

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**VITREORETINÁLNÍ ROZHRANÍ VE VZTAHU  
K CHIRURGICKÉ LÉČBĚ MAKULÁRNÍCH  
ONEMOCNĚNÍ**

Jan Kalvoda

2012

## **Doktorské studijní programy v biomedicině**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc.

Školící pracoviště: Ústav patologie, 1. LF UK v Praze a VFN v Praze

Školitel: doc. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

<b>Obsah</b>	
<b>Abstrakt</b>	5
<b>Abstract</b>	7
1. <b>Úvod</b>	9
2. <b>Hypotéza a cíle disertační práce</b>	9
3. <b>Výzkumný materiál, metody a soubory pacientů</b>	10
3.1 Soubory nemocných s diabetickým makulárním edémem	11
3.2 Soubor nemocných s neúplnými makulárními defekty	11
3.3 Soubor nemocných s idiopatickou makulární dírou	11
4. <b>Postup operací</b>	11
5. <b>Příprava membrán pro elektronovou mikroskopii</b>	11
6. <b>Měření tloušťky vnitřní limitující membrány</b>	12
7. <b>Výsledky ultrastrukturální morfometrie a analýza klinických faktorů</b>	12
7.1 Výsledky ultrastrukturální morfometrie vnitřní limitující membrány u očí s diabetickým makulárním edémem	12
7.2 Výsledky morfometrie vnitřní limitující membrány u očí s neúplnými makulárními defekty	12
7.3 Výsledky ultrastrukturální morfometrie vnitřní limitující membrány u očí s idiopatickou makulární dírou	13
7.4 Výsledky měření centrální makulární tloušťky podle OCT u očí s diabetickým makulárním edémem bez sloupnutí vnitřní limitující membrány	13
7.5 Výsledky měření bazálního a minimálního průměru podle OCT u očí s idiopatickou makulární dírou	13

8.	<b>Výsledky operace</b>	13
8.1	Výsledky operace očí s diabetickým makulárním edémem	13
8.2	Výsledky operace očí s neúplnými makulárními defekty	14
8.3	Výsledky operace očí s idiopatickou makulární dírou	14
9.	<b>Diskuze</b>	14
10.	<b>Závěry</b>	15
11.	<b>Literatura</b>	16
	<b>Seznam publikací autora</b>	19
	<b>Science citation index</b>	20

## **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) 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. Na sklivcové straně ILM byly vzácně zjištěny makrofágy a fibroblasty, na zvlňené sítnicové straně byly ojediněle zachyceny okrouhlé struktury odpovídající vnitřním částem Müllеровých 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 glukózy. 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 patogenese 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) 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. 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 in 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** 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.

**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 (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. 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. Zobrazení pomocí OCT umožňuje efektivně vyhodnotit VM rozhraní a trakční síly vedoucí ke strukturálním změnám v sítnici u IMD a neúplných makulárních defektů (NMD). Mezi NMD řadíme lamelární makulární díru (LMD) a makulární pseudofenestru (MPF). Chen, Lee, (2008) se domnívají, že obě tyto klinické jednotky, MPF a LMD, mohou být rozdílné projevy téhož onemocnění. 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).

## **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, progresi a léčbu makulárních onemocnění.

### **A. Cíle studií 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.

2. Provedení histopatologické a morfometrické analýzy ILM.
3. Sledování závislosti konečné ZO na pooperační CMT ve vertikálním a horizontálním řezu podle OCT/SLO.

### **B. Cíle studie s lamelární makulární dírou a makulární pseudofenestrou**

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

### **C. 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/SLO.

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.

### **3.1 Soubory nemocných s diabetickým makulárním edémem**

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. Průměrný věk nemocných byl  $63 \pm 10,7$  let. Retrospektivní studie (skupina 2) zahrnovala 46 očí 39 diabetiků (20 žen a 19 mužů) s průměrným věkem  $63,4 \pm 8,7$  let. Průměrná doba jejich sledování byla 13,3 měsíců s rozsahem 3 – 23 měsíců.

### **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. Při hodnocení MPF a LMD jsme použili definici podle Witkina et al. (2006) a Haouchineho (2004).

### **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). Průměrný věk nemocných byl  $69,7 \pm 9,7$  let.

## **4. Postup operace očí s diabetickým makulárním edémem, s neúplnými makulárními defekty a s idiopatickou makulární dírou**

U všech očí byla provedena standardní PPV se separací, elevací a odstraněním zadního sklivcového kortexu. Odstranění ILM (skupina 1 očí s diabetickým ME, NMD a IMD) bylo asistované 0,15% trypanovou modří. K vnitřní tamponádě IMD jsme použili 16% C3F8.

## **5. Příprava membrán pro elektronovou mikroskopii**

Bezprostředně po sloupnutí byla ILM fixována ve 2,5% glutaraldehydu

a odeslána k dalšímu zpracování pro elektronovou mikroskopii. Glutaraldehydem fixovaná chirurgicky odstraněná ILM byla zalita do umělé pryskyřice (Durcupan-Epon). Pro světelnou mikroskopii byly polotenské 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  $\mu\text{m}$  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. Ke zjištění transverzální tloušťky ILM byly digitalizované obrazy superponovány čtvercovou mřížkou o straně 500 px (= 3,25  $\mu\text{m}$ ). Měření tloušťky ILM bylo prováděno v místě průsečíku mřížky s membránou. Zpravidla 10 elektronogramů každé ILM poskytlo 40 – 50 hodnot její tloušťky, což umožnilo statistické zjištění aritmetického průměru, včetně jeho směrodatné odchylky.

## **7. Výsledky ultrastrukturální morfometrie a analýza klinických faktorů**

### **7.1 Výsledky ultrastrukturální morfometrie očí s diabetickým ME**

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  $\mu\text{m}$ ). Zjistili jsme, že větší tloušťka ILM souvisela se zvýšenou hodnotou HbA<sub>1C</sub> u obou typů DM (Kendall's correlation,  $\tau = 0,227$ ,  $p = 0,040$ ).

### **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. Morfometrie ILM potvrdila její zesílení na  $3,98 \pm 0,86 \mu\text{m}$  (v rozmezí 3,28 – 5,92  $\mu\text{m}$ ).

### **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  $\mu\text{m}$ .

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

Statisticky jsme prokázali signifikantně negativní (klesající) závislost mezi CMT a ZO, a to jak u CMT ve vertikále, tak a velmi silnou korelaci mezi CMT v horizontále a vertikále ( $p < 0,001$ ).

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

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 statistické závislosti tvaru U.

## **8. Výsledky operace**

### **8.1 Výsledky operace očí s diabetickým makulárním edémem**

Statistická analýza pooperační ZO sledovaného souboru 56 očí (skupiny 1) prokázala signifikantní zlepšení ZO o 2 řádky u 29 očí (51,8%), o 1 řádku u 6

očí (10,7%). 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% ). Konečná pooperační ZO byla hodnocena v období 3 – 23 měsíců (průměrně 13,3 měsíců).

### **8.2 Výsledek operace očí s neúplnými makulárními defekty**

Před operací byla průměrná ZO 0,32 podle ETDRS a na konci sledovaného období 0,5. U 16 očí (88,9%) biomikroskopie a/nebo OCT/SLO potvrdily zhojenou LMD či MPF a obnovenou foveolární konturu.

### **8.3 Výsledky operace očí s idiopatickou makulární dírou**

Na konci sledovaného období bylo dosaženo úplného uzavření IMD u všech 33 očí. ZO se na konci sledovaného období zlepšila u 22 očí (66,7%).

## **9. Diskuse**

Patogeneze diabetického ME, zvláště difúzního a/nebo cystoidního ME bez viditelné VM trakce, je pravděpodobně multifaktoriální a s nepříznivou odpovědí na laserovou koagulaci (Gandorfer et al., 2000, Avci et al., 2004, Kimura et al., 2005, Hartley et al., 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 (Figueroa et al., 2008, Hartley et al., 2008, Patel et al., 2008).

V našich studiích očí s diabetickým ME s odstraněním a/nebo bez odstranění ILM spojeno s dobrou funkční prognózou, a to navzdory přítomnosti difúzního a/nebo cystoidního ME (Kalvoda et al., 2009). Naše výsledky jsou shodné se studiemi (Stefaniotou et al., 2004, Kumagai et al., 2009, Kalvodová, Záhlava, 2002, Otani et al., 2010). Domníváme se, že zdrojem

trakce, která může vést k recidivě diabetického ME, by mohl být nejen sklivce nebo přiložená zadní hyaloidní membrána, ale také ztlustělá ILM.

Kontroly koncentrace glukózy v krvi a dlouhodobé kompenzace DM jsou nezbytné v prevenci vzniku a progresu DR u obou typů DM. V naší studii diabetici vykazovali vyšší průměrnou hodnotu HbA<sub>1C</sub> ( $7,2 \pm 1,9\%$ ). Biochemická analýza sklivce prokázala zvýšenou koncentraci kyseliny močové a glukózy (Křížová et al., 2011).

V chirurgické léčbě NMD je diskutován přínos sloupnutí ILM a/nebo EMM a význam vnitřní plynové tamponády (Casparis, Bovey 2011). Závislost pooperační ZO na stádiu IMD podle Gasse sledovali Kolář, Vlková (2006), Haritoglou et al. (2006) a Kaňovský et al. (2009). V našem studovaném souboru 33 očí se dosažená pooperační ZO podstatně nelišila od údajů publikovaných v literatuře.

## **10. Závěry**

V disertační práci jsou předloženy výsledky klinického a experimentálního výzkumu VR rozhraní u očí s diabetickým ME, NMD a IMD. 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.

## Literatura

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.

Casparis, H., Bovey, E. H., 2011. *Surgical treatment of lamellar macular hole associated with epimacular membrane*. Retina, 31, 9, 1783-1790.

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.

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.



- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Glaucone Concentrations in Vitreous and Serum of Patients with Diabetic Macular Oedema*. Ophthalmic Res., 46, 73-79.

- 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.
- 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.
- Stefaniotou, M., Aspiotis, M., Kalogeropoulos, C., Christodoulou, A., Psylla, M., Ioacim, E., Alamanos, I., Psilas, K., 2004. *Vitrectomy 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., Dotfelová, D., 2000. *Ultrastrukturální analýza tkáně odstraněné při operacích idiopatických makulárních děr*. *Čes. a slov. Oftal.*, 56, 5, 286-292.
- 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.

## Seznam publikací autora

### 1a) publikace, které jsou podkladem disertace s IF

J. Kalvoda, J. Dušková, A. Kuběna, C. Povýšil, B. Kalvodová: Morphometry of surgically removed internal limiting membrane during vitrectomy in diabetic macular edema. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, (2009) 247:1307-1314 (DOI: 10.1007/s00417-009-1100-z) **IF 2,102**

L. Krizova, M. Kalousova, A. Kuběna, H. Benáková, T. Zima, Z. Kovarik, J. Kalvoda, B. Kalvodova: Increased Uric Acid and Glaucone Concentrations in Vitreous and Serum of Patients with Diabetic Macular Oedema. Ophthalmic res 2011; 46:73-79 (DOI: 10.1159/000322994) **IF 1,28**

### 1b) publikace, které jsou podkladem k disertaci bez IF

J. Kalvoda, J. Dušková, Z. Kovařík, A. Kuběna, B. Kalvodová.: Význam vitrektomie u diabetického makulárního edému a morfometrie chirurgicky odstraněné vnitřní limitující membrány. Čes. a slov. Oftal., 66, 2010, 2, s. 76-82

Práce byla oceněna redakční radou časopisu 1. místem za publikaci v roce 2010.

## 2) publikace bez vztahu k tématu disertace bez IF

B. Kalvodová, M. Kmochová, J. Kalvoda, Z. Kovařík: Pokročilé orgánové komplikace jako projev neléčeného diabetes mellitus u 41leté ženy. Prakt. Lék., 2007, 87, 8, s. 492-495

## 3) kapitoly v knihách

J. Kalvoda: Purtscherova retinopatie u stromolezce. In P. Diblík, B. Kalvodová, E. Růžičková (eds) Oftalmologie v kazuistikách. Triton, 2007, s. 157-160

## Science citation index

### Web of Science:

J. Kalvoda, J. Dušková, A. Kuběna, C. Povýšil, B. Kalvodová: Morphometry of surgically removed internal limiting membrane during vitrectomy in diabetic macular edema. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, (2009) 247:1307-1314 (DOI: 10.1007/s00417-009-1100-z) **IF 2,102**

Cited: 0                      Scopus cited: 1

L. Krizova, M. Kalousova, A. Kuběna, H. Benáková, T. Zima, Z. Kovarik, J. Kalvoda, B. Kalvodova: Increased Uric Acid and Glaucone Concentrations in Vitreous and Serum of Patients with Diabetic Macular Oedema. Ophthalmic res 2011; 46:73-79 (DOI: 10.1159/000322994) **IF 1,28**                      Cited: 0