

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: biomedicína

Studijní obor: experimentální chirurgie



MUDr. Jan Kalvoda

Vitreoretinální rozhraní ve vztahu k chirurgické léčbě makulárních onemocnění

Vitreoretinal interface in relation to surgery on macular disorders

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc.

Praha 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 20. 3. 2012

Jan Kalvoda

Identifikační záznam:

Kalvoda Jan. *Vitreoretinální rozhraní ve vztahu k chirurgické léčbě makulárních onemocnění. [Vitreoretinal interface in relation to surgery on macular disorders]*. Praha, 2012, 52 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav patologie. Školitel Dušková Jaroslava.

Obsah

Abstrakt	5
Abstract	7
1. Úvod	9
2. Hypotéza a cíle práce	12
3. Výzkumný materiál, metody a soubory pacientů	13
3.1 Soubory nemocných s diabetickým makulárním edémem	13
3.2 Soubor nemocných s neúplnými makulárními defekty	18
3.3 Soubor nemocných s idiopatickou makulární dírou	20
4. Postup operace	20
4.1 Postup operace očí s diabetickým makulárním edémem	20
4.2 Postup operace očí s neúplnými makulárními defekty	21
4.3 Postup operace očí s idiopatickou makulární dírou	22
5. Příprava membrán pro elektronovou mikroskopii	22
6. Měření tloušťky vnitřní limitující membrány	22
7. Statistická analýza výsledků měření a klinických faktorů	24
7.1 Výsledky ultrastrukturální morfometrie vnitřní limitující membrány u očí s diabetickým makulárním edémem	24
7.2 Výsledky ultrastrukturální morfometrie vnitřní limitující membrány u očí s neúplnými makulárními defekty	29
7.3 Výsledky ultrastrukturální morfometrie vnitřní limitující membrány u očí s idiopatickou makulární dírou	31
7.4 Výsledky měření centrální makulární tloušťky podle OCT u očí s diabetickým makulárním edémem bez sloupnutí vnitřní limitující membrány	32
7.5 Výsledky měření bazálního a minimálního průměru podle OCT u očí s idiopatickou makulární dírou	34
8. Výsledky operace.....	38
8.1 Výsledky operace očí s diabetickým makulárním edémem	38
8.2 Výsledky operace očí s neúplnými makulárními defekty	40
8.3 Výsledky operace očí s idiopatickou makulární dírou	41
9. Diskuze	42
10. Závěry	47
Literatura	52
Seznam zkratk	59

Abstrakt

Úvod Vitreoretinální (VR) rozhraní oka je dynamicky se vyvíjející prostředí, které významně ovlivňuje a indikuje průběh makulárních onemocnění. Hlavním tématem této práce je výzkum VR rozhraní ve vztahu k chirurgické léčbě diabetického makulárního edému (ME), neúplných makulárních defektů (NMD) a idiopatické makulární díry (IMD).

Cíle práce Cílem výzkumu bylo získání nových poznatků o specifických vlastnostech a změnách VR rozhraní u očí s diabetickým ME, NMD a IMD, a to s hlavním zaměřením na vnitřní limitující membránu (ILM) sítnice a epimakulární membránu (EMM).

Metody U vybraných souborů pacientů byly provedeny histopatologické a morfometrické analýzy ILM sítnice a EMM odebraných během pars plana vitrektomie (PPV) u očí s diabetickým ME, NMD a IMD. Výsledky analýz byly statisticky vyhodnoceny a interpretovány ve vztahu ke klinickým faktorům a výsledkům PPV.

Výsledky Při léčbě diabetického ME s odstraněním ILM byla zjištěna zlepšená pooperační zraková ostrost (ZO) o nejméně 2 řádky na ETDRS optotypech u 51,8% operovaných očí a zůstala stejná u 33,9% očí. Srovnávací studie prokázala, že PPV s ponecháním ILM dlouhodobě zlepšuje ZO u 39,1% očí a stabilizuje u 28,3% očí. Ultrastrukturální histopatologické vyšetření všech chirurgicky odebraných vzorků u očí s diabetickým ME prokázalo ILM. Na sklivcové straně ILM byly vzácně zjištěny makrofágy a fibroblasty, na zvlněné sítnicové straně byly ojediněle zachyceny okrouhlé struktury odpovídající vnitřní částem Müllerových buněk. Statisticky bylo potvrzeno, že tloušťka ILM závisí nejen na věku, trvání diabetes mellitus (DM) a pohlaví pacientů, ale také na dlouhodobé kompenzaci DM. Biochemická analýza sklivce prokázala zvýšenou koncentraci kyseliny močové a gliukózy. OCT/SLO nálezy ukázaly, že tloušťka sítnice v makule je jedním z prediktorů ovlivňujících ZO. U očí bez sloupnutí ILM byla statisticky prokázána signifikantně negativní (klesající) závislost mezi centrální makulární tloušťkou a ZO.

Výsledky léčby NMD prokázaly zlepšení ZO u 38,9% očí a stabilizaci u 44,7% očí; u 2 očí se LMD neuzavřela a progredovala v MD v plné tloušťce. Biomikroskopie a/nebo OCT/SLO potvrdily u 16 očí (88,9%) zhojenou LMD či MPF a obnovenou foveolární konturu. Histopatologické vyšetření tkáně s ILM prokázalo na vitreálním povrchu ILM fibroblasty, kolagenní vazivo, extracelulární

matrix a makrofágy v jedné či ve více vrstvách. Morfometrie ILM potvrdila její zesílení na $3,98 \pm 0,86 \mu\text{m}$.

PPV s chirurgicky odstraněnou ILM je účinná metoda léčby IMD. ZO se zlepšila u 22 očí (66,7%) a zůstala stejná u 6 očí (18,2%). Morfometrickou analýzou bylo zjištěno signifikantní zesílení ILM u všech 33 očí, přičemž průměrná tloušťka ILM byla $3,27 \pm 0,86 \mu\text{m}$.

Závěry Interpretace a korelace klinických a experimentálních poznatků o VR rozhraní při chirurgické léčbě vybraných typů makulárních onemocnění potvrdily, že morfologické rysy a zvýšení tloušťky ILM sítnice jsou významnými indikátory poruchy anatomické stavby a funkční účinnosti VR rozhraní oka. Ekvivalentní zjištění byla dokumentována také u morfologie sítnice v makule. Komplexní výzkumy VR rozhraní přispívají jak k efektivitě a hodnocení úspěšnosti chirurgické léčby, tak k poznání patogeneze makulárních onemocnění.

Klíčová slova: vitreoretinální rozhraní, vnitřní limitující membrána, makulární onemocnění

Abstract

Introduction The vitreoretinal (VR) interface of the eye is a dynamically evolving environment which significantly influences and indicates the course of macular disorders. The main topic of the presented paper is research on the VR interface in relation to surgery on diabetic macular edema (ME), partial macular defects (PMD) and idiopathic macular holes (IMH).

Aims The aims of the research were to find out new knowledge about specific characteristics of and changes in the VR interface in eyes with diabetic ME, PMD and IMH, namely with main attention focused on the internal limiting membrane (ILM) of the retina and the epimacular membrane (EMM).

Methods Histopathologic and morphometric analyses were carried out on samples of the ILM of the retina and the EMM which were taken during pars plana vitrectomy (PPV) of eyes of sets of patients with diabetic ME, PMD and IMH. The analytic results were statistically evaluated and interpreted in relation to clinical factors and anatomical results of the PPV.

Results Treatment of diabetic ME with removal of the ILM resulted in improved visual acuity (VA), at minimum 2 lines on the ETDRS table, in 51.8% surgically treated eyes and remained the same in 33.9% of eyes. A comparison study confirmed that PPV with preserving of the ILM achieved a long-term improvement of VA in 39.1% of eyes and remained the same in 28.3% of eyes. Ultrastructural histopathologic examination of all surgically taken samples from eyes with diabetic ME confirmed presence of the ILM. Macrophages and fibroblasts were rarely found on the vitreous side of the ILM, and isolated circular structures corresponding to the internal parts of Müller cells were identified on the uneven retinal side. It was statistically confirmed that the thickness of the ILM depends not only on the age, duration of diabetes mellitus (DM) and gender of patients, but also on long-term compensation of DM. Biochemical analysis of vitreous confirmed higher concentrations of uric acid and glucose. OCT/SLO examinations proved that the thickness of the retina the macula is one of the prediction factors which can indicate declining VA. In eyes with non-removal of the ILM, a significantly negative (decreasing) dependence between central macular thickness and VA was statistically confirmed.

PMD treatment achieved an improvement of VA in 38.9% eyes and stabilization of 44.7% eyes; in 2 eyes, lamellar macular hole (LMH) was not closed

and developed all the way through to become a macular hole. Biomicroscopy and/or OCT/SLO confirmed 16 eyes (88.9%) with healed LMH or macular pseudofenestra and restored foveolar outline. Histopathologic examination of ILM tissue confirmed fibroblasts, collagenous tissue, extracellular matrix and macrophages in one or more layers of the vitreal surface of the ILM. Morphometry of the ILM confirmed an increasing of the thickness to $3.98 \pm 0.86\mu\text{m}$.

PPV with surgically removed ILM is an effective method of treatment of IMH. Final VA was improved in 22 eyes (66.7%) and unchanged in 6 eyes (18.2%). Morphometric analysis showed a significant increasing of the thickness of the ILM in all 33 eyes with a mean thickness of the ILM being $3.27 \pm 0.86 \mu\text{m}$.

Conclusions Interpretation and correlation of clinical and experimental knowledge about VR interface during surgical treatment of selected types of macular disorders confirmed that morphological features and increasing thickness of the ILM of the retina are significant indicators of the disorder of anatomical structure and functional effect of VR interface of the eye. Equivalent findings were also documented by the morphology of the retina in macula. Complex research of the VR interface contributes to the effectiveness of both surgical treatment and the evaluation of its success, and to better knowledge of the pathogenesis of macular disorders.

Keywords: vitreoretinal interface, internal limiting membrane, macular disorders

1. Úvod

Vitreoretinální rozhraní (VR) má důležitou úlohu u zdravého i nemocného oka. Interakce mezi zadní hyaloidní membránou a vnitřní limitující membránou (internal limiting membrane, ILM) sítnice je podstatná v patogenezi makulárních onemocnění, zvláště trakčních makulopatií resp. vitreomakulárního trakčního syndromu. Hlavním tématem této práce je proto výzkum ILM sítnice ve vztahu k chirurgické léčbě makulárních onemocnění.

Ve sklivci dochází v průběhu života ke zkapalnění, tzv. likvefakci, v jejímž důsledku vzniká před makulou uvnitř sklivcového gelu kapsa s tekutým obsahem. Kishi, Shimizu (1990) a Worst et al. (1991) popsali premakulární sklivcovou lakunu (bursa premacularis) u všech kadaverózních očí, u kterých bylo nalezeno alespoň částečné přiložení sklivce k sítnici. Zadní stěnu kapsy s kapalinou tvoří tenká vrstva sklivcového kortexu. Kishi et al. (1996) prokázali význam plochého perifoveolárního odchlípení zadní stěny kapsy nebo premakulárního kortexu v souvislosti se vznikem makulární díry. Navíc Kishi, Shimizu (1994) zjistili, že zadní stěna prekortikální sklivcové kapsy je také součástí idiopatické premakulární fibrózy. Zkapalněný sklivcec má postupně sklon k úplnému kolapsu a k odloučení zadní plochy sklivce (posterior vitreous detachment, PVD) od sítnice tzv. synereréze. Fyziologicky se PVD vyskytuje u většiny jedinců. Je prokázáno, že úplné PVD má na jedné straně ochranný vliv před vznikem pokročilých stádií např. u diabetické retinopatie či věkem podmíněné makulární degenerace. Na druhé straně se může zkapalnění sklivce vyskytovat u menšího počtu případů bez dostatečného odloučení zadní hyaloidní membrány od sítnice a dochází k tzv. anomálnímu PVD (Sebag, 2009). Také Johnson (2010) uvádí, že tyto vystupňované věkem podmíněné sklivcové změny mohou vyvolat rozmanité patologické nálezy na VR rozhraní, a to jak v časném, tak pozdním stádiu PVD. Také studie kadaverózních očí pomocí elektronové mikroskopie ukázaly, že i u očí se spontánní PVD zůstávají zbytky sklivce na povrchu makuly (Kishi et al., 1986). Později byla premakulární kapsa a/nebo PVD vizualizovány in vivo pomocí triamcinolone acetonidu během PPV (Peyman et al., 2000, Sakamoto et al., 2002, Sonoda et al., 2004, Doi et al., 2005, Kalvoda et al., 2010).

Trakce sklivcového kortexu a/nebo zadní plochy prekortikální sklivcové kapsy, přiložené k ILM sítnice, může být u diabetického makulárního edému (ME) a vitreomakulárního (VM) trakčního syndromu velmi rozdílná. Rozsahem kolísá od

mírné trakce, kterou zjistíme pouze optickou koherenční tomografií (OCT), až k trakci podmíněné ztluštělou, napjatou a lesknoucí se premakulární zadní hyaloidní membránou. Také po pars plana vitrektomii (PPV) může sklivcová trakce přetrvávat, pokud je v průběhu operace sklivcová trakce uvolněna jen částečně, a to odstraněním pouhé přední plochy premakulární sklivcové kapsy a ponecháním její zadní plochy in situ. PPV, kombinovaná se sloupnutím ILM a s odstraněním zbylého sklivce na jejím povrchu, je důležitá součást operace u celé řady vitreoretinálních chorob, jakými jsou např. idiopatická makulární díra (IMD), epiretinální membrána (ERM), VM trakční syndrom, diabetický ME či makulární edémy jiné etiologie (Gandorfer et al., 2000, Abdelkader, Lois, 2008, Sonmez et al., 2008).

Sloupnutí transparentní a tenké ILM je technicky náročné, avšak po jejím obarvení vitálními barvivy je výkon snazší a pro sítnici méně traumatizující. Ke zvýraznění ILM se používají: Indocyanine green (ICG), trypan blue (TB), infracyanine green, triamcinolone acetonide a v poslední době také patent blue, brilliant blue, bromophenol blue, evans blue a light green (Kadonosono et al., 2000, Nomoto et al. 2008). Trypanová modř má v oftalmologii široké uplatnění, a to jak k barvení tkání předního segmentu oka, endotelu rohovky (Norn, 1980) a pouzdra čočky (Melles et al., 1999), tak k vizualizaci ERM (Azad et al., 2005) a ILM (Haritoglou et al., 2004a, b). Klinické studie prokázaly bezpečnost trypanové modři při použití ve vitreomakulární (VM) chirurgii. Studie hodnotily nejen funkční výsledky, zorné pole a histopatologické nálezy odebraných membrán (Schmid-Kubista et al., 2010), ale také prospektivně „in vivo“ elektroretinografické nálezy (Abdelkader et al., 2011).

ILM tvoří strukturální bariéru mezi sklivcem a sítnicí a s věkem se její tloušťka zvětšuje. Tloušťka ILM v oblasti zadního pólu dosahuje 0,5 – 2,0 μm (Joussen, 2008). Tloušťka ILM také prokazatelně narůstá u diabetiků a její zesílení může přispívat k patogenezi a progresi diabetického ME (Matsunaga et al., 2005). Vitrektomie s odstraněním ILM a uvolněním trakce může být účinnou metodou léčby, směřující k regresi ME u nemocných s diabetes mellitus (DM). Sklivcová makulární chirurgie, která zahrnuje odstranění ILM, může nejen uvolnit trakční síly, ale navíc snížit i riziko vzniku pooperační ERM a recidivy ME (Gandorfer et al., 2000).

Účinnost dosud prováděných chirurgických metod v léčbě diabetického ME je hodnocena především podle dosažené zrakové ostrosti (ZO) a v současnosti také

podle centrální makulární tloušťky (CMT), zjištěné pomocí OCT. Otani et al. (2010) však uvádějí, že CMT je však pouze jedním z faktorů, které ovlivňují konečnou ZO. Zavedení OCT jako rutinní vyšetřovací metody u makulárních onemocnění bylo významným pokrokem v diagnostice a diferenciální diagnostice těchto onemocnění. Zobrazení pomocí OCT umožňuje efektivně vyhodnotit VM rozhraní a trakční síly vedoucí ke strukturálním změnám v sítnici a tedy lépe porozumět etiologii a patogenezi chorob VM rozhraní, jakými jsou IMD a neúplné makulární defekty (NMD).

Mezi NMD, u nichž se předpokládala rozdílná patogeneze, řadíme lamelární makulární díru (LMD) a makulární pseudofenestru (MPF). Společným biomikroskopickým nálezem těchto NMD je okrouhlý a načervenalý vzhled centra makuly. Jejich odlišení od úplné makulární díry pouhým biomikroskopickým vyšetřením je obtížné (Haouchine et al., 2004, Witkin et al., 2006). Allen jr. a Gass (1976) popsali, že MPF je způsobena centripetální kontrakcí ERM, která obkružuje foveolární oblast, ale nepřekrývá ji. MPF je definována jako neúplná makulární léze, která má vzhled makulární díry, avšak není zde úplná ztráta foveolární tkáně. MPF je typicky charakterizována strmými okraji, jejich vertikalizací a zúžením foveolární deprese (Witkin et al., 2006). LMD obvykle vzniká, je-li předčasně ukončen proces tvorby makulární díry (Takahashi, Kishi, 2000) nebo v důsledku prasknutí foveolární cisty u cystoidního ME (Unoki et al., 2009). LMD je nyní podle OCT nálezu definována jako neúplný defekt makuly s nepravidelnou foveolární konturou, rupturou vnitřních sítnicových vrstev fovey, intraretinální disociací mezi vnitřními a zevními sítnicovými vrstvami a intaktní vrstvou fotoreceptorů (Haouchine et al., 2004). U většiny očí je prokázána současně přítomná ERM (Witkin et al., 2006, Chen, Lee, 2008, Michalewski et al., 2011). Někteří autoři se domnívají, že obě tyto klinické jednotky, MPF a LMD, mohou být rozdílné projevy téhož onemocnění (Chen, Lee, 2008). Michalewski et al. (2011) uvádějí, že progresivní kontrakce ERM může být příčinou jak MPF, tak LMD, které jsou pokročilým stádiem téhož onemocnění, tedy NMD.

Chirurgická léčba IMD je jedním z nejdůležitějších pokroků ve VR chirurgii (Bainbridge et al., 2008). Odstraněním ILM sítnice stoupá podíl anatomických uzávěrů IMD, a to nejen v důsledku uvolnění VM trakce k okrajům IMD, ale pravděpodobně též stimulací gliálního procesu hojení (Šach et al., 2000). Odstranění ILM sítnice je tak vhodná doplňující léčba v chirurgii 2.– 4. stádia IMD.

2. Hypotéza a cíle práce

Pokroky VR chirurgie a laboratorních metod umožňují testovat klinické zkušenosti a předpoklady, že VR rozhraní má zásadní význam pro vznik a progresi makulárních onemocnění. V předložené disertační práci jsem se zaměřil na studium VR rozhraní u diabetického ME, NMD a IMD, na morfometrickou a histopatologickou analýzu ILM sítnice a epimakulární membrány (EMM) odebraných během PPV u stanovených onemocnění. Dílčí cíle studie jsem stanovil podle specifického charakteru sledovaných onemocnění.

A. Cíle studie s diabetickým makulárním edémem

1. Vyhodnocení účinnosti PPV s odstraněním a/nebo bez odstranění ILM sítnice u očí s difúzním a/nebo cystoidním diabetickým ME bez trakce, nereagujícím na laserovou koagulaci makuly (skupina pacientů 1, prospektivní nerandomizovaná studie, skupina pacientů 2, retrospektivní studie)
2. Provedení histopatologické a morfometrické analýzy ILM. Tloušťka ILM byla porovnána s hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA_{1C}) a s dalšími klinickými faktory.
3. Sledování závislosti konečné ZO na pooperační CMT ve vertikálním a horizontálním řezu podle OCT (skupina pacientů 2).

B. Cíle studie s lamelární makulární dírou a makulární pseudofenestrou

1. Popsat charakteristiky souboru očí LMD a MPF.
2. Vyhodnocení funkčních a anatomických výsledků PPV u symptomatické LMD a MPF.
3. Provedení histopatologické a morfometrické analýzy chirurgicky odstraněné EMM a ILM sítnice.

B. Cíle studie s idiopatickou makulární dírou

1. Vyhodnocení účinnosti PPV u očí s IMD 2., 3. a 4. stádia.
2. Provedení histopatologické a morfometrické analýzy ILM
3. Sledování závislosti výsledků PPV a tloušťky ILM na minimálním a bazálním rozměru IMD zjištěném podle OCT

Zjištěné dílčí výsledky studií byly systematicky analyzovány podle typu onemocnění a poté porovnány a **souborně interpretovány s ohledem na anatomické aspekty a klinické výsledky** chirurgické léčby makulárních onemocnění.

3. Výzkumný materiál, metody a soubory pacientů

Provedený výzkum VR rozhraní ve vztahu k chirurgické léčbě byl založen na kombinaci klinické a experimentální práce. Vybrané téma vyžadovalo systematickou metodologickou přípravu postupu prací s využitím analytických přístupů i průběžné komplexní interpretace dílčích poznatků. Návaznost a průnik jednotlivých etap týmové a individuální práce se také promítá do struktury předložené disertace. Na základě vyhodnocení odborné literatury a dalších klinických zkušeností byly specifikovány pro výzkum vhodné typy makulárních onemocnění a byl proveden výběr souborů pacientů. Charakteristiky postupu a hodnocení operací jsou spojeny s popisem získání a přípravy tkáně s ILM pro elektronovou mikroskopii a následnou morfometrii ILM. Statistická analýza výsledků těchto měření a klinických faktorů pak byla porovnávána s anatomickými výsledky PPV u očí s diabetickým ME, NMD a IMD. Takto projektovaný komplexní přístup pokračoval diskuzním srovnáním dosažených analytických a klinických výsledků s dosud publikovanými poznatky o VR rozhraní, a to s ohledem na léčbu makulárních onemocnění. Provedené interpretace pak umožnily specifikovat jak soubor analytických poznatků, tak celkové výsledky výzkumné práce.

3.1 Soubory nemocných s diabetickým makulárním edémem

Obě skupiny pacientů zahrnovaly oči s difúzním a/nebo cystoidním diabetickým ME, který nereagoval na mřížkovou argonovou koagulaci a přetrvával nejméně 3 – 6 měsíců po jejím provedení (obr. 1A a 1B). Pacienti podstoupili vitrektomii s odstraněním ILM (skupina 1) v období od ledna 2006 do června 2007. Pacienti ve skupině 2 byli operováni od ledna 2009 do ledna 2010. Předoperační údaje (skupina 1) zahrnovaly počet pacientů a operovaných očí, věk, pohlaví, typ a trvání DM, hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1C}), přítomnost systémové hypertenze, nejlépe korigovanou ZO, nitrooční tlak (NOT), biomikroskopii předního segmentu, kontaktní a/nebo bezkontaktní biomikroskopii sklivce, VM rozhraní, sítnice a (pokud byly provedeny) také OCT a fluorescenční angiografii. HbA_{1C} byl stanoven standardní klinicko-chemickou metodou podle doporučení Mezinárodní federace klinické chemie (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC). Pooperační data zahrnovala ZO na konci sledovaného období.

Ze studie byly vyloučeny oči, u nichž jsme zjistili a) odloučenou zadní hyaloidní membránou diagnostikovanou přítomností Weissova prstence, b) napjatou,

ztluštělou a lesknoucí se premakulární zadní hyaloideu, c) EMM, d) aktivní sítnicovou fibrovaskulární proliferaci, e) sklivcové krvácení a f) předchozí VR chirurgii. Uvolnění VM trakčních sil v důsledku napjaté a ztluštělé zadní hyaloidey bez dodatečného odstranění ILM je velmi účinná metoda vedoucí k ústupu ME (Tachi, Ogino, 1996, Matsunaga, 2005). Z tohoto důvodu jsme oči s tímto klinickým obrazem nezařadili do této prospektivní studie účinnosti PPV s odstraněním ILM. Základní charakteristiky pacientů zařazených do studie jsou uvedeny v tabulkách 1. a 2. Informovaný souhlas jsme obdrželi od všech nemocných před zařazením do studie, která byla schválena Etickou komisí 1. LF UK v Praze.

U kontrolní skupiny 2 sledovaného souboru pacientů jsme zjišťovali věk, pohlaví, typ a trvání DM, stupeň závažnosti současné diabetické retinopatie (DR), nejlépe korigovanou ZO u sledovaných očí, nitrooční tlak, biomikroskopii předního segmentu, kontaktní a/nebo bezkontaktní biomikroskopii sklivce a VM rozhraní, OCT vyšetření (spektrální OCT/SLO, OTI, USA) a pokud byla dostupná také fluorescenční angiografii. Pacienti byli zařazeni do studie nezávisle na metabolické kontrole, krevním tlaku a ZO. Vylučovací kritéria pro zařazení do studie byla shodná jako ve skupině 1. Pooperační data zahrnovala ZO na konci sledovaného období, nejvyšší CMT zjištěnou pomocí OCT v oblasti fovey (1,8 mm) v horizontálním a vertikálním řezu. Základní charakteristiky pacientů zařazených do studie jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 1 Demografická a klinická data souboru s diabetickým ME a se sloupnutím ILM (skupina 1)

Pacienti / oči (počet)	52 / 56	
Průměrný věk / rozsah (roky)	63±10.7 / 27–87	
Muži / ženy (počet)	28 / 24	
Průměrný věk mužů / žen (roky)	58.6±8.9 / 68.1±10.4	p<0,001*
Průměrný věk pacientů DM 1 / DM 2 (roky)	54,1±17.6 / 64.3±8.7	p<0.001*
Typ DM (DM 1 / DM 2) (počet)	7 / 45	
Průměrné trvání DM 1 / DM 2 (roky)	23±9.1 / 14.9±7.4	p=0.009*
Léčba – insulin DM 1 / DM 2 (počet)	6/11	p=0.005*
– PAD DM 1 / DM 2 (počet)	0/15	
– insulin + PAD DM 1 / DM 2 (počet)	1/19	
Průměrná hodnota HbA _{1C} DM // DM 1 / DM 2 (%)	7.2±1.9 // 8.5±2.8 / 6.9±1.6	p=0.582**
Hypertenze (DM 1 / DM 2) (počet)	4 / 44	

Data jsou vyjádřena jako průměr a jeho standardní odchylka

* signifikantní korelace ** nesignifikantní korelace (DM 1 versus DM 2)

HbA_{1C} byl stanovený standardní klinicko-chemickou metodou doporučenou Mezinárodní federací klinické chemie a byl měřený vysoce výkonnou kapalnou chromatografií.

Tabulka 2 Průměrná tloušťka ILM a vliv vybraných faktorů a jejich kombinací na její tloušťku (skupina 1)

Faktory	tloušťka ILM (μm)	η^2	Kendallovo τ	p
Všech 56 očí	3.61 \pm 1.22 (1.68–6.69)			
Věk 52 pacientů				p=0.576
Muži / ženy	3.81 \pm 1.07 / 3.39 \pm 1.36			p=0.058
Typ DM (DM 1/DM 2)	3.04 \pm 1.30 / 3.70 \pm 1.20			p=0.177
Trvání DM			-0.053	p=0.571
Léčba DM – insulin	3.65 \pm 0.99	0.001		p=0.982
– PAD	3.57 \pm 1.36			
– insulin + PAD	3.62 \pm 1.22			
Hypertenze ne / ano	3.58 \pm 1.45 / 3.62 \pm 1.19			p=0.708
HbA _{1c}			0.227	p=0.040*
Pohlaví a věk ^{a)}		0.089		p=0.029*
Pohlaví a trvání DM ^{b)}		0.091		p=0.026*

Data jsou vyjádřena jako průměr a jeho standardní odchylka

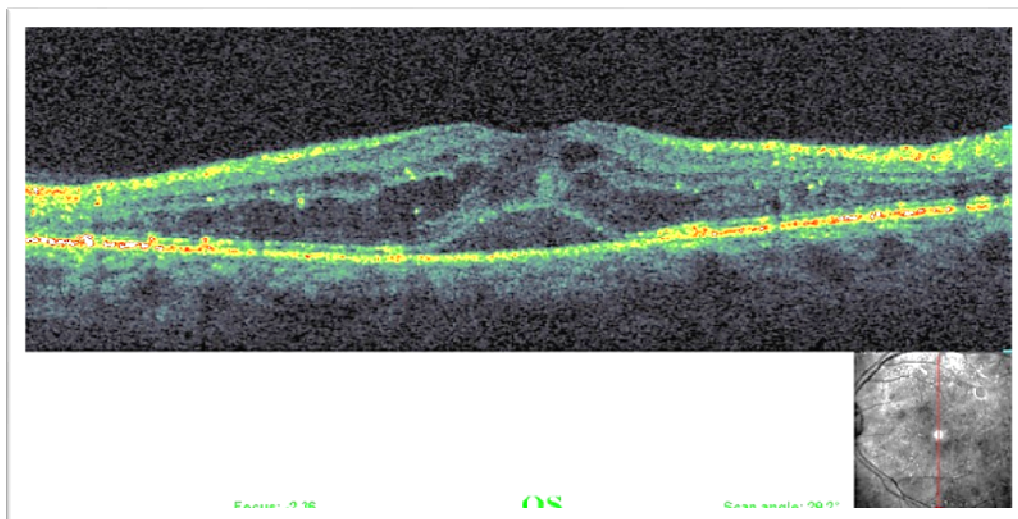
^{a)} Rozdílný vliv věku na tloušťku ILM u mužů a žen – viz obrázek 9

^{b)} Rozdílný vliv trvání DM u mužů a žen na tloušťku ILM – viz obrázek 10

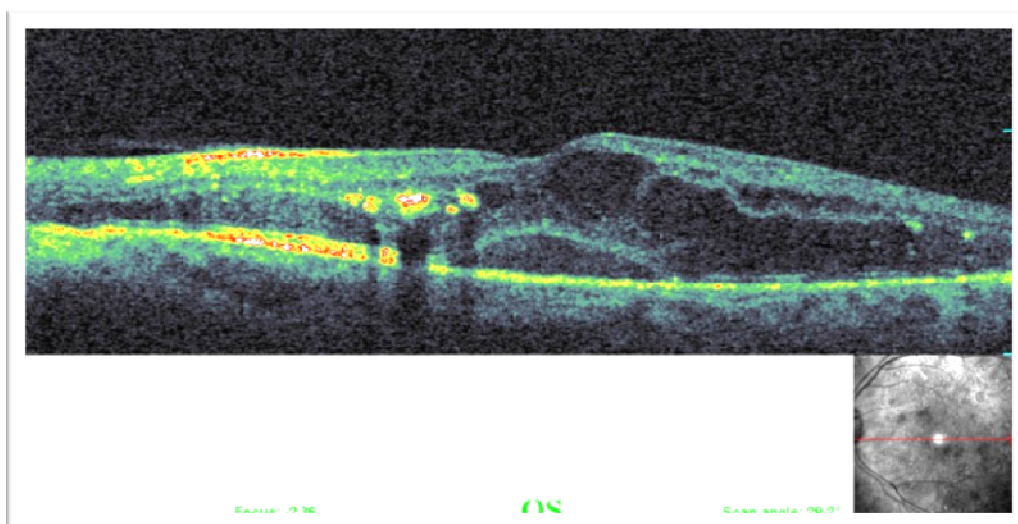
* signifikantní korelace

Tabulka 3 Demografická a klinická data souboru s diabetickým ME bez sloupenutí ILM (skupina 2)

Pacienti / oči (počet)	39 / 46
Průměrný věk / rozsah (roky)	63,4 \pm 8.7 / 30–81
Muži / ženy (počet)	20 / 19
Typ DM (DM 1 / DM 2) (počet)	3 / 36
Typ DR (NPDR/ PDR)	29 / 17



Obr. 1A. OCT/SLO obraz cystoidního a difúzního diabetického ME se serózní ablací smylového epitelu na lineárním transfoveolárním vertikálním skenu, zadní plocha sklivce není odloučena



Obr. 1B. OCT/SLO obraz cystoidního a difúzního diabetického ME se serózní ablací smylového epitelu na horizontálním transfoveolárním vertikálním skenu

Do studie skupiny 1 bylo zahrnuto 56 očí 52 diabetiků (28 mužů a 24 žen), přičemž průměrná doba sledování pacientů po operaci byla 8,7 měsíců s rozsahem 3 – 19 měsíců. Průměrný věk nemocných byl $63 \pm 10,7$ let (rozsah 31 – 70 let, medián 62,5). Zjistili jsme statisticky významné rozdíly mezi průměrným věkem mužů a žen, průměrným věkem pacientů s DM 1. a 2. typu a mezi průměrným trváním obou typů DM (tabulka 1). Dále jsme vyhodnotili hodnotu HbA_{1C}, která byla měřena v období

maximálně 2 týdny před operací. Průměrná hodnota HbA_{1c} u DM 2. typu (tabulka 1) byla $6,9 \pm 1,6\%$ (rozsah 5,0 – 10,0, medián 6,85) a při porovnání s DM 1. typu ($8,5 \pm 2,8\%$, rozsah 4,9 – 13,9, medián 7,5) byla nižší. Trvání DM jsme stanovili jako dobu od začátku terapie DM do doby operace.

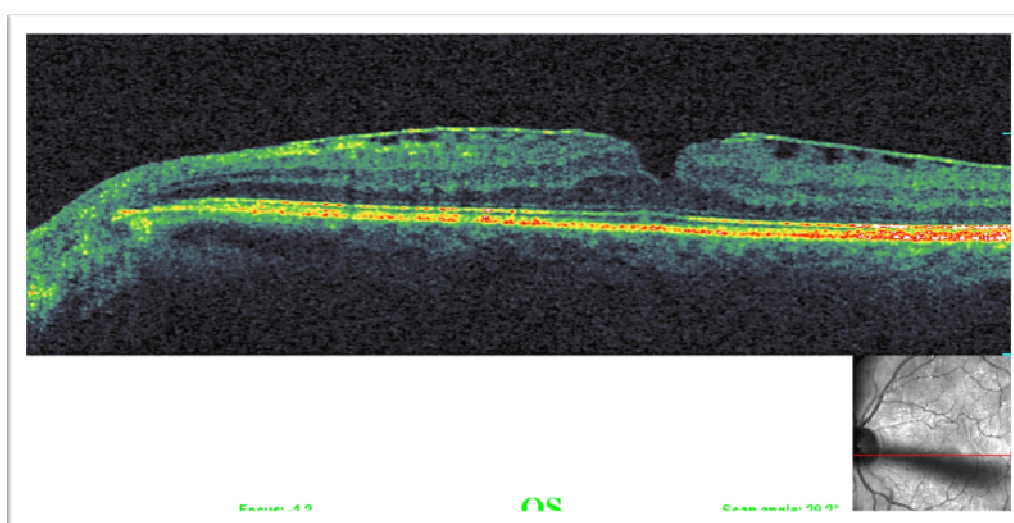
Retrospektivní studie (skupina 2) zahrnovala 46 očí 39 diabetiků (20 žen a 19 mužů) s průměrným věkem $63,4 \pm 8,7$ let (rozsah 30 – 82 let). Průměrná doba jejich sledování byla 13,3 měsíců s rozsahem 3 – 23 měsíců. V souboru převažovali diabetici 2. typu DM (92,3%), přičemž průměrná doba trvání DM byla $16,4 \pm 7,1$ let. Pacienti byli zařazeni do studie nezávisle na metabolické kontrole, krevním tlaku a ZO. V tomto souboru se diabetický ME kombinoval s nekomplikovanou proliferativní DR u 17 očí (37%) a u 29 očí (63%) jsme diagnostikovali neproliferativní DR (tabulka 3). Zjistit trvání diabetického ME před makulární laserovou koagulací bylo velmi obtížné. Z tohoto důvodu jsme do studií zařadili pouze oči, u kterých ME přetrvával po předchozí mřížkové koagulaci makuly nejméně 3 – 6 měsíců před PPV.

3.2 Soubor pacientů s neúplnými makulárními defekty

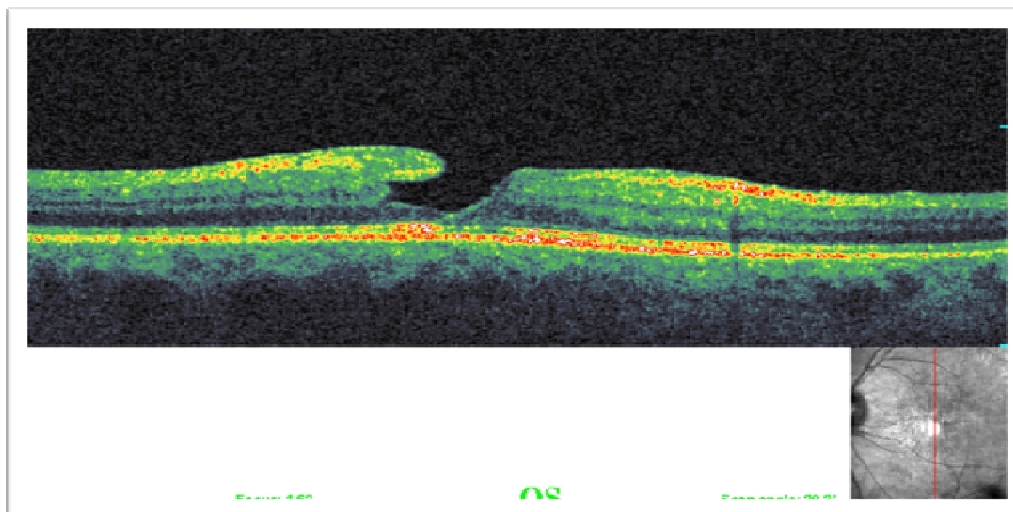
Retrospektivní intervenční studie zahrnovala 18 očí 18 nemocných (7 mužů a 11 žen) s průměrným věkem $70,3 \pm 7,9$ let, kteří byli operováni v období od ledna 2009 do ledna 2010. U všech očí jsme rutinně vyšetřili ZO podle tabulek ETDRS, NOT, Amslerovu mřížku a přední segment. Kontaktní a/nebo bezkontaktní biomikroskopií v arteficiální mydriáze byl hodnocen stav sklivce, VR rozhraní a sítnice a pomocí OCT/SLO byla stanovena diagnóza NMD. LMD byla prokázána u 6 očí (33,3%) a MPF u 12 očí (66,7%). EMM byla podle OCT charakterizována jako hyperreflexivní linie či pruh na povrchu neurosensorické sítnice. Difúzní typ EMM, těsně přiložené k sítnici, převládal v našem souboru před fokálním typem, u něhož byly patrna místa separace mezi membránou a sítnicí (Mori et al., 2004).

Při hodnocení MPF a LMD jsme použili definici podle Witkina et al. (2006) a Haouchineho et al. (2004). MPF byla na OCT/SLO obrazech našeho souboru charakterizována strmými vertikálními okraji, zúžením foveolární deprese a intaktní zevní sítnicovou vrstvou fotoreceptorů (obr. 2). U všech očí s MPF (100%) byla přítomna ERM. LMD měla nepravidelnou foveolární konturu, byla přítomna ruptura vnitřních sítnicových vrstev fovey, intraretinální rozštěp mezi vnitřními a zevními sítnicovými vrstvami a intaktní vrstva fotoreceptorů. Dlouhotrvající LMD je

charakterizovaná pravidelnějšími hladkými okraji (obr. 3). EMM byla zjištěna u 4 z 6 očí s LMD (66,7%). U všech očí jsme diagnostikovali idiopatickou EMM. U žádného oka nebyla přítomna jiné oční patologie, jako je centrální či větвовá žilní okluze, DR, uveitida či odchlípení sítnice. Do souboru nebyly zahrnuty oči s EMM bez LMD či MPF. Z celkového počtu 119 očí, operovaných na našem pracovišti v období leden – prosinec 2009 pro VMT syndrom, primární či sekundární EMM, IMD, LMD a MPF, tvořily oči s NMD 15,1%. Průměrná doba sledování byla $10,5 \pm 8,1$ měsíců, a to v rozsahu 2 – 32 měsíců.



Obr. 2. OCT/SLO obraz MPF s fokálním typem EMM. Je patrný defekt vnitřních vrstev sítnice ve fovee a zachování normální struktury zevních vrstev sítnice. Od okrajů MPF odstupuje EMM a po obou stranách defektu je zřetelné nařazení povrchu sítnice v místech adheze EMM



Obr. 3. OCT/SLO obraz dlouhotrvající LMD s hladkými okraji defektu, vrstva fotoreceptorů není porušena

3.3 Soubor nemocných s idiopatickou makulární dírou

Retrospektivní studie zahrnovala 33 očí u 33 nemocných s IMD 2., 3. a 4. stádia (Gass, 1988, 1995, Altaweel, Ip, 2003, Takahashi et al., 2011). Nemocní byli operováni od ledna 2006 do září 2008, jejich průměrný věk byl $69,7 \pm 9,7$ let. U všech očí jsme provedli běžná vstupní vyšetření předního a zadního segmentu oka včetně ZO, NOT, Watzke-Allenova testu a vyšetření pomocí OCT/SLO. IMD 2. stádia byla charakterizována excentrickým úplným makulárním defektem o průměru $< 400 \mu\text{m}$ a částečným PVD s adhezí zadní hyaloidní membrány k operkulu. U IMD 3. stádia se jednalo o úplný defekt o průměru $> 400 \mu\text{m}$, s perifoveolárním a prefoveolárním odloučením sklivce s operkulem a s vitreopapilární adhezí. U 4. stádia IMD byla přítomna kritéria 3. stádia s úplnou PVD a Weissovým prstencem ve sklivci. Minimální průměr IMD, zjištěný podle OCT/SLO v našem souboru, kolísal od 160 do 880 μm , s průměrným rozměrem 432,7 μm , bazální průměr se pohyboval od 360 do 1500 μm , průměrný 924,3 μm . U všech očí s IMD byl Watzke-Allenův test pozitivní.

4. Postup operace

4.1 Postup operace očí s diabetickým makulárním edémem

Všichni pacienti obou skupin byli operováni v lokální anestézii a/nebo analgosedaci. U všech očí skupiny 1 byla provedena standardní tří-portová triamcinolonem asistovaná 20-gauge PPV se separací, elevací a odstraněním zadního sklivcového

kortexu. V úvodu PPV byly odebrány vzorky neřaděného sklivce k biochemické analýze. Ve skupině 2 podstoupilo 20-gauge PPV 19 očí (41,3%) a 27 očí (58,7%) 23-gauge PPV. Suspenze Triamcinolone acetonidu (40 mg) byla u všech operovaných očí aplikována do sklivce k vizualizaci sklivcového gelu. Zadní plocha sklivce s granulemi triamcinolonu byla odchlípena velmi opatrně. Chirurgická separace byla zahájena sáním vitrektomovou sondou (Acurus, Alcon, USA), přičemž její odloučení od papily zřakového nervu jsme potvrdili elevací Weissova gliálního prstence (Peyman et al., 2000, Sakamoto et al., 2002). Pro vizualizaci reziduálního zadního sklivcového kortexu, přiloženého na ILM, jsme použili techniku, kterou popsali Sonoda et al. (2004) a Doi et al. (2005). Přibližně 0,5 ml suspenze Triamcinolon acetonidu jsme injikovali do sklivcové dutiny. Granule triamcinolonu se zachytily na struktuře reziduálního sklivcového kortexu, což bylo možné pozorovat jako difúzní membránu nebo jako malé ostrůvky. Reziduální sklivcový kortex byl poté odsát Charlesovým odsavačem se silikonovými štětičkami.

Odstranění ILM (skupina 1) bylo asistované 0,15% trypanovou modří (MembraneBlue, D.O.R.C. International, Rotterdam, the Netherlands). Roztok trypanové modře jsme aplikovali na sítnici při současném uzavření infuze. Po 60 sekundách byla infuze znovu puštěna a barvivo bylo vypláchnuto. Sloupnutí ILM jsme provedli po jejím natržení speciální pinzetou přibližně 1,5 mm temporálně od fovey a rozšířili jej téměř k cévním arkádám. Odstranění ILM bylo potvrzeno matně stříbrným reflexem sítnice s malými povrchními hemorhagiemi (Kumagai et al., 2004). U dvou očí skupiny 2 jsme zvolili kombinovaný výkon – vitrektomii a fakoemulzifikaci s implantací nitrooční čočky. Opakovanou PPV jsme neprovedli u žádného nemocného ve skupině 1, ve skupině 2 jsme opakovaně operovali 2 oči pro hemoftalmus za 5 resp. 12 měsíců po primární PPV.

4.2 Postup operace očí s neúplnými makulárními defekty

Pacienti podstoupili v lokální anestézii a/nebo analgosedaci standardní tří-portovou triamcinolonem asistovanou 23-gauge PPV se separací, elevací a odstraněním zadního sklivcového kortexu. Operovali jsme pouze oči se symptomatickou LMD a MPF. Před PPV bylo 15 očí (83%) fakických. U 3 očí (17%) byla PPV v úvodu operace kombinována s fakoemulzifikací a implantací nitrooční čočky. K vizualizaci ERM a ILM jsme použili 0,15% trypanovou modř (MembraneBlue, D.O.R.C. International, Rotterdam, the Netherlands) a postupovali jsme shodně jako u očí

s diabetickým ME a současným odstraněním ILM (Kalvoda et al., 2010). Ke sloupnutí EMM a ILM jsme použili speciální mikropinzetu, přičemž místo počátečního úchopu jsme zvolili při okraji EMM a také v souladu s předoperačním OCT nálezem. U všech očí byla ILM sítnice odstraněna, u očí s EMM často neúmyslně spolu s ní. Bezprostředně po sloupnutí byly EMM a ILM fixovány ve 2,5% glutaraldehydu a odeslány k dalšímu zpracování pro elektronovou mikroskopii. Následně jsme zvolili při zpracování odebraných tkání postup podle Kalvody et al. (2009). PPV se sloupnutím EMM a ILM jsme kombinovali u 16 očí (88,9%) s vnitřní tamponádou sítnice vzduchem nebo plynem.

4.3 Postup operace očí s idiopatickou makulární dírou

PPV (20-gauge) s MembraneBlue-asistovaným peelingem ILM byla provedena standardním způsobem a IMD byla tamponována 16% C3F8. ILM byla bezprostředně po sloupnutí fixována ve 2,5% glutaraldehydu a poté zpracována pro elektronovou mikroskopii a fotografována při standardním zvětšení 5000x s měřítkem 1 μ m v záběru.

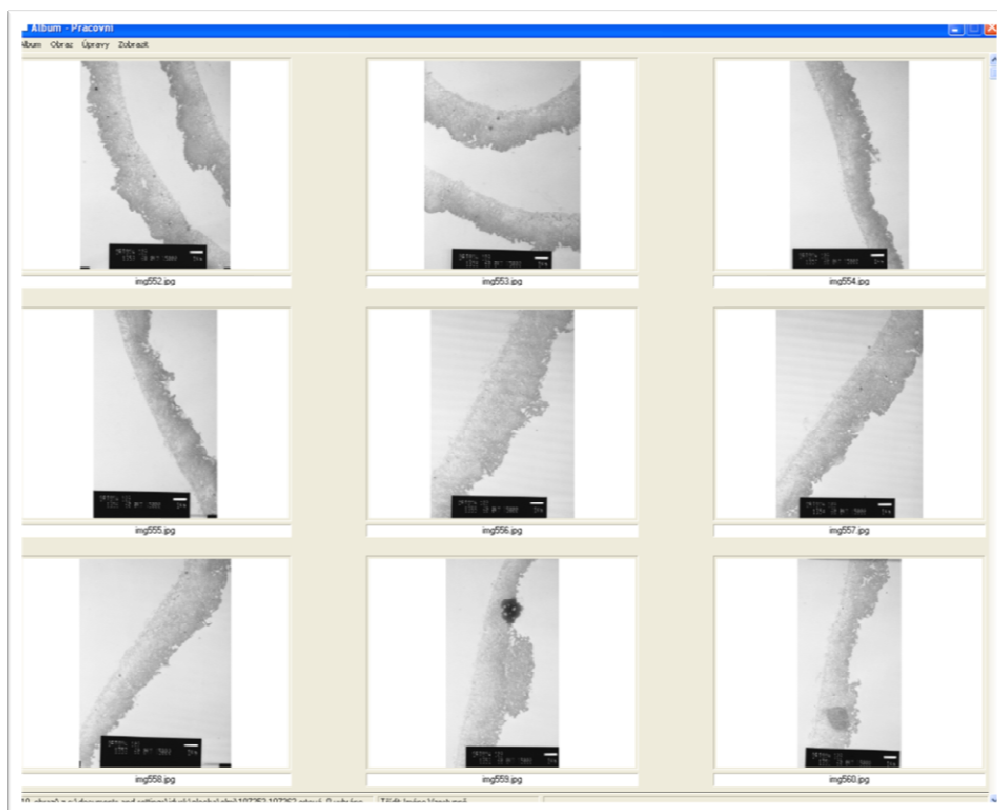
5. Příprava membrán pro elektronovou mikroskopii

Bezprostředně po sloupnutí byla ILM fixována ve 2,5% glutaraldehydu a odeslána k dalšímu zpracování pro elektronovou mikroskopii. ILM byla analyzována podle standardizovaného protokolu. Glutaraldehydem fixovaná chirurgicky odstraněná ILM byla zalita do umělé pryskyřice (Durcupan-Epon). Pro světelnou mikroskopii byly poloténkové řezy barveny 2% toluidinovou modří, ve kterých byla ILM identifikována. Následně byly ultratenké řezy kontrastovány těžkými kovy (uranyl acetát a olovnatý citrát) a ILM byla fotografována elektronovým mikroskopem YEOL 1200 EX při standardním zvětšení 5000x s měřítkem 1 μ m v záběru.

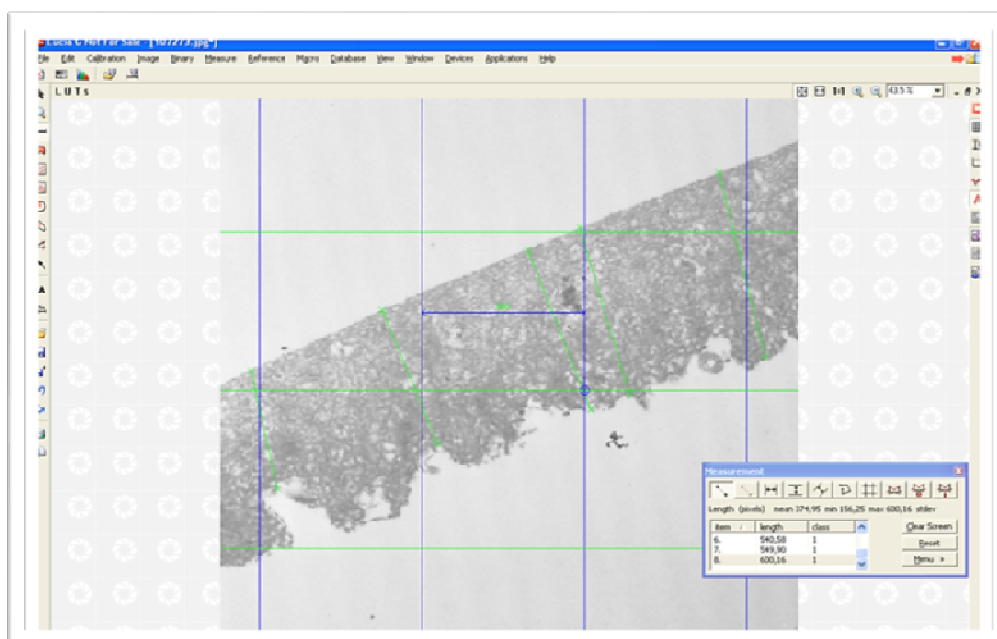
6. Měření tloušťky vnitřní limitující membrány

Obrazy ILM byly analyzovány v LUCIA G5 systému (Laboratory Universal Computer Image Analysis). V tomto systému byl vytvořen obrazový archiv digitalizovaných elektronogramů každé ILM (obr. 4). Ke zjištění transverzální tloušťky ILM byly digitalizované obrazy superponovány čtvercovou mřížkou o straně 500 px (= 3,25 μ m). Měření tloušťky ILM bylo prováděno v místě průsečíku mřížky s membránou (obr. 5). Zpravidla 10 elektronogramů každé ILM poskytlo 40

– 50 hodnot její tloušťky, což umožnilo statistické zjištění aritmetického průměru, včetně jeho směrodatné odchylky.



Obr. 4. Elektronogramy ILM sítnice



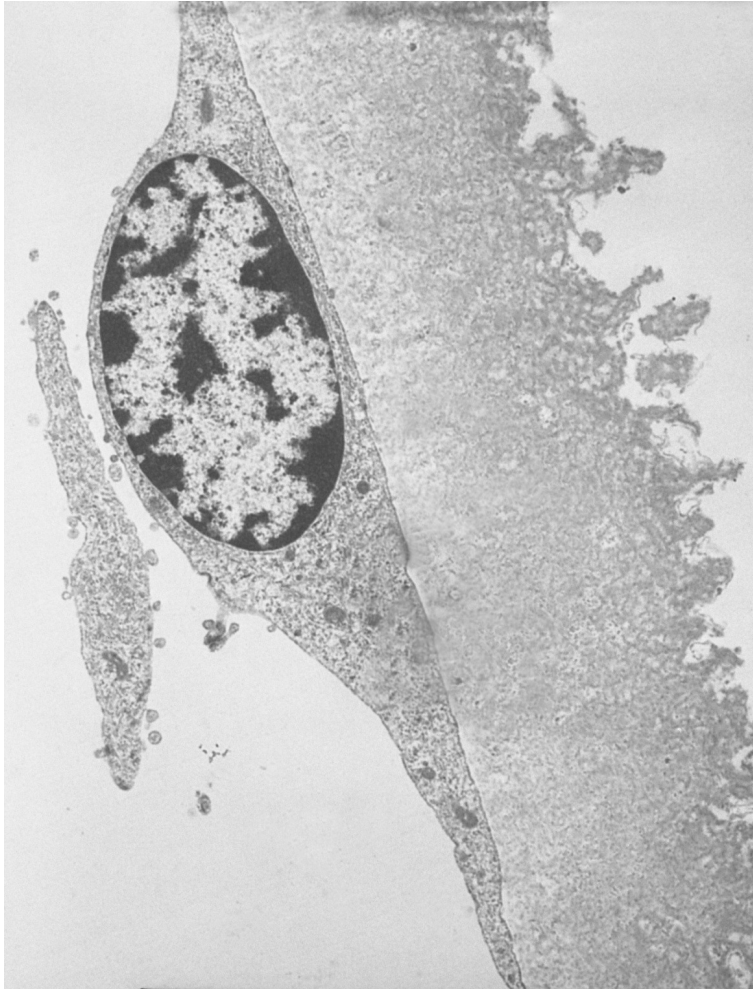
Obr. 5. Digitalizované obrazy ILM byly superponovány čtvercovou mřížkou o straně 500 px (= 3,25 μm)

7. Statistická analýza výsledků měření a klinických faktorů

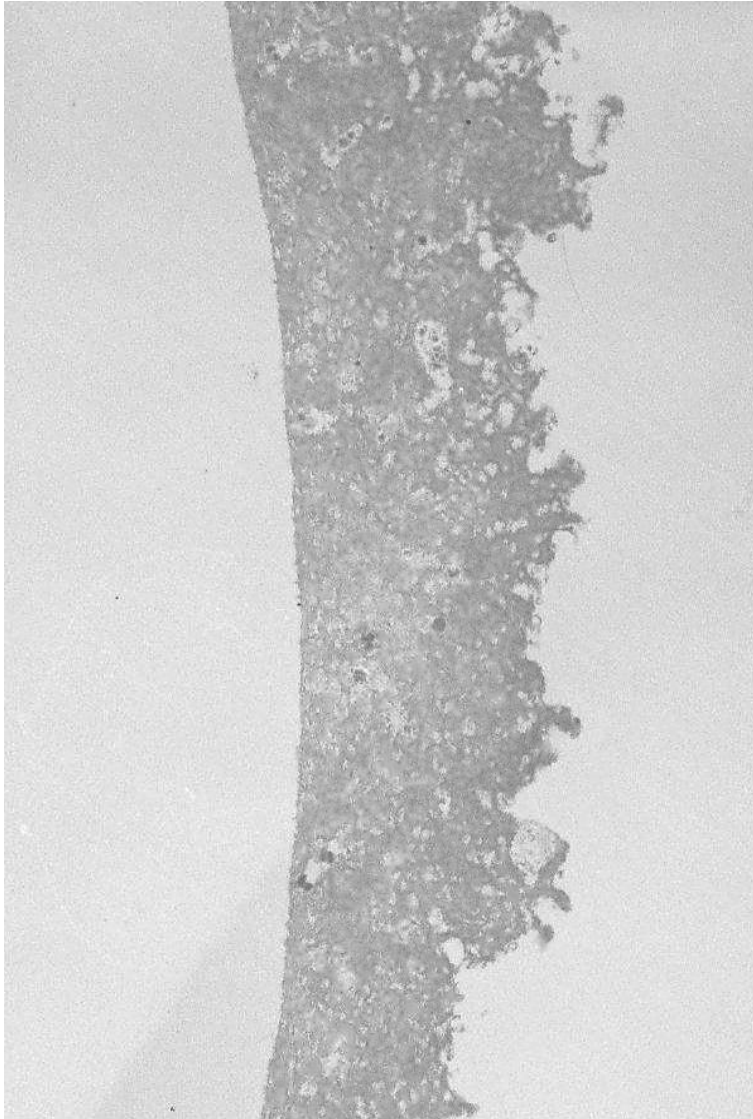
Při zpracování všech statistických dat obou skupin očí s diabetickým ME, NMD a IMD byl použit program SPSS verze 16,0. Číselné údaje byly prezentovány jako průměrná hodnota a \pm směrodatná odchylka. Za statisticky významné byly označeny výsledky pod hladinou $p = 0,05$ (Kalvoda et al., 2010). Existence a statistická významnost vztahů mezi jednotlivými kategoriálními proměnnými (pohlaví, typ DM, způsob léčby DM, výskyt systémové hypertenze) byly analyzovány pomocí χ^2 testů pro kontingenční tabulky. Pro analýzu numerických proměnných (tloušťka ILM, bazální a minimální průměr IMD, ZO, HbA_{1C}, věk, trvání DM a CMT diabetického ME v horizontále a vertikále, jejich vzájemných vztahů a dále pak vztahů k výše vyjmenovaným kategoriálním proměnným jsme také využili neparametrických testů, jmenovitě Mann Whitney, Kruskal Wallis a Kendall's τ a parametrický test, Pearson correlation r . Vliv více faktorů a jejich vzájemných interakcí na tloušťku ILM byl testován s pomocí obecného lineárního modelu (GLM). Tento postup k výpovědi o statistické významnosti vlivu daného faktoru, kovariátu či interakce na tloušťku ILM poskytl navíc údaj o $\eta^2 \in (0,1)$ jako proměnné odhadující sílu tohoto vlivu.

7.1 Výsledky ultrastrukturální morfometrie očí s diabetickým ME

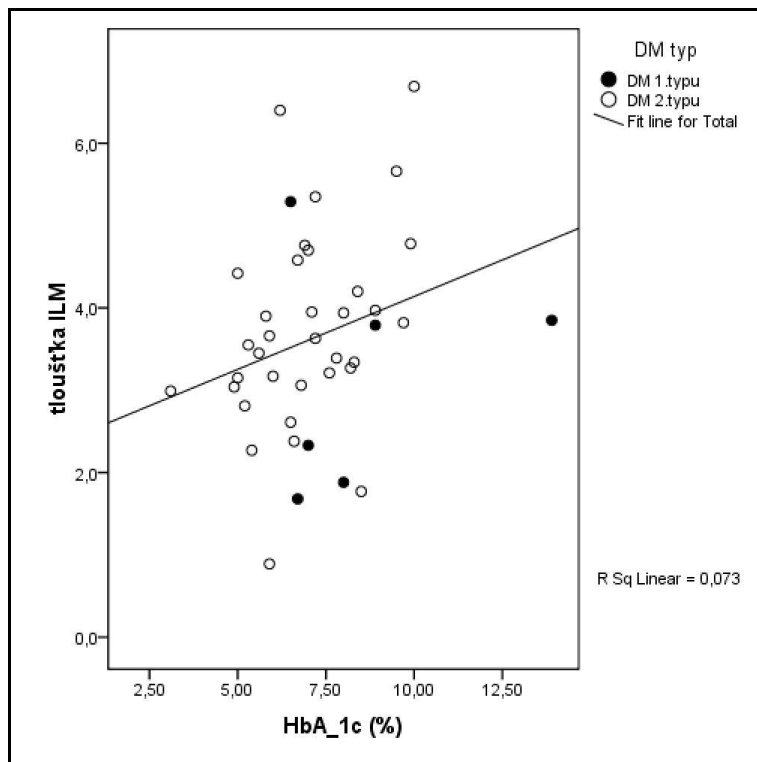
Ultrastrukturální histopatologické vyšetření všech chirurgicky odebraných vzorků u očí s diabetickým ME prokázalo ILM. Na hladké sklivcové straně ILM jsme vzácně prokázali makrofágy a fibroblasty, na zvlněné sítnicové straně byly ojediněle zachyceny okrouhlé struktury odpovídající vnitřním částem Müllerových buněk (obr. 6). Morfometrickou analýzou bylo zjištěno signifikantní zesílení ILM u všech očí s průměrnou tloušťkou ILM $3,61 \pm 1,22 \mu\text{m}$ (v rozsahu $1,68 - 6,69 \mu\text{m}$, tabulka 2, obr. 7). Zjistili jsme, že větší tloušťka ILM souvisela se zvýšenou hodnotou HbA_{1C} (obr. 8) u obou typů DM (Kendall's correlation, $\tau = 0,227$, $p = 0,040$).



Obr. 6. ILM chirurgicky odstraněná u 76leté pacientky s diabetickým ME, na hladké sklivcové straně je patrný fibroblast, sítnicová strana je zvlněná, v 50 vyšetřených lokalitách byla zjištěna průměrná tloušťka ILM 4,78 μm , zvětšení 5000x

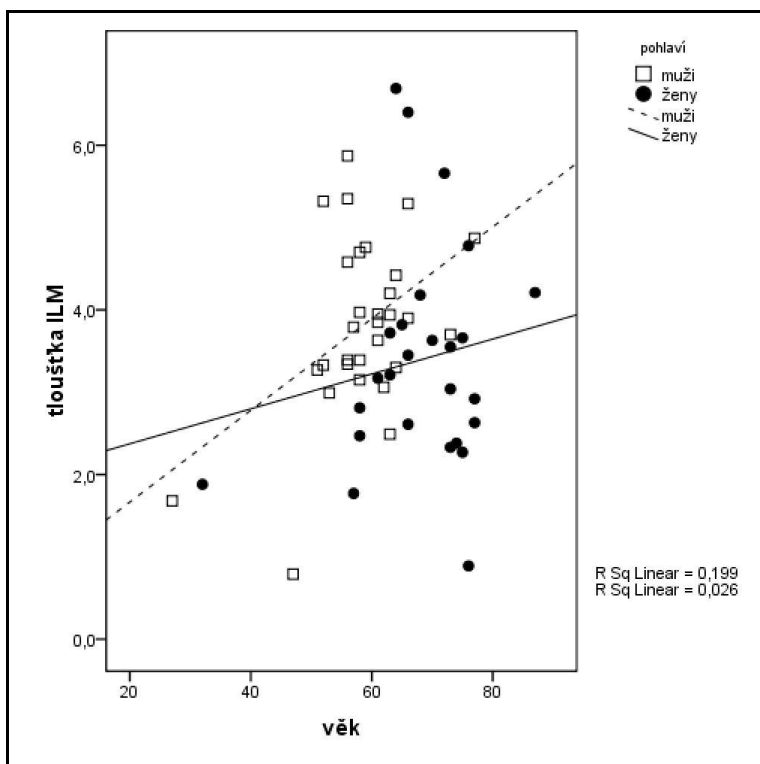


Obr. 7. ILM chirurgicky odstraněná u 50leté pacientky s diabetickým ME, v 90 vyšetřených lokalitách vykazuje průměrnou tloušťku 2,92 μm , zvětšení 5000x

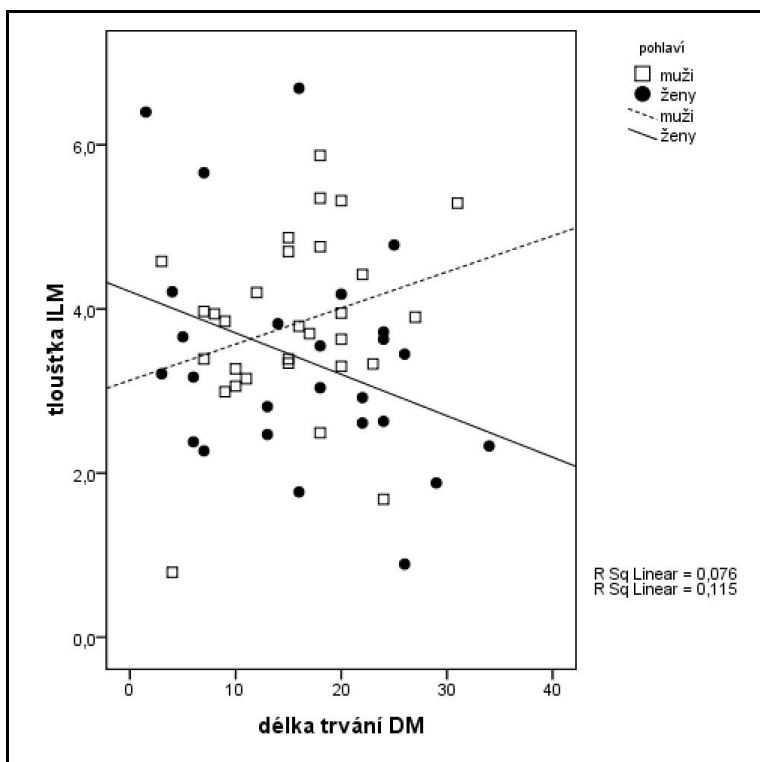


Obr. 8. Korelace mezi tloušťkou ILM a hodnotou HbA_{1c}

V této studii nebyl prokázán vztah mezi tloušťkou ILM a věkem nemocných nebo pohlavím, typem DM, trváním a léčbou DM a systémovou hypertenzí pro soubor diabetiků. Naopak tloušťka ILM významně závisela na věku nemocných, a to při přihlednutí k jejich pohlaví (GLM test, $p = 0,029$, $\eta^2 = 0,089$). Rozdíl vůči společnému výsledku je způsoben věkovou nehomogenitou souboru, protože muži přicházeli k operaci v průměru o 9,5 roku mladší. Tloušťka ILM se s věkem u mužů i žen zvyšuje (obr. 9). Zjistili jsme také významnou závislost tloušťky ILM na trvání DM při porovnání mezi muži a ženami. S délkou trvání DM se tloušťka ILM u mužů zvyšuje a u žen naopak snižuje (obr. 10, GLM test, $p = 0,026$, $\eta^2 = 0,091$).



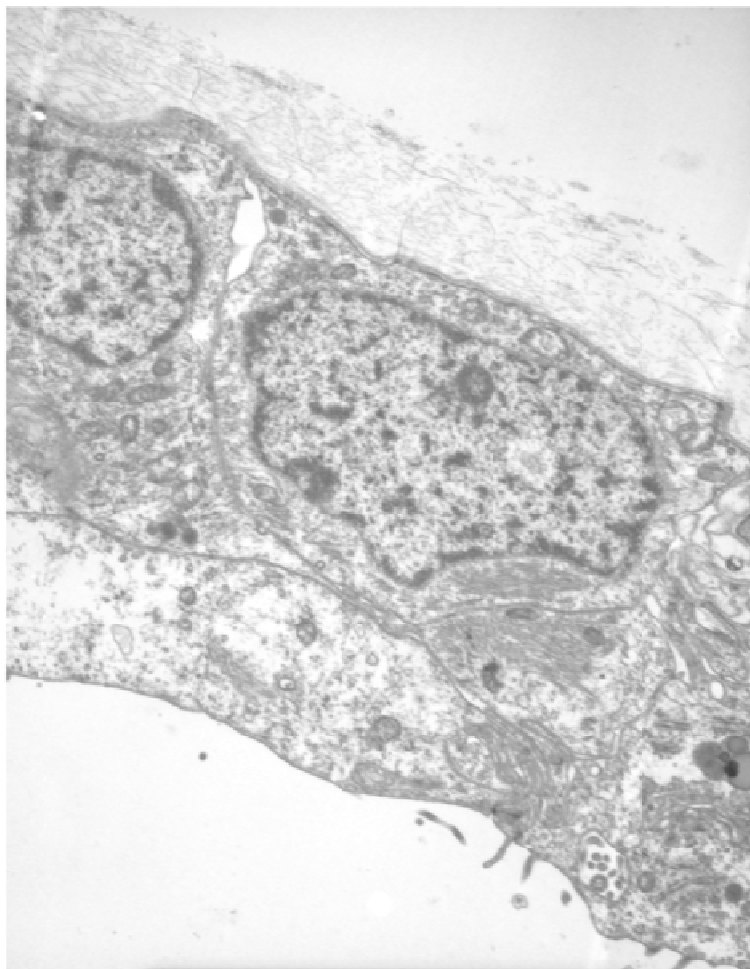
Obr. 9. Korelace mezi tloušťkou ILM a věkem diabetiků ve vztahu k jejich pohlaví



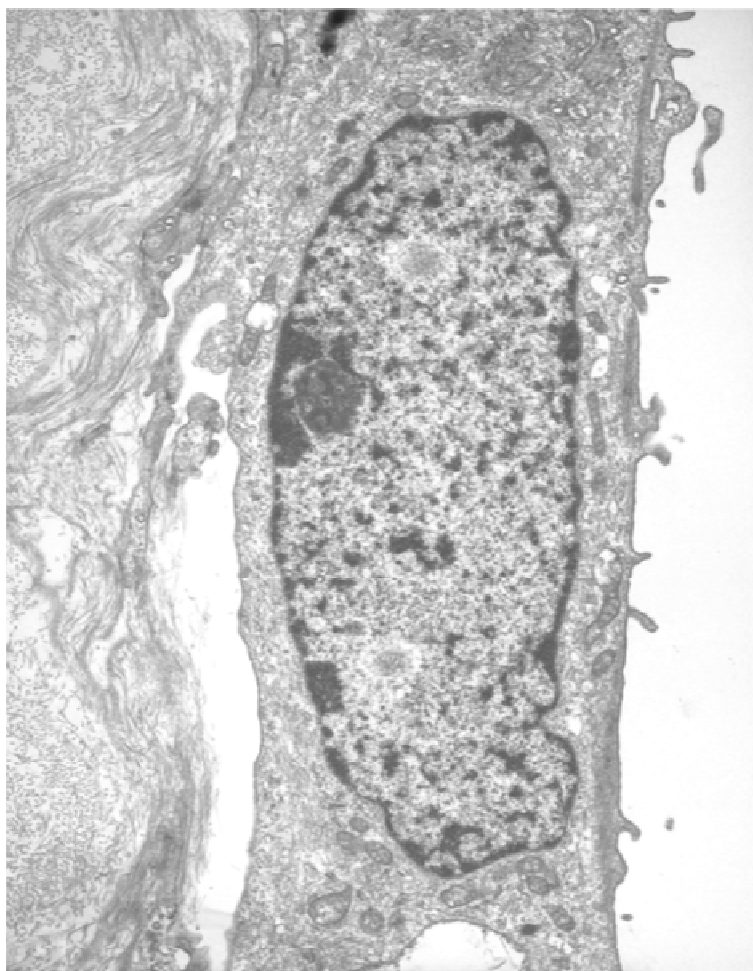
Obr. 10. Korelace mezi tloušťkou ILM a trváním DM u mužů a žen

7.2 Výsledky ultrastrukturální morfometrie u očí s neúplnými makulárními defekty

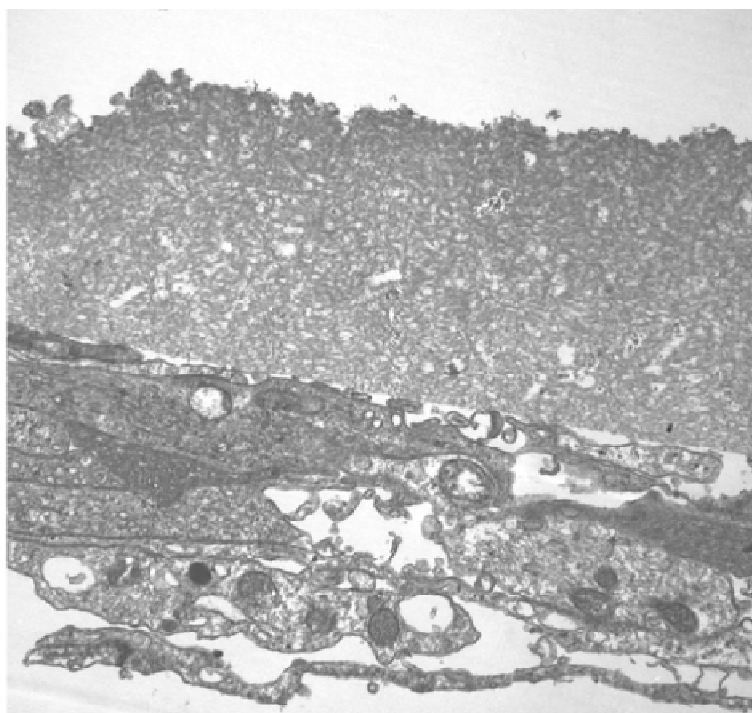
Histopatologické vyšetření dostupných vzorků odebrané tkáně (9 vzorků, 56,2%) prokázalo na vitreálním povrchu ILM fibroblasty, kolagenní vazivo, extracelulární matrix a makrofágy v jedné či ve více vrstvách (obr. 11A a 11B). Morfometrie ILM potvrdila její zesílení na $3,98 \pm 0,86 \mu\text{m}$ (v rozmezí 3,28 – 5,92 μm , obr. 12).



Obr. 11A a 11B. Na vitreálním povrchu ILM u 79leté pacientky s MPF jsou patrný proliferace vazivové tkáně sestávající z jedné či několika vrstev vřetenitých buněk. V 36 změřených lokalitách ILM vykazovala průměrnou tloušťku 3,44 μm , na obrázku není zachycena, zvětšení 5000x



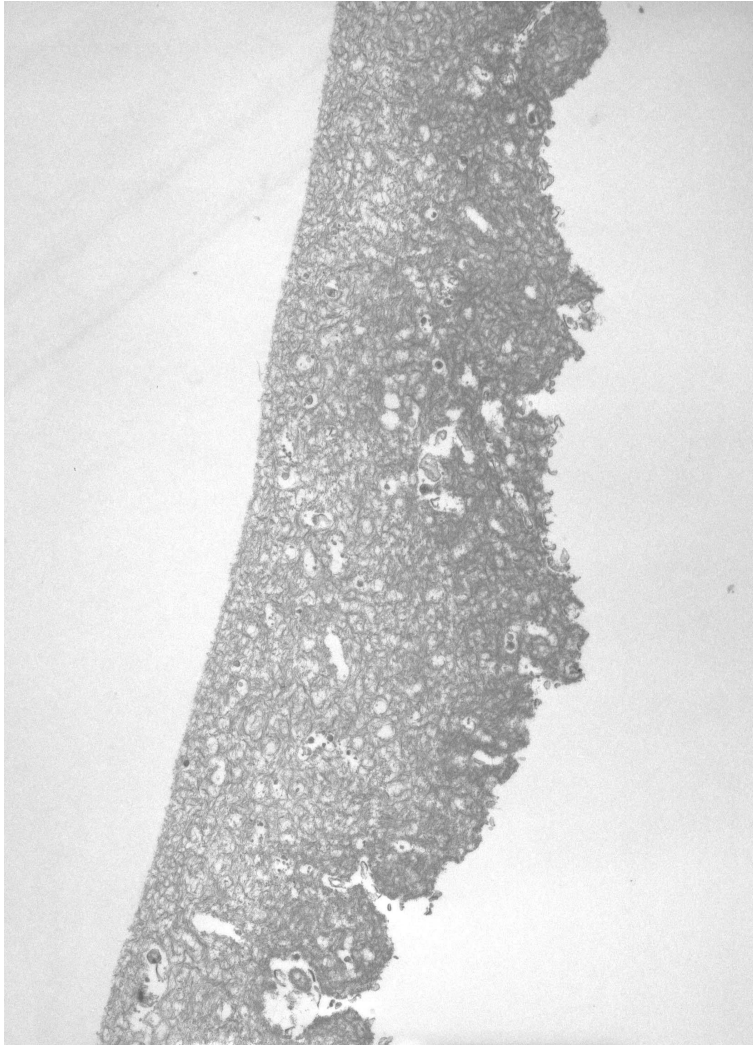
Obr. 11 B. Popis k obrázku viz obr. 11A



Obr. 12. Na vitreálním povrchu ILM u 55leté pacientky s MPF jsou patrný proliferace vazivové tkáně sestávající ze čtyřech vrstev vřetenitých buněk a kolagenního vaziva. ILM změřená ve 38 lokalitách vykazuje průměrnou tloušťku 3,62 μm , zvětšení 5000x

7.3 Výsledky ultrastrukturální morfometrie u očí s idiopatickou makulární dírou

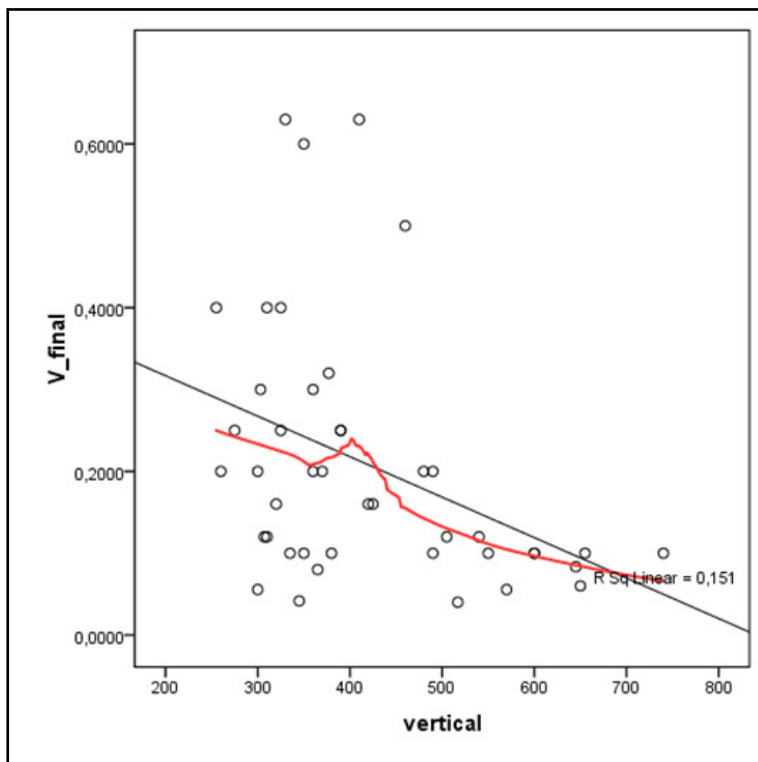
Morfometrickou analýzou bylo zjištěno signifikantní zesílení ILM u všech 33 očí, přičemž průměrná tloušťka ILM byla $3,27 \pm 0,86 \mu\text{m}$, a to v rozmezí 1,26 – 5,26 μm (obr. 13).



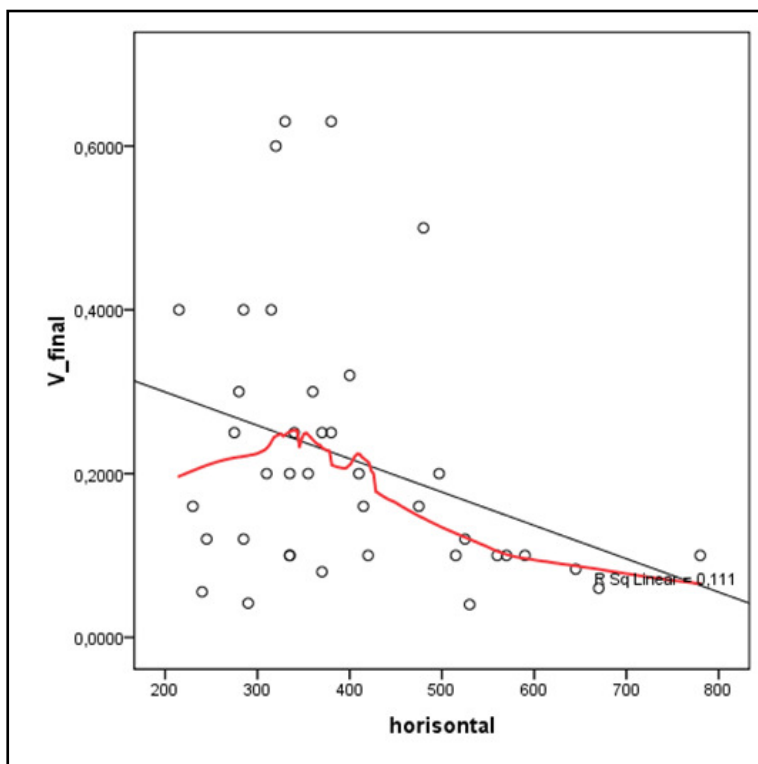
Obr. 13. ILM u 55leté pacientky s IMD, v 74 vyšetřených lokalitách vykazuje průměrnou tloušťku 3,54 μm , zvětšení 5000x

7.4 Výsledky měření centrální makulární tloušťky podle OCT u očí s diabetickým makulárním edémem bez sloupnutí vnitřní limitující membrány (skupina 2)

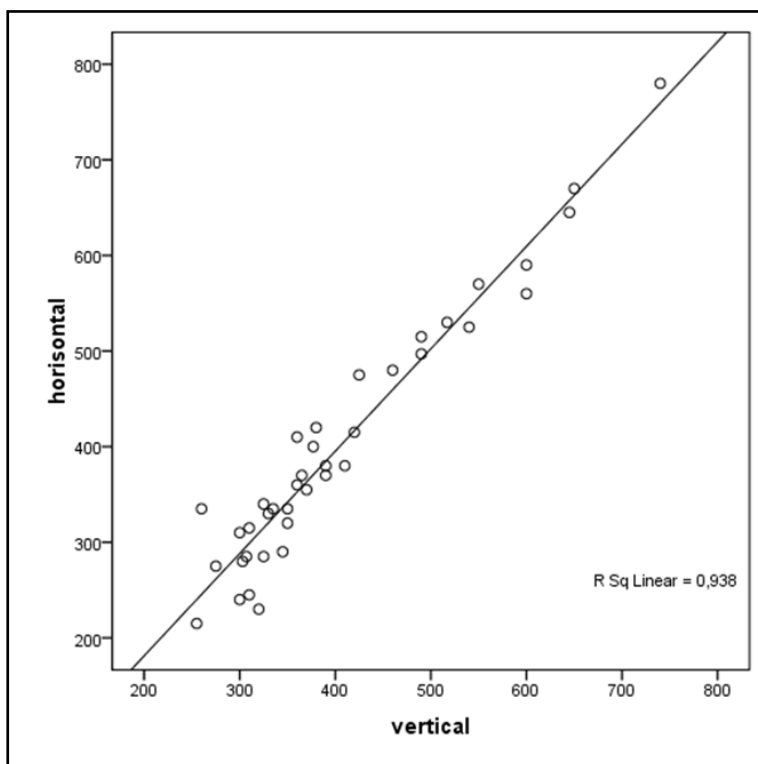
Spektrální OCT/SLO potvrdilo před operací u všech očí cystoidní a/difúzní diabetický ME. K měření pooperační CMT jsme použili horizontální a vertikální skeny o délce 6 mm skrze foveu (průměr 1,8 mm). Průměrná CMT v horizontále byla 402,1 μm a ve vertikále 419,5 μm . Statisticky jsme prokázali signifikantně negativní (klesající) závislost mezi CMT a ZO, a to jak u CMT ve vertikále (Pearson correlation, $r = -0,389$, $p = 0,010$, obr. 14), tak u CMT (v horizontále Pearson correlation, $r = -0,333$, $p = 0,38$, obr. 15), a velmi silnou korelaci mezi CMT v horizontále a vertikále ($p < 0,001$), (obr. 16).



Obr. 14. Korelace mezi pooperační CMT ve vertikále a konečnou ZO



Obr. 15. Korelace mezi pooperační CMT v horizontále a konečnou ZO



Obr. 16. Korelace mezi pooperační CMT v horizontále a vertikále

7.5 Výsledky měření bazálního a minimálního průměru podle OCT u očí s idiopatickou makulární dírou

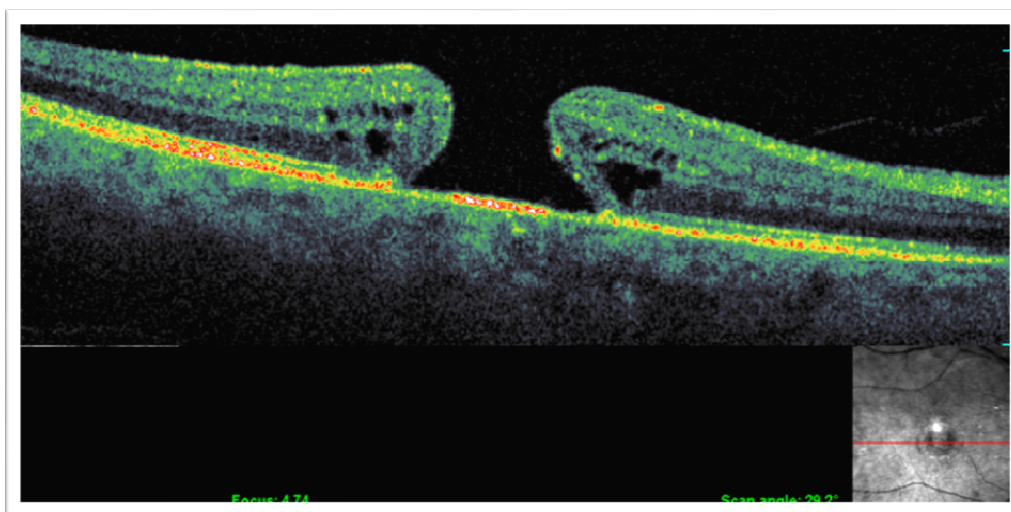
Sledovali jsme závislost předoperační a pooperační ZO na OCT/SLO bazálním a minimální průměru IMD (obr. 17). Podrobná analýza korelací mezi těmito parametry prokázala významný vztah mezi minimálním průměrem IMD a předoperační ZO ($p = 0,019$) a bazálním průměrem IMD a pooperační ZO ($p = 0,012$).

Testování obou přímých korelací metodou lineární regrese zároveň ukázalo, že: a) závislost předoperační ZO na minimálním průměru IMD je velmi funkční při nižších hodnotách minimálního průměru IMD (0 – cca 400 μm). Při větších hodnotách minimálního průměru IMD se již nízká ZO (cca 0,12) nezhoršuje (obr. 18), b) závislost pooperační ZO na bazálním průměru IMD je optimální cca od 800 μm bazální šířky IMD výše (obr. 19).

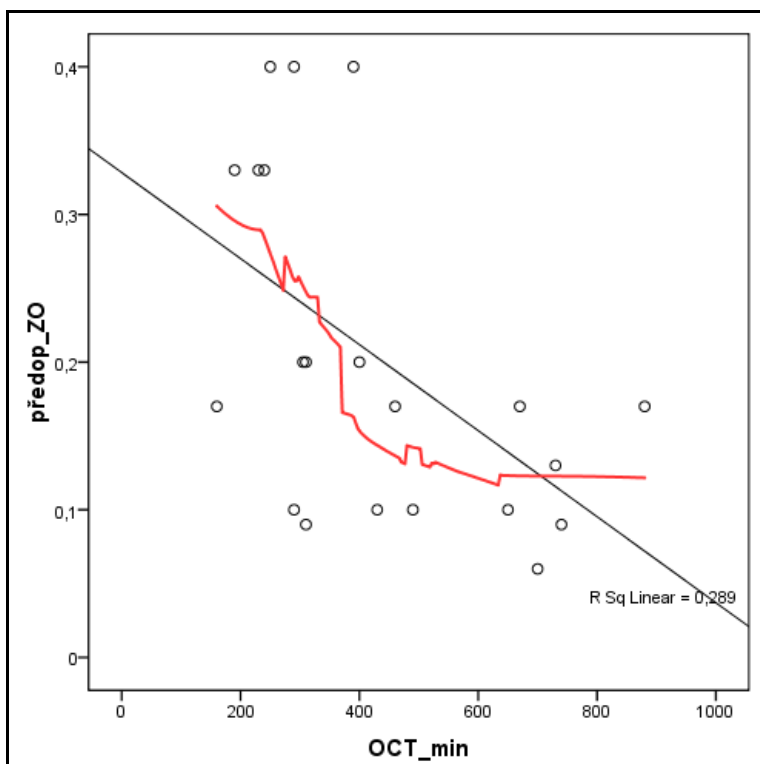
Dále byla statisticky studována možnost závislosti OCT/SLO bazálního a minimálního průměru IMD na tloušťce ILM, avšak v tomto případě signifikantní závislost nebyla zjištěna. Naopak při sledování závislosti předoperační a pooperační ZO na tloušťce ILM byly přes výrazně nesignifikantní korelace monotónních závislostí předoperační ZO na tloušťce ILM ($p = 0,323$) a pooperační ZO na tloušťce ILM ($p = 0,742$) nalezeny specifické projevy závislosti tvaru U. ZO se mění

s tloušťkou ILM nemonotónně: ZO se zhoršuje při zvyšující se tloušťce ILM v intervalu tloušťky ILM od 0 do cca 2,8 μm , v dalším intervalu má však minimum (3,15 μm) mezi 2,8 – 3,9 μm a u větších hodnot tloušťky ILM se naopak ZO překvapivě zlepšuje.

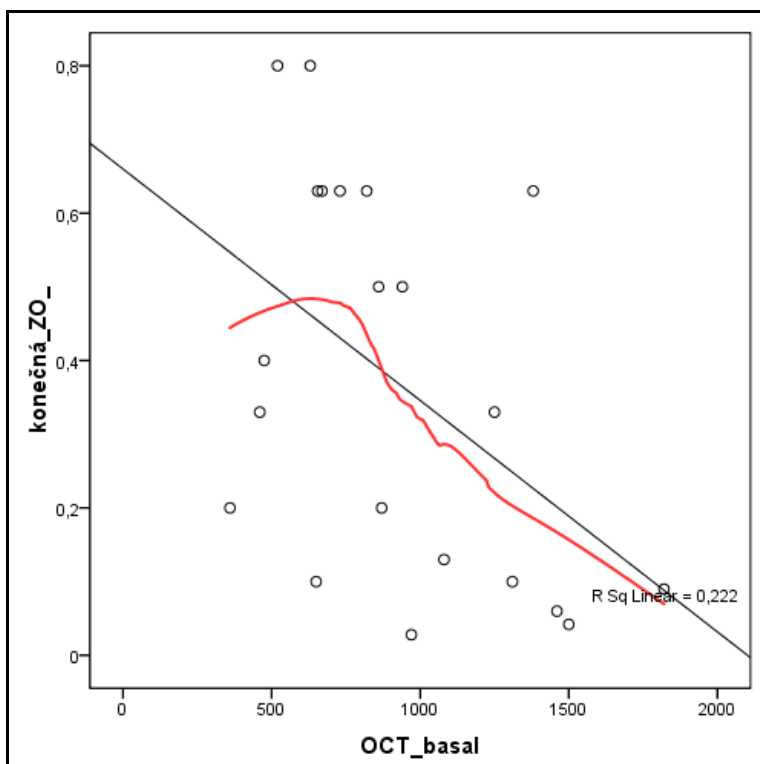
Lineární regrese (viz proložená parabola na obr. 20 a 21) tento trend signifikantně potvrzuje pro tloušťku ILM versus pooperační ZO ($p = 0,024$, obr. 20), zatímco pro tloušťku ILM versus předoperační ZO je tato závislost těsně nesignifikantní ($p = 0,077$, obr. 21).



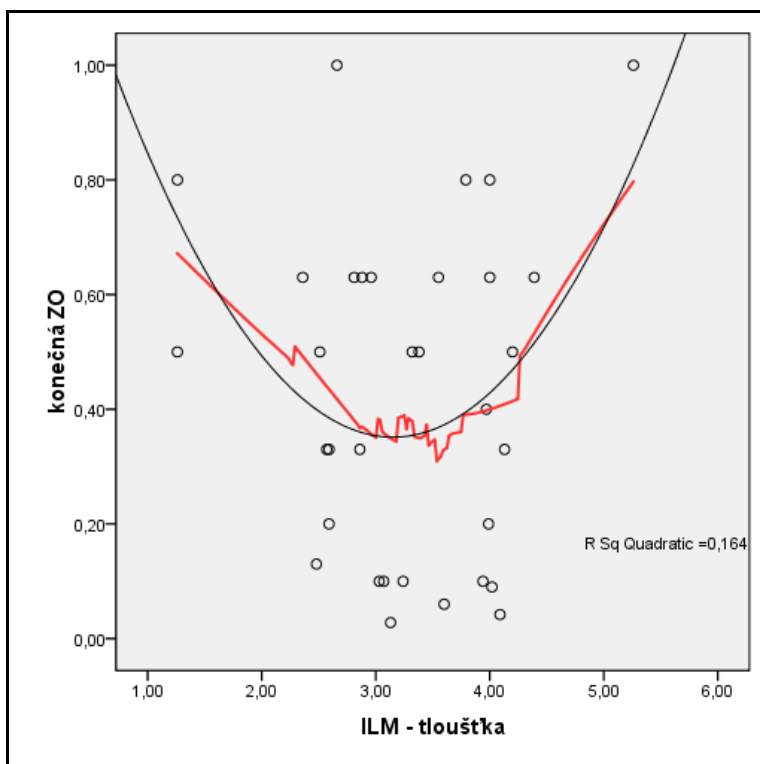
Obr. 17. OCT/SLO obraz IMD 4. stádia před operací, bazální průměr IMD je daný vzdáleností okrajů IMD nad vrstvou pigmentového epitelu sítnice, minimální průměr je vyjádřen nejmenší vzdáleností mezi okraji IMD



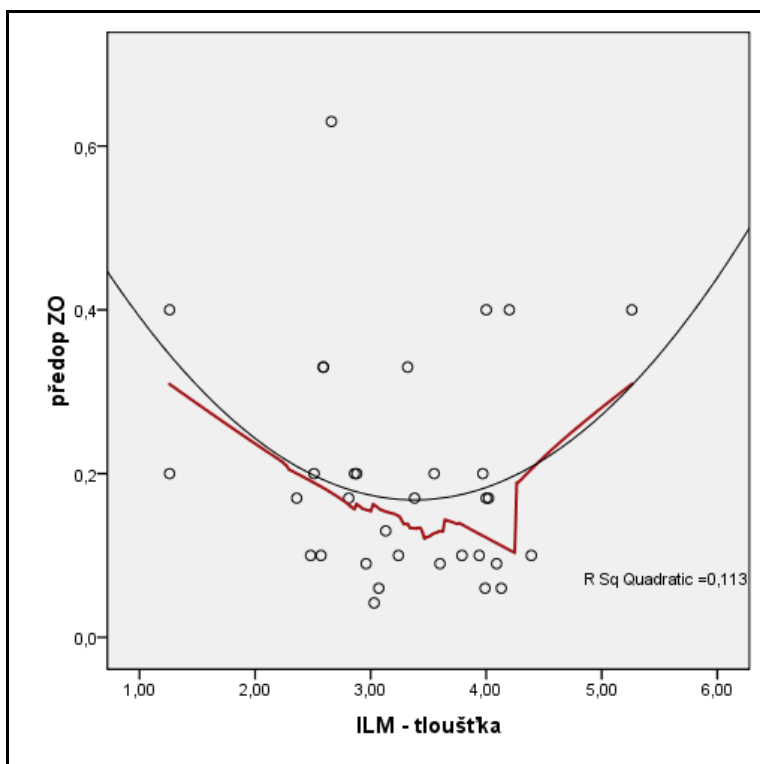
Obr. 18. Závislost předoperační ZO na minimálním průměru IMD



Obr. 19. Závislost konečné ZO na bazálním průměru IMD



Obr. 20. Závislost konečné ZO s proloženou parabolou na tloušťce ILM



Obr. 21. Závislost předoperační ZO s proloženou parabolou na tloušťce ILM

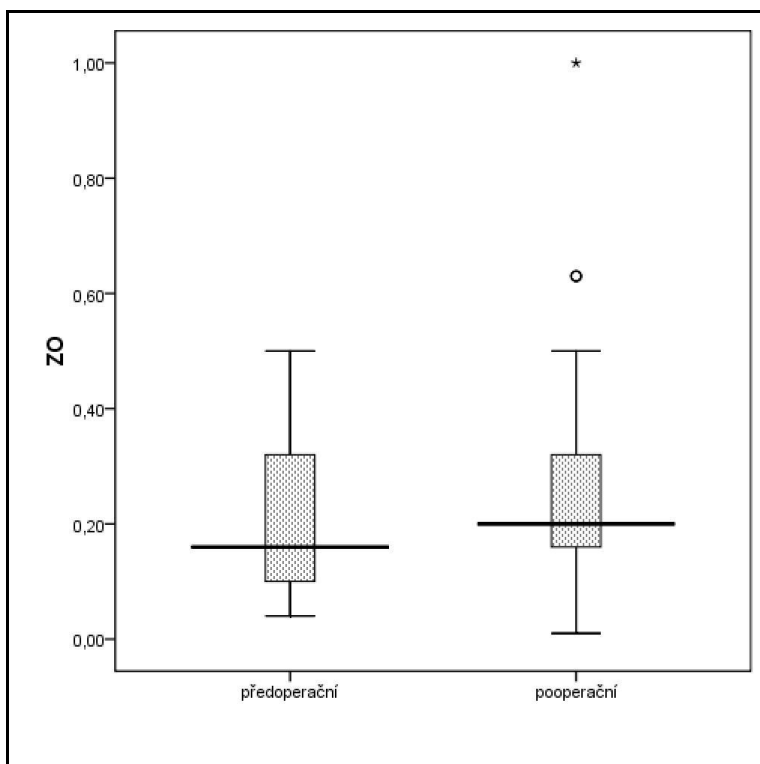
8. Výsledky operace

8.1 Výsledky operace očí s diabetickým makulárním edémem

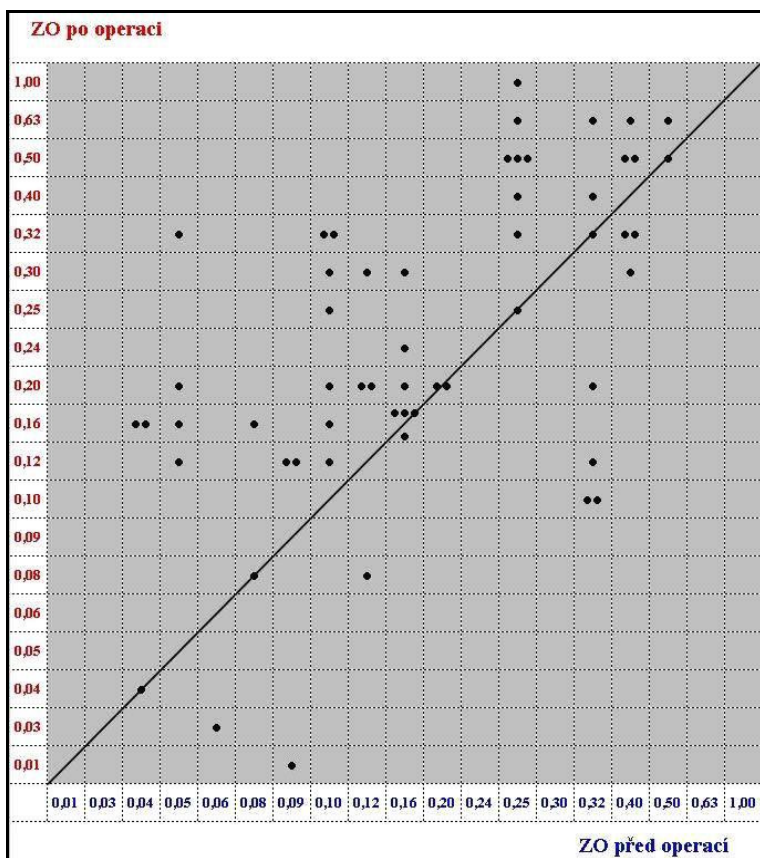
Během operace jsme potvrdili úplně přiloženou zadní plochu sklivce v makule u všech 56 očí (skupina 1). U žádného oka jsme nenalezli napjatou a ztluštělou zadní hyaloidní membránu. Triamcinolonem asistované odloučení zadní plochy sklivce a trypanovou modří asistované odstranění ILM probíhaly u všech očí nekomplikovaně. ILM byla obvykle více fragilní, více adherovala k sítnici a vykazovala větší tendenci k roztržení. Na konci operace byla vyšetřena periferie sítnice pro možnou iatrogení trhlinu, která nebyla nalezena. Vyšetřením jsme též potvrdili, že patologický vzorek tkáně, která byla odstraněna při operaci a fixována ve 2,5% glutaraldehydu, byla ILM.

Statistická analýza pooperační ZO sledovaného souboru 56 očí prokázala signifikantní zlepšení ZO (obr. 22, Wilcoxon test, $p < 0,001$). Prevalence výsledné ZO byla dosažena v intervalech 0,1 – 0,2 a 0,5 – 1,0 podle optotypové tabule ETDRS. Ve srovnání s nejlepší předoperační ZO se pooperační ZO zlepšila nejméně o 2 řádky u 29 očí (51,8%), o 1 řádku u 6 očí (10,7%) a zůstala nezměněna u 11 očí (19,6%). Pooperační zhoršení ZO o 1 řádku jsme zaznamenali u 2 očí (3,6%) a nejméně o 2 řádky u 8 očí (14,3%). Porovnání předoperační a pooperační ZO je znázorněno na obr. 23. Konečná ZO byla hodnocena v období 3 – 19 měsíců (průměrně 8,7 měsíců).

Statistická analýza konečné pooperační ZO sledovaného souboru 46 očí (skupina 2) prokázala zlepšení pooperační funkce o dva a více řádků podle ETDRS optotypů u 18 očí (39,13%), nezměněnou ZO u 13 očí (28,26%) a zhoršenou u 15 očí (32,61%). Konečná pooperační ZO byla hodnocena v období 3 – 23 měsíců (průměrně 13,3 měsíců). Při porovnání předoperační a pooperační ZO jsme zjistili, že průměrná předoperační ZO ($0,19 \pm 0,12$) a průměrná konečná pooperační ZO ($0,21 \pm 0,12$) zůstaly nezměněny.



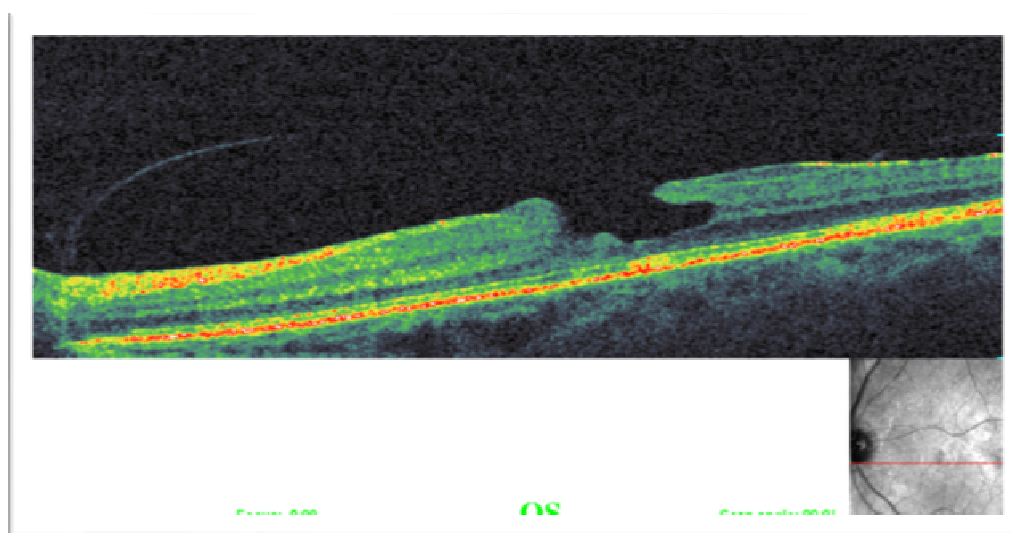
Obr. 22. Porovnání průměrné předoperační a pooperační ZO



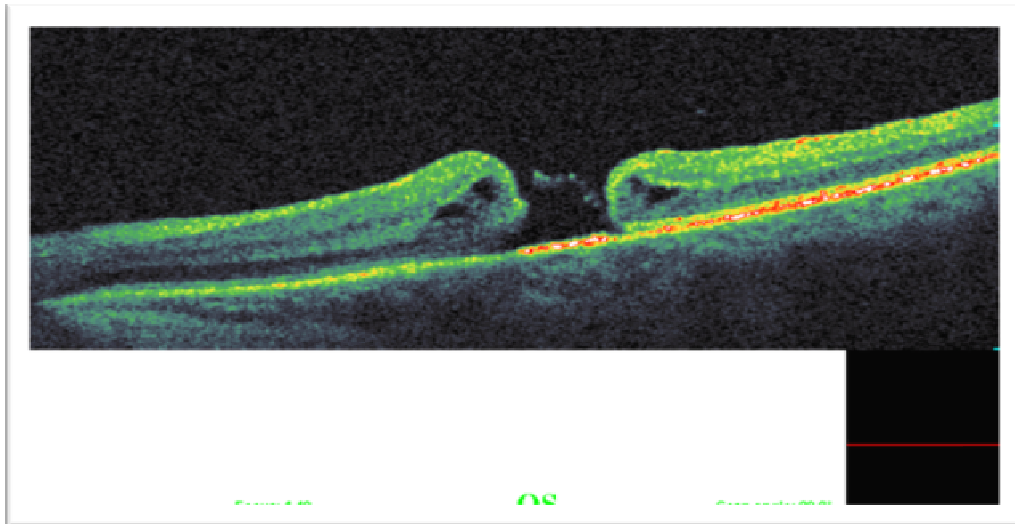
Obr. 23. Rozptylový diagram znázorňující předoperační a pooperační ZO

8.2 Výsledky operace očí s neúplnými makulárními defekty

Před operací byla průměrná ZO 0,32 podle ETDRS a na konci sledovaného období 0,5. Pooperačně horší ZO jsme zaznamenali u 2 očí s LMD (u jednoho oka byla současně přítomna EMM), u nichž se NMD neuzavřel a progredoval v makulární díru v plné tloušťce (obr. 24 a 25). U těchto 2 očí jsme během reoperace zjistili dostatečný rozsah předchozího odstranění ILM sítnice, a to i bez přítomnosti EMM při jeho okrajích. Uzavření sítnicového defektu jsme však nedosáhli ani přes opakovanou vnitřní tamponádu sítnice plynem. U 16 očí (88,9%) biomikroskopie a/nebo OCT/SLO potvrdily zhojenou LMD či MPF a obnovenou foveolární konturu.



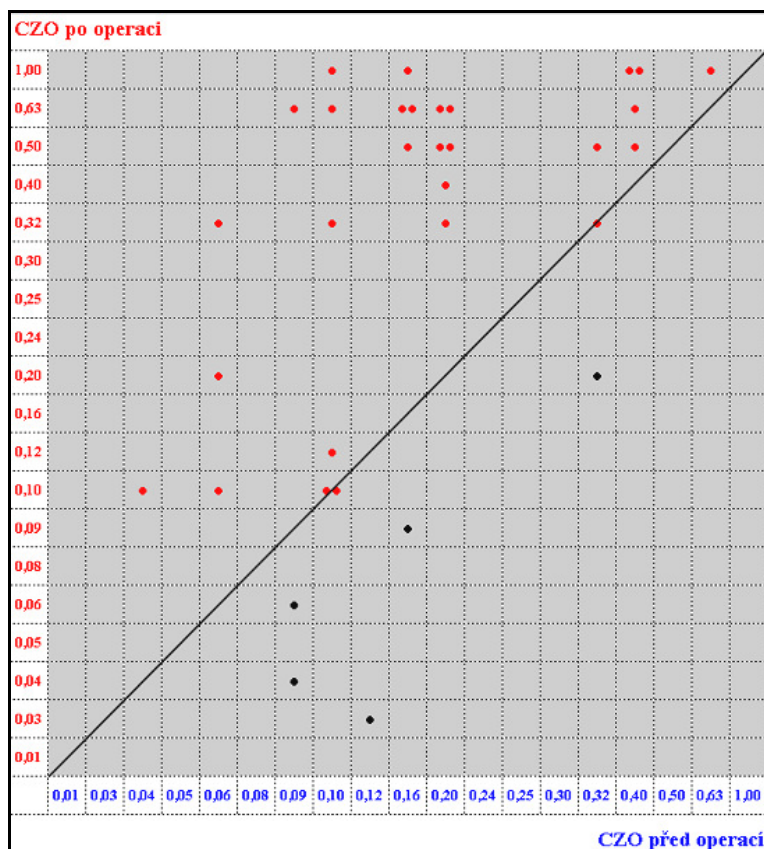
Obr. 24. OCT/SLO obraz typické LMD s nepravidelnými okraji defektu a vpravo patrnou jemnou vysoce reflexivní linií (EMM) a vitreopapilární adhezí, stav před operací



Obr. 25. OCT/SLO obraz úplného makulárního defektu s elevací okrajů a jejich cystoidní přestavbou, stav po neúspěšné operaci

8.3 Výsledky operace očí s idiopatickou makulární dírou

Na konci sledovaného období bylo dosaženo úplného uzavření IMD u všech 33 očí. Statistická analýza prokázala zlepšení průměrné pooperační zrakové ostrosti (ZO) o 3 řádky, a to s převahou výsledné ZO v intervalech 0,5 – 0,63 a 0,8 – 1,0 (podle tabulek ETDRS). ZO se na konci sledovaného období zlepšila u 22 očí (66,7%), zůstala stejná u 6 očí (18,2%) a zhoršila se u 5 očí (15,1%), viz obr. 26. Průměrná doba sledování nemocných po PPV byla 14,3 měsíců.



Obr. 26. Rozptylový diagram znázorňující předoperační a pooperační ZO

9. Diskuse

Diabetický ME je jedna z hlavních příčin zhoršení ZO nebo ztráty zraku u pacientů s NPDR nebo PDR. Patogeneze diabetického ME, zvláště difúzního a/nebo cystoidního ME bez viditelné VM trakce, je pravděpodobně multifaktoriální a s nepříznivou odpovědí na laserovou koagulaci (Kojima et al., 2003, Kuhn et al., 2004, Hartley et al., 2008). Mnohé práce informují, že vitrektomie se separací zadní hyaloidní membrány a/nebo sloupnutím ILM má příznivý vliv na diabetický ME, který neodpovídal na laserovou terapii (Ikeda et al., 1999, Lewis et al., 1999, Gandorfer et al., 2000, Avci et al., 2004, Kuhn et al., 2004, Kimura et al., 2005, Jousen, Naumann, 2008, Patel et al., 2008, Kumagai et al., 2009). Některé nedávné studie však zároveň ukazují na komplexnější interpretaci anatomických výsledků a omezené zlepšení ZO po odstranění ILM (Figuroa et al., 2008, Hartley et al., 2008, Patel et al., 2008).

Variabilita nálezů diabetického ME typických podskupin pacientů (např. chronický průběh edému, strukturální poškození Müllerových buněk a vysoká hodnota HbA_{1C}) znamená, že odstranění ILM vždy nezlepšuje zrakovou funkci, a to i

přes příznivé anatomické výsledky operace. V naší studii (skupina 1) se ZO zlepšila u 35 z 56 očí (62,5%) a zůstala nezměněna u 11 očí (19,6%), zhoršila se u 10 očí (17,9%). Naše výsledky jsou shodné s předcházejícími studiemi (Dilinger et al., 2004, Stefaniotou et al., 2004, Joussem, Naumann, 2008). Dilinger et al. (2004) oznámili funkční výsledky prospektivní studie 60 očí bez ERM, u kterých byla vitrektomie provedena pro chronický ME s odstraněním ILM. V jejich studii bylo dosaženo funkčního zlepšení u 43% očí.

V naší retrospektivní studii bez sloupnutí ILM sítnice (skupina 2) se ZO zlepšila pouze u 18 očí (39,13%), nezměněná zůstala u 13 očí (28,26%) a zhoršená byla u 15 očí (32,61%). Při porovnání předoperační a pooperační ZO jsme zjistili, že průměrná předoperační ZO ($0,19 \pm 0,12$) a průměrná konečná pooperační ZO ($0,21 \pm 0,12$) zůstala nezměněna. Obdobně Stefaniotou et al. (2004), kteří srovnávali vitrektomii se sloupnutím ILM (55 očí) a vitrektomii bez odstranění ILM (18 očí), dosáhli funkčního zlepšení u 69,1% očí resp. 44,4% očí. Aboutable, Kalvodová (2005) v prospektivní studii 72 očí s cystoidním diabetickým ME zaznamenali po PPV bez sloupnutí ILM funkční zlepšení u 63% očí, stabilizaci u 31% očí a zhoršení u 7% očí. Velmi zajímavé výsledky předložili japoňští autoři (Kumagai et al., 2009). Tito autoři zjistili v retrospektivní studii 496 očí s difúzním diabetickým ME bez trakce, že ZO ve skupině očí se sloupnutím ILM byla ZO za 6 a 12 měsíců po vitrektomii lepší než u očí s ponechanou ILM. Avšak po dlouhodobém sledování (12 – 170 měsíců, průměrně 74 měsíců) nebyl již prakticky žádný rozdíl ZO obou skupin.

V naší prospektivní studii očí (skupina 1) s diabetickým ME bez vitreomakulární trakce bylo odstranění ILM spojeno s dobrou funkční prognózou, a to navzdory přítomnosti difúzního a/nebo cystoidního ME. Zjistili jsme, že 82,1% očí vykazovalo buď zlepšenou (62,5%) nebo stejnou (19,6%) ZO (viz obr. 23). Obdobně Avcı et al. 2004 dokumentovali funkční zlepšení u 11 (52%) z 21 očí s chronickým diabetickým ME. Statisticky významný rozdíl však uvedení autoři našli mezi funkčním zlepšením u očí s cystoidním a difúzním typem ME: 1 oko versus 10 očí. Typ ME může být hlavní příčinou rozdílu mezi anatomickým a funkčním zlepšením a funkční prognózou. Naopak předběžná studie 30 očí s ME různé etiologie (Kuhn et al., 2004) prokázala u 80 % očí funkční zlepšení, přičemž podíl očí s cystoidním ME a difúzním edémem byl stejný. Podle našeho názoru funkční výsledky předložené studie potvrdily, podobně jako výsledky dalších

rozsáhlých prací (Dilinger et al., 2004, Stefaniotou et al., 2004, Jousen, Naumann, 2008) podstatně rychlejší návrat zrakové funkce a účinnost vitrektomie se sloupnutím ILM u diabetického ME.

Odstranění zadní plochy sklivce a sklivce samotného u očí s úplnou ablací zadní hyaloidní membrány může vést ke snížení tloušťky ME a zlepšení ZO (Tachi, Ogino, 1996, Lewis et al., 1999, Pendergast et al., 1999, Kalvodová, Záhlava, 2002). Také dřívější OCT studie prokázaly negativní závislost mezi CMT a ZO u očí s diabetickým ME. Otani et al. (2010) v retrospektivní studii 240 očí však zjistili, že ZO má slabou negativní korelaci s CMT, což je v souladu s výsledky i naší studie. Ve skupině 46 očí s ponechanou ILM (skupina 2) jsme prokázali statisticky nesignifikantní negativní závislost CMT ve vertikále ($p = 0,01$) i v horizontále ($p = 0,038$) a ZO. Analýza foveolárních mikrostrukturálních změn pomocí spektrálního OCT také ukazuje, že integrita zevní limitující membrány a vnitřních a zevních segmentů fotoreceptorů více souvisí u diabetického ME se ZO než s CMT (Otani et al., 2010).

Domníváme se, že zdrojem trakce, která může vést k recidivě diabetického ME, by mohl být nejen sklivec nebo přiložená zadní hyaloidní membrána, ale také ztluštělá ILM. V naší studii 56 očí byla průměrná tloušťka chirurgicky odstraněné ILM významně vyšší ($3,61 \pm 1,22 \mu\text{m}$). Tyto výsledky jsou v souladu s průměrnou tloušťkou ILM ve studii Matsunaga et al. (2005). Tito autoři prokázali, že tloušťka ILM byla signifikantně vyšší u diabetiků ($4,8 \pm 1,6 \mu\text{m}$, 5 očí) ve srovnání s tloušťkou ILM u 5 očí s makulární dírou ($1,85 \pm 0,6 \mu\text{m}$). Zesílení ILM u očí s diabetickým ME je pravděpodobně vyvoláno vyšší akumulací extracelulární matrix, včetně heparan proteoglykan sulfátu. Tato akumulace může přispět k vývoji a patogenezi diabetického ME.

ILM má topograficky různou tloušťku, která podobně jako u jiných bazálních membrán, stoupá s věkem. Tloušťka ILM progresivně stoupá také směrem k zadnímu pólu a dosahuje $1,189 \mu\text{m}$ (Foss, 1972). V naší studii diabetiků (medián 62,5 let) jsme nenalezli korelaci mezi tloušťkou ILM a věkem nemocných. Tloušťka ILM však signifikantně závisela na věku nemocných ve vztahu k pohlaví. Nalezli jsme také signifikantní závislost tloušťky ILM na trvání DM při porovnání mužů a žen (obr. 10). Vysvětlení této závislosti je obtížné a teprve další studie mohou přispět k jejímu lepšímu objasnění. ILM je bazální membrána, která tvoří strukturální bariéru mezi sklivcem a sítnicí. Bron et al. (1997) uvádí, že ILM je v těsném

kontaktu s výběžky Müllerových buněk. Tyto výběžky, které adherují k ILM, mohou být poškozeny nešetrným odstraněním ILM nebo barvivy používanými při operaci (La Heij et al., 2005). Sebag (1991) zjistil, že u dětí a mladistvých jsou adheze mezi sklivcovým kortexem a ILM pevnější, než adheze samotných Müllerových buněk. Také u diabetiků, pokud je přítomný edém, je odstranění ILM obtížnější než u makulárních děr. Mechanismus, který při odstranění abnormální ILM vede k účinné regresi ME, je pravděpodobně způsobený zlepšením toku tekutiny mezi sítnicí a sklivcem a oxygenací makuly ze sklivce (Avci et al., 2004, Dillinger, Mester, 2004, Kuhn et al., 2004). Význam odstranění ILM je podle Ducournau et al. (2008) v tom, že její sloupnutí vyvolává odezvu v Müllerových buňkách, což dovoluje sítnici „bojovat“ proti edému.

Kontroly koncentrace glukózy v krvi a dlouhodobé kompenzace DM jsou nezbytné v léčbě DM a v prevenci vzniku a progresu DR u obou typů DM. Prospektivní randomizované studie ukázaly (DCCT, 1993, UKPDS, 1998), že pokles hodnoty HbA_{1C} na 7% snižuje rozvoj a závažnost retinopatie u obou typů DM. Do et al. (2005) v retrospektivní studii oznámili, že diabetici 2. typu s přetrvávajícím ME mají vyšší hladinu HbA_{1C} v době onemocnění než ti, u kterých se edém resorboval. Podobně v naší studii diabetici vykazovali vyšší průměrnou hodnotu HbA_{1C} ($7,2 \pm 1,9\%$). Navíc bylo zjištěno, že vyšší tloušťka ILM se signifikantně vztahuje ke zvýšené hladině HbA_{1C} u obou typů DM ($p = 0,040$). Biochemická analýza sklivce prokázala zvýšenou koncentraci kyseliny močové a glukózy ve srovnání s kontrolními vzorky u pacientů bez DM (Křížová et al., 2011). Zvýšená hladina kyseliny močové u DM pravděpodobně představuje dílčí mechanismus, kterým je HRB poškozena. Abnormální hladina kyseliny močové tak může být důležitým patogenetickým faktorem a pasivním ukazatelem rizika DR. Zvýšená hladina glukózy ve sklivci se může podílet na lokálních změnách v sítnici, tedy podobně jako vyšší hladina glukózy v séru ovlivňuje funkci endotelových buněk kapilár a HRB. Nebyl prokázán významný rozdíl intravitreální koncentrace kyseliny močové a glukózy ve vztahu k hladině HbA_{1C} (Křížová et al., 2011).

Standardní vyšetření pomocí OCT/SLO umožňuje diferencovat rozdílné morfologické obrazy neúplných makulárních defektů, hodnotit vitreoretinální rozhraní a VR trakci, ověřit přítomnost EMM a stanovit přesnou kategorizaci IMD (Němec, 2006). EMM se často nacházejí u očí s NMD a všech očí s MPF. Witkin et al. (2006) uvádějí až 90% výskyt EMM u NMD a Michalewska et al. (2009) až

100% výskyt v zobrazení pomocí SD-OCT. V chirurgické léčbě NMD je diskutován přínos sloupnutí ILM a/nebo EMM a význam vnitřní plynové tamponády. Příznivých výsledků dosáhli Garretson et al. (2008) ve studii 27 očí s (22 očí) nebo bez (5 očí) plynové vnitřní tamponády. Androudi et al. (2009) použil po sloupnutí EMM a ILM plynovou tamponádu u všech očí s LMD a EMM, avšak navzdory tomuto postupu se LMD neuzavřela u 5 očí. Casparis, Bovey (2011) v retrospektivní studii 45 očí se symptomatickou LMD a EMM referují o zlepšení ZO o 2 a více řádků podle ETDRS u 58% očí po odstranění EMM a ILM sítnice a plynové vnitřní tamponádě.

Pooperační ZO úzce korelovala s předoperační ZO. V naší retrospektivní studii 18 očí bylo u očí s EMM (16 očí, 88,9%) provedeno její sloupnutí a u všech očí byla také odstraněna ILM sítnice. Plynovou vnitřní tamponádu jsme použili u 16 očí. U 2 očí (11,1%) s tamponádou se LMD neuzavřel a progredoval v úplnou makulární díru. ZO se zlepšila o 2 a více řádků podle ETDRS u 7 očí (38,9%), stabilizovala u 8 očí (44,4%) a zhoršila u 3 očí (16,7%). V literatuře jsme nezaznamenali žádné údaje o tloušťce ILM sítnice u očí s NMD. V naší studii morfometrie ILM potvrdila její zesílení na $3,98 \pm 0,86 \mu\text{m}$, a to v rozmezí $3,28 - 5,92 \mu\text{m}$. Na vitreálním povrchu ILM jsme zaznamenali fibroblasty, kolagenní vazivo, extracelulární matrix a makrofágy v jedné či více vrstvách, obdobně jako Šach et al. (2000) ve studii 6 očí s IMD a EMM. Na rozdíl od těchto autorů jsme v našich vzorcích nenalezli neurální elementy.

Závislost pooperační ZO na stádiu IMD podle Gasse sledovali Kaňovský et al. (2009), kteří zjistili, že pooperační signifikantní zlepšení ZO záleží na stádiu onemocnění. Autoři uvádějí zlepšení ZO u 66 očí (72,5%), stabilní ZO u 20 očí (22%) a zhoršení ZO u 5 očí (5,5%) z celkového souboru 91 očí, operovaných pro 2. – 4. stádium IMD. U pacientů s časnějším 2. stádiem IMD bylo dosaženo (ve srovnání s 3. – 4. stádiem IMD) statisticky signifikantního zlepšení pooperační ZO u statisticky významně většího počtu nemocných (93,3%, resp. 68,6%, resp. 66,6%). Karel et al. (1999) v souboru 70 očí s IMD, léčených PPV v kombinaci s aplikací koncentrátu autologních trombocytů do IMD, uvádějí zlepšení ZO u 70% nemocných s délkou trvání obtíží do 12 měsíců. Kolář, Vlková (2006) dosáhli v souboru 28 očí se sloupnutím ILM zlepšení ZO v 77%, stabilizaci ve 20% a zhoršení ve 3%. Haritoglou et al. (2006) vyhodnotili aktualizovanou prospektivní studii s 5ti-letou dobou sledování u 64 očí, operovaných pro 2. – 4. stádium IMD v období března

1998 – září 2000. Tito autoři zjistili zlepšení ZO u 59 očí (92%). Vývoj ZO nezávisel na trvání symptomů, počtu operací, či na stádiu IMD.

V našem studovaném souboru 33 očí (s průměrnou dobou sledování 14,3 měsíci), který tvořil 23,7% z celkového souboru 139 očí operovaných v období leden 2005 – prosinec 2008, se dosažená pooperační ZO podstatně nelišila od údajů publikovaných v literatuře. ZO se po PPV s odstraněním ILM zlepšila u 66,7% očí. V tomto souboru 33 očí, u kterých byla ILM využita k histopatologické verifikaci a morfometrické analýze, jsme prokázali významný vztah mezi předoperační ZO a minimálním průměrem IMD a pooperační ZO a bazálním průměrem IMD. U všech očí sledovaného souboru jsme stádium IMD hodnotili pomocí OCT/SLO. Provedli jsme měření minimálního rozměru IMD (Wang et al., 2009) a největšího bazálního rozměru IMD nad vrstvou RPE sítnice. Z analýzy našeho souboru 33 očí vyplývá, že bazální rozměr je pravděpodobně také určujícím prediktivním faktorem konečných funkčních výsledků operace, a to zejména od 800 μm bazálního rozměru výše. Statisticky významnou závislost průměru IMD na tloušťce ILM jsme neprokázali. Specifické projevy statistické křivky ve tvaru U (obr. 20 a 21) byly nalezeny při sledování závislosti předoperační a pooperační ZO na tloušťce ILM. Tato závislost byla signifikantní pro tloušťku ILM versus pooperační ZO a těsně nesignifikantní pro předoperační ZO. Statistické analýzy také potvrzují, že ZO se mění s tloušťkou ILM nemonotózně.

10. Závěry

V disertační práci jsou předloženy výsledky klinického a experimentálního výzkumu VR rozhraní u očí s diabetickým ME, NMD a IMD. U těchto vybraných onemocnění makuly byly popsány charakteristiky sledovaných souborů očí a byla vyhodnocována úspěšnost PPV. Byly provedeny morfometrické a histopatologické analýzy vzorků ILM a EMM, které byly odebrány v průběhu PPV. Dále byly podle typů očních onemocnění interpretovány specifické výsledky analýz chirurgicky odstraněných ILM sítnice.

Souhrn poznatků těchto studií ve vztahu k cílům předložené práce lze tématicky rozdělit do následujících oddílů.

A. Diabetický makulární edém

1. Sklivcová chirurgie s odstraněním a/nebo bez odstranění ILM sítnice je účinná a prospěšná léčba u očí s difúzním a/nebo cystoidním diabetickým ME, který nereaguje na laserovou koagulaci. V prospektivní studii s odstraněním ILM (Kalvoda et al., 2010) jsme zjistili zlepšenou pooperační ZO o nejméně 2 řádky na ETDRS optotypech u 51,8% operovaných očí a stejnou ZO u 33,9% očí. Výsledky srovnávací retrospektivní studie prokázaly, že PPV s ponecháním ILM dlouhodobě zlepšuje ZO u 39,1% očí a stabilizuje u 28,3% očí.
2. Ultrastrukturální histopatologické vyšetření všech chirurgicky odebraných vzorků u očí s diabetickým ME prokázalo ILM. Na sklivcové straně ILM byly vzácně zjištěny makrofágy a fibroblasty, na zvlňené sítnicové straně byly ojediněle zachyceny okrouhlé struktury odpovídající vnitřním částem Müllerových buněk. Statisticky bylo potvrzeno, že tloušťka ILM závisí nejen na věku, trvání DM a pohlaví pacientů, ale také na dlouhodobé kompenzaci DM.
3. OCT nálezy ukázaly, že tloušťka sítnice v makule je jedním z prediktorů ovlivňujících ZO. U očí bez sloupnutí ILM byla statisticky prokázána signifikantně negativní (klesající) závislost mezi CMT a ZO, a to jak u CMT ve vertikále, tak u CMT v horizontále.

B. Neúplné makulární defekty

1. Standardní vyšetření pomocí OCT/SLO umožnilo diferencovat rozdílné morfologické obrazy neúplných makulárních defektů a ověřit přítomnost EMM. Byl studován klinický obraz NMD podle biomikroskopického vyšetření očního pozadí a podle OCT/SLO. MPF byla na OCT obrazech charakterizována strmými vertikálními okraji, zúžením foveolární deprese a intaktní zevní sítnicovou vrstvou fotoreceptorů. U všech očí s MPF byla přítomna ERM. LMD měla podle OCT/SLO nepravidelnou foveolární konturu, byla přítomna ruptura vnitřních sítnicových vrstev fovey, intraretinální rozštěp mezi vnitřními a zevními sítnicovými vrstvami a intaktní vrstva fotoreceptorů. Dlouhotrvající LMD byla charakteristická pravidelnějšími hladkými okraji. EMM nebyla zjištěna u všech očí.
2. Výsledky léčby NMD na konci sledovaného období prokázaly zlepšení ZO u 38,9% očí (podle ETDRS) a stabilizaci u 44,7% očí. U 2 očí se LMD neuzavřela a progredovala v makulární díru v plně tloušťce. Biomikroskopie a/nebo OCT/SLO potvrdily u 16 očí (88,9%) zhojenou LMD či MPF a obnovenou foveolární konturu.

3. Histopatologické vyšetření dostupných vzorků odebrané tkáně s ILM prokázalo na vitreálním povrchu ILM fibroblasty, kolagenní vazivo, extracelulární matrix a makrofágy v jedné či více vrstvách. Morfometrie ILM potvrdila její zesílení na $3,98 \pm 0,86 \mu\text{m}$.

C. Idiopatická makulární díra

1. Vitrektomie s chirurgicky odstraněnou ILM je účinná metoda léčby IMD. ZO se na konci sledovaného období zlepšila u 22 očí (66,7%) a zůstala stejná u 6 očí (18,2%).
2. Morfometrickou analýzou bylo zjištěno signifikantní zesílení ILM u všech 33 očí, přičemž průměrná tloušťka ILM byla $3,27 \pm 0,86 \mu\text{m}$. Morfometrická a histopatologická analýza ILM umožňuje objektivně posoudit ultrastrukturu VM rozhraní.
3. Zobrazení VR rozhraní pomocí OCT přispívá k určení stádia IMD a stanovení prognózy úspěchu chirurgické léčby IMD.

Projekt výzkumu stavu a změn VR rozhraní u sledovaných typů makulárních onemocnění byl založen na kombinaci klinických a experimentálních postupů. Tento komplexní přístup byl umožněn a testován jako součást systematické interdisciplinární spolupráce odborného týmu VR chirurgie. Získání a příprava tkání s ILM a jejich podrobná morfometrická a histopatologická analýza mohly proto být prováděny u poměrně rozsáhlých souborů pacientů. Uvedené metodologické aspekty výzkumné práce byly také podstatnou podmínkou pro možnost souborného porovnání výsledků studia VR rozhraní ve variabilních podmínkách chirurgické léčby očí s diabetickým ME, NMD a IMD.

Souhrnná interpretace a korelace klinických a experimentálních výsledků výzkumu VR rozhraní při obtížné chirurgické léčbě uvedených typů makulárních onemocnění potvrdily význam sledování stavu a změn ILM pro hodnocení úspěšnosti a optimalizaci léčebných postupů. Zvýšení tloušťky ILM, která tvoří podstatnou část strukturního rozhraní mezi sklivcem a sítnicí, je významným morfologickým indikátorem poruchy anatomické stavby a funkční účinnosti celého prostoru VR rozhraní. Ekvivalentní zjištění byla dokumentována také u morfologických charakteristik sítnice v makule a u zadní hyaloidní membrány.

Získané poznatky o VR rozhraní u očí s diabetickým ME, NMD a IMD svědčí o tom, že tato styčná oblast zadní plochy sklivce, ILM a dalších anatomických vrstev sítnice představuje dynamicky se vyvíjející prostředí s charakteristickými morfologickými změnami a biochemickými procesy. Komplexní výzkumy VR rozhraní jako dynamického systému, jehož dlouhodobý vývoj nejen indikuje, ale také ovlivňuje průběh diabetického ME, NMD a IMD, proto přispívají jak k efektivitě a hodnocení úspěšnosti chirurgické léčby, tak k poznání patogeneze makulárních onemocnění.

Za odborné vedení, konzultace a připomínky k mé disertační práci upřímně děkuji školitelce Doc. MUDr. Jaroslavě Duškové, CSc. z Ústavu patologie 1. LF UK v Praze a VFN v Praze a Doc. MUDr. Bohdaně Kalvodové, CSc., přednostce Oční kliniky 1. LF UK v Praze a VF v Praze, děkuji za cenné rady a trpělivost při výuce v oblasti chirurgické léčby nemocí sítnice a sklivce. Dále děkuji za technickou spolupráci Mgr. Aleši Kuběnovi z Katedry filosofie a dějin přírodních věd Přírodovědecké fakulty UK v Praze a pracovnícím z elektronmorfometrické laboratoře Ústavu patologie 1. LF UK v Praze a VFN v Praze.

Literatura

- Abdelkader, E. A., McBain, V. A., Nand, M., Scoty, N. W., Siddiqui, M. A., 2011. *In vivo safety of trypan blue use in vitreoretinal surgery*. Retina, 31, 6, 1122-1127.
- Abdelkader, E., Lois, N., 2008. *Internal limiting membrane peeling in vitreo-retinal surgery*. Surv. Ophthalmol. 53, 4, 368-396.
- Aboutable, T., Kalvodová, B., 2005. *Vitreotomy for diabetic cystoid edema – results of 72 cases*. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 222, 8, 643-648.
- Allen, A. W. Jr., Gass J. D., 1976. *Contraction of perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole*. Am. J. Ophthalmol., 82, 684-691.
- Altaweel, M., Ip, M., 2003. *Macular hole: improved understanding of pathogenesis, staging, and management based on optical coherence tomography*. Semin. Ophthalmol., 18, 2, 58-66.
- Avci, R., Kaderli, B., Avci, B., Simsek, S., Baykara, M., Kahveci, Z, Gelisken, O., Yucel, A. A., 2004. *Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular oedema*. Graefe's Arch. Exp. Ophthalmol., 242, 10, 845-852.
- Azad, R. V., Pal, N., Vashisht, N., Sharma, P., Kumar, A., 2005. *Efficacy of 0,15% trypan blue for staining and removal of the internal limiting membrane, epiretinal membrane, and the posterior hyaloid during pars plana vitrectomy*. Retina, 25, 676, autor reply 676-677.
- Bainbridge, J., Herbert, E., Gregor, Z. J., 2008. *Macular holes: vitreoretinal relationship and surgical approaches*. Eye, 22, 10, 1201-1309.
- Bron, A. J., Tripathi, R. C., Tripathi, B. J. The inner limiting membrane. In Wolff's anatomy of the eye. Chapman & Hall, 1997, 488.
- Casparis, H., Bovey, E. H., 2011. *Surgical treatment of lamellar macular hole associated with epimacular membrane*. Retina, 31, 9, 1783-1790.
- Dillinger, P., Mester, U., 2004. *Vitreotomy with removal of the internal limiting membrane in chronic diabetic macular edema*. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 242, 8, 630-637.
- Do, D. V., Shah, S. M., Sung, J. U., Haller, J. A., Nguyen, Q. D., 2005. *Persistent diabetic macular edema is associated with elevated Hemoglobin A1c*. Am. J. Ophthalmol., 139, 4, 620-623.

- Doi, N., Uemura, A., Nakao, K., Sakamoto, T., 2005. *Vitreomacular adhesion and the defect in posterior vitreous cortex visualized by triamcinolone-assisted vitrectomy*. *Retina*, 25, 6, 742-745.
- Ducournau, D., Ducournau, Y., 2008. *A closer look at the ILM. Removal of the ILM induces a cellular response that allows the retina to fight against edema*. *A Supplement to Retinal Physician*, July/August, 4-15.
- Figueroa, M. S., Contreras, I., Noval, S., 2008. *Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema*. *Retina*, 28, 3, 420-426.
- Foss, R. Y., 1972. *Vitreoretinal juncture: topographical variations*. *Invest. Ophthalmol.*, 11, 10, 801-808.
- Gandorfer, A., Messmer, E. M., Ulbig, M. W., Kampik, A., 2000. *Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloids and the inner limiting membrane*. *Retina*, 20, 2, 126-133.
- Gass, J. D., 1988. *Idiopathic macular hole: its early stages and pathogenesis*. *Arch. Ophthalmol.*, 106, 5, 629-639.
- Gass, J. D., 1995. *Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of macular hole*. *Am. J. Ophthalmol.*, 119, 6, 752-759.
- Haouchine, B., Kasein, P., Tadayoni, R., Erginay, A., Gaudric, A., 2004. *Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography*. *Am. J. Ophthalmol.*, 138, 5, 732-739.
- Haritoglou, C., Reineiger, I., Schaumberger, M., Gass, C. A., Priglinger, S. G., Kampik, A., 2006. *Five-year follow-up of macular hole surgery with peeling of the internal limiting membrane*. *Retina*, 26, 6, 618-622.
- Haritoglou, C., Eibl, K., Gandorfer, A., Schaumberger, M., Mueller, A. J., Priglinger, S., Alge, C., Kampik, A., 2004a. *Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: a prospective, randomized, comparative trial*. *Am. J. Ophthalmol.*, 138, 1, 1-5.
- Haritoglou, C., Gandorfer, A., Schaumberger, M., Priglinger, S., Mueller, A. J., Gass, C. A., Kampik, A., 2004b. *Trypan blue in macular pucker surgery: an evaluation of histopathology and functional outcome*. *Retina*, 24, 4, 582-590.
- Hartley, K. L., Smiddy, W., Flynn, H. W. Jr., Murray, T. G., 2008. *Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema*. *Retina*, 28, 3, 410-419.

- Chen, J. C., Lee, L. R., 2008. *Clinical spektrum of lamellar macular defects including pseudoholes and pseudocysts defined by optical coherence tomography*. Br. J. Ophthalmol., 92, 10, 1342-1346.
- Ikeda, T., Sato, K., Katano, T., Hayashi, Y., 1999. *Vitreotomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes*. Br. J. Ophthalmol., 83, 1, 12-14.
- Johnson, M., W., 2010. *Perspective posterior vitreous detachment – Evolution and complications of its early stages*. Am. J. Ophthalmol., 149, 3, 371-382.
- Joussen, A. M., Naumann, G. O. H., 2008. *Retina and Vitreous*. In Neumann, G. O. H., Holbach, L., Kruse, F. E., Applied pathology for ophthalmic microsurgeons. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 255-334. ISBN 978-3-540-24189-8
- Kadonosono, K., Itoh, N., Uchio, E., Nakamura S., Ohno, S., 2000. *Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery*. Arch. Ophthalmol., 118, 8, 1116-1118.
- Kalvoda, J., Dušková J., Kovařík, Z., Kuběna, A., Kalvodová, B., 2010. *Význam vitrektomie u diabetického makulárního edému a morfometrie chirurgicky odstraněné vnitřní limitující membrány*. Čes. a slov. Oftal., 66, 2, 76-82.
- Kalvoda, J., Dušková, J., Kuběna, A., Povýšil, C., Kalvodová, B., 2009. *Morphometry of surgically removed internal limiting membrane during vitrectomy in diabetic macular edema*. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 247, 10, 1307-1314.
- Kalvodová, B., Záhlava, J., 2002. *Výsledky vitrektomie u diabetického makulárního edému zjištěné optickou koherenční tomografií*. Čes. a slov. Oftal., 58, 4, 224-232.
- Kaňovský, R., Jurečka, T., Gelnarová, E., 2009. *Analýza prognostických faktorů anatomického a funkčního výsledku operace idiopatické makulární díry*. Čes. a slov. Oftal., 65, 3, 91-96.
- Karel, I., Kalvodová, B., Dotřelová, D., Kuthan, P., Dubská, Z., Moravcová, Z., Doležalová, J., Boháčová, E., 1999. *Vitrektomie a koncentrát autologních trombocytů v léčbě idiopatických makulárních děr*. 55, 4, 191-202.
- Kimura, T., Kiryu, J., Nishiwaki, H., Oh, H., Suzuma, K., Watanabe, D., Kurimoto, M., Takagi, H., 2005. *Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema*. Retina, 25, 4, 454-461.
- Kishi, S., Demaria, C., Shimizu, K., 1986. *Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment*. Int. Ophthalmol., 9, 4, 253-260.

- Kishi, S., Hagimura, N., Shimizu, K., 1996. *The role of the premacular liquefied pocket and premacular vitreous cortex in idiopathic macular hole development.* Am. J. Ophthalmol., 122, 5, 622-628.
- Kishi, S., Shimizu, K., 1990. *Posterior precortical vitreous pocket.* Arch. Ophthalmol., 108, 7, 979-982.
- Kishi, S., Shimizu, K., 1994. *Oval defect in detached posterior hyaloid membrane in idiopathic preretinal macular fibrosis.* Am. J. Ophthalmol., 118, 4, 451-456
- Kojima, T., Terasami, H., Nomura, H., Suzuki, T., Mori, M., Ito, Y., Mivake, Y., 2003. *Vitreotomy for diabetic macular edema: effect of glycemic control (HbA1c), renal function (creatinine) and other local factors.* Ophthalmic Res., 35, 4, 192-198.
- Kolář, P., Vlková, E., 2006. *Dlouhodobé výsledky chirurgického řešení idiopatické makulární díry s peelingem vnitřní limitující membrány.* Čes. a slov. Oftal., 62, 1, 34-41.
- Křížová, L., Kalousová, M., Kuběna, A., Benáková, H., Zima, T., Kovarik, Z., Kalvoda, J., Kalvodová, B. 2011. *Increased Uric Acid and Glauconose Concentrations in Vitreous and Serum of Patients with Diabetic Macular Oedema.* Ophthalmic Res., 46, 73-79.
- Kuhn, F., Kiss, G., Mester, V., 2004. *Vitreotomy with internal limiting membrane removal for clinically significant macular oedema.* Graefe's Arch. Exp. Ophthalmol., 242, 5, 402-408.
- Kumagai, K., Furukawa, M., Ogino, N., Larson, E., Iwaki, M., Tachi, N., 2009. *Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema.* Retina, 29, 4, 464-472.
- Kumagai, K., Furukawa, M., Ogino, N., Uemura, A., Demizu, S., Larson, E., 2004. *Vitreous surgery with and without internal limiting membrane peeling for macular hole repair.* Retina, 24, 5, 721-727.
- La Heij, E. C., Dieudonné, S. C., Mooy, C. M., Diederer, R. M., Liem, A. T., van Suylen, R. J., Hendrikse, F., 2005. *Immunohistochemical analysis of the internal limiting membrane peeled with indocyanine green.* Am. J. Ophthalmol., 140, 6, 1123-1125.
- Lewis, H., Abrams, G. W., Blumenkranz, M. S., Campo, R. V., 1999. *Vitreotomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloids traction.* Ophthalmology, 99, 5, 753-759.

- Matsunaga, N., Ozeki, H., Hirabayashi, Y., Shimada S., Ogura, Y., 2005. *Histopathologic evaluation of the limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy*. *Retina*, 25, 3, 311-316.
- Melles, G. R., de Waard, P. W., Pameyer, J. H., Houdijn Beekhuis, W., 1999. *Trypan blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery*. *J. Cataract. Refract. Surg.*, 25, 1, 7-9.
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Nawrocki J., 2009. *Vergleich von SOCT und Laser-scanning-ophthalmoskopie bei der Differenzierung der durchgreifenden von den lamellaren und pseudo-Maculaforamina*. *Der Ophthalmologe*, 107, 251-255.
- Michalewski, J., Michalewska, Z., Dziegielewski, K., Nawrocki, J., 2011. *Evolution from macular pseudohole to lamellar macular hole – spectral domain OCT study*. *Graefe's Arch. Exp. Ophthalmol.*, 249, 2, 175-178.
- Mori, K., Gehlbach, P. L., Sano, A., Deguchi, T., Tonda, S., 2004. *Comparison of epiretinal membranes of differing pathogenesis using optical coherence tomography*. *Retina*, 24, 1, 57-62.
- Němec, P., 2006. *Současné možnosti diagnostiky optické koherentní tomografie*. In *Trendy soudobé oftalmologie*, Galen, 123-132.
- Nomoto, H., Shiraga, F., Yamaji, H., Fukuda, K., Baba, T., Takasu, I., Ohtsuki, H., 2008. *Macular hole surgery with triamcinolon acetate-assisted internal limiting membrane peeling. One –year results*. *Retina*, 28, 3, 427-432.
- Norn, M. S., 1980. *Per operative trypan blue vital staining of corneal endothelium. Eight years follow up*. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 58, 4, 550-555.
- Otani, T., Yamaguchi, Y., Kishi, S., 2010. *Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema*. *Retina*, 30, 5, 774-780.
- Patel, J. I., Hykin, P. G., Schadt, M., Luong, V., Fityke, F., Gregor, Z. J., 2008. *Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema*. *Retina*, 26, 1, 5-13.
- Pendergast, S., Margherio, R., Williams, G., Cox, M. S., 1999. *Vitrectomy for chronic pseudophakic cystoid macular edema*. *Am. J. Ophthalmol.*, 128, 3, 317-323.
- Peyman, G.A., Cheema, R., Conway, M. D., 2000. *Triamcinolone acetate as an aid to visualization of the vitreous and the posterior hyaloids during pars plana vitrectomy*. *Retina*, 20, 5, 554-555.
- Sakamoto, T., Miyazaki, M., Hisatomi, T., Nakamura, T., Ueno, A., Itava, K., Ishibashi, T., 2002. *Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the*

- surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown.* Graefe's Arch. Exp. Ophthalmol., 240, 6, 423-429.
- Sebag J., 1991. *Age-related differences in the human vitreoretinal interface.* Arch. Ophthalmol., 109, 7, 966-971.
- Sebag J., 2009: Editorial. Retina, 29, 7, 871-874.
- Schmid-Kubista, K. E., Lamar, P. D., Schenk, A., Stolba, U., Binder, S. 2010: *Comparison of macular function and visual fields after membrane blue or infracyanine green staining in vitreoretinal surgery.* Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 248, 3, 381-388.
- Sonmez, K., Capone, A. Jr., Trese, M. T., Williams, G. A., 2008. *Vitreomacular traction syndrome: impact of anatomical configuration and anatomical and visual outcome.* Retina. 28, 9, 1207-1214.
- Sonoda, K. H., Sakamoto, T., Enaida, H., Miyazaki, M., Noda, Y., Nakamura, T., Ueno, K., Yokoyama, M., Kubota, T., Ishibashi, T., 2004. *Residual vitreous separation visualized by intravitreal triamcinolone acetonide.* Ophthalmology, 111, 2, 226-230.
- Stefaniotou, M., Aspiotis, M., Kalogeropoulos, C., Christodoulou, A., Psylla, M., Ioacim, E., Alamanos, I., Psilas, K., 2004. *Vitreotomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal.* Eur. J. Ophthalmol. 14, 2, 137-143.
- Šach, J., Karel, I., Kalvodová, B., Dotřelová, D., 2000. *Ultrastrukturální analýza tkáně odstraněné při operacích idiopatických makulárních děr.* Čes. a slov. Oftal., 56, 5, 286-292.
- Tachi, N., Ogino, N., 1996. *Vitreotomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy.* Am. J. Ophthalmol., 122, 2, 258-260.
- Takahashi, A., Nagaoka, T., Yoshida, A., 2011. *Stage 1A Macular hole. A Prospective Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study.* Retina, 31, 1, 127-147.
- Takahashi, H., Kishi, S., 2000. *Tomographic features of a lamellar macular hole formation and lamellar hole that progressed to full-thickness macular hole.* Am. J. Ophthalmol. 130, 5, 677-679.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes.* N. Engl. J. Med., 329, 14, 977-986.

- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, 1998. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes*. UKPDS 38. Br. Med. J., 317, 7160, 703-713.
- Unoki, N., Nishijima, K., Kita, M., Oh, H., Kakamoto, A., Kameda, T., Hayashi, H., Yoshimura, N., 2009. *Lamellar macular hole formation in patients with diabetic cystoid edema*. Retina. 29, 8, 1128-1133.
- Wang, M. Y., Nguyen, D., Hindoyan, N., Sadun, A. A., Sebag, J., 2009. *Vitreo-papillary adhesion in macular hole and macular pucker*. Retina, 29, 5, 644-650,
- Witkin, A. J., Ko, T. H., Fujimoto, J. G., Schuman, J. S., Bajkal, C. R., Rogers, A. H., Reichel, E., Duker, J. S., 2006. *Redefining lamellar holes and vitreomacular interface: An Ultrahigh-resolution optical coherence tomography study*. Ophthalmology. 113, 3, 388-397.
- Worst, J. G. F., Sebag, J., Kishi, S., Shimizu, K. 1991: *Posterior vitreous pocket*. Correspondence. Arch Ophthalmol., 109, 8, 1058-1060.

Seznam zkratk

CMT	centrální makulární tloušťka
DM	diabetes mellitus
DR	diabetická retinopatie
EMM	epimakulární membrána
ERM	epiretinální membrána
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study
HbA _{1C}	hemoglobin glykovaný
ICG	indocyanine green
ILM	internal limiting membrane, vnitřní limitující membrána
IMD	idiopatická makulární díra
LMD	lamelární makulární díra
ME	makulární edém
MPF	makulární pseudofenestra
NMD	neúplné makulární defekty
NOT	nitrooční tlak
OCT /SLO	optická koherenční tomografie/skenovací laserová oftalmoskopie
PAD	perorální antidiabetika
PPV	pars plana vitrektomie
PVD	posterior vitreous detachment, odloučení zadní hyaloidní membrány
TB	Trypan blue
VR	vitreoretinální
VM	vitreomakulární
ZO	zraková ostrost