

Przegląd

Biomarkery optycznej koherentnej tomografii prognozujące progresję do zaniku geograficznego w suchym zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem

Aleksandra Prus-Ludwig ^{1,*}, Adam Wylęgała ², Edward Wylęgała ³, Magdalena Kijonka ^{1,3} oraz Bogumił Wowra ³¹ Oddział Kliniczny Okulistyki, Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, 40-760 Katowice, Polska² Zakład Okulistyki Eksperymentalnej, Katedra Biofizyki, Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, 40-760 Katowice, Polska³ Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, 40-760 Katowice, Polska

* Korespondencja: alepru91@gmail.com

Abstrakt

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) należy do głównych przyczyn nieodwracalnej utraty wzroku na świecie. Zanik geograficzny (GA) jest zaawansowanym, obecnie nieuleczalnym stadium suchej postaci AMD, charakteryzującym się postępującym zanikiem nabłonka barwnikowego oraz zewnętrznych warstw siatkówki, co prowadzi do znacznego pogorszenia widzenia. Optyczna koherentna tomografia (OCT) zrewolucjonizowała diagnostykę i monitorowanie AMD, ponieważ umożliwiła obrazowanie mikrostruktury siatkówki *in vivo* oraz identyfikację biomarkerów obrazowych związanych z progresją choroby do późnych stadiów. Lepsze poznanie tych zmian może przyczynić się do wyjaśnienia patogenezy AMD oraz wspierać opracowywanie nowych strategii terapeutycznych i punktów końcowych badań klinicznych. W niniejszym przeglądzie przedstawiono biomarkery OCT opisywane jako predyktory progresji do późnych postaci zanikowych AMD, ze szczególnym uwzględnieniem wczesnych zmian zanikowych poprzedzających GA.

Słowa kluczowe: OCT, biomarkery progresji, suche AMD, iRORA, cRORA, druzy, zanik geograficzny



Redaktor naukowy: Antonio Ferreras

Data otrzymania: 27 kwietnia 2026 r.

Po recenzji: 16 maja 2026 r.

Zaakceptowano: 18 maja 2026 r.

Opublikowano: 20 maja 2026

Prawo autorskie: © 2026 Autorzy. Licencjodawca MDPI, Bazylea, Szwajcaria. Ten artykuł jest artykułem ogólnodostępnym, rozpowszechnianym na warunkach licencji [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.

1. Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) to przewlekła, postępująca choroba plamki żółtej prowadząca do utraty widzenia w obszarze centralnym. Jest ona jedną z najczęstszych przyczyn nieodwracalnej ślepoty u osób starszych na świecie. Szacuje się, że do 2050 roku utrata wzroku spowodowana AMD będzie dotyczyć ponad 9 milionów osób, przy czym większe obciążenie chorobą obserwuje się u kobiet [1]. Patogeneza AMD jest wieloczynnikowa i obejmuje proces starzenia, predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe oraz mechanizmy molekularne [2–4]. Choroba może przechodzić od wczesnych i pośrednich stadiów suchych do postaci zaawansowanych, obejmujących zanik geograficzny (GA), będący zaawansowaną postacią suchego AMD, oraz neowaskularyzację plamki (wysiękowe, tzw. „mokre” AMD). Do charakterystycznych procesów patologicznych należą przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny oraz gromadzenie bogatych w lipidy złogów zewnątrzkomórkowych (druz) pomiędzy nabłonkiem barwnikowym siatkówki (RPE) a błoną Brucha. Zmiany te zaburzają transport metabolitów i składników odżywczych pomiędzy naczyniówką a fotoreceptorami, prowadząc do ich dysfunkcji i zaniku. Pogrubienie błony Brucha oraz inne zmiany związane z wiekiem mogą również sprzyjać rozwojowi neowaskularyzacji wyzwalanej przez VEGF u podatnych pacjentów [5]. Postęp w technikach obrazowania siatkówki całkowicie zmienił możliwości diagnostyki i monitorowania AMD, umożliwiając dokładną ocenę zmian

strukturalnych oraz lepsze powiązanie wyników obrazowania z mechanizmami rozwoju choroby. Obecnie w diagnostyce suchego AMD wykorzystuje się kilka metod obrazowania. Do podstawowych należą kolorowa fotografia dna oka (CFP), optyczna koherentna tomografia (OCT), autofluorescencja dna oka (FAF) oraz obrazowanie w bliskiej podczerwieni (NIR). W wybranych przypadkach stosuje się również angiografię fluoresceinową (FA), angiografię indocyjaninową (ICG-A) oraz angiografię OCT (OCT-A). Spośród tych metod OCT jest obecnie uznawana za podstawowe narzędzie oceny zmian strukturalnych oraz monitorowania przebiegu AMD [6,7].

Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie biomarkerów OCT związanych z progresją AMD, które są najczęściej wymieniane w literaturze i mają największe znaczenie kliniczne. Artykuł skupia się szczególnie na suchym AMD oraz wczesnych zmianach zanikowych pojawiających się przed rozwojem GA. Identyfikacja pacjentów należących do grup wysokiego ryzyka – zwłaszcza chorych z pośrednim stadium AMD (iAMD) – ma istotne znaczenie dla prowadzenia konsultacji, planowania obserwacji, edukacji pacjentów oraz kwalifikacji do przyszłych badań klinicznych, których celem będzie zapobieganie lub opóźnienie rozwoju zaniku geograficznego.

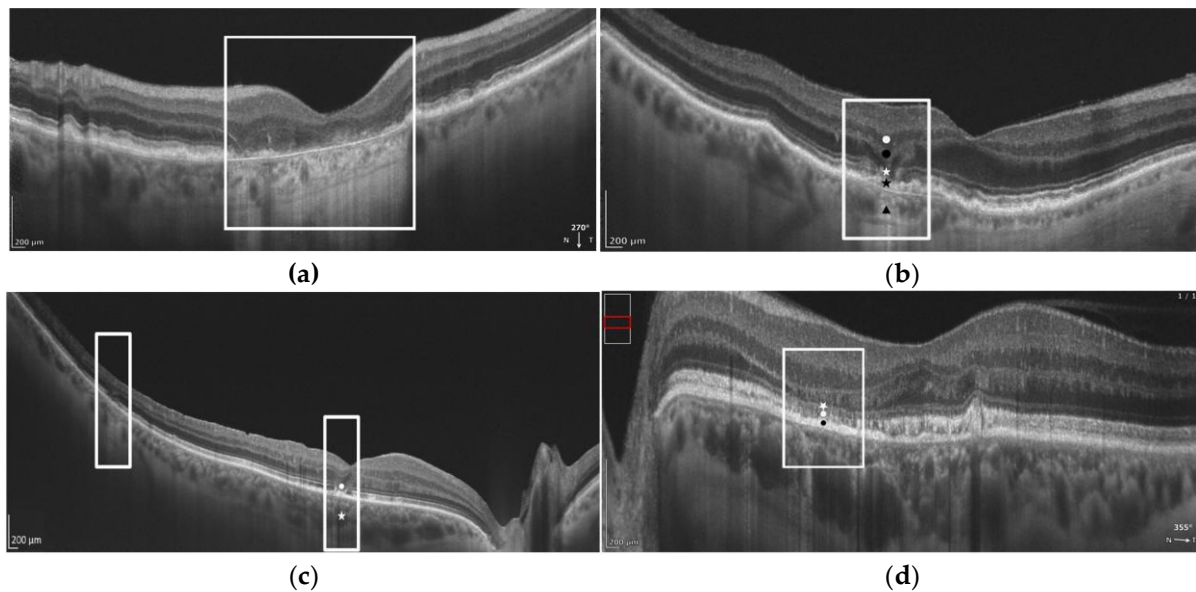
2. Znaczenie obrazowania OCT w suchym AMD

Ostatnie postępy w nieinwazyjnym obrazowaniu siatkówki znacznie zwiększyły możliwości ilościowej i jakościowej oceny zmian patologicznych występujących w suchym AMD. OCT stała się podstawową metodą diagnostyczną, ponieważ umożliwia uzyskiwanie zarówno obrazów przekrojowych (B-scan), jak i en face siatkówki, pozwalając na szczegółową ocenę jej warstw. Obrazowanie OCT w wysokiej rozdzielczości umożliwia precyzyjną analizę zmian strukturalnych oraz identyfikację biomarkerów związanych z progresją choroby, co ma istotne znaczenie zarówno dla określenia stadium choroby, jak i opracowywania nowych strategii terapeutycznych oraz punktów końcowych badań klinicznych [8,9].

Znaczenie OCT w diagnostyce AMD potwierdza program Classification of Atrophy Meetings (CAM), w ramach którego opracowano kryteria rozpoznawania zaniku siatkówki w różnych stadiach AMD na podstawie obrazów OCT [10,11]. Wprowadzono następujące definicje dotyczące wyników badań OCT:

- Całkowity zanik nabłonka barwnikowego i zewnętrznych warstw siatkówki (cRORA): definiowany przez (1) obszar zwiększonej transmisji sygnału do naczyniówki o średnicy co najmniej 250 μm , (2) odpowiadający mu obszar ścięć lub przerwania ciągłości RPE o średnicy co najmniej 250 μm , oraz (3) zanik fotoreceptorów nad zmianą (np. ścięć warstwy jądrazastej zewnętrznej (ONL), zanik błony granicznej zewnętrznej (ELM), zanik strefy elipsoidalnej (EZ) i/lub strefy interdigitacji (IZ) przy braku przerwania RPE.
- Niecałkowity zanik RPE i zewnętrznych warstw siatkówki (iRORA): charakteryzuje się zwiększoną transmisją sygnału do naczyniówki przy odpowiadającym jej ścięciu lub przerwaniu ciągłości RPE, degeneracją fotoreceptorów (zapadnięcie warstwy jądrazastej wewnętrznej (INL) i warstwy splotowatej zewnętrznej (OPL), obecnością hiporefleksyjnego, klinowatego pasma w warstwie włókien Henlego (HFL), ścięciem ONL, zaburzeniami ciągłości ELM lub EZ. Zmiany te nie spełniają jednak kryteriów cRORA i brak jest oznak przerwania RPE.
- Całkowity zanik zewnętrznych warstw siatkówki (cORA): całkowity zanik strefy elipsoidalnej (EZ) i strefy interdigitacji (IZ), znaczne ścięcie zewnętrznych warstw siatkówki, okresowo występująca zwiększona transmisja sygnału do naczyniówki, przy zachowanej ciągłości RPE.
- Niecałkowity zanik zewnętrznych warstw siatkówki (iORA): zachowanie ciągłości błony granicznej zewnętrznej (ELM), obecność strefy EZ, która jest widoczna, lecz nieciągła, bez wyraźnego ścięcia zewnętrznych warstw siatkówki, bez zwiększonej transmisji sygnału do naczyniówki i przy zachowanej ciągłości RPE

(Rycina 1).



Rycina 1. B-skan OCT o wysokiej rozdzielczości (HR) wykonany aparatem REVO HR przedstawiający cztery typy atrofi zdefiniowane przez CAM: **(a)** cRORA – obejmuje (obszar zaznaczony białym prostokątem): strefę zwiększonej transmisji sygnału do naczyniówki o średnicy co najmniej 250 μm , odpowiadający jej obszar ścieńczenia lub przerwania RPE oraz cechy degeneracji fotoreceptorów powyżej (szczegóły przedstawiono w tekście głównym).

(b) iRORA – składa się z obszaru zwiększonej transmisji sygnału do naczyniówki (czarny trójkąt), z odpowiadającą mu strefą ścieńczenia lub przerwania RPE o szerokości mniejszej niż 250 μm (czarna gwiazdka) oraz cechami degeneracji leżącymi powyżej fotoreceptorów, takimi jak: zapadnięcie warstwy jądrowej wewnętrznej (INL) (biała kropka) i warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL) (czarna kropka), hiporefleksyjny klin w warstwie włókien Henlego (HFL), ścieńczenie warstwy jądrowej zewnętrznej (ONL) oraz przerwanie błony granicznej zewnętrznej (ELM) lub strefy elipsoidalnej (EZ) (biała gwiazdka). **(c)** cORA – definiowana przez brak strefy elipsoidalnej (EZ) i strefy interdigitacji (IZ) (biała kropka), znaczne ścieńczenie zewnętrznych warstw siatkówki oraz nieciągłą zwiększoną transmisję sygnału do naczyniówki (biała gwiazdka), bez przerwania RPE. **(d)** iORA – charakteryzuje się ciągłą błoną graniczną zewnętrzną (ELM) (biała gwiazdka) oraz zachowaną, lecz przerywaną strefą elipsoidalną (EZ) (biała kropka) w obecności wyraźnego ścieńczenia zewnętrznych warstw siatkówki, bez zwiększonej transmisji sygnału do naczyniówki i bez przerwania RPE (czarna kropka).

Zgodnie z klasyfikacją CAM termin cRORA może być stosowany do określenia atrofi zarówno w oczach z obecnością, jak i bez obecności neowaskularyzacji plamki (MNV). W tym ujęciu termin zanik geograficzny (GA) jest zazwyczaj zarezerwowany dla atrofi występującej przy braku obecnej lub przebytej MNV. Analogicznie, termin nascent GA stosuje się do opisu wczesnych objawów w badaniu OCT odpowiadających iRORA, jeśli nie stwierdza się obecnej ani przebytej MNV [11].

Celem programu CAM było opracowanie praktycznego systemu, który ułatwia klinicystom ocenę stanu pacjentów z AMD oraz prowadzenie porad. Identyfikacja najwcześniejszych zmian anatomicznych wykrywalnych w badaniu OCT, które pozwalają przewidzieć rozwój przyszłej atrofi, ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia leczenia we właściwym czasie i może przyspieszyć badania kliniczne nad metodami spowalniania progresji choroby. Wykrywanie wczesnych zmian zanikowych w OCT może również pomóc w identyfikacji pacjentów, u których nie występują jeszcze wyraźne objawy kliniczne lub u których atrofia nie jest widoczna w innych technikach obrazowania, lecz którzy mimo to mogą kwalifikować się do udziału w badaniach interwencyjnych [10].

3. Biomarkery OCT związane z progresją do zaawansowanej

postaci suchego AMD

Liczba biomarkerów OCT opisanych w literaturze stale rośnie (obecnie ponad 100). Należą do nich zmiany w siatkówce i naczyniówce oraz ich cechy charakterystyczne (morfologia i współczynnik refleksyjności). Ważnym celem pozostaje ustalenie, które biomarkery dostarczają najwięcej informacji przy przewidywaniu postępu AMD [12]. Może to również przyczynić się do opracowania niezawodnych modeli automatycznych – wykorzystujących sztuczną inteligencję – służących do oszacowania ryzyka progresji choroby u konkretnego pacjenta. Wszystkie biomarkery progresji suchego AMD, opisane w tekście, zostały przedstawione w tabeli 1 poniżej.

Tabela 1. Wykaz biomarkerów OCT związanych z progresją do zaawansowanej postaci suchego AMD oraz ich skróty.

Druzy	Biomarkery OCT
	Wielkość druz: Objętość druz Wysokość druz Druzoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (dPED) kompleks RPE–druza (RPEDC) Objętość RPEDC Nieprawidłowe ścięczenie RPEDC (RAT) Nieprawidłowe pogrubienie RPEDC Refleksyjność druz: Refleksyjne podstruktury druz w badaniu OCT (ODSs) Niejednorodna wewnętrzna refleksyjność druz (HIRD) Hiporefleksyjne rdzenie druz (hDCs) Hiperrefleksyjne złogi krystaliczne (HCDs) Wygląd druz: Druzy typu cuticular zwapniałe/refrakcyjne druzy Druzy miękkie
Złogi podsiatkówkowe	Podsiatkówkowe złogi druzoidalne (SDD)/siateczkowate pseudodruzy (RPD) nabyta zmiana żółtkowata (AVL)
Zmiany śródsiatkówkowe	Śródsiatkówkowe ogniska hiperrefleksyjne (iHRF) Prześiek z druz (drusen ooze)
Nieprawidłowości kompleksu RPE–BL–BrM (nabłonek barwnikowy siatkówki – blaszka podstawna – błona Brucha)	Złóg podstawny blaszkowaty (BLamD)/Objaw podwójnej warstwy (DLS) złóg podstawny linijny (BLinD)
Nieprawidłowości warstwy fotoreceptorów	Ścieńczenie warstwy fotoreceptorów (PR)/warstwy segmentów fotoreceptorów (PSL) Ścieńczenie warstwy jądrazastej zewnętrznej Zapadnięcie warstwy splotowatej zewnętrznej (OPL) Nieprawidłowości hiperrefleksyjnego pasma zewnętrznej siatkówki (HORB): Nieprawidłowości strefy elipsoidalnej (EZ): Nieprawidłowości grubości lub ciągłości strefy elipsoidalnej (EZ) (przerwanie/ścięczenie/nierówność/utrata/zanik) Nieprawidłowości refleksyjności strefy elipsoidalnej (EZR) nieprawidłowość strefy interdigitacji (IZ) Nieprawidłowość błony granicznej zewnętrznej (ELM) Nieprawidłowości segmentu fotoreceptorów: Segment zewnętrzny (OS)
Wczesny zanik geograficzny (nGA)	
Niepełny zanik RPE i zewnętrznych warstw siatkówki (iRORA)	
Ubytki związane ze ą transmisją sygnału do naczyńki	
Nieprawidłowości naczyńki	Grubość naczyńki Parametry przepływu uzyskane w OCT-A

3.1. Druzy

Druzy są zewnątrzkomórkowymi złogami bogatymi w lipidy, które gromadzą się pomiędzy RPE, a błoną Brucha (BM). Mogą one odzwierciedlać zmiany związane z prawidłowym procesem starzenia lub stanowić wczesną manifestację AMD. Składają się głównie ze złożonej mieszaniny lipidów (substancji tłuszczowych), białek oraz resztek komórkowych i w różnym stopniu podlegają procesowi hialinizacji, który wpływa na ich zróżnicowany wygląd oraz inne charakterystyczne cechy. Druzy są powszechnie klasyfikowane według wielkości (małe: $<63\ \mu\text{m}$; średnie: $63\text{--}125\ \mu\text{m}$; duże: $>125\ \mu\text{m}$) oraz według wyglądu/ konsystencji (twarde: dobrze odgraniczone granice i kulisty kształt; miękkie: mniej wyraźne granice, wyglądem przypominają kopułę) [13,14]. Oprócz wielkości i wyglądu, takie cechy jak rozmieszczenie, lokalizacja oraz obciążenie (liczba/powierzchnia/objętość) mogą mieć wartość predykcyjną w ocenie progresji choroby. Na przykład centralne umiejscowienie druz oraz zwiększająca się ich liczba wiązały się z wyższym ryzykiem progresji wczesnej postaci AMD [15]. OCT umożliwia uzyskanie ilościowych parametrów dotyczących druz (np. objętości, powierzchni i refleksyjności). Opisano również kilka fenotypów druz o odmiennych cechach w badaniach obrazowych, w tym druzy typu cuticular, druzy zwapniałe oraz siateczkowate pseudodruzy (RPD)/podsiatkówkowe złogi druzoidalne (SDD) [14].

3.1.1. Wielkość druz

Wielkość druz jest jedną z najważniejszych cech ryzyka i stanowi podstawę kilku systemów klasyfikacji AMD. Duże druzy wiążą się z progresją do późnego stadium AMD, szczególnie do zaniku geograficznego (GA) [16,17]. Kolorowa fotografia dna oka (CFP) była historycznie główną metodą stosowaną do klasyfikacji druz jako małych, średnich lub dużych, na podstawie średnicy zmian. OCT w coraz większym stopniu uzupełnia lub zastępuje CFP w ocenie ryzyka, ponieważ umożliwia bardziej precyzyjną, trójwymiarową charakterystykę druz, obejmującą również pomiary objętościowe [18,19].

Objętość druz

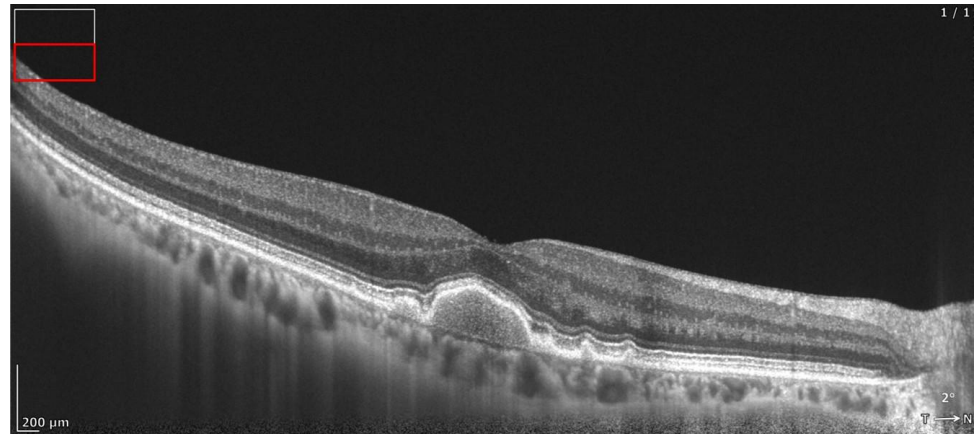
Objętość druz stanowi dobrze udokumentowany biomarker ryzyka progresji do GA [20–25]. Abdelfattah i wsp. jako pierwsi wykazali, że u pacjentów z objętością druz przekraczającą $0,03\ \text{mm}^3$ ryzyko progresji do późnej postaci AMD było ponad czterokrotnie większe w porównaniu z osobami z mniejszą objętością druz. [21]. Pasricha i wsp. wykazali, że w obszarach, w których później rozwinął się GA, objętość druz była większa. Zmiany te były wykrywalne już 2–4 lata przed wystąpieniem GA. [26]. W przeciwieństwie do tego, Chung i wsp. nie stwierdzili istotnego statystycznie związku pomiędzy dużą objętością druz (zdefiniowaną jako $\geq 0,2\ \text{mm}^3$ w obrębie centralnych 5 mm), a ryzykiem progresji. Autorzy zastosowali różne wartości progowe objętości, które kwalifikowały ją jako wysoką i wykazali, że obszar o średnicy 5 mm stanowi lepszy wybór niż okrąg o średnicy 3 mm, który może prowadzić do niedoszacowania objętości. Należy również podkreślić, że populacja badana była ograniczona do kohorty amiszów, co może wpływać na możliwość uogólnienia uzyskanych wyników [27].

Wysokość druz

Większe wymiary druz – szczególnie zwiększona wysokość druz – były związane z innymi biomarkerami OCT ryzyka rozwoju GA, takimi jak zaburzenia ciągłości błony granicznej zewnętrznej (ELM), strefy elipsoidalnej (EZ) oraz RPE. Większa wysokość druz może odzwierciedlać nasilony stres mechaniczny i metaboliczny wywierany na leżące nad nimi komórki RPE oraz fotoreceptory [28]. Oncel i wsp. zaproponowali klasyfikację opartą na wysokości wierzchołkowej i szerokości podstawy druz, która obejmowała kategorię bardzo dużych druz (wysokość wierzchołkowa $55\text{--}208\ \mu\text{m}$ oraz szerokość podstawy $>209\ \mu\text{m}$) [18].

Druzoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (dPED)

Druzoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (dPED) definiuje się jako oddzielenie RPE od błony Brucha, spowodowane zlewaniem się dużych miękkich druz. Stanowi ona jedną z największych zmian związanych z druzami i jest zazwyczaj definiowana jako osiagająca co najmniej 350 μm w najmniejszym wymiarze średnicy (Rycina 2). Druzoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (dPED) często ulega późniejszej regresji lub zapadnięciu, po których może rozwinąć się zanik siatkówki. Badania wykazują, że w około 27–66% oczach z druzenoidalnym PED występuje zapadnięcie lub regresja w okresie obserwacji wynoszącym 3–5 lat [29,30].



Rycina 2. Skan B wykonany aparatem OCT REVO HR przedstawiający druzoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (dPED).

Balaratnasingam i wsp. oceniali cykl życia odwarstwienia nabłonka barwnikowego (PED), mierząc maksymalną objętość, wysokość oraz średnicę PED w celu oszacowania tempa wzrostu i zapadania. Tempo zapadania się druzoidalnego PED było istotnie większe niż tempo wzrostu PED, a większe odwarstwienia PED ulegały szybszemu zapadnięciu [31]. Zapadnięcie się zmiany było często poprzedzone pogrubieniem RPE w szczycie druz, zwiększeniem liczby hiperrefleksyjnych ognisk śródsiatkówkowych, nabytymi zmianami żółtkowatymi oraz zaburzeniem kompleksu RPE–błona podstawna–błona Brucha (RPE–BL–BrM) [31,32].

W kilku badaniach wykazano związek pomiędzy dPED, a zwiększonym ryzykiem progresji do późnej postaci AMD, szczególnie do zaniku geograficznego (GA) [16,33]. Yu i wsp. wykazali, że obecność dPED była związana z istotnie zwiększonym ryzykiem progresji do późnej postaci AMD. Stwierdzono również, że dPED wiązało się z większym ryzykiem utraty ≥ 15 liter w skali ETDRS od momentu wykrycia dPED, niezależnie od tego, czy w okresie obserwacji doszło do rozwoju późnej postaci AMD [33].

Analiza kompleksu RPE–druzy (RPEDC)

Kompleks RPE–druzy (RPEDC) odnosi się do połączonej struktury obejmującej RPE oraz materiał druz znajdujący się pomiędzy zewnętrzną siatkówką, a błoną Brucha. Ilościowe parametry RPEDC odzwierciedlają obciążenie druzami i mogą być wykorzystywane do automatycznej kwantyfikacji druz [34]. Folgar i wsp. zastosowali półautomatyczne pomiary kompleksu RPEDC w spektralnej optycznej koherentnej tomografii (SD-OCT). Wyznaczyli oni wewnętrzną granicę RPEDC poprzez segmentację wewnętrznej powierzchni RPE, obejmującej szczytową powierzchnię druz, podsiatkówkowych złogów druzenoidalnych (SDD) oraz odwarstwień nabłonka barwnikowego (PED). Zewnętrzną granicę RPEDC definiowano poprzez segmentację wewnętrznej powierzchni błony Brucha [35].

• Objętość RPEDC

Niektóre platformy SD-OCT obejmują automatyczne narzędzia ilościowe umożliwiające oszacowanie objętości RPEDC. W raporcie z badania MACUSTAR zastosowano

algorytm oparty na głębokim uczeniu maszynowym do ilościowej oceny objętości RPEDC. Wykazano w nim topograficzny związek pomiędzy dużymi druzami, a hiperrefleksyjnymi ogniskami śródsiatkówkowymi oraz iRORA u pacjentów z pośrednią postacią AMD [36].

- **Nieprawidłowe ścięczenie kompleksu RPEDC (RAT)**

Folgar i wsp. wykazali, że większa objętość RAT była związana z progresją do GA [35,37]. Nieprawidłowe ścięczenie RPE jest uważane za wczesną zmianę występującą w oczach, w których rozwinię się GA. Pasricha i wsp. oceniali czasowe występowanie kilku biomarkerów OCT poprzedzających GA i wykazali, że objętość RAT była większa w obszarach kontrolnych niż w obszarach, w których później rozwinął się GA, we wszystkich latach poprzedzających wystąpienie zaniku. Sugeruje to, że nieprawidłowe ścięczenie może odzwierciedlać bardziej uogólniony proces zachodzący w oczach predysponowanych do rozwoju GA, a nie wyłącznie zmianę o charakterze miejscowym. W roku wystąpienia GA objętość RAT była istotnie większa w obszarach objętych zanikiem niż w obszarach kontrolnych [26].

- **Nieprawidłowe zgrubienie kompleksu RPEDC**

Folgar i wsp. przeprowadzili badanie, w którym nieprawidłowe pogrubienie kompleksu RPEDC zostało potraktowane jako zastępczy wskaźnik objętości druz ocenianej za pomocą OCT. [35]. Thiele i wsp. wykazali, że zwiększona grubość kompleksu RPEDC była jedynym parametrem grubości warstw siatkówki (spośród ocenianych warstw), który był istotnie związany z rozwojem zaawansowanej suchej postaci AMD [38].

3.1.2. Refleksyjność druz

Druzy mogą wykazywać różne poziomy refleksyjności wewnętrznej w badaniu OCT i są często opisywane jako zmiany o niskiej, średniej lub wysokiej refleksyjności. Mogą być również klasyfikowane na podstawie jednorodności refleksyjności (jednorodna lub niejednorodna) [39]. Najczęściej występującym fenotypem jest wypukła, jednorodna druza o średniej refleksyjności wewnętrznej, bez obecności nakładających się hiperrefleksyjnych ognisk [40]. Druzy o niskiej refleksyjności wewnętrznej oraz zmniejszonej refleksyjności nakładającego się RPE zostały opisane jako niezależne predyktory progresji AMD, natomiast druzy o wysokiej refleksyjności wewnętrznej w niektórych badaniach wiązano ze względną stabilnością [41]. Kilka grup badawczych opisało podobne cechy OCT związane z niejednorodnością wewnętrzną druz w przebiegu progresji AMD [42–44]. W praktyce terminy podstruktury druz widoczne w obrazowaniu OCT (ODS), niejednorodna refleksyjność wewnętrzna w obrębie druz (HIRD) oraz hiporefleksyjne rdzenie druz (hDCs) częściowo pokrywają się pod względem opisywanych zróżnicowań refleksyjności wewnątrz druz. Należy jednak zauważyć, że określenia te nie zawsze są stosowane zamiennie w poszczególnych badaniach, dlatego konieczna jest uważna analiza definicji przyjętych w każdym z nich.

Podstruktury druz hiperrefleksyjne w OCT (ODS)

W badaniu AREDS2 Ancillary SD-OCT badacze opisali fenotypowe wzorce heterogeniczności druz, określone jako hiperrefleksyjne podstruktury druz widoczne w OCT (ODSs). Zaproponowano cztery podtypy ODS: typ H (rdzeń o wysokiej refleksyjności), typ L (rdzeń o niskiej refleksyjności), typ C (stożkowate pozostałości), typ S (rozszczepiona druza). Typ H charakteryzuje się obecnością ogniskowego, dobrze odgraniczzonego podobszaru o wyraźnie zwiększonej refleksyjności wewnątrz druz. Typ L charakteryzuje się obecnością ogniskowego, dobrze odgraniczzonego podobszaru o wyraźnie obniżonej refleksyjności wewnątrz druz. Typ C odpowiada druzie o stożkowatym kształcie, zawierającej co najmniej trzy ogniskowe, dobrze odgraniczone rdzenie hiperrefleksyjne. Typ S odnosi się do druz podzielonej na dwa podobszary (w dowolnych proporcjach), wykazujące wyraźnie różne poziomy refleksyjności (niski i wysoki). ODS stwierdzano w około 24% oczu z pośrednią postacią AMD i ustalono, że mogą one ewoluować (przekształcając

się pomiędzy poszczególnymi podtypami) przed zaniknięciem wraz z regresją druz. ODS zostały zaproponowane jako biomarkery oparte na OCT, związane z progresją do GA w oczach z pośrednią postacią AMD. [42].

Niejednorodna refleksyjność wewnętrzna w obrębie druz (HIRD)

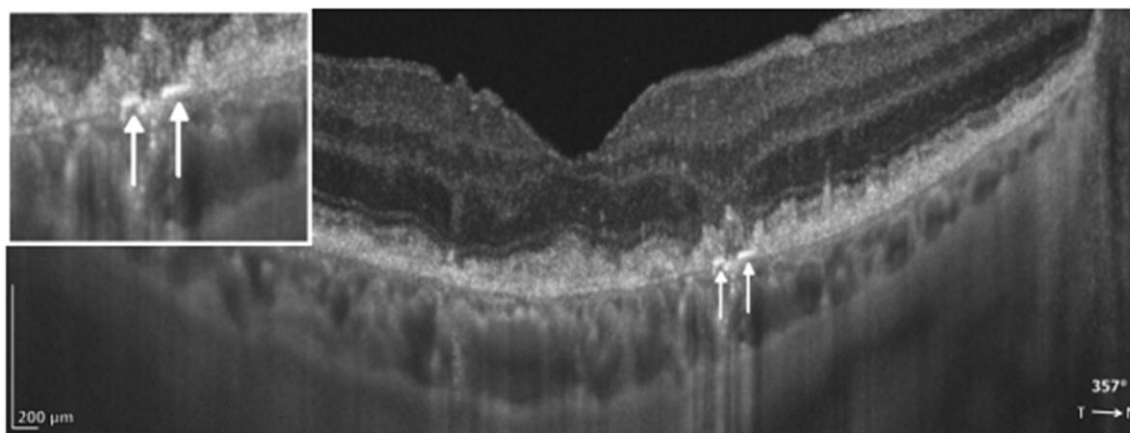
Niejednorodna refleksyjność wewnętrzna w obrębie druz (HIRD) została uznana za cechę mogącą wskazywać na zwiększone ryzyko progresji do zaawansowanej postaci AMD. W badaniu przeprowadzonym przez Tan i wsp. zastosowanie metod nanoanalitycznych sugerowało, że niektóre cechy OCT opisywane jako HIRD odpowiadają zwapniałemu materiałowi znajdującemu się wewnątrz druz. W szczególności hiporeflekcyjne rdzenie były związane z wielopłatowymi guzkami zbudowanymi z hydroksyapatytu. W przeciwieństwie do małych kulek hydroksyapatytu, które mogą być refleksyjne w OCT, większe guzki mogą wykazywać względnie niską refleksyjność i zostały określone jako „guzki zwapniałe” [43]. Zrozumienie składu zwapnień plamkowych może pomóc w opracowaniu przyszłych strategii terapeutycznych oraz kryteriów oceny wyników leczenia w AMD.

Hiporeflekcyjne rdzenie druz (hDCs)

Hiporeflekcyjne rdzenie druz (hDCs) zostały opisane jako cecha związana ze zwiększonym ryzykiem progresji do zanikowej postaci AMD [12,22,23,44]. He i wsp. sklasyfikowali hDCs na trzy fenotypy: (1) druzy zmineralizowane/zwapniałe oraz ulegające wapnieniu; (2) druzy kutikularne (z obecnością lub bez ogonów hipertransmisji); oraz (3) druzy ulegające degeneracji/rozmiękczeniu. Spośród tych fenotypów, fenotyp druz zwapniałych wykazywał najsilniejszy związek z ryzykiem progresji choroby [44].

Hiperreflekcyjne złogi krystaliczne (HCDs)

Uważa się, że hiperreflekcyjne złogi krystaliczne (HCDs) odzwierciedlają nagromadzenie kryształów cholesterolu i mogą być widoczne w skanach B-OCT jako hiperreflekcyjne linie pod RPE, ułożone równoległe do błony Brucha (Rycina 3). HCD wiążano z zanikiem zewnętrznych warstw siatkówki oraz RPE (cRORA) [45,46]. Fragiotta i wsp. opisali artefakty OCT związane z silnymi odbiciami od struktur krystalicznych: w przypadku swept-source OCT (SS-OCT) miały one postać artefaktów liniowych, natomiast w spektralnym OCT (SD-OCT) występowały jako artefakty płaszczyznowe. Obecność i wygląd tych artefaktów mogą być związane ze stężeniem cholesterolu oraz integralnością RPE [47].



Rycina 3. Skan B wykonany urządzeniem OCT REVO HR przedstawiający hiperreflekcyjne złogi krystaliczne (HCD) (białe strzałki), zlokalizowane równoległe do błony Brucha, z towarzyszącym zanikiem RPE powyżej zmian.

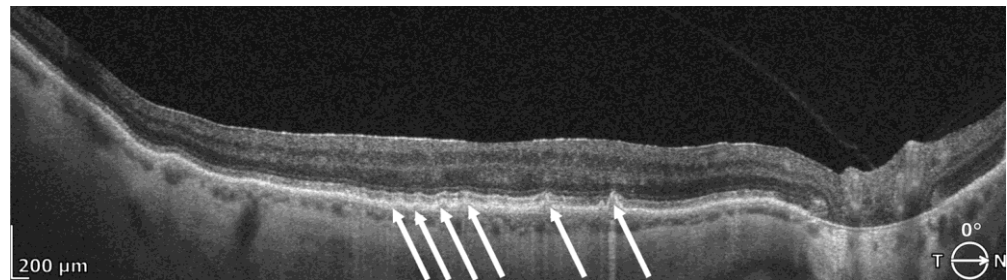
3.1.3. Wygląd druz

Historycznie druzy klasyfikowano na podstawie ich wyglądu na kolorowej fotografii dna oka (CFP). Wraz z rozwojem multimodalnego obrazowania możliwe stało się

wyróżnienie dodatkowych podtypów druz na podstawie charakterystycznych cech obserwowanych w różnych metodach obrazowania. W ostatnim czasie wykazano, że obrazowanie OCT en face może ułatwiać różnicowanie druz kutikularnych, zwapniałych/refrakcyjnych oraz miękkich. W warstwach projekcyjnych en face na poziomie RPE zmiany te mogą wykazywać charakterystyczny wzorec „w kształcie pierścienia” (okrągłą zmianę z hiporeflekcyjnym rdzeniem i hiperreflekcyjną obwódką). Ocena odpowiadających im projekcji naczyniówkowych en face oraz potwierdzenie na skanach B-OCT mogą pomóc w różnicowaniu tych podtypów [48].

Druzy kutikularne

Druzy kutikularne są licznymi, drobnymi, żółtobiałymi złogami gromadzącymi się pomiędzy błoną Brucha, a RPE. W badaniu OCT zazwyczaj mają postać trójkątnych uniesień o stromych bokach, tworząc charakterystyczny obraz „zębów piły” (Rycina 4). W angiografii fluoresceinowej (FA) ich wygląd opisywano jako przypominający „Drogę Mleczną” lub „gwiazdziste niebo”. [13,49,50]. Histologicznie druzy kutikularne zawierają jednorodny, hialinowy rdzeń, który łatwo przepuszcza światło [51]. W obrazowaniu OCT en face projekcje z warstwy naczyniówkowej mogą wykazywać obraz „odwróconego pierścienia” – z hiperreflekcyjnym rdzeniem i hiporeflekcyjną obwódką – co przypisuje się zwiększonej transmisji światła do naczyniówki w obrębie tych zmian i wokół nich [48].

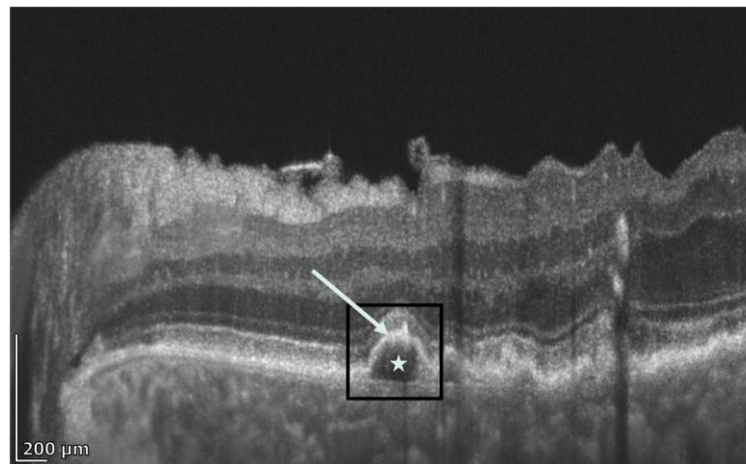


Rycina 4. Skan B wykonany urządzeniem OCT REVO HR przedstawiający druzy kutikularne (białe strzałki).

W kilku badaniach podłużnych wykazano, że druzy kutikularne są związane z ryzykiem progresji do zaniku geograficznego (GA) [49,52]. Sakurada i wsp. oszacowali 5-letnie skumulowane ryzyko rozwoju GA na 28,4% oraz MNV na 8,7% w oczach z druzami kutikularnymi i zasugerowali, że fenotyp ten może wykazywać odrębne uwarunkowania genetyczne [52]. W przeciwieństwie do tych wyników, w badaniach przeprowadzonych przez Goh i wsp. oraz Chung i wsp. nie stwierdzono statystycznie istotnego związku między druzami kutikularnymi, a progresją do późnej postaci AMD w krótszym okresie obserwacji (2–3 lata). Warto zauważyć, że w populacyjnej kohorcie amiszów badanej przez Chung i wsp. druzy kutikularne występowały bardzo często [27,53].

Druzy zwapniałe/refrakcyjne

Druzy zwapniałe (refrakcyjne) definiuje się w kolorowej fotografii dna oka (CFP) jako druzy zawierające pod siatkówką żółtawobiałe, kredowobiałe lub połyskujące złogi [54]. W skanach B-OCT zmiany te mogą odpowiadać druzom z hiperreflekcyjną czapeczką oraz hiperreflekcyjnymi kulkami, często ze współistniejącymi hiporeflekcyjnymi rdzeniami druz (hDCs) i/lub niejednorodną refleksyjnością wewnętrzną w obrębie druz (HIRD). (Rycina 5) [43].



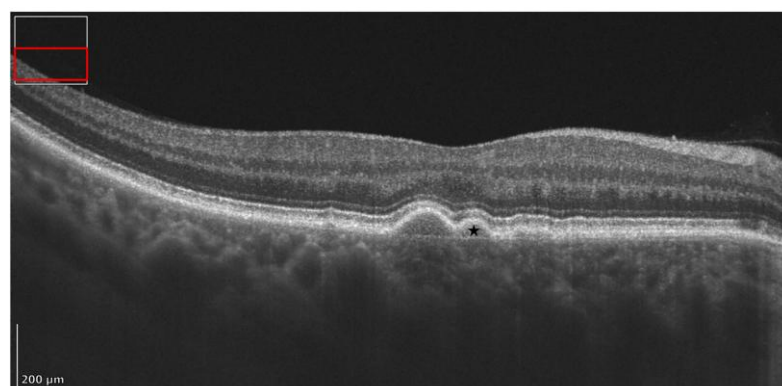
Rycina 5. Skan B wykonany urządzeniem OCT REVO HR przedstawiający druzę zwapniałą (w czarnym prostokącie) z hiporeflekcyjnym rdzeniem druzy (hDC) (biała gwiazdka) oraz hiperrefleksyjną czapeczką (biała strzałka).

Liu i i wsp. opisali, że druzy zwapniałe mogą być widoczne jako ciemne ogniskowe zmiany (defekty hipotransmisji naczyniówkowej; hypoTD) w obrazach en face swept-source OCT (SS-OCT) na poziomie naczyniówki. Odpowiadające im skany B wykazywały obecność druz z hiporeflekcyjnymi rdzeniami oraz hiperrefleksyjnymi czapeczkami. Z czasem wokół brzegów defektów hipotransmisji naczyniówkowej (hypoTD) mogły rozwijać się defekty hipertransmisji naczyniówkowej (hyperTD), tworząc w obrazowaniu en face SS-OCT obraz przypominający pączka. Te pierścieniowate zmiany były związane ze ścięciem siatkówki i spełniały kryteria utrwalonej hipertransmisji naczyniówkowej, odpowiadającej cRORA [55]. Podobnie Voichansky i wsp. opisali ciemne zmiany w warstwach naczyniówkowych obrazowania OCT, odpowiadające druzom zwapniałym, które przypisano osłabieniu transmisji światła do naczyniówki [48].

Grupa CAM uznała druzy zwapniałe za klinicznie istotne zmiany, które są silnie związane z późniejszym rozwojem GA, tj. całkowitego zaniku RPE i zewnętrznej siatkówki (cRORA) [10,55,56].

Druzy miękkie

Druzy miękkie są zlewającymi się żółtobiałymi złoгами o niewyraźnych (zatartych) granicach w kolorowej fotografii dna oka (CFP). W skanach B-OCT zazwyczaj uwidaczniają się jako umiarkowane refleksyjne, kopulaste uniesienia RPE (Rycina 6). W obrazowaniu OCT en face warstwy naczyniówkowej druzy miękkie mogą wykazywać izoreflekcyjność lub łagodną hiporeflekcyjność. [48,56]. Druzy miękkie są często duże, mają nachylone boki, a do tego zawierają lipidy oraz materiał pochodzący z lipoprotein. Są one związane ze zwiększonym ryzykiem progresji do zaawansowanej postaci AMD [57].

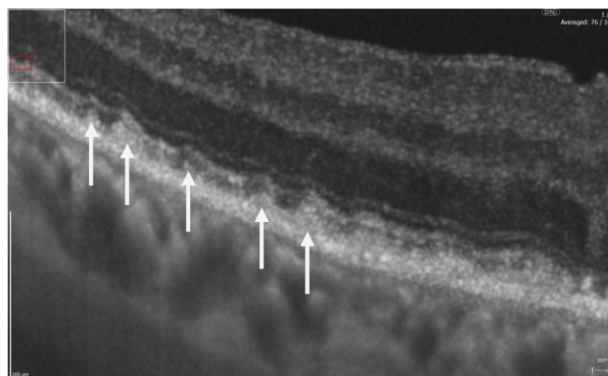


Rycina 6. Skan B wykonany urządzeniem OCT REVO HR przedstawiający zlewające się druzy miękkie (czarna gwiazdka).

3.2. Złogi podsiatkówkowe

3.2.1. Podsiatkówkowe złogi druzenoidalne (SDDs) / siatkowate pseudodruzy (RPD)

Podsiatkówkowe złogi druzenoidalne (SDDs), określane również jako siatkowate pseudodruzy (RPD), są złoгами zlokalizowanymi nad RPE, w przestrzeni podsiatkówkowej. Klinicznie mogą występować jako dobrze odgraniczone, okrągłe lub trójkątne żółtawe zmiany; w badaniu OCT odpowiadają hiperrefleksyjnemu materiałowi zlokalizowanemu pomiędzy fotoreceptorami, a RPE (Rycina 7). W autofluorescencji dna oka (FAF) SDD/RPD często wykazują siatkowaty wzorec obniżonej autofluorescencji [56,58]. W obrazowaniu OCT en face warstwa projekcyjna zewnętrznej siatkówki może uwidaczniać wieloogniskowe, dyskretne hiperrefleksyjne guzki (typowe dla punktowych SDD) oraz hiperrefleksyjny, przeplatający się wzorec robakowaty, charakterystyczny dla wstążkowatych (zlewających się) SDD [48].

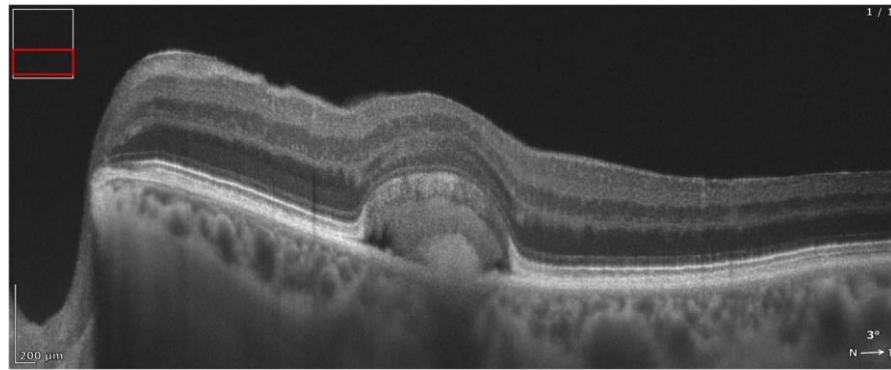


Rycina 7. Skan B wykonany urządzeniem OCT REVO HR przedstawiający podsiatkówkowe złogi druzenoidalne (SDDs) (białe strzałki).

Obecność SDD/RPD wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji do późnej postaci AMD, w tym GA, a ich częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem [12,24,36,59–61]. Zhou i wsp. przeprowadzili analizę post hoc badania Comparison of AMD Treatments Trials (CATT) i ocenili obecność oraz typ pseudodruz (punktowe, siatkowate lub zlewające się/wstążkowate) na podstawie kolorowej fotografii dna oka (CFP). Autorzy wykazali, że RPD stanowiły niezależny czynnik ryzyka progresji AMD; pseudodruzy typu punktowego były silniej związane z rozwojem MNV, natomiast pseudodruzy typu wstążkowatego były silniej związane z rozwojem GA [60]. Wykorzystując OCT, Hirabayashi i wsp. wykazali, że obecność SDD jest związana z rozwojem cRORA w ciągu 2 lat [23]. W badaniu Trinh i wsp. większe okołodołkowe ścięćcie fotoreceptorów w oczach z RPD sugerowało związek z bardziej zaawansowaną degeneracją siatkówki [62]. Mauschitz i wsp. opisali potencjalny komponent dziedziczny SDD u krewnych pierwszego stopnia. [63]. Ponadto w kilku badaniach wykazano, że RPD wiąże się z wyższymi wartościami genetycznych wskaźników ryzyka oraz z istotnym w skali całego genomu związkiem w obrębie locus ARMS2-HTRA1 [64,65].

3.2.2. Nabyta zmiana żółtkowata (AVL)

Nabyta zmiana żółtkowata (AVL) w kolorowej fotografii dna oka (CFP) uwidacznia się jako okrągły, żółty zół podsiatkówkowy, a w badaniu OCT zazwyczaj przyjmuje postać kopulastego, jednorodnego hiperrefleksyjnego materiału podsiatkówkowego (lub materiału hiperrefleksyjnego/hiperautofluorescencyjnego w obrazowaniu multimodalnym) (Rycina 8). Może jej towarzyszyć niewielka ilość hiporefleksyjnego płynu podsiatkówkowego, potencjalnie związana z niepełnym usuwaniem (fagocytozą) złuszczonych zewnętrznych segmentów fotoreceptorów przez RPE. Naturalny przebieg AVL często charakteryzuje się fazą wzrostu, po której następuje częściowa lub całkowita resorpcja zmiany [50,66]. Badania histologiczne sugerują, że materiał AVL składa się z organelli RPE (3–22% objętości), zewnętrznych segmentów fotoreceptorów (2–10%), kropli lipidowych (0,2–12%) oraz niezidentyfikowanego materiału kłaczkowatego (57–59%) [67,68].



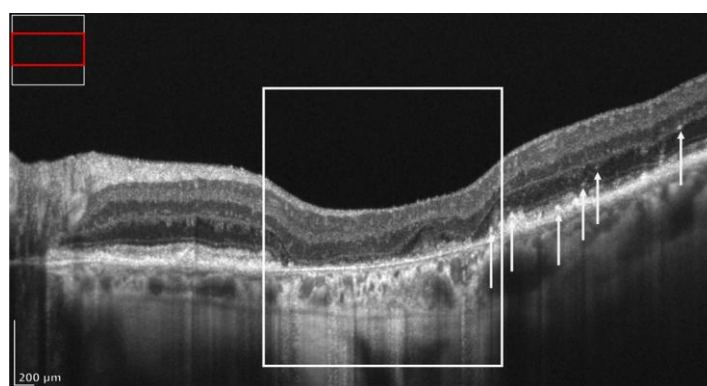
Rycina 8. Skan B wykonany aparatem OCT REVO HR przedstawiający nabytą zmianę żółtkową (AVL).

Chung i wsp. wykazali, że obecność AVL była niezależnie związana z progresją do późnej postaci AMD w okresie 2 lat [27]. Ponadto obecność SDD oraz większa wysokość AVL były związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaniku w lokalizacji zmiany w ciągu 2 lat obserwacji [69].

3.3. Zmiany śródsiatkóvkowe

3.3.1. Hiperrefleksyjne ogniska śródsiatkóvkowe (IHRF)

Ogniska hiperrefleksyjne (HRF) są odrębnymi, okrągłymi zmianami o dobrze zdefiniowanych granicach i wysokiej refleksyjności w OCT, często zbliżonej do refleksyjności RPE (Rycina 9). Mogą być zlokalizowane w sąsiedztwie brzegu lub szczytu druzy i mogą występować w obrębie wewnętrznych warstw neurosensorycznej siatkówki. Uważa się, że HRF, w zależności od głębokości lokalizacji, odpowiadają pozakomórkowym ziarnistościom barwnikowym oraz resztkom zewnętrznych segmentów fotoreceptorów (zewnętrzne HRF) i/lub skupiskom migrujących albo zdegenerowanych komórek RPE oraz mikrogleju (wewnętrzne HRF). Curcio i wsp. wysunęli hipotezę, że w powstawaniu HRF uczestniczą dwie populacje komórkowe: RPE migrujące w kierunku przednim oraz mikroglej migrujący w kierunku tylnym [70]. Kilka fenotypów histologicznych RPE zostało powiązanych z hiperrefleksyjnymi strukturami widocznymi w skanach B-OCT. Jednym z przykładów jest smuga RPE (RPE plume) – konfiguracja HRF o kształcie przecinka, która prawdopodobnie odpowiada skupiskom migrujących komórek RPE w obrębie warstwy włókien Henlego [32,70].



Rycina 9. Skan B-OCT wykonany aparatem REVO HR przedstawiający śródsiatkóvkowe ogniska hiperrefleksyjne (iHRF) (białe strzałki) oraz cRORA (w białym prostokącie).

HRF należą do najczęściej opisywanych predyktorów progresji do zaawansowanego AMD, szczególnie do GA [12,22–24,37,44,56,71]. Nassisi i wsp. przeprowadzili ilościową ocenę objętości HRF w oczach z pośrednią postacią AMD w kohorcie z przewagą pacjentów rasy kaukaskiej i wykazali, że większa objętość HRF była związana z rocznym ryzykiem progresji do zaniku, ale nie do MNV [71]. W przeciwieństwie do tego, w populacyjnym badaniu przeprowadzonym przez Kikushima i wsp. w populacji azjatyckiej, HRF

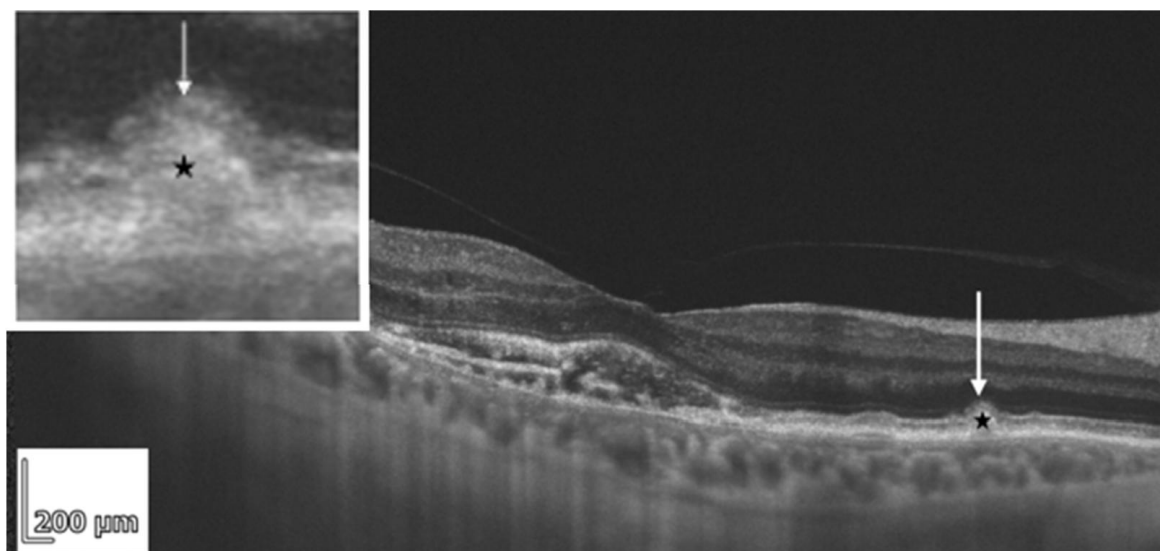
były silnie związane z MNV, ale nie z zanikiem; jednym z możliwych wyjaśnień jest mniejsza częstość występowania zaawansowanej postaci zanikowej AMD w wielu kohortach azjatyckich [72]. Schmidt-Erfurth i wsp. opisali różne wzorce zmian poprzedzających późne AMD, wskazując, że cechy prowadzące do neowaskularyzacji naczyńówkowej były bardziej związane ze zmianami dotyczącymi druz, podczas gdy markery związane z GA wykazywały silniejszy związek z zaburzeniami w obrębie siatkówki neurosenso-rycznej [73]. W badaniu Amish Eye Study analizowanym przez Chung i wsp. obecność IHRF wykazywała graniczną istotność statystyczną; jednak ograniczona różnorodność etniczna badanej populacji może zmniejszać możliwość uogólnienia tych wyników na inne populacje [27].

Poza samą obecnością IHRF, na ryzyko progresji do późnej AMD wydają się wpływać również ich rozległość, rozmieszczenie oraz dynamika zmian w czasie. IHRF najczęściej występują w zewnętrznych warstwach siatkówki i właśnie one mogą wiązać się z największym ryzykiem progresji [74]. Waldstein i wsp. wykazali, że oczy z nieuchronnym rozwojem GA nie wykazywały obecności druz ani HRF w centrum dołka; zmiany częściej obserwowano w odległości 0,5 mm od centrum (tj. w pobliżu brzegu dołka). Z kolei w oczach, w których rozwijała się MNV, zmiany częściej znajdowały się bliżej centrum plamki [75].

W kilku badaniach wykazano korelacje pomiędzy zmianami strukturalnymi, takimi jak HRF, a zaburzeniami funkcjonalnymi, obejmującymi wydłużony czas adaptacji do ciemności, miejscowe obniżenie czułości wzrokowej oraz pogorszenie ostrości wzroku [76,77]. Ogniska hiperrefleksyjne (HRS), opisane przez Echolsa i wsp., są podobne do HRF, jednak charakteryzują się mniejszą średnicą, niższą refleksyjnością oraz typową lokalizacją w warstwie włókien Henlego i zewnętrznej warstwie jądrzastej (ONL) w badaniu OCT. Zaproponowano, że zmiany te mogą odpowiadać lipofuscynie przemieszczającej się do wewnątrz w obrębie fotoreceptorów czopkowych [76].

3.3.2. Wysiłek z druz (drusen oozes)

Wysiłek z druz to zjawisko, które zostało opisane w badaniu OCT jako drobne, izorefleksyjne punktowe ogniska zlokalizowane w obrębie zewnętrznej warstwy jądrzastej (ONL) i zewnętrznej warstwy splotowatej (OPL), zazwyczaj współistniejące z ogniskowymi ubytkami RPE. Refleksyjność tych ognisk jest wyższa niż refleksyjność ONL, ale niższa niż hiperrefleksyjnego pasma RPE (Rycina 10). Wysunięto hipotezę, że zmiany te odpowiadają resztkom materiału pochodzącego z miękkich druz, które przemieszczają się przez drobne defekty RPE do przestrzeni podsiatkówkowej bezpośrednio przed zapadnięciem się druz [78].



Rycina 10. Skan B-OCT wykonany aparatem REVO HR przedstawiający wysiłek z druz (biała strzałka) oraz miękką drużę (czarna gwiazdka).

Obecność wysięku z druz została opisana jako silny czynnik ryzyka rozwoju zaniku w ciągu kolejnych 2 lat [78]. Zjawisko to zostało również opisane jako predykcyjny marker progresji do iRORA i cRORA w miarę upływu czasu [79,80].

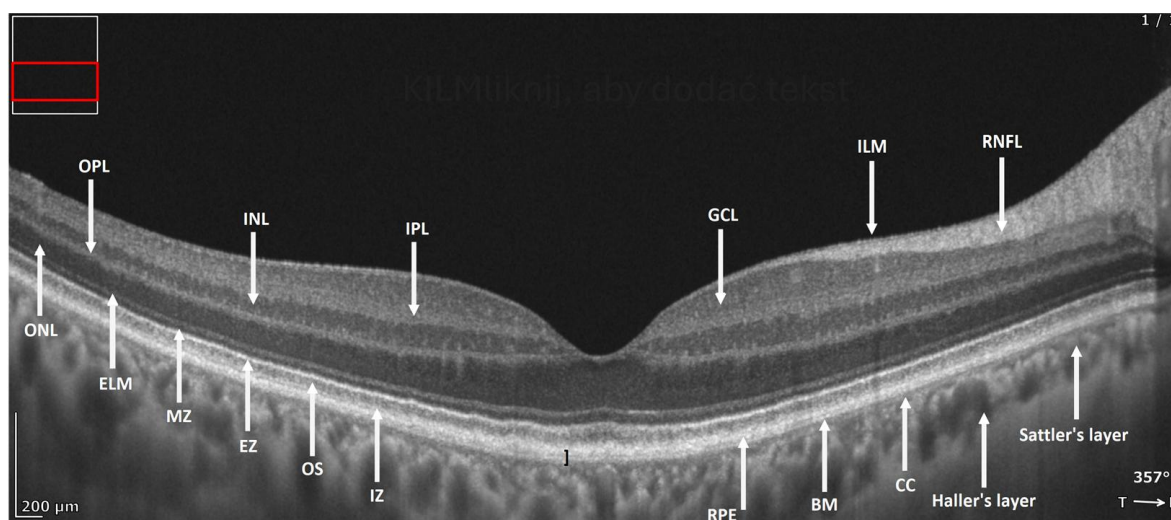
3.4. Nieprawidłowości kompleksu RPE–BL–BrM

Termin kompleks RPE–BL–BrM zaproponowano w celu uwzględnienia obecności dodatkowych warstw oraz potencjalnej przestrzeni pod RPE–BL, która może powstawać w przebiegu AMD. Przestrzeń ta może zawierać materiał druzenoidalny lub neowaskularyzację płamkową typu 1 (MNV1) [81,82]. Badania z wykorzystaniem histologii wysokiej rozdzielczości oraz transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM) pozwoliły zidentyfikować dwa główne typy złogów podstawnych: złóg podstawny blaszkowy (BLamD) oraz złóg podstawny linijny (BLinD). BLamD gromadzi się po wewnętrznej stronie blaszki podstawnej RPE, natomiast BLinD jest zlokalizowany pomiędzy błoną podstawną RPE, a wewnętrzną warstwą kolagenową błony Brucha. Gdy BLamD staje się gruby i ciągły, może utrudniać transport pomiędzy RPE, a leżącą poniżej choriokapilarą (ChC), potencjalnie przyczyniając się do powstawania miękkich druz, BLinD lub obu tych zmian. [9,81].

3.4.1. Złóg podstawny blaszkowy (BLamD) / objaw podwójnej warstwy (DLS)

BLamD jest pogrubiałą macierzą zewnątrzkomórkową zlokalizowaną pomiędzy błoną komórkową RPE, a blaszką podstawną, zastępującą lub obejmującą podstawne wpuklenia komórek RPE. Złogi te składają się głównie z białek błony podstawnej oraz wydłużonych struktur kolagenowych [81].

Chen i wsp. przeprowadzili prospektywne badanie przekrojowe z wykorzystaniem spektralnej optycznej koherentnej tomografii ultrawysokiej rozdzielczości (UHR SD-OCT) w celu uwidocznienia zmian w obrębie kompleksu RPE–BL–BrM [9]. W konwencjonalnym komercyjnie dostępnym OCT kompleks ten zazwyczaj jest widoczny jako pojedyncze pasmo hiperrefleksyjne. W OCT o wyższej rozdzielczości można go rozdzielić na trzy pasma (hiporefleksyjne rozszczepienie pomiędzy dwoma pasmami hiperrefleksyjnymi). Obraz ten jest często obserwowany u młodych zdrowych osób oraz u części pacjentów z wczesną postacią AMD (Rycina 11). Widoczność tego rozszczepienia zmniejsza się wraz z wiekiem. W przebiegu AMD rozszczepienie kompleksu RPE–BL–BrM jest interpretowane jako odpowiadające nagromadzeniu złogu podstawnego blaszkowego (BLamD). W związku z tym pomiar grubości kompleksu RPE–BL–BrM może stanowić pośredni marker obecności BLamD u osób starszych [9]. Chociaż OCT nie pozwala na wiarygodne odróżnienie BLamD od BLinD, BLamD jest zazwyczaj grubszy niż BLinD i dlatego prawdopodobnie w największym stopniu wpływa na pomiar całkowitej grubości kompleksu [81,83].



Rycina 11. Obraz B-scan z urządzenia OCT REVO HR przedstawiający złóg podstawny blaszkowy (BLamD) (czarna klamra) oraz warstwową budowę siatkówki i naczyńówki. ILM – błona graniczna wewnętrzna; RNFL – warstwa włókien nerwowych siatkówki; GCL – warstwa komórek zwojowych; IPL – warstwa spłotowata wewnętrzna; INL – warstwa jądrista wewnętrzna; OPL – warstwa spłotowata zewnętrzna; ONL – warstwa jądrista zewnętrzna; ELM – błona graniczna zewnętrzna; MZ – strefa mioidalna; EZ – strefa elipsoidalna; OS – segment zewnętrzny fotoreceptorów; IZ – strefa interdigitacji; RPE – nabłonek barwnikowy siatkówki; BM – błona Brucha; CC – choriokapilary; warstwa Sattlera; warstwa Hallera.

Objaw podwójnej warstwy (DLS) odnosi się do niewielkiego uniesienia RPE, które można zaobserwować w strukturalnych skanach B-OCT. Cechę tę charakteryzuje obecność hiperrefleksyjnego pasma RPE oddzielonego od leżącego poniżej cienkiego hiperrefleksyjnego pasma odpowiadającego błonie Brucha [81]. Hirabayashi i wsp. sklasyfikowali zmiany typu DLS na dwa typy w zależności od ich grubości. W porównaniu z cienkim DLS, gruby DLS zawiera więcej niż jedną warstwę o niskiej lub pośredniej refleksyjności pomiędzy RPE, a błoną Brucha. Uważa się, że cienki DLS odpowiada obecności BLamD, natomiast gruby DLS może częściej wskazywać na subkliniczną neowaskularyzację płamkową (MNV) [23,84]. Hirabayashi i wsp. wykazali również, że cienki DLS może stanowić biomarker OCT rozwoju cRORA w ciągu 2 lat [23]. Sivaprasad i wsp. podsumowali, że unaczynione (grube) DLS mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem rozwoju zaniku, jednak mogą ulegać progresji do wysiękowej postaci AMD. Natomiast nieunaczynione (cienkie) DLS są związane z progresją do zanikowej postaci AMD [85].

BLamD może stanowić wskaźnik nasilenia AMD. Współwystępowanie BLamD i SDD może wywierać synergistyczny wpływ na zewnętrzne warstwy siatkówki oraz RPE, potencjalnie przyspieszając progresję do zaniku [86].

3.4.2. Złóg podstawny linijny (BLinD)

Miękkie druzy i złogi podstawne linijne (BLinD) stanowią dwie postacie podobnego, bogatego w lipidy materiału zewnątrzkomórkowego, który gromadzi się na błonie Brucha lub w jej obrębie. Miękkie druzy są ogniskowymi, stosunkowo dużymi złogami o łagodnie nachylonych brzegach i kopulastym kształcie w badaniu OCT, natomiast BLinD są cienkie, rozlane i zazwyczaj niewidoczne w badaniu klinicznym, sprawiając wrażenie pogrubienia błony Brucha. Miękkie druzy mogą przechodzić w sąsiadujące złogi BLinD, co przyczynia się do ich „miękkiego” wyglądu w badaniu dna oka [57].

BLinD może stanowić złóg związany z procesem starzenia, a nie zmianę swoistą dla AMD. Jego gromadzenie wiąże się ze zwiększoną hialinizacją błony Brucha oraz mikroskopowymi nieprawidłowościami RPE, co sugeruje związek z zaburzeniami metabolizmu RPE i/lub upośledzeniem transportu przez błonę Brucha [87].

3.5. Nieprawidłowości warstwy fotoreceptorów

Fotoreceptory oraz ich połączenia z sąsiednimi komórkami siatkówki są widoczne na skanach B-OCT jako liczne pasma o naprzemiennej refleksyjności. Obejmują one: warstwę spłotowatą zewnętrzną (OPL; zakończenia synaptyczne), warstwę włókien Henlego (HFL; włókna aksonalne), warstwę jądristą zewnętrzną (ONL; jądra fotoreceptorów), błonę graniczną zewnętrzną (ELM; połączenia z komórkami glejowymi Müllera), strefę elipsoidalną (EZ; elipsoidy segmentów wewnętrznych fotoreceptorów), segmenty zewnętrzne (OS) oraz strefę interdigitacji (IZ; obszar styku segmentów zewnętrznych fotoreceptorów ze szczytowymi wypustkami nabłonka barwnikowego siatkówki [RPE]). Analiza ciągłości i grubości tych pasm umożliwia ocenę integralności fotoreceptorów in vivo oraz dostarcza

istotnych biomarkerów progresji w kierunku zaniku [11,88]. Goerdt i in. zaproponowali zaktualizowane nazewnictwo oparte na wynikach badań histologicznych, zgodnie z którym obszar segmentów zewnętrznych fotoreceptorów (OS) oraz strefy interdigitacji (IZ) można podzielić na dwie składowe: OSIZ-1 i OSIZ-2, które mogą wykazywać odmienną podatność na proces starzenia oraz zmiany chorobowe [88].

3.5.1. Ścieńczenie fotoreceptorów (PR) / warstwy segmentów fotoreceptorów (PSL)

W niektórych badaniach warstwę fotoreceptorów (PR) definiuje się jako obszar pomiędzy wewnętrzną granicą strefy elipsoidalnej (EZ), a wewnętrzną granicą nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), z wyłączeniem warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL) oraz warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL) [89,90]. Stosując tę definicję, Riedl i wsp. wykazali, że ścieńczenie warstwy fotoreceptorów (PR) stanowi najwcześniejszy marker obrazowy zaniku, możliwy do wykrycia około 12 miesięcy przed obniżeniem warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL) [89]. Brandl i wsp. wykazali w analizie przekrojowej, że ścieńczenie warstwy fotoreceptorów oraz warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL) może być obecne już we wczesnym stadium AMD w porównaniu z oczami bez cech AMD [90]. W populacyjnej kohorcie ALIENOR Larsen i wsp. wykazali, że wyższy poligeniczny wskaźnik ryzyka rozwoju AMD (polygenic risk score, PRS) był związany z mniejszą grubością warstwy segmentów fotoreceptorów (PSL) w badaniu wyjściowym oraz z postępującym ścieńczeniem warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL) w obserwacji podłużnej [91].

W innych badaniach ścieńczenie strefy fotoreceptorów definiuje się jako zmniejszenie grubości lub objętości obszaru pomiędzy wewnętrzną częścią warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL), a wewnętrzną granicą kompleksu nabłonka barwnikowego siatkówki i błony Brucha (RPEDC). Stosując takie podejście, Pasricha i wsp. wykazali, że ścieńczenie strefy fotoreceptorów oraz utrata strefy interdigitacji (IZ) należą do najwcześniejszych zmian i mogą być wykrywalne nawet do 4 lat przed wystąpieniem GA [26].

3.5.2. Ścieńczenie warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL)

Warstwa jądrzasta zewnętrzna (ONL) jest hiporefleksyjnym pasmem widocznym w obrazach OCT, odpowiadającym jądom komórek fotoreceptorowych. Obrazowanie OCT o wysokiej rozdzielczości umożliwia uwidocznienie warstwy ONL na poziomie komórkowym i subkomórkowym, przy czym jądra fotoreceptorów są widoczne jako hiporefleksyjne punkty [92]. Istotnym wyzwaniem w analizie warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL) jest odróżnienie warstwy włókien Henlego (HFL) od ONL. Z tego względu wiele algorytmów automatycznej segmentacji analizuje warstwę HFL łącznie z ONL, co może prowadzić do zawyżenia grubości ONL w porównaniu z definicją opartą na badaniach histologicznych [93]. Zmniejszenie grubości warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL) odzwierciedla zwyrodnienie fotoreceptorów i jest obserwowane zarówno w przebiegu fizjologicznego starzenia, jak i na różnych etapach AMD [94,95]. Riedl i wsp. wykazali, że ścieńczenie warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL) było wykrywalne około 18 miesięcy przed obniżeniem warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL) i postępowało, aż do momentu wystąpienia tego zjawiska [89]. Ścieńczenie warstwy jądrzastej zewnętrznej (ONL) wykazuje również związek z funkcją wzrokową. Zmniejszenie grubości ONL jest związane z obniżeniem czułości siatkówki mierzonej za pomocą mikroperymetrii [96].

3.5.3. Obniżenie warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL)

Warstwa spłotowata zewnętrzna (OPL) jest hiperrefleksyjną warstwą siatkówki, zbudowaną z połączeń synaptycznych między fotoreceptorami, a komórkami postsynaptycznymi (dwubiegunowymi i poziomymi) [97]. Aresta i wsp. zastosowali metodę opartą na algorytmach głębokiego uczenia do automatycznego wykrywania obniżenia warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL) w obrazach OCT i wykazali, że cecha ta stanowi wczesny biomarker wysokiego ryzyka progresji do zaniku geograficznego (GA) [98]. Ferrara i wsp. podobnie wykazali, że zarówno obniżenie warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL), jak

i obniżenie się warstwy jądrazastej wewnętrznej (INL) były istotnie związane z progresją do GA [99].

Nieprawidłowości hiperrefleksyjnego pasma zewnętrznej siatkówki (HORB)

Hiperrefleksyjne pasma zewnętrznej siatkówki (HORB) to zbiorcze określenie obejmujące cztery pasma widoczne w obrazach OCT: błonę graniczną zewnętrzną (ELM), strefę elipsoidalną (EZ), strefę interdigitacji (IZ) oraz nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE). Cheung i wsp. wykazali, że długość hiperrefleksyjnych pasm zewnętrznej siatkówki (HORB) może być wiarygodnie oceniana na skanach B-OCT metodą estymacji wielkości. W analizie przekrojowej stwierdzili ponadto, że oszacowania długości HORB były istotnie związane z wiekiem oraz ostrością wzroku (VA), natomiast nie wykazywały istotnego związku z AMD [100]. Niemniej jednak liczne badania wykazały, że przerwanie ciągłości poszczególnych pasm zewnętrznej siatkówki – zwłaszcza strefy elipsoidalnej (EZ), strefy interdigitacji (IZ) oraz błony granicznej zewnętrznej (ELM) – jest związane z progresją do zaawansowanej postaci AMD oraz zaniku siatkówki.

Nieprawidłowości strefy elipsoidalnej (EZ)

Strefa elipsoidalna (EZ) jest hiperrefleksyjnym pasmem widocznym w obrazach OCT, odpowiadającym elipsoidalnej części segmentów wewnętrznych fotoreceptorów. W kompleksowym przeglądzie piśmiennictwa Vidal-Oliver i wsp. opisali ewolucję oceny biomarkerów OCT, w szczególności strefy elipsoidalnej (EZ), od manualnej, subiektywnej oceny do zautomatyzowanych metod opartych na oprogramowaniu [93].

- **Nieprawidłowości grubości lub ciągłości strefy elipsoidalnej (EZ) (przerwanie/osłabienie/nierównowaga/utrata/ściśnięcie).**

Nieciągłość strefy elipsoidalnej (EZ) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji do zaawansowanej postaci AMD, a także do neowaskularnej postaci AMD oraz GA, gdy analizowane są oddzielnie [99,101]. Pasricha i wsp. zaobserwowali zmiany w obrębie strefy elipsoidalnej (EZ) nawet do 3 lat przed wystąpieniem GA [26]. Amarasekera i wsp. uznali zmiany w obrębie strefy elipsoidalnej (EZ) za predyktory konwersji do iRORA oraz cRORA [80]. Inne badania analizujące zależności między druzami, a biomarkerami zaniku wykazały, że nieciągłość strefy elipsoidalnej (EZ) jest związana z większą wysokością druz [28]. Flores i wsp. wykazali, że występowanie iRORA wraz z nieciągłością strefy elipsoidalnej (EZ) było związane z wysokim ryzykiem progresji do cRORA w ciągu 2 lat [101]. Najnowsze badania sugerują również istnienie zależności pomiędzy określonymi metabolitami osocza, a nieciągłością strefy elipsoidalnej (EZ) [102].

Mikroperymetria, stosowana do oceny funkcji siatkówki, wykazała obniżenie różnicowej czułości na światło u pacjentów z wczesnym AMD oraz zaburzeniami ciągłości strefy elipsoidalnej (EZ), mimo prawidłowej ostrości wzroku [103]. Lains i wsp. oceniali zależność pomiędzy adaptacją do ciemności, a zmianami strukturalnymi w OCT u pacjentów z AMD i wykazali, że występowanie zmian w obrębie strefy elipsoidalnej (EZ) oraz podsiatkówkowych złogów druzenoidalnych (SDD) wydaje się być związane z pogorszoną adaptacją do ciemności [104].

Systematyczny przegląd piśmiennictwa i metaanaliza przeprowadzone przez Trinh i wsp. wykazały, że nieprawidłowości w obrębie strefy elipsoidalnej (EZ) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem neowaskularyzacji (w większym stopniu niż z zanikiem geograficznym) [12]. Autorzy zauważyli, że w kilku badaniach opisano „ponowne pojawienie się” ciągłości strefy elipsoidalnej (EZ) po leczeniu neowaskularnego AMD [105,106]. Ilustruje to potencjalną wartość prognostyczną biomarkerów OCT, takich jak nieprawidłowości w obrębie strefy elipsoidalnej (EZ), które mogą wspierać wcześniejsze rozpoczęcie leczenia oraz ocenę odpowiedzi na terapię.

Niedawno amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaakceptowała tempo zmian powierzchni całkowitej utraty strefy elipsoidalnej (EZ) w skanach OCT jako główny punkt końcowy w randomizowanym badaniu klinicznym fazy III oceniającym

podawany podskórnio elamipretyd u pacjentów z niecentralnym GA [107].

Coraz więcej badań wykorzystuje zautomatyzowane metody ilościowej oceny utraty strefy elipsoidalnej (EZ). W badaniu LEAD wykazano, że analiza utraty EZ charakteryzowała się najwyższą skutecznością w wykrywaniu zmian podłużnych podczas oceny wpływu podprogowego lasera nanosekundowego u pacjentów z wczesnym AMD (iAMD) [108]. Podobnie, Schmidt-Erfurth i wsp. wykazali, że zastosowanie pegcetakoplanu powoduje większe ograniczenie utraty strefy elipsoidalnej (EZ) niż utraty nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE) u pacjentów z GA [109].

- **Nieprawidłowości refleksyjności strefy elipsoidalnej (EZR).**

Uważa się, że refleksyjność strefy elipsoidalnej (EZR) jest związana z wysoką gęstością mitochondriów w elipsoidalnej części segmentów wewnętrznych fotoreceptorów, a tym samym z aktywnością metaboliczną fotoreceptorów. [110]. W przeciwieństwie do grubości strefy elipsoidalnej (EZ), refleksyjność strefy elipsoidalnej (EZR) nie jest zazwyczaj dostępna w standardowych komercyjnych platformach OCT i na ogół wymaga niestandardowego przetwarzania obrazu [93]. Thiele i wsp. wprowadzili pojęcie względnej refleksyjności strefy elipsoidalnej (rEZR, relative EZ reflectivity), definiowanej jako stosunek refleksyjności strefy elipsoidalnej (EZ) do refleksyjności błony granicznej zewnętrznej (ELM) [111]. Inne podejście, określane jako znormalizowana refleksyjność strefy elipsoidalnej (normalized EZR), wykorzystuje rekonstrukcje en face z segmentacją na poziomie strefy elipsoidalnej (EZ) do ilościowej oceny refleksyjności EZ [112].

Toprak i wsp. oceniali refleksyjność pasm zewnętrznej siatkówki za pomocą analizy obrazów OCT i wykazali, że bezwzględna refleksyjność strefy elipsoidalnej (EZ) była istotnie niższa u pacjentów z wczesnym suchym AMD w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [113]. Gin i wsp. wykazali, że uogólnione zmniejszenie intensywności sygnału strefy elipsoidalnej (EZ) było istotnie związane z fenotypem pośredniego AMD charakteryzującym się hiperpigmentacją plamki współistniejącą z obecnością dużych druz [114]. Badania wykorzystujące zautomatyzowane metody analizy również wykazały zależność pomiędzy obniżoną względną refleksyjnością strefy elipsoidalnej (rEZR), a nasileniem AMD, a także związek z obecnością RPD u osób z pośrednim AMD [115,116]. Badania wykorzystujące zautomatyzowane metody analizy również wykazały zależność pomiędzy obniżoną względną refleksyjnością strefy elipsoidalnej (rEZR) a nasileniem AMD, a także związek z obecnością RPD u osób z pośrednim AMD [117].

Nieprawidłowości strefy interdigitacji (IZ)

Strefa interdigitacji (IZ) jest hiperrefleksyjnym pasmem widocznym w obrazach OCT, zlokalizowanym pomiędzy strefą elipsoidalną (EZ), a RPE. Anatomicznie odzwierciedla ona obszar kontaktu pomiędzy dystalnymi zakończeniami segmentów zewnętrznych fotoreceptorów, a szczytowymi wypustkami RPE. Wykorzystując OCT o ultrawysokiej rozdzielczości, Goerdt i wsp. zaproponowali podział tradycyjnie traktowanego jako pojedyncze pasmo pasma IZ na dwie podstruktury: OSIZ-1 i OSIZ-2. OSIZ-1 stanowi stosunkowo hiporefleksyjne pasmo odpowiadające części segmentów zewnętrznych fotoreceptorów, która nie jest otoczona przez szczytowe wypustki RPE. Natomiast OSIZ-2 odpowiada bardziej hiperrefleksyjnemu pasmu, reprezentującemu zakończenia segmentów zewnętrznych fotoreceptorów pozostające w kontakcie oraz ulegające interdigitacji ze szczytowymi wypustkami RPE. Podstruktury te mogą wykazywać różną podatność na procesy starzenia oraz choroby [88]. Ciągłość strefy interdigitacji (IZ) jest coraz częściej uznawana za potencjalny wczesny biomarker zwyrodnienia na poziomie interfejsu fotoreceptor–RPE. Jednak dalszy rozwój technik obrazowania o wysokiej rozdzielczości jest niezbędny, aby umożliwić wiarygodne i powtarzalne uwidacznianie oraz ocenę IZ w rutynowych badaniach klinicznych [93,118].

Utrata strefy interdigitacji (IZ) może być wykrywalna bardzo wcześnie w oczach, w których w późniejszym czasie rozwija się zanik geograficzny. Pasricha i wsp. wykazali obecność utraty IZ nawet do 4 lat przed wystąpieniem GA [26]. W systematycznym

przeglądzie i metaanalizie Trinh i wsp. wykazali, że zaburzenia strefy interdigitacji (IZ) należą do biomarkerów OCT najsilniej powiązanych ze zwiększonym ryzykiem progresji do późnej postaci AMD [12].

Nieprawidłowość błony granicznej zewnętrznej (ELM)

Błona graniczna zewnętrzna (ELM) jest najcieńszym i najslabiej refleksyjnym spośród hiperrefleksyjnych pasm zewnętrznej siatkówki (HORB) widocznych w badaniu OCT i anatomicznie odpowiada kompleksom połączeń między komórkami gólowymi Müllera, a fotoreceptorami [97]. Amarasekera i wsp. uznali zmiany w ELM za predyktory konwersji do iRORA oraz cRORA [80]. W systematycznym przeglądzie i metaanalizie Trinh i wsp. wykazali, że zaburzenia strefy interdigitacji (ELM) należą do biomarkerów OCT najsilniej powiązanych ze zwiększonym ryzykiem progresji do późnej postaci AMD [12]. W badaniu LEAD ścieńczenie błony granicznej zewnętrznej (ELM) korelowało ze zmniejszoną czułością wzrokową [108].

3.5.4. Nieprawidłowości segmentu fotoreceptorów

Poza zmianami dotyczącymi strefy elipsoidalnej (EZ), strefy interdigitacji (IZ) oraz błony granicznej zewnętrznej (ELM), w badaniu OCT można wykrywać również nieprawidłowości dotyczące samych segmentów fotoreceptorów, zwłaszcza segmentów zewnętrznych (OS). Objawiają się one jako osłabienie sygnału, fragmentacja lub utrata cienkich pasm położonych pomiędzy EZ, RPE, a także zmniejszenie grubości obszaru odpowiadającego segmentom fotoreceptorów. W pośrednim AMD zmiany te mogą odzwierciedlać wczesne zaburzenia funkcji na poziomie interfejsu fotoreceptor-RPE oraz upośledzenie odnowy i usuwania zużytych segmentów zewnętrznych fotoreceptorów. W ramach metod obrazowania o wysokiej rozdzielczości zmiany na poziomie segmentów mogą być również interpretowane w kontekście regionu OS/IZ (np. subkomponentów OSIZ), co może pomóc w określeniu miejsca, w którym rozpoczyna się zaburzenie w obrębie kompleksu segmentów zewnętrznych [88]. Nieprawidłowości segmentów fotoreceptorów mogą wyprzedzać jawny zanik siatkówki i często są pośrednio uwidaczniane poprzez powiązane biomarkery, takie jak ścieńczenie warstwy fotoreceptorów/segmentów fotoreceptorów (PR/PSL) oraz utrata strefy interdigitacji (IZ). Ilościowo, zaburzenia segmentów fotoreceptorów mogą być oceniane poprzez pomiar grubości lub objętości regionu odpowiadającego segmentom fotoreceptorów (w zależności od zastosowanej definicji segmentacji), a także poprzez analizę ciągłości lub parametrów opartych na intensywności sygnału zewnętrznych pasm siatkówki [93]. Coraz szersze zastosowanie zautomatyzowanych metod segmentacji oraz algorytmów opartych na głębokim uczeniu umożliwia bardziej powtarzalne śledzenie subtelnych zmian w obrębie segmentów fotoreceptorów w obserwacji podłużnej, co może wspierać wcześniejszą identyfikację oczu o wysokim ryzyku rozwoju choroby oraz dostarczać czułych strukturalnych punktów końcowych w badaniach interwencyjnych.

3.6. Wczesny zanik geograficzny (nGA)

Początkowy zanik geograficzny (nascent geographic atrophy - nGA) został opisany jako zespół wczesnych zmian w obrazach OCT, które mogą poprzedzać rozwój GA. Do kluczowych cech należą zapadnięcie się warstwy siatkowej zewnętrznej (OPL) i warstwy jądrowej wewnętrznej (INL) oraz/lub obecność hiporefleksyjnego pasma o kształcie klina w obrębie warstwy włókien Henle (HFL). Liczne badania wykazały, że nGA jest predyktorem późniejszego rozwoju GA, a spośród cech charakterystycznych dla nGA obniżenie się warstwy siatkowej zewnętrznej (OPL) wydaje się wiązać z najwyższym ryzykiem progresji [99,119]. W ramach klasyfikacji CAM wprowadzono definicje pełnego i niepełnego zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zewnętrznych warstw siatkówki (cRORA/iRORA), aby opisać zanik na podstawie zmian w obrębie zewnętrznych warstw siatkówki ocenianych w OCT [10,11]. Definicja iRORA została rozszerzona o kryteria związane z nGA [11]. Co istotne, cechy nGA nie są wymagane do rozpoznania

iRORA, a nGA może występować bez spełnienia kryteriów iRORA; jednak niektóre zmiany mogą jednocześnie spełniać kryteria zarówno iRORA, jak i nGA. Wu i wsp. wykazali, że nGA było silniej związane z późniejszym rozwojem GA niż iRORA lub obecność rozległej hipertransmisji sygnału naczyńiówki (LHyperT) $\geq 250 \mu\text{m}$ [120,121].

3.7. Niepełny zanik RPE i zewnętrznych warstw siatkówki (iRORA)

Niepełny zanik nabłonka barwnikowego siatkówki i zewnętrznej siatkówki (iRORA) definiuje się na podstawie cech OCT, które wykazują kluczowe podobieństwa do pełnego zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki i zewnętrznej siatkówki (cRORA), ale nie spełniają progów wymiarowych wymaganych dla rozpoznania cRORA (tj. odpowiednie zmiany mają rozmiar $<250 \mu\text{m}$) [11]. iRORA charakteryzuje się hipertransmisją sygnału naczyńiówkowego związaną ze ścięciem lub zaburzeniem ciągłości RPE, wraz z obecnością cech zwyrodnienia leżących nad nim fotoreceptorów. Objawy degeneracji fotoreceptorów mogą obejmować zaburzenie ciągłości strefy elipsoidalnej (EZ) i/lub błony granicznej zewnętrznej (ELM), ścięcie warstwy jądrazstej zewnętrznej (ONL), obniżenie się warstwy jądrazstej wewnętrznej (INL) i warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL), a także obecność hiporefleksyjnego pasma o kształcie klina w obrębie warstwy włókien Henlego (HFL) [11]. Grupa CAM zaleciła stosowanie rekonstrukcji en face warstw OCT zlokalizowanych pod RPE jako metody przesiewowej do wykrywania hipertransmisji sygnału naczyńiówkowego sugerującej iRORA, a następnie potwierdzenie tych zmian na odpowiadających im skanach B [11]. Liczne badania wykazały, że iRORA jest biomarkerem OCT związanym z progresją do zaawansowanych zanikowych stadiów AMD [101,120,122]. Ryzyko progresji może być dodatkowo zwiększone, gdy iRORA współwystępuje z innymi cechami ocenianymi w OCT, takimi jak śródsiatkówkowe ogniska hiperrefleksyjne (IHRF), pozadołkowa lokalizacja zmian, „wysiek z druz” (drusen oozes), deficyty przepływu w warstwie wewnętrznej naczyńiówki (IC FD) oraz obniżona czułość siatkówki oceniana w mikroperymetrii (MPRS) [79,121,123]. Ameln i wsp., wykorzystując mikroperymetrię opartą na skaningowej oftalmoskopii świetlnej z optyką adaptacyjną (AOSLO), wykazali, że zmiany typu iRORA są związane z wyraźnym upośledzeniem czułości siatkówki [124]. Częstość występowania zmian typu iRORA u osób z pośrednim AMD wykazywała zróżnicowanie pomiędzy poszczególnymi kohortami [36,120]. W analizie przeprowadzonej przez Nittala i wsp. wykorzystano częstość progresji z iRORA do cRORA do oceny wpływu doszkliskowego pegcetakoplanu w analizie post hoc randomizowanego badania klinicznego FILLY. Wyniki sugerowały potencjalną rolę terapii pegcetakoplanem na wcześniejszych etapach przebiegu AMD, przed rozwojem GA [125].

3.8. Ubytki związane ze zwiększoną transmisją sygnału do naczyńiówki (Hypertransmission Defects - hyperTD).

Defekty hipertransmisji naczyńiówkowej (hyperTD) są cechami obserwowanymi w OCT, które odzwierciedlają zwiększoną transmisję sygnału do naczyńiówki wskutek ścięć lub zaniku RPE oraz przylegających struktur zewnętrznej siatkówki. Są one najczęściej oceniane za pomocą rekonstrukcji OCT en face, zazwyczaj w warstwie pod RPE, co ułatwia wyznaczenie granic oraz pomiar powierzchni zmian. Utrzymujące się defekty hipertransmisji naczyńiówkowej o największym wymiarze liniowym (GLD) $>250 \mu\text{m}$ w obrazowaniu OCT en face uznawano za czynnik ryzyka progresji do GA [126,127]. Liu i wsp. opisali schemat analizy utrzymujących się defektów hipertransmisji naczyńiówkowej jako potencjalnego punktu końcowego badań klinicznych dla terapii ukierunkowanych na spowolnienie progresji od pośredniego AMD do późnego AMD [128].

3.9. Nieprawidłowości naczyńiówki

Naczyńiówka i choriokapilary odgrywają kluczową rolę w zapewnianiu wsparcia metabolicznego dla zewnętrznych warstw siatkówki oraz nabłonka barwnikowego siatkówki. W suchym AMD coraz częściej bada się zaburzenia strukturalne i perfuzyjne naczyńiówki jako potencjalne biomarkery progresji choroby. Strukturalne badania OCT

umożliwiają ocenę takich parametrów jak grubość naczyniówki, natomiast angiografia OCT (OCT-A) pozwala na nieinwazyjną ocenę perfuzji naczyń włosowatych (np. poprzez ilościowe oznaczanie deficytów przepływu), które mogą poprzedzać lub towarzyszyć rozwojowi zaniku zewnętrznych warstw siatkówki.

Liczne badania wskazały na związek pomiędzy zmniejszoną perfuzją warstwy naczyń włosowatych, a ryzykiem progresji w pośrednim AMD. Deficyty przepływu w naczyniówce włosowatej oceniane za pomocą angiografii OCT (OCT-A) zostały opisane jako czynniki ryzyka progresji w oczach z AMD [22]. Corradetti i wsp. wykazali ponadto, że deficyty przepływu w wewnętrznej części naczyniówki, wraz ze zmniejszoną czułością mikroperymetryczną (skotopową), przewidywały progresję do nGA [123]. Wśród innych parametrów ocenianych w angiografii OCT (OCT-A) szczególnie czułe na stadium choroby i jej progresję wydają się być parametry naczyniowe, takie jak procentowa powierzchnia naczyń, całkowita długość naczyń oraz gęstość ubytków w obrębie głębokiego spłotu naczyń włosowatych (DCP) i choriokapilar (CC). Czyni to z nich potencjalne biomarkery przydatne do stratyfikacji ryzyka oraz monitorowania przebiegu choroby. W przeciwieństwie do tego, zmiany pojawiające się we wczesnych etapach w obrębie powierzchownego spłotu naczyń włosowatych (SCP) pozostają stosunkowo stabilne, co sugeruje ograniczoną przydatność tego parametru w ocenie progresji [129]. Wyniki te wspierają koncepcję, że upośledzenie perfuzji naczyniówki może przyczyniać się do kaskady procesów prowadzących do degeneracji i zaniku zewnętrznych warstw siatkówki lub stanowić jej wczesny marker.

Interpretacja biomarkerów naczyniówkowych wymaga uwzględnienia jakości obrazowania oraz potencjalnych czynników zakłócających. Zarówno grubość naczyniówki, jak i parametry przepływu uzyskiwane w OCT-A mogą być zależne od błędów segmentacji, osłabienia sygnału spowodowanego obecnością druz lub zmian w obrębie RPE, a także od sposobu przetwarzania danych zależnego od zastosowanego urządzenia i algorytmu [130,131]. W związku z tym biomarkery naczyniówkowe mogą być najbardziej użyteczne, gdy są interpretowane łącznie z uznanymi strukturalnymi biomarkerami OCT (np. iRORA, nGA oraz utrzymującymi się defektami hipertransmisji) oraz gdy są oceniane z wykorzystaniem standaryzowanych protokołów akwizycji i analizy obrazów.

4. Omówienie

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) pozostaje istotnym problemem zdrowia publicznego i może prowadzić do nieodwracalnej utraty widzenia, znacząco wpływając na jakość życia [132]. Często długi okres dzieli wczesne stadia choroby – zazwyczaj bezobjawowe – od późnych powikłań prowadzących do znacznego upośledzenia funkcji wzrokowych. Dlatego identyfikacja czynników predykcyjnych na etapach pośrednich ma istotne znaczenie dla stratyfikacji ryzyka i może wspierać indywidualizację postępowania klinicznego (np. ustalanie częstości wizyt kontrolnych) oraz dobór pacjentów do udziału w badaniach interwencyjnych [125,133]. Ze względu na to, że jednym z głównych wyzwań w opiece nad pacjentami z AMD pozostaje określenie indywidualnego ryzyka progresji do zaawansowanej choroby, przeanalizowaliśmy aktualne piśmiennictwo dotyczące biomarkerów obrazowania OCT związanych z progresją AMD. W niniejszym przeglądzie skoncentrowaliśmy się na predyktorach opartych na OCT, ponieważ metoda ta jest nieinwazyjna, przyjazna dla pacjenta, powszechnie dostępna oraz umożliwia uzyskanie obrazów przekrojowych o wysokiej rozdzielczości oraz ilościową trójwymiarową ocenę struktur siatkówki w warunkach *in vivo* [7,9,88,92]. OCT umożliwia wykrywanie wczesnych zmian zanikowych, zanim staną się one klinicznie widoczne lub zostaną sklasyfikowane jako zanik w fotografii dna oka (CFP) lub autofluorescencji dna oka (FAF). Ponadto obrazowanie OCT *en face* ułatwia dokładniejsze wyznaczanie granic zmian oraz dostarcza uzupełniających informacji przy ocenie biomarkerów [10,48,55,126,127]. OCT odgrywa również coraz większą rolę w definiowaniu wiarygodnych strukturalnych punktów końcowych, które mogą zwiększać efektywność badań interwencyjnych. Przykładowo, w analizach *post hoc* oceniano przejście z iRORA do cRORA

jako punkt końcowy w badaniach klinicznych [125,134]. Integralność strefy elipsoidalnej (EZ) była również wykorzystywana jako pierwszorzędowy strukturalny punkt końcowy w projektach badań klinicznych zaakceptowanych przez FDA, w tym w randomizowanym badaniu fazy III dotyczącym podskórnego stosowania elamipretytu u pacjentów z niecentralnym GA [107,135]. Ponadto utrzymujące się defekty hipertransmisji naczyniówkowej zostały zaproponowane jako potencjalne punkty końcowe w pośrednim AMD [128]. Cechy OCT mogą być także łączone w praktyczne systemy oceny umożliwiające stratyfikację ryzyka progresji w warunkach klinicznych. Lei i wsp. zaproponowali system punktowy oparty na OCT, w którym za każdą z czterech cech obecnych w każdym oku przyznaje się jeden punkt (siateczkowate pseudodruzy, zewnętrzne ogniska hiperrefleksyjne w siatkówce, hiporefleksyjne jądra druz oraz duża objętość druz w centrum $>0,03 \text{ mm}^3$), co daje maksymalny wynik 8 punktów. Oczy zakwalifikowane do kategorii najwyższego ryzyka (wyniki 7–8 punktów) charakteryzowały się około trzykrotnie większym ryzykiem progresji do późnego AMD w porównaniu z oczami uzyskującymi wyniki 5–6 punktów [136]. Przyszłe modele oceny ryzyka mogą jeszcze bardziej zwiększyć dokładność prognozowania poprzez połączenie biomarkerów OCT z danymi genetycznymi, demograficznymi i funkcjonalnymi [137]. Ocena biomarkerów opartych na OCT umożliwia analizę zarówno cech jakościowych (obecność/brak zmiany), jak i ilościowych (np. wielkość zmiany, grubość warstwy lub refleksyjność).

Co istotne, współwystępowanie wielu biomarkerów lub określone wzorce zmian w siatkówce mogą wiązać się z wyższym ryzykiem progresji. Kluczowym przykładem jest klasyfikacja CAM dotycząca oceny zaniku na podstawie OCT (iORA, cORA, iRORA i cRORA), która opiera się na kombinacjach zmian w obrębie zewnętrznych warstw siatkówki [10,11]. Wśród tych kategorii iRORA stanowi obecnie najlepiej udokumentowany i najczęściej raportowany w literaturze biomarker prognostyczny związany z progresją do zaniku [101,120,122]. Analiza obrazów OCT coraz częściej opiera się na zastosowaniu algorytmów automatycznych i półautomatycznych. Dynamiczny rozwój metod sztucznej inteligencji (AI), w tym uczenia maszynowego i głębokiego uczenia, przyczynia się do tworzenia modeli zdolnych do automatycznej identyfikacji i ilościowej oceny biomarkerów oraz przewidywania ryzyka progresji choroby [138,139]. Przykłady obejmują automatyczne wykrywanie i/lub ilościową ocenę RPD, iRORA, cRORA, parametrów dotyczących druz, utraty ciągłości strefy elipsoidalnej (EZ) oraz obniżenia się warstwy siatkowej zewnętrznej (OPL) [98,140–143]. Uczenie maszynowe było również wykorzystywane do oceny indywidualnego ryzyka przejścia z pośredniego do późnego AMD poprzez łączenie biomarkerów OCT (np. HRF, RPD, druz oraz grubości zewnętrznych warstw siatkówki) z danymi genetycznymi i demograficznymi [73].

Chociaż wiele biomarkerów OCT znajduje potwierdzenie w licznych badaniach, inne potencjalne predyktory progresji AMD pozostają słabiej zdefiniowane. W szczególności wyniki dotyczące zmian grubości wewnętrznych warstw siatkówki były niejednoznaczne w poszczególnych badaniach. Najczęściej opisywaną zmianą w obrębie wewnętrznych warstw siatkówki u pacjentów z wczesnym i/lub pośrednim AMD jest ścieńczenie warstwy komórek zwojowych (GCL) oraz wewnętrznej warstwy siatkowej wewnętrznej (IPL) [144–146]. Niemniej jednak istnieją badania, które nie potwierdziły występowania tych zmian u pacjentów z wczesnym lub pośrednim AMD [90]. Niektóre z nich sugerują, że ubytek warstwy komórek zwojowych (GCL) jest wyraźniej zaznaczony w oczach z zaawansowanym GA niż w początkowych etapach AMD [147,148]. Muftuoglu i wsp. wykazali, że wewnętrzne warstwy siatkówki w obrębie dołka środkowego i okolicy okołodołkowej pozostają stosunkowo zachowane u chorych z łagodnym i pośrednim suchym AMD, natomiast wraz z progresją do zmian zanikowych dochodziło do ścieńczenia warstwy siatkowej wewnętrznej (IPL). Autorzy wysunęli hipotezę, że obserwowane zmiany mogą wynikać z degeneracji transsynaptycznej dendrytów komórek zwojowych, będącej następstwem utraty fotoreceptorów [149]. Wyniki dotyczące grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) także były niejednoznaczne. W części badań wykazano obecność ścieńczenia RNFL we wczesnych lub pośrednich stadiach AMD [144,145]. Natomiast inne

analizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w grubości RNFL pomiędzy oczami z GA, oczami drugimi u pacjentów z pośrednim AMD oraz oczami bez cech AMD [90,147]. Niemniej jednak w niektórych badaniach obserwowano zwiększenie objętości warstwy włókien nerwowych siatkówki w plamce w oczach z GA. Zjawisko to może wynikać z pozornej ekspansji RNFL do obszarów, w których doszło do utraty komórek zwojowych [146,148]. Kaufman i wsp. odnotowali zaś zmniejszenie grubości warstwy jądrazastej wewnętrznej (INL) oraz warstwy spłotowatej zewnętrznej (OPL) w atroficznym AMD [146]. Obserwacja ta nie została jednak jednoznacznie potwierdzona w dotychczasowych badaniach [147,150]. Ze względu na brak spójnych dowodów dotyczących zmian w wewnętrznych warstwach siatkówki w AMD konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia ich dynamiki czasowej, mechanizmów oraz znaczenia klinicznego.

5. Wnioski

Optyczna koherentna tomografia (OCT) stanowi obecnie jedno z kluczowych narzędzi diagnostycznych i monitorujących przebieg zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). Metoda ta umożliwia wykrywanie szerokiego spektrum biomarkerów obrazowych oraz ich ocenę zarówno w sposób jakościowy (określenie obecności lub braku określonych zmian), jak i ilościowy (obejmujący m.in. pomiar grubości warstw siatkówki, rozmiaru zmian oraz parametrów refleksyjności). Szczegółowa charakterystyka zmian strukturalnych w poszczególnych etapach AMD przyczynia się do lepszego poznania mechanizmów patofizjologii choroby oraz ułatwia opracowywanie nowych strategii terapeutycznych i strukturalnych punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach klinicznych. Ponieważ suche AMD może charakteryzować się wieloletnią, często skąpoobjawową fazą poprzedzającą wystąpienie zaawansowanych powikłań, wczesna identyfikacja zmian strukturalnych wskazujących na wysokie ryzyko progresji ma zasadnicze znaczenie dla optymalnej stratyfikacji ryzyka i odpowiedniego planowania kontroli klinicznych. Coraz liczniejsze dowody pokazujące, że ścięczenie fotoreceptorów (PR), warstwy jądrazastej zewnętrznej (ONL) oraz zaburzenia integralności strefy interdigtacji (IZ) mogą pojawiać się już we wczesnych etapach AMD, wskazują na potencjalne zastosowanie tych zmian jako strukturalnych punktów końcowych oraz biomarkerów umożliwiających selekcję pacjentów do badań interwencyjnych. Ponadto rozwój metod sztucznej inteligencji (AI) służących automatycznej identyfikacji i kwantyfikacji biomarkerów OCT może w przyszłości poprawić powtarzalność monitorowania choroby oraz umożliwić bardziej zindywidualizowaną ocenę ryzyka progresji.

6. Kierunki przyszłych badań

Wśród stale rosnącej liczby biomarkerów istotne jest wyodrębnienie tych, które mają największe znaczenie w ocenie ryzyka progresji AMD. Przyszłe badania powinny koncentrować się na zmianach pojawiających się na najwcześniejszych etapach choroby. Ścięczenie fotoreceptorów (PR) i warstwy jądrazastej zewnętrznej (ONL), a także zaburzenia strefy interdigtacji (IZ) mogą należeć do najwcześniejszych markerów strukturalnych AMD. Jednocześnie niektóre badania wskazują na obecność zmian w obrębie wewnętrznych warstw siatkówki, jednak ich wyniki pozostają niejednoznaczne, co uzasadnia potrzebę dalszych badań. W niniejszym przeglądzie nie zidentyfikowano badań oceniających potencjalny związek pomiędzy iORA i cORA – terminami zdefiniowanymi przez grupę CAM – a ryzykiem progresji AMD. Zagadnienie to może jednak zasługiwać na dalszą analizę, ponieważ obie te definicje nie obejmują jeszcze zaniku RPE i charakteryzują się obecnością zaniku, ścięczenia lub jedynie zaburzenia integralności warstwy EZ, która w niektórych badaniach była uznawana za potencjalnie odwracalną po zastosowaniu terapii. Chociaż parametry oparte na OCT są najczęściej opisywanymi biomarkerami w literaturze, nadal brakuje standaryzowanych protokołów pomiaru wielu z tych wskaźników. Brak jednolitych definicji zmian wykrywanych w OCT przyczynia się do różnic w sposobie pomiaru i analizie poszczególnych cech obrazowych. Z tego względu niezbędne jest ustanowienie precyzyjnych kryteriów diagnostycznych oraz standaryzacja protokołów

badania, aby zapewnić spójną interpretację danych oraz umożliwić wdrożenie biomarkerów OCT do praktyki klinicznej i przyszłych badań klinicznych. Dalsze poszukiwanie nowych biomarkerów OCT oraz ocena przydatności już zidentyfikowanych wskaźników są szczególnie ważne w kontekście szybkiego rozwoju obrazowania OCT. Coraz wyższa rozdzielczość urządzeń OCT, postęp w zakresie telemedycyny oraz pojawienie się domowych systemów OCT do samodzielnego monitorowania obrazowego stanowią obiecujące kierunki dalszego rozwoju. Szybko rozwijająca się dziedzina sztucznej inteligencji (AI) stwarza nowe możliwości w zakresie monitorowania, diagnostyki oraz oceny ryzyka progresji AMD. Umożliwia ona automatyczną segmentację struktur morfologicznych, identyfikację potencjalnych wzorców patofizjologicznych wynikających z zależności pomiędzy poszczególnymi biomarkerami oraz stratyfikację pacjentów zgodnie z indywidualnym ryzykiem progresji choroby. W literaturze opisano próby przewidywania indywidualnego ryzyka progresji choroby z wykorzystaniem najnowocześniejszych metod sztucznej inteligencji (AI). Podejścia te stwarzają coraz większe możliwości skutecznych badań przesiewowych oraz leczenia na możliwie najwcześniejszym etapie choroby.

Wkład autorów: Koncepcja, A.P.-L.; analiza formalna, A.W.; przygotowanie pierwszej wersji, A.P.-L.; przegląd i redakcja pierwszej wersji, A.P.-L. i A.W.; wizualizacja, M.K.; nadzór naukowy, E.W. i B.W.; administracja projektem, A.W. Wszyscy autorzy zapoznali się z ostateczną wersją pracy i zaakceptowali ją do publikacji.

Finansowanie: Niniejsze badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych.

Oświadczenie Komisji ds. etyki badań naukowych: Nie ma zastosowania.

Formularz świadomej zgody: Nie ma zastosowania.

Dostępność danych: W niniejszym badaniu nie tworzone ani nie analizowano nowych zbiorów danych. Z uwagi na charakter pracy udostępnianie danych nie ma zastosowania.

Konflikt interesów: Autorzy oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów.

Skróty

W pracy zastosowano następujące skróty:

AMD	Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
GA	Zanik geograficzny
OCT	Optyczna koherentna tomografia
iRORA	Niepełny zanik nabłonka barwnikowego siatkówki i zewnętrznych warstw siatkówki
cRORA	Całkowity zanik nabłonka barwnikowego siatkówki i zewnętrznych warstw siatkówki
RPE	Nabłonek barwnikowy siatkówki
CFP	Kolorowa fotografia dna oka
FAF	Autofluorescencja dna oka
NIR	Obrazowanie w bliskiej podczerwieni
FA	Angiografia fluoresceinowa
ICG-A	Angiografia indocyjaninowa
OCT-A	Angiografia OCT
iAMD	Pośrednie zwyrodnienie plamki związane z wiekiem
CAM	Grupa ekspertów, która opracowała definicje zaniku siatkówki dla OCT
ONL	Warstwa jądrzasta zewnętrzna
ELM	Błona graniczna zewnętrzna
EZ	Strefa elipsoidalna
IZ	Strefa interdigitacji

INL	Warstwa jądrazta wewnętrzna
OPL	Warstwa spłotowata zewnętrzna
HFL	Warstwa włókien Henlego
cORA	Całkowity zanik zewnętrznych warstw siatkówki
cORA	Niepełny zanik zewnętrznych warstw siatkówki
HR	Wysoka rozdzielczość
MNV	Neowaskularyzacja płamkowa
AI	Sztuczna inteligencja
BM/BrM	Błona Brucha
RPD	Siateczkowate pseudodruzy
SDD	Podsiatkówkowy złóg druzenoidalny
dPED	Druzenoidalne odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki
PED	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki
RPE-BL-BrM	Kompleks nabłonka barwnikowego siatkówki, blaszki podstawnej i błony Brucha
RPEDC	Kompleks nabłonka barwnikowego siatkówki i druz
SD-OCT	Spektralna optyczna koherentna tomografia
RAT	Nieprawidłowe ścięćcie kompleksu nabłonka barwnikowego siatkówki i druz
ODS	Podstruktury druz o wysokiej refleksyjności w optycznej koherentnej tomografii
HIRD	Heterogeniczna wewnętrzna refleksyjność w obrębie druz
hDC	Hiporefleksyjny rdzeń druz
HCD	Hiperrefleksyjny złóg krystaliczny
SS-OCT	Optyczna koherentna tomografia Swept-Source
hypoTD	Defekty hipotransmisji
hyperTD	Defekty hipertransmisji
CATT	Badanie porównawcze metod leczenia AMD
AVL	Nabyta zmiana żółtkowata
iHRF	Hiperrefleksyjne ogniska śródsiatkówkowe
HRF	Ogniska hiperrefleksyjne
TEM	Transmisyjna mikroskopia elektronowa
BLamD	Podblaszkowy złóg podstawny
BLinD	Złóg podstawny linijny
ChC/CC	Choriokapilary
DLS	Objaw podwójnej warstwy
UHR	Ultrawysoka rozdzielczość
PR	Fotoreceptor
OS	Segment zewnętrzny
PSL	Warstwa segmentów fotoreceptorów
PRS	Wielogenowy wskaźnik ryzyka
HORB	Hiperrefleksyjne pasma zewnętrznej siatkówki
VA	Ostrość wzroku
DA	Adaptacja do ciemności
EZR	Refleksyjność strefy elipsoidalnej
rEZR	Względna refleksyjność strefy elipsoidalnej
nGA	Początkowy zanik geograficzny
MPRS	Czułość siatkówki oceniana w mikroperymetrii
AOSLO	Oftalmoskop skaningowy z adaptacyjną optyką
GLD	Największy wymiar linijny
FD	Deficyt przepływu
DCP	Głęboki spłot naczyń włosowatych siatkówki
SCP	Powierzchnowy spłot naczyń włosowatych siatkówki
FDA	Agencja Żywności i Leków
GCL	Warstwa komórek zwojowych
RNFL	Warstwa włókien nerwowych siatkówki

Źródła

1. Zhang, S.; Ren, J.; Chai, R.; Yuan, S.; Hao, Y. Global burden of low vision and blindness due to age-related macular degeneration from 1990 to 2021 and projections for 2050. *BMC Public Health* **2024**, *24*, 3510. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Fleckenstein, M.; Keenan, T.D.L.; Guymer, R.H.; Chakravarthy, U.; Schmitz-Valckenberg, S.; Klaver, C.C.; Wong, W.T.; Chew, E.Y. Age-related macular degeneration. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2021**, *7*, 31. [[CrossRef](#)]
3. Babaker, R.; Alzimami, L.; Al Ameer, A.; Almutairi, M.; Alam Aldeen, R.; Alshatti, H.; Al-Johani, N.; Al Taisan, A. Risk factors for age-related macular degeneration: Updated systematic review and meta-analysis. *Medicine* **2025**, *104*, e41599. [[CrossRef](#)]
4. Delrue, C.; Speeckaert, R.; Speeckaert, M.M. Molecular Crosstalk in Age-Related Macular Degeneration: Integrating Oxidative Stress, Inflammation, microRNAs, and Genetic Susceptibility Toward Precision Therapeutics. *Biomolecules* **2026**, *16*, 234. [[CrossRef](#)]
5. Deng, Y.; Qiao, L.; Du, M.; Qu, C.; Wan, L.; Li, J.; Huang, L. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis.* **2021**, *9*, 62–79. [[CrossRef](#)]
6. Vujosevic, S.; Loewenstein, A.; O'Toole, L.; Schmidt-Erfurth, U.M.; Zur, D.; Chakravarthy, U. Imaging geographic atrophy: Integrating structure and function to better understand the effects of new treatments. *Br. J. Ophthalmol.* **2024**, *108*, 773–778. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Holz, F.G.; Sadda, S.R.; Staurengi, G.; Lindner, M.; Bird, A.C.; Blodi, B.A.; Bottoni, F.; Chakravarthy, U.; Chew, E.Y.; Csaky, K.; et al. Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology* **2017**, *124*, 464–478. [[CrossRef](#)]
8. Thomas, C.J.; Mirza, R.G.; Gill, M.K. Age-Related Macular Degeneration. *Med. Clin. N. Am.* **2021**, *105*, 473–491. [[CrossRef](#)]
9. Chen, S.; Abu-Qamar, O.; Kar, D.; Messinger, J.D.; Hwang, Y.; Moul, E.M.; Lin, J.; Bauman, C.R.; Witkin, A.; Liang, M.C.; et al. Ultrahigh Resolution OCT Markers of Normal Aging and Early Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Sci.* **2023**, *3*, 100277. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Sadda, S.R.; Guymer, R.; Holz, F.G.; Schmitz-Valckenberg, S.; Curcio, C.A.; Bird, A.C.; Blodi, B.A.; Bottoni, F.; Chakravarthy, U.; Chew, E.Y.; et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology* **2018**, *125*, 537–548. [[CrossRef](#)]
11. Guymer, R.H.; Rosenfeld, P.J.; Curcio, C.A.; Holz, F.G.; Staurengi, G.; Freund, K.B.; Schmitz-Valckenberg, S.; Sparrow, J.; Spaide, R.F.; Tufail, A.; et al. Incomplete Retinal Pigment Epithelial and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4. *Ophthalmology* **2020**, *127*, 394–409. [[CrossRef](#)]
12. Trinh, M.; Cheung, R.; Duong, A.; Nivison-Smith, L.; Ly, A. OCT Prognostic Biomarkers for Progression to Late Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmol. Retin.* **2024**, *8*, 553–565. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Khan, K.N.; Mahroo, O.A.; Khan, R.S.; Mohamed, M.D.; McKibbin, M.; Bird, A.; Michaelides, M.; Tufail, A.; Moore, A.T. Differentiating drusen: Drusen and drusen-like appearances associated with ageing, age-related macular degeneration, inherited eye disease and other pathological processes. *Prog. Retin. Eye Res.* **2016**, *53*, 70–106. [[CrossRef](#)]
14. Kiruthika, M.; Malathi, G. A comprehensive review on early detection of drusen patterns in age-related macular degeneration using deep learning models. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* **2025**, *51*, 104454. [[CrossRef](#)]
15. Shim, S.H.; Kim, S.G.; Bae, J.H.; Yu, H.G.; Song, S.J. Risk Factors for Progression of Early Age-Related Macular Degeneration in Koreans. *Ophthalmic Epidemiol.* **2016**, *23*, 80–87. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Thiele, S.; Nadal, J.; Pfau, M.; Saßmannshausen, M.; Fleckenstein, M.; Holz, F.G.; Schmid, M.; Schmitz-Valckenberg, S. Prognostic value of intermediate age-related macular degeneration phenotypes for geographic atrophy progression. *Br. J. Ophthalmol.* **2021**, *105*, 239–245. [[CrossRef](#)]
17. Sakurada, Y.; Sugiyama, A.; Kikushima, W.; Yoneyama, S.; Tanabe, N.; Matsubara, M.; Iijima, H. Pseudodrusen pattern and development of late age-related macular degeneration in the fellow eye of the unilateral case. *Jpn. J. Ophthalmol.* **2019**, *63*, 374–381. [[CrossRef](#)]
18. Oncel, D.; Corradetti, G.; Wakatsuki, Y.; Nittala, M.G.; Velaga, S.B.; Stambolian, D.; Pericak-Vance, M.A.; Haines, J.L.; Sadda, S.R. Drusen morphometrics on optical coherence tomography in eyes with age-related macular degeneration and normal aging. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2023**, *261*, 2525–2533. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Phadikar, P.; Saxena, S.; Ruia, S.; Lai, T.Y.; Meyer, C.H.; Elliott, D. The potential of spectral domain optical coherence tomography imaging based retinal biomarkers. *Int. J. Retin. Vitro.* **2017**, *3*, 1. [[CrossRef](#)]
20. Schlanitz, F.G.; Baumann, B.; Kundi, M.; Sacu, S.; Baratsits, M.; Scheschy, U.; Shahlaee, A.; Mittermüller, T.J.; Montuoro, A.; Roberts, P.; et al. Drusen volume development over time and its relevance to the course of age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* **2017**, *101*, 198–203. [[CrossRef](#)]
21. Abdelfattah, N.S.; Zhang, H.; Boyer, D.S.; Rosenfeld, P.J.; Feuer, W.J.; Gregori, G.; Sadda, S.R. Drusen Volume as a Predictor of Disease Progression in Patients With Late Age-Related Macular Degeneration in the Fellow Eye. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, 1839–1846. [[CrossRef](#)]
22. Corvi, F.; Tiosano, L.; Corradetti, G.; Nittala, M.G.; Lindenberg, S.; Alagorie, A.R.; McLaughlin, J.A.; Lee, T.K.; Sadda, S.R. Choroidal Flow Deficits as a Risk Factor for Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Retina* **2021**, *41*, 686–693.

[CrossRef]

23. Hirabayashi, K.; Yu, H.J.; Wakatsuki, Y.; Marion, K.M.; Wyckoff, C.C.; Sadda, S.R. OCT Risk Factors for Development of Atrophy in Eyes with Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* **2023**, *7*, 253–260. [CrossRef] [PubMed]
24. Nassisi, M.; Lei, J.; Abdelfattah, N.S.; Karamat, A.; Balasubramanian, S.; Fan, W.; Uji, A.; Marion, K.M.; Baker, K.; Huang, X.; et al. OCT Risk Factors for Development of Late Age-Related Macular Degeneration in the Fellow Eyes of Patients Enrolled in the HARBOR Study. *Ophthalmology* **2019**, *126*, 1667–1674. [CrossRef] [PubMed]
25. Nittala, M.G.; Corvi, F.; Maram, J.; Velaga, S.B.; Haines, J.; Pericak-Vance, M.A.; Stambolian, D.; Sadda, S.R. Risk Factors for Progression of Age-Related Macular Degeneration: Population-Based Amish Eye Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5110. [CrossRef] [PubMed]
26. Pasricha, M.V.; Tai, V.; Sleiman, K.; Winter, K.; Chiu, S.J.; Farsiu, S.; Stinnett, S.S.; Lad, E.M.; Wong, W.T.; Chew, E.Y.; et al. Age-Related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Local Anatomic Precursors to New-Onset Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration as Defined on OCT. *Ophthalmol. Retin.* **2021**, *5*, 396–408. [CrossRef]
27. Chung, Y.C.; Alhelaly, M.; Nittala, M.G.; Velaga, S.B.; He, Y.; Haines, J.L.; Pericak-Vance, M.A.; Stambolian, D.; Sadda, S.R. OCT Risk Factors for Progression to Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in the Amish Eye Study. *Ophthalmol. Retin.* **2026**, *10*, 499–507. [CrossRef]
28. Au, A.; Santina, A.; Abraham, N.; Levin, M.F.; Corradetti, G.; Sadda, S.; Sarraf, D. Relationship Between Drusen Height and OCT Biomarkers of Atrophy in Non-Neovascular AMD. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2022**, *63*, 24. [CrossRef]
29. Menean, M.; Apuzzo, A.; Intorini, U.; Banello, F.; Cicinelli, M.V. Morphometric Risk Factors for Drusenoid Pigment Epithelium Detachment Collapse and Retinal Pigment Epithelium Atrophy Expansion. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2023**, *64*, 38. [CrossRef]
30. Karabulut, S.; Kaderli, S.T.; Karalezli, A. Long-term outcomes of drusenoid retinal pigment epithelium detachment in eyes with age-related macular degeneration. *Indian J. Ophthalmol.* **2025**, *73*, 843–846. [CrossRef]
31. Balaratnasingam, C.; Yannuzzi, L.A.; Curcio, C.A.; Morgan, W.H.; Querques, G.; Capuano, V.; Souied, E.; Jung, J.; Freund, K.B. Associations Between Retinal Pigment Epithelium and Drusen Volume Changes During the Lifecycle of Large Drusenoid Pigment Epithelial Detachments. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, 5479–5489. [CrossRef]
32. Balaratnasingam, C.; Messinger, J.D.; Sloan, K.R.; Yannuzzi, L.A.; Freund, K.B.; Curcio, C.A. Histologic and Optical Coherence Tomographic Correlates in Drusenoid Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2017**, *124*, 644–656. [CrossRef]
33. Yu, J.J.; Agrón, E.; Clemons, T.E.; Domalpally, A.; van Asten, F.; Keenan, T.D.; Cukras, C.; Chew, E.Y. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Natural History of Drusenoid Pigment Epithelial Detachment Associated with Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report No. 17. *Ophthalmology* **2019**, *126*, 261–273. [CrossRef]
34. Khalid, S.; Akram, M.U.; Hassan, T.; Jameel, A.; Khalil, T. Automated Segmentation and Quantification of Drusen in Fundus and Optical Coherence Tomography Images for Detection of ARMD. *J. Digit. Imaging* **2018**, *31*, 464–476. [CrossRef]
35. Folgar, F.A.; Yuan, E.L.; Sevilla, M.B.; Chiu, S.J.; Farsiu, S.; Chew, E.Y.; Toth, C.A. Age Related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Drusen Volume and Retinal Pigment Epithelium Abnormal Thinning Volume Predict 2-Year Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2016**, *123*, 39–50. [CrossRef]
36. Saßmannshausen, M.; Behning, C.; Weinz, J.; Goerdt, L.; Terheyden, J.H.; Chang, P.; Schmid, M.; Poor, S.H.; Zakaria, N.; Finger, R.P.; et al. Characteristics and Spatial Distribution of Structural Features in Age-Related Macular Degeneration: A MACUSTAR Study Report. *Ophthalmol. Retin.* **2023**, *7*, 420–430. [CrossRef] [PubMed]
37. Sleiman, K.; Veerappan, M.; Winter, K.P.; McCall, M.N.; Yiu, G.; Farsiu, S.; Chew, E.Y.; Clemons, T.; Toth, C.A. Age-Related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Optical Coherence Tomography Predictors of Risk for Progression to Non-Neovascular Atrophic Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2017**, *124*, 1764–1777. [CrossRef] [PubMed]
38. Thiele, S.; Nadal, J.; Pfau, M.; Saßmannshausen, M.; von der Emde, L.; Fleckenstein, M.; Holz, F.G.; Schmid, M.; Schmitz-Valckenberg, S. Molecular Diagnostic of Age-related Macular Degeneration Study Group. Prognostic Value of Retinal Layers in Comparison with Other Risk Factors for Conversion of Intermediate Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* **2020**, *4*, 31–40. [CrossRef] [PubMed]
39. Ly, A.; Yapp, M.; Nivison-Smith, L.; Assaad, N.; Hennessy, M.; Kalloniatis, M. Developing prognostic biomarkers in intermediate age-related macular degeneration: Their clinical use in predicting progression. *Clin. Exp. Optim.* **2018**, *101*, 172–181. [CrossRef]
40. Schmidt-Erfurth, U.; Klimscha, S.; Waldstein, S.M.; Bogunovic, H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye* **2017**, *31*, 26–44. [CrossRef]
41. Yang, S.; Gao, Z.; Qiu, H.; Zuo, C.; Mi, L.; Xiao, H.; Liu, X. Low-Reflectivity Drusen With Overlying RPE Damage Revealed by Spectral-Domain OCT: Hint for the Development of Age-Related Macular Degeneration. *Front. Med.* **2021**, *8*, 706502. [CrossRef]
42. Veerappan, M.; El-Hage-Sleiman, A.M.; Tai, V.; Chiu, S.J.; Winter, K.P.; Stinnett, S.S.; Hwang, T.S.; Hubbard, G.B., 3rd; Michelson, M.; Gunther, R.; et al. Age-related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Optical Coherence Tomography Reflective Drusen Substructures Predict Progression to Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2016**, *123*, 2554–2570. [CrossRef]

43. Tan, A.C.S.; Pilgrim, M.G.; Fearn, S.; Bertazzo, S.; Tsolaki, E.; Morrell, A.P.; Li, M.; Messinger, J.D.; Dolz-Marco, R.; Lei, J.; et al. Calcified nodules in retinal drusen are associated with disease progression in age-related macular degeneration. *Sci. Transl. Med.* **2018**, *10*, eaat4544. [[CrossRef](#)]
44. He, Y.; Fang, M.; Corona, S.T.; Mahmoudi, A.; Corradetti, G.; Lindenberg, S.M.M.; Voichanski, S.; Wykoff, C.C.; Sarraf, D.; Sadda, S.R. The Phenotype and Characteristics of Hyporeflective Cores within Drusen Associated with Progression to Atrophy in Age-related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2024**, *65*, 2288.
45. Li, M.; Dolz-Marco, R.; Huisinigh, C.; Messinger, J.D.; Feist, R.M.; Ferrara, D.; Freund, K.B.; Curcio, C.A. Clinicopathologic Correlation of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina* **2019**, *39*, 802–816. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Fragiotta, S.; Fernández-Avellaneda, P.; Breazzano, M.P.; Curcio, C.A.; Leong, B.C.S.; Kato, K.; Yannuzzi, L.A.; Freund, K.B. The Fate and Prognostic Implications of Hyperreflective Crystalline Deposits in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2019**, *60*, 3100–3109. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Fragiotta, S.; Fernández-Avellaneda, P.; Breazzano, M.P.; Yannuzzi, L.A.; Curcio, C.A.; Freund, K.B. Linear and planar reflection artifacts on swept-source and spectral-domain optical coherence tomography due to hyperreflective crystalline deposits. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2020**, *258*, 491–501. [[CrossRef](#)]
48. Voichanski, S.; Bousquet, E.; Abraham, N.; Mafi, M.; Santina, A.; Fossataro, C.; Fossataro, F.; He, Y.; Sadda, S.; Sarraf, D. En Face OCT and the Phenotype Characterization of Drusen. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2025**, *66*, 52. [[CrossRef](#)]
49. Balaratnasingam, C.; Cherepanoff, S.; Dolz-Marco, R.; Killingsworth, M.; Chen, F.K.; Mendis, R.; Mrejen, S.; Too, L.K.; Gal-Or, O.; Curcio, C.A.; et al. Cuticular Drusen: Clinical Phenotypes and Natural History Defined Using Multimodal Imaging. *Ophthalmology* **2018**, *125*, 100–118. [[CrossRef](#)]
50. Garrity, S.T.; Sarraf, D.; Freund, K.B.; Sadda, S.R. Multimodal Imaging of Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2018**, *59*, AMD48–AMD64. [[CrossRef](#)]
51. Evers, C.D., 3rd; Chen, L.; Messinger, J.D.; Killingsworth, M.; Freund, K.B.; Curcio, C.A. Histology, Dimensions, and Fluorescein Staining Characteristics of Nodular and Cuticular Drusen in Age-Related Macular Degeneration. *Retina* **2023**, *43*, 1708–1716. [[CrossRef](#)]
52. Sakurada, Y.; Parikh, R.; Gal-Or, O.; Balaratnasingam, C.; Leong, B.C.S.; Tanaka, K.; Cherepanoff, S.; Spaide, R.F.; Freund, K.B.; Yannuzzi, L.A. Cuticular Drusen: Risk of Geographic Atrophy and Macular Neovascularization. *Retina* **2020**, *40*, 257–265. [[CrossRef](#)]
53. Goh, K.L.; Chen, F.K.; Balaratnasingam, C.; Abbott, C.J.; Hodgson, L.A.B.; Guymer, R.H.; Wu, Z. Cuticular Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Association with Progression and Impact on Visual Sensitivity. *Ophthalmology* **2022**, *129*, 653–660. [[CrossRef](#)]
54. Oishi, A.; Thiele, S.; Nadal, J.; Oishi, M.; Fleckenstein, M.; Schmid, M.; Holz, F.G.; Schmitz-Valckenberg, S. Prevalence, Natural Course, and Prognostic Role of Refractile Drusen in Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, 2198–2206. [[CrossRef](#)]
55. Liu, J.; Laiginhas, R.; Shen, M.; Shi, Y.; Li, J.; Trivizki, O.; Waheed, N.K.; Gregori, G.; Rosenfeld, P.J. Multimodal Imaging and En Face OCT Detection of Calcified Drusen in Eyes with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Sci.* **2022**, *2*, 100162. [[CrossRef](#)]
56. Jaffe, G.J.; Chakravarthy, U.; Freund, K.B.; Guymer, R.H.; Holz, F.G.; Liakopoulos, S.; Monés, J.M.; Rosenfeld, P.J.; Sadda, S.R.; Sarraf, D.; et al. Imaging Features Associated with Progression to Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 5. *Ophthalmol. Retin.* **2021**, *5*, 855–867. [[CrossRef](#)]
57. Curcio, C.A. Soft Drusen in Age-Related Macular Degeneration: Biology and Targeting Via the Oil Spill Strategies. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2018**, *59*, AMD160–AMD181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Wightman, A.J.; Guymer, R.H. Reticular pseudodrusen: Current understanding. *Clin. Exp. Optom.* **2019**, *102*, 455–462. [[CrossRef](#)]
59. Zarubina, A.V.; Neely, D.C.; Clark, M.E.; Huisinigh, C.E.; Samuels, B.C.; Zhang, Y.; McGwin, G., Jr.; Owsley, C.; Curcio, C.A. Prevalence of Subretinal Drusenoid Deposits in Older Persons with and without Age-Related Macular Degeneration, by Multimodal Imaging. *Ophthalmology* **2016**, *123*, 1090–1100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Zhou, Q.; Daniel, E.; Maguire, M.G.; Grunwald, J.E.; Martin, E.R.; Martin, D.F.; Ying, G.S. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Pseudodrusen and Incidence of Late Age-Related Macular Degeneration in Fellow Eyes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* **2016**, *123*, 1530–1540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Agrón, E.; Domalpally, A.; Cukras, C.A.; Clemons, T.E.; Chen, Q.; Lu, Z.; Chew, E.Y.; Keenan, T.D.L. AREDS and AREDS2 Research Groups. Reticular Pseudodrusen: The Third Macular Risk Feature for Progression to Late Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 30. *Ophthalmology* **2022**, *129*, 1107–1119. [[CrossRef](#)]
62. Trinh, M.; Eshow, N.; Alonso-Caneiro, D.; Kalloniatis, M.; Nivison-Smith, L. Reticular Pseudodrusen Are Associated With More Advanced Para-Central Photoreceptor Degeneration in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2022**, *63*, 12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Mauschwitz, M.M.; Hochbein, B.J.; Klinkhammer, H.; Saßmannshausen, M.; Terheyden, J.H.; Krawitz, P.; Finger, R.P. Prevalence and determinants of subretinal drusenoid deposits in patients' first-degree relatives. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2024**, *262*, 53–60. [[CrossRef](#)]

64. Domalpally, A.; Agrón, E.; Pak, J.W.; Keenan, T.D.; Ferris, F.L., 3rd; Clemons, T.E.; Chew, E.Y. Prevalence, Risk, and Genetic Association of Reticular Pseudodrusen in Age-related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report 21. *Ophthalmology* **2019**, *126*, 1659–1666. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Schwartz, R.; Warwick, A.N.; Khawaja, A.P.; Luben, R.; Khalid, H.; Phatak, S.; Jhingan, M.; de Vente, C.; Valmaggia, P.; Liakopoulos, S.; et al. Genetic Distinctions Between Reticular Pseudodrusen and Drusen: A Genome-Wide Association Study. *Am. J. Ophthalmol.* **2025**, *274*, 286–295. [[CrossRef](#)]
66. Elsharkawy, M.; Elrazzaz, M.; Ghazal, M.; Alhalabi, M.; Soliman, A.; Mahmoud, A.; El-Daydamony, E.; Atwan, A.; Thanos, A.; Sandhu, H.S.; et al. Role of Optical Coherence Tomography Imaging in Predicting Progression of Age-Related Macular Disease: A Survey. *Diagnostics* **2021**, *11*, 2313. [[CrossRef](#)]
67. Chen, K.C.; Jung, J.J.; Curcio, C.A.; Balaratnasingam, C.; Gallego-Pinazo, R.; Dolz-Marco, R.; Freund, K.B.; Yannuzzi, L.A. Intraretinal Hyperreflective Foci in Acquired Vitelliform Lesions of the Macula: Clinical and Histologic Study. *Am. J. Ophthalmol.* **2016**, *164*, 89–98. [[CrossRef](#)]
68. Brinkmann, M.; Bacci, T.; Kar, D.; Messinger, J.D.; Sloan, K.R.; Chen, L.; Hamann, T.; Wiest, M.; Freund, K.B.; Zweifel, S.; et al. Histology and Clinical Lifecycle of Acquired Vitelliform Lesion, a Pathway to Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **2022**, *240*, 99–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Mahmoudi, A.; Lindenberg, S.; Corradetti, G.; Emamverdi, M.; Oncel, D.; Oncel, D.; Baek, J.; Farahani, A.; Almidani, L.; He, Y.; et al. Predictive Factors Influencing the Evolution of Acquired Vitelliform Lesions in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Eyes. *Ophthalmol. Retin.* **2024**, *8*, 863–871. [[CrossRef](#)]
70. Curcio, C.A.; Zanzottera, E.C.; Ach, T.; Balaratnasingam, C.; Freund, K.B. Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, BIO211–BIO226. [[CrossRef](#)]
71. Nassisi, M.; Fan, W.; Shi, Y.; Lei, J.; Borrelli, E.; Ip, M.; Sadda, S.R. Quantity of Intraretinal Hyperreflective Foci in Patients with Intermediate Age-Related Macular Degeneration Correlates With 1-Year Progression. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2018**, *59*, 3431–3439. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Kikushima, W.; Sakurada, Y.; Sugiyama, A.; Yoneyama, S.; Matsubara, M.; Fukuda, Y.; Shijo, T.; Kotoda, Y.; Fragiotta, S.; Kashiwagi, K. Characteristics of intermediate age-related macular degeneration with hyperreflective foci. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 18420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Schmidt-Erfurth, U.; Waldstein, S.M.; Klimescha, S.; Sadeghipour, A.; Hu, X.; Gerendas, B.S.; Osborne, A.; Bogunovic, H. Prediction of Individual Disease Conversion in Early AMD Using Artificial Intelligence. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2018**, *59*, 3199–3208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Verma, A.; Corradetti, G.; He, Y.; Nittala, M.G.; Nassisi, M.; Velaga, S.B.; Haines, J.L.; Pericak-Vance, M.A.; Stambolian, D.; Sadda, S.R. Relationship between the distribution of intra-retinal hyper-reflective foci and the progression of intermediate age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2023**, *261*, 3437–3447. [[CrossRef](#)]
75. Waldstein, S.M.; Vogl, W.D.; Bogunovic, H.; Sadeghipour, A.; Riedl, S.; Schmidt-Erfurth, U. Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol.* **2020**, *138*, 740–747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Echols, B.S.; Clark, M.E.; Swain, T.A.; Chen, L.; Kar, D.; Zhang, Y.; Sloan, K.R.; McGwin, G., Jr.; Singireddy, R.; Mays, C.; et al. Hyperreflective Foci and Specks Are Associated with Delayed Rod-Mediated Dark Adaptation in Nonneovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* **2020**, *4*, 1059–1068. [[CrossRef](#)]
77. Goh, K.L.; Wintergerst, M.W.; Abbott, C.J.; Hadoux, X.; Jannaud, M.; Kumar, H.; Hodgson, L.; Guzman, G.; Janzen, S.; van Wijngaarden, P.; et al. Hyperreflective Foci not Seen as Hyperpigmentary Abnormalities on Color Fundus Photographs in Age-Related Macular Degeneration. *Retina* **2024**, *44*, 214–221. [[CrossRef](#)]
78. Monés, J.; Garcia, M.; Biarnés, M.; Lakkaraju, A.; Ferraro, L. Drusen Ooze: A Novel Hypothesis in Geographic Atrophy. *Ophthalmol. Retin.* **2017**, *1*, 461–473. [[CrossRef](#)]
79. Jhingan, M.; Singh, S.R.; Samanta, A.; Arora, S.; Tucci, D.; Amarasekera, S.; Cagini, C.; Lupidi, M.; Chhablani, J. Drusen ooze: Predictor for progression of dry age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2021**, *259*, 2687–2694. [[CrossRef](#)]
80. Amarasekera, S.; Samanta, A.; Jhingan, M.; Arora, S.; Singh, S.; Tucci, D.; Lupidi, M.; Chhablani, J. Age Related Macular Degeneration study group. Optical coherence tomography predictors of progression of non-exudative age-related macular degeneration to advanced atrophic and exudative disease. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2022**, *260*, 737–746. [[CrossRef](#)]
81. Sura, A.A.; Chen, L.; Messinger, J.D.; Swain, T.A.; McGwin, G., Jr.; Freund, K.B.; Curcio, C.A. Measuring the Contributions of Basal Lamellar Deposit and Bruch's Membrane in Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2020**, *61*, 19. [[CrossRef](#)]
82. Balaratnasingam, C.; Hoang, Q.V.; Inoue, M.; Curcio, C.A.; Dolz-Marco, R.; Yannuzzi, N.A.; Dhrami-Gavazi, E.; Yannuzzi, L.A.; Freund, K.B. Clinical Characteristics, Choroidal Neovascularization, and Predictors of Visual Outcomes in Acquired Vitelliform Lesions. *Am. J. Ophthalmol.* **2016**, *172*, 28–38. [[CrossRef](#)]
83. Chen, L.; Messinger, J.D.; Kar, D.; Duncan, J.L.; Curcio, C.A. Biometrics, Impact, and Significance of Basal Linear Deposit and

- Subretinal Drusenoid Deposit in Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2021**, *62*, 33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Shi, Y.; Motulsky, E.H.; Goldhardt, R.; Zohar, Y.; Thulliez, M.; Feuer, W.; Gregori, G.; Rosenfeld, P.J. Predictive Value of the OCT Double-Layer Sign for Identifying Subclinical Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* **2019**, *3*, 211–219. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 85. Sivaprasad, S.; Chandra, S.; Sadda, S.; Teo, K.Y.C.; Thottarath, S.; de Cock, E.; Empeslidis, T.; Esmaelpour, M. Predict and Protect: Evaluating the Double-Layer Sign in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Ther.* **2024**, *13*, 2511–2541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 86. Fragiotta, S.; Sacconi, R.; Beretta, F.; Querques, G. Basal Laminar Deposits and Pseudodrusen: Rethinking Their Role in Age-Related Macular Degeneration Progression. *Retina* **2026**, *46*, 399–409. [[CrossRef](#)]
 87. Thananjeyan, A.L.; Arnold, J.; Lee, M.; Au, C.; Pye, V.; Madigan, M.C.; Cherepanoff, S. Basal Linear Deposit: Normal Physiological Ageing or a Defining Lesion of Age-Related Macular Degeneration? *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 4611. [[CrossRef](#)]
 88. Goerdt, L.; Swain, T.A.; Kar, D.; McGwin, G.; Berlin, A.; Clark, M.E.; Owsley, C.; Sloan, K.R.; Curcio, C.A. Band Visibility in High-Resolution Optical Coherence Tomography Assessed With a Custom Review Tool and Updated, Histology-Derived Nomenclature. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2024**, *13*, 19. [[CrossRef](#)]
 89. Riedl, S.; Schmidt-Erfurth, U.; Rivail, A.; Birner, K.; Mai, J.; Vogl, W.D.; Wu, Z.; Guymer, R.H.; Bogunovic, H.; Reiter, G.S. Sequence of Morphological Changes Preceding Atrophy in Intermediate AMD Using Deep Learning. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2024**, *65*, 30. [[CrossRef](#)]
 90. Brandl, C.; Brücklmayer, C.; Günther, F.; Zimmermann, M.E.; Küchenhoff, H.; Helbig, H.; Weber, B.H.F.; Heid, I.M.; Stark, K.J. Retinal Layer Thicknesses in Early Age-Related Macular Degeneration: Results From the German AugUR Study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2019**, *60*, 1581–1594. [[CrossRef](#)]
 91. Larsen, P.P.; Delyfer, M.N.; Schweitzer, C.; Korobelnik, J.F.; Delcourt, C. Neuroretinal and Retinal Pigment Epithelium Changes and Susceptibility to Age-Related Macular Degeneration: Insights from the Longitudinal ALIENOR Study. *Ophthalmology* **2025**, *132*, 671–683. [[CrossRef](#)]
 92. Reche, J.; Stocker, A.B.; Henchoz, V.; Habra, O.; Escher, P.; Wolf, S.; Zinkernagel, M.S. High-Resolution Optical Coherence Tomography in Healthy Individuals Provides Resolution at the Cellular and Subcellular Levels. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2023**, *12*, 12. [[CrossRef](#)]
 93. Vidal-Oliver, L.; Garzone, D.; Schloesser, L.; Thiele, S.; Pfau, M.; Harmening, W.M.; Ameln, J.; Dolz-Marco, R.; Cuenca, N.; Ortuño-Lizarán, I.; et al. Structural photoreceptor evaluation in age-related macular degeneration. A comprehensive review of methods and clinical significance. *Prog. Retin. Eye Res.* **2026**, *111*, 101447. [[CrossRef](#)]
 94. Etheridge, T.; Liu, Z.; Nalbandyan, M.; Cleland, S.; Blodi, B.A.; Mares, J.A.; Bailey, S.; Wallace, R.; Gehrs, K.; Tinker, L.F.; et al. Association of Macular Thickness With Age and Age-Related Macular Degeneration in the Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study 2 (CAREDS2), An Ancillary Study of the Women's Health Initiative. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2021**, *10*, 39. [[CrossRef](#)]
 95. Farinha, C.; Silva, A.L.; Coimbra, R.; Nunes, S.; Cachulo, M.L.; Marques, J.P.; Pires, I.; Cunha-Vaz, J.; Silva, R.M. Retinal layer thicknesses and neurodegeneration in early age-related macular degeneration: Insights from the Coimbra Eye Study. *Gräfe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2021**, *259*, 2545–2557. [[CrossRef](#)]
 96. Fragiotta, S.; Costanzo, E.; Viggiano, P.; De Geronimo, D.; Scuderi, G.; Varano, M.; Parravano, M. Functional Correlates of Outer Retina Remodeling in Intermediate Age-Related Macular Degeneration Using Microperimetry. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2022**, *63*, 16. [[CrossRef](#)]
 97. Cuenca, N.; Ortuño-Lizarán, I.; Sánchez-Sáez, X.; Kutsyr, O.; Albertos-Arranz, H.; Fernández-Sánchez, L.; Martínez-Gil, N.; Noailles, A.; López-Garrido, J.A.; López-Gálvez, M.; et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog. Retin. Eye Res.* **2020**, *77*, 100828. [[CrossRef](#)]
 98. Aresta, G.; Araujo, T.; Reiter, G.S.; Mai, J.; Riedl, S.; Grechenig, C.; Guymer, R.H.; Wu, Z.; Schmidt-Erfurth, U.; Bogunovic, H. Deep Neural Networks for Automated Outer Plexiform Layer Subsidence Detection on Retinal OCT of Patients With Intermediate AMD. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2024**, *13*, 7. [[CrossRef](#)]
 99. Ferrara, D.; Silver, R.E.; Louzada, R.N.; Novais, E.A.; Collins, G.K.; Seddon, J.M. Optical Coherence Tomography Features Preceding the Onset of Advanced Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, 3519–3529. [[CrossRef](#)]
 100. Cheung, R.; Ly, A.; Wang, H.; Kalloniatis, M.; Nivison-Smith, L. Evaluating the clinical relevance and reliability of outer retinal band length on optical coherence tomography in retinal disease: A cross-sectional study. *BMJ Open* **2023**, *13*, e077874. [[CrossRef](#)]
 101. Flores, R.; Fradinho, A.C.; Pereira, R.S.; Mendes, J.M.; Seabra, M.C.; Tenreiro, S.; Carneiro, Â. Identifying Imaging Predictors of Intermediate Age-Related Macular Degeneration Progression. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2023**, *12*, 22. [[CrossRef](#)]
 102. Lains, I.; Han, X.; Gil, J.; Providencia, J.; Nigalye, A.; Alvarez, R.; Douglas, V.P.; Mendez, K.; Katz, R.; Tsougranis, G.; et al. Plasma Metabolites Associated with OCT Features of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Sci.* **2023**, *4*, 100357. [[CrossRef](#)]
 103. Cassels, N.K.; Wild, J.M.; Margrain, T.H.; Chong, V.; Acton, J.H. The use of microperimetry in assessing visual function in age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* **2018**, *63*, 40–55. [[CrossRef](#)]
 104. Laíns, I.; Miller, J.B.; Park, D.H.; Tsikata, E.; Davoudi, S.; Rahmani, S.; Pierce, J.; Silva, R.; Chen, T.C.; Kim, I.K.; et al. Structural

- Changes Associated with Delayed Dark Adaptation in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2017**, *124*, 1340–1352. [CrossRef]
105. Riedl, S.; Cooney, L.; Grechenig, C.; Sadeghipour, A.; Pablik, E.; Seaman, J.W.; Waldstein, S.M.; Schmidt-Erfurth, U. Topographic Analysis of Photoreceptor Loss Correlated with Disease Morphology in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina* **2020**, *40*, 2148–2157. [CrossRef]
 106. Ehlers, J.P.; Zahid, R.; Kaiser, P.K.; Heier, J.S.; Brown, D.M.; Meng, X.; Reese, J.; Le, T.K.; Lunasco, L.; Hu, M.; et al. Longitudinal Assessment of Ellipsoid Zone Integrity, Subretinal Hyperreflective Material, and Subretinal Pigment Epithelium Disease in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* **2021**, *5*, 1204–1213. [CrossRef]
 107. ISRCTN. ReNEW: A Clinical Trial Investigating the Efficacy and Safety of Elamipretide in Subjects Who Have Dry Age-Related Macular Degeneration (Dry AMD). 2024. Available online: <https://www.isrctn.com/ISRCTN59733193> (accessed on 10 April 2026).
 108. Wu, Z.; De Zanet, S.; Blair, J.P.M.; Guymer, R.H. Loss of OCT Outer Retinal Bands as Potential Clinical Trial Endpoints in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Sci.* **2025**, *5*, 100769. [CrossRef]
 109. Schmidt-Erfurth, U.; Mai, J.; Reiter, G.S.; Riedl, S.; Vogl, W.D.; Sadeghipour, A.; McKeown, A.; Foos, E.; Scheibler, L.; Bogunovic, H. Disease Activity and Therapeutic Response to Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Identified by Deep Learning-Based Analysis of OCT. *Ophthalmology* **2025**, *132*, 181–193. [CrossRef]
 110. Litts, K.M.; Zhang, Y.; Freund, K.B.; Curcio, C.A. Optical Coherence Tomography and Histology of Age-Related Macular Degeneration Support Mitochondria as Reflectivity Sources. *Retina* **2018**, *38*, 445–461. [CrossRef]
 111. Thiele, S.; Isselmann, B.; Pfau, M.; Holz, F.G.; Schmitz-Valckenberg, S.; Wu, Z.; Guymer, R.H.; Luu, C.D. Validation of an Automated Quantification of Relative Ellipsoid Zone Reflectivity on Spectral Domain-Optical Coherence Tomography Images. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2020**, *9*, 17. [CrossRef]
 112. Saleh, M.; Flores, M.; Gauthier, A.S.; Elphege, E.; Delbosc, B. Quantitative analysis of photoreceptor layer reflectivity on en-face optical coherence tomography as an estimator of cone density. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2017**, *55*, 2119–2126. [CrossRef]
 113. Toprak, I.; Yaylali, V.; Yildirim, C. Early deterioration in ellipsoid zone in eyes with non-neovascular age-related macular degeneration. *Int. Ophthalmol.* **2017**, *37*, 801–806. [CrossRef]
 114. Gin, T.J.; Wu, Z.; Chew, S.K.; Guymer, R.H.; Luu, C.D. Quantitative Analysis of the Ellipsoid Zone Intensity in Phenotypic Variations of Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2017**, *58*, 2079–2086. [CrossRef]
 115. Thiele, S.; Wu, Z.; Isselmann, B.; Pfau, M.; Guymer, R.H.; Luu, C.D. Natural History of the Relative Ellipsoid Zone Reflectivity in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* **2022**, *6*, 1165–1172. [CrossRef]
 116. Saßmannshausen, M.; Behning, C.; Isselmann, B.; Schmid, M.; Finger, R.P.; Holz, F.G.; Schmitz-Valckenberg, S.; Pfau, M.; MACUSTAR Consortium; Thiele, S. Relative ellipsoid zone reflectivity and its association with disease severity in age-related macular degeneration: A MACUSTAR study report. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 14933. [CrossRef]
 117. Liermann, Y.N.; Behning, C.; Isselmann, B.; Schmid, M.; Dunbar, H.M.P.; Luhmann, U.F.O.; Finger, R.P.; Schmitz-Valckenberg, S.; Holz, F.G.; Pfau, M.; et al. Ellipsoid zone reflectivity as a functional imaging biomarker for age-related macular degeneration: A MACUSTAR study report. *Sci. Rep.* **2025**, *15*, 20093. [CrossRef]
 118. Berlin, A.; Matney, E.; Jones, S.G.; Clark, M.E.; Swain, T.A.; McGwin, G., Jr.; Martindale, R.M.; Sloan, K.R.; Owsley, C.; Curcio, C.A. Discernibility of the Interdigitation Zone (IZ), a Potential Optical Coherence Tomography (OCT) Biomarker for Visual Dysfunction in Aging. *Curr. Eye Res.* **2023**, *48*, 1050–1056. [CrossRef]
 119. Wu, Z.; Luu, C.D.; Hodgson, L.A.B.; Caruso, E.; Tindill, N.; Aung, K.Z.; McGuinness, M.B.; Makeyeva, G.; Chen, F.K.; Chakravarthy, U.; et al. Prospective Longitudinal Evaluation of Nascent Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retin.* **2020**, *4*, 568–575. [CrossRef]
 120. Wu, Z.; Goh, K.L.; Hodgson, L.A.B.; Guymer, R.H. Incomplete Retinal Pigment Epithelial and Outer Retinal Atrophy: Longitudinal Evaluation in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2023**, *130*, 205–212. [CrossRef]
 121. Wu, Z.; Terheyden, J.H.; Hodgson, L.A.B.; Guymer, R.H. Choroidal signal hypertransmission on optical coherence tomography imaging: Association with development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **2024**, *52*, 431–439. [CrossRef]
 122. Corradetti, G.; Corvi, F.; Nittala, M.G.; Nassisi, M.; Alagorie, A.R.; Scharf, J.; Lee, M.Y.; Sadda, S.R.; Sarraf, D. Natural history of incomplete retinal pigment epithelial and outer retinal atrophy in age-related macular degeneration. *Can. J. Ophthalmol.* **2021**, *56*, 325–334. [CrossRef]
 123. Corradetti, G.; Tiosano, L.; Nassisi, M.; Alagorie, A.R.; Corvi, F.; Nittala, M.G.; Sadda, S. Scotopic microperimetric sensitivity and inner choroid flow deficits as predictors of progression to nascent geographic atrophy. *Br. J. Ophthalmol.* **2021**, *105*, 1584–1590. [CrossRef]
 124. Ameln, J.; Saßmannshausen, M.; von der Emde, L.; Carmichael-Martins, A.; Holz, F.G.; Ach, T.; Harmening, W.M. Assessment of local sensitivity in incomplete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy (iRORA) lesions in intermediate age-related macular degeneration (iAMD). *BMJ Open Ophthalmol.* **2024**, *9*, e001638. [CrossRef]
 125. Nittala, M.G.; Metlapally, R.; Ip, M.; Chakravarthy, U.; Holz, F.H.; Staurengi, G.; Waheed, N.; Velaga, S.B.; Lindenberg, S.; Karamat, A.; et al. Association of Pegcetacoplan With Progression of Incomplete Retinal Pigment Epithelium and Outer Retinal

- Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: A Post Hoc Analysis of the FILLY Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **2022**, *140*, 243–249. [[CrossRef](#)]
126. Shi, Y.; Yang, J.; Feuer, W.; Gregori, G.; Rosenfeld, P.J. Persistent Hypertransmission Defects on En Face OCT Imaging as a Stand-Alone Precursor for the Future Formation of Geographic Atrophy. *Ophthalmol. Retin.* **2021**, *5*, 1214–1225. [[CrossRef](#)]
 127. Laiginhas, R.; Shi, Y.; Shen, M.; Jiang, X.; Feuer, W.; Gregori, G.; Rosenfeld, P.J. Persistent Hypertransmission Defects Detected on En Face Swept Source Optical Computed Tomography Images Predict the Formation of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* **2022**, *237*, 58–70. [[CrossRef](#)]
 128. Liu, J.; Shen, M.; Laiginhas, R.; Herrera, G.; Li, J.; Shi, Y.; Hiya, F.; Trivizki, O.; Waheed, N.K.; Chung, C.Y.; et al. Onset and Progression of Persistent Choroidal Hypertransmission Defects in Intermediate Age-Related Macular Degeneration: A Novel Clinical Trial Endpoint. *Am. J. Ophthalmol.* **2023**, *254*, 11–22. [[CrossRef](#)]
 129. Dugiglio, B.; Bolek, B.; Walasz, K.; Kijonka, M.; Wylegała, E.; Wylegała, A. OCT angiography-derived biomarkers of retinal and choroidal microvascular changes in dry age-related macular degeneration. *Medicine* **2026**, *105*, e48033. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 130. Breher, K.; Terry, L.; Bower, T.; Wahl, S. Choroidal Biomarkers: A Repeatability and Topographical Comparison of Choroidal Thickness and Choroidal Vascularity Index in Healthy Eyes. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2020**, *9*, 8. [[CrossRef](#)]
 131. Kong, M.; Eo, D.R.; Han, G.; Park, S.Y.; Ham, D.I. Error rate of automated choroidal segmentation using swept-source optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* **2016**, *94*, e427–e431. [[CrossRef](#)]
 132. Patel, P.J.; Ziemssen, F.; Ng, E.; Muthutanthri, A.; Silverman, D.; Tschosik, E.A.; Cantrell, R.A. Burden of Illness in Geographic Atrophy: A Study of Vision-Related Quality of Life and Health Care Resource Use. *Clin. Ophthalmol.* **2020**, *14*, 15–28. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 133. Guymer, R.H.; Chen, F.K.; Hodgson, L.A.B.; Caruso, E.; Harper, C.A.; Wickremashinghe, S.S.; Cohn, A.C.; Sivarajah, P.; Tindill, N.; Luu, C.D.; et al. LEAD Study Group. Subthreshold Nanosecond Laser in Age-Related Macular Degeneration: Observational Extension Study of the LEAD Clinical Trial. *Ophthalmol. Retin.* **2021**, *5*, 1196–1203. [[CrossRef](#)]
 134. Corradetti, G.; Karamat, A.; Srinivas, S.; Lindenberg, S.; Velaga, S.B.; Corvi, F.; Attiku, Y.; Nittala, M.G.; Desai, D.; Zhu, L.; et al. Progression to complete retinal pigment epithelium and outer retinal atrophy (cRORA): Post hoc analysis of the GATHER1 trial. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2025**, *263*, 669–677. [[CrossRef](#)]
 135. Ehlers, J.P.; Hu, A.; Boyer, D.; Cousins, S.W.; Waheed, N.K.; Rosenfeld, P.J.; Brown, D.; Kaiser, P.K.; Abbruscato, A.; Gao, G.; et al. ReCLAIM-2 (SPIAM-202) Study Investigators. ReCLAIM-2: A Randomized Phase II Clinical Trial Evaluating Elamipretide in Age-related Macular Degeneration, Geographic Atrophy Growth, Visual Function, and Ellipsoid Zone Preservation. *Ophthalmol. Sci.* **2024**, *5*, 100628. [[CrossRef](#)]
 136. Lei, J.; Balasubramanian, S.; Abdelfattah, N.S.; Nittala, M.G.; Sadda, S.R. Proposal of a simple optical coherence tomography-based scoring system for progression of age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2017**, *255*, 1551–1558. [[CrossRef](#)]
 137. Schloesser, L.; Terheyden, J.H.; Behning, C.; Klinkhammer, H.; Garzone, D.; Saßmannshausen, M.; Thiele, S.; Schmitz-Valckenberg, S.; Hoyng, C.; Sánchez, C.I.; et al. Associations Between Structural Phenotype and Polygenic Risk Scores in Intermediate Age-Related Macular Degeneration – A MACUSTAR Report. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2025**, *14*, 37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 138. Lu, W.; Tong, Y.; Yu, Y.; Xing, Y.; Chen, C.; Shen, Y. Applications of Artificial Intelligence in Ophthalmology: General Overview. *J Optom* **2018**, *2018*, 5278196. [[CrossRef](#)]
 139. Saha, S.; Nassisi, M.; Wang, M.; Lindenberg, S.; Kanagasigam, Y.; Sadda, S.; Hu, Z.J. Automated detection and classification of early AMD biomarkers using deep learning. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 10990. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 140. Kumar, H.; Bagdasarova, Y.; Song, S.; Hickey, D.G.; Cohn, A.C.; Okada, M.; Finger, R.P.; Terheyden, J.H.; Hogg, R.E.; Gabrielle, P.H.; et al. Deep Learning-Based Detection of Reticular Pseudodrusen in Age-Related Macular Degeneration. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **2026**, *54*, 78–85. [[CrossRef](#)]
 141. Chiang, J.N.; Corradetti, G.; Nittala, M.G.; Corvi, F.; Rakocz, N.; Rudas, A.; Durmus, B.; An, U.; Sankararaman, S.; Chiu, A.; et al. Automated Identification of Incomplete and Complete Retinal Epithelial Pigment and Outer Retinal Atrophy Using Machine Learning. *Ophthalmol. Retin.* **2023**, *7*, 118–126. [[CrossRef](#)]
 142. Schwartz, R.; Khalid, H.; Liakopoulos, S.; Ouyang, Y.; de Vente, C.; González-Gonzalo, C.; Lee, A.Y.; Guymer, R.; Chew, E.Y.; Egan, C.; et al. A Deep Learning Framework for the Detection and Quantification of Reticular Pseudodrusen and Drusen on Optical Coherence Tomography. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2022**, *11*, 3. [[CrossRef](#)]
 143. Kalra, G.; Cetin, H.; Whitney, J.; Yordi, S.; Cakir, Y.; McConville, C.; Whitmore, V.; Bonnay, M.; Reese, J.L.; Srivastava, S.K.; et al. Automated Identification and Segmentation of Ellipsoid Zone At-Risk Using Deep Learning on SD-OCT for Predicting Progression in Dry AMD. *Diagnostics* **2023**, *13*, 1178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 144. Trinh, M.; Kalloniatis, M.; Alonso-Caneiro, D.; Nivison-Smith, L. High-Density Optical Coherence Tomography Analysis Provides Insights Into Early/Intermediate Age-Related Macular Degeneration Retinal Layer Changes. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2022**, *63*, 36. [[CrossRef](#)]
 145. Lamin, A.; Oakley, J.D.; Dubis, A.M.; Russakoff, D.B.; Sivaprasad, S. Changes in volume of various retinal layers over time in early and intermediate age-related macular degeneration. *Eye* **2019**, *33*, 428–434. [[CrossRef](#)]
 146. Kaufmann, A.; Blair, J.; Lasagni Vitar, R.; Wykoff, C.C.; Cao, J.; Staurengi, G.; Cozzi, M.; Ciller, C.; Apostolopoulos, S.; De Zanet, S. Phenotyping of Patients with Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence-Driven Biomarker Patterns in

- OCT. *Ophthalmol. Sci.* **2026**, *6*, 101101. [[CrossRef](#)]
147. Hong, S.; Choi, M.; Yun, C.; Kim, S.W. Retinal Vessel Density in Age-Related Macular Degeneration Patients with Geographic Atrophy. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 1501. [[CrossRef](#)]
148. Ramkumar, H.L.; Nguyen, B.; Bartsch, D.U.; Saunders, L.J.; Muftuoglu, I.K.; You, Q.; Freeman, W.R. Reduced Ganglion Cell Volume on Optical Coherence Tomography in Patients with Geographic Atrophy. *Retina* **2018**, *38*, 2159–2167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
149. Muftuoglu, I.K.; Ramkumar, H.L.; Bartsch, D.U.; Meshi, A.; Gaber, R.; Freeman, W.R. Quantitative Analysis of the Inner Retinal Layer Thicknesses in Age-Related Macular Degeneration Using Corrected Optical Coherence Tomography Segmentation. *Retina* **2018**, *38*, 1478–1484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
150. Ebner, A.; Jaggi, D.; Abegg, M.; Wolf, S.; Zinkernagel, M.S. Relationship Between Presumptive Inner Nuclear Layer Thickness and Geographic Atrophy Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2016**, *57*, OCT299–OCT306. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Polskie tłumaczenie publikacji

Prus-Ludwig A., Wylęgała A., Wylęgała E., Kijonka M., Wowra B., [tytuł publikacji], *Diagnostics* 2026, 16, 1555.

Oryginalna publikacja dostępna na stronie MDPI: [<https://www.mdpi.com/2075-4418/16/10/1555> / DOI].

Tłumaczenie na język polski przygotowane przez OPTOPOL Technology. Tłumaczenie nie stanowi oficjalnej polskiej wersji publikacji wydanej przez MDPI.