

LEK. ALINA SZEWCZUK

**“OCENA PARAMETRÓW MIKROKRAŻENIA
W SIATKÓWCE OKA W JASKRZE
PIERWOTNEJ OTWARTEGO KĄTA Z
WYKORZYSTANIEM TECHNIKI OPTYKI
ADAPTYWNEJ”**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o
zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Anna Zaleska-Żmijewska

Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2024

SŁOWA KLUCZOWE: jaskra pierwotna otwartego oka, diagnostyka jaskry, patogeneza jaskry, optyka adaptacyjna, tętnica skroniowa siatkówki, choroba naczyniowa oka.

KEYWORDS: Primary open-angle glaucoma, glaucoma diagnosis, glaucoma pathogenesis, adaptive optics, retinal temporal artery, ocular vascular disease.

MEŻOWI KONSTANTINOWI

SPIS TREŚCI

1. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ.....	5
2. WYKAZ SKRÓTÓW.....	6
3. OCENA PARAMETRÓW MIKROKRAŻENIA W SIATKÓWCE OKA W JASKRZE PIERWOTNEJ OTWARTEGO KĄTA Z WYKORZYSTANIEM TECHNIKI OPTYKI ADAPTYWNEJ [STRESZCZENIE].....	8
4. ASSESSMENT OF RETINAL MICROCIRCULATION PARAMETERS IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA USING ADAPTIVE OPTICS TECHNOLOGY [SUMMARY].....	11
5. WSTĘP.....	14
5.1. Patofizjologia jaskry pierwotnej otwartego kąta – zarys problematyki.....	14
5.2. Zaburzenia naczyniowe w jaskrze pierwotnej otwartego kąta	16
5.3. Ocena mikrokrążenia oka w jaskrze.....	17
5.4. Optyka adaptacyjna.....	18
5.5. Ocena parametrów tętnic skroniowych siatkówki u pacjentów z JPOK – praca oryginalna.....	20
5.6. Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji.....	23
6. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.....	25
7. PRACE TWORZĄCE CYKL PUBLIKACJI.....	26
7.1. Innovations in glaucoma diagnostics.....	27
7.2. Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review.....	36
7.3. Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics.....	49
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	64
9. PIŚMIENNICTWO.....	65
10. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	71
11. OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW.....	73

1. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PRACĘ DOKTORSKĄ

- Szewczuk Alina, Zaleska-Żmijewska A. Innovations in glaucoma diagnostics. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2023;125(4):190-198. doi:10.5114/ko.2023.133452.

Punktacja MNiSW: 140

- Szewczuk Alina, Zaleska-Żmijewska A, Dziedziak J, Szaflik JP. Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review. *Med Sci Monit*. 2023;29:e941926. Published 2023 Dec 4. doi:10.12659/MSM.941926

Punktacja IF: 3,1 Punktacja MNiSW: 140

- Szewczuk Alina, Wawrzyniak ZM, Szaflik JP, Zaleska-Żmijewska A. Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics. *J Clin Med*. 2024;13(2):478. Published 2024 Jan 15. doi:10.3390/jcm13020478

Punktacja IF: 3,9 Punktacja MNiSW: 140

Impact factor: 7,0

Punktacja MNiSW: 420

3. WYKAZ SKRÓTÓW (alfabetycznie)

AI – artificial intelligence – sztuczna inteligencja

AO – adaptive optics – optyka adaptacyjna

AO-FC – adaptive optics-fundus camera – funduskamera z optyką adaptacyjną

AO-OCT – adaptive optics optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia z optyką adaptacyjną

AO-SLO – adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy – skaningowa oftalmoskopia laserowa z optyką adaptacyjną

BCVA – best corrected visual acuity – najlepsza skorygowana ostrość wzroku do dali

BDNF – brain derived neurotrophic factor – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego

BMI – body mass index – wskaźnik masy ciała

CDR – cup to disc ratio – wskaźnik c/d

CSFI – combined structure function index – połączony indeks uszkodzenia strukturalnego i funkcjonalnego

ET-1 – endotelina 1

FC – fundus camera – funduskamera

FGF – fibroblast growth factors – czynnik wzrostu fibroblastów

GCC – ganglion cell complex – kompleksu komórek zwojowych

HS-WFS – Hartmann-Shack wavefront sensor – sensor czoła fali Hartmanna-Shacka

ICP – intracranial pressure – ciśnienie wewnątrzczaszkowe

IOP – intraocular pressure – ciśnienie wewnątrzgałkowe

JPOK – jaskra pierwotna otwartego kąta

LD – lumen diameter – średnica światła naczynia

LSFG – laser speckle flowgraphy – laserowa przepływografia plamkowa

MAP – mean arterial pressure – średnie ciśnienie tętnicze krwi

MD – mean deviation – średni ubytek czułości siatkówki

NVC – neurovascular coupling – oddziaływanie nerwowo-naczyniowe

OBF – ocular blood flow – oczny przepływ krwi

OCT – optical coherence tomography – optyczna koherentna tomografia

OCTA – optical coherence tomography angiography – angiografia optycznej koherentnej tomografii

OPP – ocular perfusion pressure – ciśnienie perfuzji ocznej

POAG – primary open angle glaucoma – jaskra pierwotna otwartego kąta

PSD – pattern standard deviation – odchylenie standardowe wzorca

RGC – retinal ganglion cells – komórki zwojowe siatkówki

RNFL – retinal nerve fibre layer – okołotarczowa warstwa włókien nerwowych siatkówki

SD-OCT – spectral-domain optical coherence tomography – OCT o domenie spektralnej

SLO – scanning laser ophthalmoscopy – skaningowa oftalmoskopia laserowa

TD – total diameter – średnica naczynia

TPD – translaminar pressure difference – różnica ciśnienia translaminarnego

WCSA – vascular wall cross-sectional area – pole powierzchni przekroju naczynia

WLR – wall-to-lumen ratio – stosunek grubości ściany naczynia do światła

WT – wall thickness – grubość ściany naczynia

3. OCENA PARAMETRÓW MIKROKRAŻENIA W SIATKÓWCE OKA W JASKRZE PIERWOTNEJ OTWARTEGO KĄTA Z WYKORZYSTANIEM TECHNIKI OPTYKI ADAPTYWNEJ [STRESZCZENIE]

Jaskra należy do grupy przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych. W wyniku degeneracji i śmierci komórek zwojowych i ich aksonów dochodzi do postępującego uszkodzenia nerwu wzrokowego, któremu towarzyszy trwała utrata pola widzenia. Jaskra jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty na świecie [1] i występuje z częstością około 3,4% wśród osób w wieku 40-80 lat [2]. Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK) jest najczęstszym typem jaskry i stanowi około 75% wszystkich przypadków choroby [3]. JPOK charakteryzuje się złożoną wieloczynnikową patogenezą i zwykle bezobjawowym przebiegiem we wczesnych stadiach, co czyni ją dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Aby zapobiec ślepotcie i lepiej kontrolować chorobę, konieczne jest poznanie dokładnych czynników patofizjologicznych i markerów progresji choroby. Dlatego zastosowanie nowych technologii i metod diagnostycznych ma kluczowe znaczenie w JPOK. Wśród nich obiecującą technologią jest optyka adaptacyjna (ang. adaptive optics; AO), pierwsza metoda, która umożliwiła wcześniej nieosiągalną, analizę struktur oka na poziomie komórkowym in vivo, a tym samym dokładniejsze poznanie JPOK.

Celem niniejszej Rozprawy Doktorskiej, opartej na cyklu trzech publikacji, jest analiza zmian w naczyniach w mikrokrażeniu siatkówki u pacjentów z JPOK oraz ocena korelacji nasilenia zmian naczyniowych ze stopniem zaawansowania JPOK z wykorzystaniem techniki AO. Ponadto w niniejszej Rozprawie Doktorskiej przeanalizowano nowe osiągnięcia w obszarach diagnostyki i monitorowania jaskry, ze szczególnym uwzględnieniem roli AO.

W pierwszym artykule, będącym narrative review, przedstawiono – zgodnie z aktualną wiedzą medyczną – dostępne w literaturze badania i publikacje dotyczące najnowszych osiągnięć w diagnostyce i monitorowaniu jaskry. W pierwszej kolejności opisano rozwój tonometrii, ponieważ ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure; IOP) jest jedynym czynnikiem, który można modyfikować za pomocą leczenia. Następnie omówiono technologie, które ułatwiają i rozpowszechniają stosowanie funduskamer (ang. fundus camera; FC) w ocenie nerwu wzrokowego. W publikacji również szeroko przedstawiono ewolucję optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography; OCT) pod względem jakości obrazu, protokołów obrazowania oraz nowych parametrów. Najważniejszym badaniem czynnościowym oceniającym stopień funkcjonalnego uszkodzenia jaskrowego jest perymetria. W publikacji przedstawiono nowe rozwiązania badań perymetrycznych z funkcją śledzenia dna oka, połączonego indeksu uszkodzenia strukturalnego i funkcjonalnego (ang. combined structure function index; CSFI), nowatorskich algorytmów perymetrycznych oraz ulepszonych technik analitycznych. W artykule omówiono także zastosowanie różnych typów badań elektrofizjologicznych układu wzrokowego oraz ich modyfikacji, które mogą być dodatkowym użytecznym narzędziem do diagnostyki i monitorowania

jaskry. Coraz powszechniejsze staje się zastosowanie technik sztucznej inteligencji (ang. artificial intelligence; AI), w tym głębokiego uczenia (ang. deep learning; DL) w diagnostyce oraz monitorowaniu jaskry, co w przyszłości może rozwiązać problem dostępności do diagnostyki jaskry dla dużych grup populacyjnych. Dzięki zastosowaniu AI możliwa jest ocena zmian strukturalnych (jak zdjęcia dna oka, OCT) oraz funkcjonalnych (perymetria), jak również prognozowanie tempa progresji choroby. Ponadto w artykule opisano zastosowanie technik AO w diagnostyce oraz monitorowaniu jaskry.

W drugim artykule omówiono zasady działania AO oraz rodzaje AO stosowanych w okulistyce. Optyka adaptacyjna sama nie tworzy obrazu, lecz służy do jego korekcji, co powoduje wzrost rozdzielczości uzyskanego obrazu. System AO może być zintegrowany z istniejącymi urządzeniami do obrazowania siatkówki, takimi jak FC, skaningowa oftalmoskopia laserowa (ang. scanning laser ophthalmoscopy; SLO) i OCT. W artykule szczegółowo przedstawiono dostępne w literaturze badania dotyczące zastosowania AO w wielu jednostkach chorobowych, takich jak retinopatia cukrzycowa, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, retinopatia nadciśnieniowa, jaskra, centralna surowicza chorioretinopatia, dystrofie siatkówki, choroby zapalne.

Trzecia publikacja to oryginalny artykuł opisujący badanie przeprowadzone w ramach przewodu doktorskiego w Samodzielnym Klinicznym Szpitalu Okulistycznym w Warszawie. Badanie miało na celu ocenę parametrów tętnic skroniowych siatkówki u pacjentów z JPOK na różnych etapach zaawansowania choroby przy użyciu AO-funduskamery (ang. AO-funduscamera; AO-FC) Rtx1™ (Imagine Eyes, Orsay, Francja; wersja 3.4 – AO Image 3.4), pierwszego komercyjnie dostępnego urządzenia mikroskopu optycznego zintegrowanego z AO. Analizie poddane zostały również korelacje między parametrami naczyniowymi a stopniem zaawansowania jaskry, określonym na podstawie zmian strukturalnych w OCT (grubość okołotarczowej warstwy włókien nerwowych siatkówki (ang. retinal nerve fibre layer; RNFL); grubość kompleksu komórek zwojowych (ang. ganglion cell complex; GCC) i powierzchnia rąbka (ang. rim area)) oraz zmian funkcjonalnych w perymetrii (średni ubytek czułości siatkówki (ang. mean deviation; MD), odchylenie standardowe wzorca (ang. pattern standard deviation; PSD). Do badania włączono 111 oczu 58 pacjentów z rozpoznaną i leczoną przez co najmniej dwa lata JPOK z Poradni Jaskrowej oraz 70 oczu 38 zdrowych ochotników. Grupę badaną podzielono na trzy podgrupy według stopnia zaawansowania neuropatii: grupa A – jaskra preperymetryczna (37 oczu); grupa B – jaskra perymetryczna wczesna według kryteriów uproszczonej klasyfikacji Hodappa (48 oczu); grupa C – jaskra perymetryczna umiarkowana według kryteriów uproszczonej klasyfikacji Hodappa (26 oczu) [4]. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe, zgodne wiekiem z grupami badanymi. Wszystkie osoby musiały spełniać ściśle kryteria kwalifikacji i były dopasowane pod względem wieku, płci, ciśnienia krwi i wskaźnika BMI (ang. body mass index), tak aby wspomniane czynniki nie wpływały na wiarygodność wyników. Przy użyciu AO-FC Rtx1™ zmierzono następujące

parametry tętnicy skroniowej siatkówki górnej i dolnej w odległości 0,5-1 średnicy tarczy od krawędzi tarczy nerwu wzrokowego: średnicę naczynia (ang. total diameter; TD), grubość ściany naczynia (ang. wall thickness; WT), średnicę światła naczynia (ang. lumen diameter; LD), współczynnik WLR (ang. wall-to-lumen ratio), czyli stosunek grubości ściany naczynia do jego światła oraz parametr WCSA (ang. wall cross-sectional area), czyli pole powierzchni przekroju naczynia. W analizie statystycznej za poziom istotności przyjęto $p < 0.05$. Badanie wykazało istotnie niższe wartości TD i LD oraz wyższe wartości WLR i WT dla tętnicy skroniowej górnej i dolnej we wszystkich grupach z JPOK w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto TD był istotnie dodatnio skorelowany z grubością RNFL i GCC. LD był istotnie dodatnio skorelowany z RNFL, GCC i rim area. WLR był istotnie ujemnie skorelowany z RNFL, GCC, rim area i MD, podczas gdy był istotnie dodatnio skorelowany ze wskaźnikiem c/d (ang. cup to disc ratio; CDR) i PSD. Natomiast nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla parametru WCSA pomiędzy grupami z JPOK a grupą kontrolną, co może wskazywać na eutroficzną przebudowę naczyń, charakteryzującą się zwiększonym WLR i niezmiennym WCSA.

Podsumowując, badanie wykazało, że zmiany w tętnicach siatkówki są obecne w JPOK, nawet na bardzo wczesnym etapie choroby oraz korelują one z zaawansowaniem zmian jaskrowych. Zgodnie z naszą wiedzą, niniejsze badanie jest pierwszą próbą analizy morfologii naczyń siatkówki przy użyciu AO w korelacji z testami strukturalnymi i funkcjonalnymi w JPOK. Badanie to może zapewnić lepszy wgląd w patogenezę i ocenę progresji jaskry a tym samym może przyczynić się do lepszej diagnostyki i leczenia choroby.

4. ASSESSMENT OF RETINAL MICROCIRCULATION PARAMETERS IN PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA USING ADAPTIVE OPTICS TECHNOLOGY [SUMMARY]

Glaucoma is a neurodegenerative group of diseases characterised by degeneration of ganglion cells and its axons, which results in damage to the optic nerve and permanent visual field loss. Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide [1] and occurs with a frequency of about 3.4 per cent amongst people aged 40-80 years [2]. Primary open-angle glaucoma (POAG) is the most common type of glaucoma and represents around 75 % of all cases of the disease [3]. POAG is characterized by a complex multifactorial pathogenesis and a usually asymptomatic course in the early stages, which makes it a great challenge for modern medicine. To prevent blindness and improve disease control, it is necessary to understand the pathophysiological mechanisms and markers of disease progression. Therefore, the use of new technologies and diagnostic methods is crucial in POAG. Among them, a promising technology is adaptive optics (AO), the first method that allows previously unachievable analysis of eye structures at the cellular level in vivo, and thus a more accurate understanding of POAG.

The aim of this dissertation, based on a series of three publications, is to assess the vascular changes in the retinal microcirculation in patients with POAG and to evaluate the correlation of the severity of vascular changes with the progression of POAG using the AO technique. In addition, this dissertation analyses recent developments in the diagnosis and monitoring of glaucoma with particular emphasis on the role of AO.

The first article composing the publication series, a narrative review article, presents, in accordance with current medical knowledge, the latest findings and publications on the recent developments in the diagnosis and monitoring of glaucoma. Firstly, the development of tonometry is described, as intraocular pressure (IOP) is the only factor that can be modified with treatment. Technologies that make the use of fundus cameras (FC) in optic nerve evaluation with its documentation easier and more widespread are discussed. The publication also broadly describes the evolution of optical coherence tomography (OCT) in terms of image quality, imaging protocols and new parameters. The most important test to assess the degree of functional glaucomatous damage is perimetry. The publication presents new developments including perimetry with fundus tracking, combined structure function index (CSFI), novel perimetry algorithms and improved analytical techniques. The publication also presents the application of different types of visual electrophysiological tests and their modifications, which can be a useful additional tool to conventional tests in glaucoma. The paper highlights the role of artificial intelligence (AI) in the diagnosis and monitoring of glaucoma. The application of AI in glaucoma for the assessment of structural changes (such as fundus photographs, OCT) and functional changes (perimetry) as well as for the prognosis of patients with glaucoma is presented. In addition, the article describes the appliance of AO in the diagnosis and monitoring of glaucoma.

The second paper is also a review article, which summarises the application of AO

technology in ophthalmology. The article reviews the principles of AO and the types of AO used in ophthalmology. AO alone cannot produce an image, so the AO system must be integrated with existing retinal imaging devices such as FC, scanning laser ophthalmoscopy (SLO) and OCT. This article summarises, in accordance with current medical knowledge, the available studies and publications in the literature concerning the use of AO in a number of disease entities, including diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, hypertensive retinopathy, glaucoma, central serous chorioretinopathy, retinal dystrophies, inflammatory diseases.

The third publication is an original article describing a study conducted as part of a dissertation research procedure at the Public Clinical Ophthalmic Hospital in Warsaw. The study aimed to assess temporal retinal arteriolar parameters in patients with POAG at different stages of progression using the adaptive optics fundus camera (AO-FC) Rtx1™ (Imagine Eyes, Orsay, France; version 3.4 – AO Image 3.4), the first commercially available device integrated with AO. Secondly, we wanted to investigate correlations between vascular parameters and glaucoma severity that were determined by structural changes on OCT (retinal nerve fibre layer (RNFL), ganglion cell complex (GCC) and rim area) and functional changes in perimetry (mean deviation (MD), pattern standard deviation (PSD)). Furthermore, we wanted to compare retinal vascular parameters in glaucoma patients to a healthy group. The study included 111 eyes of 58 patients diagnosed and treated with POAG for at least two years from the Glaucoma Outpatient Clinic and 70 eyes of 38 healthy volunteers. The study group was divided into three subgroups according to glaucoma severity: group A – preperimetric glaucoma (37 eyes); group B – early perimetric glaucoma according to the criteria of the simplified Hodapp classification (48 eyes); group C – moderate perimetric glaucoma according to the criteria of the simplified Hodapp classification (26 eyes) [4]. The control group consisted of healthy subjects, age-matched to the study groups. All subjects had to meet strict eligibility criteria and be matched for age, sex, blood pressure, and body mass index (BMI) to ensure that the above-mentioned factors did not affect the reliability of the results. Using the AO-FC Rtx1™, the following parameters of the superior and inferior temporal retinal arterioles were measured at a distance of 0.5-1 disc diameter from the edge of the optic disc: total diameter (TD), vessel wall thickness (WT), lumen diameter (LD), the wall-to-lumen ratio (WLR) and the wall cross-sectional area (WCSA). In the statistical analysis $p < 0.05$ was taken as the level of significance. The study showed significantly lower TD and LD values and higher WLR and WT values for the superior and inferior temporal arterioles in all groups with POAG compared to the control group. In addition, TD was significantly positively correlated with RNFL and GCC thickness. LD was significantly positively correlated with RNFL, GCC and rim area. WLR was significantly negatively correlated with RNFL, GCC, rim area and MD, while it was significantly positively correlated with cup to disc ratio (CDR) and PSD. In contrast, no statistically significant differences were observed for the parameter WCSA between the groups with POAG and the control group, which may indicate eutrophic vascular remodelling, characterised by increased WLR and

unchanged WCSA.

Summarising, this study has demonstrated that retinal arteriolar changes are indeed present in POAG, even at a very early stage of the disease, and correlate with the progression of glaucomatous changes. To our knowledge, this study is the first attempt to analyse retinal vascular morphology using AO in correlation with structural and functional tests in POAG. This study may provide better insight into the pathogenesis and progression of glaucoma, and thus may contribute to better diagnosis and treatment of the disease.

5. WSTĘP

5.1. Patogeneza jaskry pierwotnej otwartego kąta. Zarys problematyki.

Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK) to postępująca neuropatia nerwu wzrokowego z charakterystycznymi cechami uszkodzenia nerwu wzrokowego i zmianami pola widzenia, spowodowana postępującą apoptotyczną śmiercią komórek zwojowych siatkówki (ang. retinal ganglion cells; RGC) [5]. Uważa się, że różne czynniki patofizjologiczne są zaangażowane w rozwój JPOK. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure; IOP) pozostaje głównym czynnikiem ryzyka jaskry [6]. Wpływ IOP na uszkodzenie nerwu wzrokowego jest tłumaczony głównie przez dwa mechanizmy: bezpośredni (mechaniczny) oraz pośredni (naczyniowy) [5]. Mechanizm bezpośredni polega na tym, że podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe wywiera bezpośredni ucisk na włókna aksonalne RGC [5,7]. Włókna nerwu wzrokowego opuszczające oko przechodzą przez blaszkę sitową, najsłabszą mechanicznie i najbardziej podatną na odkształcenia i deformacje część twardówki. Uważa się, że to właśnie na poziomie blaszki sitowej dochodzi do mechanicznego uszkodzenia włókien nerwowych i upośledzenia transportu aksonalnego [5,8]. Upośledzony transport aksonalny skutkuje zmniejszoną dystrybucją składników odżywczych, tlenu i neurotrofin, takich jak czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor; BDNF) i czynnik wzrostu fibroblastów (ang. fibroblast growth factors; FGF), co prowadzi do nieprawidłowego funkcjonowania RGC [9]. Zakłócenie metabolizmu RGC powoduje gromadzenie się różnych substancji toksycznych, w tym wolnych rodników, co prowadzi do dalszego uszkodzenia RGC [5,10]. Utrata neuronów powoduje aktywację komórek glejowych (astrocytów i komórek Mullera), które uwalniają czynniki prozapalne, takie jak tlenek azotu, prostaglandyny, cytokiny, i upośledzają barierę krew-siatkówka, dodatkowo nasilając degenerację RGC [5,11,12]. Ponadto niedotlenienie komórek gleju powoduje upośledzenie usuwania glutaminy z przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co przyczynia się do wzrostu jego stężenia i ekscytotoksyczności dla RGC [7,11]. Mechanizm pośredni polega na tym, że podwyższenie IOP prowadzi do ucisku naczyń włosowatych, co skutkuje upośledzeniem przepływu krwi do tarczy nerwu wzrokowego i niedokrwionym uszkodzeniem nerwu wzrokowego [5].

Podsumowując, uszkodzenie jaskrowe komórek zwojowych może wystąpić w wyniku różnych mechanizmów pod wpływem podwyższonego IOP, w tym urazu ciśnieniowego, a następnie niedokrwienia, niedotlenienia, nagromadzenia toksyn metabolicznych, wtórnego procesu zapalnego i upośledzonego przepływu aksonalnego.

Nie wyjaśnia to jednak, dlaczego u wielu pacjentów może rozwinąć się jaskra lub wystąpić progresja choroby pomimo prawidłowych wartości IOP[13,14]. Liczne badania dotyczące

patogenezy JPOK pozwoliły zidentyfikować wiele innych czynników ryzyka rozwoju choroby.

Wśród nich można wymienić:

- Wiek. Starszy wiek jest niezależnym czynnikiem ryzyka zarówno rozwoju, jak i progresji jaskry [15].
- Płeć. Rola płci nie jest ściśle określona, chociaż ostatnie badania wskazują, że JPOK występuje częściej u mężczyzn. Tłumaczy się to różnicami anatomicznymi oraz hormonalnymi [16-18].
- Rasa. JPOK występuje częściej, pojawia się wcześniej i ma cięższy przebieg u osób pochodzenia afrykańskiego niż u osób rasy kaukaskiej w tym samym wieku. Przyczyny nie są w pełni poznane, ale sugeruje się, że obejmują różnice anatomiczne, pigmentacyjne i genetyczne [16,17].
- Wada refrakcji. Liczne badania potwierdzają związek między JPOK a krótkowzrocznością. Sugeruje się, że zarówno pacjenci krótkowzroczni, jak i pacjenci z jaskrą znacznie częściej reagują na glikokortykoidy wzrostem IOP oraz cechują się zmianami w strukturze kolagenu [19, 20].
- Parametry rogówki. Cieńsza rogówka jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju i progresji JPOK. Ponadto właściwości biomechaniczne rogówki, w szczególności zmniejszona histereza, zostały powiązane z progresją jaskry [15].
- Błazka sitowa. Zmiany w strukturze błazki sitowej, w tym przesunięcie tylne, ścieńczenie i defekty ogniskowe, prowadzą do zwiększonej podatności na uszkodzenia wywołane IOP [21].
- Genetyka. Chociaż tylko u niewielkiego odsetka pacjentów z JPOK stwierdzono klasyczny mendlowski sposób dziedziczenia choroby [22], wykryto liczne geny mogące brać udział w patogenezie jaskry [23]. Do najbardziej znanych należą gen białka Matrix Gla (ang. Matrix Gla protein; MGP), gen miocyliny (ang. myocilin gen; MYOC), gen TBK1 i gen optineuryny (ang. optineurin; OPTN) [19].
- Ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ang. intracranial pressure; ICP). Zauważono również, że pacjenci z JPOK mają niższe ICP niż osoby zdrowe, co skutkuje zwiększoną różnicą ciśnienia translaminarnego (ang. translaminar pressure difference; TPD) między IOP i ICP, co prowadzi do zakłóceń w transporcie aksonalnym i przepływie krwi, a także zmian w kształcie błazki sitowej [19, 24].

Ponadto różne choroby ogólnoustrojowe zostały zidentyfikowane jako potencjalne czynniki ryzyka

JPOK, w tym niedoczynność tarczycy [25,26], bezdech senny [27,28,29] oraz hipercholesterolemia [30].

5.2. Zaburzenia naczyniowe w JPOK.

Uszkodzeniu jaskrowemu mogą również towarzyszyć zaburzenia naczyniowe [31]. Liczne badania wskazują, że obniżone ciśnienie perfuzji ocznej (ang. ocular perfusion pressure; OPP), upośledzona autoregulacja naczyniowa oraz zaburzone sprzężenie nerwowo-naczyniowe odgrywają rolę w złożonej patogenezie JPOK [32].

Dopływ krwi do tkanek oka pochodzi z tętnicy ocznej, gałęzi tętnicy szyjnej wewnętrznej. Gałęzie tętnicy ocznej – tętnica środkowa siatkówki i tętnice rzęskowe tylne – zapewniają dopływ krwi odpowiednio do powierzchniowych warstw tarczy nerwu wzrokowego i większości przedniej części nerwu wzrokowego [32, 33]. Prawidłowe OPP ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego przepływu krwi przez naczynia wewnątrzgałkowe. Zgodnie z ogólną zasadą, ciśnienie perfuzji krwi w narządzie jest różnicą między ciśnieniem krwi w tętnicach i żyłach tego narządu [19,32,33]. Uważa się, że ciśnienie krwi w żyłach ocznych jest w przybliżeniu równe IOP. OPP jest zatem obliczane według następującego wzoru:

$$OPP = MAP - IOP.$$

(od wartości średniego ciśnienia tętniczego krwi (ang. mean arterial pressure; MAP) odejmujemy IOP) [19,32,33]. W badaniach wykazano, że obniżone ciśnienie OPP jest skorelowane z progresją jaskry [34-36]. W badaniach populacyjnych, takich jak Barbados Eye Study [37], Singapore Malay Eye Study [38], Los Angeles Latino Eye Study [39] wykazano bezpośredni związek między obniżonym OPP a zwiększoną częstością występowania JPOK. Co więcej, choroby ogólnoustrojowe wpływające na OPP, między innymi: nadciśnienie tętnicze, hipotonia i cukrzyca, są związane z rozwojem i progresją JPOK, co dodatkowo podkreśla rolę czynników naczyniowych w patogenezie jaskry [6, 32,40].

Autoregulacja naczyniowa, inaczej wazoreaktywność, to zdolność układu krążenia do adaptacji do różnych warunków i zapotrzebowania metabolicznego poprzez utrzymywanie stabilnego przepływu krwi [19,32,33]. Do oceny wazoreaktywności naczyń w badaniach można zastosować kilka metod, w tym stymulację migoczącym światłem, zimnem, testy hiperkapnii i hiperoksji [32,33]. W JPOK zaobserwowano zaburzenia autoregulacji naczyniowej [41,42,43], wyższy opór naczyń siatkówki [44] oraz brak równowagi między zwężającą naczynia endoteliną 1 (ET-1) a rozszerzającym naczynia tlenkiem azotu [6]. Z powodu nieprawidłowości w autoregulacji naczyniowej, oczy z JPOK wykazują ograniczoną zdolność do adaptacji w odpowiedzi na wahania OPP w porównaniu do oczu zdrowych, co prowadzi do zaburzenia homeostazy i progresji jaskry

[19,32]. Niestabilny oczny przepływ krwi powoduje ponadto niestabilny dopływ tlenu. Spowodowany tym stres oksydacyjny powoduje uszkodzenie RGC [41,45], a także zaburzenia beleczkowania, indukując opór odpływu cieczy wodnistej [46,47].

W warunkach fizjologicznych zachodzi skoordynowane oddziaływanie nerwowo-naczyniowe (ang. neurovascular coupling; NVC), czyli zwiększona aktywność neuronów prowadzi do zwiększonego przepływu krwi do odpowiedniego obszaru [32]. W przypadku JPOK zaobserwowano jednak zaburzenia tego mechanizmu w porównaniu z osobami zdrowymi. To może prowadzić do niedokrwienia i niedotlenienia, które mogą negatywnie wpływać na komórki glejowe oraz mitochondria aksonów, wywołując neurotoksyczny efekt na RGC [32, 48].

Podsumowując, wyniki badań wyraźnie wskazują na silną korelację między nieprawidłowościami naczyniowymi a neurodegeneracją w JPOK. Niemniej jednak, ze względu na złożoną patogenezę choroby i wiele czynników wpływających na jej rozwój, konieczne są dalsze badania, aby dokładnie zrozumieć patofizjologiczne mechanizmy i określić potencjalne nowe cele terapeutyczne.

5.3. Ocena mikrokrążenia oka w jaskrze.

Teoria naczyniowa przyczyniła się do wzrostu liczby badań dążących do zrozumienia skomplikowanego związku między anomaliami naczyniowymi a patofizjologią jaskry. Dlatego dokładne metody oceny krążenia ocznego w JPOK wydają się być niezbędne do lepszego zrozumienia zaburzeń unaczynienia w patogenezie choroby. Jednak ze względu na ograniczenia techniczne sprzętów diagnostycznych, zdolność do wykrywania zaburzeń naczyniowych w oku jest utrudniona. Postęp w nowych technikach obrazowania przyspieszył rozwój badań nad zmianami naczyniowymi w jaskrze. Do nieinwazyjnego pomiaru przepływu krwi w oku wprowadzono różnorodne techniki wykorzystujące zjawisko Dopplera [33]. Obrazowanie dopplerowskie wykazało zmniejszoną prędkość i zwiększony wskaźnik oporu naczyń wewnątrzgałkowych u pacjentów z jaskrą [49]. Kolejną metodą umożliwiającą pomiary perfuzji na tarczy nerwu wzrokowego, w siatkówce i naczyniówce jest laserowa przepływografia plamkowa (ang. laser speckle flowgraphy; LSFSG) [33]. Badania z użyciem LSFSG wykazują istotne różnice w perfuzji tarczy nerwu wzrokowego u pacjentów z JPOK w porównaniu z osobami zdrowymi [50]. Liczne badania z wykorzystaniem angiografii optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography angiography; OCTA) wykazały znaczne zmniejszenie gęstości przepływu i gęstości naczyń na tarczy nerwu wzrokowego i plamce żółtej u pacjentów z jaskrą w porównaniu do grupy kontrolnej, a także korelację między tymi parametrami a utratą pola widzenia [19, 51-54].

Do analizy kalibru naczyń siatkówki najczęściej wykorzystuje się cyfrowe zdjęcia siatkówki [55]. Półautomatyczne oprogramowania, takie jak VAMPIRE (Vessel Assessment and Measurement Platform for Images of the Retina) [56] i SIVA (Singapore I Vessel Assessment) [57], zostały opracowane w celu dokładniejszego niż ocena ręczna ilościowego określenia parametrów naczyń siatkówki. W badaniach opisano również zastosowanie analizatora naczyń siatkówki [58], OCT [59] i SLO [60] do oceny kalibru naczyń siatkówki. W szeregu badań z użyciem wyżej wymienionych metod wykazano, że zwężenie naczyń siatkówki jest skorelowane z progresją jaskry ocenianą za pomocą OCT i perymetrii [61-65]. Co więcej, w niektórych badaniach prospektywnych zaobserwowano związek między wyjściowym zwężeniem kalibru tętnic a zwiększonym ryzykiem JPOK [66-68].

Nowa technologia optyki adapttywnej (ang. adaptive optics; AO), zastosowana na potrzeby badania w niniejszej rozprawie doktorskiej, pozwala nie tylko na ocenę kalibru naczyń siatkówki *in vivo* z dotychczas nieosiągalną rozdzielczością 2 μm , ale umożliwia również ocenę grubości ściany i średnicę światła naczynia siatkówki, co pozwala na rozróżnienie między eutroficzną i hipertroficzną przebudową naczyń [69]. Ponadto wysoka rozdzielczość obrazowania, powtarzalność [70] i nieinwazyjność techniki AO sprawia, że może być doskonałym narzędziem do oceny morfologii naczyń siatkówki w jaskrze [71] i przyczynić się do lepszego zrozumienia patogenezы i progresji choroby.

5.4. Optyka adaptywna

Obrazowanie siatkówki ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia oraz monitorowania fizjologicznych i patologicznych procesów zachodzących w oku. Do niedawna ocena pojedynczych komórek siatkówki była możliwa tylko przy użyciu technik histologicznych, ponieważ dostępne techniki obrazowania siatkówki (takie jak zdjęcia cyfrowe, SLO i OCT) nie miały wystarczającej rozdzielczości do obrazowania struktur na poziomie komórkowym, głównie z powodu aberracji optycznych oka. Rozdzielczość systemu obrazowania optycznego może być wyznaczona zgodnie z równaniem:

$$r = 0,61\lambda/NA,$$

gdzie r oznacza rozdzielczość, λ to długość fali świetlnej wykorzystanej do obrazowania, a NA oznacza aperturę numeryczną układu. Osiągnięcie najlepszej rozdzielczości w sensie optycznym wymaga wykorzystania największej apertury (zależy od gęstości optycznej ośrodka) oraz najkrótszej długości fali (λ) wykorzystanej do oświetlania lub akwizycji obrazu [72, 73] i wartość teoretyczna poprzeczna w stosunku do osi dla układów optycznych wynosi około 2 μm przy

najkrótszym światłem widzialnym. Zakres długości fal stosowanych w urządzeniach jest ograniczony przez właściwości transmisyjne struktur oka oraz dopuszczalne poziomy ekspozycji, a także źródła i detektory światła. Jednakże, wykonywanie badań po rozszerzeniu źrenicy prowadzi do wzrostu aberracji optycznych, co niweczy korzyści w zakresie rozdzielczości [72,73].

Aberracje optyczne stanowią ich dwa główne typy: chromatyczne i monochromatyczne (geometryczne) [74]. Aberracje chromatyczne spowodowane są różnicą we współczynniku załamania światła struktur optycznych oka dla różnych długości fali (różnica prędkości rozprzestrzenienia się światła). Można uniknąć aberracji wynikających z chromatyczności światła używając źródła światła monochromatycznego [72]. Wielkość aberracji monochromatycznych jest spowodowana niedoskonałościami geometrycznymi struktur optycznych oka, takich jak film łzowy, rogówka i soczewka [72,74]. Aberracje monochromatyczne można z uwagi na ich charakterystyki podzielić na aberracje niższego i wyższego rzędu [72]. Pierwsze z nich można skorygować za pomocą odpowiednio dobranych soczewek sferycznych lub cylindrycznych. Natomiast aberracje wyższego rzędu, nazywane również aberracjami czoła frontu fali, nie mogą być skorygowane za pomocą samych soczewek. Powodują one, że równoległa wiązka promieni światła wprowadzana do oka wzdłuż jego osi optycznej skupia się w różnych punktach wzdłuż tej osi, co powoduje rozogniskowanie na części siatkówki. Daje to efekt mniejszej rozdzielczości optycznej poprzecznej pogarszając możliwość uzyskania odpowiedniej jakości obrazu siatkówki [72,74]. Optykę adaptacyjną opracowano w celu poprawy jakości obrazu, ponieważ rozdzielczość optyczna jest odpowiedzialna za liczbę rozróżnialnych punktów (pikseli). Uzyskano ją poprzez poprawę rozdzielczości obserwowanego obrazu w trakcie akwizycji, co umożliwia dokładniejszy pomiar oraz korekcję aberracji wyższego rzędu. Osiągnięcie lepszej rozdzielczości w akwizycji sygnału optycznego prowadzi więc do poprawy jakości obrazów dla celów diagnostycznych (pomiarów i wizualizacji). Dzięki możliwości sprzętowej korekcji aberracji czoła fali optycznej w czasie rzeczywistym przy użyciu metod AO wydajność systemów optycznych uległa znacznemu zwiększeniu, poprawiając rozdzielczość obrazowania poprzecznego do oczekiwanego poziomu około $2\ \mu\text{m}$ [72,74].

System AO składa się zasadniczo z 3 podstawowych elementów - czujnika czoła fali optycznej, korektora czoła fali i systemu sterowania [75]. Czujnik czoła fali służy do pomiaru aberracji optycznych w zniekształconym froncie wchodzącej fali. W okulistyce najczęściej wykorzystywaną odmianą tego czujnika jest sensor czoła fali typu Hartmanna-Shacka (ang. Hartmann-Shack wavefront sensor; HS-WFS). Sensor HS-WFS składa się z dwuwymiarowej matrycy soczewek, w której każda soczewka próbkująca wprowadzana fale optyczną na swojej

powierzchni tworzy własny punkt ogniska [72,73,75]. W przypadku braku aberracji, na osi za matrycą soczewek formuje się regularny wzorec punktów. W obecności jakiegokolwiek aberracji, punkty te są formowane poza powierzchnią lub też osią. Pomiar przesunięć dla każdego punktu umożliwia późniejszą rekonstrukcję fali optycznej celem poprawy sferyczności jej czoła [72,73,75]. System sterowania za pomocą sygnałów napięciowych wytworzonych na podstawie danych z sensora fali optycznej koryguje odpowiednio czoło fali. Najczęściej stosowanym rodzajem korektora czoła fali jest układ deformowalnych zwierciadeł, które umożliwiają zmianę kształtu swojej powierzchni [72,73,75]. Powierzchnia zwierciadła jest odkształcana przez dwuwymiarową matrycę siłowników dostosowujących zwierciadło do deformacji przychodzącej fali optycznej [72,73]. System AO jest wbudowywany w tor optyczny innego urządzenia optycznego, zwykle pełniącego funkcje kamery optycznej [74]. Dzięki temu możliwa jest taka modyfikacja wiązki światła, która skutecznie eliminuje zniekształcenia optyczne w czasie rzeczywistym [72,73,76].

Obecnie prawie wszystkie urządzenia optyczne używane w okulistyce mają możliwość integrowania z systemem AO, na przykład urządzenia kamer: fundus kamera (AO-FC), urządzenia OCT (AO-OCT) oraz SLO (AO-SLO). Od czasu pierwszego zastosowania w 1997 roku przez Lianga [77] systemu AO w okulistyce działającego w torze akwizycji urządzeń, technologia ta została użyta do obrazowania różnych struktur oka zdrowych oczu oraz przypadkach różnych chorób okulistycznych [72]. W wielu badaniach okulistycznych z wykorzystaniem AO oceniano różne struktury oka w jaskrze, takie jak włókna nerwowe, blaszka sitowa, fotoreceptory, beleczkowanie oraz komórki zwojowe siatkówki [72]. W niniejszym badaniu opisano zastosowanie AO w kamerze siatkówkowej (ang. adaptive optics retinal camera) w ocenie parametrów tętnic siatkówki u pacjentów z JPOK .

5.5. Ocena parametrów tętnic skroniowych siatkówki u pacjentów z JPOK - praca oryginalna

Niniejsze badanie jest badaniem przekrojowym przeprowadzonym w okresie od sierpnia 2021 r. do listopada 2022 r. w Publicznym Klinicznym Szpitalu Okulistycznym w Warszawie. Celem badania była ocena morfologicznych parametrów tętnic skroniowych siatkówki (TD, WT, LD, WLR, WCSA) u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania JPOK i porównanie ich do grupy kontrolnej przy użyciu AO-FC Rtx1™ (Imagine Eyes, Orsay, Francja; wersja 3.4 – AO Image 3.4). Do badania włączono 111 oczu 58 pacjentów z rozpoznąną i leczoną przez co najmniej dwa lata JPOK z Poradni Jaskrowej oraz 70 oczu 38 zdrowych ochotników. Aby poprawić wiarygodność wyników i jakość uzyskiwanych obrazów, wszyscy uczestnicy musieli spełnić ścisłe parametry włączenia. Kryteria włączenia obejmowały: wadę refrakcji poniżej 6 dioptrii sferycznych i 2,5

dioptrii cylindrycznych, długość osiową oka poniżej 26 mm, najlepszą skorygowaną ostrość wzroku do dali (ang. best corrected visual acuity; BCVA) $\geq 0,4$ na tablicach Snellena, przejrzyste ośrodki optyczne, otwarty kąt przesączania, brak historii operacji wewnątrzgałkowej (z wyjątkiem niepowikłanych operacji zaćmy lub niepowikłanych operacji jaskry w grupie z JPOK), brak cukrzycy, urazów lub innych chorób oczu, oraz brak objawów sugerujących jaskrę wtórną. Oczy nie spełniające tych kryteriów zostały wykluczone z badania. Dodatkowo, wszystkie grupy badane nie różniły się istotnie pod względem wieku, płci, BMI i ciśnienia tętniczego. Nie było istotnych różnic między grupami w odsetku palaczy, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, hipercholesterolemią, udarem mózgu lub zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Średnie IOP we wszystkich oczach mieściło się w granicach normy, z mniejszymi wartościami obserwowanymi w grupie z JPOK, co można tłumaczyć terapią mającą na celu utrzymanie docelowego IOP w celu opóźnienia progresji choroby.

Grupę z JPOK podzielono na trzy podgrupy według stopnia zaawansowania neuropatii: grupa A – jaskra preperymetryczna (37 oczu); grupa B – jaskra perymetryczna wczesna według kryteriów uproszczonej klasyfikacji Hodappa (48 oczu); grupa C – jaskra perymetryczna umiarkowana według kryteriów uproszczonej klasyfikacji Hodappa (26 oczu). Uproszczona klasyfikacja Hodappa została opracowana do określenia zaawansowania jaskry i bazuje na wartości MD [4]. Gorsze wartości MD wiążą się z wyższym ryzykiem ślepoty. U 34 pacjentów jaskra występowała w różnych stopniach zaawansowania, podczas gdy u pozostałych stopień zaawansowania był taki sam w obu oczach. Grupa kontrolna składała się z osób, które spełniały kryteria włączenia, a ponadto miały IOP < 21 mm Hg, prawidłowy wygląd tarczy nerwu wzrokowego oraz prawidłowe parametry RNFL i GCC w OCT.

Uczestnicy zostali poddani kompleksowemu badaniu okulistycznemu, obejmującemu refraktometrię, pomiar BCVA, biomikroskopię w lampie szczelinowej, tonometrię aplanacyjną Goldmanna, gonioskopię oraz bezpośrednią funduskopię. Długość osiowa oka została zmierzona przy użyciu urządzenia IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Hennigsdorf, Niemcy). Grubość RNFL, GCC oraz powierzchnię rąbka zmierzono za pomocą OCT o domenie spektralnej (ang. spectral-domain optical coherence tomography; SD-OCT) RTVue XR 100 Avanti Edition (Optovue, Fremont, CA, USA). Ponadto przeprowadzono standardowy test pola widzenia Humphrey 24.2 Sita przy użyciu analizatora pola widzenia Humphrey Field Analyzer 3 (Zeiss, Oberkochen, Niemcy), w celu oceny ubytków w polu widzenia oraz wartości MD i PSD.

Obrazy dna oka do pomiarów tętnic siatkówki zostały uzyskane za pomocą urządzenia AO-FC Rtx1™. Rtx1™ jest pierwszym komercyjnie dostępnym narzędziem z zintegrowaną AO w dziedzinie okulistyki. Rtx1 cechuje się rozdzielczością 1,6 μm . Wymiary uzyskanego obrazu

wynoszą $4^\circ \times 4^\circ$, co odpowiada $1,2 \text{ mm} \times 1,2 \text{ mm}$ obszaru siatkówki [78, 79]. Proces akwizycji obrazu w pojedynczej pozycji trwa około 4 s i obejmuje pozyskanie 40 obrazów. Oprogramowanie Rtx1™ AO Detect Artery zostało użyte do analizy parametrów naczyń siatkówki oraz do korygowania zniekształceń [78, 79]. Większość pacjentów mogła być badana bez konieczności rozszerzania źrenic; u pozostałych źrenice zostały rozszerzone poprzez miejscowe zastosowanie 1% tropikamidu (Polfa, Warszawa). Zdjęcia górnej i dolnej tętnicy skroniowej siatkówki zostały wykonane w odległości 0,5-1 średnicy tarczy od krawędzi nerwu wzrokowego, tj. około 0,9-1,8 mm od krawędzi tarczy. Starano się unikać połączeń tętniczo-żylnych oraz sąsiedztwa żył siatkówki w celu zminimalizowania czynników wpływających na pomiar tętnic. Parametry morfologiczne naczyń zostały zmierzone trzykrotnie na obrazach o najwyższej jakości, a następnie dla analizy statystycznej użyto średniej arytmetycznej tych trzech pomiarów.

Analizę danych przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica™ v. 13.2, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA, 2017. Zmienne ciągłe, przedstawione jako średnie z ich odchyleniami standardowymi, porównywano między grupami JPOK i kontrolną za pomocą testu t-Studenta lub testu U Manna-Whitneya, w zależności od rozkładu danych. Test Shapiro-Wilka był wykorzystywany do określenia normalności każdej zmiennej ciągłej. Testy Kruskala-Wallisa i chi-kwadrat były używane do porównania co najmniej trzech grup pod względem zmiennej ilościowej. Związki między zmiennymi liczbowymi były oceniane za pomocą analizy korelacji Pearsona, gdy dane spełniały warunki testów parametrycznych, oraz za pomocą analizy korelacji Spearmana, gdy nie spełniały. Dwustronny test został zastosowany dla wartości p, a istotność statystyczna została zdefiniowana jako $p < 0,05$.

Niniejsze badanie wykazało istotne różnice morfologiczne w tętnicach siatkówki u pacjentów z JPOK w porównaniu do grupy kontrolnej. Całkowite średnice (TD) tętnic siatkówki były mniejsze we wszystkich podgrupach pacjentów z jaskrą w obu analizowanych lokalizacjach: górnej i dolnej, co potwierdza wyniki licznych wcześniejszych badań sugerujących zwężenie naczyń w jaskrze [61-68]. Dotychczasowe badania jednak nie dostarczały danych dotyczących światła tętnicy (LD). Oprócz zmniejszonego TD, nasze badanie wykazało istotnie niższe wartości LD we wszystkich podgrupach z JPOK w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo, nasze badanie ujawniło po raz pierwszy istotnie wyższe wartości grubości ścian (WT) i współczynnika WLR w grupie pacjentów z JPOK w porównaniu z grupą kontrolną. Podobne obserwacje odnotowano wcześniej w przypadku innych chorób naczyniowych, takich jak nadciśnienie tętnicze [80] czy cukrzyca [81]. WCSA był jedynym parametrem, w którym nie zaobserwowano istotnych

statystycznie różnic między grupą pacjentów z JPOK a grupą kontrolną. Ocena wskaźników WCSA i WLR może służyć do rozróżniania między eutroficzną i hipertroficzną przebudową naczyń [69]. Eutroficzna przebudowa, spowodowana między innymi skurczem naczyń, manifestuje się jako zwiększony WLR przy niezmiennym WCSA, co zaobserwowano u pacjentów z JPOK w naszym badaniu. Z kolei hipertroficzny remodeling objawia się równoczesnym wzrostem zarówno WLR, jak i WCSA, i związany jest z przerostem mięśni gładkich [69].

W ramach tego niniejszego badania dokonano również porównania podgrup pacjentów z JPOK. Obserwowano istotne zmniejszenie średniej grubości RNFL i średniej grubości GCC wraz z postępem choroby (podgrupy od A do C), oraz wzrost wskaźnika c/d (ang. cup to disc ratio; CDR) i zwężenia powierzchni rąbka. Dodatkowo, wyniki perymetrii wykazały zwiększenie wartości PSD i obniżenie wartości MD wraz z zaawansowaniem choroby (podgrupy od A do C).

W badaniu stwierdzono dużą liczbę istotnych korelacji między parametrami naczyń, uzyskanymi za pomocą urządzenia Rtx1™, a parametrami OCT oraz perymetrii. TD wykazywał istotną dodatnią korelację z grubością RNFL i GCC. LD również wykazywał istotną dodatnią korelację z RNFL, GCC oraz powierzchnią rąbka. Współczynnik WLR wykazywał istotną ujemną korelację z RNFL, GCC, powierzchnią rąbka i MD, przy jednoczesnej istotnej dodatniej korelacji z CDR i PSD. Obserwowana istotna korelacja między WLR a licznymi parametrami oceniającymi nasilenie jaskry sugeruje, że WLR może stanowić użyteczny marker postępu JPOK.

Niniejsze badanie stanowi pierwszą próbę oceny mikronaczyniowej siatkówki przy użyciu AO w JPOK, uwzględniając parametry strukturalne i funkcjonalne zaawansowania choroby. Nasze wyniki wykazały, że AO jest bezpiecznym, nieinwazyjnym oraz precyzyjnym narzędziem do obrazowania zmian naczyniowych w siatkówce u pacjentów z jaskrą. Ponadto, badanie to może przyczynić się do lepszego zrozumienia patogenezy i postępu JPOK, co potencjalnie pozwoli na poprawę diagnostyki i leczenia tej choroby.

5.6. Uzasadnienie połączenia prac w cykl publikacji.

Prace wchodzące w skład cyklu tworzą spójną całość, podkreślając ważny aspekt roli i zastosowania nowych technologii optycznych w poznawaniu wieloczynnikowej patogenezy JPOK, jej diagnostyce oraz monitorowaniu. W dwóch artykułach przeglądowych przedstawiono najobszerniejszą dostępną wiedzę dotyczącą rozwoju metod diagnostycznych jaskry ze szczególnym omówieniem roli systemu AO, jako nowego narzędzia obrazowania w okulistyce. W

badaniu przedstawionym w artykule oryginalnym nr 3 analizowano zmiany w morfologii tętnic siatkówki w JPOK z wykorzystaniem technologii AO. Analizując zmiany w OCT i perymetrii przebadano związek między parametrami naczyń a stopniem zaawansowania zmian jaskrowych. Zastosowanie wielomodułowej diagnostyki i nowych technologii może zapewnić lepszy wgląd w poznanie patomechanizmów rozwoju i progresji jaskry, a tym samym może przyczynić się do lepszej diagnostyki i leczenia choroby.

6. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Założenie:

Możliwości wykorzystania potencjału nowych technologii obrazowania siatkówki, ze szczególnym uwzględnieniem optyki adaptywnej, w celu analizy mikrokrążenia w kontekście warunków specyficznych, takich jak jaskra pierwotna otwartego kąta.

Cele przedstawionej pracy doktorskiej:

1. Ocena morfologicznych parametrów tętnic skroniowych siatkówki (TD, WT, LD, WLR, WCSA) u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania jaskry pierwotnej otwartego kąta i porównanie ich do grupy kontrolnej osób zdrowych przy użyciu kamery siatkówkowej AO- FC Rtx1™ (Imagine Eyes, Orsay, Francja; wersja 3.4 – AO Image 3.4).
2. Ocena korelacji między parametrami obrazującymi naczynia tętnicze siatkówki w Rtx1™ a stopniem zaawansowania jaskry, określonym na podstawie zmian strukturalnych w OCT oraz zmian funkcjonalnych w perymetrii.
3. Omówienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego nowoczesnych metod diagnostycznych jaskry.
4. Przedstawienie klinicznego zastosowania optyki adaptywnej, jako narzędzia obrazowania w okulistyce.

7. PRACE TWORZĄCE CYKL PUBLIKACJI

Rozdziały 7.1. – 7. 3. stanowią cykl oryginalnych publikacji wchodzących w skład prezentowanej rozprawy doktorskiej.

7.1. Nowości w diagnostyce jaskry. Innovations in glaucoma diagnostics.

Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica. 2023;125(4):190-198.
doi:10.5114/ko.2023.133452.



KLINIKA OCZNA 2023, 125, 4: 190-198
Otrzymano: 31.08.2022 Zaakceptowano: 24.12.2022
Wersja angielska pracy jest dostępna na stronie internetowej czasopisma.

PRACA POGLĄDOWA



Nowości w diagnostyce jaskry

Alina Szewczuk¹, Anna Zaleska-Żmijewska^{1,2}

¹Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie

²Katedra i Klinika Okulistyki Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Jaskra jest główną przyczyną nieodwracalnej ślepoty na świecie. Charakteryzuje się postępującą utratą komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów. Jaskra zwykle staje się objawowa dopiero w stadium zaawansowanym. Dlatego głównym wyzwaniem w zapobieganiu utracie wzroku jest wykrycie choroby, zanim stanie się ona objawowa. W niniejszym artykule dokonano przeglądu ostatnich osiągnięć w rozwoju nowych technologii wykrywania

i monitorowania jaskry. Przegląd obejmuje najbardziej obiecujące odkrycia w zakresie tonometrii, obrazowania siatkówki, perymetrii, elektrofizjologii oraz sztucznej inteligencji. Powszechne stosowanie nowych technologii w przyszłości będzie sprzyjać lepszemu wykrywaniu choroby, przewidywaniu jej progresji oraz poprawie wyników leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: jaskra, optyczna koherentna tomografia, elektrofizjologia, sztuczna inteligencja, tonometria, perymetria.

WPROWADZENIE

Jaskra to neuropatia nerwu wzrokowego o etiologii wieloczynnikowej, polegająca na zwyrodnieniu komórek zwojowych i ich aksonów, które skutkuje uszkodzeniem nerwu wzrokowego oraz ubytkami w polu widzenia [1]. Jaskra występuje wśród osób w wieku 40–80 lat z częstotliwością około 3,4% i jest najczęstszą przyczyną nieodwracalnej ślepoty na świecie. Obecnie około 76 milionów pacjentów choruje na jaskrę, a do roku 2040 przewiduje się, że będzie to około 112 milionów [2]. Ze względu na znaczący wzrost zachorowalności, nie do końca poznany złożony patomechanizm oraz bezobjawowy początek jaskry nadal wyzwaniem dla medycyny. W walce ze ślepotą związaną z jaskrą niezbędne są skuteczne narzędzia do wczesnego wykrycia choroby na jeszcze wczesnym i bezobjawowym etapie, jak również efektywne metody monitoringu przebiegu choroby. W tym artykule przedstawiono najnowsze osiągnięcia w rozwoju technologii pozwalające na diagnostykę jaskry, w tym badania obrazowe, funkcjonalne, tonometrię oraz sztuczną inteligencję.

TONOMETRIA

Ciśnienie wewnątrzgałkowe (*intraocular pressure* – IOP) jest jednym z najbardziej istotnych czynników ryzyka rozwoju jaskry oraz jedynym czynnikiem, który można modyfikować za pomocą leczenia. Dlatego dokładne pomiary oraz dobra kontrola IOP są kluczowe w diagnostyce oraz monitorowaniu jaskry [3]. Najczęściej używaną metodą jest tonometria

aplanacyjna Goldmanna (*Goldman applanation tonometry* – GAT). Opiera się ona na regule Imberta i Ficka, zgodnie z którą ciśnienie panujące we wnętrzu kuli jest równe sile potrzebnej do spłaszczenia jej powierzchni, podzielonej przez wielkość powierzchni spłaszczenia [1]. Chociaż GAT jest uznawana obecnie za złoty standard, metoda ta ma swoje ograniczenia, takie jak zależność od umiejętności osoby badającej, ryzyko zakażenia, ryzyko erozji rogówki, jak również możliwość wykonania badania tylko w pozycji pionowej w lampie szczelinowej [4]. Dlatego opracowywane są nowe urządzenia do ciągłego pomiaru IOP, które umożliwią pomiary w warunkach domowych o różnych porach dnia. Jest to szczególnie ważne, bo zgodnie z wynikami badań do 50–75% wzrost IOP występuje poza godzinami pracy poradni okulistycznych [5]. Urządzenia do zdalnego pomiaru IOP można podzielić na 2 grupy: wykonujące pomiar bezpośredni, czyli umieszczone wewnątrz oka, oraz wykonujące pomiar pośredni, czyli nieinwazyjne. W badaniach opisywano czujniki do pomiaru IOP zintegrowane z implantami soczewek wewnątrzgałkowych [6, 7], z implantami drenującymi, na przykład typu Molteno [8] oraz czujniki nadtwardówkowe [9]. W jednym z badań przedstawiono prototyp bezprzewodowego urządzenia do bezpośredniego pomiaru IOP, które można wszczepić na stałe podczas operacji usunięcia zaćmy [10]. Urządzenie składa się z czujnika ciśnienia, chipa i anteny oraz wykorzystuje fale radiowe do bezprzewodowego zasilania i przesyłania danych. Urządzenie złożone w przekrój 2 mm

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Alina Szewczuk, Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie, ul. Marszałkowska 24/26, 00-576 Warszawa, e-mail: alinaszewczuk16@gmail.com

$\times 1$ mm jest wprowadzane przez 2–3-milimetrowe nacięcie za pomocą iniektora i wbudowywane w pierścień napinający torebkę, który rutynowo jest wszczepiany podczas operacji zaćmy w celu stabilizacji soczewki [10]. Innym urządzeniem wszczepianym na stałe do pomiaru IOP jest The Implan-data EyeMate [11]. Mikroczytnik jest umieszczany w bruzdzie rzęskowej przed implantem soczewkowym za tęczęwką podczas operacji usunięcia zaćmy. Parametry urządzenia są następujące: zewnętrzna średnica wynosi 11,3 mm, grubość 0,9 mm, masa 0,1 g. Ze względu na giętkość urządzenia można go złożyć w celu wprowadzenia do wnętrza gałki. Za pomocą fal radiowych informacja zostaje przekazywana do podręcznego czytnika, który należy zbliżyć do mikroczytnika na odległość 5 cm lub mniejszą. Urządzenie jest w stanie dostarczyć 10 pomiarów IOP na sekundę, które po uśrednieniu są wyświetlane na ekranie czytnika [11]. W badaniu Argos [12] oceniano dokładność pomiarów i bezpieczeństwo urządzenia The Implan-data EyeMate wszczepionego do bruzdy rzęskowej podczas operacji zaćmy u sześciu pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta (JPOK). U 4 pacjentów wystąpił nieinfekcyjny odczyn zapalny w komorze przedniej, który z powodzeniem został wyleczony zachowawczo w ciągu 9 dni. W rocznej obserwacji wszyscy pacjenci mieli zadowalającą kontrolę jaskry oraz wewnątrzgałkowe pomiary IOP u pacjentów były porównywalne z pomiarami GAT. W tym samym czasie oprócz umiarkowanego zniekształcenia źrenic i rozproszenia barwnika po zabiegu nie wykazano poważnych działań niepożądanych.

Inne urządzenie [Triggerfish contact lens sensor (CLS), Sensimed AG, Lozanna, Szwajcaria] to czujnik zintegrowany z soczewkami kontaktowymi, który służy do pomiaru zmian wymiaru gałki ocznej w obszarze rąbka rogówki, czyli system ciągłej wolumetrii gałki ocznej [13], co umożliwia wykrycie fluktuacji w parametrach biomechanicznych gałki ocznej w ciągu doby. Uważa się, że zmianom wolumetrycznym gałki ocznej odpowiadają zmiany IOP. Miękka silikonowa soczewka kontaktowa o średnicy około 14,1 mm i centralnej grubości 585 μ m ma wbudowany element mierniczy, antenę nadawczo-odbiorczą i mikroprocesor. Bezprzewodowa, przyklejona do okolicy okołogałkowej antena odbiera sygnał z mikroprocesora, jednocześnie ładując go, i przesyła sygnał do przenośnego rejestratora przez przewód kablowy [13]. Ze względu na liczne badania *in vivo* oraz wysokie koszty wyżej wymienione urządzenia wymagają dalszych badań co do bezpieczeństwa i odniesienia do istniejących metod pomiaru IOP. Natomiast praktyczną opcją 24-godzinnego pomiaru IOP dla pacjenta może być autotonometr typu iCare Home. iCare HOME to ręczny tonometr o wymiarach 11 \times 8 \times 3 cm i wadze 150 g. Działanie tonometru opiera się na metodzie odbicia bazującej na indukcji. Zaletą tego urządzenia w porównaniu z GAT jest to, że nie jest potrzebne znieczulenie miejscowe. iCare HOME również ma funkcję EyeSmart dla automatycznego rozpoznawania oka i EyePos dla prawidłowego ustawienia tonometru przy oku. Podczas pomiaru IOP iCare Home jest umieszczany w odległości 4–8 mm od rogówki. Jedna sekwencja pomiarowa składa się z 6 pomiarów.

Wyniki są przechowywane w module pamięci w tonometrze i są możliwe do wyświetlenia na komputerze lub smartfonie ze specjalnym oprogramowaniem [14]. Wyniki badań wskazują, że pomiary wykonane przez okulistę przy użyciu iCare Home są porównywalne z wynikami uzyskanymi przez pacjentów. Poza tym pomiary z iCare Home dobrze korelują z wynikami GAT, chociaż można się spodziewać, że wyniki będą nieco niższe w porównaniu do tych uzyskanych w GAT. Istnieje zależność między wynikami z iCare Home a grubością rogówki [14, 15].

OBRAZOWANIE DNA OKA

Wizualna ocena nerwu wzrokowego jest jedną z najstarszych metod diagnostyki jaskry. Fotografia dna oka jest przydatna w dokumentacji zmian jaskrowych oraz porównaniu zmian w czasie. Wśród technik używanych w diagnostyce jaskry można wymienić kolorowe zdjęcia dna oka, zdjęcia dna oka w świetle bezczerwieniowym oraz stereofotografię. Tradycyjne urządzenia oferują zdjęcia dobrej jakości, jednak są duże, nieporęczne, wymagają wyszkolonego personelu i wysokich kosztów [16]. Rozwój technologii doprowadził do miniaturyzacji kamer stacjonarnych z możliwością fotografowania przy wąskiej źrenicy, między innymi: 3NETHRA classic [17], iCare DRSpplus [18]. Ręczne kamery cyfrowe połączone z komercyjnie dostępną optyką, m.in. Smartscope PRO [19], PanOptic Ophthalmoscope [20] mogą być tanią, lekką i łatwą w obsłudze alternatywą dla urządzeń tradycyjnych. Postęp technologiczny również spowodował wzrost zainteresowania zastosowaniem smartfonów w medycynie oraz umożliwił pojawienie się smartfonowych systemów oftalmoskopowych, m.in. D-Eye system [21], CelleScope Retina [22]. Obszerny przegląd konkretnych modeli nowoczesnych urządzeń służących do fotografii dna oka jest przedstawiony w pracy N. Panwara i wsp. [16]. Niezbędne są jednak badania, które porównują swoistość i czułość nowych urządzeń w porównaniu z kamerami tradycyjnymi. Miller i wsp. porównali ocenę stosunku średnicy zagłębienia do średnicy tarczy nerwu wzrokowego (*cup to disc ratio* – CDR) na zdjęciach wykonanych przenośną 45° kamerą dna oka bez mydriazy (Pictor camera, Volk Optical, Mentor, Ohio) ze zdjęciami z tradycyjnej kamery wymagającej mydriazy (Topcon TRC 50 DX, Oakland, New Jersey) na 422 oczach u 211 osób. Badanie wykazało, że nie ma znaczącej różnicy w pomiarach CDR między kamerami oraz że ręczna, niewymagająca mydriazy funduskamera może służyć do oceny tarczy nerwu wzrokowego na równi z standardową fotografią [23]. W innym badaniu Swati Upadhyaya i wsp. oceniali czułość i swoistość funduskamery Smartscope (Optomed M5, Oulu, Finland) w ocenie tarczy nerwu wzrokowego pod kątem jaskry [24]. Smartscope to ręczna, niewymagająca mydriazy 45° cyfrowa funduskamera ważąca tylko 400 g i zasilana baterią. Dodatkowo ma funkcję autofokusa i wbudowane źródło światła LED oraz możliwość podłączenia WiFi. W badaniu wzięło udział 68 osób z jaskrą i 70 zdrowych osób. Dwóch badaczy zdalnie oceniało zdjęcia dna 276 oczu pod kątem jaskry wykonane za pomocą Smartscope kamery. Potem porównywano wyni-

ki z wynikami badania dna oka w lampie szczelinowej przy szerokiej źrenicy, jak również zdjęciami uzyskanymi ze standardowej stacjonarnej 50° kamery Topcon (Tokyo, Japan) po mydriazie. Czulość funduskamery Smartscope w porównaniu z badaniem w lampie wynosiła 96,3% i 94,8% oraz swoistość 98,5% i 97,8% odpowiednio dla pierwszego i drugiego badacza. W odniesieniu do standardowej kamery czulość wynosiła 97,7% i 95,5% oraz swoistość 96,5% i 97,1% odpowiednio, dla 1 i 2 badacza [24]. Szczególnie zainteresowanie budzi ocena smartfonowych systemów oftalmoskopowych ze względu na ich stosunkowo niską cenę, łatwość w obsłudze, możliwość nagrywania filmów, duży wybór dostępnych aplikacji oraz możliwość wykorzystania w celach edukacyjnych. Ukazuje się coraz więcej badań oceniających ich użyteczność w badaniach screeningowych oraz w monitorowaniu zdalnym nie tylko jaskry, ale i retinopatii cukrzycowej czy retinopatii wcześniaczej [25]. Między innymi porównywano smartfonowy system oftalmoskopowy w ocenie tarczy nerwu wzrokowego pod kątem jaskry z badaniem w lampie szczelinowej [26] oraz do zdjęciami uzyskanymi ze standardowych kamer [27]. W badaniach nie stwierdzono istotnych różnic między metodami. W innym badaniu zdjęcia dna oka wykonane za pomocą smartfonowego systemu oftalmoskopowego typu Paxos Scope wykazały czulość 67,7% i swoistość 96,7% w wykrywaniu pionowego CDR > 0,5 w odniesieniu do optycznej koherentnej tomografii o domenie spektralnej [28].

Podsumowując – rozwój technologii sprawił, że funduskamery są prostsze i łatwiejsze w obsłudze, i co zatem idzie – bardziej przystępne [25]. Cechy te sprawiają, że nowe aparaty mogą odgrywać istotną rolę w badaniach przesiewowych pod kątem jaskry, co jest szczególnie ważne w krajach rozwijających się oraz w terenach z utrudnionym dostępem do lekarzy okulistów.

OPTYCZNA KOHERENTNA TOMOGRAFIA

Optyczna koherentna tomografia (*optical coherence tomography* – OCT) jest nieinwazyjną metodą oceny uszkodzenia strukturalnego w jaskrze, która obecnie jest bardzo szeroko stosowana w diagnostyce i monitorowaniu tej choroby. Od momentu wprowadzenia do okulistyki OCT przeszła znaczną ewolucję pod względem jakości obrazu, protokołów obrazowania oraz nowych parametrów. Podstawa analizy OCT to dwuwymiarowy widok przekroju badanego przedmiotu, czyli B-skan, złożony z wielu złożonych A-skanów. Najstarsza generacja OCT – OCT o domenie czasowej (*time domain optical coherence tomography* – TD-OCT) miała niską rozdzielczość osiową (10–15 μm) i ograniczoną liczbę A-skanów na sekundę [29]. TD-OCT została zastąpiona przez nową generację OCT o domenie spektralnej (*spectral domain optical coherence tomography* – SD-OCT). Dzięki lepszej rozdzielczości (3–5 μm) i jakości obrazu oraz krótszemu czasu badania (do 40 000 A-skanów na sekundę) umożliwia dokładną i powtarzalną ocenę tarczy nerwu wzrokowego (*optic nerve head* – ONH), grubości okołotarczowej warstwy włókien nerwowych siatkówki (*retinal nerve fibre layer* – RNFL) oraz grubości kompleksu komórek zwojowych (*ganglion cell com-*

plex – GCC) [29]. Aparaty SD-OCT różnych producentów są komercyjnie dostępne na rynku i oferują dobrą dokładność nie tylko w ocenie zaawansowania jaskry, lecz także służą do oceny ryzyka u osób z podejrzeniem jaskry. Najnowszym rodzajem OCT jest tomografia optyczna z użyciem laserów strojonych (Swept Source OCT, SS-OCT). SS-OCT wykorzystuje fale o większej długości (1040–1060 nm) w porównaniu z SD-OCT (około 840 nm), co pozwala na lepszą wizualizację głębszych struktur m.in. naczyniówki, a większa szybkość skanowania dodatkowo zmniejsza liczbę artefaktów i ogranicza wpływ zmętnień ośrodków optycznych [29, 30]. Dodatkowym atutem SS-OCT jest możliwość wykonania szerokokątnych (9 × 12 mm) skanów obejmujących zarówno tarczę nerwu wzrokowego i plamkę w jednym skanie. W porównaniu z konwencjonalnymi skanami, szerokokątne skany SS-OCT umożliwiają jednoczesne obrazowanie struktury okolicy okołotarczowej i plamki, a co za tym idzie – pozwalają na obrazowanie ciągłości zmian strukturalnych między tymi 2 regionami [30]. W badaniach wykazano dobrą skuteczność szerokokątnego SS-OCT w rozróżnieniu oczu z wczesną oraz preperymetryczną jaskrą i oczu zdrowych [31]. Ponadto stwierdzono przewagę szerokokątnego SS-OCT nad konwencjonalną oceną RNFL i GCC w SD-OCT we wczesnej jaskrze w oczach krótkowzrocznych [32]. Niestety, wysokie koszty SS-OCT w porównaniu z SD-OCT mogą ograniczać w chwili obecnej jej szerokie stosowanie w praktyce [29].

Bardzo obiecującą opcją OCT w ocenie mikrokrążenia w jaskrze jest angiografia OCT. Ta nieinwazyjna technologia umożliwia obrazowanie naczyń siatkówki, naczyniówki oraz spłotów okołotarczowych bez podania kontrastu dożylnego. Za pomocą wykrycia i pomiaru ruchu wewnątrznaczyniowego erytrocytów oraz wykonywania wielu skanów tego samego miejsca angio-OCT identyfikuje naczynia na różnej głębokości. Do wykrycia zmian jaskrowych w plamce najczęściej stosuje się skan 6 × 6 mm, a zmian okołotarczowych skan 4,5 × 4,5 mm [33]. Do oceny krążenia wykorzystuje się takie parametry, jak gęstość naczyń (*vessel density* – VD), wskaźnik przepływu (*flow index* – FI) oraz wskaźnik przepływu krwi (*blood flow index* – BFI) [34]. Ukazało się dużo badań oceniających krążenie w oczach z jaskrą za pomocą angio-OCT. Wyniki wskazują na zmniejszone mikrokrążenie w powierzchniowym splocie nerwu wzrokowego, siatkówce okołotarczowej oraz w plamce żółtej na różnych stadiach zaawansowania choroby [34]. Ponadto zmiany w angio-OCT dobrze korelują ze zmianami strukturalnymi RNFL w OCT oraz ubytkami w polu widzenia [33]. Dodatkowo angio-OCT pomaga wyodrębnić pacjentów z ryzykiem szybkiej progresji jaskry [35].

Wraz z rozwojem technologicznym OCT poszukiwane również są najlepsze parametry do diagnostyki i wykrycia progresji jaskry. Od momentu wprowadzenia OCT naukowcy zastanawiają się, które struktury najlepiej oceniać, jakie wartości zmian są istotne, jak wpływają inne czynniki, np. wiek, inne choroby okulistyczne na mierzone parametry. Idealny parametr w monitoringu uszkodzenia jaskrowego to taki, który ma najlepszą powtarzalność i obiektywność uzyskanych danych. Za najbardziej wiarygodne i najczęściej używane

parametry OCT przyjmuje się ocenę RNFL oraz GCC. Przeprowadzono liczne badania porównujące rolę RNFL i GCC w ocenie jaskry [36]. Trudno jednak dokładnie określić, który parametr jest najlepszy ze względu na różną czułość i specyficzność RNFL i GCC na różnych etapach choroby, jak również ograniczenia stosowania tych parametrów w innych chorobach (m.in. GCC chorobach plamki, RNFL w anomaliach rozwojowych tarczy, w wysokiej krótkowzroczności). Niedawno opracowano nowy parametr do diagnostyki jaskry – otwór błony Brucha – minimalna szerokość rąbka (*Bruch membrane opening – minimal rim width – BMO--MRW*). Błona Brucha (*Bruch membrane – BM*) oddziela naczyńcówkę od nabłonka barwnikowego siatkówki. Najbardziej wewnętrzną krawędź BM, znana jako otwór błony Brucha (*Bruch membrane opening – BMO*) określa granicę tarczy nerwu wzrokowego. Badania wykazują, że ocena granic tarczy za pomocą BMO jest dokładniejsza niż za pomocą oceny ONH [37]. Poza tym BMO jest stabilny i powtarzalny w czasie zarówno w oczach zdrowych, jak i w oczach z jaskrą. Dlatego zasugerowano, że BMO może być używany jako punkt odniesienia w ocenie innych struktur w celu monitorowania progresji jaskry [38]. Parametr BMO-MRW służy do pomiaru minimalnej odległości między końcem błony Brucha a błoną graniczną wewnętrzną (ILM), a zatem pozwala na geometrycznie dokładną ocenę rąbka nerwowo-siatkówkowego. Zazwyczaj pomiar BMO-MRW przedstawiany jest jako prostopadła linia do warstw siatkówki i mierzony w różnych południkach tarczy nerwu II w skanach radialnych. Wyniki badań wskazują, że BMO-MRW może być cenną metodą w różnicowaniu oczu zdrowych i oczu z jaskrą. Zmiany parametrów BMO-MRW nie tylko wyprzedzają zmiany w polu widzenia, lecz także silniej korelują z tymi zmianami niż RNFL lub ONH. Wykazano, że w JPOK zmiany w BMO-MRW są czułym wskaźnikiem uszkodzenia strukturalnego i pojawiają się wcześniej niż zmiany w RNFL w OCT [39, 40].

OPTYKA ADAPTATYWNA

Optyka adaptatywna (*adaptive optics – AO*) jest kolejnym obiecującym narzędziem w diagnostyce oraz monitoringu jaskry. To technologia wykorzystywana w celu poprawy rozdzielczości obrazowania w urządzeniach optycznych poprzez minimalizację aberracji optycznych [41]. W okulistyce aberracje optyczne powstają pomiędzy kamerą a obrazowanym obiektem, czyli okiem, i powodują rozmycie oraz zniekształcenie otrzymanego obrazu. W odróżnieniu od dotychczas dostępnych technologii AO eliminuje zniekształcenia podczas samego badania, a tym samym poprawia boczną rozdzielczość obrazowania do 2 μm . Pierwotnie optyka adaptatywna była stosowana w teleskopach astronomicznych w celu zmniejszenia zniekształceń spowodowanych niejednorodną atmosferą Ziemi [1, 41]. Zatem AO stanowi unikalną technologię, która pozwala na udoskonalenie jakości obrazowania i ocenę struktur oka na poziomie komórkowym *in vivo*, np. pojedynczych fotoreceptorów lub naczyń krwionośnych [42]. Trzeba pamiętać, że AO sama nie tworzy obrazu, lecz jest wbudowywana w inne urząd-

zenia optyczne [1]. Obecnie prawie wszystkie urządzenia optyczne używane w okulistyce mają możliwość integrowania z AO, na przykład funduskamery (*adaptive optics fundus camera – AO-FC*), urządzenia optycznej koherentnej tomografii (*adaptive optics optical coherence tomography – AO-OCT*) oraz skaningowe oftalmoskopy laserowe (*adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy – AO-SLO*) [42]. Technologia AO znalazła szerokie zastosowanie w obrazowaniu struktur, m.in. w dystrofiach siatkówki, zwyrodnieniu plamki związanym z wiekiem, retinopatii cukrzycowej, krótkowzroczności oraz jaskrze [41]. Optyka adaptatywna jako jedyna umożliwia zobrazowanie i pomiar pojedynczej wiązki włókien nerwowych *in vivo* [43]. Ponadto za pomocą AO-SLO wykazano zależność między szerokością wiązek włókien nerwowych a zmniejszeniem czułości w polu widzenia, jak również korelację między szerokością wiązki a grubością RNFL w oczach z jaskrą [44]. Za pomocą AO w licznych badaniach analizowano gęstość i dystrybucję fotoreceptorów zarówno w oczach zdrowych, jak i różnych chorobach [41]. Ukazało się również kilka badań oceniających czopki w jaskrze z zastosowaniem AO. Wyniki badań jednak są sprzeczne. W jednym badaniu za pomocą AO-FC wykazano ciemne obszary w mozaice czopków w miejscach siatkówki o zmniejszonej czułości w polu widzenia w oczach z jaskrą oraz powiększanie się tych obszarów wraz z nasileniem zmian w polu widzenia [45]. Natomiast w innym badaniu nie stwierdzono wpływu zmian jaskrowych na warstwę czopków [46]. Zastosowanie techniki AO pozwala na dokładną ocenę średnicy naczyń, grubości ściany naczyń oraz średnicy światła naczyń. W badaniu Hugo i wsp. za pomocą AO-FC oceniono tętnice skroniowe górne u osób chorych na jaskrę i grupy kontrolnej. Wyniki badania wskazują na istotne zmniejszenie średnicy światła tętnic oraz średnicy tętnic u osób chorych na jaskrę w porównaniu z grupą kontrolną [47]. Zastosowanie technik obrazowania w połączeniu z AO pozwala także na, dotychczas niedostępne, dokładne obrazowanie blaszki sitowej [48] oraz siateczki beleczkowania [49] *in vivo* na poziomie mikroskopowym.

PERYMETRIA

Badanie pola widzenia pozostaje jednym z najważniejszych narzędzi w diagnostyce i monitorowaniu jaskry. I chociaż perymetria jest stosowana w okulistyce od wielu lat, wykrywanie progresji zmian w polu widzenia, jak również identyfikacja wczesnych zmian jaskrowych nadal stanowi wyzwanie. Standardowa automatyczna perymetria (SAP) jest podstawą w diagnostyce uszkodzenia funkcjonalnego nerwu wzrokowego. SAP określa progową czułość siatkówki (wyrażoną w dB) w różnych punktach za pomocą prezentowanych bodźców o zmiennej jasności. Najczęściej używanymi automatycznymi perymetrami są Humphrey Field Analyzer (HFA) oraz Octopus [1]. Dla prawidłowej interpretacji wyników perymetrycznych niezbędna jest dobra jakość badania. Trudność badania SAP polega na tym, że osoba badana musi utrzymać fiksację w jednym punkcie przez cały czas trwania testu. Wiele czynników psychologicznych, takich jak poziom

uwagi, stres, doświadczenie, jak również okulistycznych, takich jak gorsza przezierność ośrodków optycznych czy zespół suchego oka, może mieć wpływ na jakość badania SAP. W badaniach potwierdzono, że błędy fałszywie negatywne, fałszywie pozytywne mogą odpowiednio pogarszać lub poprawiać wyniki, natomiast utrata fiksacji spowodować umiejscowienie w błędnej lokalizacji plamy ślepej. Co więcej, niestabilność fiksacji można spotkać nawet u dobrze wyszkolonych badanych [50]. Ciekawe rozwiązanie tego problemu stało się możliwe dzięki opracowaniu tzw. perymetrii z funkcją śledzenia dna oka (Fundus-tracked visual field testing). Przedstawiony w 2014 roku aparat COMPASS (CenterVue, Padova, Italy) za pomocą ciągłego obrazowania siatkówki oraz aktywnego przemieszczania bodźców umożliwia dokładne prezentowanie bodźca w określonych lokalizacjach siatkówki bez uzależnienia od fiksacji pacjenta [51]. Compass składa się z perymetru, oftalmoskopu skaningowego, systemu śledzenia dna oka oraz tabletu do obsługi systemu. Compass stosuje podobne funkcje perymetryczne jak SAP HFA i umożliwia wykonanie pola widzenia w zakresie centralnych 10° oraz 24° i 30°. Dodatkowa funkcja kolorowych szerokokątnych 60° × 60° zdjęć dna oka umożliwia połączenia metod oceny zmian strukturalnych i czynnościowych w jednym urządzeniu [51]. Innym przykładem połączenia metod strukturalnych i czynnościowych jest stosowanie połączonego indeksu struktury i funkcji (*combined structure function index* – CSFI), który jest określany na podstawie połączenia wyników SAP i OCT [52].

Rozwój badań perymetrycznych to opracowywanie nowatorskich algorytmów perymetrycznych oraz stosowanie ulepszonych technik analitycznych dla wykrywania progresji, zwiększenia czułości badania i skrócenia czasu badania. Istotną kwestią w wykrywaniu progresji ubytków w polu widzenia jest częstość wykonywania badania [53]. Czas pozwalający na wykrycie statystycznie istotnej progresji zmian w polu widzenia zmniejszał się wraz ze wzrostem częstotliwości wykonania badania. Wu Z i wsp. wykazali, że 80% oczu z pogorszeniem MD o –2dB/rok zostanie zdiagnozowanych po 3,3, 2,4 i 2,1 roku, jeżeli badanie przeprowadza się odpowiednio raz, dwa i trzy razy na rok [54]. Dlatego zapewnienie możliwości regularnego częstego testowania jest niezmiernie ważne dla pacjenta, a rozwój różnorodnych nowatorskich technologii zdalnej perymetrii czynni to dostępnym. Jedno z najbardziej obiecujących urządzeń to Melbourne Rapid Fields (MRF) (GLANCE Optical Pty Ltd, Melbourne, Australia). MRF to aplikacja na platformie iPad, która jest badaniem perymetrycznym dla oceny zarówno centralnego, jak i obwodowego pola widzenia. Aplikacja automatycznie dostosowuje potrzebną jasność ekranu, monitoruje fiksację pacjenta, wydaje głosowe komunikaty. Zakres testowania składa się z 66 sprawdzanych punktów obejmujących poziomo 34° i pionowo 25° pola widzenia. Badanie trwa około 4–6 minut [55]. MRF stosuje strategię wykonania porównywalne do HFA, ocenia również MD oraz PD, określa błędy fałszywie pozytywne i negatywne. Badania porównujące HFA 24-2 z MRF wykazują, że wartości MD oraz PD otrzymane z MRF były zgodne z wynikami

HFA, a badanie MRF miało powtarzalność porównywalną z klasycznym badaniem SAP HFA. Zauważono jednak wyższy odsetek utrat fiksacji w MRF w porównaniu z HFA [56]. Kolejną ciekawą technologią domowej perymetrii jest IMO (CREWT Medical Systems, Tokyo, Japan) – to przenośny montowany na głowie perymetr, który nie wymaga zaciemnienia oraz może być używany przez pacjentów w dowolnej pozycji ciała. Wyniki uzyskane w IMO dobrze korelują z wynikami SAP HFA [57]. Jako inne przykłady zdalnej perymetrii można wymienić aplikację Visual Fields Easy (VFE), która jest dostępna na platformie iPad oraz nowe oprogramowanie dla komputera The Moorfields Motion Displacement Test (MMDT) [58].

ELEKTROFIZJOLOGIA

Wczesna diagnostyka jaskry, jak wspomniano wcześniej, jest jednym z najtrudniejszych zagadnień w okulistyce ze względu na skomplikowany patomechanizm, jak również wyprzedzanie zmian funkcjonalnych przez uszkodzenia strukturalne. Badanie elektrofizjologiczne układu wzrokowego może być dodatkowym użytecznym narzędziem do badań konwencjonalnych, które może zwiększyć skuteczność wczesnego wykrycia zmian jaskrowych [59]. Obecnie w diagnostyce jaskry proponowane są następujące badania: elektroretinogram wywołany wzorcem (*pattern electroretinogram* – PERG), analiza tzw. fotopowej odpowiedzi negatywnej (*photopic negative response* – PhNR), wzrokowe odpowiedzi wywołane (*visual evoked potentials* – VEP), wieloogniskowe wzrokowe odpowiedzi wywołane (*multifocal visual evoked potentials* – mfVEP) [59]. PERG jest odpowiedzią siatkówki na bodziec w postaci szachownicy. Odpowiedź składa się z załamków N35, P50, N95. Pierwsza fala N35 charakteryzuje się dużą zmiennością i nie ma istotnego znaczenia klinicznego. Stałe fale to P50, która odzwierciedla głównie funkcję płamki oraz fala N95, która zależy od funkcjonowania komórek zwojowych (*retinal ganglion cells* – RGC) [60]. W badaniach potwierdzono, że PERG dobrze koreluje z utratą RGC oraz ścięciem RNFL w jaskrze, jak również pomaga w określeniu ryzyka wystąpienia uszkodzeń jaskrowych w oczach z nadciśnieniem ocznym [59, 61]. Jednak wynik PERG jest sumaryczną odpowiedzią i zależy od różnych czynników, a co za tym idzie – zmiany wskazujące na uszkodzenia jaskrowe są niespecyficzne i trudne do określenia. Hassankarimi H. zastosowali dyskretną transformatę falkową (*discrete wavelet transform* – DWT) w celu zwiększenia dokładności ilościowej oceny odpowiedzi PERG. Dyskretna transformata falkowa jest metodą analizy i przetwarzania surowych sygnałów, stosowaną m.in. w elektromiografii (EMG), elektroencefalografii (EEG). W badaniu wykazano, że za pomocą DWT uzyskano odpowiedzi PERG o większej dokładności i stabilności, które lepiej różnicowały zmiany jaskrowe od wyników prawidłowych w porównaniu ze standardowym badaniem [62]. Salgrello i wsp. stwierdzili dobrą dokładność PERG w wykrywaniu lokalizowanych ubytków w polu widzenia, co może być szczególnie przydatne u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi lub małych dzieci, czyli pacjentów, którzy nie są w stanie pra-

widlowo wykonać badania perymetrycznego [63]. Kolejne ciekawe zastosowanie PERG w jaskrze opisali Karaśkiewicz i wsp. [80]. U pacjentów z nowo rozpoznaną i jeszcze nie leczoną wczesną jaskrą za pomocą PERG oceniono funkcję RGC przed i po włączeniu leczenia obniżającego IOP. Badanie wykazało, że po obniżeniu o około 31% IOP, uzyskano wzrost amplitudy fal P50 (średnio o 28%) i N95 (średnio o 38%) w 75% i 79% oczu, odpowiednio [64].

Inne badanie, fotopowa odpowiedź negatywna (*photopic negative response* – PhNR), podobnie jak w PERG, zależy od komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów, ale w odróżnieniu od PERG jest niezależne od refrakcji oraz zaburzeń w przepięsności ośrodków optycznych. PhNR pojawia się jako powolna ujemna fala ERG po dodatniej fali b w warunkach fotopowych [59]. Machida i wsp. wykazali, że PhNR koreluje ze stopniem zaawansowania zmian morfologicznych i funkcjonalnych w jaskrze [65]. Ponadto Cvenkel i wsp. wykazali, że obniżenie amplitudy PhNR w oczach z podejrzeniem jaskry wiąże się ze zmianami grubości okołotarczowej siatkówki i plamki żółtej, i sugerowali, że PhNR może być czułym testem we wczesnej jaskrze [66].

Badanie VEP jest szeroko stosowane w różnych chorobach nerwu wzrokowego. Charakteryzuje się również nieprawidłowymi wynikami w jaskrze, takimi jak opóźnienie i/lub zmniejszenie amplitudy. Jednak ze względu na to, że VEP odzwierciedla funkcjonowanie całej drogi wzrokowej, badanie samo w sobie nie jest specyficzne. Żeby zwiększyć wartość diagnostyczną VEP w jaskrze, opracowano specjalne techniki, m.in. *short duration transient VEP* (SD-tVEP) oraz *isolated-check VEPs* (ic-VEPs) [61]. W celu określenia wartości diagnostycznej tych nowych metod ukazują się badania porównujące je z SAP oraz OCT [59]. Warto wspomnieć o multifokalnym VEP (mfVEP) – badaniu, które może być stosowane jako rodzaj obiektywnej perymetrii. Polega ono na przestrzennym jednoczesnym rejestrowaniu wielu lokalnych odpowiedzi VEP, co pozwala na lokalizację uszkodzeń jaskrowych. Jest to szczególnie ważne u pacjentów słabo współpracujących lub mających trudności w wykonaniu perymetrii [67]. Wyniki badań wykazują dobrą korelację między czułością siatkówki w polu widzenia a wynikami mfVEP [68]. Ograniczeniami badania mfVEP jest to, że jest ono czasochłonne, wymaga dokładnego przygotowania oraz jest możliwe do przeprowadzenia tylko w pracowni elektrofizjologicznej.

Ostatnio Nakanishi i wsp. opracowali system nGoggle (nGoggle Inc, San Diego, Kalifornia) – przenośną metodę interfejsu mózg-komputer (*brain-computer interface* – BCI), która z powodzeniem może przetwarzać elektryczne sygnały mózgowo, tak jak VEP [69]. W metodzie BCI wykorzystuje się tzw. *multifocal steady-state visual evoked potentials* (mSSVEPs) wywoływane przez szybką stymulację migotania i w porównaniu ze standardową techniką mfVEP są one szybsze w wykonaniu oraz bardziej odporne na artefakty. W badaniu oceniającym wartość diagnostyczną BCI stwierdzono, że system jest w stanie odróżnić oczy z uszkodzeniami jaskrowymi od oczu zdrowych [69].

I chociaż niezbędne są dalsze badania porównujące uzyskane wyniki ze standardowymi metodami, BCI jest obiecującym narzędziem do obiektywnej zdalnej oceny funkcjonalnych zmian w jaskrze.

SZTUCZNA INTELIGENCJA

Dynamiczny rozwój technologii spowodował, że coraz częściej sięgamy po nie w codziennej praktyce medycznej. Sztuczna inteligencja (*artificial intelligence* – AI) i jej zastosowanie w medycynie wzbudza szczególne zainteresowanie na całym świecie. Sztuczna inteligencja była opisana po raz pierwszy w 1956 roku jako technologia mająca na celu naśladować funkcje „poznawcze” człowieka [70]. Sztuczna inteligencja polega na opracowaniu dużej ilości informacji za pomocą szybkich algorytmów w celu wykonywania zadań, które są uważane za wymagające ludzkiej inteligencji, np. podejmowanie decyzji albo rozpoznawanie określonych cech. Uczenie głębokie (*deep learning* – DL) jest jedną z gałęzi sztucznej inteligencji. Polega ono na tworzeniu wielu warstw sieci neuronalnych, dzięki którym maszyny uczą się za pomocą przetwarzania własnych danych [71]. W ostatniej dekadzie nastąpił dynamiczny rozwój zastosowania AI w okulistyce, m.in. w diagnostyce takich chorób, jak retinopatia cukrzycowa, retinopatia wcześniacza, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem oraz jaskra [71]. W jaskrze DL jest stosowane dla oceny zmian strukturalnych (jak zdjęcia dna oka, OCT) oraz funkcjonalnych (perymetria) w badaniach przesiewowych, diagnostyce wczesnych zmian i wykrywaniu progresji. W badaniach stwierdzono wysoką czułość i specyficzność DL w ocenie tarczy nerwu wzrokowego celem wykrycia zmian jaskrowych na kolorowych zdjęciach dna oka [72]. W badaniach oceniających grubość RNFL i GCC w OCT DL również wykazało obiecujące wyniki we wczesnej diagnostyce jaskry [73]. Ponadto potwierdzono przydatność AI w wykrywaniu wczesnych ubytków, jak również progresji zmian w polu widzenia [74]. Kolejnym ciekawym zastosowaniem AI może być ocena rokowania pacjentów z jaskrą. Kazemian i wsp. opracowali system prognozujący, jakiej progresji można się spodziewać u pacjentów z JPOK przy różnych poziomach IOP. System może być pomocny w podejmowaniu bardziej świadomych i zindywidualizowanych decyzji co do intensywności leczenia przeciwjaskrowego i poziomu docelowego IOP u danego pacjenta [75]. Prostą oraz efektywną pod względem kosztów platformę do diagnostyki przesiewowej jaskry, działającą w oparciu o algorytmy głębokiego uczenia, opracowali Zmijewska i wsp. Platforma może służyć do wykrywania neuropatii jaskrowej na podstawie kolorowych zdjęć dna oka oraz bezdotykowego pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego. Platforma wykorzystuje klasyfikatory, które niezależnie oceniają wyżej wymienione parametry: klasyfikator obrazu dna oka oparty jest na modelach matematycznych, podczas gdy klasyfikator ciśnienia wewnątrzgałkowego ma charakter progowy. W badaniach oceniających czułość i swoistość platformy, wykazano użyteczność i dobrą skuteczność tej metody w rozróżnieniu osób zdrowych i chorych na jaskrę

w rzeczywistych badaniach przesiewowych [76]. Z kolei Wasilewicz i wsp. przedstawili System GlaucomAI IDSS, pierwszy niezależny od atrybutu IOP inteligentny system, który umożliwi różnicowanie oczu z neuropatią jaskrową od oczu bez neuropatii lub z neuropatią niejaskrową. System GlaucomAI opisuje interakcje pomiędzy objętościowymi parametrami gałki ocznej a funkcjonalnymi parametrami układu sercowo-naczyniowego. Na podstawie tych danych za pomocą procesów uczenia maszynowego system umożliwi stworzenia modelu predykcyjnego rozwoju neuropatii a co za tym idzie – wsparcie decyzji terapeutycznych oraz personalizację leczenia przeciwjaskrowego [77, 78].

PODSUMOWANIE

Pomimo istnienia wielu sprawdzonych klinicznie metod diagnostycznych jaskry, istnieje nadal duże zapotrzebowanie na nowe narzędzia w wykrywaniu wczesnych zmian jaskrowych oraz w monitoringu progresji w celu lepszej kontroli choroby. Najnowsze osiągnięcia w ocenie strukturalnych i czynnościowych zmian jaskrowych są bardzo obiecujące, jednak wymagają dalszej oceny co do czułości i swoistości, powtarzalności i kosztów ich powszechnego zastosowania.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Jaskra. Rękas M (red. wyd. pol). Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
- Tham YC, Li X, Wong TY i wsp. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121: 2081-2090.
- De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM i wsp. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 562-568.
- Blumberg MJ, Varikuti VNV, Weiner A. Real-world comparison between the Tonopen and Goldmann applanation tonometry in a university glaucoma clinic. *Int Ophthalmol* 2021; 41: 1815-1825.
- Barkana Y, Anis S, Liebmann J i wsp. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 793-797.
- Stangel K, Kolnsberg S, Hammerschmidt D i wsp. A programmable intraocular CMOS pressure sensor system implant. *IEEE Journal of Solid-State Circuits* 2001; 36: 1094-1100.
- Eggers T, Draeger J, Hille K i wsp. Wireless intra-ocular pressure monitoring system integrated into an artificial lens. 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings (Cat. No.00EX451) 2000; 466-469.
- Kakaday T, Plunkett M, McInnes S i wsp. Development of a wireless intra-ocular pressure monitoring system for incorporation into a therapeutic glaucoma drainage implant. In *Biomedical Applications of Micro- and Nanoengineering IV and Complex Systems*. 2009. (Progress in Biomedical Optics and Imaging – Proceedings of SPIE).
- Mariacher S, Ebner M, Hurst J i wsp. Implantation and testing of a novel episcleral pressure transducer: A new approach to telemetric intraocular pressure monitoring. *Exp Eye Res* 2018; 166: 84-90.
- Varel Ç, Shih YC, Otis BP i wsp. A wireless intraocular pressure monitoring device with a solder-filled microchannel antenna. *Journal of Micromechanics and Microengineering* 2014; 24.
- Melki S, Todani A, Cherfan G. An implantable intraocular pressure transducer: initial safety outcomes. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1221-1225.
- Koutsonas A, Walter P, Roessler G i wsp. Implantation of a novel telemetric intraocular pressure sensor in patients with glaucoma (ARGOS study): 1-year results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 1063-1069.
- Dunbar GE, Shen BY, Aref AA. The Sensimed Triggerfish contact lens sensor: efficacy, safety, and patient perspectives. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 875-882.
- Dabasia PL, Lawrenson JG, Murdoch IE. Evaluation of a new rebound tonometer for self-measurement of intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1139-1143.
- Termühlen J, Mihailovic N, Alnawaiseh M i wsp. Accuracy of Measurements With the iCare HOME Rebound Tonometer. *J Glaucoma* 2016; 25: 533-538.
- Panwar N, Huang P, Lee J i wsp. Fundus Photography in the 21st Century – A Review of Recent Technological Advances and Their Implications for Worldwide Healthcare. *Telemed J E Health* 2016; 22: 198-208.
- <https://www.forushealth.com/3nethra-classic.html>
- <https://www.icare-world.com/product/icare-drisplus/>
- <https://www.optomed.com/smartscopepro/>
- Lee JY, Gallo RA, Alabadi CR. Evaluating the Effectiveness of Small-Group Training in Teaching Medical Students Integral Clinical Eye Examination Skills. *J Acad Ophthalmol* 2020; 12: e79-e86.
- <https://www.d-eyecare.com/>
- Kim TN, Myers F, Reber C i wsp. A Smartphone-Based Tool for Rapid, Portable, and Automated Wide-Field Retinal Imaging. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7: 21.
- Miller SE, Thapa S, Robin AL i wsp. Glaucoma Screening in Nepal: Cup-to-Disc Estimate With Standard Mydriatic Fundus Camera Compared to Portable Nonmydriatic Camera. *Am J Ophthalmol* 2017; 182: 99-106.
- Upadhyaya S, Agarwal A, Rengaraj V i wsp. Validation of a portable, non-mydratic fundus camera compared to gold standard dilated fundus examination using slit lamp biomicroscopy for assessing the optic disc for glaucoma. *Eye (Lond)* 2022; 36: 441-447.
- Wintergerst MWM, Jansen LG, Holz FG i wsp. Smartphone-Based Fundus Imaging-Where Are We Now? *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 308-314.
- LaMonica LC, Bhardwaj MK, Hawley NL i wsp. Remote Screening for Optic Nerve Cupping Using Smartphone-based Nonmydriatic Fundus Photography. *J Glaucoma* 2021; 30: 58-60.
- Bastawrous A, Giardini ME, Bolster NM i wsp. Clinical Validation of a Smartphone-Based Adapter for Optic Disc Imaging in Kenya. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 151-158.

28. Idriss BR, Tran TM, Atwine D i wsp. Smartphone-based Ophthalmic Imaging Compared With Spectral-domain Optical Coherence Tomography Assessment of Vertical Cup-to-disc Ratio Among Adults in Southwestern Uganda. *J Glaucoma* 2021; 30: e90-e98.
29. Lains I, Wang JC, Cui Y i wsp. Retinal applications of swept source optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA). *Prog Retin Eye Res* 2021; 84: 100951.
30. Mwanza JC, Budenz DL. New developments in optical coherence tomography imaging for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 121-129.
31. Lee WJ, Oh S, Kim YK i wsp. Comparison of glaucoma-diagnostic ability between wide-field swept-source OCT retinal nerve fiber layer maps and spectral-domain OCT. *Eye (Lond)* 2018; 32: 1483-1492.
32. Kim YW, Lee J, Kim JS i wsp. Diagnostic Accuracy of Wide-Field Map from Swept-Source Optical Coherence Tomography for Primary Open-Angle Glaucoma in Myopic Eyes. *Am J Ophthalmol* 2020; 218: 182-191.
33. Rao HL, Pradhan ZS, Suh MH i wsp. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *J Glaucoma* 2020; 29: 312-321.
34. Wierzbowska J. Evaluation of ocular blood flow in glaucoma – possibilities and barriers. *Klinika Oczna* 2020; 122: 139-146.
35. Moghimi S, Zangwill LM, Penteadó RC i wsp. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Ophthalmology* 2018; 125: 1720-1728.
36. Tatham AJ, Medeiros FA. Detecting Structural Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2017; 124 (12 Suppl): S57-S65.
37. Reis AS, Sharpe GP, Yang H i wsp. Optic disc margin anatomy in patients with glaucoma and normal controls with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012; 119: 738-747.
38. Kabbara SW, Zangwill LM, Mundaie R i wsp. Comparing optical coherence tomography radial and cube scan patterns for measuring Bruch's membrane opening minimum rim width (BMO-MRW) in glaucoma and healthy eyes: cross-sectional and longitudinal analysis. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 344-351.
39. Prost M.E. Porównanie czułości metod BMO-MRW, GCC, ONH i RNFL w diagnostyce i ocenie leczenia jaskry młodzieńczej. *OphthaTherapy* 2021; 8: 217-223.
40. Park K, Kim J, Lee J. The Relationship Between Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and a New Index Using a Neural Network. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7: 14.
41. Lombardo M, Serrao S, Devaney N i wsp. Adaptive optics technology for high-resolution retinal imaging. *Sensors (Basel)* 2012; 13: 334-366.
42. Ulińska M, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J. Nowe możliwości obrazowania siatkówki ludzkiego oka in vivo z zastosowaniem optyki adaptacyjnej. *Klinika Oczna* 2017; 119: 63-66.
43. Kocaoglu OP, Cense B, Jonnal RS i wsp. Imaging retinal nerve fiber bundles using optical coherence tomography with adaptive optics. *Vision Res* 2011; 51: 1835-1844.
44. Takayama K, Ooto S, Hangai M i wsp. High-resolution imaging of retinal nerve fiber bundles in glaucoma using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 870-881.
45. Choi SS, Zawadzki RJ, Lim MC i wsp. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 131-141.
46. Hasegawa T, Ooto S, Takayama K i wsp. Cone Integrity in Glaucoma: An Adaptive-Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 171: 53-66.
47. Hugo J, Chavane F, Beylerian M i wsp. Morphologic Analysis of Peripapillary Retinal Arteriole Using Adaptive Optics in Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma* 2020; 29: 271-275.
48. Zwillinger S, Paques M, Safran B i wsp. In vivo characterization of lamina cribrosa pore morphology in primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophthalmol* 2016; 39: 265-271.
49. King BJ, Burns SA, Sapoznik KA i wsp. High-Resolution, Adaptive Optics Imaging of the Human Trabecular Meshwork In Vivo. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8: 5.
50. Ishiyama Y, Murata H, Mayama C i wsp. An objective evaluation of gaze tracking in Humphrey perimetry and the relation with the reproducibility of visual fields: a pilot study in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 8149-8152.
51. Fogagnolo P, Digiuni M, Montesano G i wsp. Compass fundus automated perimetry. *Eur J Ophthalmol* 2018; 28: 481-490.
52. Tatham AJ, Weinreb RN, Medeiros FA. Strategies for improving early detection of glaucoma: the combined structure-function index. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 611-621.
53. Wu Z, Medeiros FA. Recent developments in visual field testing for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 141-146.
54. Wu Z, Saunders LJ, Daga FB i wsp. Frequency of Testing to Detect Visual Field Progression Derived Using a Longitudinal Cohort of Glaucoma Patients. *Ophthalmology* 2017; 124: 786-792.
55. Che Hamzah J, Daka Q, Azuara-Blanco A. Home monitoring for glaucoma. *Eye (Lond)* 2020; 34: 155-160.
56. Prea SM, Kong YXG, Mehta A i wsp. Six-month Longitudinal Comparison of a Portable Tablet Perimeter With the Humphrey Field Analyzer. *Am J Ophthalmol* 2018; 190: 9-16.
57. Kimura T, Matsumoto C, Nomoto H. Comparison of head-mounted perimeter (imo®) and Humphrey Field Analyzer. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 501-513.
58. Rodríguez-Una I, Azuara-Blanco A. New Technologies for Glaucoma Detection. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7: 394-404.
59. Senger C, Moreto R, Watanabe SES, et al. Electrophysiology in Glaucoma. *J Glaucoma* 2020; 29: 147-153.
60. Siatkówka i ciało szkliste. Rękas M, Rejda R (red. wyd. pol.). Edra Urban & Partner, Wrocław 2020 (Basic and Clinical Science Course – BCSC 12).
61. Beykin G, Nordia AM, Srinivasan VJ i wsp. Discovery and clinical translation of novel glaucoma biomarkers. *Prog Retin Eye Res* 2021; 80: 100875.
62. Hassankarimi H, Noori SMR, Jafarzadehpour E i wsp. Analysis of pattern electroretinogram signals of early primary open-angle glaucoma in discrete wavelet transform coefficients domain. *Int Ophthalmol* 2019; 39: 2373-2383.
63. Salgarello T, Giudiceandrea A, Calandriello L i wsp. Pattern Electroretinogram Detects Localized Glaucoma Defects. *Transl Vis Sci Technol* 2018; 7: 6.
64. Karaskiewicz J, Penkala K, Mularczyk M i wsp. Evaluation of retinal ganglion cell function after intraocular pressure reduction measured by pattern electroretinogram in patients with primary open-angle glaucoma. *Doc Ophthalmol* 2017; 134: 89-97.
65. Machida S. Clinical applications of the photopic negative response to optic nerve and retinal diseases. *J Ophthalmol* 2012; 2012: 397178.

66. Cvenkel B, Sustar M, Perovšek D. Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol* 2017; 135: 17-28.
67. Al-Nosairy KO, Hoffmann MB, Bach M. Non-invasive electrophysiology in glaucoma, structure and function-a review. *Eye (Lond)* 2021; 35: 2374-2385.
68. Hood DC, Thienprasiddhi P, Greenstein VC i wsp. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 492-498.
69. Nakanishi M, Wang YT, Jung TP i wsp. Detecting Glaucoma With a Portable Brain-Computer Interface for Objective Assessment of Visual Function Loss. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 550-557.
70. Li JO, Liu H, Ting DSJ i wsp. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res* 2021; 82: 100900.
71. Ting DSW, Pasquale LR, Peng L i wsp. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 167-175.
72. Li Z, He Y, Keel S, Meng W i wsp. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology* 2018; 125: 1199-1206.
73. Zheng C, Xie X, Huang L i wsp. Detecting glaucoma based on spectral domain optical coherence tomography imaging of peripapillary retinal nerve fiber layer: a comparison study between hand-crafted features and deep learning model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 577-585.
74. Yousefi S, Kiwaki T, Zheng Y i wsp. Detection of Longitudinal Visual Field Progression in Glaucoma Using Machine Learning. *Am J Ophthalmol* 2018; 193: 71-79.
75. Kazemian P, Lavieri MS, Van Oyen MP i wsp. Personalized Prediction of Glaucoma Progression Under Different Target Intraocular Pressure Levels Using Filtered Forecasting Methods. *Ophthalmology* 2018; 125: 569-577.
76. Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J, Borowiecki P i wsp. A new platform designed for glaucoma screening: identifying the risk of glaucomatous optic neuropathy using fundus photography with deep learning architecture together with intraocular pressure measurements. *Klinika Oczna* 2020; 122: 1-6.
77. Wasilewicz R, Mazurek C, Pukacki J i wsp. GlaucomAI – pierwszy w klasie, niezależny od atrybutu IOP, funkcjonalny system inteligentnego wspomaganie decyzji w diagnostyce ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej. *Zjazd Okulistów Polskich 2022 – sesja Sztuczna Inteligencja w diagnostyce jaskry*.
78. Wasilewicz R, Mazurek C, Pukacki J i wsp. GlaucomAI – system inteligentnego wspomaganie decyzji, w zarządzaniu pacjentami z Nadciśnieniem Ocznym i Jaskrą Pierwotną Otwartego Kąta. *Zjazd Okulistów Polskich 2022 – sesja Sztuczna Inteligencja w diagnostyce jaskry*

7.2. Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review. *Med Sci Monit.* 2023;29:e941926. Published 2023Dec4.doi:10.12659/MSM.941926



REVIEW ARTICLES

e-ISSN 1643-3750
© Med Sci Monit, 2023; 29: e941926
DOI: 10.12659/MSM.941926

Received: 2023.07.25
Accepted: 2023.08.16
Available online: 2023.10.19
Published: 2023.12.04

Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

BDEF 1 **Alina Szewczuk**
DEF 2 **Anna Zaleska-Żmijewska**
DE 3 **Jacek Dzieziak**
DEF 2 **Jacek P. Szaflik**

1 Department of Ophthalmology, Public Ophthalmic Clinical Hospital (SPKSO), Warsaw, Poland
2 Department of Ophthalmology, Public Ophthalmic Clinical Hospital (SPKSO), Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
3 Department of Experimental and Clinical Physiology, Center for Preclinical Research, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Corresponding Author: Alina Szewczuk, e-mail: alinaszewczuk16@gmail.com
Financial support: None declared
Conflict of interest: None declared

Visualization of the retinal structure is crucial for understanding the pathophysiology of ophthalmic diseases, as well as for monitoring their course and treatment effects. Until recently, evaluation of the retina at the cellular level was only possible using histological methods, because the available retinal imaging technology had insufficient resolution due to aberrations caused by the optics of the eye. Adaptive optics (AO) technology improved the resolution of optical systems to 2 μm by correcting optical wave-front aberrations, thereby revolutionizing methods for studying eye structures in vivo. Within 25 years of its first application in ophthalmology, AO has been integrated into almost all existing retinal imaging devices, such as the fundus camera (FC), scanning laser ophthalmoscopy (SLO), and optical coherence tomography (OCT). Numerous studies have evaluated individual retinal structures, such as photoreceptors, blood vessels, nerve fibers, ganglion cells, lamina cribrosa, and trabeculum. AO technology has been applied in imaging structures in healthy eyes and in various ocular diseases. This article aims to review the roles of AO imaging in the diagnosis, management, and monitoring of age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy (DR), glaucoma, hypertensive retinopathy (HR), central serous chorioretinopathy (CSCR), and inherited retinal diseases (IRDs).

Keywords: Glaucoma • Hypertensive Retinopathy • Photoreceptor Cells, Vertebrate • Retinal Diseases

Full-text PDF: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/941926>

3293 2 5 109



Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

e941926-1

Indexed in: [Current Contents/Clinical Medicine] [SCI Expanded] [ISI Alerting System] [ISI Journals Master List] [Index Medicus/MEDLINE] [EMBASE/Excerpta Medica] [Chemical Abstracts/CAS]

Background

Retinal imaging is crucial for understanding physiological and pathological processes in the eye and monitoring disease progression and treatment effects. Until recently, evaluation of single retinal cells was only possible using histological techniques because the available retinal imaging techniques (such as scanning laser ophthalmoscopy [SLO] and optical coherence tomography [OCT]) had insufficient resolution to image structures at the cellular level, mainly due to aberrations caused by the optics of the eye. Generally, optical aberrations can be divided into 2 main groups: chromatic and monochromatic aberrations [1]. Differences in the refractive index of the eye structures for various wavelengths cause chromatic aberrations. It is possible to compensate for them using a single-wavelength light source [2]. Monochromatic aberrations are wavelength-independent and are caused by optical imperfections of eye structures, such as the tear film, cornea, and lens [1,2]. Monochromatic aberrations are classified into low-order and high-order aberrations [2]. The first can be corrected with spherical or cylindrical lenses, while high-order aberrations, also termed optical wave-front aberrations, cause parallel rays of light entering the eye to focus on different parts of the retina, greatly reducing lateral resolution and worsening the retinal image quality [1,2]. Adaptive optics (AO) technology has enhanced the performance of optical systems by correcting optical wave-front aberrations and has revolutionized methods of examining eye structures in vivo. Since its first use by Liang 20 years ago, AO technology has been applied to imaging structures in healthy eyes and various ocular diseases, allowing a better understanding of the etiology of ophthalmic diseases and accurate monitoring of their progression. This article aims to review the role of AO imaging in the diagnosis, management, and monitoring of age-related macular degeneration (AMD), diabetic retinopathy (DR), glaucoma, hypertensive retinopathy (HR), central serous chorioretinopathy (CSCR), and inherited retinal diseases (IRDs).

Methods of Adaptive Optical Imaging

AO was first used in astronomical telescopes to remove optical wave-front aberrations caused by atmospheric turbulence. This technology has improved the quality of images of distant astronomical objects. The history of the use of AO in ophthalmology is more than 20 years old – it was first used in 1997 by Liang to obtain high-quality retinal images [3]. The AO system consists of 3 basic elements – a wave-front sensor, a wave-front corrector, and a control system – which are used to identify the eye's optical aberrations and then correct them [4]. A wave-front sensor measures the aberrations of the eye. There are many different wave-front sensors, but the Shack-Hartmann sensor (SHS) is the most commonly used

type. It consists of lenslets, aiming to sample a local portion of the incident wave-front and focus collimated light onto an area detector [5]. A wave-front corrector compensates for the aberrations measured by the SHS. The most commonly used type of wave-front corrector is the deformable mirror, which works by changing the shape of the surface [4,5]. A series of electric actuators connected to the mirror deform its surface to modify the light beam and thus effectively remove optical distortion in real-time [2,4]. The control system aims to connect the first 2 elements: a wave-front sensor and a wave-front corrector [2].

AO alone does not create an image, so the AO system must be integrated into existing retinal imaging devices such as fundus cameras (FC), SLO, and OCT. The first device integrated with AO to visualize the photoreceptor mosaic was FC-AO-FC [3]. The AO-FC is also the first commercially available system – rtx1 (Imagine Eyes, Orsay, France). The rtx1 camera is characterized by high lateral resolution (1.6 microns) and fast image acquisition time (4 s), during which 40 individual images are taken [6]. Due to the short capture time, AO-FC images are minimally disturbed by eye movements [1,2]. Another advantage of AO-FC is its lower cost and better availability than AO-OCT and AO-SLO. Disadvantages of AO-FC include low axial image resolution and reduced contrast compared to other devices [1,2]. The advantage of AO-OCT is the high axial resolution (about 5 μm) compared to AO-FC (about 300 μm) and AO-SLO (about 100 μm), which enables 3D visualization of retinal structures [7]. In AO-SLO, the collimated laser light beam uses only the central 1 mm of the pupil aperture to image the eye's structures, while the scattered light is back-focused on the focal point, resulting in increasing contrast and axial resolution [8]. The main advantages of AOSLO are its confocal configuration, allowing it to generate images of planes at different retinal depths, and its ability to integrate fluorescence and AF imaging with AO-SLO imaging [9]. Of particular interest is multimodal AO imaging; for example, the integration of OCT with the AO-SLO system to create an AO-SLO-OCT [10]. As mentioned above, AO enables non-invasive imaging of the retina at the microscopic level in vivo, allowing the analysis of individual structures such as photoreceptors (**Figure 1**), blood vessels (**Figure 2**), nerve fibers, ganglion cells, and the lamina cribrosa. The AO technique can improve lateral resolution to 2 μm providing information about the retinal structure that cannot be obtained with currently available in vivo methods [2]. The main photoreceptors parameters examined by AO imaging are cone density, spacing, reflectivity, and regularity [11,12]. For density estimation, the number of cones is divided by its area. In the case of cone spacing, the distances between adjacent cells are measured. As the cones are usually organized in a hexagonal lattice pattern, cone regularity is defined as the frequency of cones with exactly 6 adjacent cells. Reflectivity is defined as the mean intensity of the pixels

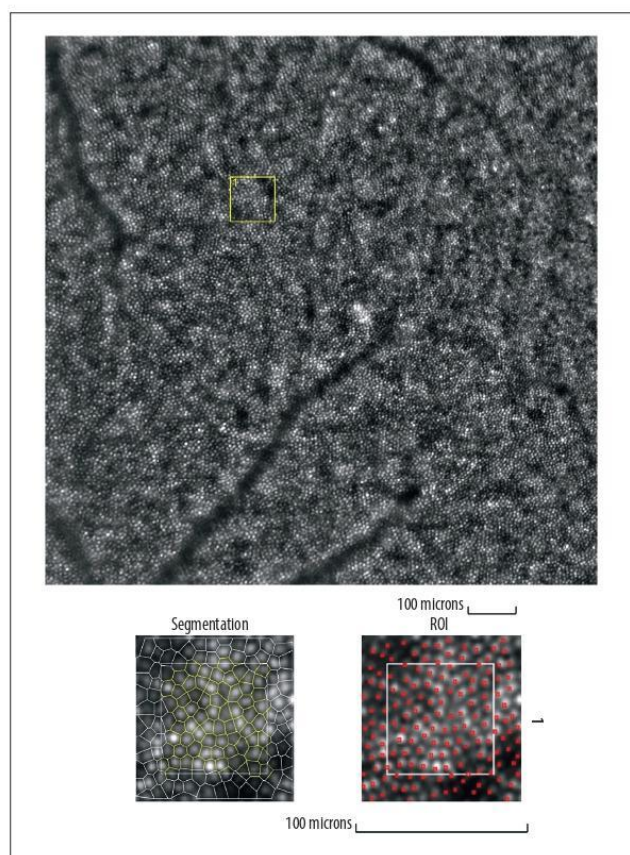


Figure 1. Image of normal cone mosaic.

Image of normal cone mosaic in a healthy volunteer obtained with adaptive optics camera 4°×4° degree square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France). The analysis was performed at superior 2° from the fovea (top). The region of interest (ROI) (yellow square in the top image) was used for automated cone segmentation (bottom left) and detection (bottom right) using dedicated software. Red squares correspond to automatically identified cones (bottom right). The image is from the author's collection.

corresponding to the cones [2]. To assess vascular morphology, the following parameters are measured: total vessel diameter (TD), lumen diameter (LD), and wall thickness (WT). Additional parameters are the wall-to-lumen ratio (WLR), defined as the ratio of the vessel WT to the LD, and the wall cross-sectional area (WCSA), describing the relationship between LD and TD [13]. The parameters used to assess lamina cribrosa (LC) include pore number, pore density and area, and pore ovality index [14]. In addition, using AO-OCT, it is possible to assess 3D LC parameters such as connective tissue volume fraction [15].

Diabetic Retinopathy

DR is a complication of diabetes mellitus (DM) and is the fifth leading cause of blindness worldwide [16]. DR consists of microangiopathy and neurodegenerative changes in retinal cells [17]. Assessing photoreceptors and vessels in diabetic patients is one of the main directions in AO imaging (Figure 3), although AO retinal imaging in patients with DM can be difficult due

to diabetic complications such as difficulties with mydriasis, cataract, and vitreous hemorrhage [18]. Lombardo et al, using AO-FC, found a loss of cones in DM eyes compared with controls and decreased cones numbers in patients with glucose intolerance, high glycohemoglobin level, and signs of DR [19]. In other research, Lammer et al, using AOSLO, found that reduced regularity of the cone mosaic is correlated with increasing severity of DR and DME [20]. Cristescu et al, using AO-FC, showed similar results, demonstrating photoreceptor loss in DM 1 patients compared to the control group [21]. In contrast, Tan et al, using AO-FC, found that photoreceptors did not differ from the control group [22]. Cone parameters and retinal vessels were assessed by Zaleska-Zmijewska et al with the AO-FC in the course of DM. A significantly lower density of cones was observed in DR compared to the control group, as well as a decrease in density and regularity of cones as the severity of DR increased. Moreover, the artery walls were significantly thicker in the DR group compared to the control group [18]. In another study, Datlinger et al analyzed the density and morphology of photoreceptors in ischemic versus nonischemic

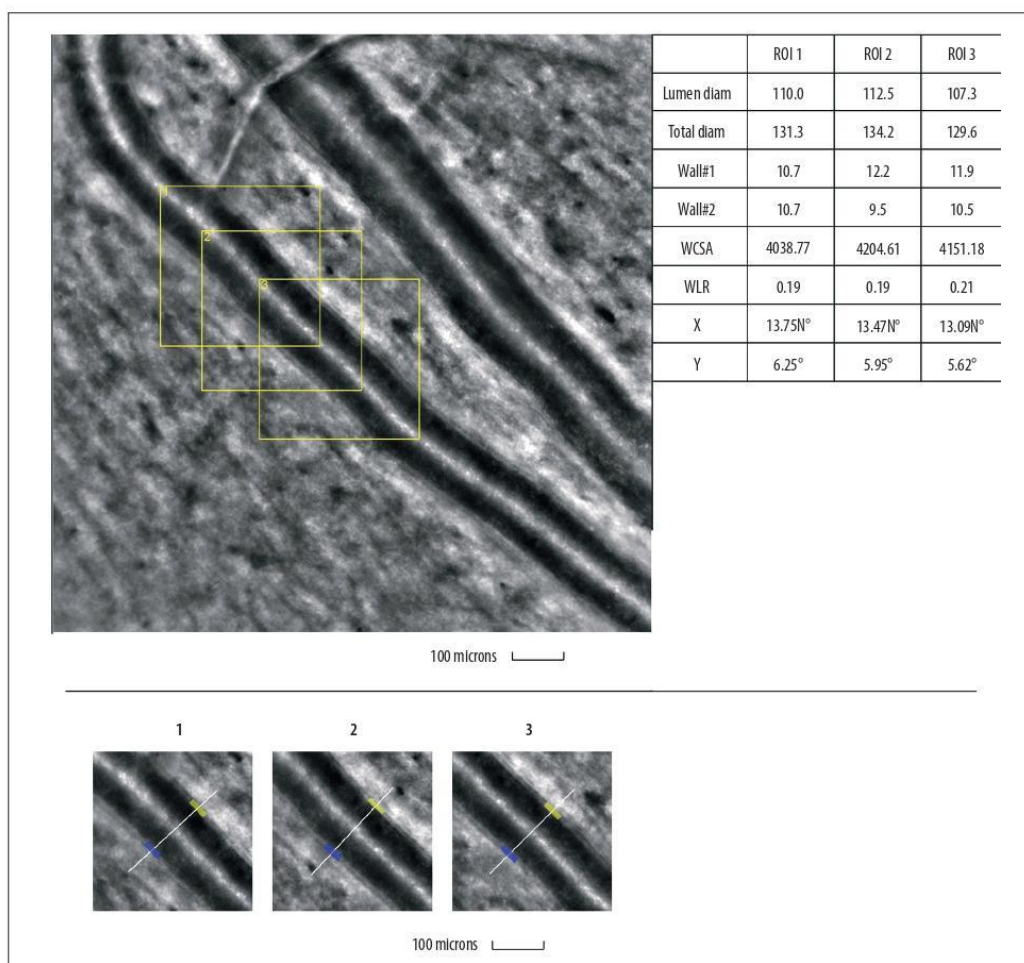


Figure 2. Image of normal retinal arteriole and venule. Evaluation of retinal arteriolar morphology in a healthy volunteer with adaptive optics camera 4°x4° degree square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France) and measurement of morphological parameters using AODetect software (top). The parameters calculated from the 3 selected regions of interest, for each time landmark (100 µm width and height each) (bottom). The image is from the author's collection.

retinal areas in the patients with DR. It was found that the areas affected by capillary non-perfusion showed severe changes in cone morphology and density compared to areas with intact capillary perfusion, and these structural changes were associated with a severe reduction in retinal sensitivity [23]. Lombardo et al found that average capillary LD in parafoveal areas was significantly narrower in eyes with nonproliferative DR (NPDR) than in the control group [24]. Ueno et al assessed the retinal vessels' morphological parameters using AO-FC and retinal blood flow using laser speckle flowgraphy (LSFG) in patients with DM 2. The WLR was significantly higher in the proliferative DR (PDR) group than in all other groups.

Furthermore, the retinal blood flow was correlated with WLR and was significantly lower in the PDR group than in the other groups [25]. Cristescu et al confirmed previous results. They assessed changes in the retinal microcirculation in patients with DM 1 and DM 2. The WLR in the eyes of diabetic patients in both groups was higher compared to the control group and there were no substantial differences between the DM1 and DM2 groups [26]. In another study, Palochak et al, using AO-SLO, showed that retinal blood flow and velocity in diabetic patients without DR were significantly higher than in the control group, and these parameters were significantly reduced in eyes with NPDR compared to the controls. The trends were

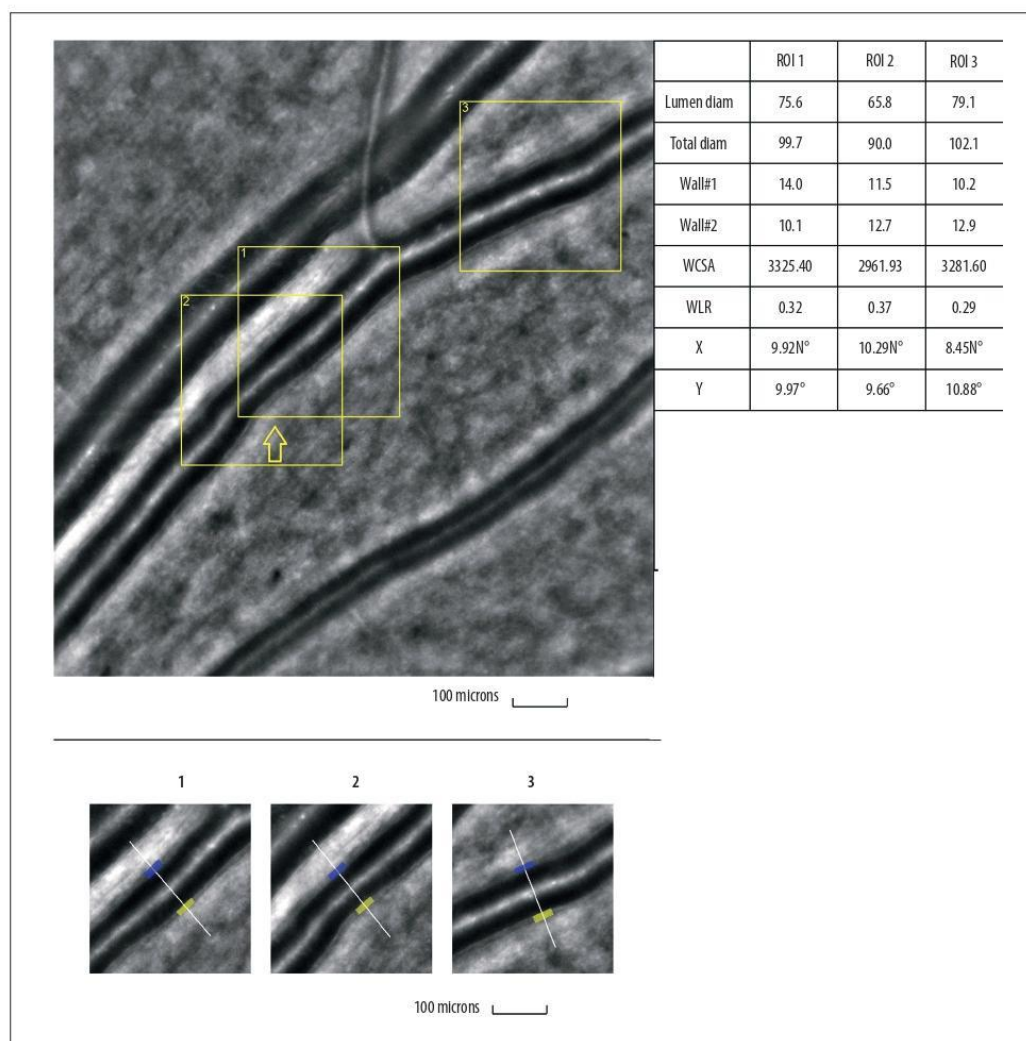


Figure 3. Image of retinal vessels in a patient with diabetes mellitus type 2. Evaluation of retinal arteriolar morphology in a patient with diabetes mellitus type 2 with adaptive optics camera 4°×4° degree square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France) and measurement of morphological parameters using AODetect software. Retinal artery with focal luminal narrowing (yellow arrow) and increased wall-to-lumen ratio (WLR 0,33; 0,37; 0,29) (top). The parameters calculated from the 3 selected regions of interest, for each time landmark (100 μm width and height each) (bottom). The image is from the author's collection

similar for vessel density measured with OCTA. The researchers suggested that increased retinal blood flow and velocity can cause endothelial damage during the early stages of diabetes, resulting in reduced retinal blood flow later [27]. Using AOSLO, Tam et al assessed the characteristics of arteriovenous (AV) channels in DM2 patients without DR. The mean tortuosity of AV channels was 26% greater in DM2 patients compared to the control group, and it was suggested that the increased

tortuosity of the AV channel in DM may result from a gradual loss of key capillary segments [28].

Age-Related Macular Degeneration

AMD is the leading cause of vision loss worldwide in people aged 60 years and older [29]. In this context, the benefits of

identifying patients at increased risk of disease progression early is invaluable. By using AO, progression in drusen size can be determined, and its impact on the underlying retinal layers can be assessed [30]. Drusen is usually visible as poorly demarcated hyper-reflective patches and are therefore a challenge for AO imaging [30]. Rossi et al found that the contrast of drusen can be increased by capturing images from different gaze positions and combining them into a composite image using statistical operations [31]. The differences in reflectance between the drusen and reticular pseudodrusen can be assessed using AO [32]. Furthermore, the studies with the use of AO demonstrated the dynamism of drusen and pseudodrusen, showing new and regressive changes over time [33]. The researchers demonstrated an undisturbed photoreceptor mosaic for early drusen with normal regularity and cone density [34]. Boretsky et al, using AO-SLO, found increasing disruption of photoreceptors across the macula in direct relation to the progression of AMD [35]. Geographical atrophy (GA) has also been examined using AO. Changes in cone density in atrophic and adjacent regions with numerous hyporeflexive clumps were revealed by Gocho using adaptive optics near-infrared reflectance (AO NIR) fundus imaging. These clumps may represent melanin-containing cells and are possible biomarkers of retinal pigment epithelium (RPE) damage [36]. Querques et al also examined AO features of functional photoreceptors of foveal sparing in eyes with GA. En-face AO images showed foveal sparing as well-demarcated regions of reduced reflectivity with fewer hyporeflexive clumps compared to GA regions. [37]. Finally, AO has been used in clinical trials to assess the success of stem cell therapy in patients with exudative AMD and polypoidal choroidal vasculopathy (PCV) [38]. It should be noted that investigating wet AMD is still technically difficult due to the lack of retinal transparency [39].

Glaucoma

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide and is characterized by progressive dysfunction and loss of retinal ganglion cells (RGC) and their axons. Many studies have shown the use of AO in glaucoma [40-50]. In their study using AO-SLO, Takayama et al examined pathological changes in the retinal nerve fiber layer (RNFL) in eyes with glaucoma, finding a decrease in the width of the nerve fiber bundles in both clinically normal and abnormal regions of the retina. These abnormalities were correlated with the loss of visual field [40]. Hasegawa et al demonstrated the expansion of individual retinal nerve fiber (RNF) bundle narrowing in eyes with glaucoma [41]. Chen et al used AO to compare the pattern of RNF bundles in retinal regions with normal (WN) and abnormal (AB) RNFL thickness on OCT images [42]. A few studies have investigated the effects of glaucoma on photoreceptors, but the results are contradictory. Choi et al demonstrated

structural changes in cone photoreceptors at the retinal locations with reduced visual sensitivity with AO images. In these locations, AO-FC en-face images showed dark areas in the cone mosaic, while AO-OCT showed shortening of the cone outer segments (OS) [43]. Structural changes in the cone mosaic have also been shown in patients with optic neuropathies and glaucoma-like VF defects [44], but Hasegawa et al found no difference in either density or spatial organization of cones in glaucomatous eyes [45]. Several studies have assessed the morphology of lamina cribrosa in glaucoma eyes. In rhesus monkeys, Vilupuru et al demonstrated greater area and elongation of LC pores in the eye with experimental glaucoma than in its healthy fellow [46]. These findings were confirmed by Akagi et al, showing significantly larger pore areas in glaucomatous eyes than in normal ones, which was significantly correlated with higher IOP [47]. Zwillinger, in turn, revealed elongated LC pores not only in primary open-angle glaucoma (POAG) eyes, but also in healthy eyes of POAG relatives [48]. Another application of AO was presented by King et al by combining AOSLO with a gonioscopic lens for trabecular meshwork imaging [49]. Finally, morphological analysis of the peripapillary microcirculation in glaucoma was assessed using AO-FC by Hugo et al, who found narrowing of the arterial LD without any change in the WT, which may suggest that the vasospastic mechanism is associated with POAG [50].

Hypertensive Retinopathy

HR is the most common ophthalmologic complication of hypertension [51]. Recently, OCT and angio OCT have also been frequently used to evaluate vasculature in patients with HR. With AO it became possible to assess vascular remodelling in HR at the microscopic level (Figure 4). Metha et al, using AO-FC, observed a significant increase in retinal arteriolar WLR and WCSA in a hypertensive group compared to the control group, and they suggested that AO enables distinguishing between 2 types of vessel wall remodelling in HR: eutrophic and hypertrophic [52]. Rosenbaum et al found that lowering blood pressure increased arterial LD without changes in WT, while chronic antihypertensive treatment led to normalization of remodelling [53]. The correlation of WLR with hypertension and microvascular abnormalities has been confirmed by other studies [54-57]. Gallo et al investigated whether retinal arteriolar WLR and LD parameters can distinguish hypertensive from healthy subjects [58], and they also assessed vascular parameters in people with masked arterial hypertension (MAH), finding that AO analysis could help diagnose hypertension, particularly in cases of MAH [58]. In addition, a case report presenting the application of AO-SLO in a patient with malignant hypertension has been published [59].

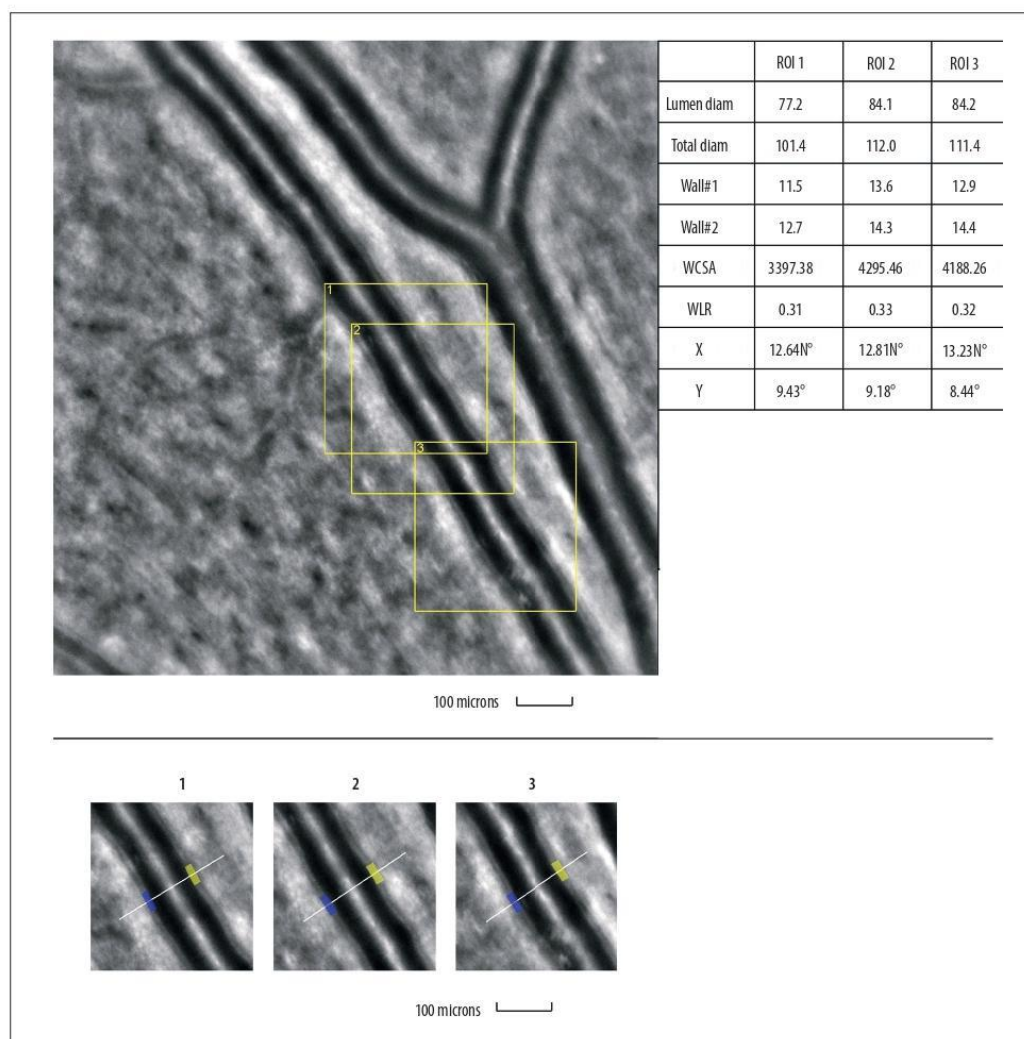


Figure 4. Image of retinal vessels in a patient with hypertensive retinopathy. Evaluation of retinal arteriolar morphology in a patient with hypertensive retinopathy with adaptive optics camera 4°×4° degree square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France) and measurement of morphological parameters using AOdetect software. Retinal artery with increased wall-to-lumen ratio (WLR 0,31; 0,33; 0,32) (top). The parameters calculated from the 3 selected regions of interest, for each time landmark (100 μm width and height each) (bottom). The image is from the author's collection.

Central Serous Chorioretinopathy

CSCR is a common type of maculopathy, with multiple causes, including hyperperfusion and hyperpermeability of the choroid vasculature [60]. Ochinciuci et al, using AO-FC, showed that photoreceptor density was significantly reduced in eyes with CSCR compared to healthy eyes [60]. Ooto et al, using AO-SLO, revealed abnormal cone mosaic and reduced cone density in

eyes with resolved CSCR, and these abnormalities were correlated with decreased VA [61]. Meirelles et al, using AO, showed changes in the photoreceptors mosaic in the eye after CSCR resolution, suggesting that resolved CSCR may cause photoreceptor changes, even after clinical recovery [62]. Gerardy et al examined cone mosaic in the asymptomatic fellow eye in patients with unilateral CSCR, showing reduced cone density in the fovea, suggesting that photoreceptors may be affected

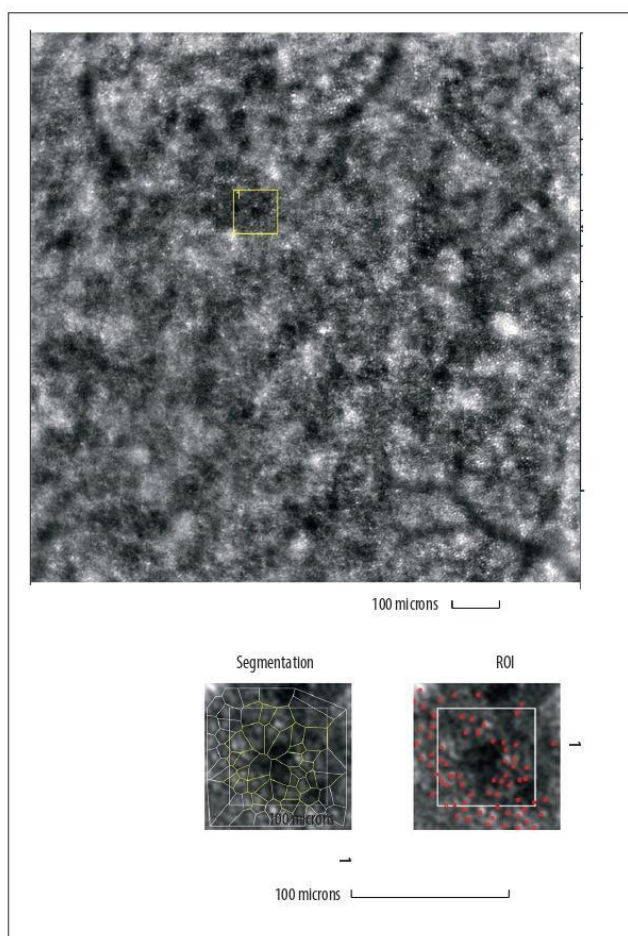


Figure 5. Image of cone mosaic in a patient with cone-rod dystrophy. Image of cone mosaic in a patient with cone-rod dystrophy obtained with adaptive optics camera $4^{\circ} \times 4^{\circ}$ degree square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France). The analysis was performed at superior 2° from the fovea. Empty spaces at the photoreceptor level and a disrupted mosaic of photoreceptors are demonstrated (**top**). The region of interest (ROI) (yellow square in the top image) was used for automated cone segmentation (**bottom right**) and detection (**bottom left**) using dedicated software. Red squares correspond to automatically identified cones (**bottom right**). Low density of the cones and the defect in the cones is demonstrated (**bottom**). The image is from the author's collection.

independently of the development of CSCR [63]. Vienola et al, using AO-SLO, revealed hyperautofluorescent punctate patches in patients with CSCR, which may correspond to the accumulation of fluorophores within macrophages from RPE and photoreceptors during the active stage of the disease [64].

Inflammatory Diseases

Retinal vasculitis is characterized by inflammation of the retinal vessels [65]. Inflammatory changes in the retinal vessels can be assessed by AF, indocyanine angiography, and angio OCT [66]. In vivo visualization of inflammatory changes in the vessels using AO can be a valuable diagnostic tool. AO technology enabled visualization of vessel sheathing in patients with confirmed autoimmune diseases and made it possible to monitor changes over time, such as the decrease and resolution

of sheathings. The AO findings were correlated with the results of fundus photography and AF [66]. These findings were confirmed by Errera et al in a study using AO in patients with retinal vasculitis in the course of Lyme disease and presumed tuberculosis [67]. They observed increased vein diameter and thinning of the perivenous sheathing during treatment on subsequent follow-ups [68]. In addition to vascular changes in inflammatory diseases, abnormalities in the outer retina and RPE also occur [69]. Biggee et al demonstrated alterations of the parafoveal cone mosaic in eyes with posterior uveitis. In addition, after starting therapy, AO showed an improvement in cone density in the parafoveal region [69]. Photoreceptor abnormalities were also confirmed by other studies, such as those evaluating photoreceptor mosaic in idiopathic multifocal choroiditis [70], acute posterior placental syphilitic chorioretinopathy (ASPPC) [71], Behçet's disease (BD) [72], and white dot syndrome [73].

Table 1. Examples of using AO in IRDs.

IRDs	Research findings using AO
Macular dystrophies	
Stargardt disease	Enlarged cone and rod spacing in retinal regions that appear normally in conventional images, suggesting that photoreceptor loss precedes clinically detectable disease [77] The cone mosaic parameters in AO-SLO images correspond to retinal structure in OCT images and visual function in microperimetry, demonstrating a valuable structure-function correlation [78]
Best vitelliform macular dystrophy	Photoreceptor morphology within vitelliform lesions can range from normal appearing mosaic to significant disruption depending on the disease stage [79]
X-linked retinoschisis	The increased cone spacing and abnormal packing in the macula but almost normal cone morphology outside the central foveal schisis [80]
Stationary retinal dystrophies	
Congenital stationary night blindness	AO-SLO demonstrated normal rod and cone mosaic topography, suggesting that the disease is caused by functional defects in retinal neurotransmission rather than morphological abnormalities of photoreceptors [81]
Blue cone monochromacy (X-linked)	Using AO-SLO, decreased density and impaired mosaic of cones in asymptomatic female carriers have been demonstrated [82] The degree of disruption in cone structure in affected men varies widely, which may depend on the type of mutation [83]
Achromatopsia	Empty spaces at the photoreceptor level in the fovea were demonstrated. The mosaic of photoreceptors was significantly disrupted compared to the control group, although in very different degrees depending on age and mutation type [84,85]
Progressive retinal dystrophies	
Retinitis Pigmentosa	Decreased cone density even in the retinal regions with unaffected the ellipsoid zone/the interdigitation zone (EZ/IZ) in OCT and preserved visual sensitivity [86]
Cone-Rod dystrophies (Figure 5)	Large areas without cones in atrophic regions. Regions that appeared relatively lesion-free on clinical examination contained abnormally large cones, resulting in reduced cone density [87]
Choroideremia	Relatively intact central retina with normal or reduced cone density and sudden loss of cones at the border of RPE atrophy. No RPE cells were seen in areas of cones' loss [88]

AO – adaptive optics; IRDs – inherited retinal diseases; AO-SLO – adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy; RPE – retinal pigment epithelium.

Inherited Retinal Diseases (IRD)

IRD is a group of clinically and genetically heterogeneous conditions characterized by retinal dysfunction that can be stationary or progressive and even lead to visual loss [74]. AO imaging is an important tool in studying the pathogenesis and progression of IRD, allowing high-resolution characterization of the retinal cellular structure (Figure 5) such as phenotyping of hereditary retinal diseases and correlation of the findings with specific genetic mutations, which are essential for better selection of patients for new therapies (including stem cells and gene modification therapies) and better control of treatment outcomes [75,76]. Examples of studies in which IRD were assessed using AO are shown in Table 1.

Other Pathologies

AO technology has found application in many other ophthalmic diseases [89-103]. Examples of diseases studied with AO are shown in Table 2.

Future Developments

Despite the numerous studies using AO described in this article, AO technology is not yet widely used in clinical practice. For widespread use of AO in everyday practice, it is necessary to standardize measurement parameters, terminology, and proper validation of AO devices. The development of normative databases is also crucial to popularize AO in clinical

Table 2. Examples of diseases studied with AO.

Ophthalmological disease	Research findings using AO
Retinal vein occlusion	Parafoveal aggregated erythrocyte velocity (AEV) assessed by the AO-SLO method in eyes with macular edema caused by retinal vein occlusion is significantly reduced compared to the control group [89] The microvascular density of fellow eyes was significantly higher than that of the affected eyes and significantly lower than that of the control group, reflecting subclinical pathology [90]
Macular Hole	Disruption of photoreceptor mosaic corresponding to regions of ellipsoid zone disruption on OCT was shown in all patients after successful MH closure [91] On AO-OCT images, scattered hyper-reflective dots were shown on the surface of the peeled retina in all patients after vitrectomy with internal limiting membrane peeling and gas tamponade, suggesting possible Müller cell reactive gliosis [92]
Choroidal melanoma	Photoreceptor alterations were shown in the retina lying above the choroidal lesion and in the adjacent retina [93]
Melanoma associated retinopathy	Reduced cone density was shown despite fundus examination being within normal limits [94]
Cancer Associated Retinopathy	Abnormal cone structure and reduced cone density were demonstrated using AO-SLO compared to the control group. These findings correspond to post-mortem findings on histopathological examination [95]
Solar retinopathy	The cone density in the fovea was decreased in all patients with solar retinopathy compared to the controls [96] Alterations in the foveal cone mosaic correspond to changes in reflectivity on en-face OCT image and reduced retinal sensitivity in microperimetry [97]
Laser Pointer Maculopathy	There was a loss of inner and outer segments of the cones, an increase in the Voronoi domain area, and a decrease in the regularity of the cone mosaic in the fovea [98]
Pseudoxanthoma Elasticum-related retinopathy	A cone mosaic of decreased density was demonstrated within the angioid streaks compared to adjacent areas of the retina. Three types of angioid streaks were identified: "crack," "band," and "hypopigmented" [99]
Retinal detachment	AO-OCT images showed a cone mosaic of severe irregularity and reduced density in eyes after gas-assisted vitrectomy for macular detachment compared to healthy eyes. After 56 weeks, although there has been significant improvement in parameters, structural impairment was still present [100]
Endophthalmitis	A decreased foveal cone density in the eye with resolving endophthalmitis was demonstrated compared to the fellow eye, despite near-normal vision and no structural changes in OCT [101]
Hydroxychloroquine induced maculopathy	Gradual loss of cones was observed as the accumulation dose of hydroxychloroquine increased without clinical evidence of maculopathy [102] The study showed a disturbed cone mosaic with a loss of cones correlating with visual field defects [103]

AO – adaptive optics; AO-OCT adaptive optics optical coherence tomography; AO-SLO – adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy; OCT – optical coherence tomography.

ophthalmology [104]. The large size of AO equipment, as well as its high cost and difficulties in operation, cause many inconveniences in clinical applications. The development of AO hardware and software in the future may overcome these problems [105-107]. The most important directions for the development of AO are the miniaturization of AO hardware, lowering production costs, and developing user-friendly software, which will contribute to better AO availability. Further improvements in the resolution of AO imaging, as well as the combination of different methods and the development of

multimodal AO systems, will improve imaging and analysis of eye structures [108]. Finally, artificial intelligence is expected to play an increasingly important role in analyzing images and interpreting results obtained with AO [109].

Conclusions

AO technology offers the possibility to assess lesions at a microscopic level, previously only available on post-mortem

histological examination. This enables early disease detection at clinically asymptomatic stages and provides more effective monitoring of disease progression and treatment outcomes. In addition, AO provides the opportunity to improve our understanding of the pathogenesis of ophthalmic diseases.

References:

1. Burns SA, Elsner AE, Sapoznik KA, et al. Adaptive optics imaging of the human retina. *Prog Retin Eye Res.* 2019;68:1-30
2. Akyol E, Hagag AM, Sivaprasad S, et al. Adaptive optics: Principles and applications in ophthalmology [published correction appears in *Eye (Lond)*. 2021;35(6): 1796]. *Eye (Lond)*. 2021;35(1):244-64
3. Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 1997;14(11):2884-92
4. Lombardo M, Serrao S, Devaney N, et al. Adaptive optics technology for high-resolution retinal imaging. *Sensors (Basel)*. 2012;13(1):334-66
5. Hampson KM, Turcotte R, Miller DT, et al. Adaptive optics for high-resolution imaging. *Nat Rev Methods Primers.* 2021;1:68
6. Ulińska M, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik J. [The new possibilities of the in vivo retinal imaging with the use of adaptive optics.] *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica.* 2017;119(1):63-66 [in Polish]
7. Zhang B, Li N, Kang J, et al. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in fundus imaging: a review and update. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(11):1751-58
8. Mohankumar A, Gurnani B. Scanning laser ophthalmoscope. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 20, 2023
9. Merino D, Loza-Alvarez P. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscope imaging: technology update. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:743-55
10. Zhang P, Wahl DJ, Mocci J, et al. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography (AO-SLO-OCT) system for in vivo mouse retina imaging. *Biomed Opt Express.* 2022;14(1):299-314
11. Litts KM, Cooper RF, Duncan JL, Carroll J. Photoreceptor-based biomarkers in AOSLO retinal imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO255-BIO267
12. Cooper RF, Wilk MA, Tarima S, Carroll J. Evaluating descriptive metrics of the human cone mosaic. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(7):2992-3001
13. Bakker E, Dikland FA, van Bakel R, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: A systematic review of vascular biomarkers. *Surv Ophthalmol.* 2022;67(2):369-87
14. Ivers KM, Li C, Patel N, et al. Reproducibility of measuring lamina cribrosa pore geometry in human and nonhuman primates with in vivo adaptive optics imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5473-80
15. Nadler Z, Wang B, Schuman JS, et al. In vivo three-dimensional characterization of the healthy human lamina cribrosa with adaptive optics spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(10):6459-66
16. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition Scientific Committee. Brussels: International Diabetes Federation; 2021
17. Kupis M, Samelska K, Zaleska-Żmijewska A, et al. [Introduction to pathophysiology of diabetic retinopathy.] *Klinika Oczna/Acta Ophthalmologica Polonica.* 2021;123(2):69-73 [in Polish]
18. Zaleska-Żmijewska A, Wawrzyniak ZM, Dąbrowska A, et al. Adaptive optics (rtx1) high-resolution imaging of photoreceptors and retinal arteries in patients with diabetic retinopathy. *J Diabetes Res.* 2019;2019:9548324
19. Lombardo M, Parravano M, Lombardo G, et al. Adaptive optics imaging of parafoveal cones in type 1 diabetes. *Retina.* 2014;34(3):546-57
20. Lammer J, Prager SG, Cheney MC, et al. Cone photoreceptor irregularity on adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy correlates with severity of diabetic retinopathy and macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(15):6624-32
21. Cristescu IE, Baltă F, Zăgrea L. Cone photoreceptor density in type 1 diabetic patients measured with an adaptive optics retinal camera. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63(2):153-60
22. Tan W, Wright T, Rajendran D, et al. Cone-photoreceptor density in adolescents with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(11):6339-43
23. Datlinger F, Wassermann L, Reumueller A, et al. Assessment of detailed photoreceptor structure and retinal sensitivity in diabetic macular ischemia using adaptive optics-OCT and microperimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021;62(13):1
24. Lombardo M, Parravano M, Serrao S, et al. Analysis of retinal capillaries in patients with type 1 diabetes and nonproliferative diabetic retinopathy using adaptive optics imaging. *Retina.* 2013;33(8):1630-39
25. Ueno Y, Iwase T, Goto K, et al. Association of changes of retinal vessels diameter with ocular blood flow in eyes with diabetic retinopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):4653
26. Cristescu IE, Zăgrea L, Baltă F, et al. Retinal microcirculation investigation in type I and II diabetic patients without retinopathy using an adaptive optics retinal camera. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(4):417-22
27. Palochak CMA, Lee HE, Song J, et al. Retinal blood velocity and flow in early diabetes and diabetic retinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *J Clin Med.* 2019;8(8):1165
28. Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9257-66
29. United Nations. World Population Ageing 2019. Highlights. United Nations (2019); URL: <https://digitalibrary.un.org/record/3846855>
30. Zayit-Soudry S, Duncan JL, Syed R, et al. Cone structure imaged with adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy in eyes with nonneovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7498-509
31. Rossi EA, Norberg N, Eandi C, et al. A new method for visualizing drusen and their progression in flood-illumination adaptive optics ophthalmoscopy. [published correction appears in *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(10):29]. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(14):19
32. Querques G, Kamami-Levy C, Blanco-Garavito R, et al. Appearance of medium-large drusen and reticular pseudodrusen on adaptive optics in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(11):1522-27
33. Zhang Y, Wang X, Godara P, et al. Dynamism of dot subretinal drusenoid deposits in age-related macular degeneration demonstrated with adaptive optics imaging. *Retina.* 2018;38(1):29-38
34. Godara P, Siebe C, Rha J, et al. Assessing the photoreceptor mosaic over drusen using adaptive optics and SD-OCT. *Ophthalmol Surg Lasers Imaging.* 2010;41(Suppl):S104-S108
35. Boretsky A, Khan F, Burnett G, et al. In vivo imaging of photoreceptor disruption associated with age-related macular degeneration: A pilot study. *Lasers Surg Med.* 2012;44(8):603-10
36. Gocho K, Sarda V, Falah S, et al. Adaptive optics imaging of geographic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3673-80
37. Querques G, Kamami-Levy C, Georges A, et al. Adaptive optics imaging of foveal sparing in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2016;36(2):247-54
38. Takagi S, Mandai M, Gocho K, et al. Evaluation of transplanted autologous induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(10):850-59
39. Paques M, Meimon S, Rossant F, et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: Application to age-related macular degeneration and vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2018;66:1-16
40. Takayama K, Ooto S, Hangai M, et al. High-resolution imaging of retinal nerve fiber bundles in glaucoma using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(5):870-81
41. Hasegawa T, Ooto S, Akagi T, et al. Expansion of retinal nerve fiber bundle narrowing in glaucoma: An adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy study. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100732
42. Chen MF, Chui TY, Alhadeff P, et al. Adaptive optics imaging of healthy and abnormal regions of retinal nerve fiber bundles of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(1):674-81

Declaration of Figures' Authenticity

All figures submitted have been created by the authors who confirm that the images are original with no duplication and have not been previously published in whole or in part.

43. Choi SS, Zawadzki RJ, Lim MC, et al. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(1):131-41
44. Choi SS, Zawadzki RJ, Keltner JL, et al. Changes in cellular structures revealed by ultra-high resolution retinal imaging in optic neuropathies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):2103-19
45. Hasegawa T, Ooto S, Takayama K, et al. Cone integrity in glaucoma: An adaptive-optics scanning laser ophthalmoscopy study. *Am J Ophthalmol*. 2016;171:53-66
46. Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Frishman LJ, et al. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy for in vivo imaging of lamina cribrosa. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2007;24(5):1417-25
47. Akagi T, Hangai M, Takayama K, et al. In vivo imaging of lamina cribrosa pores by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7):4111-19
48. Zwillingner S, Paques M, Safran B, et al. In vivo characterization of lamina cribrosa pore morphology in primary open-angle glaucoma. *J Fr Ophtalmol*. 2016;39(3):265-71
49. King BJ, Burns SA, Sapoznik KA, et al. Adaptive optics imaging of the human trabecular meshwork in vivo. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(5):5
50. Hugo J, Chavane F, Beylerian M, et al. Morphologic analysis of peripapillary retinal arteriole using adaptive optics in primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2020;29(4):271-75
51. Dziejdzak J, Zaleska-Żmijewska A, Szaflik JP, et al. Impact of arterial hypertension on the eye: A review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. *Med Sci Monit*. 2022;28:e935135
52. Mehta RA, Akkali MC, Jayadev C, et al. Morphometric analysis of retinal arterioles in control and hypertensive population using adaptive optics imaging. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(10):1673-77
53. Rosenbaum D, Mattina A, Koch E, et al. Effects of age, blood pressure and antihypertensive treatments on retinal arterioles remodeling assessed by adaptive optics. *J Hypertens*. 2016;34(6):1115-22
54. Arichika S, Uji A, Ooto S, et al. Effects of age and blood pressure on the retinal arterial wall, analyzed using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Sci Rep*. 2015;5:12283
55. Meixner E, Michelson G. Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: A clinical research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(11):1985-95
56. Hillard JG, Gast TJ, Chui TY, et al. Retinal arterioles in hypo-, normo-, and hypertensive subjects measured using adaptive optics. *Transl Vis Sci Technol*. 2016;5(4):16
57. Koch E, Rosenbaum D, Broly A, et al. Morphometric analysis of small arterioles in the human retina using adaptive optics imaging: relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J Hypertens*. 2014;32(4):890-98
58. Koch E, Rosenbaum D, Broly A, et al. Morphometric analysis of small arterioles in the human retina using adaptive optics imaging: Relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J Hypertens*. 2014;32(4):890-98
59. Arichika S, Uji A, Yoshimura N. Adaptive optics assisted visualization of thickened retinal arterial wall in a patient with controlled malignant hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2041-43
60. Ochinciu R, Ochinciu U, Stanca HT, et al. Photoreceptor assessment in focal laser-treated central serous chorioretinopathy using adaptive optics and fundus autofluorescence. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(15):e19536
61. Ooto S, Hangai M, Sakamoto A, et al. High-resolution imaging of resolved central serous chorioretinopathy using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1800-9.e18092
62. Meirelles ALB, Rodrigues MW, Guirado AF, et al. Photoreceptor assessment using adaptive optics in resolved central serous chorioretinopathy. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(3):192-95
63. Gerardy M, Yesilirmak N, Legras R, et al. Central serous chorioretinopathy: high-resolution imaging of asymptomatic fellow eyes using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Retina*. 2022;42(2):375-80
64. Vienola KV, Lejoyeux R, Gofas-Salas E, et al. Autofluorescent hyperreflective foci on infrared autofluorescence adaptive optics ophthalmoscopy in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022;28:101741
65. Agarwal A, Rübsum A, Zur Bonsen L, et al. A Comprehensive update on retinal vasculitis: etiologies, manifestations and treatments. *J Clin Med*. 2022;11(9):2525
66. Mahendradas P, Vala R, Kawali A, et al. Adaptive optics imaging in retinal vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(5):760-66
67. Errera MH, Laguardie M, Rossant F, et al. High-resolution imaging of retinal vasculitis by flood illumination adaptive optics ophthalmoscopy: A follow-up study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1171-80
68. Errera MH, Laguardie M, Rossant F, et al. High-resolution imaging of retinal vasculitis by flood illumination adaptive optics ophthalmoscopy: A follow-up study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1171-80
69. Biggee K, Gale MJ, Smith TB, et al. Parafoveal cone abnormalities and recovery on adaptive optics in posterior uveitis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2016;1:16-22
70. Amarasekera S, Williams AM, Freund KB, et al. Multimodal imaging of multifocal choroiditis with adaptive optics ophthalmoscopy. *Retin Cases Brief Rep*. 2022;16(6):747-53
71. Giansanti F, Mercuri S, Vannozzi L, et al. Adaptive optics imaging to analyze the photoreceptor layer reconstitution in acute syphilitic posterior placoid chorioretinopathy. *Life (Basel)*. 2022;12(9):1361
72. Kadomoto S, Uji A, Arichika S, et al. Macular cone abnormalities in Behçet's disease detected by adaptive optics scanning light ophthalmoscopy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2021;52(4):218-25
73. Agarwal A, Soliman MK, Hanout M, et al. Adaptive optics imaging of retinal photoreceptors overlying lesions in white dot syndrome and its functional correlation. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):806-16.e2
74. Daich Varela M, Esener B, Hashem SA, et al. Structural evaluation in inherited retinal diseases. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(12):1623-31
75. Georgiou M, Kalitzeos A, Patterson EJ, et al. Adaptive optics imaging of inherited retinal diseases. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(8):1028-35
76. Gill JS, Moosajee M, Dubis AM. Cellular imaging of inherited retinal diseases using adaptive optics. *Eye (Lond)*. 2019;33(11):1683-98
77. Song H, Rossi EA, Latchney L, et al. Cone and rod loss in Stargardt disease revealed by adaptive optics scanning light ophthalmoscopy. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1198-203
78. Razeen MM, Cooper RF, Langlo CS, et al. Correlating photoreceptor mosaic structure to clinical findings in stargardt disease. *Transl Vis Sci Technol*. 2016;5(2):6
79. Scoles D, Sulai YN, Cooper RF, et al. Photoreceptor inner segment morphology in best vitelliform macular dystrophy. *Retina*. 2017;37(4):741-48
80. Duncan JL, Ratnam K, Birch DG, et al. Abnormal cone structure in foveal schisis cavities in X-linked retinoschisis from mutations in exon 6 of the RSI gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(13):9614-23
81. Godara P, Cooper RF, Sergouniotis PI, et al. Assessing retinal structure in complete congenital stationary night blindness and Oguchi disease. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(6):987-1001.e1
82. Carroll J, Rossi EA, Porter J, et al. Deletion of the X-linked opsin gene array locus control region (LCR) results in disruption of the cone mosaic. *Vision Res*. 2010;50(19):1989-99
83. Carroll J, Dubra A, Gardner JC, et al. The effect of cone opsin mutations on retinal structure and the integrity of the photoreceptor mosaic. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8006-15
84. Genead MA, Fishman GA, Rha J, et al. Photoreceptor structure and function in patients with congenital achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(10):7298-308
85. Georgiou M, Singh N, Kane T, et al. Photoreceptor structure in GNAT2-associated achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(3):40
86. Nakatake S, Murakami Y, Funatsu J, et al. Early detection of cone photoreceptor cell loss in retinitis pigmentosa using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(6):1169-81
87. Wolfing JJ, Chung M, Carroll J, et al. High-resolution retinal imaging of cone-rod dystrophy. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1019.e1
88. Morgan JJ, Han G, Klinman E, et al. High-resolution adaptive optics retinal imaging of cellular structure in choroideremia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6381-97
89. Iida Y, Muraoka Y, Uji A, et al. Associations between macular edema and circulatory status in eyes with retinal vein occlusion: An adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy study. *Retina*. 2017;37(10):1896-904
90. Pinhas A, Dubow M, Shah N, et al. Fellow eye changes in patients with non-ischemic central retinal vein occlusion: assessment of perfused foveal microvascular density and identification of nonperfused capillaries. *Retina*. 2015;35(10):2028-36
91. Hansen S, Batson S, Weinlander KM, et al. Assessing photoreceptor structure after macular hole closure. *Retin Cases Brief Rep*. 2015;9(1):15-20

92. Navajas EV, Schuck NJ, Athwal A, et al. Long-term assessment of internal limiting membrane peeling for full-thickness macular hole using en face adaptive optics and conventional optical coherence tomography. *Can J Ophthalmol*. 2023;58(2):90-96
93. Rodrigues MW, Say EA, Shields CL, et al. Adaptive optics of small choroidal melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(4):354-57
94. Dabir S, Mangalesh S, Govindraj I, et al. Melanoma associated retinopathy: A new dimension using adaptive optics. *Oman J Ophthalmol*. 2015;8(2):125-27
95. Williams ZR, Rossi EA, DiLoreto DA Jr. In vivo adaptive optics ophthalmoscopy correlated with histopathologic results in cancer-associated retinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(2):143-51
96. Poornachandra B, Bhanushali D, Akkali MC, et al. Solar retinopathy-correlation between adaptive optics and spectral domain optical coherence tomography with visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(5):1161-66
97. Wu CY, Jansen ME, Andrade J, et al. Acute solar retinopathy imaged with adaptive optics, optical coherence tomography angiography, and en face optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):82-85
98. Vitellas C, Doble N, Wells-Gray EM, et al. Cone photoreceptor integrity assessed with adaptive optics imaging after laser pointer-induced retinal injury. *Retin Cases Brief Rep*. 2022;16(5):586-92
99. Murro V, Mucciolo DP, Giorgio D, et al. Adaptive optics imaging in patients affected by Pseudoxanthoma elasticum. *Am J Ophthalmol*. 2021;224:84-95
100. Reum Mueller A, Wassermann L, Salas M, et al. Morphologic and functional assessment of photoreceptors after macula-off retinal detachment with adaptive-optics OCT and microperimetry. *Am J Ophthalmol*. 2020;214:72-85
101. Dave VP, Kumar S, Mulani Y, et al. Foveal cone count reduction in resolved endophthalmitis: An adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy (AO-SLO)-based prospective pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(11):1520-24
102. Debellemanière G, Flores M, Tumahai P, et al. Assessment of parafoveal cone density in patients taking hydroxychloroquine in the absence of clinically documented retinal toxicity. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7):e534-e40
103. Bae EJ, Kim KR, Tsang SH, et al. Retinal damage in chloroquine maculopathy, revealed by high resolution imaging: A case report utilizing adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28(1):100-7
104. Morgan JIW, Chui TYP, Grieve K. Twenty-five years of clinical applications using adaptive optics ophthalmoscopy [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2022;14(1):387-428
105. Jian Y, Lee S, Ju MJ, et al. Lens-based wavefront sensorless adaptive optics swept source OCT. *Sci Rep*. 2016;6:27620
106. Park JH, Kong L, Zhou Y, et al. Large-field-of-view imaging by multi-pupil adaptive optics. *Nat Methods*. 2017;14(6):581-83
107. Camino A, Ng R, Huang J, et al. Depth-resolved optimization of a real-time sensorless adaptive optics optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2020;45(9):2612-15
108. Liu L, Wu Z, Qi M, et al. Application of adaptive optics in ophthalmology. *Photonics*. 2022;9(5):288
109. Cunefare D, Huckenpahler AL, Patterson EJ, et al. RAC-CNN: multimodal deep learning based automatic detection and classification of rod and cone photoreceptors in adaptive optics scanning light ophthalmoscope images. *Biomed Opt Express*. 2019;10(8):3815-32

7.3. Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics. *J Clin Med.* 2024;13(2):478. Published 2024 Jan 15. doi:10.3390/jcm13020478

Article

Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics

Alina Szewczuk ^{1,*}, Zbigniew M. Wawrzyniak ² , Jacek P. Szaflik ³ and Anna Zaleska-Żmijewska ³

¹ Department of Ophthalmology, Public Ophthalmic Clinical Hospital (SPKSO), 00-576 Warsaw, Poland

² Faculty of Electronics and Information Technology, Warsaw University of Technology, 00-665 Warsaw, Poland; zbigniew.wawrzyniak@pw.edu.pl

³ Department of Ophthalmology, Public Ophthalmic Clinical Hospital (SPKSO), Medical University of Warsaw, 02-091 Warsaw, Poland; jacek.szaflik@wum.edu.pl (J.P.S.); azaleska@wum.edu.pl (A.Z.-Z.)

* Correspondence: alinaszewczuk16@gmail.com

Abstract: Background: Retinal vascular abnormalities may be associated with glaucomatous damage. Adaptive optics (AO) is a new technology that enables the analysis of retinal vasculature at the cellular level in vivo. The purpose of this study was to evaluate retinal arteriolar parameters using the rtx1 adaptive optics fundus camera (AO-FC) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) at different stages and to investigate the relationship between these parameters and changes in spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) and perimetry. Methods: Parameters of the retinal supratemporal and infratemporal arterioles (wall thickness (WT), lumen diameter (LD), total diameter (TD), wall-to-lumen ratio (WLR), and cross-sectional area of the vascular wall (WCSA)) were analysed with the rtx1 in 111 POAG eyes, which were divided into three groups according to the severity of the disease, and 70 healthy eyes. The associations between RTX1 values and the cup-to-disk ratio, SD-OCT parameters, and visual field parameters were assessed. Results: Compared with the control group, the POAG groups showed significantly smaller TD and LD values ($p < 0.05$) and significantly higher WLR and WT values ($p < 0.05$) for the supratemporal and infratemporal arterioles. TD was significantly positively correlated with the retinal nerve fibre layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC) ($p < 0.05$). LD was significantly positively correlated with the RNFL, GCC, and rim area ($p < 0.05$). The WLR was significantly negatively correlated with the RNFL, GCC, rim area, and MD ($p < 0.05$), while it was significantly positively correlated with the cup-to-disc ratio and PSD ($p < 0.05$). Conclusions: The results suggest that vascular dysfunction is present in POAG, even at a very early stage of glaucoma, and increases with the severity of the disease.

Keywords: ocular vascular disease; glaucoma; adaptive optics



Citation: Szewczuk, A.; Wawrzyniak, Z.M.; Szaflik, J.P.; Zaleska-Żmijewska, A. Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 478. <https://doi.org/10.3390/jcm13020478>

Academic Editors: Anna Nowinska, Shohista Saidkasimova and Sławomir Teper

Received: 28 November 2023

Revised: 2 January 2024

Accepted: 13 January 2024

Published: 15 January 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide, but its aetiology is still not entirely determined [1]. Elevated intraocular pressure (IOP) remains the primary risk factor for glaucoma and the only modifiable risk factor that slows disease progression [1]. However, some patients experience disease progression despite significant IOP reductions [2,3]. Since the pathogenesis of glaucoma is multifactorial, other factors, such as reduced axoplasmic flow in retinal ganglion cell (RGC) axons, oxidative stress, and genetic background, may also play important roles [4,5]. Vascular abnormalities may also contribute to glaucomatous optic nerve damage [4,6]. The vascular theory postulates that reduced ocular perfusion flow (OPF) and impaired vascular autoregulation contribute to the progressive degeneration of RGCs through ischemic injury to the optic nerve [6]. Furthermore, other factors that affect OPF, including hypertension, diabetes, and migraines, are associated with the development of glaucoma, supporting the vascular theory [1,7,8].

The development of vascular hypotheses has accelerated over the past decade with new imaging techniques in ophthalmology. Changes leading to a reduced density and calibre of retinal blood vessels occur during glaucoma [1,6–8]. Numerous studies using optical coherence tomography angiography (OCTA) have shown significant reductions in the flow density, flow index, and vessel density in the optic nerve head and macula in patients with glaucoma compared to controls, as well as the association between these parameters and changes in the visual field [6,9–12]. Colour Doppler Imaging has demonstrated reduced velocities and an increased resistivity index in intraocular vessels in glaucoma patients [13]. Until recently, different techniques were used to analyse the calibre of retinal vessels [14]. Semi-automated software such as VAMPIRE (Vessel Assessment and Measurement Platform for Images of the Retina) [15] and Singapore I Vessel Assessment (SIVA) [16] have been developed to quantify retinal vascular parameters from digital retinal photographs. Also, studies have described the application of a retinal vessel analyser [17], spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) [18], and scanning laser ophthalmoscopy (SLO) [19] for assessing the calibre of retinal vessels. However, only adaptive optics (AO) makes it possible to determine the thickness of the wall and the lumen diameter, as it can distinguish the vessel wall from the blood column [20]. AO has enabled noninvasive retinal examination at the cellular level with a resolution of about 2 μm by measuring wavefront distortions and compensating for them in real time with deformable mirrors [21,22]. AO alone does not produce an image and must be integrated with retinal imaging devices such as fundus cameras (FCs), SLO, and OCT. AO evaluates individual retinal structures, such as photoreceptors, blood vessels, nerve fibres, ganglion cells, the lamina cribrosa, and trabeculae in healthy eyes and various eye diseases [21]. The present study aimed to evaluate the parameters of retinal arteries in patients with POAG at different stages of progression using an rtx1 AO-FC, the first commercially available device integrated with AO. Secondly, we wanted to investigate the associations between these vascular parameters and glaucoma severity, defined by structural changes in OCT and functional changes in the perimetry. In addition, we wanted to compare the retinal vasculature of POAG patients and healthy subjects who were closely matched in terms of age and other parameters. This study is the first trial to analyse retinal vascular morphology using AO in correlation with other structural and functional tests in POAG.

2. Materials and Methods

The present study is a cross-sectional study with a single study visit, conducted between August 2021 and November 2022 at the Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, the Medical University of Warsaw, in the Ophthalmic Public Hospital in Warsaw. The Bioethical Commission of the Medical University of Warsaw approved the study protocol (approval number: KB/87/2015). All investigations were carried out according to the principles of the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all participants.

2.1. Subjects

We included 111 eyes of 58 POAG patients recruited from the Glaucoma Department at our hospital and 70 eyes of 38 healthy volunteers. Only one eye was included in the study for nine POAG subjects and six control subjects, as the other eye did not meet the inclusion criteria. All subjects were white Europeans over 18 years old. The patients included in this study had been diagnosed with bilateral POAG according to the requirements of the European Glaucoma Society Guidelines [23] with assessments of the RNFL, GCC defects, and ONH parameters via OCT and assessments of MD and PSD via perimetry. Glaucoma had been diagnosed and treated for at least two years. The glaucoma group was divided into three subgroups:

Group A—pre-perimetric glaucoma: no visual field scotoma in perimetry (37 eyes).

Groups B and C—perimetric glaucoma according to the criteria of a simplified Hodapp's classification [23] divided as follows:

Group B—early glaucoma (48 eyes).

Group C—moderate glaucoma (26 eyes).

In 24 patients, the glaucoma severity was at the same stage in both eyes; in the others, it was at different levels.

The control group was selected according to the following eligibility criteria: IOP < 21 mm Hg, normal appearance of the ONH, and normal OCT RNFL and GCC parameters. The inclusion parameters for all groups were as follows: absence of angle closure in gonioscopy, spherical lens less than six dioptres or cylindrical lens less than 2.5 dioptres, axial eye length less than 26 mm, best corrected visual acuity (BCVA) \geq 0.4 on Snellen charts, explicit ocular media, high image quality, no history of intraocular surgery (excluding uncomplicated cataract surgery or uncomplicated glaucoma surgery for the glaucoma cohort), absence of diabetes mellitus, no history of trauma or other ocular diseases, and a lack of signs indicating secondary glaucoma for the POAG group.

2.2. Examination

All patients underwent an ophthalmic examination, including BCVA, refractometry, slit-lamp biomicroscopy, Goldmann applanation tonometry, gonioscopy, and direct funduscopy. Axial eye length was acquired using an IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Hennigsdorf, Germany). The RNFL, GCC, thickness, and rim area were obtained using a spectral-domain OCT (SD-OCT) RTVue XR 100 Avanti Edition (Optovue, Fremont, CA, USA). A Humphrey 24.2 Sita standard visual field test with the reliability indices of the European Glaucoma Society was performed on a Humphrey Field Analyzer 3 (Zeiss, Oberkochen, Germany). All participants were asked to fill in a questionnaire about their characteristics, including age, sex, weight, height, and history of diseases, including hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, arrhythmia, cardiovascular diseases (stroke and infarction), and smoking status. In addition, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured in the sitting position on the brachial artery.

AO fundus images were obtained using an AO-FC (Rtx1™; Imagine Eyes, Orsay, France; version 3.4, also known as AO Image 3.4). Rtx1™ uses infrared light (850 nm wavelength) and is characterised by a resolution of 1.6 μ m. The image dimensions are $4^\circ \times 4^\circ$, representing 1.2 mm \times 1.2 mm of the retina. Image acquisition in a single position lasts approximately 4 s, during which 40 individual images are acquired [22,24]. The Rtx1™ software provides the program AO Detect Artery to analyse retinal vessel parameters and correct distortions within frames [22,25]. Most examinations were performed without pupil dilation; if high-quality image acquisition was not possible, pupil dilation was obtained with topical 1% tropicamide (Polfa, Warszawa). Images of the superior and inferior temporal retinal arterioles were obtained at 0.5–1 disc diameters from the edge of the optic nerve disc, that is to say, about 0.9–1.8 mm from the edge of the disc (an Rtx1 image is 1.2 mm \times 1.2 mm), avoiding arteriovenous junctions and the adjacency of retinal veins. Furthermore, the occurrence of arteriovenous crossing and the pulsation of the retinal arteriole were infrequent in this region and consequently exerted minimal impacts on the measurements [26]. The following parameters were assessed to evaluate vessel morphology: lumen diameter (LD), wall thickness (WT), and total diameter (TD) calculated as single WT plus LD plus single WT (TD = WT + (WT + LD)). The wall-to-lumen ratio (WLR) and the cross-sectional area of the vascular wall (WCSA) were obtained automatically from the AO artery detection software version 3.4 (AO Image 3.4). The WLR is the ratio of the vessel's WT to the LD, calculated as $2 \times$ WT/LD, while the WCSA describes the relationship between the LD and TD. All the above-mentioned retinal parameters were measured three times on the scan with the best quality; the arithmetic mean of these three values was used in the statistical analysis.

2.3. Statistical Analyses

The data analysis was conducted using Statistica™ v. 13.2, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA, 2017. Continuous variables, presented as means with their standard deviations (SDs), were compared between the POAG and control groups using either

Student’s *t*-test or the Mann–Whitney U-test, depending on the data distribution. The Shapiro–Wilk test was used to determine the normality of each continuous variable. The Kruskal–Wallis and chi-square tests were used to compare at least three groups in terms of the quantitative variable. Relationships between numerical variables were assessed using a Pearson correlation analysis when the data met parametric test conditions and using a Spearman correlation analysis when they did not. A two-sided test was applied for *p*-values, and statistical significance was defined as *p* < 0.05.

3. Results

Comparison of General Data

The results for age, sex, BMI, SBP, and DBP showed no significant differences between all groups (*p* > 0.05). The mean intraocular pressure in all eyes was within normal limits, and the intraocular pressure was higher in the control group than in the glaucoma groups (*p* < 0.001 in the Kruskal–Wallis test). In terms of AL, there was a significant difference between group B and the control group (*p* < 0.001), but otherwise, there were no significant differences between the groups (*p* > 0.05). All groups were comparable to each other for the percentage of smokers, patients diagnosed with hypertension and hypercholesterolemia, and patients with a history of stroke or heart attack (*p* > 0.05). The clinical characteristics of the groups are presented in Table 1.

Table 1. Clinical characteristics of the groups.

Parameters	Group A	Group B	Group C	Control Group	<i>p</i> -Value †
total number of eyes	37	48	26	70	0.370
age (m ± SD) (years)	51.1 ± 7.8	52.7 ± 8.2	53.5 ± 8.8	50.5 ± 5.9	0.232
sex (male/female)	12/25	24/24	11/15	26/44	0.489 0.559 §
BMI (m ± SD) (kg/m ²)	23.6 ± 2.4	24.3 ± 1.8	24.3 ± 2.0	23.8 ± 2.2	0.358
SBP (m ± SD) (cm Hg)	124.4 ± 11.4	126.7 ± 11.8	126.9 ± 9.9	121.5 ± 11.9	0.404 ‡
DBP (m ± SD) (cm Hg)	77.9 ± 8.4	78.4 ± 7.6	78.3 ± 7.3	78.7 ± 8.7	0.876
BCVA (m ± SD)	0.905 ± 0.118	0.908 ± 0.133	0.865 ± 0.147	0.989 ± 0.040	<0.001 † A **, B *, C *** vs. Control ***
IOP (m ± SD) (cm Hg)	13.2 ± 2.6	13.2 ± 2.5	13.0 ± 2.8	15.2 ± 2.5	<0.001 † A **, B **, C ** vs. Control **
AL (m ± SD) (mm)	24.0 ± 0.9	24.4 ± 1.2	23.9 ± 1.3	23.5 ± 0.9	0.905 † B *** vs. Control ***
lens status (pseudophakic) (%)	2 (5.4%)	4 (8.3%)	5 (23.1%)	3 (4.3%)	

* *p* < 0.05; ** *p* < 0.01; *** *p* < 0.001; † Kruskal–Wallis test; ‡ chi-square test; § Mann–Whitney test for proportion of females and males. m—mean; SD—standard deviation; BMI—Body Mass Index; SBP—systolic blood pressure; DBP—diastolic blood pressure; BCVA—best corrected visual acuity; IOP—intraocular pressure; AL—axial length; *n*—number.

The glaucoma groups were compared regarding the cup-to-disc ratio, estimated during direct funduscopy; OCT parameters (mean RNFL, mean GCC, and rim area); and visual field parameters (mean deviation (MD) and pattern standard deviation (PSD)). The results are presented in Table 2.

Table 2. Characteristics of the disease severity in the glaucoma groups.

Parameters	Group A	Group B	Group C	p-Value †
Duration of glaucoma (m ± SD) (years)	7.1 ± 4.3	8.2 ± 5.2	9.0 ± 6.0	0.489
Cup-to-disc ratio (m ± SD)	0.554 ± 0.051	0.590 ± 0.031	0.815 ± 0.067	<0.001 A ***, B *** vs. C ***
RNFL (m ± SD) (µm)	87.3 ± 10.0	83.3 ± 10.7	72.6 ± 13.9	<0.001 A ***, B *** vs. C ***
GCC (m ± SD) (µm)	90.0 ± 11.2	84.4 ± 9.7	74.0 ± 13.7	<0.001 A ***, B *** vs. C ***
Rim area (m ± SD) (mm)	0.873 ± 0.262	0.857 ± 0.367	0.656 ± 0.381	<0.001 A ***, B ** vs. C ***
MD (m ± SD) (dB)	0.02 ± 1.02	−1.99 ± 1.74	−9.45 ± 2.95	<0.001 A *** vs. B ***, A *** vs. C ***, B *** vs. C ***
PSD (m ± SD) (dB)	1.58 ± 0.3	3.6 ± 1.9	10.54 ± 3.58	<0.001 A *** vs. B ***, A *** vs. C ***, B *** vs. C ***

** *p* < 0.01; *** *p* < 0.001; † Kruskal–Wallis test. m—mean; SD—standard deviation; RNFL—retinal nerve fibre layer; GCC—ganglion cell complex; MD—mean deviation; PSD—pattern standard deviation.

In addition, the course of glaucoma treatment is shown in Table 3.

Table 3. Treatment history of glaucoma patients.

Parameters Groups	Filtering Surgery (n (%))	Canaloplasty (n (%))	SLT (n (%))	Monotherapy (n (%))	Bitherapy (n (%))	Tritherapy (n (%))	Quadric Therapy (n (%))
Group A	1 (2.7%)	4 (10.8%)	1 (2.7%)	21 (56.8%)	9 (24.3%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
Group B	6 (12.5%)	14 (29.2%)	2 (4.2%)	10 (20.8%)	13 (27.9%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)
Group C	7 (18.2%)	6 (26.9%)	1 (3.8%)	5 (19.2%)	7 (26.9%)	5 (19.2%)	5 (7.7%)

n—number, SLT—selective laser trabeculoplasty. Anti-glaucoma medications included alpha two adrenergic agonists, beta-blockers, carbonic anhydrase inhibitors, and prostaglandins.

In the POAG groups (from A to C), there were significant decreases in the mean RNFL thickness (with a significant difference for groups A and B vs. C (*p* < 0.001)) and the mean GCC thickness (with a significant difference for groups A and B vs. C (*p* < 0.001)). We also observed rim area narrowing in the POAG groups from A to C, with a significant difference for groups A and B vs. C (*p* < 0.001 and *p* = 0.005, respectively), as well as a c/d ratio increase, with a significant difference for groups A and B vs. C (*p* < 0.001). The perimetry in the POAG groups showed an increase in PSD values, with significant differences between all groups (*p* < 0.001), and a decrease in MD values, with significant differences between all groups (*p* < 0.001).

Comparison of supratemporal retinal arterioles between POAG groups and the control group.

The results are presented in Table 4.

Table 4. Characteristics of rtx1 supratemporal and infratemporal retinal artery parameters.

Parameters	Group A	Group B	Group C	Control Group	p-Value †
Supratemporal Arteriole					
1WT (m ± SD) (µm)	13.0 ± 2.0	13.1 ± 1.4	13.6 ± 2.0	12.0 ± 1.2	<0.001 A *, B ***, C *** vs. Control ***
2WT (m ± SD) (µm)	12.5 ± 1.3	12.9 ± 1.2	13.6 ± 1.7	11.4 ± 1.1	<0.001 A ***, B ***, C *** vs. Control ***
WLR (m ± SD)	0.294 ± 0.035	0.298 ± 0.044	0.329 ± 0.045	0.241 ± 0.023	<0.001 A ***, B ***, C *** vs. Control ***
LD (m ± SD) (µm)	87.8 ± 10.2	88.6 ± 11.1	79.9 ± 17.7	95.6 ± 15.2	<0.001 A **, B *, C *** vs. Control ***
TD (m ± SD) (µm)	112.3 ± 13.0	113.2 ± 12.3	110.5 ± 9.8	120.9 ± 11.9	0.001 A *, B *, C ** vs. Control **
WCSA (m ± SD) (µm ²)	4041.9 ± 732.3	4161.3 ± 596.0	4148.1 ± 663.8	4033.5 ± 697.0	0.604
Infratemporal arteriole					
1WT (m ± SD) (µm)	13.6 ± 1.7	13.3 ± 2.1	14.1 ± 2.0	11.9 ± 1.3	<0.001 A ***, B **, C *** vs. Control ***
2WT (m ± SD) (µm)	13.7 ± 1.6	13.3 ± 1.7	13.81 ± 1.7	11.8 ± 1.2	<0.001 A ***, B ***, C *** vs. Control ***
WLR (m ± SD)	0.307 ± 0.034	0.298 ± 0.048	0.336 ± 0.047	0.239 ± 0.018	<0.001 A ***, B ***, C *** vs. Control ***, B *** vs. Control ***
LD (m ± SD) (µm)	90.3 ± 11.1	90.3 ± 9.7	84.2 ± 12.0	99.4 ± 10.3	<0.001 A ***, B ***, C *** vs. Control ***
TD (m ± SD) (µm)	116.6 ± 9.9	115.4 ± 13.2	111.2 ± 13.8	123.0 ± 11.6	0.003 C *** vs. Control ***
WCSA (m ± SD) (µm ²)	4420.0 ± 712.7	4338.7 ± 801.9	4349.8 ± 913.6	4136.5 ± 688.6	0.248

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001; † Kruskal–Wallis test. m—mean; SD—standard deviation; WT—wall thickness; WLR—wall-to-lumen ratio; LD—lumen diameter; TD—total diameter; WCSA—cross-sectional area of the vascular walls.

The mean 1WT values **were significantly higher** in all glaucoma groups than in the control group (for A vs. control, $p = 0.017$; for B and C vs. control, $p < 0.001$). The mean 2WT values **were significantly higher** in all glaucoma groups than in the control group (for A, B, and C vs. control, $p < 0.001$). The mean WLR values **were significantly higher** in all glaucoma groups than in the control group ($p < 0.001$). The mean LD values **were significantly smaller** in all glaucoma groups than in the control group ($p = 0.004$, $p = 0.011$, and $p < 0.001$, respectively, for groups A, B, and C). The mean TD values **were significantly smaller** in all glaucoma groups than in the control group ($p = 0.019$, $p = 0.044$, and $p = 0.003$, respectively, for groups A, B, and C). **No statistically significant** differences were observed between the glaucoma and control groups for the mean WCSA ($p = 0.604$ in

the Kruskal–Wallis test). Figures 1 and 2 show the supratemporal arteriole parameters in a patient with POAG and a healthy subject, respectively.

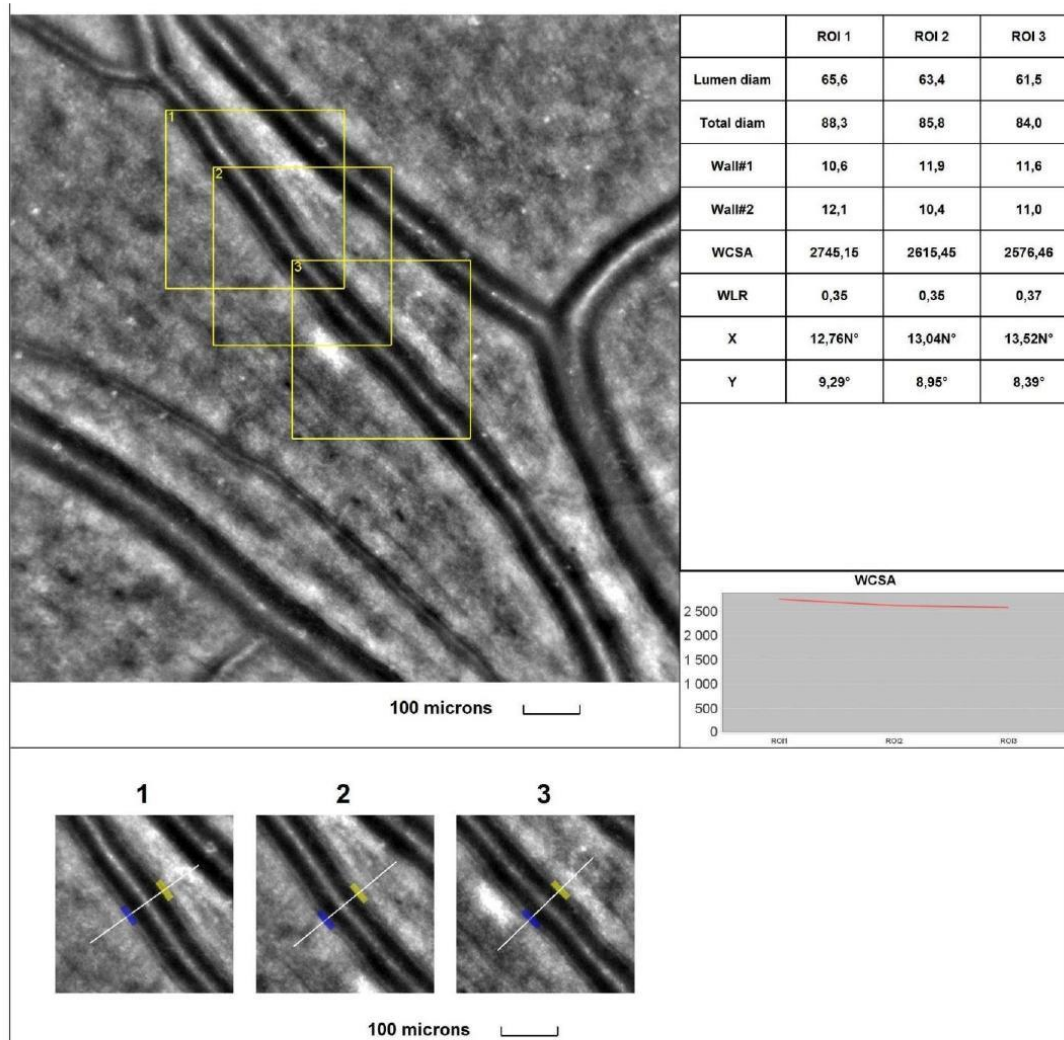


Figure 1. Image of the supratemporal arteriole in a patient with primary open-angle glaucoma (POAG). Evaluation of retinal arteriolar morphology in a POAG patient with adaptive optics camera using $4^\circ \times 4^\circ$ square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France) and measurement of morphological parameters using AOdetect software (AO Image 3.4). The parameters were calculated from the three selected regions of interest (yellow squares) for each time landmark (each with $100 \mu\text{m}$ width and height) (blue and yellow boxes indicate the walls of the arteriole) (bottom). The chart presents the following parameters: Lumen diam—lumen diameter; Total diam—total diameter; wall1 and wall2; WCSA—cross-sectional area; WLR—wall-to-lumen ratio. The image is from the author’s collection.

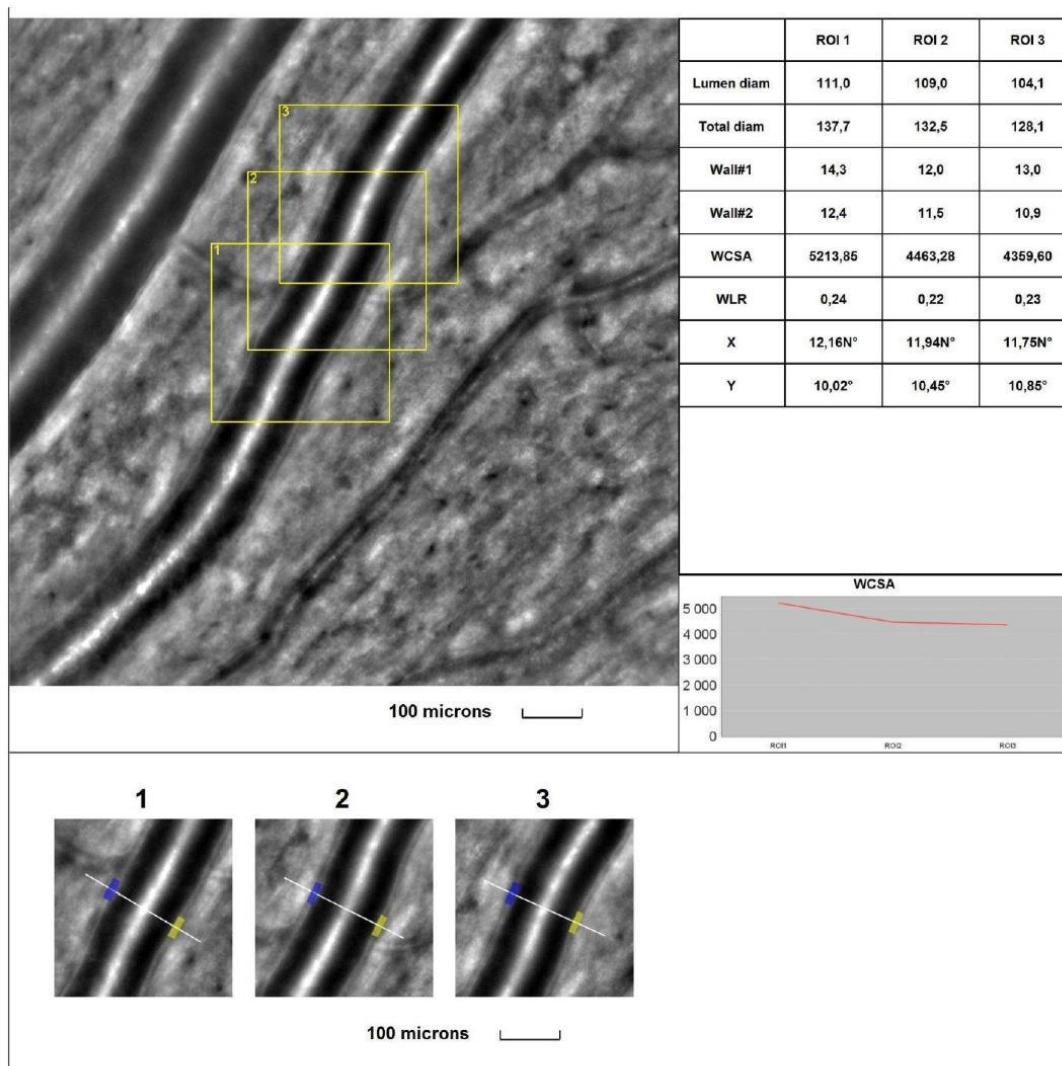


Figure 2. Image of the supratemporal arteriole in a healthy subject. Evaluation of retinal arteriolar morphology in a POAG patient with adaptive optics camera using $4^\circ \times 4^\circ$ square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France) and measurement of morphological parameters using AOdetect software (AO Image 3.4). The parameters were calculated from the three selected regions of interest (yellow squares) for each time landmark (each with $100 \mu\text{m}$ width and height) (blue and yellow boxes indicate the walls of the arteriole) (bottom). The chart presents the following parameters: Lumen diam—lumen diameter; Total diam—total diameter; wall1 and wall2; WCSA—cross-sectional area; WLR—wall-to-lumen ratio. The image is from the author’s collection.

The results for the comparison of the infratemporal retinal arterioles between the POAG groups and the control group are presented in Table 4.

The mean 1WT values were significantly higher in all glaucoma groups than in the control group (for A vs. control, $p < 0.001$; for B vs. control, $p = 0.003$; for C vs. control,

$p < 0.001$). The mean 2WT values were significantly higher in all glaucoma groups vs. the control group (for A, B, and C vs. control, $p < 0.001$). The mean WLR values were significantly higher in all glaucoma groups than in the control group (for A vs. control, $p < 0.001$; for B vs. control, $p < 0.001$; for C vs. control, $p < 0.001$). The mean LD values were significantly smaller in all glaucoma groups than in the control group (for A, B, and C vs. control, $p < 0.001$). The mean TD values were smaller in all glaucoma groups than in the control group, but for group C, the difference was significant (for A vs. control, $p = 0.087$; for B vs. control, $p = 0.054$; for C vs. control, $p = 0.008$). No statistically significant differences were observed between the glaucoma groups and the control group for the mean WCSA ($p = 0.248$ in the Kruskal–Wallis test). Figures 3 and 4 show the supratemporal arteriole parameters in a patient with POAG and a healthy subject, respectively.

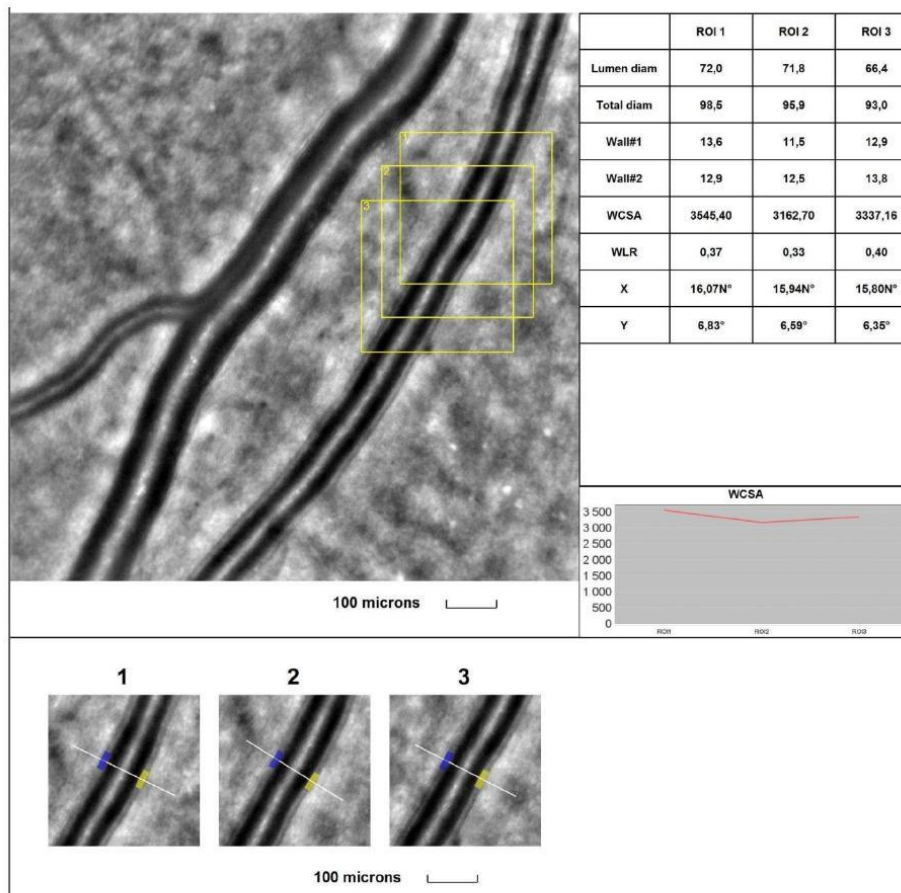


Figure 3. Image of the infratemporal arteriole in a patient with primary open-angle glaucoma (POAG). Evaluation of retinal arteriolar morphology in a POAG patient with adaptive optics camera using $4^\circ \times 4^\circ$ square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France) and measurement of morphological parameters using AOdetect software (AO Image 3.4). The parameters were calculated from the three selected regions of interest (yellow squares) for each time landmark (each with $100 \mu\text{m}$ width and height) (blue and yellow boxes indicate the walls of the arteriole) (bottom). The chart presents the following parameters: Lumen diam—lumen diameter; Total diam—total diameter; wall1 and wall2; WCSA—cross-sectional area; WLR—wall-to-lumen ratio. The image is from the author’s collection.

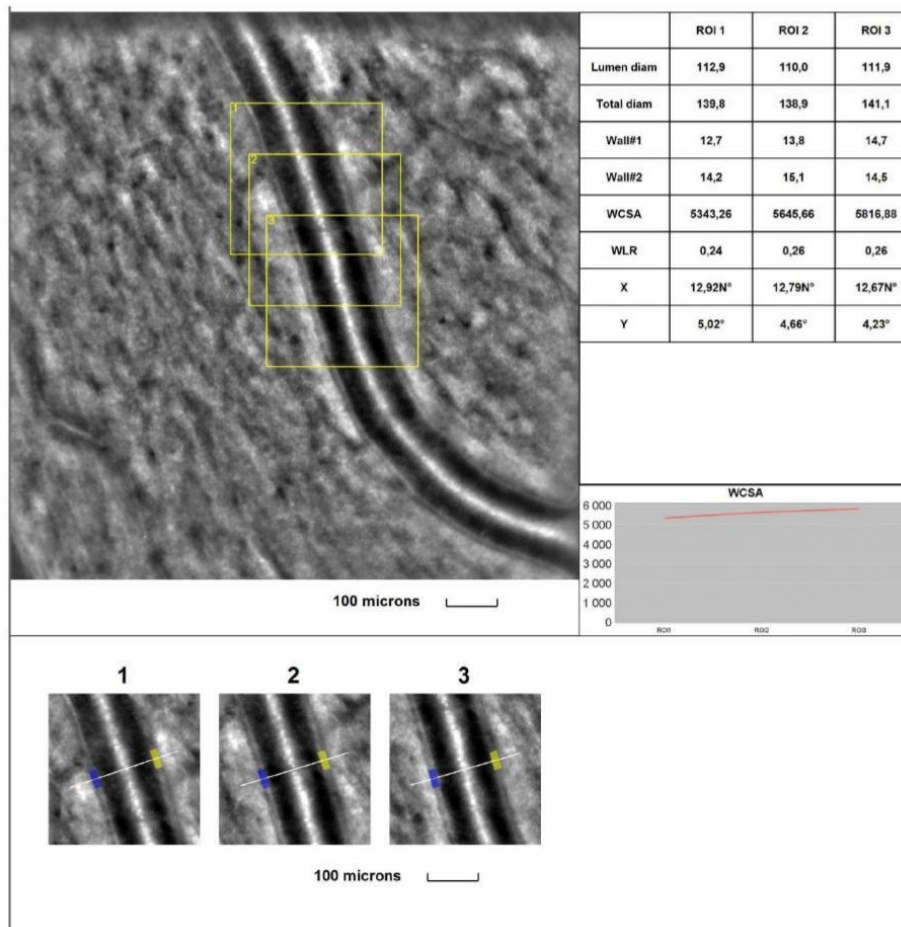


Figure 4. Image of the infratemporal arteriole in a healthy subject. Evaluation of retinal arteriolar morphology in a POAG patient with adaptive optics camera using $4^\circ \times 4^\circ$ square (Rtx-1, Imagine Eyes, Orsay, France) and measurement of morphological parameters using AOdetect software (AO Image 3.4). The parameters were calculated from the three selected regions of interest (yellow squares) for each time landmark (each with 100 μm width and height) (blue and yellow boxes indicate the walls of the arteriole) (**bottom**). The chart presents the following parameters: Lumen diam—lumen diameter; Total diam—total diameter; wall1 and wall2; WCSA—cross-sectional area; WLR—wall-to-lumen ratio. The image is from the author’s collection.

Comparison of RTX 1 arteriolar parameters between glaucoma groups. There were no significant differences in the rtx1 parameters between the glaucoma groups for the supratemporal ($p > 0.05$) and infratemporal ($p > 0.05$) retinal arterioles.

Correlation analysis of supratemporal retinal arteriole parameters in POAG group. TD was significantly positively correlated with the RNFL ($r = 0.238$) and rim area ($r = 0.225$, $p < 0.05$). LD was significantly positively correlated with the RNFL ($r = 0.313$), GCC ($r = 0.199$), and rim area ($r = 0.265$, $p < 0.05$). The WLR was significantly negatively correlated with the RNFL ($r = -0.329$), GCC ($r = -0.265$), rim area ($r = -0.285$), and MD ($r = -0.290$, $p < 0.05$), and it was significantly positively correlated with the c/d ratio ($r = 0.191$) and PSD ($r = 0.353$, $p < 0.05$).

Correlation analysis of infratemporal retinal arteriole parameters in POAG group.

A weak positive correlation was found between the RNFL and LD ($r = 0.193, p < 0.05$). A significant negative correlation was noted between the mean RNFL and the WLR ($r = -0.266, p < 0.05$).

4. Discussion

Glaucoma is a multifactorial disease whose pathogenesis is not fully understood. Although the role of IOP is indisputable, other factors may also be involved, such as abnormal OBF and genetic factors [8]. It is suggested that altered OBF causes an unstable oxygen supply and thus may cause glaucoma damage [27,28]. Oxidative DNA damage can affect trabeculae, which induces resistance to aqueous humour outflow and RGCs, driving neurodegenerative changes [29,30]. Disruption of vascular autoregulation in ONH [27,31,32], higher retinal vascular resistance [33], and an imbalance between the vasoconstrictor ET-1 and the vasodilator nitric oxide have been observed in glaucoma [7]. Therefore, the evaluation of blood vessels in eyes with POAG is essential for a better understanding of the multifactorial pathogenesis of glaucoma. The high resolution of AO images makes them an ideal reference target for retinal vessel morphology measurements [34], with excellent intra-observer and inter-observer repeatability [35] and a good correlation with SD-OCT measurements [36].

The present AO study shows that retinal arterioles in glaucomatous patients differ from those in normal eyes. Each eye of the patients with glaucoma diagnoses was categorised into one of three groups according to the severity of the disease. Subgroup A included eyes without visual field defects with characteristic glaucomatous structural changes in ONH and SD-OCT. Subgroups B and C represented different stages of perimetric glaucoma. To enhance the statistical strength of the comparisons, we carefully matched all groups for age, BMI, and systemic blood pressure—well-known factors affecting retinal vascular calibres [20]. The average IOP in the adult population is estimated to be 15–16 mm Hg according to the EGS guidelines [23], and the results of our study are consistent with this statement. The lower IOP in glaucoma patients than in the control group may be explained by the therapy used to achieve the target IOP to slow the progression of the disease.

The total diameters (TDs) of the retinal arterioles were smaller in all glaucoma groups in both analysed locations: the supra- and infratemporal arterioles. Previously, the narrowing of retinal arterioles in POAG has been shown in numerous studies, mainly using colour fundus photographs [37–41]. In some studies, measurements have been taken using manual strategies [37–39], and in others, measurements have been taken with the help of semi-automatic software and standardised measurements [40,41]. In addition, the narrowing of retinal vessel diameters has been observed in glaucoma via SD-OCT using near-infrared images [42]. However, these methods did not provide information about the arteriolar lumen (LD). Our study showed significantly smaller LD values in all POAG groups compared to the control group. Our study confirms the result of Hugo et al., who were the first to use AO to evaluate the retinal vasculature in glaucoma and found a significant reduction in TD and LD in POAG patients compared to healthy individuals [14]. Our study also found that the WT and WLR values in the POAG group were significantly higher than in the control group. Hugo et al.'s previous study [14] does not support our results regarding the WT and WLR. Still, they analysed smaller groups ($n = 31$) than our study ($n = 111$), and there were no descriptions of structural changes in the OCT images or functional changes in the visual field.

On the other hand, the WLR and WT have been widely studied in other diseases, such as hypertension and diabetes. They showed significantly higher WT and WLR values in hypertensive [23,43] and diabetic [44] patients than in healthy subjects. By assessing both the WCSA and WLR, it is possible to distinguish between eutrophic and hypertrophic vascular remodelling [45]. Eutrophic remodelling is characterised by an increased WLR and an unchanged WCSA, as we obtained for the glaucoma patients in the present study. In eutrophic remodelling, the reduction in LD is caused by vasoconstriction by smooth

muscle cells without a growth response [45]. On the contrary, hypertrophic remodelling is characterised by simultaneous increases in the WLR and WCSA caused by the growth of smooth muscle cells [45]. Therefore, the vascular morphological parameters in glaucoma (such as the WT, WLR, and WCSA) should be further investigated in larger groups and with consideration of other confounding factors.

Our study also showed significant positive correlations between TD and OCT parameters (RNFL and rim area) and between LD and OCT parameters (RNFL, GCC, and rim area) ($p < 0.05$). The WLR was significantly negatively correlated with the RNFL, GCC, rim area, and MD ($p < 0.05$) and was significantly positively correlated with the cup-to-disc ratio and PSD ($p < 0.05$). The WLR's correlation with multiple determinants of glaucoma severity may make the WLR a good candidate biomarker for glaucoma progression. Our results support the concept that retinal vasoconstriction is associated with the progression of glaucoma measured via OCT and perimetry, as demonstrated in previous studies [41,46–49], and they are consistent with previous findings from cohort population-based studies, including the Blue Mountains Eye Study [50], the Beijing Eye Study [37], and the Singapore Malays Eye Study [51]. Furthermore, some prospective studies also support the concept of vascular alteration in glaucoma. Kawasaki et al. observed a prospective association between baseline arteriolar calibre narrowing and increased long-term risk of POAG in a cohort study over ten years [52]. Lin et al.'s study found that each standard deviation decrease in the baseline retinal vessel calibres was associated with a more than 30% increase in the risk of RNFL thinning and a more than 90% increase in the risk of VF deterioration during a 24-month follow-up period [53]. Yoo et al. investigated the retinal vessel diameter in patients classified as bilateral glaucoma suspects who showed unilateral glaucomatous conversion during a follow-up period of more than two years. There was a significant inter-eye difference in retinal arteriolar diameter at baseline between the eyes that converted to glaucoma and those that did not [54].

Further investigations of vascular changes in glaucoma would be helpful for better understanding its multifactorial pathogenesis, analysing the causes and effects of vascular and neurodegenerative changes in glaucoma, and the future invention of therapeutic targets, such as endothelin or Caveolin receptors, which can dilate retinal vessels and increase blood flow [2,55]. AO technology, due to its high resolution and image quality, allows the assessment of glaucomatous changes at the cellular level not only in the vessels but also in other structures such as nerve fibres [56–58], the lamina cribrosa [59], photoreceptors [60], trabeculae [61], and retinal ganglion cells [62,63]. In the future, AO may enable early glaucoma detection and more effective monitoring of the disease and treatment results.

5. Limitations

This study has several limitations. First, the size of our study group could have been more significant. This study was conducted during the pandemic, which affected the size of the group. Second, patients with glaucoma under treatment were included, so the possibility that glaucoma medications may have affected the structure of the blood vessels cannot be ruled out. Third, we used both eyes of the subjects due to the different characteristics in each eye, but the same methodology was used for all groups (including those with healthy eyes). However, this might have affected the results of this study. This study was not prospective and cannot reflect long-term changes in blood vessels in patients with POAG.

6. Conclusions

The present study is the first assessment of microvascular morphology using AO in POAG in correlation with structural and functional parameters. Vascular changes in the early stages of the disease and their associations with disease progression are shown. This study may provide better insight into the pathogenesis and progression of POAG, which may contribute to better diagnosis and treatment of the disease.

Author Contributions: Conceptualisation, A.S. and A.Z.-Ż.; methodology, A.S., Z.M.W. and A.Z.-Ż.; validation, Z.M.W.; formal analysis, A.S., A.Z.-Ż. and Z.M.W.; investigation, A.S. and A.Z.-Ż.; writing—original draft preparation, A.S.; writing—review and editing, A.S., A.Z.-Ż., Z.M.W. and J.P.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Warsaw (KB/87/2015; 07.04.2015).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study. Written informed consent to publish this paper was obtained from the patients.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Martucci, A.; Nucci, C.; Pinazo-Duran, M.D. Editorial: New perspectives in glaucoma pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1200427. [CrossRef] [PubMed]
- Almeida, I.N.F.; Taniguchi, E.; Tito, C.V.A.; Dias, D.T.; Ushida, M.; Dorairaj, S.; Ritch, R.; Teixeira, S.H.; Paranhos, A.; Gracitelli, C.P.B.; et al. Vascular parameters and endothelin-1 measurements in glaucoma patients with low- and high-tension optic disc hemorrhages. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 5023. [CrossRef]
- Shalaby, W.S.; Ahmed, O.M.; Waisbourd, M.; Katz, L.J. A review of potential novel glaucoma therapeutic options independent of intraocular pressure. *Surv. Ophthalmol.* **2022**, *67*, 1062–1080. [CrossRef] [PubMed]
- Harris, A.; Guidoboni, G.; Siesky, B.; Mathew, S.; Vercellin, A.C.V.; Rowe, L.; Arciero, J. Ocular blood flow as a clinical observation: Value, limitations and data analysis. *Prog. Retin. Eye Res.* **2020**, *78*, 100841. [CrossRef] [PubMed]
- Weinreb, R.N.; Aung, T.; Medeiros, F.A. The pathophysiology and treatment of glaucoma: A review. *JAMA* **2014**, *311*, 1901–1911. [CrossRef]
- Fan, X.; Ying, Y.; Zhai, R.; Sheng, Q.; Sun, Y.; Xu, H.; Kong, X. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: A narrative review. *Ann. Transl. Med.* **2022**, *10*, 527. [CrossRef] [PubMed]
- Wang, X.; Wang, M.; Liu, H.; Mercieca, K.; Prinz, J.; Feng, Y.; Prokosch, V. The Association between Vascular Abnormalities and Glaucoma—What Comes First? *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 13211. [CrossRef] [PubMed]
- Kang, J.M.; Tanna, A.P. Glaucoma. *Med. Clin. N. Am.* **2021**, *105*, 493–510. [CrossRef]
- García-Medina, J.J.; Pinazo-Durán, M.D. Updates in Clinical and Translational Glaucoma Research. *J. Clin. Med.* **2021**, *11*, 221. [CrossRef]
- Ko, C.-K.; Huang, K.-I.; Su, F.-Y.; Ko, M.-L. Vessel Density in the Macular and Peripapillary Areas in Preperimetric Glaucoma to Various Stages of Primary Open-Angle Glaucoma in Taiwan. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5490. [CrossRef]
- Nishida, T.; Moghimi, S.; Wu, J.-H.; Chang, A.C.; Diniz-Filho, A.; Kamalipour, A.; Zangwill, L.M.; Weinreb, R.N. Association of Initial Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Loss With Faster Visual Field Loss in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* **2022**, *140*, 319–326. [CrossRef] [PubMed]
- Shin, J.D.; Wolf, A.T.; Harris, A.; Vercellin, A.V.; Siesky, B.; Rowe, L.W.; Packles, M.; Oddone, F. Vascular biomarkers from optical coherence tomography angiography and glaucoma: Where do we stand in 2021? *Acta Ophthalmol.* **2022**, *100*, E377–E385. [CrossRef]
- Banou, L.; Dastiridou, A.; Giannoukas, A.; Kouvelos, G.; Baros, C.; Androudi, S. The Role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis of Glaucoma: A Review of the Literature. *Diagnostics* **2023**, *13*, 588. [CrossRef] [PubMed]
- Hugo, J.; Chavane, F.; Beylerian, M.; Callet, M.; Denis, D.; Matonti, F. Morphologic Analysis of Peripapillary Retinal Arteriole Using Adaptive Optics in Primary Open-angle Glaucoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *29*, 271–275. [CrossRef]
- Perez-Rovira, A.; MacGillivray, T.; Trucco, E.; Chin, K.S.; Zutis, K.; Lupascu, C.; Tegolo, D.; Giachetti, A.; Wilson, P.J.; Doney, A.; et al. VAMPIRE: Vessel Assessment and Measurement Platform for Images of the RETina. In Proceedings of the 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Boston, MA, USA, 30 August–3 September 2011; pp. 3391–3394.
- Cheung, C.Y.; Tay, W.T.; Mitchell, P.; Wang, J.J.; Hsu, W.; Lee, M.L.; Lau, Q.P.; Zhu, A.L.; Klein, R.; Saw, S.M.; et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J. Hypertens.* **2011**, *29*, 1380–1391. [CrossRef]
- Garhofer, G.; Bek, T.; Boehm, A.G.; Gherghel, D.; Grunwald, J.; Jeppesen, P.; Kergoat, H.; Kotliar, K.; Lanzl, I.; Lovasik, J.V.; et al. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* **2010**, *88*, 717–722. [CrossRef]
- Ouyang, Y.; Shao, Q.; Scharf, D.; Joussen, A.M.; Heussen, F.M. Retinal vessel diameter measurements by spectral domain optical coherence tomography. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2015**, *253*, 499–509. [CrossRef] [PubMed]
- Pellegrini, E.; Robertson, G.; Trucco, E.; MacGillivray, T.J.; Lupascu, C.; van Hemert, J.; Williams, M.C.; Newby, D.E.; van Beek, E.J.; Houston, G. Blood vessel segmentation and width estimation in ultra-wide field scanning laser ophthalmoscopy. *Biomed. Opt. Express* **2014**, *5*, 4329–4337. [CrossRef]

20. Bakker, E.; Dikland, F.A.; van Bakel, R.; De Jesus, D.A.; Brea, L.S.; Klein, S.; van Walsum, T.; Rossant, F.; Farias, D.C.; Grieve, K.; et al. Adaptive optics ophthalmoscopy: A systematic review of vascular biomarkers. *Surv. Ophthalmol.* **2022**, *67*, 369–387. [\[CrossRef\]](#)
21. Akyol, E.; Hagag, A.M.; Sivaprasad, S.; Lotery, A.J. Adaptive optics: Principles and applications in ophthalmology. *Eye* **2021**, *35*, 244–264. [\[CrossRef\]](#)
22. Kupis, M.; Wawrzyniak, Z.M.; Szaflik, J.P.; Zaleska-Żmijewska, A. Retinal Photoreceptors and Microvascular Changes in the Assessment of Diabetic Retinopathy Progression: A Two-Year Follow-Up Study. *Diagnostics* **2023**, *13*, 2513. [\[CrossRef\]](#)
23. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br. J. Ophthalmol.* **2021**, *105*, 1–169. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Samelska, K.; Szaflik, J.P.; Śmigielska, B.; Zaleska-Żmijewska, A. Progression of Rare Inherited Retinal Dystrophies May Be Monitored by Adaptive Optics Imaging. *Life* **2023**, *13*, 1871. [\[CrossRef\]](#)
25. Lombardo, M.; Parravano, M.; Serrao, S.; Ducoli, P.; Stirpe, M.; Lombardo, G. Analysis of retinal capillaries in patients with type 1 diabetes and nonproliferative diabetic retinopathy using adaptive optics imaging. *Retina* **2013**, *33*, 1630–1639. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Berrett, G.B.; Hogg, J.; Innes, W. Retinal arterial pulsation as an indicator of raised intraocular pressure. *SAGE Open Med Case Rep.* **2021**, *9*, 2050313X211054633. [\[CrossRef\]](#)
27. Ahmad, S.S. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J. Ophthalmol.* **2016**, *6*, 182–186. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Flammer, J.; Konieczka, K.; Flammer, A.J. The role of ocular blood flow in the pathogenesis of glaucomatous damage. *US Ophthalmic Rev.* **2011**, *4*, 84. [\[CrossRef\]](#)
29. Takayanagi, Y.; Takai, Y.; Kaidzu, S.; Tanito, M. Association between Systemic Antioxidant Capacity and Retinal Vessel Diameters in Patients with Primary-Open Angle Glaucoma. *Life* **2020**, *10*, 364. [\[CrossRef\]](#)
30. Garhöfer, G.; Bata, A.M.; Popa-Cherecheanu, A.; Hommer, A.; Vass, C.; Resch, H.; Schmidl, D.; Werkmeister, R.M.; Schmetterer, L. Retinal Oxygen Extraction in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 10152. [\[CrossRef\]](#)
31. Gugleta, K.; Kochkorov, A.; Waldmann, N.; Polunina, A.; Katamay, R.; Flammer, J.; Orgul, S. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2012**, *250*, 589–594. [\[CrossRef\]](#)
32. Feke, G.T.; Pasquale, L.R. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology* **2008**, *115*, 246–252. [\[CrossRef\]](#)
33. Gardiner, S.K.; Cull, G.; Fortune, B. Retinal Vessel Pulsatile Characteristics Associated with Vascular Stiffness Can Predict the Rate of Functional Progression in Glaucoma Suspects. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2023**, *64*, 30. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Mautuit, T.; Semecas, R.; Hogg, S.; Daien, V.; Gavard, O.; Chateau, N.; Macgillivray, T.; Trucco, E.; Chiquet, C. Comparing Measurements of Vascular Diameter Using Adaptive Optics Imaging and Conventional Fundus Imaging. *Diagnostics* **2022**, *12*, 705. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. De Ciuceis, C.; Rosei, C.A.; Caletti, S.; Trapletti, V.; Coschignano, M.A.; Tiberio, G.A.; Duse, S.; Docchio, F.; Pasinetti, S.; Zambonardi, F.; et al. Comparison between invasive and noninvasive techniques of evaluation of microvascular structural alterations. *J. Hypertens.* **2018**, *36*, 1154–1163. [\[CrossRef\]](#)
36. Arichika, S.; Uji, A.; Ooto, S.; Muraoka, Y.; Yoshimura, N. Comparison of retinal vessel measurements using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography. *Jpn. J. Ophthalmol.* **2016**, *60*, 166–171. [\[CrossRef\]](#)
37. Wang, S.; Xu, L.; Wang, Y.; Wang, Y.; Jonas, J.B. Retinal vessel diameter in normal and glaucomatous eyes: The Beijing eye study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **2007**, *35*, 800–807. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Jonas, J.B.; Nguyen, X.N.; Naumann, G.O. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1989**, *30*, 1599–1603.
39. Rader, J.; Feuer, W.J.; Anderson, D.R. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Arch. Ophthalmol.* **1994**, *117*, 72–80. [\[CrossRef\]](#)
40. Zhang, Q.; Jan, C.; Guo, C.Y.; Wang, F.H.; Liang, Y.B.; Cao, K.; Zhang, Z.; Yang, D.Y.; Thomas, R.; Wang, N.L.; et al. Association of intraocular pressure-related factors and retinal vessel diameter with optic disc rim area in subjects with and without primary open angle glaucoma. *Clin. Exp. Ophthalmol.* **2018**, *46*, 389–399. [\[CrossRef\]](#)
41. Chiquet, C.; Gavard, O.; Arnould, L.; Mautuit, T.; Macgillivray, T.J.; Bron, A.M.; Semecas, R.; Trucco, E.; Florent, A. Retinal vessel phenotype in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* **2020**, *98*, e88–e93. [\[CrossRef\]](#)
42. Cheng, J.; Zhao, H.; Jiang, C.; Kong, X.; Sun, X. Change of Retinal Vessels in Different Sectors of the Parapapillary Area in Primary Open-Angle Glaucoma. *Front. Med.* **2021**, *8*, 705829. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Koch, E.; Rosenbaum, D.; Brolly, A.; Sahel, J.-A.; Chaumet-Riffaud, P.; Girerd, X.; Rossant, F.; Paques, M. Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: Relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J. Hypertens.* **2014**, *32*, 890–898. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Zaleska-Żmijewska, A.; Wawrzyniak, Z.M.; Dąbrowska, A.; Szaflik, J.P. Adaptive Optics (rtx1) High-Resolution Imaging of Photoreceptors and Retinal Arteries in Patients with Diabetic Retinopathy. *J. Diabetes Res.* **2019**, *2019*, 9548324. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Meixner, E.; Michelson, G. Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: A clinical research. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2015**, *253*, 1985–1995. [\[CrossRef\]](#)
46. Lim, L.S.; Saw, S.M.; Cheung, N.; Mitchell, P.; Wong, T.Y. Relationship of retinal vascular caliber with optic disc and macular structure. *Arch. Ophthalmol.* **2009**, *148*, 368–375. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

47. Hall, J.K.; Andrews, A.P.; Walker, R.; Piltz-Seymour, J.R. Association of retinal vessel caliber and visual field defects in glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **2001**, *132*, 855–859. [[CrossRef](#)]
48. De Leon, J.M.S.; Cheung, C.Y.; Wong, T.-Y.; Li, X.; Hamzah, H.; Aung, T.; Su, D.H.-W. Retinal vascular caliber between eyes with asymmetric glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2015**, *253*, 583–589. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Lin, T.P.H.; Wang, Y.M.; Ho, K.; Wong, C.Y.K.; Chan, P.P.; Wong, M.O.M.; Chan, N.C.Y.; Tang, F.; Lam, A.; Leung, D.Y.L.; et al. Global assessment of arteriolar, venular and capillary changes in normal tension glaucoma. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 19222. [[CrossRef](#)]
50. Mitchell, P.; Leung, H.; Wang, J.J.; Rochtchina, E.; Lee, A.J.; Wong, T.Y.; Klein, R. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **2005**, *112*, 245–250. [[CrossRef](#)]
51. Amerasinghe, N.; Aung, T.; Cheung, N.; Fong, C.W.; Wang, J.J.; Mitchell, P.; Saw, S.-M.; Wong, T.Y. Evidence of retinal vascular narrowing in glaucomatous eyes in an Asian population. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2008**, *49*, 5397–5402. [[CrossRef](#)]
52. Kawasaki, R.; Wang, J.J.; Rochtchina, E.; Lee, A.J.; Wong, T.Y.; Mitchell, P. Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **2013**, *120*, 84–90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Lin, T.P.; Hui, H.Y.; Ling, A.; Chan, P.P.; Shen, R.; Wong, M.O.; Chan, N.C.; Leung, D.Y.; Xu, D.; Lee, M.L.; et al. Risk of Normal Tension Glaucoma Progression From Automated Baseline Retinal-Vessel Caliber Analysis: A Prospective Cohort Study. *Arch. Ophthalmol.* **2023**, *247*, 111–120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Yoo, E.; Yoo, C.; Lee, T.-E.; Kim, Y.Y. Retinal vessel diameter in bilateral glaucoma suspects: Comparison between the eye converted to glaucoma and the contralateral non-converted eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2016**, *254*, 1599–1608. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Loo, J.H.; Wang, Z.; Chong, R.S. Caveolin-1 in vascular health and glaucoma: A critical vascular regulator and potential therapeutic target. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1087123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Hasegawa, T.; Ooto, S.; Akagi, T.; Kameda, T.; Nakanishi, H.; Ikeda, H.O.; Suda, K.; Tsujikawa, A. Expansion of retinal nerve fiber bundle narrowing in glaucoma: An adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy study. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* **2020**, *19*, 100732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Chen, M.F.; Chui, T.Y.P.; Alhadeff, P.; Rosen, R.B.; Ritch, R.; Dubra, A.; Hood, D.C. Adaptive optics imaging of healthy and abnormal regions of retinal nerve fiber bundles of patients with glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2015**, *56*, 674–681. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Richhariya, A.; Choudhari, N.; Kumar, S.; Krishnamurthy, R.; Priya, R.; Garudadri, C. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy may support early diagnosis of glaucoma. *Indian J. Ophthalmol.* **2022**, *70*, 2877–2882. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Zwillinger, S.; Paques, M.; Safran, B.; Baudouin, C. In vivo characterization of lamina cribrosa pore morphology in primary open-angle glaucoma. *J. Français D'ophtalmologie* **2016**, *39*, 265–271. [[CrossRef](#)]
60. Choi, S.S.; Zawadzki, R.J.; Lim, M.C.; Brandt, J.D.; Keltner, J.L.; Doble, N.; Werner, J.S. Evidence of outer retinal changes in glaucoma patients as revealed by ultrahigh-resolution in vivo retinal imaging. *Br. J. Ophthalmol.* **2011**, *95*, 131–141. [[CrossRef](#)]
61. King, B.J.; Burns, S.A.; Sapoznik, K.A.; Luo, T.; Gast, T.J. High-Resolution, Adaptive Optics Imaging of the Human Trabecular Meshwork In Vivo. *Transl. Vis. Sci. Technol.* **2019**, *8*, 5. [[CrossRef](#)]
62. Liu, Z.; Saeedi, O.; Zhang, F.; Villanueva, R.; Asanad, S.; Agrawal, A.; Hammer, D.X. Quantification of Retinal Ganglion Cell Morphology in Human Glaucomatous Eyes. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2021**, *62*, 34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Soltanian-Zadeh, S.; Kurokawa, K.; Liu, Z.; Zhang, F.; Saeedi, O.; Hammer, D.X.; Miller, D.T.; Farsiu, S. Weakly supervised individual ganglion cell segmentation from adaptive optics OCT images for glaucomatous damage assessment. *Optica* **2021**, *8*, 642–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

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.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Na cykl publikacji stanowiących podstawę do rozprawy doktorskiej składają się 3 prace, dwie przeglądowe i jedna oryginalna, będąca pierwszą opublikowaną analizą oceniającą zależność mikrokrażenia siatkówkowego i zmian strukturalnych i funkcjonalnych w przebiegu jaskry z wykorzystaniem techniki optyki adaptywnej.

W ramach prezentowanej rozprawy doktorskiej dokonano kompleksowego podsumowania doniesień i badań klinicznych dotyczących rozwoju metod diagnostycznych jaskry. Dokonano szczegółowego przeglądu dostępnej literatury na temat optyki adaptywnej, jako nowej technologii obrazowania optycznego, i jej zastosowania w okulistyce, w tym w badaniu jaskry. W celu lepszego zrozumienia roli zmian naczyniowych w patogenezie i progresji JPOK oceniono zmiany morfologiczne tętnic siatkówki u pacjentów z JPOK przy użyciu kamery siatkówkowej AO-FC Rtx1™. Uzyskane parametry analizowano w korelacji ze stopniem zaawansowania zmian jaskrowych (określonym za pomocą OCT i perymetrii), a także w porównaniu do grupy osób zdrowych.

Na podstawie wyników badania można sformułować następujące wnioski:

1. Zmiany w tętnicach siatkówki opisane istotnymi statystycznie parametrami, czyli zwężenie średnicy i światła naczynia, wzrost grubości ścian naczyń, zwiększenie parametru WLR, potwierdzono u pacjentów we wszystkich stadiach zaawansowania jaskry, w tym w jaskrze preperymetrycznej, w porównaniu do wartości dla grupy kontrolnej.
2. Nasilenie zmian w naczyniach siatkówki jest powiązane (istotny współczynnik korelacji) ze stopniem zaawansowania choroby.
3. Kamera siatkówkowa wyposażona w optykę adaptywną jest dokładnym i nieinwazyjnym narzędziem do oceny parametrów naczyniowych w jaskrze.
4. Statystycznie istotna wartość współczynnika korelacji parametru WLR z parametrami innych czynników opisujących stopień nasilenia jaskry sprawia, że wartość WLR można traktować jako dobry marker progresji jaskry.

9. PIŚMIENICTWO

1. Allison, K., D. Patel, O. Alabi, Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*, 2020. 12(11): p. e11686.
2. Tham YC, Li X, Wong TY et al.. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014; 121: 2081-2090.
3. Kapetanakis, V.V., et al., Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*, 2016. 100(1): p. 86-93.
4. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021 Jun;105(Suppl 1):1-169. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines. PMID: 34675001.
5. Evangelho K, Mogilevskaya M, Losada-Barragan M, et al. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019 Jan;39(1):259-271. doi: 10.1007/s10792-017-0795-9. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29290065.
6. Martucci, A.; Nucci, C.; Pinazo-Duran, M.D. Editorial: New perspectives in glaucoma pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Front. Med*. 2023, 10, 1200427.
7. Casson RJ. Possible role of excitotoxicity in the pathogenesis of glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Jan-Feb;34(1):54-63. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01146.x. PMID: 16451260.
8. Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, et al. Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1990 Jul;108(7):1020-4. doi: 10.1001/archopht.1990.01070090122053. PMID: 2369339
9. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41(11):3460-6. PMID: 11006239.
10. Naskar R, Dreyer EB. New horizons in neuroprotection. *Surv Ophthalmol*. 2001 May;45 Suppl 3:S250-5; discussion S273-6. doi: 10.1016/s0039-6257(01)00198-9. PMID: 11377444.
11. Osborne NN, Melena J, Chidlow G, et al. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2001 Oct;85(10):1252-9. doi: 10.1136/bjo.85.10.1252. PMID: 11567974; PMCID: PMC1723727.
12. Chong RS, Martin KR. Glial cell interactions and glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Mar;26(2):73-7. doi: 10.1097/ICU.000000000000125. Erratum in: *Curr Opin Ophthalmol*. 2015 Nov;26(6):553. PMID: 25490529; PMCID: PMC4323570.
13. Tito, C.V.A.; Dias, D.T.; Ushida, M.; et al. Vascular parameters and endothelin-1 measurements

- in glaucoma patients with low- and high-tension optic disc hemorrhages. *Sci. Rep.* 2023, 13, 5023.
14. Shalaby, W.S.; Ahmed, O.M.; Waisbourd, M.; et al. A review of potential novel glaucoma therapeutic options independent of intraocular pressure. *Surv. Ophthalmol.* 2022, 67, 1062–1080.
15. American Academy of Ophthalmology Basic Clinical and Science Course, Section 10, Glaucoma, 2023-2024.
16. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al. Glaucoma. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2183-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1. Epub 2017 May 31. PMID: 28577860.
17. Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jan;100(1):86-93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26286821; PMCID: PMC4717368.
18. Tehrani S. Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma. *Curr Eye Res.* 2015 Feb;40(2):191-200. doi: 10.3109/02713683.2014.968935. Epub 2014 Oct 6. PMID: 25285808.
19. Kośny J, Jurowski P. Selected glaucoma risk factors and their role in disease progression. Part I – systemic, local and mechanical factors. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica.* 2018;120(3):159-163. doi:10.5114/ko.2018.81099.
20. Ma F, Dai J, Sun X. Progress in understanding the association between high myopia and primary open-angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014 Mar;42(2):190-7. doi: 10.1111/ceo.12158. Epub 2013 Aug 4. PMID: 23845009.
21. Abe RY, Gracitelli CP, Diniz-Filho A, et al. Lamina Cribrosa in Glaucoma: Diagnosis and Monitoring. *Curr Ophthalmol Rep.* 2015 Jun 1;3(2):74-84. doi: 10.1007/s40135-015-0067-7. PMID: 26052477; PMCID: PMC4455897.
22. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. *Hum Mol Genet.* 2017 Aug 1;26(R1):R21-R27. doi: 10.1093/hmg/ddx184. PMID: 28505344; PMCID: PMC6074793.
23. Sakurada Y, Mabuchi F, Kashiwagi K. Genetics of primary open-angle glaucoma and its endophenotypes. *Prog Brain Res.* 2020;256(1):31-47. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.06.001. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32958214.
24. Siaudvytyte L, Januleviciene I, Daveckaite A, et al. Literature review and meta-analysis of translaminal pressure difference in open-angle glaucoma. *Eye (Lond).* 2015 Oct;29(10):1242-50. doi: 10.1038/eye.2015.127. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26183286; PMCID: PMC4815687.
25. Thvilum M, Brandt F, Brix TH, et al. The interrelation between hypothyroidism and glaucoma: a critical review and meta-analyses. *Acta Ophthalmol.* 2017 Dec;95(8):759-767. doi: 10.1111/aos.13412. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28211200.
26. Wang S, Liu Y, Zheng G. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Oct 25;12(10):e0186634. doi: 10.1371/journal.pone.0186634. PMID: 29069095; PMCID: PMC5656411

27. Kośny J, Jurowski P. Selected glaucoma risk factors and their role in disease progression. Part II – systemic and vascular factors. *Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica*. 2018;120(3):164-167. doi:10.5114/ko.2018.81100.
28. Liu S, Lin Y, Liu X. Meta-Analysis of Association of Obstructive Sleep Apnea With Glaucoma. *J Glaucoma*. 2016 Jan;25(1):1-7. doi: 10.1097/IJG.0000000000000357. PMID: 26561422.
29. Nowak MS, Jurowski P, Gos R, et al. Pulsatile ocular blood flow in subjects with sleep apnoea syndrome. *Arch Med Sci*. 2011 Apr;7(2):332-6. doi: 10.5114/aoms.2011.22087. Epub 2011 May 17. PMID: 22291776; PMCID: PMC3258714.
30. Pertl L, Mossböck G, Wedrich A, et al. Triglycerides and Open Angle Glaucoma - A Meta-analysis with meta-regression. *Sci Rep*. 2017 Aug 10;7(1):7829. doi: 10.1038/s41598-017-08295-1. PMID: 28798341; PMCID: PMC5552857.
31. Fan, X.; Ying, Y.; Zhai, R.; et al. The characteristics of fundus microvascular alterations in the course of glaucoma: A narrative review. *Ann. Transl. Med.* 2022, 10, 527.
32. Wang, X.; Wang, M.; Liu, H.; Mercieca, K.; Prinz, J.; Feng, Y.; Prokosch, V. The Association between Vascular Abnormalities and Glaucoma—What Comes First? *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 13211.
33. Mursch-Edlmayr AS, Bolz M, Strohmaier C. Vascular Aspects in Glaucoma: From Pathogenesis to Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 28;22(9):4662. doi: 10.3390/ijms22094662. PMID: 33925045; PMCID: PMC8124477.
34. Leske MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:73-8.
35. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of longterm progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-72.
36. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, et al. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2872-7.
37. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al; BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):85-93. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.017. Epub 2007 Jul 16. PMID: 17629563.
38. Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, et al. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jul;51(7):3399-404. doi: 10.1167/iovs.09-4867. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20164462.
39. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, et al; Los Angeles Latino Eye Study Group. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jun;51(6):2872-7. doi: 10.1167/iovs.08-2956. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20089880; PMCID: PMC2891455.
40. Kang, J.M.; Tanna, A.P. Glaucoma. *Med. Clin. N. Am.* 2021, 105, 493–510.

41. Ahmad, S.S. Controversies in the vascular theory of glaucomatous optic nerve degeneration. *Taiwan J. Ophthalmol.* 2016, 6, 182–186.
42. Gugleta, K.; Kochkorov, A.; Waldmann, N.; et al. Dynamics of retinal vessel response to flicker light in glaucoma patients and ocular hypertensives. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012, 250, 589–594.
43. Feke, G.T.; Pasquale, L.R. Retinal blood flow response to posture change in glaucoma patients compared with healthy subjects. *Ophthalmology* 2008, 115, 246–252.
44. Gardiner, S.K.; Cull, G.; Fortune, B. Retinal Vessel Pulsatile Characteristics Associated with Vascular Stiffness Can Predict the Rate of Functional Progression in Glaucoma Suspects. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2023, 64, 30.
45. Flammer, J.; Konieczka, K.; Flammer, A.J. The role of ocular blood flow in the pathogenesis of glaucomatous damage. *US Ophthalmic Rev.* 2011, 4, 84.
46. Takayanagi, Y.; Takai, Y.; Kaidzu, S.; et al. Association between Systemic Antioxidant Capacity and Retinal Vessel Diameters in Patients with Primary-Open Angle Glaucoma. *Life* 2020, 10, 364.
47. Garhöfer, G.; Bata, A.M.; Popa-Cherecheanu, A.; et al. Retinal Oxygen Extraction in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 10152.
48. Wang Q, Qu X, Chen W, et al. Altered coupling of cerebral blood flow and functional connectivity strength in visual and higher order cognitive cortices in primary open angle glaucoma. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021 Apr;41(4):901-913. doi: 10.1177/0271678X20935274. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580669; PMCID: PMC7983497.
49. Banou, L.; Dastiridou, A.; Giannoukas, A.; et al. The Role of Color Doppler Imaging in the Diagnosis of Glaucoma: A Review of the Literature. *Diagnostics* 2023, 13, 588.
50. Mursch-Edlmayr AS, Luft N, Podkowinski D, et al. Laser speckle flowgraphy derived characteristics of optic nerve head perfusion in normal tension glaucoma and healthy individuals: a Pilot study. *Sci Rep.* 2018 Mar 28;8(1):5343. doi: 10.1038/s41598-018-23149-0. PMID: 29593269; PMCID: PMC5871884.
51. García-Medina, J.J.; Pinazo-Durán, M.D. Updates in Clinical and Translational Glaucoma Research. *J. Clin. Med.* 2021, 11, 221.
52. Ko, C.-K.; Huang, K.-I.; Su, F.-Y.; et al. Vessel Density in the Macular and Peripapillary Areas in Preperimetric Glaucoma to Various Stages of Primary Open-Angle Glaucoma in Taiwan. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5490.
53. Nishida, T.; Moghimi, S.; Wu, J.-H.; et al. Association of Initial Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density Loss With Faster Visual Field Loss in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2022, 140, 319–326.
54. Shin, J.D.; Wolf, A.T.; Harris, A.; et al. Vascular biomarkers from optical coherence tomography angiography and glaucoma: Where do we stand in 2021? *Acta Ophthalmol.* 2022, 100, E377–E385.

- 55.Hugo,J.; Chavane, F.; Beylerian, M.; et al. Morphologic Analysis of Peripapillary Retinal Arteriole Using Adaptive Optics in Primary Open-angle Glaucoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 29, 271–275.
- 56.Perez-Rovira, A.; MacGillivray, T.; Trucco, E.; et al. VAMPIRE:Vessel Assessment and Measurement Platform for Images of the REtina. In Proceedings of the 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Boston, MA, USA, 30 August–3 September 2011; pp. 3391–3394.
- 57.Cheung, C.Y.; Tay, W.T.; Mitchell, P.; et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J. Hypertens.* 2011, 29, 1380–1391.
- 58.Garhofer, G.; Bek, T.; Boehm, A.G.; et al. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol.* 2010, 88, 717–722.
- 59.Ouyang, Y.; Shao, Q.; Scharf, D.; et al. Retinal vessel diameter measurements by spectral domain optical coherence tomography. *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015, 253, 499–509.
- 60.Pellegrini, E.; Robertson, G.; Trucco, E.; et al. Blood vessel segmentation and width estimation in ultra-wide field scanning laser ophthalmoscopy. *Biomed. Opt. Express* 2014, 5, 4329–4337.
61. Chiquet, C.; Gavard, O.; Arnould, L.; et al. Retinal vessel phenotype in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2020, 98, e88–e93.
- 62.Lim, L.S.; Saw, S.M.; Cheung, N.; et al. Relationship of retinal vascular caliber with optic disc and macular structure. *Arch. Ophthalmol.* 2009, 148, 368–375.
- 63.Hall, J.K.; Andrews, A.P.; Walker, R.; et al. Association of retinal vessel caliber and visual field defects in glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2001, 132, 855–859.
- 64.DeLeon,J.M.S.; Cheung, C.Y.; Wong, T.-Y.; et al. Retinal vascular caliber between eyes with asymmetric glaucoma. *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015, 253, 583–589.
65. Lin, T.P.H.; Wang, Y.M.; Ho, K.; et al. Global assessment of arteriolar, venular and capillary changes in normal tension glaucoma. *Sci. Rep.* 2020, 10, 19222.
- 66.Kawasaki, R.; Wang, J.J.; Rochtchina, E.; et al. Retinal vessel caliber is associated with the 10-year incidence of glaucoma: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2013, 120, 84–90.
- 67.Lin, T.P.; Hui, H.Y.; Ling, A.; et al. Risk of Normal Tension Glaucoma Progression From Automated Baseline Retinal-Vessel Caliber Analysis: A Prospective Cohort Study. *Arch. Ophthalmol.* 2023, 247, 111–120.
- 68.Yoo, E.; Yoo, C.; Lee, T.-E.;et al. Retinal vessel diameter in bilateral glaucoma suspects: Comparison between the eye converted to glaucoma and the contralateral non-converted eye. *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016, 254, 1599–1608.
- 69.Meixner, E.; Michelson, G. Measurement of retinal wall-to-lumen ratio by adaptive optics retinal camera: A clinical research. *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015, 253, 1985–1995.

70. Mautuit, T.; Semecas, R.; Hogg, S.; et al. Comparing Measurements of Vascular Diameter Using Adaptive Optics Imaging and Conventional Fundus Imaging. *Diagnostics* 2022, 12, 705.
71. Trapletti, V.; Coschignano, M.A.; Tiberio, G.A.; et al. Comparison between invasive and noninvasive techniques of evaluation of microvascular structural alterations. *J. Hypertens.* 2018, 36, 1154–1163. [CrossRef]
72. Akyol E, Hagag AM, Sivaprasad S, et al. Adaptive optics: Principles and applications in ophthalmology [published correction appears in *Eye (Lond)*. 2021;35(6): 1796]. *Eye (Lond)*. 2021;35(1):244-64
73. Doble N. High-resolution, in vivo retinal imaging using adaptive optics and its future role in ophthalmology. *Expert Rev Med Devices*. 2005 Mar;2(2):205-16. doi: 10.1586/17434440.2.2.205. PMID: 16293057.
74. Burns SA, Elsner AE, Sapoznik KA, et al. Adaptive optics imaging of the human retina. *Prog Retin Eye Res*. 2019;68:1-30
75. Lombardo M, Serrao S, Devaney N, et al. Adaptive optics technology for high-resolution retinal imaging. *Sensors (Basel)*. 2012;13(1):334-66
76. Hampson KM, Turcotte R, Miller DT, et al. Adaptive optics for high-resolution imaging. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;1:68
77. Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 1997;14(11):2884-92
78. Kupis, M.; Wawrzyniak, Z.M.; Szaflik, J.P.; et al. Retinal Photoreceptors and Microvascular Changes in the Assessment of Diabetic Retinopathy Progression: A Two-Year Follow-Up Study. *Diagnostics* 2023, 13, 2513.
79. Samelska, K.; Szaflik, J.P.; Śmigielska, B.; et al. Progression of Rare Inherited Retinal Dystrophies May Be Monitored by Adaptive Optics Imaging. *Life* 2023, 13, 1871.
80. Koch, E.; Rosenbaum, D.; Brolly, A.; et al. Morphometric analysis of small arteries in the human retina using adaptive optics imaging: Relationship with blood pressure and focal vascular changes. *J. Hypertens.* 2014, 32, 890–898.
81. Zaleska-Żmijewska, A.; Wawrzyniak, Z.M.; Dąbrowska, A.; et al. Adaptive Optics (rtx1) High-Resolution Imaging of Photoreceptors and Retinal Arteries in Patients with Diabetic Retinopathy. *J. Diabetes Res*. 2019, 2019, 9548324.

10. OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

KB/.....⁸⁷...../2015

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym
po zapoznaniu się z wnioskiem /wymienić wnioskodawcę/ - w dniu 07 kwietnia 2015r.
Prof. dr hab.n. med. Jacek P. Szaflik, Katedra i Klinika Okulistyki,
ul. Sierakowskiego 13, 03-709 Warszawa

dotyczącym: wyrażenia opinii w sprawie badania pt.: „Ocena morfologii i funkcji fotoreceptorów centralnej siatkówki oraz naczyń siatkówki w wybranych jednostkach chorobowych z zastosowaniem metody optyki adaptacyjnej.”

wyraża następującą
opinię

- stwierdza, że jest ono dopuszczalne i zgodne z zasadami naukowo-etycznymi*.
- ~~stwierdza, że jest ono niedopuszczalne i niezgodne z zasadami naukowo-etycznymi.*~~

Uwagi Komisji-verte

Pouczenie-w ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje Prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Komisja działa na podstawie art.29 ustawy z dnia 5.12.1996r. o zawodzie lekarza /Dz.U.nr 28/97 poz.152 wraz z późn.zm./, zarządzenia MZiOS z dn.11.05.1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych /Dz.U.nr 47 poz.480/, Ustawy prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001r. (Dz.U.Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.) Zarządzenie nr 56/2007 z dnia 15 października 2007 r.w sprawie działania Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym /Regulamin Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym/.
Komisja działa zgodnie z zasadami GCP.



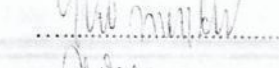

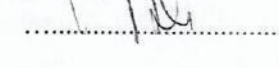
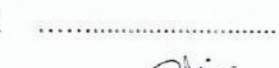

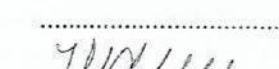
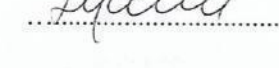
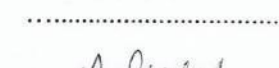
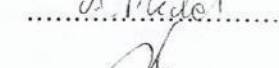
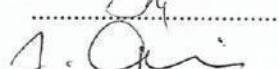

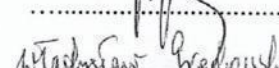

W załączeniu- skład Komisji oraz lista obecności.

Przewodnicząca
Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n .med. Maria Roszkowska-Blaim

*niepotrzebne skreślić

strona podpisowa do uchwały Komisji Bioetycznej przy Warszawskim
Uniwersytecie Medycznym nr KB/.....⁸⁷..... z dnia 07 kwiecień 2015r.

1. Prof. dr hab. med. Maria ROSZKOWSKA-BLAIM 
2. Prof. dr hab. Barbara GAIKOWSKA 
3. Prof. dr hab. med. Jadwiga KOMENDER 
4. Prof. dr hab. med. Bożenna WOCIAL 
5. Prof. nadzw. dr hab. med. Andrzej KAŃSKI 
6. Prof. dr hab. med. Jadwiga DWILEWICZ-TROJACZEK 
7. Prof. dr hab. med. Zbigniew WIERZBICKI 
8. Prof. dr hab. med. Krzysztof J. FILIPIAK 
9. Dr n. med. Zygmunt JAMROZIK 
10. Dr hab. n. med. Mariusz JASIK 
11. Dr Agnieszka PIECHAL 
12. Mec. Ryszard PŁACZKOWSKI 
13. Prof. dr hab. Joanna GÓRNICKA-KALINOWSKA 
14. Alicja JAWORSKA 
15. Ksiądz Władysław GRĘDOWSKI 

11. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

1. Innovations in glaucoma diagnostics. Klinika Oczna / Acta Ophthalmologica Polonica. 2023;125(4):190-198. doi:10.5114/ko.2023.133452.

Warszawa 24 04 2024
(miejsowość, data)

Alina Szewczuk
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Nowości w diagnostyce jaskry. Innovations in glaucoma diagnostics.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 80 %.

Alina Szewczuk
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 24.04.2024
(miejsowość, data)

Anna Zaleska-Żmijewska
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.Nowości w diagnostyce jaskry. Innovations in glaucoma diagnostics.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:nadzór merytoryczny nad tworzonymi treściami, ineterpretacja wyników, korekta powstałego manuskryptu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 20 %.
WkładAliny Szewczuk... w powstawanie publikacji określam jako 80 %,
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr...Aliny Szewczuk.....
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Zaleska-Żmijewska
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

2. Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review. *Med Sci Monit.* 2023;29:e941926. Published 2023Dec4.doi:10.12659/MSM.941926

Warszawa .. 24.04.2024
(miejsowość, data)

Alina Szewczuk
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. ...Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

.....
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako .. 75 .. %.

Alina Szewczuk
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 24.04.2024
(miejsowość, data)

Anna Zaleska-Żmijewska
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....nadzór merytoryczny nad tworzonymi treściami, ineterpretacja wyników, korekta powstałego manuskryptu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam jako 15 %.

WkładAliny Szewczuk... w powstawanie publikacji określłam jako 75 %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr...Aliny Szewczuk.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Zaleska-Żmijewska
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 15. 04. 24
(miejsowość, data)

Jacek Dziędziak

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....zbieranie materiału oraz przygotowanie manuskryptu do złożenia do publikacji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

WkładAliny Szewczuk...w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr...Aliny Szewczuk.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Jacek Dziędziak
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa ..24.04.2024
(miejsowość, data)

Jacek P. Szaflik

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.Clinical Application of Adaptive Optics Imaging in Diagnosis, Management, and Monitoring of Ophthalmological Diseases: A Narrative Review.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....nadzór merytoryczny nad tworzonymi treściami oraz weryfikacja powstałego manuskryptu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5 %.

WkładAliny Szewczuk...w powstawanie publikacji określam jako...75..... %,

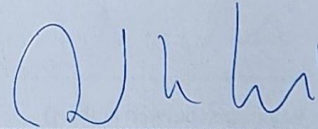
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr...Aliny Szewczuk.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 24.04.2024
(miejsowość, data)

Alina Szewczuk
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. ...Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....przygotowanie koncepcji, opracowanie metodyki, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 45 %.

Alina Szewczuk
.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 26.04.2024
(miejsowość, data)

Zbigniew M. Wawrzyniak
.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....opracowanie metodyki, analiza danych, korekta manuskryptu

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10%
Wkład Aliny Szewczuk... w powstawanie publikacji określam jako 75%,

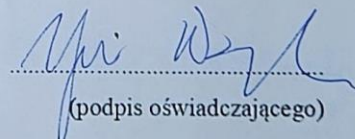
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji i opracowanie metodyki, wykonanie badań, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr... Aliny Szewczuk.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)


(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa

24.04.2024
(miejscowość, data)

Jacek P. Szaflik

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....nadzór merytoryczny nad tworzonymi treściami oraz weryfikacja powstałego manuskryptu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5. %.

WkładAliny Szewczuk...w powstawanie publikacji określam jako...75.. %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji i opracowanie metodyki, wykonanie badań , poszukiwanie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr...Aliny Szewczuk.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa 24.04.2024
(miejsowość, data)

Anna Zaleska-Żmijewska

.....
(imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. Is Primary Open-Angle Glaucoma a Vascular Disease? Assessment of the Relationship between Retinal Arteriolar Morphology and Glaucoma Severity Using Adaptive Optics.....

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

.....opracowanie metodyki, analiza danych, korekta manuskryptu, nadzór merytoryczny

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 10 %.

WkładAliny Szewczuk... w powstawanie publikacji określam jako 75 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji i opracowanie metodyki, wykonanie badań, zbieranie materiału, analiza danych, interpretację wyników, tworzenie manuskryptu, przedstawienie pracy w formie publikacji

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek/mgr...Aliny Szewczuk.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Anna Zaleska-Żmijewska
(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników