angiografii fluoresceinowej (ryc. 5).

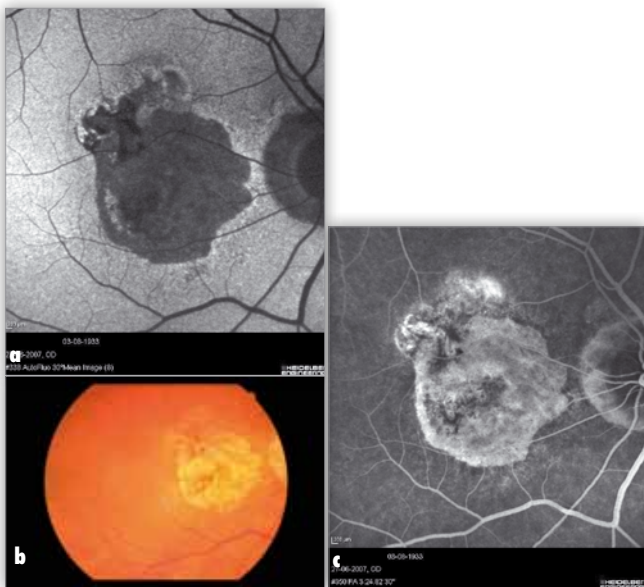
W grupie oczu z blizną tarczową we wszystkich badanych oczach odnotowano nierównomierny spadek autofluorescencji w miejscu blizny oraz wzrost autofluorescencji na obszarze otaczającym bliznę (ryc. 6).

Obserwacja oraz analiza cyfrowa obrazów autofluorescencji oczu z zanikiem geograficznym potwierdziły w miarę równomierny brak sygnału autofluorescencji w miejscu zaniku RPE oraz wykazały średni przyrost tego obszaru na poziomie 0,75 mm² / 6 miesięcy. W grupie tej w 40 oczach (95%) na obszarze przylegającym do zaniku stwierdzono wzmożony sygnał autofluorescencji (ryc. 7).



Ryc. 6. Obraz autofluorescencji dna oka, niejednorodny obniżony sygnał w miejscu odpowiadającym bliznie w przebiegu AMD, które jest otoczone obszarem o zwiększonym sygnale – a, zdjęcie dna oka – b, angiografia fluoresceinowa dna oka – c.

Fig. 6. Fundus autofluorescence image with uneven signal in scar area due to AMD surrounded by increased signal – a, fundus photography – b, fluorescein angiography – c.



Ryc. 7. Obraz autofluorescencji dna oka, brak sygnału w miejscu odpowiadającym zanikowi geograficznemu, nieznaczne zwiększenie sygnału na obszarze przylegającym, w oku z zanikowym AMD – a, zdjęcie dna oka – b, angiografia fluoresceinowa dna oka – c.

Fig. 7. Fundus autofluorescence image with decreased signal in geographic atrophy area surrounded by increased signal of the junctional zone in atrophic AMD – a, fundus photography – b, fluorescein angiography – c.

Dyskusja

W porównaniu z konwencjonalnymi metodami obrazowania obrazowanie autofluorescencji dna oka jest nieinwazyjnym i szybkim badaniem, które dostarcza dodatkowych informacji o stanie RPE. Informacje te dotyczą mapy topograficznej rozkła-

du lipofuscyny w warstwie nabłonka barwnikowego siatkówki, a jak wiadomo, nadmierna akumulacja ziaren lipofuscyny w lizosomach komórek nabłonka stanowi jeden z etapów patogenezы AMD i innych schorzeń siatkówki.

Różnorodność sygnału autofluorescencji dna oka w poszczególnych stadiach rozwoju AMD reprezentuje prawdopodobnie różne etapy metabolicznego stanu komórek nabłonka barwnikowego.

W obserwacji chorych z wczesnymi stadiami AMD za pomocą obrazowania autofluorescencji podzieliliśmy chorych na dwie grupy – grupę z punktowymi zmianami sygnału oraz grupę z brakiem zmian. Badania wykazują bowiem, że lokalnie zwiększona lub zmniejszona autofluorescencja we wczesnych stadiach AMD koreluje ze zmianami widocznymi w mikroperymetrii i odpowiada pogorszeniu wrażliwości siatkówki w tych punktach (12).

Od początku badań nad autofluorescencją dna oka wiadomo, że brak sygnału lub jego obniżenie wiążą się z brakiem komórek nabłonka barwnikowego i fotorceptorów na danym obszarze. Jak pokazują inne badania, obrazowanie tą metodą może pomagać w prognozowaniu i monitorowaniu terapii anty-VEGF. Stwierdzono, że oczy z CNV, w których w miejscu CNV występował zwiększony sygnał autofluorescencji, miały gorszą ostrość wzroku (BCVA) po zastosowaniu tej terapii, a w przypadku braku zmian widocznych w obrazie autofluorescencji nad CNV rokowanie co do widzenia po leczeniu było lepsze (13,14). Jest to częściowo zgodne z naszymi obserwacjami, które wskazują, że w grupie pacjentów z obniżonym lub podwyższonym sygnałem autofluorescencji w miejscu CNV ostrość wzroku była gorsza niż w oczach z normalnym sygnałem autofluorescencji w miejscu CNV.

Pomiary dotyczące progresji zaniku geograficznego, które przeprowadziliśmy, są zbieżne z publikowanymi wcześniej wynikami badań dużej grupy chorych (prowadziła je grupa FAM Study), w których mediana przyrostu obszaru zaniku wyniosła w poszczególnych grupach 1,72 mm²/rok i 1,52 mm²/rok (10,15).

Przytoczone powyżej wyniki mogą stanowić podstawę badań nad terapiami z użyciem środków farmakologicznych bądź chirurgicznych, które mogłyby zahamować tempo rozwoju choroby na poziomie, który charakteryzuje się użytecznym widzeniem, przed stadium nieodwracalnej ślepoty. Monitorowanie stanu RPE na podstawie obserwacji dna oka za pomocą autofluorescencji stało się już metodą z wyboru w przypadku eksperymentalnych terapii dotyczących zaniku geograficznego (16,17).

Wnioski

Obrazy autofluorescencji dna oka chorych z AMD cechują się dużą różnorodnością.

Wczesnym stadiom AMD mogą towarzyszyć (lub nie) różne lokalne zmiany sygnału autofluorescencji dna oka. Obecność tych zmian wiąże się z pogorszeniem ostrości wzroku. Podobnie jest w przypadku oczu z wysiękową postacią AMD. W oczach z centralnie zmniejszonym sygnałem autofluorescencji odnotowano gorszą ostrość wzroku.

We wszystkich oczach z zaawansowaną postacią AMD odnotowano wyraźny spadek autofluorescencji w miejscu istniejącej zmiany z tym, że w oczach z zanikiem geograficznym miał on charakter jednorodny, a w oczach z wysiękową postacią AMD

– nieregularny. Wspólną cechą jest wzrost autofluorescencji na obszarze otaczającym zmianę – większy lub mniejszy.

Przedstawiony typ obrazowania dna oka w sposób bardzo wyraźny i stosunkowo wcześniej pokazuje obszary zaniku warstwy nabłonka barwnikowego siatkówki i, co z tego wynika, fotoreceptorów. Obrazuje też obszary o niewydolnym już metabolicznie nabłonku, które w najbliższym czasie ulegną zanikowi.

Praca naukowa finansowana ze środków
na naukę w latach 2006-2009
jako projekt badawczy nr 2 P05B 144 30.

Piśmiennictwo:

- Boulton M, Marshall J: *Effects of increasing numbers of phagocytic inclusions on human retinal pigment epithelial cells in culture: a model for aging*. Br J Ophthalmol 1986, 70, 808-815.
- Boulton M, McKechnie M, Breda J, Bayly M, Marshall J: *The formation of autofluorescent granules in cultured human RPE*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1989, 30, 82-89.
- Delori FC, Dorey CK, Staurengi G, Arend O, Goger DG, Weiter JJ: *In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits RPE lipofuscin characteristics*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995, 36, 718-729.
- Delori FC, Staurengi G, Arend O, Dorey CK, Goger DG, Weiter JJ: *In vivo measurement of lipofuscin in Stargardt's disease-fundus flavimaculatus*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995, 36, 2327-2331.
- Feeney L: *Lipofuscin and melanin of human retinal pigment epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1978, 17, 583-600.
- Bearely S, Cousins SW: *Fundus autofluorescence imaging in age-related macular degeneration and geographic atrophy*. Adv Exp Med Biol 2010, 664, 395-402.
- Smith RT, Chan JK, Busuoiu M, Sivagnanavel V, Bird AC, Chong NV: *Autofluorescence characteristics of early, atrophic, and high-risk fellow eyes in age-related macular degeneration*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47, 5495-5504.
- Bindewald A, Bird AC, Dandekar SS, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Fitzke FW, Einbock W, Holz FG, Jorzik JJ, Keilhauer C, Lois N, Mlynski J, Pauleikhoff D, Staurengi G, Wolf S: *Classification of fundus autofluorescence patterns in early age-related macular disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005, 46, 3309-3314.
- Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, Bunce C, Peto T, Bird AC: *Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study*. Ophthalmology 2008, 115, 342-346.
- Schmitz-Valckenberg S, Bindewald-Wittich A, Dolar-Szczasny J, Dreyhaupt J, Wolf S, Scholl HP, Holz FG: *Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration Study Group. 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.
- 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.
- Midena E, Vujosevic S, Convento E, Manfre' A, Cavarzeran F, Pilotto E: *Microperimetry and fundus autofluorescence in patients with early age-related macular degeneration*. Br J Ophthalmol 2007, 91, 1499-1503.
- Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Bird AC, Pauleikhoff D: *Foveal RPE autofluorescence as a prognostic factor for anti-VEGF therapy in exudative AMD*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008, 246, 1229-1234.
- Heimes B, Lommatzsch A, Zeimer M, Gutfleisch M, Spital G, Pauleikhoff D: *Anti-VEGF therapy of exudative AMD: Prognostic factors for therapy success*. Ophthalmologie 2011, 108, 124-131.
- Holz FG, Bindewald-Wittich A, Fleckenstein M, Dreyhaupt J, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S: *FAM-Study Group. Progression of geographic atrophy and impact of fundus autofluorescence patterns in age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol 2007, 143, 463-472.
- Falkner-Radler CI, Krebs I, Glittenberg C, Povazay B, Drexler W, Graf A, Binder S: *Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study*. Br J Ophthalmol 2011, 95, 370-375.
- Prahs P, Walter A, Regler R, Theisen-Kunde D, Birngruber R, Brinkmann R, Framme C: *Selective retina therapy (SRT) in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010, 248, 651-658.

The study was originally received 02.03.2011 (1271)/
Praca wpłynęła do Redakcji 02.03.2011 (1271)/
Accepted for publication 31.10.2011/
Zakwalifikowano do druku 31.10.2011 r.

Reprint requests to/ Adres do korespondencji:

dr n. med. Joanna Dolar-Szczasny
Klinika Okulistyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Chmielna 1
20-079 Lublin
e-mail: joannaszczasny@op.pl