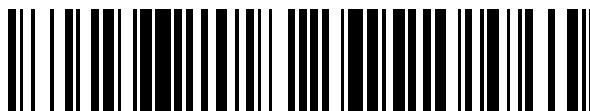


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 300**

51 Int. Cl.:

A61B 3/02 (2006.01)

A61B 3/00 (2006.01)

A61B 3/10 (2006.01)

A61B 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2008** **PCT/US2008/002095**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.08.2008** **WO08100613**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008** **E 08725702 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018** **EP 2120677**

54 Título: **Método de fotoblanqueamiento mejorado**

30 Prioridad:

15.02.2007 US 890131 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.05.2018

73 Titular/es:

**THE UAB RESEARCH FOUNDATION (100.0%)
1120-G ADMINISTRATION BUILDING 701 SOUTH
20TH STREET SOUTH
BIRMINGHAM, AL 35294-0110, US**

72 Inventor/es:

**EDWARDS, JOHN G. y
JACKSON, GREGORY R.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 666 300 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de fotoblanqueamiento mejorado

Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere a métodos mejorados para fotoblanquear el ojo, o una porción deseada del mismo, de un sujeto.

Antecedentes

La retina está compuesta por una capa delgada de células neurales que reviste el reverso del globo ocular de los vertebrados. En el desarrollo embrionario de los vertebrados, la retina y el nervio óptico se originan como excrescencias del cerebro en desarrollo. De ahí que la retina sea parte del sistema nervioso central. La retina de los vertebrados contiene células fotorreceptoras (tanto bastones como conos) que responden a la luz; las señales neurales resultantes sufren a continuación un procesamiento complejo por las neuronas de la retina. La salida retiniana toma la forma de potenciales de acción en células ganglionares retinianas cuyos axones forman el nervio óptico.

Un componente de la retina es la mácula. La mácula del ojo humano, que tiene aproximadamente 6 mm de diámetro y cubre los 21,5 grados centrales del ángulo visual, está diseñada para la visión detallada. La propia mácula comprende una pequeña fovea dominada por conos rodeada por una parafovea dominada por bastones (Curcio 1990, J. Comp. Neurol. 292:497). Los bastones son responsables de la visión en luz tenue (visión escotópica) mientras que los conos son sensibles a la luz brillante y los colores (visión fotópica). En adultos jóvenes, el número de bastones supera a los conos en aproximadamente 9:1. Esta proporción de bastones a conos cambia a medida que el individuo envejece.

La función de los fotorreceptores de tipo bastón y los conos está afectada por la salud de los propios fotorreceptores de tipo bastón y los conos. La salud y la función de los fotorreceptores de tipo bastón y los conos son mantenidas por el epitelio pigmentario retiniano (RPE, por sus siglas en inglés), la membrana de Bruch y la capa coriocapilar (colectivamente denominados el complejo RPE/membrana de Bruch). El RPE es una capa especializada de células nodriza detrás de la retina neural. El RPE mantiene la salud de los fotorreceptores de un número de modos, incluyendo, pero no limitados a, manteniendo un equilibrio iónico apropiado, transportando y filtrando nutrientes, proporcionando productos intermedios retinoides para reponer el fotopigmento blanqueado por la exposición a la luz y absorbiendo fotones errantes. El RPE y los fotorreceptores están separados por la capa coriocapilar, que proporciona flujo sanguíneo a la retina neural. Separando adicionalmente el RPE y la capa coriocapilar está la membrana de Bruch, una pared de vasos especializada de solo 2-6 μm de grosor.

El deterioro de los fotorreceptores de tipo bastón y/o cono puede conducir a un deterioro en la adaptación a la oscuridad y otros procesos visuales. La adaptación a la oscuridad se define como la recuperación de la sensibilidad a la luz por la retina en la oscuridad después de la exposición a una luz condicionante. A este respecto, la adaptación a la oscuridad y otros procesos visuales se pueden observar esencialmente como un bioensayo de la salud de los fotorreceptores de tipo bastón, el RPE, la membrana de Bruch y la capa coriocapilar, y la adaptación a la oscuridad deteriorada y el deterioro de otras funciones visuales se pueden usar como un marcador clínico de estados patológicos que deterioran uno o más de los fotorreceptores de tipo bastón y/o cono, el RPE, la membrana de Bruch y la capa coriocapilar. Para los deterioros en la adaptación a la oscuridad, estos estados patológicos incluyen, pero no se limitan a, degeneración macular asociada a la edad (AMD, por sus siglas en inglés; que también se conoce como maculopatía asociada a la edad ARM, por sus siglas en inglés), deficiencia de vitamina A, distrofia de fondo de Sorsby, degeneración retiniana dominante autosómica, deterioro retiniano relacionado con la diabetes y retinopatía diabética.

La capacidad de un sujeto para adaptarse a la oscuridad se puede caracterizar al medir la recuperación de la sensibilidad escotópica (es decir, la función de los bastones) después del fotoblanqueamiento usando métodos conocidos en la técnica. En estas pruebas psicofísicas, típicamente, un ojo de prueba del sujeto se preconditiona en primer lugar hasta un estado de insensibilidad escotópica relativa al exponer el ojo a una luz de acondicionamiento (un procedimiento denominado fotoblanqueamiento o blanqueamiento). Después de esta etapa de preconditionamiento (o blanqueamiento), la sensibilidad escotópica (la intensidad luminica mínima que se puede detectar en un ambiente oscuro) del sujeto se mide en uno o más momentos sucesivos. La medida se realiza al exponer la región blanqueada del ojo de prueba a una serie de luces estimulantes de intensidades variables. Basándose en la respuesta del sujeto en cuanto a qué intensidades del estímulo se pueden detectar, se determina una sensibilidad, o umbral, para cada momento sucesivo. El sujeto se mantiene en un ambiente oscuro a lo largo de la prueba. Los niveles absolutos y/o la cinética de la curva liminar resultante indican la capacidad del sujeto para adaptarse a la oscuridad. El deterioro de los parámetros de adaptación a la oscuridad del sujeto puede indicar que el sujeto está sufriendo actualmente y/o tiene riesgo de un estado patológico que deteriore uno o más de los fotorreceptores de tipo bastón y/o cono, el RPE, la membrana de Bruch y la capa coriocapilar.

El procedimiento de blanqueamiento es un elemento crítico de la utilidad de los métodos usados para medir la adaptación a la oscuridad y en otras pruebas psicofísicas. Aunque se sabe bien que los conos (los fotorreceptores de la retina principalmente responsables de la sensibilidad fotópica) y los bastones (los fotorreceptores de la retina principalmente responsables de la sensibilidad escotópica) tienen diferentes curvas de respuesta espectral, los protocolos de fotoblanqueamiento existentes usados en pruebas psicofísicas tales como adaptación a la oscuridad y adaptómetros de oscuridad y otros instrumentos usados en estas pruebas psicofísicas se basan invariablemente en luz blanca (acromática) o de banda muy ancha para alcanzar el fotoblanqueamiento deseado. Por otra parte, toda o una porción importante de la zona retiniana se fotoblanquea, y la intensidad lumínica de blanqueamiento se fija por encima de la luz diurna ambiental (es decir, tiene una intensidad por encima de la intensidad de la luz diurna ambiental). El uso de luz acromática, el blanqueamiento de la totalidad o la mayoría de la retina durante el procedimiento de fotoblanqueamiento y el uso de luces blanqueadoras de intensidad superior pueden incrementar la duración de la prueba psicofísica, tal como adaptación a la oscuridad, pueden incrementar el agobio y la incomodidad del paciente durante la prueba y pueden conducir a mayor variación de prueba a prueba y/o desviaciones de medida provocadas por opacidad del cristalino variable u otros factores, con problemas correspondientes en la interpretación de las pruebas psicofísicas. La composición cromática de la luz blanqueadora, la proporción de la zona retiniana que se fotoblanquea y la intensidad del blanqueamiento pueden tener todos efectos pronunciados sobre la duración de la prueba, el agobio del paciente, la variabilidad de prueba a prueba y la desviación de medida.

El documento de patente US 2 234 240 (Frohring) divulga instrumentos para determinar la deficiencia de vitamina A, tales como aparatos de medida oculares que comprenden una fuente de iluminación brillante.

El documento no relacionado con la bibliografía de patentes de Cicedian et al. titulado "Rod plateaux during dark adaptation in Sorsby's fundus dystrophy and vitamin A deficiency" (1997), INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE Vol.38, no.9, pp.1786-1794 divulga una fase estable de los bastones durante la adaptación a la oscuridad en la distrofia del fondo de Sorsby y la deficiencia de vitamina A.

Por lo tanto, la técnica carece de un método mejorado de fotoblanqueamiento para el uso en pruebas psicofísicas, tales como, pero no limitadas a, adaptación a la oscuridad, y para el uso con instrumentos para llevar a cabo estas pruebas psicofísicas. La presente invención según se define en las reivindicaciones proporciona tal método mejorado de fotoblanqueamiento, junto con luces blanqueadoras para el uso en los métodos divulgados, y dispositivos ejemplares que incorporan estas luces blanqueadoras y adecuados para el uso en la puesta en práctica de los métodos divulgados. Estas divulgaciones no se han apreciado hasta ahora en la técnica.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra diversos perfiles de absorción máxima para los fotorreceptores de tipo cono S, M y L y tipo bastón.

La FIG. 2 muestra una ilustración teórica de la aceleración del cambio de bastones-conos en una curva de adaptación a la oscuridad al usar una luz fotoblanqueadora que emite una luz que consiste esencialmente en un intervalo de longitudes de onda que blanquea preferentemente los fotorreceptores de tipo bastón.

La FIG. 3 muestra una ilustración teórica de la aceleración del cambio de bastones-conos en una curva de adaptación a la oscuridad al usar una luz fotoblanqueadora que emite una luz que consiste esencialmente en un intervalo de longitudes de onda que complementa un estímulo diana que tiene una longitud de onda de luz específica.

Las FIGS. 4A-D muestran una comparación entre curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que emite una luz blanca acromática que comprende un intervalo amplio de longitudes de onda de aproximadamente 400 a aproximadamente 700 nm y curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que emite un espectro de longitudes de onda adaptado centrado solamente en las porciones azul, verde y roja de la luz blanqueadora blanca acromática.

La FIG. 5 muestra los resultados de una prueba de preferencia efectuada comparando una luz fotoblanqueadora que emite una luz blanca acromática que comprende un espectro de longitudes de onda amplio de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm y una luz blanqueadora que emite un espectro de luz adaptado que consiste esencialmente en las longitudes de onda de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde).

Las FIGS. 6A-D muestran una comparación entre curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que emite un espectro de luz adaptado que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde) y una luz fotoblanqueadora que emite un espectro de luz adaptado que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 440 nm a aproximadamente 460 nm (espectro azul), ambas con y sin filtro de absorción de azul enfrente del ojo del sujeto para simular la opacidad del cristalino.

Las FIGS. 7 A y B muestran una comparación entre curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que tiene una intensidad por encima de la intensidad de la luz diurna ambiental y una luz fotoblanqueadora que tiene una intensidad por debajo de la luz diurna ambiental.

Las FIGS. 8A y B muestran una comparación entre curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que emite una luz blanca acromática que comprende un espectro de longitud de onda amplio de aproximadamente 400 a aproximadamente 700 nm y una luz fotoblanqueadora que emite un espectro de luz adaptado que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde), tanto para sujetos normales como para sujetos que tienen maculopatía asociada a la edad (ARM).

Descripción detallada

Descripción general

La rodopsina y los pigmentos de los conos son los pigmentos visuales contenidos en las porciones externas de los fotorreceptores de tipo bastón y cono de la retina, respectivamente. A medida que el pigmento visual absorbe luz, se descompone en formas moleculares intermedias e inicia una señal que avanza un tramo de tejido nervioso hasta el cerebro, permitiendo la sensación de visión. Los segmentos externos de los bastones y los conos contienen grandes cantidades de estos pigmentos, apilados en capas que descansan perpendiculares a la luz que entra a través de la pupila. Existen cinco tipos de pigmento visual en la retina, con ligeras diferencias que permiten diferencias en la percepción visual. La rodopsina es el pigmento visual de los bastones y permite la visión escotópica. La rodopsina de los bastones absorbe energía lumínica en una banda ancha del espectro electromagnético que alcanza un máximo a 505 nm. Existen cinco tipos de pigmentos visuales en los conos, cada uno de los cuales con una absorción máxima ligeramente diferente: los conos de longitud de onda corta (S) tienen una respuesta espectral que alcanza un máximo a alrededor de 419 nm (el espectro azul), los conos de longitud de onda media (M) tienen una respuesta espectral que alcanza un máximo a alrededor de 531 nm (el espectro verde) y los conos de longitud de onda larga (L) tienen una respuesta espectral que alcanza un máximo a alrededor de 558 nm (el espectro rojo). Los pigmentos visuales de los conos permiten la visión fotópica. Los diversos perfiles de absorción máxima para los fotorreceptores de tipo cono S, M y L y tipo bastón se muestran en la FIG. 1. Por otra parte, aproximadamente 1% de las células ganglionares retinianas humanas son fotorreceptores. Estas células ganglionares sensibles a la luz contienen el fotorreceptor melanopsina, que tiene una respuesta espectral que alcanza un máximo a alrededor de 460 nm. Se cree que estas células ayudan a regular el fotoarrastre circadiano. Se establece como hipótesis que privar a estas células ganglionares de luz de 460 nm altera los ciclos de sueño/vigilia en seres humanos.

Lo siguiente es una descripción de la bioquímica de la rodopsina, aunque se cree que la bioquímica de los pigmentos de los conos y la melanopsina es muy similar. La rodopsina consiste en 11-cis-retinal y la proteína opsina, y está firmemente unida en el segmento externo de los bastones. El 11-cis-retinal es la porción fotorreactiva de la rodopsina, que se convierte en retinal todo trans cuando un fotón de luz en la banda de absorción activa choca con la molécula. Este proceso pasa a través de una secuencia de reacciones químicas cuando el 11-cis-retinal se isomeriza en retinal todo trans. Durante esta serie de etapas químicas, la fibra nerviosa, que está ligada a ese bastón o cono particular, se somete a un estímulo que finalmente es percibido en el cerebro como una señal visual. Después de la descomposición del 11-cis-retinal en retinal todo trans, el 11-cis-retinal se regenera mediante una serie de etapas que dan como resultado que el 11-cis-retinal se recombine con la proteína opsina. La isomerización en retinal todo trans es la reacción que se produce durante el procedimiento de blanqueamiento.

La presente divulgación proporciona un método mejorado para fotoblanquear el ojo de un sujeto. El procedimiento de fotoblanqueamiento se alcanza al usar al menos una de las siguientes modificaciones en protocolos de blanqueamiento de la técnica anterior: (i) el uso de una luz blanqueadora que emite una longitud de onda de luz particular o un espectro de longitudes de onda adaptado; (ii) restringir o adaptar espacialmente de otro modo la región de la retina que se somete a fotoblanqueamiento; y (iii) utilizar una luz blanqueadora que tiene una intensidad que está en o por debajo de la intensidad de la luz diurna ambiental. Estas mejoras en los protocolos de blanqueamiento de la técnica anterior para el uso en pruebas psicofísicas, ya sean solas o en diversas combinaciones, no se han apreciado previamente en la técnica. Asimismo, también se proporcionan instrumentos que usan los métodos de fotoblanqueamiento mejorados y la fuente luminosa divulgados en la presente memoria e instrumentos mejorados para administrar pruebas psicofísicas.

Usando los métodos de fotoblanqueamiento mejorados descritos en la presente, se reducen o eliminan ciertas desventajas asociadas con los métodos de fotoblanqueamiento de la técnica anterior, dando como resultado una prueba psicofísica que es más eficaz de administrar y es de duración más corta. Por otra parte, se reducen significativamente el agobio del paciente y la incomodidad del paciente usando el método de fotoblanqueamiento mejorado descrito en la presente memoria. Finalmente, el método de blanqueamiento mejorado descrito en la presente memoria incrementa la exactitud y la reproducibilidad de las pruebas psicofísicas al reducir la variación de prueba a prueba y la desviación de medida provocadas por las condiciones preexistentes. Por lo tanto, estas pruebas psicofísicas son más exactas y más fáciles de interpretar.

El método de blanqueamiento mejorado descrito en la presente memoria se puede usar en cualquier prueba psicofísica u otro procedimiento de prueba en el que se requiera el fotoblanqueamiento del ojo de un sujeto. La presente divulgación describe el uso del método de blanqueamiento divulgado junto con medidas de adaptación a la oscuridad como un ejemplo de aplicación. Sin embargo, las enseñanzas de la presente divulgación no se deben

5 limitar al uso de los métodos de blanqueamiento descritos para medidas de la adaptación a la oscuridad o cualquier otra prueba psicofísica individual. Las enseñanzas de la presente divulgación se pueden usar en combinación con cualquier prueba de la función visual o cualquier prueba psicofísica conocida en la técnica que requiera el blanqueamiento del ojo del sujeto, o una porción del mismo.

Las pruebas psicofísicas miden una sensación del sujeto y la percepción de estímulos físicos. Los estímulos pueden ser visuales, auditivos, olfativos, táctiles o gustativos. Estímulos visuales incluyen, por ejemplo, intensidades variables de luz, diferentes colores y diferentes tamaños de texto. Pruebas psicofísicas que usan estímulos visuales incluyen, por ejemplo, adaptometría de oscuridad, pruebas de sensibilidad visual, pruebas de agudeza de resolución espacial, pruebas de sensibilidad al contraste, fotometría de parpadeo, pruebas de fotoestrés, pruebas de agudeza de Vernier, colorimetría, pruebas de detección del movimiento, reconocimiento de objetos y perimetría. Las pruebas psicofísicas se pueden usar para determinar el estado de las funciones visuales incluyendo, por ejemplo, adaptación a la oscuridad, sensibilidad fotópica, sensibilidad escotópica, agudeza visual, sensibilidad cromática, sensibilidad al contraste, discriminación cromática y campo visual. Las pruebas psicofísicas se pueden usar para diagnosticar el riesgo, la presencia o la gravedad de enfermedades oculares incluyendo, por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad, deficiencia de vitamina A, distrofia del fondo de Sorsby, degeneración de inicio tardío dominante autosómica, distrofias de los bastones-conos, ceguera cromática, tumores oculares, cataratas, retinopatía diabética y glaucoma.

Los métodos de fotoblanqueamiento mejorado descritos se pueden usar en una variedad de protocolos, como será obvio para un experto normal en la técnica. Como tal, el protocolo exacto usado con los métodos de fotoblanqueamiento descritos se puede variar como se conoce en la técnica. El objetivo del procedimiento de fotoblanqueamiento en una prueba psicofísica (tal como, pero no limitada a, adaptación a la oscuridad) es precondicionar el ojo de prueba de un sujeto, o porciones del mismo, al desensibilizar al menos una porción de los pigmentos visuales del ojo a través de la exposición a una luz fotoblanqueadora. En la adaptación a la oscuridad, por ejemplo, la recuperación visual de la visión escotópica se mide a continuación a medida que el ojo de prueba se adapta a una segunda luz (a menudo denominada la diana o el estímulo "diana"). Por lo tanto, la luz fotoblanqueadora sirve como un valor de referencia estandarizado a partir del cual se mide la recuperación visual. Por lo tanto, la etapa de fotoblanqueamiento es importante para pruebas psicofísicas ya que representa un papel en el establecimiento de un valor de referencia para las pruebas. Por otra parte, dependiendo de la naturaleza del método de fotoblanqueamiento usado, se pueden ver afectados el tiempo requerido para completar la prueba psicofísica, el agonio del paciente y la incomodidad del paciente y la reproducibilidad y/o la exactitud de la prueba psicofísica.

En una realización para la adaptación a la oscuridad, la luz fotoblanqueadora tiene una mayor intensidad que el estímulo diana, pero los valores de la intensidad absoluta de la luz fotoblanqueadora y el estímulo diana se pueden variar según se desee. Generalmente, cuanto mayor es el valor absoluto de la intensidad de la luz fotoblanqueadora, más corto es el período de exposición del ojo de prueba a la luz fotoblanqueadora para alcanzar el valor de referencia. Por ejemplo, la luz fotoblanqueadora puede ser una luz intensa, tal como la proporcionada por una luz estroboscópica electrónica o un flash, y la luz de la intensidad del estímulo diana puede estar en o cerca de 0 cd/m^2 , tal como ocurriría en una habitación oscura. Alternativamente, la luz fotoblanqueadora puede ser una luz producida por una bombilla normal o por la luz ambiental de una habitación, y la intensidad del estímulo diana puede estar en o cerca de 0 cd/m^2 , tal como ocurriría en una habitación oscura. Sin embargo, en general, cuanto mayor sea la intensidad de la luz fotoblanqueadora, más dura la administración de la prueba psicofísica.

También se puede variar la longitud de onda de luz emitida por la luz fotoblanqueadora. Mientras que los métodos de la técnica anterior utilizaban una luz blanqueadora acromática que tenía un espectro de banda ancha de longitudes de onda, la presente divulgación describe métodos de fotoblanqueamiento que utilizan una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir una luz de una longitud de onda particular o un intervalo de longitudes de onda del espectro visible de modo que se use en el procedimiento de blanqueamiento luz de solo una longitud de onda particular o un intervalo de longitudes de onda. En una realización, la longitud de onda particular o el intervalo de longitudes de onda se selecciona para ajustarse a los espectros de absorción específicos de los fotorreceptores de tipo bastón, tipo cono y/o tipo célula ganglionar retiniana. Según se analiza anteriormente, los bastones absorben luz en una banda ancha del espectro alcanzando un máximo a una longitud de onda de 505 nm, mientras que los tres tipos de fotorreceptores de tipo cono tienen respuestas espectrales que alcanzan un máximo a alrededor de 419 nm (conos S), alrededor de 531 nm (conos M) y alrededor de 558 nm (conos L) y las células ganglionares retinianas absorben luz que tiene una respuesta espectral que alcanza un máximo alrededor de 460 nm. Por lo tanto, en una realización, la luz fotoblanqueadora se puede seleccionar para estimular uno o más de los fotorreceptores de tipo bastón, tipo cono y/o tipo célula ganglionar retiniana al utilizar una luz fotoblanqueadora que emite una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda basándose en las respuestas espectrales de los fotorreceptores.

La luz fotoblanqueadora que emite una longitud de onda particular o un intervalo de longitudes de onda de luz puede

ser generada mediante una fuente de luz acromática equipada con un filtro adecuado, tal como, pero no limitado a, un filtro de paso de banda estrecha, un filtro de paso alto (que elimina longitudes de onda inferiores) o un filtro de paso bajo (que elimina las longitudes de onda altas). Una variedad de filtros de paso de banda estrecha, filtros de paso alto y filtros de paso bajo está disponible comercialmente y un experto normal en la técnica estaría bien versado en la selección del filtro apropiado basándose en la prueba efectuada y los resultados deseados. Alternativamente, la luz fotoblanqueadora de una longitud de onda particular o intervalo de longitudes de onda se puede generar directamente mediante una fuente que genere la longitud de onda o las longitudes de onda deseadas (tal como, pero no limitada a, diodos emisores de luz, LED (por sus siglas en inglés), o diodos emisores de luz orgánicos, OLED (por sus siglas en inglés)).

Se pueden usar muchos métodos de aporte de luz para generar y/o aportar la luz fotoblanqueadora. En una realización, la luz fotoblanqueadora se genera mediante una lámpara de xenón, una lámpara de arco, una bombilla de wolframio, un flash fotográfico, una fuente luminosa de LED u OLED. Otras posibilidades incluyen el uso de tecnologías de visualización tales como tubos de rayos catódicos (CRT, por sus siglas en inglés), pantallas de plasma y pantallas de LED. También se pueden usar otras fuentes para generar la luz fotoblanqueadora. Según se analiza anteriormente, las fuentes de luz pueden estar equipadas con filtros u otros dispositivos para emitir y/o generar luz de una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda específicos. La luz fotoblanqueadora también se puede aportar usando una variedad de técnicas, tales como, pero no limitadas a, campos adaptadores, fondos iluminados, proyección directa al ojo, exposición a luz ambiental o mirando fijamente una bombilla. Clásicamente, los sujetos observaban un campo adaptativo en los métodos de fotoblanqueamiento. Este método de blanqueamiento provoca incomodidad en el sujeto, y es difícil aportar fiablemente blanqueadores en sujetos sin experiencia psicofísica. Otro método de blanqueamiento es proyectar luz al ojo usando un sistema de visión maxwelliano. Este método provoca menos irritación, pero requiere que los sujetos se fijen muy establemente y no parpadeen durante de 30 a 60 segundos. Muchos sujetos inexpertos encuentran que esta es una tarea difícil. Si el sujeto cambia la posición fija o parpadea, es necesario esperar hasta dos horas antes de que se repita el blanqueamiento para evitar los efectos acumulativos del blanqueamiento. Luz blanqueadora aportada por una luz estroboscópica electrónica o un flash aporta la luz fotoblanqueadora en un período de tiempo corto. Además, la intensidad y/o la longitud de onda o el intervalo de longitudes de onda emitidos por la luz blanqueadora se pueden modular fácilmente. Además, el uso de máscaras o dispositivos similares permite que la luz blanqueadora sea de un tamaño deseable y esté situada en una posición deseada. Debido a que la exposición a la luz es breve, la intensidad y/o la longitud o las longitudes de onda de la luz fotoblanqueadora se pueden controlar y se pueden localizar en una zona deseada, la luz fotoblanqueadora no es irritante para los sujetos y los sujetos no necesitan mantener una posición fija durante un período de tiempo largo. Con instrucciones apropiadas para el paciente, el parpadeo no es un problema.

La luz fotoblanqueadora se puede aportar a una porción deseada de la retina. Usando los métodos de aporte descritos anteriormente, es posible aportar la luz fotoblanqueadora a una zona discreta individual de la retina o a más de una zona discreta de la retina durante una prueba individual. Al seleccionar una zona o zonas particulares de la retina para ser blanqueadas por la luz fotoblanqueadora, las molestias del paciente se pueden minimizar al evitar zonas sensibles del ojo tales como la fovea. Además, dependiendo del objetivo de la prueba que se va a administrar, se puede seleccionar para el fotoblanqueamiento una región específica de la retina. Por ejemplo, cuando se administra una prueba psicofísica para adaptación a la oscuridad u otra función mediada por los bastones, no se requiere blanquear la fovea, puesto que no hay fotorreceptores de tipo bastón en la fovea. Por lo tanto, es ventajoso fotoblanquear una zona o zonas deseadas de la retina fuera de la fovea. Finalmente, al fotoblanquear más de una zona discreta de la retina, no solo se obtienen las ventajas mencionadas anteriormente, sino que, además, diferentes zonas de la retina se pueden probar simultáneamente para comprobar el avance de la enfermedad y/o para obtener medidas diferenciales de zonas que tienen o se sospecha que tienen mayor o menor disfunción o para incrementar la exactitud estadística de los resultados de la prueba al proporcionar más de una lectura.

Según se analiza anteriormente, el protocolo de fotoblanqueamiento desensibiliza la cantidad deseada de pigmento visual en los fotorreceptores de tipo bastón, tipo cono y/o tipo célula ganglionar retiniana mediante la exposición a una luz fotoblanqueadora y proporciona un valor de referencia estandarizado para medir la recuperación visual. La intensidad de la luz fotoblanqueadora, el tiempo de exposición a la luz fotoblanqueadora y/o la longitud o las longitudes de onda de la luz fotoblanqueadora se pueden modular para producir la cantidad deseada de desensibilización según se describe en la presente memoria. En una realización, se desensibiliza un equivalente de aproximadamente 50% a 100% del pigmento visual de la zona sometida a fotoblanqueamiento. La intensidad de la luz fotoblanqueadora se puede ajustar para desensibilizar la cantidad apropiada de pigmento visual en la zona sometida a fotoblanqueamiento. Por ejemplo, una intensidad de luz fotoblanqueadora de 7,48 log scot Td s⁻¹ blanqueará aproximadamente 98% de las moléculas de rodopsina, mientras que una intensidad de luz fotoblanqueadora de 5,36 log scot Td s⁻¹ blanqueará aproximadamente 50% de las moléculas de rodopsina. Si se desea, también se pueden usar intensidades de luz fotoblanqueadora alternativas que desensibilizan menos de 50% o más de 50% de las moléculas de rodopsina (u otro pigmento visual).

Después del protocolo de blanqueamiento, se comprueba la recuperación visual. En la adaptación a la oscuridad, por ejemplo, esta recuperación está mediada principalmente por la retina y mide predominantemente la sensibilidad

escotópica mediada por bastones. Aunque se conocen muchos métodos para comprobar la sensibilidad escotópica mediada por bastones, generalmente, el sujeto proporciona una serie de respuestas a un estímulo diana (que se varía en intensidad, posición y/o longitud de onda según se describe en la presente memoria). En un método, la respuesta del sujeto se usa para determinar una medida liminar. Durante las medidas liminales, el sujeto se presenta con un estímulo diana. El estímulo diana puede ser un punto de luz, incluyendo un punto claro sobre un fondo más oscuro o un punto oscuro sobre un fondo más claro. Los sujetos pueden ver el estímulo diana con o sin su mejor corrección óptica para la distancia de prueba. Se puede usar una variedad de métodos clásicos para determinar la medida liminar, incluyendo, pero no limitados al, método de límites, la diferencia apenas perceptible y el método de ajuste. Estas técnicas son muy conocidas en la especialidad. Las medidas liminales se pueden muestrear de tal modo que proporcionen suficientes datos para ajustarse a modelos de adaptación a la oscuridad. En una realización, las medidas liminales se muestrean una vez cada de 1 a 5 minutos. Otra realización sería muestrear medidas liminales dos veces por minuto. Otra realización más sería muestrear 2 medidas liminales por minuto inicialmente durante la prueba y a continuación muestrear 1 medida liminar cada 2 minutos en adelante. Se pueden usar velocidades de muestreo superiores o inferiores según se desee para contrarrestar la necesidad de producir una función de adaptación a la oscuridad adecuada para el ajuste del modelo frente al agobio del sujeto. Como un ejemplo de disminución de las velocidades de muestreo, un pequeño número de medidas liminales se puede muestrear basándose en las predicciones de la función de los fotorreceptores de tipo bastón en individuos normales. Por ejemplo, una medida liminar se puede obtener a los 3-5 minutos (que usando parámetros clásicos de fotoblanqueamiento y estímulo diana en individuos normales sería antes del cambio de bastones-conos) y a los 5-10 minutos y 10-15 minutos. Si estas medidas liminales no se correlacionan con la función de los fotorreceptores de tipo bastón en individuos normales, es probable que el sujeto tenga una adaptación a la oscuridad deteriorada. Este esquema de muestreo reduciría adicionalmente el agobio del sujeto. Una descripción adicional de métodos y aparatos usados en métodos de fotoblanqueamiento y métodos de análisis para determinar el estado de adaptación a la oscuridad de un paciente se describen en la Solicitud de Patente de EE. UU. nº 10/571.230.

Descripción de realizaciones específicas

En una realización del método de fotoblanqueamiento descrito en la presente memoria, la luz fotoblanqueadora se adapta para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda o un intervalo de longitudes de luz seleccionados en lugar de una luz fotoblanqueadora acromática que tenga un intervalo de longitudes de onda amplio. En muchas pruebas psicofísicas, tales como, pero no limitadas a, la adaptación a la oscuridad, puede ser ventajoso elegir una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda deseados que revelan la sensibilidad escotópica mediada por bastones tan rápidamente como sea posible. Alternativamente, puede ser ventajoso elegir una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda deseados que proporciona un cambio de bastones-conos claramente visible como una marca característica para la adaptación a la oscuridad.

La luz fotoblanqueadora está adaptada para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda deseados seleccionados para fotoblanquear preferentemente los fotorreceptores de tipo bastón, los fotorreceptores de tipo cono y/o las células ganglionares retinianas. Por ejemplo, la luz fotoblanqueadora se puede seleccionar para blanquear preferentemente los fotorreceptores de tipo bastón. En un ejemplo tal, la luz fotoblanqueadora emitiría un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de 505 nm o un intervalo de longitudes de onda de luz centrado en 505 nm. Según se usa en la presente memoria, el término "centrado" en una longitud de onda particular significa que la luz fotoblanqueadora contiene la longitud de onda de luz particular y un intervalo de otras longitudes de onda de luz de 5 a 20 nm a cada lado de la longitud de onda particular; no se debe interpretar que el término centrado signifique que el intervalo de longitudes de onda sea simétrico respecto a la longitud de onda particular. En el ejemplo anterior, se podría incluir una luz que consistiera esencialmente en un intervalo de longitudes de onda centrado en 505 nm, por ejemplo, longitudes de onda de luz de 490 a 520 nm (15 nm a cada lado de 505 nm), de 490 a 510 nm, o de 490 a 525 nm. En un ejemplo tal, la luz fotoblanqueadora se puede seleccionar para blanquear preferentemente los fotorreceptores de tipo cono S. En un ejemplo tal, la luz fotoblanqueadora emitiría un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de 419 nm o un intervalo de longitudes de onda de luz centrado en 419 nm. En otro ejemplo más, la luz fotoblanqueadora se puede seleccionar para blanquear preferentemente los fotorreceptores de tipo cono M y L mientras que deja relativamente inalterados los fotorreceptores de tipo bastón. En un ejemplo tal, la luz fotoblanqueadora emitiría un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de 650 nm o un intervalo de longitudes de onda de luz centrado en 650 nm, o alternativamente un intervalo de longitudes de onda de luz ancho de aproximadamente 600 nm a aproximadamente 700 nm.

También se pueden prever otras realizaciones. Por ejemplo, cuando se desea blanquear preferentemente el pigmento visual en las células ganglionares retinianas, la luz fotoblanqueadora se puede adaptar para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de 460 nm o un intervalo de longitudes de onda de luz centrado en 460 nm, tal como, pero no limitado a, de aproximadamente 450 a aproximadamente 470 nm.

En un ejemplo adicional, la luz fotoblanqueadora se puede adaptar para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz o un intervalo de longitudes de onda de luz sobre aproximadamente

480 nm. Este espectro de luz fotoblanqueadora se puede usar para excluir longitudes de onda de luz en los espectros azules para reducir la variabilidad y los efectos desconcertantes introducidos por la opacidad del cristalino.

En otro ejemplo más, la luz fotoblanqueadora se puede adaptar para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de aproximadamente 410 nm o centrado en 410 nm, tal como, pero no limitado a, un intervalo de aproximadamente 400 a aproximadamente 420 nm. Este espectro de luz fotoblanqueadora se puede usar para maximizar la absorción debida a opacidad del cristalino. En un ejemplo adicional más, la luz fotoblanqueadora se puede adaptar para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de aproximadamente 570 nm o centrado en 570 nm, tal como, pero no limitado a, un intervalo de aproximadamente 560 a aproximadamente 580 nm. Este espectro de luz fotoblanqueadora se puede usar para minimizar la absorción debida a opacidad del cristalino.

En otro ejemplo más, cuando se usa un estímulo diana, la luz fotoblanqueadora se puede adaptar para emitir un espectro que coincide con el espectro del estímulo diana. Cuando se desee acentuar la respuesta de los bastones, el espectro de la luz fotoblanqueadora y el estímulo diana se pueden adaptar para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de aproximadamente 500 nm o centrado en 500 nm, tal como, pero no limitado a, un intervalo de aproximadamente 490 a aproximadamente 510 nm. Cuando se desee acentuar la respuesta de los conos, el espectro de la luz fotoblanqueadora y el estímulo diana se pueden adaptar para emitir un espectro que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de aproximadamente 650 nm o centrado en 650 nm, tal como, pero no limitado, en un intervalo de aproximadamente 640 a aproximadamente 660 nm. En una variación adicional, la luz fotoblanqueadora se puede adaptar para emitir un espectro que no coincide con el espectro del estímulo diana.

En una versión de esta realización, en lugar de utilizar una luz blanqueadora acromática o de banda ancha, un adaptómetro se puede configurar para blanquear preferentemente los bastones. Esto se podría efectuar, por ejemplo, al colocar un filtro de paso de banda estrechamente centrado en 505 nm sobre un flash de arco de xenón de banda ancha u otra fuente luminosa y usar la luz emitida de espectro estrecho resultante como la luz blanqueadora. Alternativamente, la luz blanqueadora se podría configurar para fotoblanquear preferentemente bastones al construir un grupo de uno o más diodos emisores de luz (LED), diodos emisores de luz orgánicos (OLED) u otra fuente luminosa de un solo tipo que tenga un espectro característico cercano a 505 nm. Otras posibilidades incluyen el uso de tecnologías de visualización tales como tubos de rayos catódicos (CRT), pantallas de plasma y pantallas de LED. Utilizar un espectro de blanqueo que esté adaptado para fotoblanquear preferentemente los bastones ofrece varias ventajas. Por lo tanto, la luz fotoblanqueadora se adapta para emitir una luz que consiste esencialmente en una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda de luz deseados.

Según se analiza anteriormente, la luz fotoblanqueadora que emite una longitud de onda o un espectro de longitudes de onda deseados se puede generar usando una variedad de métodos, por ejemplo, una fuente luminosa equipada con un filtro adecuado, tal como, pero no limitado a, un filtro de paso de banda estrecha, un filtro de paso alto (que elimina longitudes de onda inferiores) o un filtro de paso bajo (que elimina las longitudes de onda altas). Una variedad de filtros de paso de banda estrecha, filtros de paso alto y filtros de paso bajo está disponible comercialmente y un experto normal en la técnica estará bien versado en la selección del filtro apropiado basándose en la prueba efectuada y los resultados deseados. Alternativamente, la luz fotoblanqueadora de una longitud de onda particular o un intervalo de longitudes de onda puede ser generada directamente por una fuente que genera la longitud de onda o longitudes de onda deseadas (tales como, pero no limitada a, diodos emisores de luz, LED, o diodos emisores de luz orgánicos, OLED).

Usar un método de fotoblanqueamiento que incorpore una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir una longitud de onda o intervalo de longitudes de onda deseados tiene varias ventajas. Una primera ventaja es la capacidad para administrar una prueba psicofísica, tal como, pero no limitada a, adaptación a la oscuridad, en una cantidad de tiempo menor, incrementando de ese modo la eficacia del operario de la prueba y minimizando el agobio del paciente. Cuando se utiliza una luz blanqueadora acromática o de banda ancha en un método de fotoblanqueamiento, todos los fotorreceptores, tanto los bastones como los conos, se blanquean intensamente. Los conos se recuperan más rápidamente que los bastones. No obstante, durante el período de posblanqueamiento inicial, el umbral de sensibilidad todavía está dominado por la recuperación de los conos, y la importante información de recuperación de la sensibilidad escotópica mediada por bastones se oscurece. Sin embargo, usar un método de fotoblanqueamiento que incorpora una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda deseados puede minimizar el blanqueamiento de fotorreceptores cuya función no se está probando. Por ejemplo, usando una luz blanqueadora que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de 505 nm o centrada en 505 nm se minimiza el fotoblanqueamiento de los tres fotorreceptores de tipo cono y solo se fotoblanquean débilmente. Como resultado, los conos se recuperan más rápidamente, y la importante información de la recuperación de la sensibilidad escotópica mediada por bastones se revela más rápidamente (véase la FIG. 2.) La FIG. 2A es una ilustración teórica de una curva de adaptación a la oscuridad para un individuo normal obtenida usando una luz fotoblanqueadora acromática ancha y una diana de estímulo de 505 nm. La recuperación de los conos y la recuperación de los bastones son ambas exponenciales. La sensibilidad escotópica está mediada por conos hasta que la recuperación de los conos se estabiliza para revelar la respuesta mediada por bastones finalmente más sensibles. La FIG. 2B es una ilustración teórica de una curva de adaptación a la oscuridad

para un individuo normal obtenida usando una luz fotoblanqueadora que emite un intervalo de longitudes de onda centrado en 505 nm y un estímulo diana de 505. La recuperación de los conos alcanza su fase estable de forma esencialmente instantánea y la recuperación de los bastones es más rápida que para las condiciones de la FIG. 2A, alcanzando más rápidamente el cambio bastones-conos y revelando la posterior recuperación mediada por bastones.

Una segunda ventaja es la reducción del agobio del paciente durante la prueba. El malestar visual provocado por luces brillantes está asociado principalmente a la porción de longitud de onda corta del espectro visible. Como se ilustra en el Ejemplo 2, usar una luz fotoblanqueadora que tiene una longitud de onda de 505 nm o un espectro de longitudes de onda centrado en 505 nm reduce el agobio del paciente al eliminar la mayoría de los componentes de longitud de onda corta irritantes de la luz. Por otra parte, el fotoblanqueamiento de los conos asociado a una luz fotoblanqueadora acromática o de banda ancha crea una imagen secundaria más persistente, que a su vez hace que la luz del estímulo diana sea menos saliente y hace la prueba más difícil para el paciente.

Una tercera ventaja es la reducción de la desviación de medida debida a la variación en la opacidad del cristalino del paciente. Con el envejecimiento o en caso de cataratas, el cristalino se hace más opaco y absorbe preferentemente luz a longitudes de onda cortas (es decir, 480 nm e inferiores). Con una luz blanqueadora acromática o de banda ancha que contenga un componente significativo de longitud de onda corta, la densidad variable del cristalino entre sujetos por lo demás similares provoca variabilidad en el fotoblanqueamiento alcanzado y, a su vez, una variabilidad artificial en la adaptación a la oscuridad medida. Al usar una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir una longitud de onda o un espectro de longitudes de onda deseados que no contienen las longitudes de onda más cortas, esta variabilidad se reduce.

Usar un método de fotoblanqueamiento que incorpore una luz fotoblanqueadora de paso de banda estrecha distinta a 505 nm o un intervalo de longitudes de onda centrado en 505 nm minimizará o maximizará el grado de las ventajas descritas anteriormente, dependiendo de la longitud de onda o el intervalo de longitudes de onda elegidos. Además, al menos alguna de las ventajas descritas anteriormente (tales como una disminución en el agobio del paciente y una reducción en la desviación debida a la opacidad del cristalino) se puede obtener mediante el uso de un filtro de paso alto para eliminar la porción de longitud de onda corta del espectro de fotoblanqueamiento en lugar de un filtro de paso de banda estrecha, aunque también se puede usar un filtro de paso de banda estrecha.

En otra realización más, que no forma parte de la invención, también se puede obtener una ventaja adicional usando un método de fotoblanqueamiento que utiliza una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir una longitud de onda o un espectro de longitudes de onda deseados seleccionados para complementar a un estímulo diana de una longitud de onda o longitudes de onda de luz específicas. Por ejemplo, al combinar una luz fotoblanqueadora que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de 560 nm o un intervalo de longitudes de onda de luz centrado en 560 nm con un estímulo diana que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz de 450 nm o un intervalo de longitudes de onda de luz centrado en 450 nm, es posible obtener una determinación rápida de la recuperación de la sensibilidad escotópica mediada por bastones (es decir, la adaptación a la oscuridad). Está luz fotoblanqueadora fotoblanqueará solo débilmente los conos S, pero fotoblanqueará intensamente los conos M y L así como los bastones. A la inversa, todos los conos S, M y L así como los bastones son muy sensibles a este estímulo diana. Dada esta combinación, durante la porción inicial de la recuperación de la sensibilidad escotópica mediada por bastones, la respuesta de los conos S dominará a las respuestas de los conos M y L, y se saturará rápidamente en la fase estable de los conos de longitud de onda corta hasta que toman el control los bastones finalmente más sensibles. Esto proporciona un cambio de bastones-conos (el punto en el que la recuperación de sensibilidad sufre la transición de ser dominada por conos a ser dominada por bastones) claro en la curva liminar. Se proporciona una ilustración en las FIGS. 3A y B. La FIG. 3A es una ilustración teórica de una curva de adaptación a la oscuridad para un individuo normal obtenida usando luz blanqueadora acromática ancha y un estímulo diana de 505 nm. La recuperación de los conos y la recuperación de los bastones son ambas exponenciales. La sensibilidad escotópica está mediada por conos hasta que la recuperación de los conos se estabiliza para revelar la respuesta mediada por bastones finalmente más sensibles. La FIG. 3B es una ilustración teórica de una curva de adaptación a la oscuridad para un individuo normal obtenida usando una luz fotoblanqueadora que emite un intervalo de longitudes de onda centrado en 560 nm y una diana de estímulo centrada en 450 nm. La recuperación de los conos alcanza su fase estable a un nivel superior y la recuperación de los bastones es más rápida que para las condiciones de la FIG. 3A, alcanzando más rápidamente el cambio bastones-conos y revelando la recuperación mediada por bastones posterior.

En una realización alternativa del método de fotoblanqueamiento descrito en la presente memoria, la luz blanqueadora se restringe a una porción de la retina de modo que solo se fotoblanquee una porción de la retina. La zona de la retina que se va a fotoblanquear se puede seleccionar basándose en la prueba particular que se va a administrar, los resultados deseados o la naturaleza de los fotorreceptores que se desee fotoblanquear; por otra parte, la zona de la retina que se va a fotoblanquear se puede seleccionar a fin de minimizar el agobio del paciente. Una combinación de los factores anteriores también puede sugerir ciertas porciones de la retina a fotoblanquear. La colocación de la luz blanqueadora en una zona deseada de la retina se puede efectuar, por ejemplo, mediante una pantalla apropiadamente situada y dimensionada sobre la luz blanqueadora o la luz blanqueadora podría proyectarse solo sobre la región deseada de la retina. Además, una luz de fijación u otro elemento y/o una sujeción,

tal como, pero no limitado a, un apoyo para la barbilla o una barra para morder, se podría usar en combinación con lo precedente para orientar la retina del paciente para permitir la colocación precisa de la luz blanqueadora sobre una porción deseada de la retina.

5 En una realización particular, en una prueba psicofísica para la adaptación a la oscuridad, puede ser beneficioso restringir la aplicación de la luz blanqueadora a una zona de la parafóvea y evitar la aplicación de la luz blanqueadora a la fovea. La aplicación de la luz blanqueadora a la fovea provoca mayor irritación que la luz dirigida a zonas de la retina fuera de la fovea, tales como, pero no limitadas a, la parafóvea. Por otra parte, no hay fotorreceptores de tipo bastón en la fovea, de modo que blanquear la fovea no contribuirá a la determinación de la función mediada por bastones.

10 Además, algunas enfermedades que están asociadas con el deterioro de la adaptación a la oscuridad exhiben más o menos deterioro dependiendo de la región de la retina probada. En el caso de la degeneración macular asociada a la edad, por ejemplo, el deterioro de los bastones relacionado con la AMD es el mayor cerca de la fovea y disminuye como una función de la excentricidad hacia la retina periférica. Por lo tanto, es posible comprobar la progresión de la enfermedad al determinar el estado de adaptación a la oscuridad del paciente en varios puntos de la retina como
15 una función de la excentricidad hacia la retina periférica. Por lo tanto, al fotoblanquear selectivamente solo zonas deseadas de la retina con diferentes grados de excentricidad, se puede comprobar la progresión de ciertas enfermedades. En estas realizaciones, varias zonas de la retina con diferentes grados de excentricidad se pueden fotoblanquear de una vez, determinándose el estado de adaptación a la oscuridad del paciente para cada región de la retina que se fotoblanquee, por ejemplo al interpolar medidas liminares en las múltiples regiones. Como es obvio,
20 las diferentes regiones de la retina también se podrían estudiar independientemente en pruebas completamente separadas.

En una realización particular adecuada para la prueba de adaptación a la oscuridad, la región de la retina que se fotoblanquea se restringe a una pequeña zona focal igual a 4° del campo visual centrada en 5° en el campo visual inferior (en la mácula pero fuera de la fovea), siendo esta región de blanqueo solo moderadamente mayor que el
25 punto lumínico del estímulo diana. Esta elección de la región de blanqueo ofrece varias ventajas. Por un lado, el agobio del paciente se minimiza, tanto debido a que la fracción de la retina que se fotoblanquea es pequeña como debido a que la región seleccionada excluye la fovea, que es la porción de la retina más sensible a la irritación. Evitar la fovea también permite al paciente mantener una fijación más fácil durante la prueba, lo que es crítico para la fiabilidad de la prueba. Por otro lado, se optimiza la sensibilidad diagnóstica para la AMD, debido a que el
30 deterioro relacionado con la AMD de la adaptación a la oscuridad es mayor en esta región de la retina.

En otras realizaciones, la luz fotoblanqueadora fotoblanquea una porción de la retina como la indicada posteriormente.

En un ejemplo, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora es una zona de la fovea, una zona de la parafóvea o una combinación de las precedentes. La porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora puede
35 estar situada totalmente dentro de la fovea (con de aproximadamente 0° a aproximadamente 0,5° de excentricidad). Esta localización permitiría el fotoblanqueamiento principalmente de los fotorreceptores de tipo cono y puede ser útil en pruebas psicofísicas tales como la sensibilidad cromática o la discriminación cromática. La porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora puede estar situada totalmente dentro de la mácula (con de aproximadamente 2° a aproximadamente 10° de excentricidad o con de aproximadamente 3° a aproximadamente 10° de excentricidad).
40 Esta localización permitiría el fotoblanqueamiento principalmente de los fotorreceptores de tipo bastón y puede ser útil en pruebas psicofísicas tales como la adaptación a la oscuridad. Por otra parte, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora puede estar situada en la retina periférica (con de aproximadamente 10° a aproximadamente 30° de excentricidad). Esta localización puede ser útil en pruebas psicofísicas tales como el campo visual o la perimetría.

45 En otro ejemplo, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora puede ser una región anular que excluye completamente la fovea. En un ejemplo específico, la región anular puede tener un borde interno situado en o fuera de aproximadamente 2° de excentricidad y un borde externo situado en o dentro de aproximadamente 10° de excentricidad. Esta localización permitiría principalmente el blanqueamiento de los fotorreceptores de tipo bastón según se analiza anteriormente.

50 En un ejemplo adicional, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora cubre una zona de aproximadamente 4° del campo visual a aproximadamente 6° del campo visual. Esta área permite que una zona eficaz mínima de la retina se exponga a fotoblanqueamiento mientras que proporciona una zona fotoblanqueada que se puede exponer eficazmente al estímulo diana. En otro ejemplo, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora está ubicada en el mismo lugar que la porción de la retina expuesta al estímulo diana y la porción
55 de la retina expuesta a la luz blanqueadora que es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces la superficie de la porción de la retina expuesta al estímulo diana. En un ejemplo específico, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora es aproximadamente 3 veces la superficie de la porción de la retina expuesta al estímulo diana.

En un ejemplo adicional más, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora está situada en el meridiano vertical inferior o el meridiano vertical superior. Esta localización permite la simetría entre el ojo derecho y el izquierdo.

En otro ejemplo más, la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora tiene una conformación característica. En ciertos casos, el procedimiento de fotoblanqueamiento puede producir una imagen secundaria. Cuando se usa un estímulo diana, tal como junto con una prueba psicofísica, el sujeto puede confundir la imagen secundaria con el estímulo diana. Al proporcionar una conformación característica a la luz fotoblanqueadora, esta confusión se minimiza. La conformación puede ser un círculo, un cuadrado, un triángulo, un rombo, un polígono, una estrella u otra conformación según se desee. En un ejemplo específico, la luz fotoblanqueadora y el estímulo diana tienen diferentes conformaciones. Si se desea, la conformación puede ser sustituida por el color, o se pueden usar tanto el color como la conformación.

En otra realización alternativa más del método de fotoblanqueamiento descrito en la presente memoria, el método de fotoblanqueamiento utiliza una luz blanqueadora con una intensidad que está en o por debajo de la intensidad de los niveles de luz diurna ambiental. Para el propósito de esta divulgación, la intensidad de la luz diurna ambiental está en el intervalo de 50 a 400 cd/m^2 o de 3,15 a 4,05 $\log \text{scot Td s}^{-1}$. Los métodos de fotoblanqueamiento previos y los dispositivos que utilizaban estos métodos, especialmente los usados para medir la adaptación a la oscuridad, utilizaban una luz fotoblanqueadora que estaba muy por encima de la intensidad de la luz diurna ambiental. Esta propuesta no calculada se usó para asegurar un estado de fotoblanqueamiento uniforme, o punto de partida de adaptación, para todos los pacientes. Sin embargo, también es posible asegurar un estado de fotoblanqueamiento uniforme con una luz fotoblanqueadora que tiene una intensidad que está en o por debajo de la intensidad de la luz diurna ambiental. Por ejemplo, el paciente puede ser llevado desde luz diurna ambiental hasta una habitación oscura, dejarse adaptar brevemente hasta un nivel por debajo de la luz diurna ambiental, y a continuación fotoblanquearse usando un flash lumínico que tiene una intensidad en o por debajo de la intensidad de la luz diurna ambiental. Alternativamente, el paciente puede ser llevado desde luz diurna ambiental hasta una habitación oscura, exponerse a una luz fotoblanqueadora estable que tiene una intensidad por debajo de la intensidad de la luz diurna ambiental hasta un momento tal que la luz fotoblanqueadora estable sea claramente visible para el paciente, deteniendo así eficazmente la adaptación a la oscuridad para todos los pacientes a un nivel de partida común por debajo de las condiciones de luz diurna ambiental. En la última alternativa, la luz fotoblanqueadora estable puede tener una conformación seleccionada aleatoriamente que el paciente debe identificar al operario de la prueba antes de que pueda avanzar la prueba de adaptación a la oscuridad, verificando de ese modo que el paciente esté apropiadamente acondicionado. El uso de una luz fotoblanqueadora con una intensidad que esté en o por debajo de la intensidad de los niveles de luz diurna ambiental ofrece varias ventajas. En particular, el agobio del paciente se reduce. Además, según se ilustra en el Ejemplo 4 posteriormente, se puede acortar el tiempo global de la prueba de adaptación a la oscuridad.

Los métodos de fotoblanqueamiento descritos pueden utilizar una, dos o las tres de las mejoras descritas anteriormente, en cualquier combinación. Por ejemplo, se puede proporcionar un método de fotoblanqueamiento que usa una luz fotoblanqueadora que emite una luz que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz específica o un espectro adaptado de longitudes de onda centrado en una longitud de onda de luz específica. En otro ejemplo, se puede proporcionar un método de fotoblanqueamiento que usa una luz fotoblanqueadora que emite una luz que consiste esencialmente en una longitud de onda de luz específica o un espectro adaptado de longitudes de onda centrado en una longitud de onda de luz específica en combinación solo con una zona particular de la retina fotoblanqueada. En otro ejemplo más, se puede proporcionar un método de fotoblanqueamiento que usa una luz fotoblanqueadora que tiene una intensidad que está en o por debajo de la intensidad de la luz diurna ambiental.

Por otra parte, los métodos de fotoblanqueamiento descritos también se pueden incorporar en un aparato, una máquina o un dispositivo usados para administrar una prueba psicofísica que requiere fotoblanqueamiento, tales como, pero no limitados a, un adaptómetro de oscuridad. Estos aparatos, máquinas o dispositivos son muy conocidos en la técnica y se pueden modificar para incorporar los métodos de fotoblanqueamiento descritos en la presente memoria. Este aparato, máquina o dispositivo modificado también está dentro del alcance de la presente divulgación. Por ejemplo, el adaptómetro de oscuridad divulgado en la Patente de EE. UU. N° 10/571.230 se podría modificar para incorporar los métodos de fotoblanqueamiento descritos en la presente memoria. Asimismo, también están dentro del alcance de la divulgación una fuente de luz fotoblanqueadora capaz de emitir un intervalo de longitudes de onda adaptado o una longitud de onda particular adecuados para fotoblanquear una población deseada de fotorreceptores de tipo bastón, tipo cono o tipo célula ganglionar o una luz fotoblanqueadora que emite una luz que tiene una intensidad en o por debajo de la intensidad de la luz diurna ambiental, así como el uso de estas fuentes de luz fotoblanqueadora en un aparato, una máquina o un dispositivo usados para administrar una prueba psicofísica que requiera fotoblanqueamiento.

La presente divulgación también proporciona una combinación de una luz fotoblanqueadora como la descrita en la presente memoria y un aparato para administrar una prueba psicofísica para comprobar una respuesta a la luz fotoblanqueadora. La luz fotoblanqueadora puede ser una parte del aparato. Según se analiza anteriormente, la naturaleza del aparato se puede determinar mediante la prueba psicofísica administrada.

Por ejemplo, los adaptómetros de oscuridad (o biofotómetros) se usan para medir la adaptación a la oscuridad y diagnosticar la degeneración macular asociada a la edad, los perímetros de hiperagudeza preferencial se usan para medir la agudeza de Vernier y determinar la gravedad de la degeneración macular asociada a la edad, las tablas de ETDRS se usan para medir la agudeza de resolución espacial, y las tablas de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson se usan para medir la sensibilidad al contraste, la prueba de 100 matices de Farnsworth-Munsell se usa para medir la visión cromática, los perímetros de doblamiento de frecuencias se usan para medir la ilusión visual de doblamiento de frecuencias, y los analizadores de campo se usan para medir el campo visual y diagnosticar el glaucoma.

Pruebas psicofísicas que usan estímulos visuales incluyen, por ejemplo, adaptometría de oscuridad, pruebas de sensibilidad visual, pruebas de agudeza de resolución espacial, pruebas de sensibilidad al contraste, fotometría de parpadeo, pruebas de fotoestrés, pruebas de agudeza de Vernier, colorimetría, pruebas de detección del movimiento, reconocimiento de objetos y perimetría. La combinación se puede usar para determinar el estado de las funciones visuales incluyendo, por ejemplo, adaptación a la oscuridad, sensibilidad fotópica, sensibilidad escotópica, agudeza visual, sensibilidad cromática, sensibilidad al contraste, discriminación cromática y campo visual. Por otra parte, la combinación se puede usar para diagnosticar el riesgo, la presencia o la gravedad de enfermedades oculares incluyendo, por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad, deficiencia de vitamina A, distrofia de fondo de Sorsby, degeneración de inicio tardío dominante autosómica, distrofias de los bastones-conos, ceguera cromática, tumores oculares, cataratas, retinopatía diabética y glaucoma.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Efecto del espectro de la luz blanqueadora sobre la conformación y la cinética de las curvas de adaptación a la oscuridad.

En este ejemplo, se realizó una comparación entre curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que emite una luz blanca acromática que comprende un espectro ancho de longitudes de onda y curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que emite un espectro adaptado de longitudes de onda centrado solamente en las porciones azul, verde y roja de la luz fotoblanqueadora blanca acromática.

La adaptación a la oscuridad se midió usando un adaptómetro de oscuridad AdaptDx (Apeliotus Technologies, Inc.) según las instrucciones del fabricante, usando métodos conocidos en la técnica. La intensidad de la luz fotoblanqueadora de arco de xenón (administrada como un flash) incorporada en el adaptómetro de oscuridad se fijó a $7,03 \log \text{scot Td s}^{-1}$ y se enmascaró para fotoblanquear una zona de la retina que cubre aproximadamente 4° de ángulo visual centrados en 6° en el meridiano vertical inferior. El espectro de la luz fotoblanqueadora se varió para cada una de las cuatro medidas de la adaptación a la oscuridad. En un caso, la luz fotoblanqueadora emitía la luz de espectro ancho de temperatura cromática 5500 Kelvin esencialmente blanca (que consistía en las longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm) generada por la fuente de arco de xenón (FIG. 4A). En los otros tres casos, la luz fotoblanqueadora se adaptaba para emitir un espectro de luz que consistía esencialmente en las longitudes de onda en los espectros azul estrecho (de aproximadamente 405 nm a aproximadamente 425 nm), verde (de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm) y rojo estrecho (de aproximadamente 640 nm a aproximadamente 660 nm) (FIGS. 4B-D, respectivamente). Según se usa en la presente divulgación, se entiende que el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a una longitud de onda o un intervalo de longitudes de onda, abarca un intervalo de longitudes de onda a cualquier lado de la longitud de onda indicada igual al error en la generación o la medida de la longitud de onda indicada; se puede considerar que todas las menciones a longitud de onda de la presente memoria descriptiva están modificadas por el término aproximadamente si se desea. Los espectros detallados anteriormente se generaron al colocar filtros para interferencias de paso de banda estrecha (Edmund Optics NT43-158, NT43-169 y NT43-189, respectivamente) sobre el frente de la ventana del flash de arco de xenón. El ojo de prueba se fotoblanqueó mientras el sujeto enfocaba a una luz de fijación para asegurar que se blanqueara la posición retiniana apropiada. Las medidas liminares escotópicas para el estímulo diana comenzaron inmediatamente después del desplazamiento del fotoblanqueador. El estímulo diana era un punto circular que cubría aproximadamente 2° del ángulo visual presentado a 6° en el meridiano vertical inferior con un espectro de longitudes de onda centrado en 500 nm. Durante la medida liminar, el sujeto enfocaba a la luz de fijación y respondía cuándo se juzgaba que el estímulo estaba presente pulsando un botón. El umbral se estimó usando un procedimiento en escalera modificado 3 abajo/1 arriba. Partiendo de una intensidad relativamente alta (5.00 cd/m^2), la diana se presentó cada 2 o 3 segundos durante 200 ms. Si el sujeto no respondía que el estímulo diana era visible, la intensidad del estímulo diana permanecía inalterada hasta que el sujeto respondía que el estímulo diana era visible. Si el sujeto indicaba que el estímulo diana era visible, la intensidad del estímulo diana se disminuía para cada presentación sucesiva en etapas de 0,3 unidades logarítmicas ("3 abajo") hasta que el participante dejaba de responder que el estímulo diana estaba presente. Después de que el sujeto indicara que el estímulo diana era invisible al no pulsar el botón, la intensidad del estímulo diana se incrementaba para cada presentación sucesiva en etapas de 0,1 unidades logarítmicas ("1 arriba") hasta que el sujeto respondía que el estímulo diana era visible de nuevo. Esta intensidad se definió como la estimación liminar. Las medidas liminares sucesivas se obtuvieron partiendo de una intensidad del estímulo diana 0,3 unidades logarítmicas más brillante que la estimación liminar previa. El sujeto tenía un período de descanso de 30 segundos

entre medidas liminares. Las estimaciones liminares se realizaron aproximadamente una vez por minuto a lo largo de la duración del protocolo de medida. Se realizaron aproximadamente veinte medidas liminares durante cada prueba de adaptación a la oscuridad.

Las FIGS. 4A-D muestran cuatro curvas de adaptación a la oscuridad procedentes del mismo sujeto de prueba generadas en respuesta a los cuatro espectros de luz fotoblanqueadora diferentes descritos anteriormente. Los sujetos muestran una curva de adaptación a la oscuridad estereotípica en respuesta a la luz fotoblanqueadora blanca según se esperaba (FIG. 4A). El uso de una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde) conserva la conformación estereotípica de la función de adaptación a la oscuridad debido a que los bastones todavía están intensamente blanqueados. En contraste, el uso de una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 405 nm a aproximadamente 425 nm (espectro azul) (FIG. 4C) o una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 640 nm a aproximadamente 660 nm (espectro rojo) (FIG. 4D) no producía una curva de respuesta de adaptación a la oscuridad estereotípica debido a que los bastones estaban solo débilmente fotoblanqueados. Además, la respuesta de adaptación a la oscuridad obtenida usando una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde) daba resultados más rápidamente que usando una luz fotoblanqueadora que emite un espectro de luz ancho (compárense las FIGS 4A y 4B). La recuperación se produce más rápidamente debido a que se ha eliminado la contribución adicional al fotoblanqueamiento de los componentes azul y rojo del espectro blanco, que está en gran parte fuera del espectro de respuesta de los bastones.

Por lo tanto, se mostraba que el uso de una luz fotoblanqueadora que emite un espectro de luz adaptado que consiste esencialmente en longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde) daba esencialmente la misma respuesta de adaptación a la oscuridad que una luz fotoblanqueadora que emite un blanqueador blanco acromático y proporcionaba los resultados más rápidamente. Este ejemplo muestra que, para este objetivo particular (medir la adaptación a la oscuridad), una luz fotoblanqueadora que emite un espectro de luz adaptado que consiste esencialmente en longitudes de onda en el intervalo de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde) es una mejora sobre una luz fotoblanqueadora que emite un espectro ancho acromático de luz blanca. Sin embargo, se debe apuntar que, para otros objetivos, también puede ser útil el uso de una luz fotoblanqueadora que emite un espectro adaptado de longitudes de onda distinta a la mostrada en este ejemplo. En resumen, se obtiene esencialmente la misma respuesta de adaptación a la oscuridad con menos agobio del paciente, tanto debido a que solo una fracción de la energía total incide sobre la retina como debido a que se elimina la porción de longitud de onda corta mas irritante del espectro (es decir, el espectro azul). Por otra parte, el resultado se obtiene más rápidamente.

Ejemplo N° 2 - Prueba de preferencia para flash blanco frente a flash verde.

En este ejemplo, se efectuó una prueba de preferencia que compara una luz fotoblanqueadora que comprende un espectro de longitud de onda ancho de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm generado por una luz de arco de xenón y una luz fotoblanqueadora que está adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde). Estos espectros de luz fotoblanqueadora se analizaron con respecto a su capacidad para generar curvas de adaptación a la oscuridad clásicas en el Ejemplo 1 anterior y se muestra que producen curvas de adaptación a la oscuridad generalmente similares. La luz fotoblanqueadora se generó en cada caso usando un sistema de flash de una cámara comercial (SunPak 622 Super Pro). Este sistema usa una fuente luminosa de arco de xenón que genera un espectro de luz ancho relativamente plano (temperatura cromática 5500) que abarca todo el intervalo de sensibilidad de los conos y los bastones (de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm). El flash se fijó a su intensidad máxima de $7,48 \log \text{scot Td s}^{-1}$. El flash "verde" se creó al poner un filtro para interferencias de paso de banda estrecha (de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm) (Edmund Optics; NT43-169) sobre el frente del flash de arco de xenón. La luz fotoblanqueadora del espectro "blanco" de longitud de onda ancha se creó al poner un blanco de vidrio transparente (esencialmente 100% de transmitancia a todas las longitudes de onda) sobre el frente de la ventana del arco de xenón, de modo que los sujetos de prueba se confrontaban con configuraciones similares en ambos casos.

Para cada participante, un ojo se expuso a la luz fotoblanqueadora "blanca" que comprende un espectro de longitud de onda ancha de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm y el ojo opuesto se expuso a la luz fotoblanqueadora "verde" que estaba adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm. La unidad de flash se mantuvo a aproximadamente 20 cm frente al ojo de prueba, con el ojo no probado cubierto. El ojo derecho siempre se exponía a la luz fotoblanqueadora en primer lugar; sin embargo, las pruebas se compensaban con respecto a la secuencia, alternando entre que el primer flash fuera luz fotoblanqueadora "blanca" con las propiedades descritas anteriormente y el primer flash fuera luz fotoblanqueadora "verde" con las propiedades descritas anteriormente.

Había un intervalo de aproximadamente 1 minuto entre los dos flashes. Inmediatamente después de la exposición a

cada una de las luces fotoblanqueadoras "blanca" y "verde", se pidió a los participantes que valoraran la incomodidad sobre una escala de 1 a 10, siendo 1 "sin incomodidad, podría mirarlo todo el día" y siendo 10 "muy incómodo, no quiero volver a mirarlo". Al terminar la secuencia completa, se preguntó a los participantes si tuvieran que ser expuestos de nuevo a una de las luces fotoblanqueadoras "blanca" o "verde", cuál de las dos preferirían.

5 Se probaron un total de once participantes neófitos. Había seis mujeres y cinco hombres, todos caucasianos, con una edad media de 30,6 años (intervalo de 22 a 47). Las distribuciones de edad (media e intervalo) para los dos sexos eran comparables. Los resultados se muestran en la Figura 5. Había una clara preferencia por la luz fotoblanqueadora "verde", con un promedio que variaba de 2,8 para la luz fotoblanqueadora "verde" (intervalo de 1 a 5) frente a 5,1 para la luz fotoblanqueadora "blanca" (intervalo de 2 a 8), y 91% de los sujetos indicaba una
10 preferencia por la luz fotoblanqueadora "verde" si fueran a ser probados de nuevo. Aunque los números de la subpoblación son pequeños, había una preferencia consistente por la luz fotoblanqueadora "verde" independientemente del sexo, la edad (menos de 30 frente a más de 30) o el orden de la secuencia de luz fotoblanqueadora "blanca"- "verde". Había una tendencia de las mujeres jóvenes a ser más sensibles a la luz fotoblanqueadora "blanca" y a mostrar una preferencia más intensa por la luz fotoblanqueadora "verde".

15 Ejemplo 3 - Efecto de un espectro de luz fotoblanqueadora sobre la variabilidad de las medidas de la adaptación a la oscuridad debida a la opacidad del cristalino.

En este ejemplo, se realizó una comparación entre las curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que estaba adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde) y una luz fotoblanqueadora que
20 estaba adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 440 nm a aproximadamente 460 nm (espectro azul), ambas con y sin un filtro de absorción de azul frente al ojo del sujeto de prueba. El filtro de absorción de azul simula la absorción preferente de longitudes de onda más cortas debido a la opacidad del cristalino.

Las funciones de adaptación a la oscuridad se midieron usando un adaptómetro de oscuridad AdaptDx (Apeliotus Technologies, Inc.) según se describe en el Ejemplo 1 anterior según se modifica posteriormente. Para generar la luz fotoblanqueadora con el espectro verde, la intensidad de la fuente luminosa de arco de xenón incorporada en el adaptómetro de oscuridad se fijó a $7,03 \log \text{scot Td s}^{-1}$, y un filtro para interferencias de paso de banda verde estrecho (de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm) (Edmund Optics NT43-169) se puso sobre el frente de la ventana del flash de arco de xenón. Para generar la luz fotoblanqueadora con el espectro azul, la
30 intensidad de la fuente luminosa de arco de xenón incorporada en el adaptómetro de oscuridad se fijó a $7,60 \log \text{scot Td sec}^{-1}$, y un filtro para interferencia de paso de banda azul estrecho (de aproximadamente 440 nm a aproximadamente 460 nm) (Edmund Optics NT43-163) se puso sobre el frente de la ventana del flash de arco de xenón. Las FIGS. 6A-D muestran las funciones de adaptación a la oscuridad resultantes. Poner el filtro de absorción de azul en frente del ojo del sujeto de prueba para disminuir la transmisión de luz de longitud de onda corta de un modo similar al encontrado con la opacidad del cristalino, tal como la provocada por cataratas e incrementos en la opacidad del cristalino asociados a la edad, tenía un impacto mínimo sobre las curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando la luz fotoblanqueadora de espectro verde (compárese la FIG. 6A, indicada control, frente a FIG. 6B, indicada opacidad del cristalino simulada). A la inversa, la opacidad del cristalino simulada tenía un impacto importante sobre las curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando la luz fotoblanqueadora de espectro azul (compárese la FIG. 6C, indicada control, frente a la FIG. 6D, indicada opacidad del cristalino simulada).
40

Estos resultados muestran que el uso de una luz fotoblanqueadora adaptada para emitir un espectro de luz que consiste esencialmente en longitudes de onda de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm (espectro verde) minimiza la variabilidad en respuestas de adaptación a la oscuridad, y las medidas diagnósticas asociadas, debido a los efectos filtrantes de la opacidad del cristalino, tal como la provocada por cataratas e incrementos en la opacidad del cristalino asociados a la edad.
45

Ejemplo 4 - Fotoblanqueamiento bajo niveles de luz diurna ambiental.

En este ejemplo, se realizó una comparación entre las curvas de adaptación a la oscuridad generadas usando una luz fotoblanqueadora que tiene una intensidad por encima de la intensidad de la luz diurna ambiental y una luz fotoblanqueadora que tiene una intensidad por debajo de la intensidad de la luz diurna ambiental. La velocidad de adaptación a la oscuridad se determinó usando una referencia sensible y fiable conocida como la interceptación de los bastones. La interceptación de los bastones es el tiempo para que la sensibilidad escotópica se recupere hasta $5 \times 10^{-4} \text{ cd/m}^2$.
50

Las funciones de adaptación a la oscuridad se midieron usando un adaptómetro de oscuridad AdaptDx (Apeliotus Technologies, Inc.) según se describe en el Ejemplo 1 anterior según se modifica posteriormente. Las curvas de adaptación a la oscuridad se generaron usando métodos conocidos en la técnica. La FIG. 7 compara dos curvas de adaptación a la oscuridad del mismo sujeto de prueba. En el primer caso (FIG. 7 A), el fotoblanqueamiento se efectuó usando un fotoblanqueador de flash blanco acromático brillante generado por una fuente luminosa de arco de xenón que produce un espectro de luz ancho relativamente plano (temperatura cromática 5500 Kelvin) que
55

abarca todo el intervalo de sensibilidad de los conos y los bastones y que tiene una intensidad de $6,38 \log \text{scot Td s}^{-1}$, que está muy por encima de la intensidad de luz diurna ambiental. En el segundo caso (FIG. 7B), el fotoblanqueamiento se efectuó usando un campo de blanqueamiento uniforme oscuro (10 cd/m^2) durante 1 minuto, que está muy por debajo de los niveles de intensidad de luz diurna ambiental. La interceptación de los bastones en respuesta al fotoblanqueador de flash blanco acromático brillante era 6,97 minutos en comparación con 2,54 minutos para el fotoblanqueamiento de fondo oscuro. La porción mediada por los conos de la función de adaptación a la oscuridad (los cuatro primeros umbrales en la FIG. 7 A) se elimina eficazmente al usar el procedimiento de fotoblanqueamiento oscuro. Así, el uso de una luz fotoblanqueadora que tiene una intensidad menor que la intensidad de la luz diurna ambiental puede acortar drásticamente la duración de una prueba de adaptación a la oscuridad.

Ejemplo 5 - Efecto de la excentricidad sobre la adaptación a la oscuridad en maculopatía asociada a la edad.

En este ejemplo, se realizó una comparación entre curvas de adaptación a la oscuridad generadas al medir la adaptación a la oscuridad en las posiciones 5° y 12° sobre el meridiano vertical inferior, usando tanto sujetos de prueba normales como sujetos de prueba con maculopatía asociada a la edad (ARM).

Las funciones de adaptación a la oscuridad se midieron usando un adaptómetro de oscuridad AdaptDx (Apeliotus Technologies, Inc.) según se describe en el Ejemplo 1 anterior según se modifica posteriormente. La función de adaptación a la oscuridad se midió en respuesta a una luz fotoblanqueadora de 4° de diámetro (proporcionada como un flash) con una intensidad de $6,38 \log \text{scot Td sec}^{-1}$. En este ejemplo, la luz fotoblanqueadora era la luz de espectro ancho de temperatura cromática 5500 Kelvin esencialmente blanca (que tiene longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm) generada por la fuente de arco de xenón incorporada en el adaptómetro de oscuridad. La luz del estímulo diana era un punto circular de 500 nm de 2° de diámetro centrado dentro de la zona sometida a fotoblanqueamiento. Las medidas liminares escotópicas comenzaron inmediatamente después del desplazamiento del fotoblanqueador. Durante la medida liminar, el sujeto enfocaba a la luz de fijación y respondía cuándo se juzgaba que el estímulo estaba presente pulsando un botón. El umbral se estimó usando un procedimiento en escalera modificado 3 abajo/1 arriba. Se midió aproximadamente un umbral cada minuto durante 20 minutos. La velocidad de adaptación a la oscuridad se determinó usando una referencia sensible y fiable conocida como la interceptación de los bastones. La interceptación de los bastones es el tiempo para que la sensibilidad escotópica se recupere hasta $5 \times 10^{-4} \text{ cd/m}^2$. El deterioro en la adaptación a la oscuridad de los pacientes con ARM se calculó con relación a un grupo de control de adultos de la misma edad.

Los estudios anatómicos han mostrado que la zona de mayor disfunción de los bastones asociada con la ARM está dentro de la región parafoveal (3° a 5° de excentricidad) de la retina. El patrón de deterioro de la sensibilidad escotópica exhibido por pacientes con ARM está de acuerdo con los hallazgos anatómicos; esto es, el deterioro de la sensibilidad escotópica es el mayor en la región parafoveal y disminuye como una función de la excentricidad hacia la periferia retiniana. En este ejemplo, se examinó si el deterioro en la adaptación a la oscuridad tiene un patrón de disfunción similar.

Se probó un total de 5 ancianos normales y 8 pacientes con ARM. La asignación al grupo se basaba en la graduación de fotografías del fondo usando el Sistema de clasificación de la gravedad de AMD de AREDS. La agudeza visual mejor corregida (tabla de ETDRS) y la sensibilidad al contraste (tabla de Pelli-Robson) se midieron el día del ensayo. La función de adaptación a la oscuridad se midió como se describe anteriormente. Cada participante tenía su función de adaptación a la oscuridad medida sobre el meridiano vertical inferior a 5° y 12° en días de ensayo separados. Ambos grupos eran de edad, agudeza del ojo de prueba y sensibilidad al contraste del ojo de prueba similares. El deterioro de la adaptación a la oscuridad para el grupo con AMD con relación a los ancianos normales era casi 5 minutos mayor a 5° que a 12° . Por otra parte, para el grupo con AMD, la adaptación a la oscuridad era casi 3 minutos más lenta a 5° que a 12° para el grupo con AMD, mientras que para los ancianos normales la adaptación a la oscuridad era casi 3 minutos más rápida a 5° que a 12° .

Los pacientes del grupo con ARM exhibían mayor deterioro de la adaptación a la oscuridad en la región parafoveal en comparación con una zona adyacente a la mácula. En general, la adaptación a la oscuridad del grupo con AMD era más lenta en la región parafoveal en comparación con el punto más periférico; mientras que los ancianos normales exhibían el patrón opuesto. Estos resultados muestran que adaptar la región de la retina que se somete a fotoblanqueamiento y ensayo posterior para el patrón de disfunción para una enfermedad particular, por ejemplo, al elegir una región de la retina con máxima propensión a la enfermedad, o mediante la comparación de una o más zonas que tienen diferentes propensiones a la enfermedad en una sola prueba, puede ser útil en el diseño de un diagnóstico destinado a detectar los estados más tempranos de una enfermedad. Aunque este principio se ilustró en el presente ejemplo usando ARM, es igualmente aplicable a otros estados patológicos.

Ejemplo 6 - Efecto del espectro de luz fotoblanqueadora sobre la detección de la maculopatía asociada a la edad.

En este ejemplo, se realizó una comparación entre curvas de adaptación a la oscuridad generadas al medir la adaptación a la oscuridad con luces fotoblanqueadoras acromática y verde, usando tanto sujetos de prueba normales como sujetos de prueba con maculopatía asociada a la edad (ARM).

Las funciones de adaptación a la oscuridad se midieron usando un adaptómetro de oscuridad AdaptDx (Apeliotus Technologies, Inc.) según se describe en el Ejemplo 1 anterior según se modifica posteriormente. En un caso, se generó una luz blanqueadora acromática (espectro ancho de temperatura cromática 5500 Kelvin esencialmente blanco que consiste en longitudes de onda de aproximadamente 400 nm a aproximadamente 700 nm) mediante la fuente luminosa de arco de xenón incorporada en el adaptómetro de oscuridad, con la intensidad del flash fijada a $6,38 \log \text{scot Td sec}^{-1}$ (FIG. 8A). En el otro caso, se generó una luz blanqueadora verde (de aproximadamente 490 nm a aproximadamente 510 nm) al colocar un filtro para interferencias de paso de banda verde estrecho (Edmund Optics NT43-169) sobre el frente del flash de arco de xenón incorporado en el adaptómetro de oscuridad, con la intensidad del flash fijada a $7,03 \log \text{scot Td sec}^{-1}$ (FIG. 8B). Estas dos condiciones producen un fotoblanqueamiento casi equivalente de los pigmentos visuales de los fotorreceptores.

En ambos casos, se probaron un adulto normal y un paciente con ARM. Los patrones de respuesta para las luces fotoblanqueadoras acromática y verde son iguales, exhibiendo el paciente con ARM una adaptación a la oscuridad notablemente ralentizada con relación al adulto normal en ambos casos. Jackson y Edwards (A Short-Duration Dark Adaptation Protocol for Assessment of Age-Related Maculopathy, Journal of Ocular Biology, Diseases, and Informatics; en imprenta 2008) han mostrado que la medida de la adaptación a la oscuridad usando una luz fotoblanqueadora acromática es un diagnóstico sensible y específico para la ARM. Los resultados de este ejemplo muestran que la capacidad para discriminar ARM se conserva cuando se usa una luz blanqueadora verde, permitiendo el beneficio añadido de disminuir el agobio del paciente y disminuir la confusión procedente de la opacidad del cristalino sin pérdida de utilidad diagnóstica.

REIVINDICACIONES

1. Un método para fotoblanquear el ojo de un sujeto para el uso con una prueba psicofísica para determinar un estado de adaptación a la oscuridad, comprendiendo dicho métodos las etapas de:
 - a. exponer al menos una porción de la retina del ojo del sujeto a una luz fotoblanqueadora que emite un espectro que tiene una longitud de onda de luz o un intervalo de longitudes de onda de luz entre 485 nm y 510 nm; y
 - b. usar la prueba psicofísica para comprobar una respuesta a la luz fotoblanqueadora, donde la prueba psicofísica es adaptometría de oscuridad.
2. Un aparato para fotoblanquear el ojo de un sujeto para el uso con una prueba psicofísica para determinar un estado de adaptación a la oscuridad, comprendiendo dicho aparato:
 - a. una fuente de luz fotoblanqueadora configurada para exponer al menos una porción de la retina del ojo del sujeto, emitiendo la fuente de luz fotoblanqueadora un espectro que tiene una longitud de onda de luz o un intervalo de longitudes de onda de luz entre 485 nm y 510 nm; y
 - b. un aparato configurado para administrar la prueba psicofísica para comprobar una respuesta a la luz fotoblanqueadora,donde la prueba psicofísica es adaptometría de oscuridad.
3. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde el espectro es una longitud de onda de luz de 505 nm.
4. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde el espectro es un intervalo de longitudes de onda de 490 nm a 510 nm.
5. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, en el que la prueba psicofísica comprende además exponer al menos una porción de la retina a una luz de estímulo diana.
6. El método o el aparato según la reivindicación 5, donde la fuente luminosa del estímulo diana tiene un espectro de longitud de onda.
7. El método o el aparato según la reivindicación 6, donde el espectro de la luz fotoblanqueadora y el espectro de la luz del estímulo diana son iguales entre sí.
8. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde el espectro del estímulo diana es una longitud de onda de luz de 500 nm.
9. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la luz fotoblanqueadora tiene una intensidad fijada.
10. El método o el aparato según la reivindicación 9, donde la intensidad fijada está en o por debajo de 400 cd/m² o en o por debajo de 50 cd/m².
11. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora es una zona de la fovea, una zona de la parafovea o una combinación de las precedentes.
12. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora está totalmente dentro de la fovea, está totalmente dentro de la mácula, está en la retina periférica, está situada sobre el meridiano vertical inferior, está situada sobre el meridiano vertical superior, está situada con de aproximadamente 0° a aproximadamente 0,5° de excentricidad, está situada con de aproximadamente 2° a aproximadamente 10° de excentricidad, está situada con de 3° a 10° de excentricidad o está situada con de aproximadamente 10° a aproximadamente 30° de excentricidad.
13. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora es una región anular, región anular que excluye completamente la fovea.
14. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora es una región anular, región anular que excluye completamente la fovea, teniendo la región anular un borde interno situado con o fuera de aproximadamente 2° y un borde externo situado con o dentro de aproximadamente 10° de excentricidad.

15. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora cubre una zona de aproximadamente 4° de ángulo visual a aproximadamente 6° de ángulo visual.
- 5 16. El método o el aparato según la reivindicación 5, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora está ubicada en el mismo lugar que la porción de la retina expuesta a la luz del estímulo diana, siendo la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces la superficie de la porción de la retina expuesta a la luz del estímulo diana.
17. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora tiene una conformación característica.
- 10 18. El método o el aparato según la reivindicación 5, donde la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora y la porción de la retina expuesta a la luz del estímulo diana tienen una conformación característica.
- 15 19. El método o el aparato según la reivindicación 18, en el que la conformación característica es un círculo, un cuadrado, un triángulo, un rombo, un polígono o una estrella y es diferente para la porción de la retina expuesta a la luz fotoblanqueadora y la porción de la retina expuesta a la luz del estímulo diana.
20. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde la porción de la retina se selecciona como una función de la excentricidad desde la fovea hasta la retina periférica.
21. El método según la reivindicación 1 o el aparato según la reivindicación 2, donde dos o más porciones de la retina se exponen a la luz fotoblanqueadora.
- 20 22. El método según la reivindicación 21, donde las dos o más porciones son porciones no contiguas.
23. El método o el aparato según la reivindicación 6, donde el espectro de la luz fotoblanqueadora y el espectro de la luz del estímulo diana son diferentes entre sí.

FIG. 1

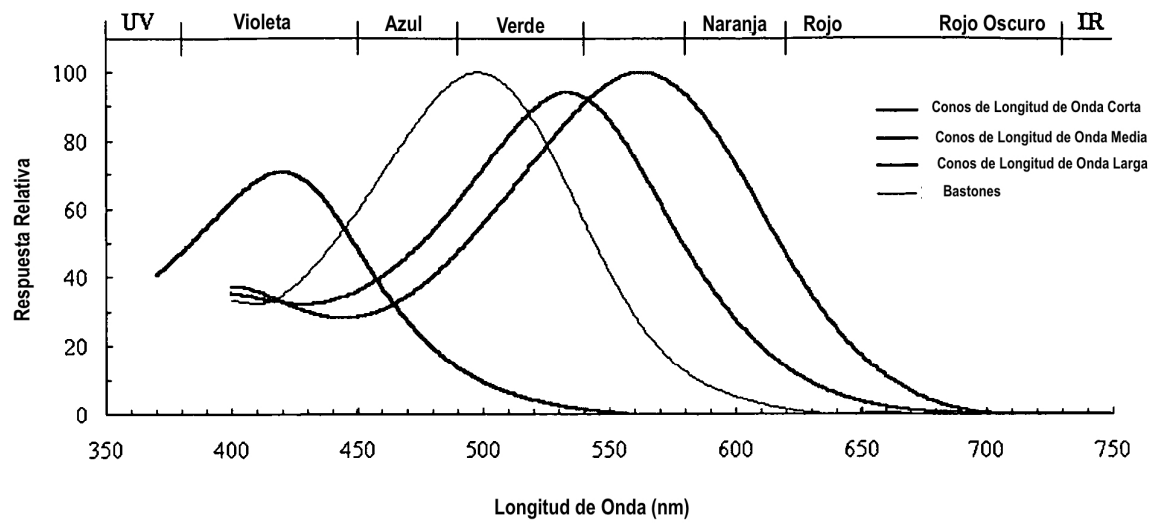


FIG. 2

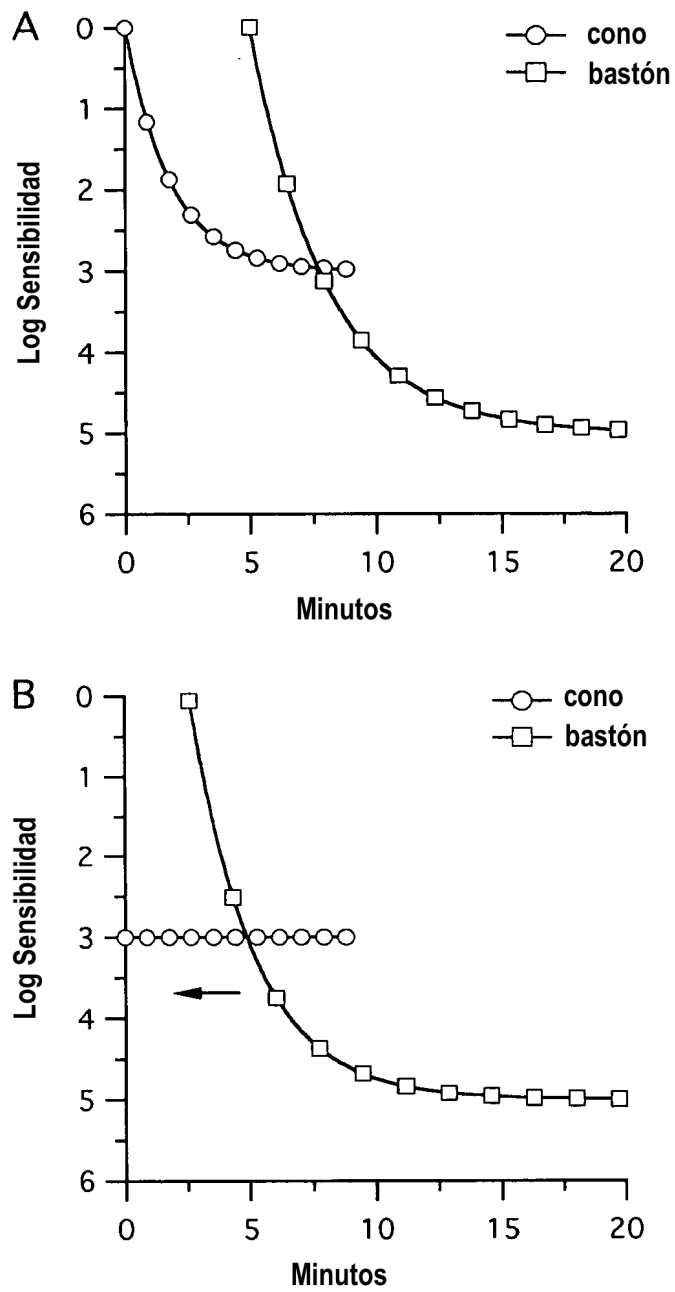


FIG. 3

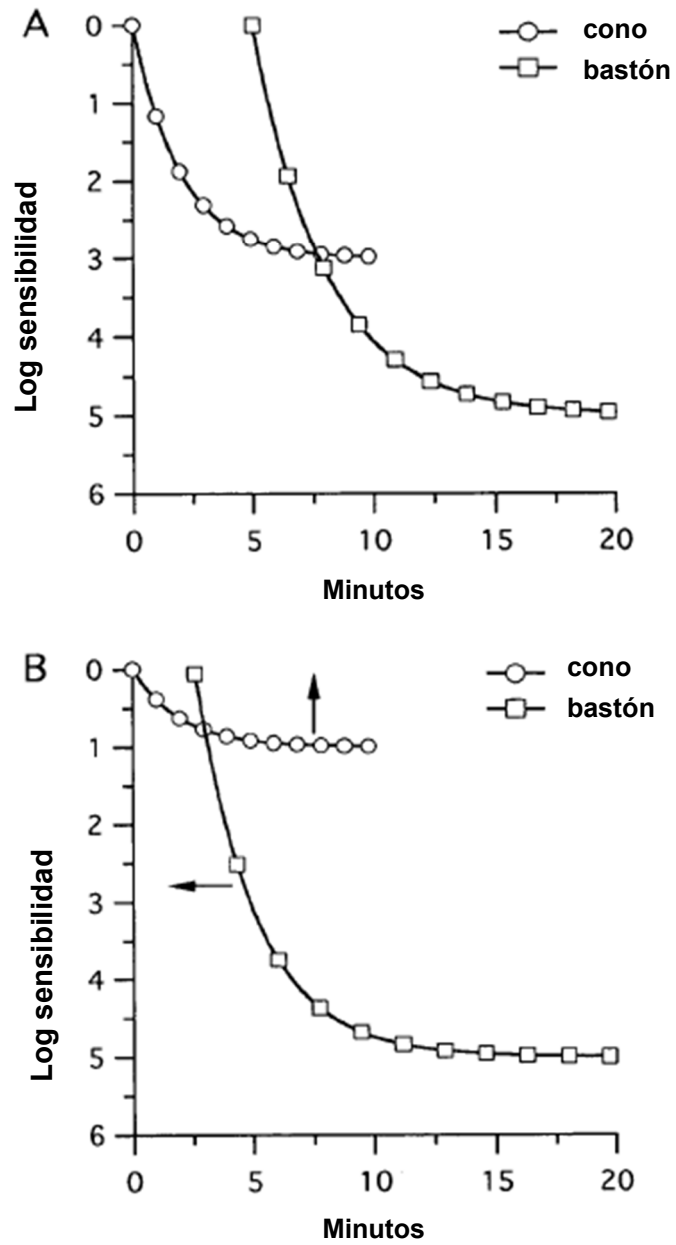


FIG. 4

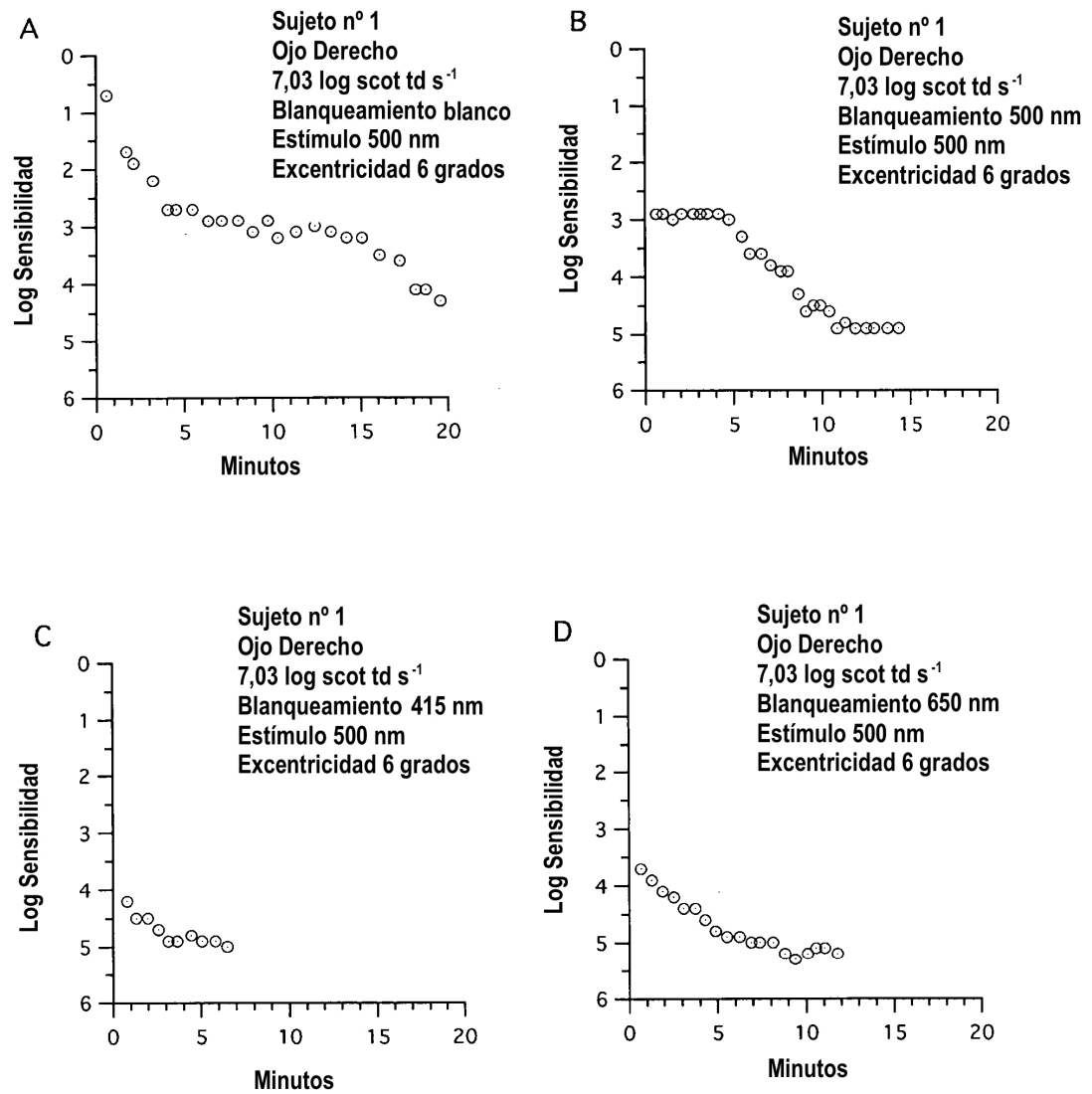


FIG. 5

Todos los sujetos

Sujeto	Sexo	Raza	Edad	Corrección	1º Ojo	1º Color	Flash blanco	Flash verde	Diferencia	Preferencia por el verde
1	m	blanca	27	lentillas	derecho	blanca	3	1	2	sí
2	f	blanca	22	lentillas	derecho	verde	8	5	3	sí
3	f	blanca	28	ninguna	derecho	blanca	6	3	3	sí
4	f	blanca	24	lentillas	derecho	verde	8	4	4	sí
5	f	blanca	24	lentillas	derecho	blanca	7	4	3	sí
6	m	blanca	24	gafas	derecho	verde	6	2	4	sí
7	m	blanca	34	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
8	f	blanca	42	gafas	derecho	verde	5	3	2	sí
9	m	blanca	42	gafas	derecho	blanca	2	4	-2	no
10	f	blanca	47	gafas	derecho	verde	3	1	2	sí
11	m	blanca	23	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
Compuesto			30,6				5,1	2,8	2,3	91%

Si el primer color era blanco

Sujeto	Sexo	Raza	Edad	Corrección	1º Ojo	1º Color	Flash blanco	Flash verde	Diferencia	Preferencia por el verde
1	m	blanca	27	lentillas	derecho	blanca	3	1	2	sí
3	f	blanca	28	ninguna	derecho	blanca	6	3	3	sí
5	f	blanca	24	lentillas	derecho	blanca	7	4	3	sí
7	m	blanca	34	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
9	m	blanca	42	gafas	derecho	blanca	2	4	-2	no
11	m	blanca	23	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
Compuesto			29,7				4,3	2,7	1,7	83%

Si el primer color era verde

Sujeto	Sexo	Raza	Edad	Corrección	1º Ojo	1º Color	Flash blanco	Flash verde	Diferencia	Preferencia por el verde
2	f	blanca	22	lentillas	derecho	verde	8	5	3	sí
4	f	blanca	24	lentillas	derecho	verde	8	4	4	sí
6	m	blanca	24	gafas	derecho	verde	6	2	4	sí
8	f	blanca	42	gafas	derecho	verde	5	3	2	sí
10	f	blanca	47	gafas	derecho	verde	3	1	2	sí
Compuesto			31,8				6,0	3,0	3,0	100%

Si era hombre

Sujeto	Sexo	Raza	Edad	Corrección	1º Ojo	1º Color	Flash blanco	Flash verde	Diferencia	Preferencia por el verde
1	m	blanca	27	lentillas	derecho	blanca	3	1	2	sí
6	m	blanca	24	gafas	derecho	verde	6	2	4	sí
7	m	blanca	34	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
9	m	blanca	42	gafas	derecho	blanca	2	4	-2	no
11	m	blanca	23	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
Compuesto			30,0				3,8	2,2	1,6	80%

Si era mujer

Sujeto	Sexo	Raza	Edad	Corrección	1º Ojo	1º Color	Flash blanco	Flash verde	Diferencia	Preferencia por el verde
2	f	blanca	22	lentillas	derecho	verde	8	5	3	sí
3	f	blanca	28	ninguna	derecho	blanca	6	3	3	sí
4	f	blanca	24	lentillas	derecho	verde	8	4	4	sí
5	f	blanca	24	lentillas	derecho	blanca	7	4	3	sí
8	f	blanca	42	gafas	derecho	verde	5	3	2	sí
10	f	blanca	47	gafas	derecho	verde	3	1	2	sí
Compuesto			31,2				6,2	3,3	2,8	100%

Si la edad estaba por debajo de 30

Sujeto	Sexo	Raza	Edad	Corrección	1º Ojo	1º Color	Flash blanco	Flash verde	Diferencia	Preferencia por el verde
1	m	blanca	27	lentillas	derecho	blanca	3	1	2	sí
2	f	blanca	22	lentillas	derecho	verde	8	5	3	sí
3	f	blanca	28	ninguna	derecho	blanca	6	3	3	sí
4	f	blanca	24	lentillas	derecho	verde	8	4	4	sí
5	f	blanca	24	lentillas	derecho	blanca	7	4	3	sí
6	m	blanca	24	gafas	derecho	verde	6	2	4	sí
11	m	blanca	23	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
Compuesto			24,6				6,0	3,0	3,0	100%

Si la edad estaba por encima de 30

Sujeto	Sexo	Raza	Edad	Corrección	1º Ojo	1º Color	Flash blanco	Flash verde	Diferencia	Preferencia por el verde
7	m	blanca	34	ninguna	derecho	blanca	4	2	2	sí
8	f	blanca	42	gafas	derecho	verde	5	3	2	sí
9	m	blanca	42	gafas	derecho	blanca	2	4	-2	no
10	f	blanca	47	gafas	derecho	verde	3	1	2	sí
Compuesto			41,3				3,5	2,5	1,0	75%

FIG. 6

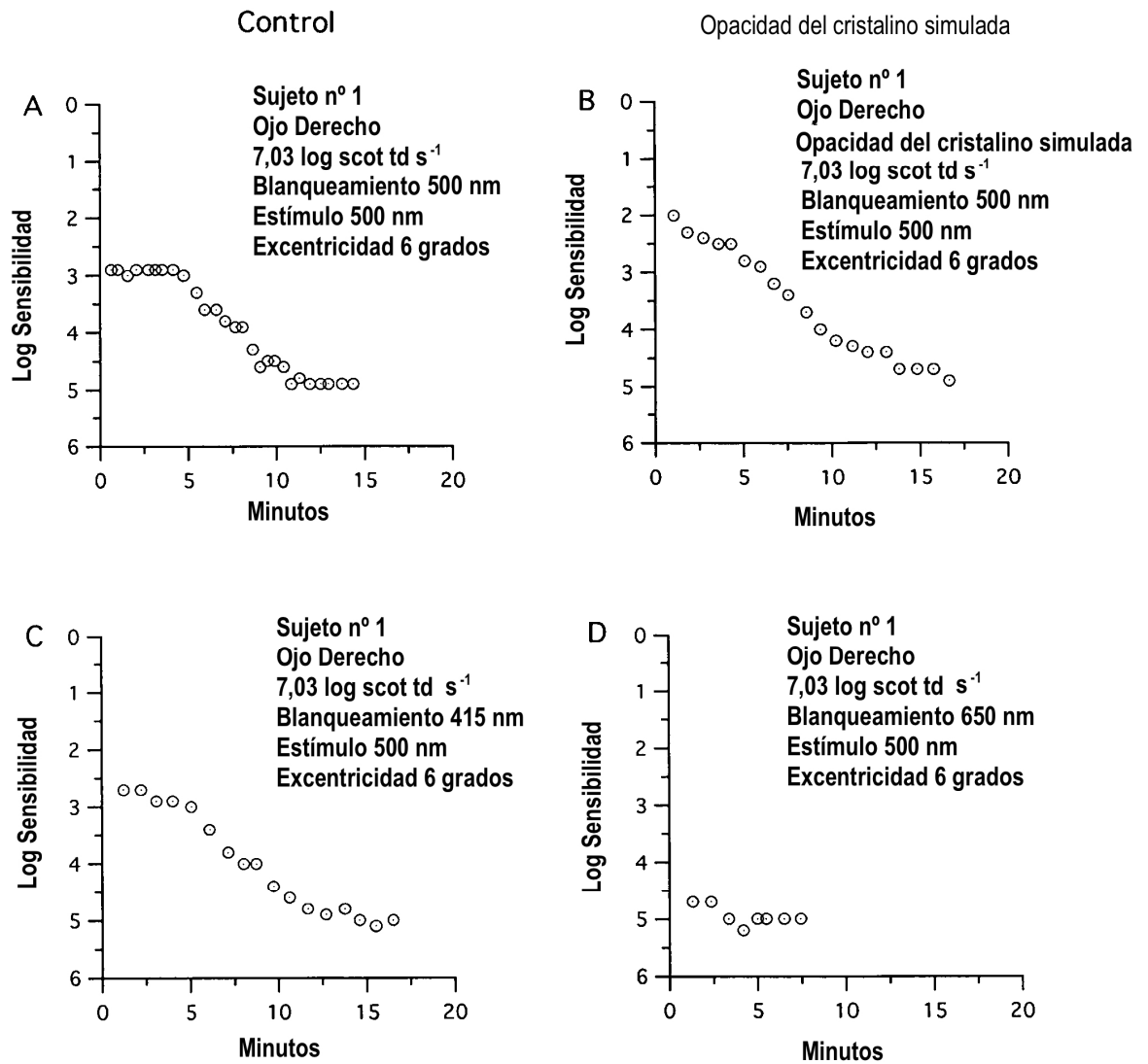


FIG. 7

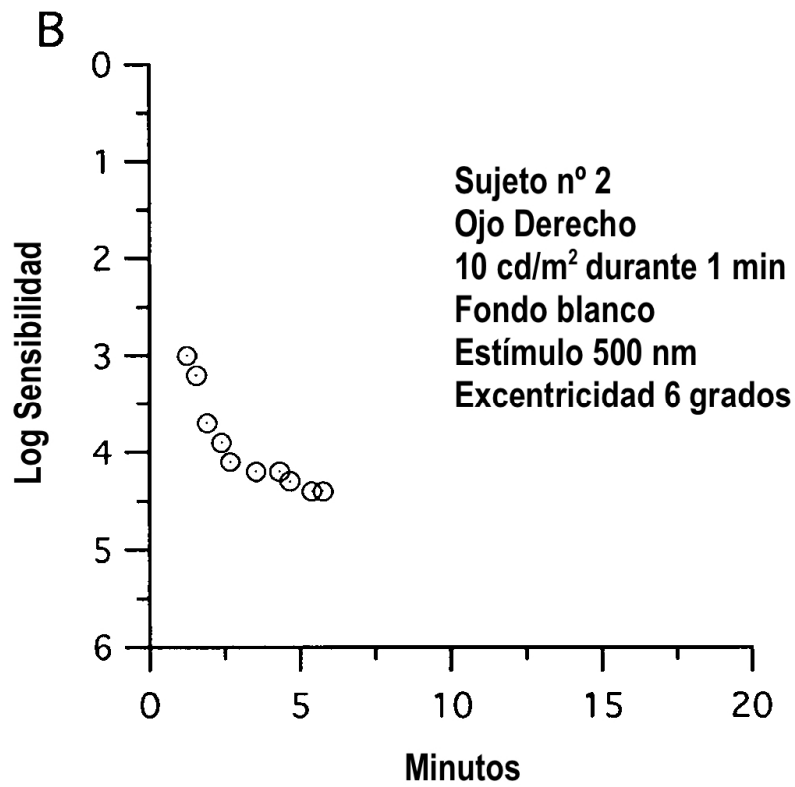
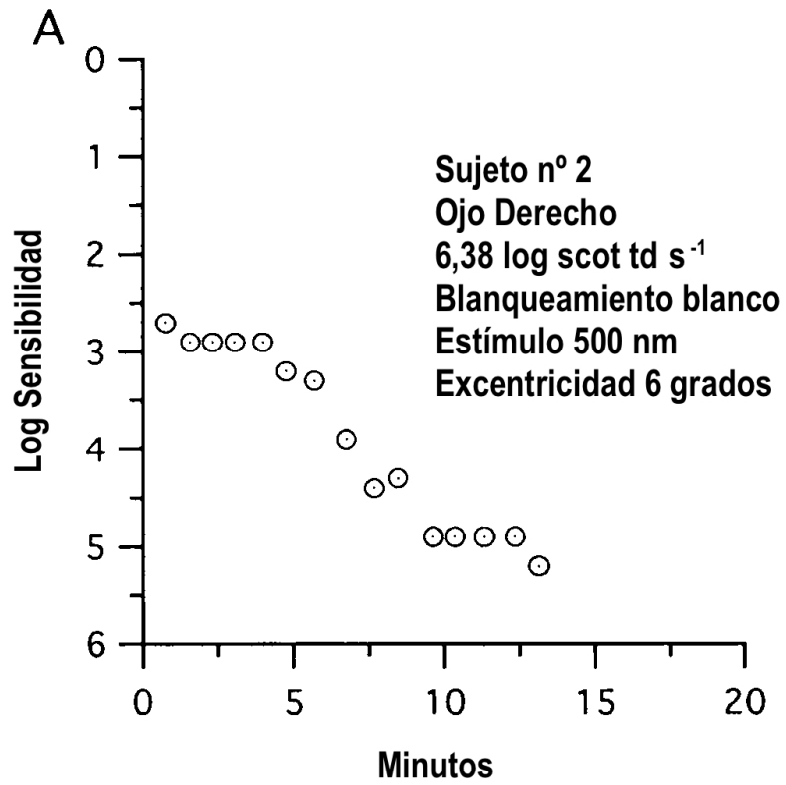


FIG. 8

