

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Libor Hejsek

2012

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program
Oční lékařství

**Sledování vlivu moderních chirurgických postupů na centrální partii sítnice pomocí
elektrofyzilogických metod.**

**Monitoring of the impact of modern surgical procedures on the central portion of
retina using electrophysiological methods.**

MUDr. Libor Hejsek

Školitel: Prof. MUDr. Hana Langrová, PhD.

Hradec Králové, 2012

Obhajoba dne:

Prohlášení autora:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové 2012

Děkuji přednostovi Oční kliniky Lékařské fakulty University Karlovy v Hradci Králové, panu Prof. MUDr. Pavlu Rozsivalovi, CSc., FEBO, za umožnění práce na tomto tématu.

Prof. MUDr. Haně Langrové, PhD., děkuji za všestrannou pomoc při přípravě této práce, za podnětné rady a připomínky, za posouzení rukopisu a řadu pokynů pro jeho konečnou úpravu.

Obsah

1. POUŽITÉ ZKRATKY	7
2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY	8
2. 1. Historie.....	9
2. 2. Etiopatogeneza, incidence a rozdělení idiopatických makulárních děr.....	9
2. 3. Diferenciální diagnostika idiopatických makulárních děr	15
2. 3. 1. Mikroperimetrie	18
2. 3. 2. Optická koherentní tomografie	21
2. 4. Symptomy idiopatických makulárních děr.....	25
2. 5. Indikace k operačnímu řešení idiopatických makulárních děr	26
2. 6. Historie léčby idiopatických makulárních děr.....	27
2. 7. Operační technika v současnosti	28
2. 8. Pomocné chirurgické látky.....	29
2. 9. Tamponáda.....	30
2. 10. Operační výsledky	30
2. 11. Komplikace.....	32
2. 12. Faktory úspěšnosti chirurgie idiopatických makulárních děr	33
3. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	35
4. METODIKA A SOUBOR PACIENTŮ, STATISTICKÁ ANALÝZA DAT	36
4. 1. Soubor pacientů	36
4. 2. Vyšetřovací techniky anatomické	37
4. 3. Vyšetřovací techniky funkční	38
4. 3. 1. Elektroretinografie na reverzační podnět (PERG).....	39
4. 3. 2. Multifokální elektroretinografie (mfERG)	40
4. 3. 3. Průběh elektrofyziologických vyšetření, měřené parametry a statistické hodnocení.....	42
4. 3. 4. Mikroperimetrie	43
4. 4. Operační technika.....	44

5. VÝSLEDKY	45
5. 1. Výsledky anatomické	45
5. 2. Výsledky funkční	48
5. 2. 1. Zraková ostrost.....	48
5. 2. 2. Výsledky PERG	51
5. 2. 3. Výsledky mfERG	51
5. 2. 4. Výsledky mikroperimetrie	57
5. 3. Kasuistika.....	60
6. DISKUSE.....	64
7. ZÁVĚR	72
8. LITERATURA	73

1. Použité zkratky

C3F8	perfluoropropan (expanzivní plyn)
cd	candela
CME	cystoidní makulární edém
dB	decibel
DTL	Dawson-Trick-Litzkow (typ elektrody pro měření ERG)
ERG	elektroretinografie
ERM	epiretinální membrána
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study (typ optotypové tabule)
FAG	fluorescenční angiografie
Hz	Herz
IMD	idiopatická makulární díra
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
logMAR	logaritmus minimálního úhlu rozlišení
MB	Müllerova buňka
mfERG	multifokální elektroretinografie
MLI	membrana limitans interna
MP-1	název mikroperimetrického přístroje
ms	milisekunda
NKZO	nejlépe korigovaná zraková ostrost
nV/deg²	nanoVolt na úhlový stupeň
OCT	optická koherentní tomografie
PERG	elektroretinografie na reverzační podnět
PPV	pars-plana vitrektomie
RPE	retinální pigmentový epitel
SF6	hexafluorosulfid, fluorid sírový (expanzivní plyn)
V	Volt
VPMD	věkem podmíněná degenerace makuly
VR	vitreoretinální
°	úhlový stupeň
μm	mikrometr
μV	mikrovolt

2. Úvod do problematiky

V současné době dochází k velkým pokrokům a rozvoji v oblasti nitrooční vitreoretinální (VR) chirurgie. Nové techniky a technologie se zdokonalují a urychlují prakticky všechny vitreoretinální operace. Operační zákroky jsou bezpečnější a doba pooperační rehabilitace kratší. Současně s vývojem techniky se výrazně zdokonalují diagnostické metody, které nám zobrazují ultrastrukturu sítnice (optická koherentní tomografie, OCT) a verifikují její funkci (elektrofyzilogické techniky, mikroperimetrie). Moderní vitreoretinální chirurgické techniky umožňují ošetření i plošně malých patologií sítnice a tak poskytují řešení onemocnění i v oblasti makuly. Tato část sítnice zajišťuje rozlišovací schopnost oka, potažmo kvalitu života a často i pracovní schopnost pacientů.

Centrální krajina sítnice představující cca 8° centrální části zorného pole odpovídá svou nervovou projekcí asi 50% objemu primární zrakové kůry v Brodmanově oblasti č.17. Z toho vyplývá, že i plošně malá porucha v centrální krajině sítnice navodí stav, kdy nelze funkčně využít velkou část korespondujícího zrakového kortexu [9]. Proto onemocnění, která postihují makulární krajinu, mají významný dopad na zrakové funkce, byť svojí velikostí dosahují třeba jen několika stovek mikrometrů.

Původní záměr práce byl sledovat toxicitu intravitreálně podávaných léčiv a pomocných chirurgických látek společně s bezpečností provádění makulárních vitreoretinálních operací. Rozsah tohoto tématu je ale velmi široký. Proto bylo přistoupeno k specifikaci tematiky se zaměřením na vysoce kontroverzní téma týkající se peelingu vnitřní limitující membrány při operaci idiopatické makulární díry.

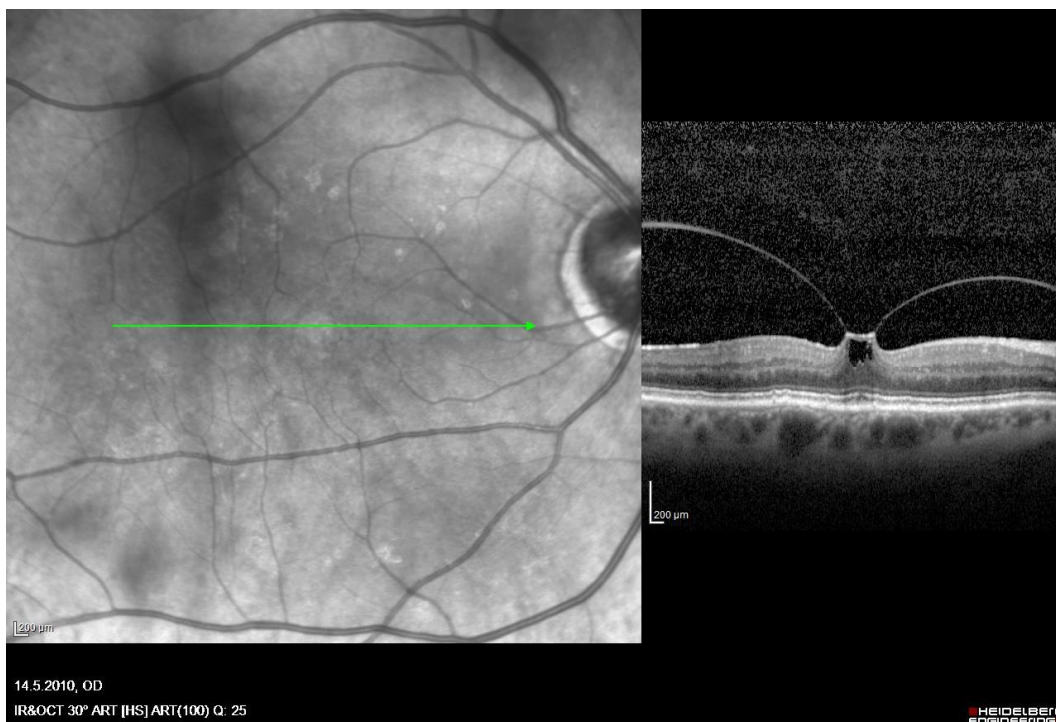
2. 1. Historie

Makulární díra, nejprve traumatické etiologie, byla poprvé popsána koncem devatenáctého století [54] a po následujících asi 100 let byla až do zavedení chirurgické terapie [31] považována za neléčitelnou. První netraumatickou makulární díru popsal Kunt v r. 1900 [39].

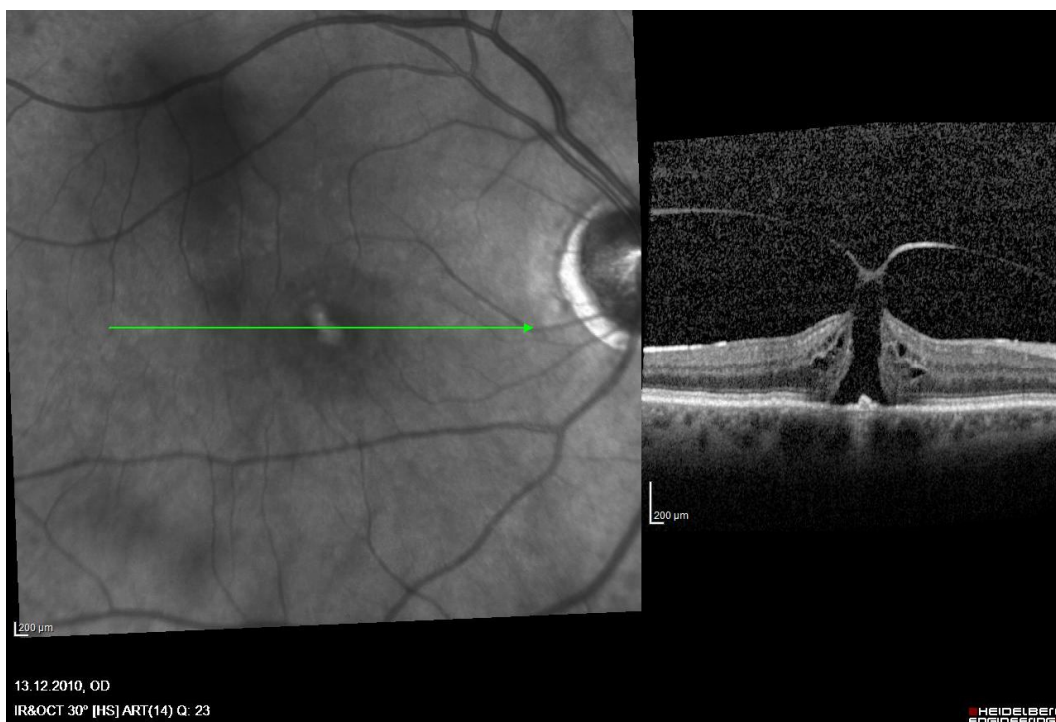
2. 2. Etiopatogeneza, incidence a rozdělení idiopatických makulárních děr

Idiopatickou makulární dírou (IMD) rozumíme kompletní poruchu integrity neuroretinální tkáně v oblasti fovey. Defekt zasahuje od membrany limitans interna (MLI), až po zevní segmenty fotoreceptorů (včetně). Přesná příčina rozvoje IMD není stále jasná navzdory významnému posunu v patofyziologii a terapii IMD během posledních dvou desetiletí. Toto onemocnění řadíme do skupiny makulárních chorob, vznikajících při poruše vitreoretinálního rozhraní. Obecně je přijímána etiopatogenetická teorie Johnsona a Gasse z roku 1988 [32]. Předpokládaným mechanismem vzniku IMD je působení tažných (trakčních) sil na centrální krajinu sítnice, a to jak ve směru kolmém na makulu s předozadní trakcí sklivce, který v průběhu stárnutí ztrácí svoji gelovitou strukturu [50, 72, 79], tak i ve směru horizontálním, tangenciální trakcí vitreoretinálního rozhraní, na kterém někdy nacházíme gliální struktury s kontraktilními filamenty [19, 61, 90].

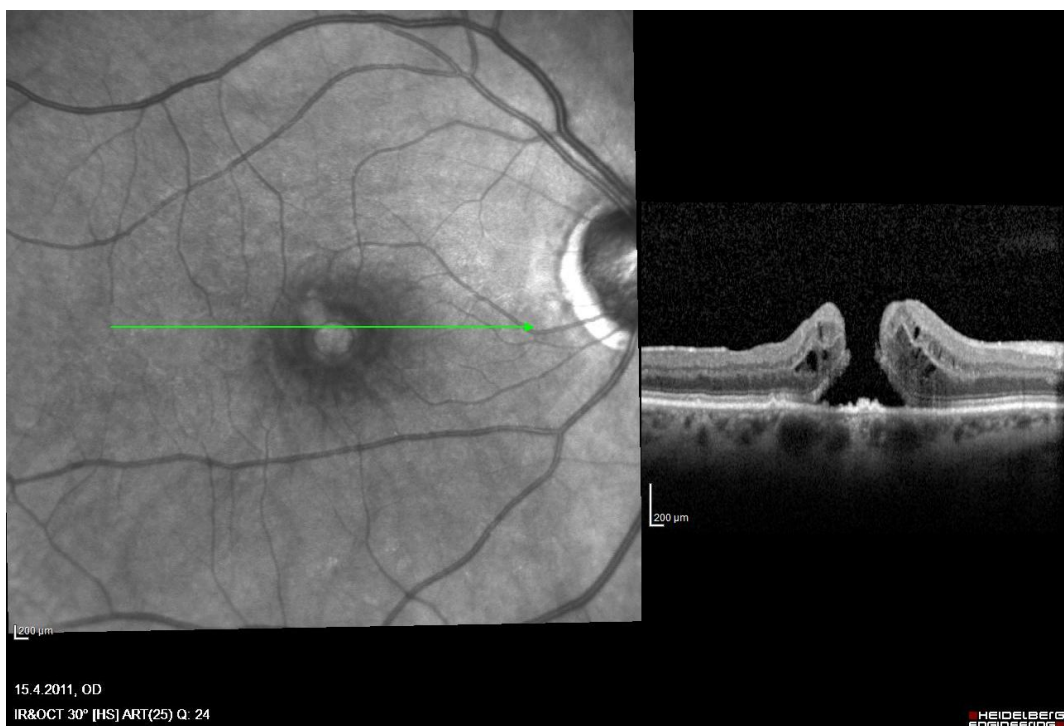
Vznik a rozvoj IMD při klinicky významné předozadní trakci je znázorněn na obrázcích č. 1 - 3. Na všech OCT skenech je navíc patrné zhrubění a ztlustění MLI (předpokládaná tangenciální trakce). Všechny skeny jsou pořízeny během sledování jednoho pacienta, vždy ve stejné lokalizaci.



Obr. č. 1. Vstupní OCT vyšetření, nekompletně odloučená zadní sklivcová membrána indukuje předozadní trakci za foveolu, jsou patrné cystické změny s rozrušením vnitřních vrstev neuroretiny.



Obr. č. 2. Nález s odstupem 7 měsíců, pacient udává pozvolný pokles zrakových funkcí, na OCT je patrná již formovaná IMD s přetrvávající předozadní trakcí.



Obr. č. 3. Spontánní odloučení sklivce s uvolněním předozadní trakce nevedlo v tomto případě ke spontánnímu uzavření defektu. Na povrchu neuroretiny je patrná zhrubělá a ztluštělá MLI, zejména v temporální části skenu.

Vitreoretinální (VR) rozhraní je tvořeno zadní sklivcovou membránou a vnitřní limitující membránou (MLI), které jsou variabilně pevně spojeny extracelulární matrix. Zadní sklivcová membrána je složena ze zahuštěných fibril sklivcového kortexu, které tvoří kolagen typu II a mukopolysacharidy. MLI je povrchová vrstva sítnice tvořena laminou lamina densa (kolagen IV) a laminou lucida (laminin). Lamina densa je uložena směrem ke sklivcovému prostoru a lamina lucida je v intimním kontaktu s oploštělými konickými výběžky Müllerovy buňky, které ji pravděpodobně vytvářejí [70].

Nejčastější patologií vitreoretinálního rozhraní představuje jeho degenerativní remodelace, která se projevuje základními typy poruch, jakými jsou: změny pevnosti rozhraní, diskontinuita a buněčná infiltrace makrofágy a gliálními buňkami. Klasickým příkladem patologické remodelace v periférii sítnice je rozvoj rhexmatogenních degenerací, například mřížkové degenerace. V centrální oblasti sítnice se vyskytuje celá řada onemocnění, ze kterých jmenujeme idiopatickou makulární díru, epimakulární membránu, vitreomakulární trakční syndrom, apod.

Nejčastěji dochází ke vzniku IMD v sedmé dekádě života. Incidence se pohybuje kolem 33 případů na 100 000 obyvatel starších 55 let, onemocnění výrazně častěji

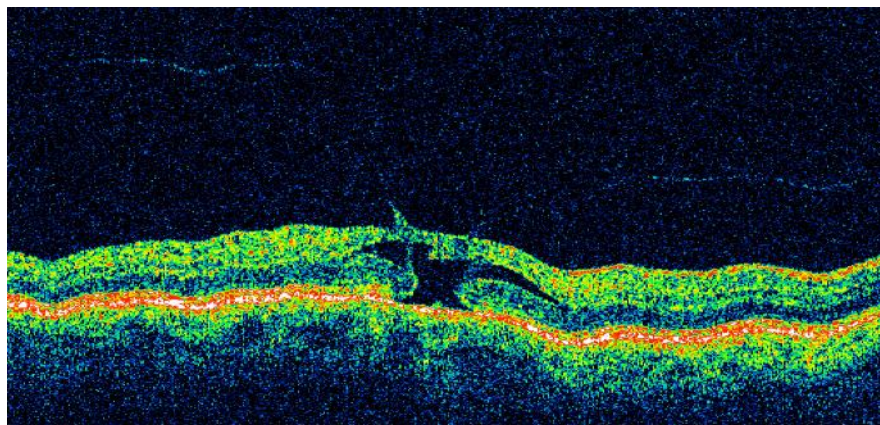
postihuje ženy (70 – 90%) [40]. Poměrně vzácně, asi v 7% případů, je onemocnění oboustranné [13].

Stádia onemocnění IMD (obr. č. 7) ve smyslu hloubky a plošného rozsahu progredujícího defektu se dle Gasse rozdělují na:

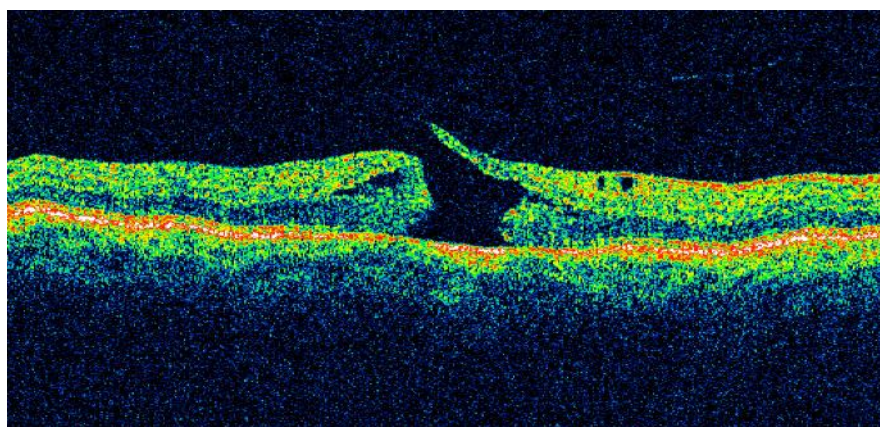
Stádium 1A: oftalmoskopicky je patrné jen odlišné zbarvení foveoly (někdy je viditelný „žlutý bod“ v centru). Příčinou je elevace neuroepitelu. Na OCT je ještě zachována foveolární deprese, přítomné je již odchlípení zevních vrstev fotoreceptorů.

Stádium 1B: progreduje elevace foveoly, její kontura se napřimuje. Oftalmoskopicky dostává krajina okolo foveoly žlutavý prstencovitý nádech. Současně se centrifugálně rozestupují fotoreceptory, ale nedochází k jejich numerické ztrátě [96]. Pacient udává metamorfopsie a lehké zhoršení centrální zrakové ostrosti. Až v 60% případů může stádium 1B spontánně regredovat, pokud dojde k odloučení zadní sklivcové membrány. V opačném případě nastupuje, obvykle během několika málo měsíců, druhé stádium.

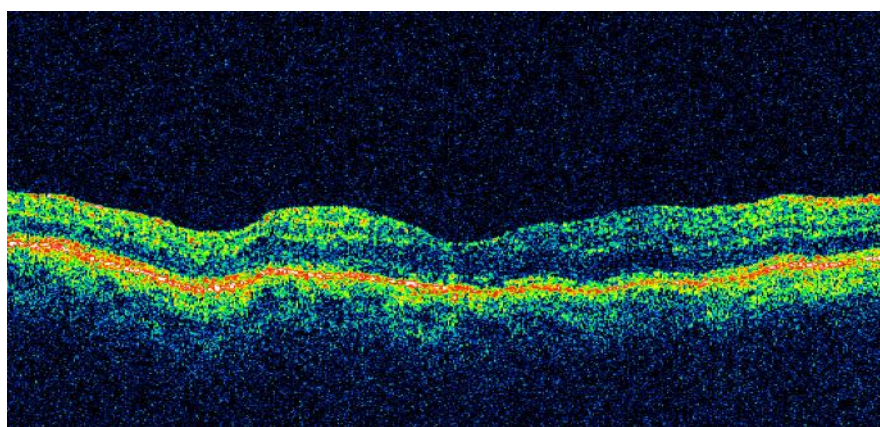
Stádium 2: rozvíjí se defekt fovey v celé tloušťce neuroretiny, který má maximální průměr menší než 400 μm . Žlutavý obvod kolem defektu neuroretiny se postupně ztrácí, nebo získává šedavé zbarvení. Okraje makulární díry se postupně ztlušují a ztrácejí kontakt s buňkami RPE. Zadní sklivcová membrána se odlučuje od centrální krajiny sítnice, ale nadále drží při obvodu makuly. Tento stav nazýváme parciální vitreo-foveální separace. Může být někdy příčinou přechodného zlepšení či ústupu metamorfopsií. Zraková ostrost se ale dále zhoršuje. Jen cca u 10% z těchto nálezů dochází ke spontánnímu zhojení [99]. Příklad ojedinělého případu spontánního zhojení formující se a vytvořené IMD ve stádiu 2 je uveden na obrázcích č. 4 - 6.



Obr. č. 4. Nekompletně odloučená zadní sklivcová membrána, defekt zevních vrstev neuroretiny je již vytvořený, je přítomná předozadní sklivcová trakce (žena, 77 let, duben 2006).



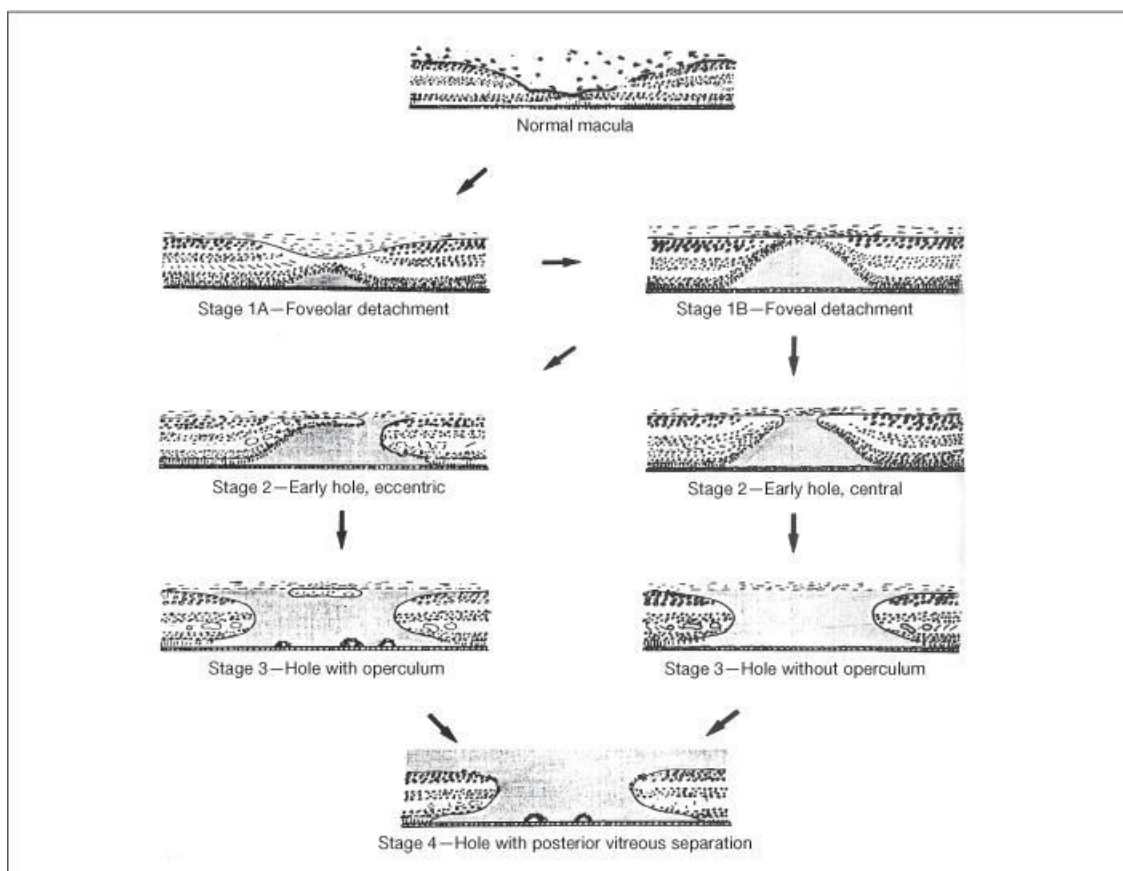
Obr. č. 5. Zadní sklivcová membrána se postupně odlučuje, defekt neuroretiny je kompletní (říjen 2006).



Obr. č. 6. Zadní sklivcovou membrána je odloučená, defekt neuroretiny se spontánně zahojil (únor 2007).

Stádium 3: kompletní defekt neuroretiny v centrální krajině se během několika týdnů plošně rozšíří nad 400 μm , jeho okraje se elevují a cysticky mění, zadní sklivcová membrána ještě není kompletně odloučená.

Stádium 4: charakterizuje průměr IMD větší jak 400 μm a kompletně odloučená zadní sklivcová membrána. Ve sklivcovém prostoru můžeme pozorovat volně mobilní Weissův prstenec. Okraje IMD jsou cysticky degenerované. IMD ve stádiu 4 dosahují velikosti do 800, zřídka více.



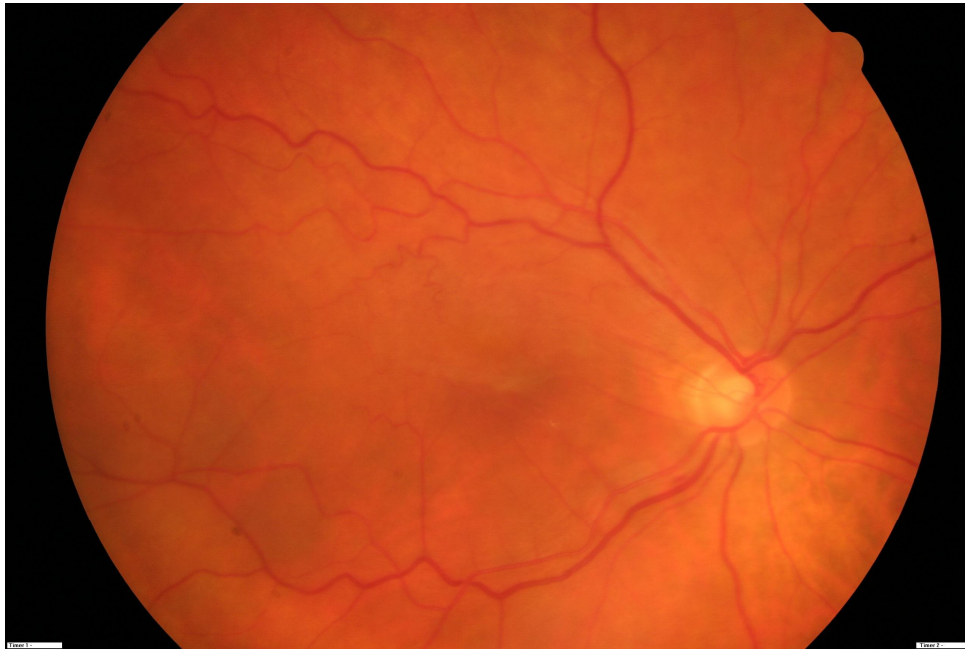
Obr. č. 7. Stádia IMD dle Gasse, převzato z RYAN, Stephen. *Retina*. 4st edition, 2006, Elsevier, Philadelphia, USA, c2006. ISBN 0323025986.

Z pohledu doby trvání IMD odlišujeme akutní a chronickou makulární díru. Za akutní IMD považujeme stav trvající maximálně 1 rok, chronická IMD trvá více jak 1 rok. Doba klinických projevů se však stanovuje obtížně. Pokud jsou počátky onemocnění plíživé, nemusí je pacient delší dobu zaznamenat. Někdy si pacienti zhoršené zrakové ostrosti jednoho oka všimnou pouze náhodně, při zakrytí zdravého oka, a potom se doba trvání IMD stanovuje problematicky.

2. 3. Diferenciální diagnostika idiopatických makulárních děr

Oftalmoskopické známky IMD, zejména její počínající stádia, mohou napodobovat některá další onemocnění. Jedná se o cystoidní makulární edém (CME), solitární drůzu (se ztenčením neuroretiny ve své lokalizaci), epiretinální membránu (ERM), která často utváří lamelární foveolární defekt a exsudativní makulopatie, ke kterým řadíme centrální serózní chorioretinopatii, věkem podmíněnou degeneraci sítnice, apod.

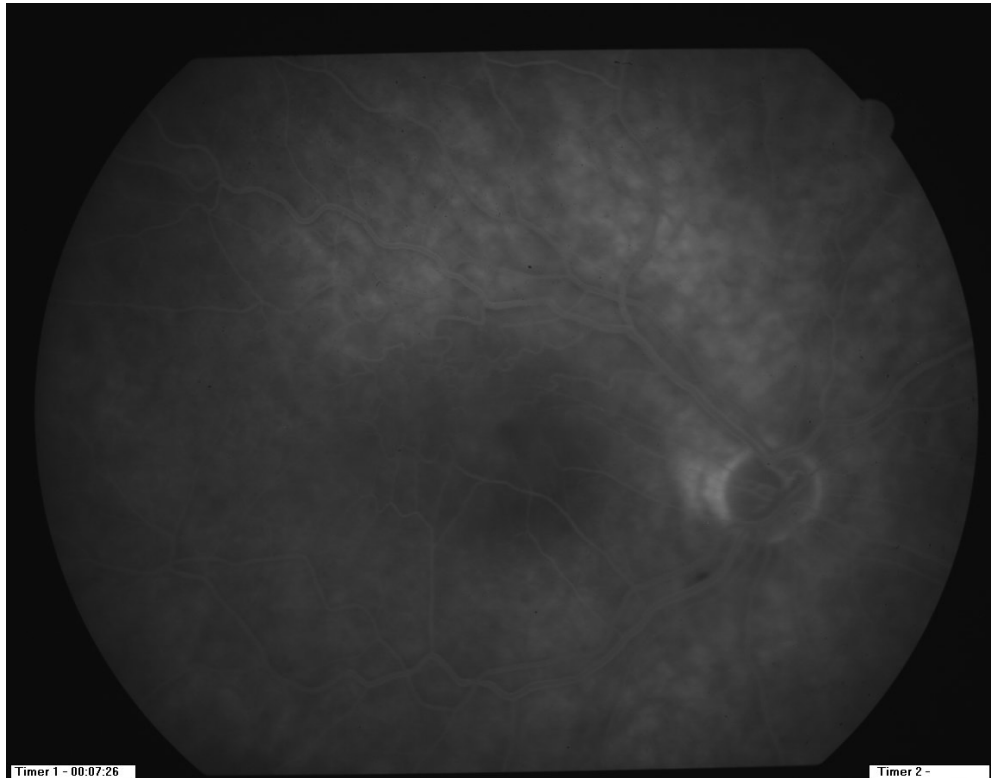
Odlišení těchto stavů vyžaduje pečlivé biomikroskopické vyšetření v arteficiální mydriáze a provedení zobrazovacího vyšetření, zejména optickou koherentní tomografií (OCT) a fluorescenční angiografií (FAG). Odlišnost nálezu u ERM včetně nálezu na fluorescenčním angiogramu (FAG) je uvedena na obrázcích č. 8 – 10. V makulární krajině s ERM vidíme bledě fibrotický, či průhledný a lesknoucí se membranózní povlak, který svoji kontrakcí deformuje průběh povrchových makulárních cév, nebo přímo způsobuje distorzi makulární krajiny. Ztenčení centrální části ERM někdy vyvolává dojem IMD (pseudomakulární díra), není ale přítomné okolní odloučení neuroretiny.



Obr. č. 8. Barevné foto pozadí s epiretinální membránou v centru (žena, 70 let).



Obr. č. 9. Časná arteriovenózní fáze FAG. Epiretinální (epimakulární) membrána v centru deformuje průběh retinálního řečiště.



Obr. č. 10. Pozdní fáze FAG, kdy ERM v centru způsobuje lehké prosakování barviva v makule.

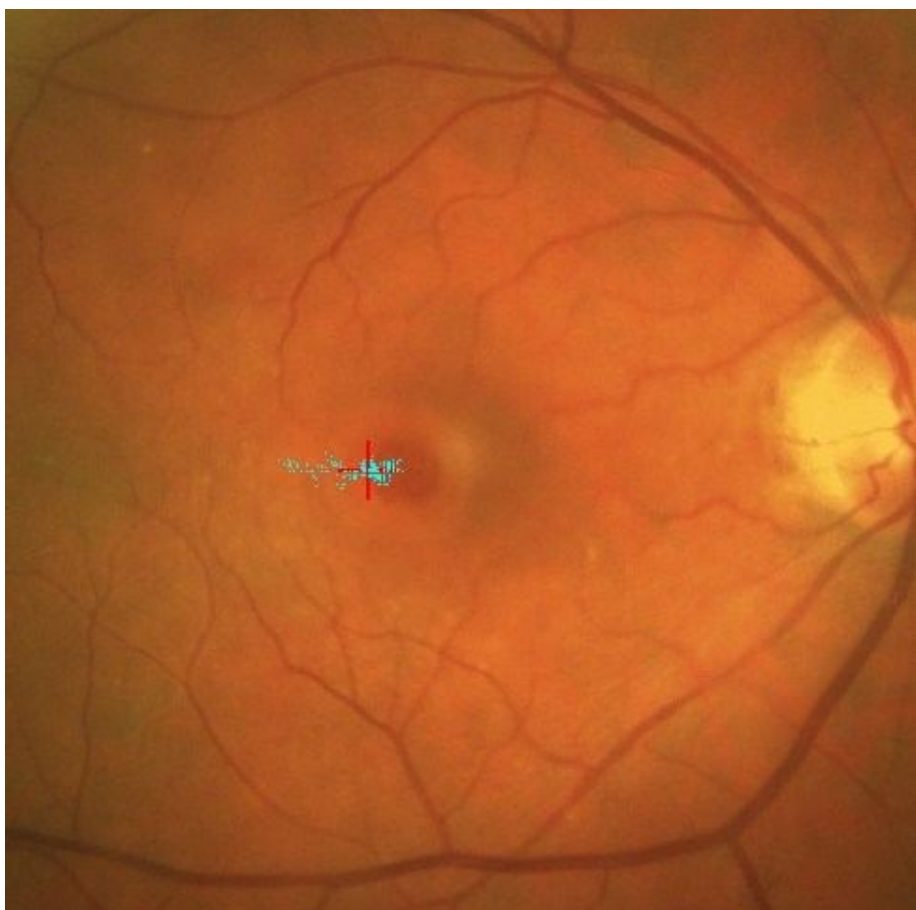
Při biomikroskopii u CME můžeme přímo pozorovat přítomnost větších cyst neuroretiny, které mívají petaloidní uspořádání kolem foveoly. Velké cysty bývají opticky prázdné („průhledné“), což může zpočátku budít dojem ztenčení ve foveole.

U exsudativních makulopatií pozorujeme odchlípení neuroretiny, ale není přítomen její defekt v plné tloušťce a pacient v počátečních fázích onemocnění neudává absolutní centrální skotom.

Pacienti s chorobami centrální oblasti sítnice často vnímají centrální skotom v zorném poli. Ten však může být tak malý, že ho na Amslerově mřížce nemusíme vždy potvrdit. Spolehlivě ho ale lze verifikovat Watzke-Allenovým testem, kdy tenký paprsek štěrbinové lampy zacílíme do oblasti foveoly a pokud je přítomná makulární díra, pacient vnímá jednoznačné přerušování průběhu světelného paprsku. Ztenčením, nebo jen deformací paprsku se mohou projevit drobné IMD, CME, nebo exsudativní makulopatie. Obdobou Watzke-Allenova testu je osvětlení makulární díry zaměřovacím laserovým paprskem velikosti 50 μm . Pokud jím osvětlíme drobnou IMD, přestane ho pacient vidět, pokud ho zacílíme na lamelární defekt či na pseudomakulární díru, bude bod viditelný.

2. 3. 1. Mikroperimetrie

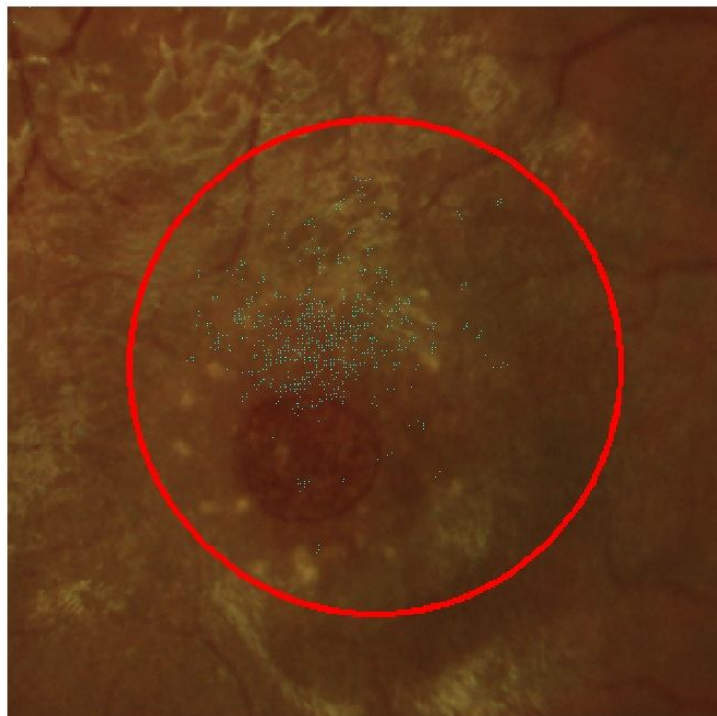
Sofistikovanou metodou verifikace centrálního skotomu, objektivizace funkce centrální krajiny sítnice a zhodnocení kvality fixace umožňuje mikroperimetrie [25]. Příklad postupného snižování schopnosti fixace při progresi IMD uvádíme na obrázcích č. 11 - 13.



Obr. č. 11. Stabilní excentrická fixace při zevním okraji IMD (žena, 68 let, doba trvání IMD asi 6 měsíců).



Obr. č. 12. Nestabilní excentrická fixace zevně od okraje IMD (žena 74 let, doba trvání IMD asi 12 měsíců).



Obr. č. 13. Nestabilní excentrická fixace nad okrajem veliké IMD. Celou centrální krajinu pokrývají odlesky hutnější ERM. Pacient (muž, 71 let) není schopen fixovat běžnou velikost fixační značky, doba trvání IMD je neznámá, jednalo se o náhodný záchyt.

Mikroperimetr MP-1 kombinuje tzv. fundus tracking mikroperimetrii s barevnou fotografií fundu v jediném přístroji. Trackingový systém sleduje neustále (25krát za 1 sekundu) polohu oka tak, aby byla vyšetřována požadovaná, stále stejná místa sítnice. Takto získáváme data dokonce i u pacientů, kteří nefixují [51].

Stimuly s maximální intenzitou 127 cd/m^2 při osvětlení pozadí 1.27 cd/m^2 jsou projikovány přímo na sítnici. Velikost (Goldmann I-V), barvu a trvání stimulu (standardně 200 ms) lze libovolně měnit. Mezi používané strategie patří prahová (4-2-1, 4-2), nadprahová, kinetická a peripapilární [89].

Na závěr vyšetření provedeme barevnou fotografii pozadí 45 stupňovou nonmydriatickou funduskamerou. Výsledky se superponují do jednoho zobrazení. Získáme tím přesný korelát funkčního a anatomického poškození. Výsledek může mít několik různých výstupů: numericky v decibelech, schematicky ve škálách barev, nebo jako aproximovaná dvouprostorová mapa. MP-1 navíc dokáže měřit vzdálenosti a obsah ploch.

Stejná technologie umožňuje vyšetření fixace. Přístroj si „pamatuje“ pacientovu fixaci během celého vyšetření, vytváří její mapu a kvantifikuje ji. Možností volby je rovněž vyšetření fixace samotné s určením její lokalizace a stability. Sledování fixace je neocenitelný nástroj při popisu kvality vidění, úspěšnosti léčby a v neposlední řadě i při prognóze a technického provedení terapeutických zásahů.

Neocenitelnou výhodou je možnost kdykoliv opakovat předchozí vyšetření v naprosto stejných bodech, a tím jednoznačně posoudit eventuální progresi či zlepšení stavu.

Vyšetření má jedinou nevýhodu, neboť je třeba si uvědomit, že nevyšetřujeme pouze makulární krajinu, ale zrakovou dráhu pro centrální zorné pole jako celek. Na toto je třeba brát ohled, například u diabetiků, či pacientů po proběhlých mozkových příhodách, kdy i klinicky němé a diskrétní změny ve zrakové dráze mohou výsledek vyšetření ovlivnit.

2. 3. 2. Optická koherentní tomografie

Základní technikou a zlatým standardem v diferenciální diagnostice IMD je optická koherentní tomografie (OCT). Tato přístrojová technika dokonale zmapuje nález na vitreoretinálním rozhraní, spolehlivě odliší kompletní IMD a nekompletní defekty neuroretiny. Tím OCT výrazně zpřesňuje diagnostiku a odlišení stádií IMD.

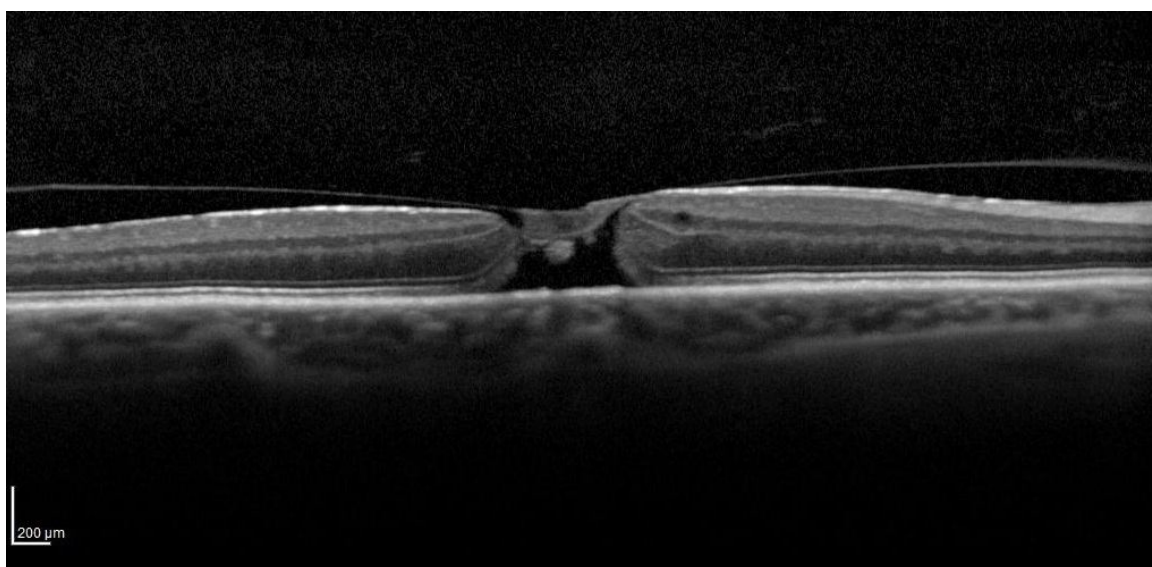
Přístroj emituje infračervené záření a detekuje jeho odraz od sítnicových struktur. Různé buněčné organely mají odlišný index lomu a tohoto faktu využíváme k detailnímu hodnocení retinálních vrstev. Výsledné zobrazení připomíná histologické řezy sítnicí.

OCT používáme nejen k zobrazení vnitřních vrstev sítnice, kde můžeme detekovat přítomnost pseudooperkula, vztah patologie ke stavu zadní sklivcové membrány atd., ale i ke zhodnocení zevních vrstev neuroretiny. Moderní přístroje s vysokým rozlišením jsou schopné zobrazit zachovanou linii zevních a vnitřních vrstev fotoreceptorů. Tato linie je prognosticky dobrým znamením.

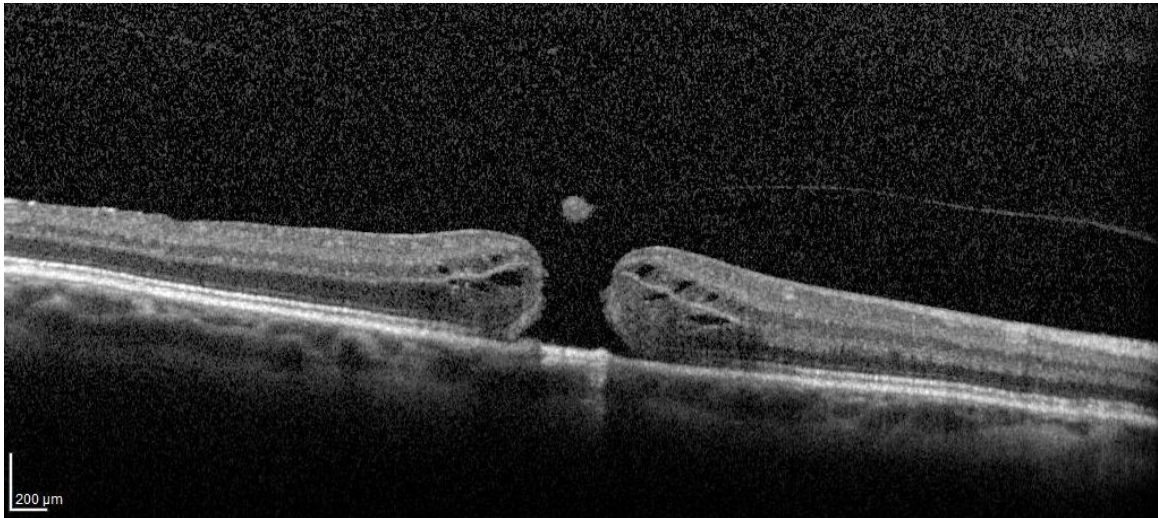
Posunem a rotací vyšetřovaného skenu tak, aby paprsek protínal papilu a foveolu, lze detekovat odloučení, či přetrvávající přiložení zadní sklivcové membrány.

Kromě kvalitativního zobrazení používáme OCT i pro kvantifikaci velikosti IMD a výšku edému v separovaných okrajích IMD.

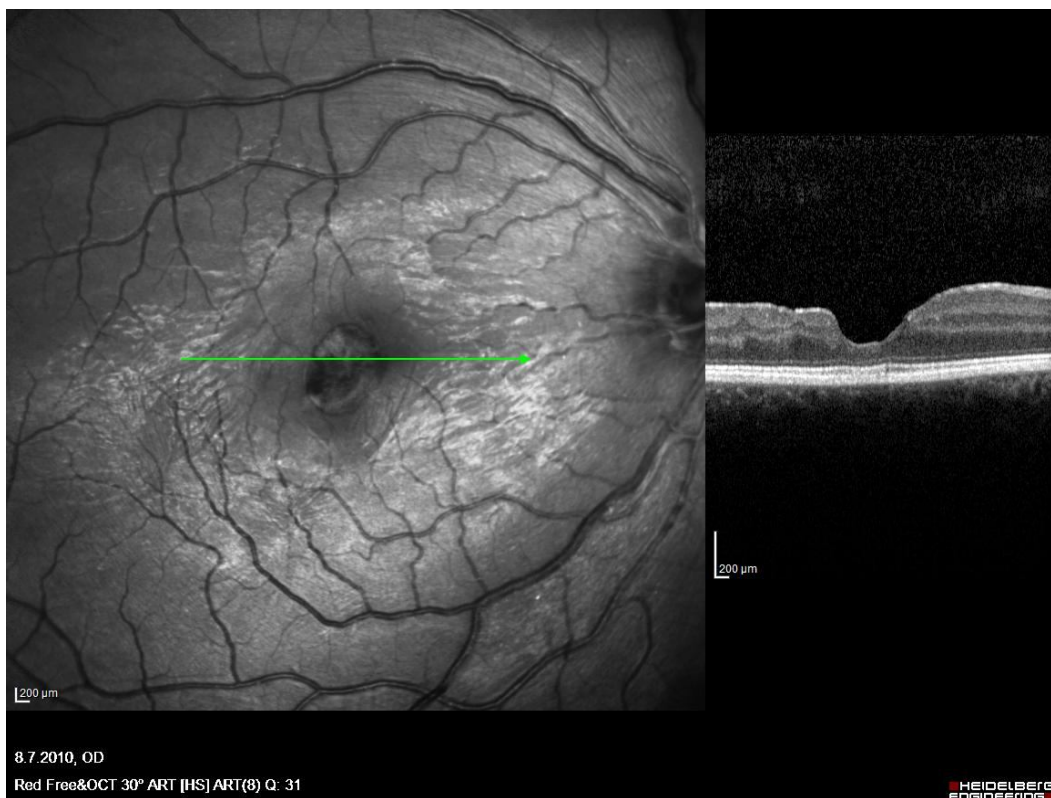
Význam OCT v diferenciální diagnostice patologických stavů v makulární krajině dokumentujeme na obrázcích č. 14 až 18.



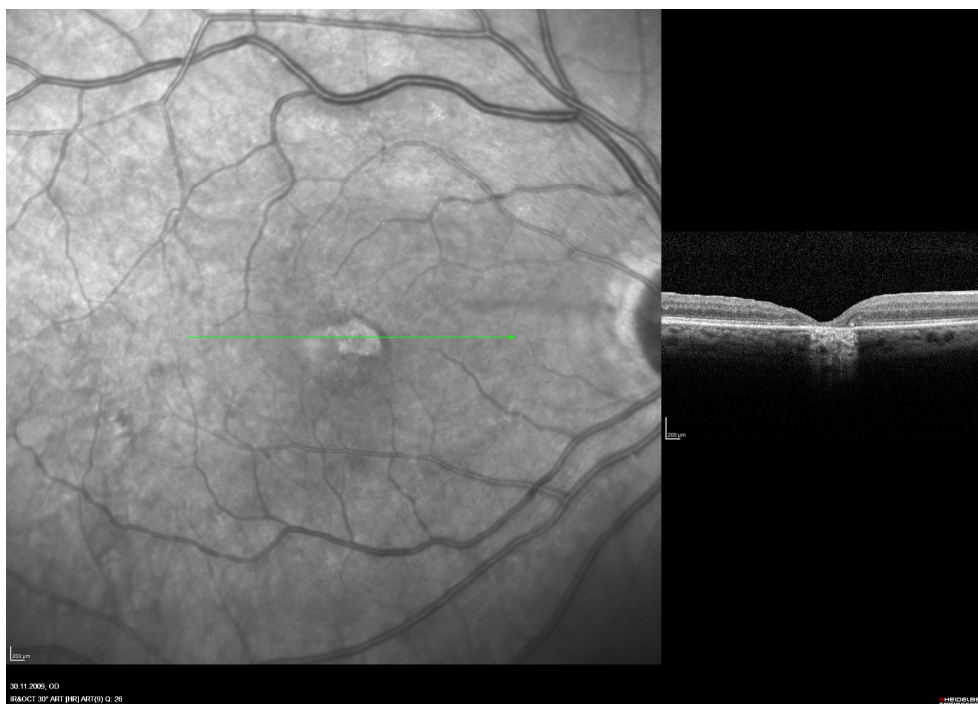
Obr. č. 14. Horizontální transfoveolární sken. Formující se IMD vytváří operkulum, okraje defektu nejsou cysticky změněné, je zachovaná linie junkce zevních a vnitřních segmentů fotoreceptorů.



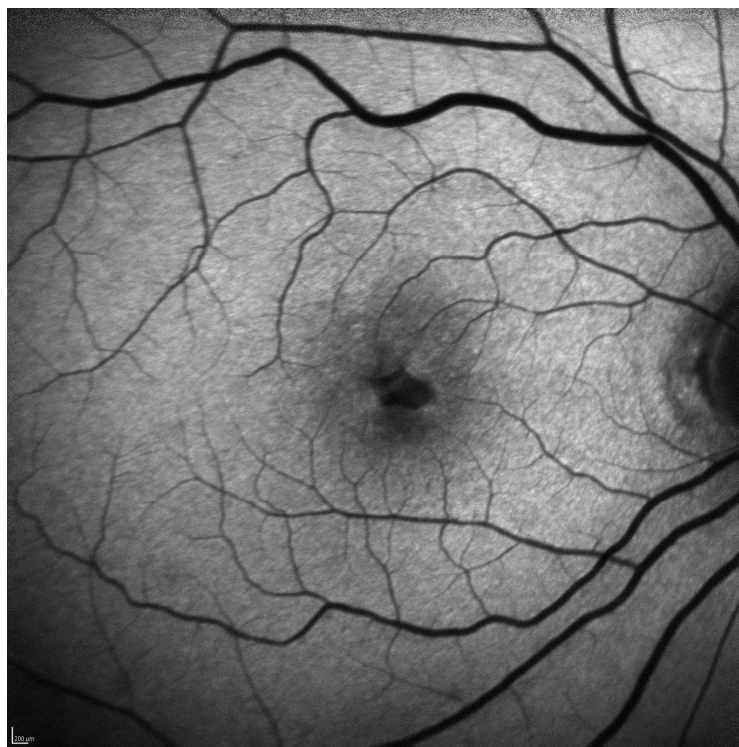
Obr. č. 15. Horizontální transfoveolární sken. Vvytvořená IMD, okraje defektu jsou cysticky změněné, linie junkce zevních a vnitřních segmentů fotoreceptorů není dobře patrná, připojuje se atrofie pigmentového listu.



Obr. č. 16. Horizontální transfoveolární sken. Nativní snímek očního pozadí je v bezčerveném světle pro zobrazení detailů povrchu sítnice, kde se nachází počínající epiretinální membrána. Foveolární krajina je ztenčená, jak dokumentuje OCT v pravé části obrázku. Nález oftalmoskopicky imituje IMD.



Obr. č. 17. Horizontální transfoveolární sken. Nativní snímek očního pozadí v režimu infrared pro zobrazení pigmentových abnormalit. Foveolární krajina je na OCT ztenčená. Oftalmoskopický nález může připomínat IMD.



Obr. č. 18. Autofluorescence nálezu obr. č. 17. Tmavá skvrna v centru odpovídá ploše atrofického a defektního RPE.



Obr. č. 19. Pseudomakulární díra při ERM, která deformuje retinální povrch a způsobuje distorzi makulárních cév. Oftalmoskopický nález imituje IMD.

2. 4. Symptomy idiopatických makulárních děr

Obvyklé stesky pacientů s IMD zahrnují metamorfopsie, zhoršení nebo ztrátu centrální zrakové ostrosti, a až v pozdějších stádiích pacienti udávají centrální skotom v zorném poli. Vývoj IMD je pozvolný a nebolestivý. IMD prakticky nikdy nevzniká akutně. Akutní příznaky udávají pacienti, kteří rozvinuté onemocnění zjistili náhodně při zakrytí jednoho oka, nebo pokud dochází k rychle progredující předozadní trakci sklivce (například při akutní ablaci zadní sklivcové membrány, která ještě pevně lne k foveální krajině). Ve většině případů není pacient schopen udat přesnou dobu začátku zrakových obtíží.

Pacienti s IMD ve stadiu 1A a 1B mívají centrální zrakovou ostrost v rozmezí 0,4 až 0,8. Metamorfopsie jsou běžné, centrální skotom není přítomný.

U plně vyvinutých defektů (stádium 2 a vyšší) se zraková ostrost většiny pacientů pohybuje v rozmezí 0,1 až 0,5. Metamorfopsie bývají výrazné, někteří pacienti pozorují i výpadek centrální části zorného pole, absolutní skotom.

Kvalita centrálního vidění nezávisí pouze na velikosti defektu neuroretiny, ale i na velikosti elevace a prosáknutí okrajových částí IMD [85]. Rychlost horšení kvality vidění závisí na velikosti IMD, kdy menší makulární díry progredují rychleji a velké díry staršího data pomaleji.

2. 5. Indikace k operačnímu řešení idiopatických makulárních děr

Drtivá většina vitreoretinálních specialistů souhlasí s názorem, že velká část pacientů se symptomatickou IMD s poklesem zrakové ostrosti a metamorfopsiemi má naději na zlepšení zrakových funkcí po operaci makulární díry. Indikování operace a její načasování závisí na objektivní míře progresu, závažnosti subjektivních symptomů a přítomnosti dalších očních onemocnění. Nejčastěji jsou k operaci indikovány IMD ve stádiu 3 až 4 se zrakovou ostroší zhoršenou na 0,1 až 0,3.

Operaci lze indikovat i v případech, kdy v centrální krajině nacházíme malý, ale kompletně vyvinutý defekt foveoly. Jedná se o stádia 2 až 3 se zrakovou ostroší 0,3 až 0,5. Tito pacienti udávají krátkou dobu trvání symptomů, obvykle do 6 měsíců. Tuto skupinu pacientů je třeba velmi pečlivě předoperačně vyšetřit, neboť právě u nich může dojít k záměně za jiné makulární onemocnění (rozvedeno v článku diferenciální diagnostika), na rozdíl od skupiny plně rozvinutých IMD, které bývají diagnosticky jednoznačné již při biomikroskopii.

Neúspěšná chirurgie IMD může vést k rozšíření velikosti defektu makulární díry a zhoršení zrakových funkcí. Navíc i úspěšný zákrok může být komplikován například nukleární kataraktou, vyžadující další operaci oka, která někdy zhoršuje výsledné mínění pacienta. Z těchto důvodů nejsou běžně operované makulární fenestrace se zrakovou ostroší lepší než 0,5.

Makulární díra se zrakovou ostroší horší než 0,05 vybízí ke zvýšené opatrnosti v indikování k operaci z důvodu vysoké pravděpodobnosti koexistujícího onemocnění, které znemožní pooperační zlepšení zraku. Obvykle se jedná o traumatickou makulopatii, chorioideální rupturu, cévní abnormalitu retinálního řečiště, makulární degeneraci, glaukom a neuropatie optiku. Tyto choroby však nejsou kontraindikací k operaci IMD. Pacient ale musí být poučen o pravděpodobně sníženém efektu operace, aby mohl aktivně spolupracovat v plánování dalšího postupu.

2. 6. Historie léčby idiopatických makulárních děr

Do doby rozvoje vitreoretinální chirurgie byly idiopatické makulární díry považovány za neléčitelné. Zpočátku se chirurgie zaměřila na profylaktické ošetření u stádií 1A a 1B, s cílem předcházet rozvoji IMD u těchto pacientů [33]. Pars plana vitrektomie (PPV) s odloučením zadní sklivcové membrány zabránila rozvoji IMD v 80% případů [33]. Velká randomizovaná studie ale tyto výsledky nepotvrdila [14]. Peroperační nálezy a pooperační výsledný efekt léčby v těchto studiích však přispěly k formování hypotézy tangenciální trakce.

Počáteční pokusy léčit plně rozvinuté makulární díry se zaměřovaly na vytváření pevných chorioretinálních adhezí při okraji IMD. Adheze měly oploštit elevované okraje IMD. Princip terapie spočíval v laserové fotokoagulaci okrajů IMD a odloučení neuroepitelu po zákroku skutečně ustoupilo [49]. Zraková ostrost se sice zlepšila až u 58 % pacientů, ale vzácně byla lepší než 0,2. Laserová fotokoagulace v centrální krajině (bez ohledu na „šetrnost“ jejího provedení) je ale provázena nevratnou destrukcí neuroretiny a RPE [15].

Oploštit elevované okraje IMD se následně pokoušeli vitreoretinální chirurgové bez vytváření chorioretinálních jizev v centrální krajině pomocí PPV a expanzivní plynové tamponády.

2. 7. Operační technika v současnosti

Standardní operační postup spočívá v tzv. konvenční trojcestné (tříportové) pars plana vitrektomii (PPV). Jeden port je určený pro kontinuální infuzní kanylu, další pro endoiluminační sondu a třetí pro samotný vitrektom, sukční kanylu, mikrochirurgickou pinzetu a další nástroje. Původně se používal pouze 20-gauge (G) systém, v posledních letech se rozvíjí technologie i pro možnost operace menšími, bezstehovými vstupy (23, 25 a 27 G).

Techniku chirurgie mechanicky modifikuje jednak stav pacientovy čočky, který může znemožnit kompletní odstranění retrolentálního sklivce, a také stádium makulární díry (přítomnost odloučené nebo přiložené zadní sklivcové membrány).

Po odstranění centrální části sklivce identifikujeme zadní sklivcovou membránu a pokud není odloučená, separujeme ji od retinálního povrchu. Zkušený chirurg dokáže rozpoznat přítomnost nebo absenci ablace zadní sklivcové membrány. Jednoznačnou známkou odloučení sklivce je přítomnost Weissova prstence ve sklivcovém prostoru, nepřímou známkou je chování sklivce při vitrektomii. V nejasných případech je možné určit stav zadní sklivcové membrány pomocí jejího mechanického chování, nebo obarvením. „Mechanicky“ lze neodloučený sklivce verifikovat tím, že se o něj ohýbá silikonový štětec či silikonová sukční kanyla, aniž by se tyto nástroje dotýkaly sítnice [52].

K obarvení kortikálního sklivce využíváme fluorescein, indocyaninovou zeleň (ICG), partikule triamcinolonu, nebo trypanovou modř [3, 42, 68].

V literatuře se však opakovaně objevují zprávy o potencionální toxicitě barviv (nejčastěji ICG) a vedlejších účinků triamcinolonu, ke kterým patří elevace nitroočního tlaku, rozvoj katarakty, či sterilní uveitidy [27, 47, 69, 91].

Separaci pevně lnoucího kortikálního sklivce od sítnice provádíme aktivní sukční kanylou, vitrektomem, elevátorem epiretinálních membrán, nebo upraveným endoiluminačním nástrojem (tzv. light pick). Po odloučení sklivce je dokončena jeho prakticky kompletní vitrektomie. Zbytky sklivce mohou zůstat v místech pevně lnoucí či vazivově změněné base sklivce a retrolentálně u fakických pacientů.

Povrch retiny je vhodné obarvit pomocnými látkami k vyloučení eventuální přítomnosti epimakulární membrány a k dokonalejší vizualizaci vnitřní limitující membrány (MLI). Po provedení peelingu epimakulárních membrán a případně i po peelingu MLI provádíme sukci obsahu makulární díry, která prakticky vždy obsahuje

hustou vazkou transparentní tekutinu, dále kontrolu periferie a výměnu za plynovou tamponádu. Nejlepšího efektu tamponády dosahujeme při poloze hlavy obličejem dolů, kterou doporučujeme udržovat 5 až 7 dní. Povrchové napětí plynové bubliny ve vodě vytváří mechanické síly, které oplošťují okraje makulární díry a umožňují její okluzi.

Nejvíce kontroverzní aspekt chirurgie IMD je otázky nezbytnosti, efektivity, doporučené techniky a komplikací peelingu MLI. Tuto proceduru obvykle provádíme mikrochirurgickou pinzetou, někteří autoři nejprve narušují kontinuitu MLI silikonovým štětcem s diamantovým prachem, či jemným ostrým nožem. Další varianty provedení peelingu jsou pomocí silikonového štětce a sukci vitrektomu. Oblast delaminované MLI by měla být kontinuální a koncentrická obdobně jako kapsulorexe prováděná při operaci katarakty [58]. Krátce po provedení peelingu získává ošetřená oblast bledavý nádech, ostře ohraničený linií okraje perzistující MLI. Tento fakt ozřejmuje místa, kde byla MLI kompletně odstraněna, a využívá se v případech, kdy je nutné delaminovanou oblast rozšířit, či upravit její tvar. Bezpečnost celé manipulace výrazně zvyšuje spolehlivé obarvení retinálního povrchu.

2. 8. Pomocné chirurgické látky

Ve snaze zvýšit anatomický a funkční efekt operace IMD se někdy během operace používají adjuvantní látky, napomáhající uzávěru defektu neuroretiny. Řadíme mezi ně intravitreálně aplikovaný transformující růstový faktor (TGF- β_2), autologní sérum, autologní destičkový koncentrát a trombin.

TGF- β_2 (Celtrix Pharmaceuticals, Santa Clara, CA) je získáván z bovinní kostní dřeně a v randomizované studii má vyšší účinnost než placebo. Současně je lepší anatomický efekt provázen i funkčním korelátem se zlepšením zrakové ostrosti [23, 46, 87]. Pozitivní vliv autologního séra je nízký a limitovaný na velké makulární díry. Někteří autoři ho aplikují při reoperacích IMD [4, 48]. Autologní koncentrát krevních destiček vykazuje vyšší účinnost u traumatických děr pediatrických pacientů [28, 102]. Zlepšení anatomického nálezu ale nebylo v randomizované studii provázeno funkčním korelátem [67]. Také vliv plasminu nebyl ve velkých souborech pacientů prokázán [6, 64].

2. 9. Tamponáda

Striktní dodržování pooperační polohy obličejem směrem dolů doporučuje většina autorů. Lehkou kontroverzí je doporučený typ nitrooční tamponády (vzduchová, plynová, vzácněji silikonová) a doba nutnosti polohování. Zpočátku autoři doporučovali tamponádu hexafluorosulfidem (SF₆) v neexpanzivní koncentraci s dobou polohování minimálně 7 dní [37]. V průběhu času se ale tento názor lehce upravil. Všichni chirurgové nevyžadují několikadenní polohování, někteří dokonce uvádějí srovnatelnou účinnost nitrooční tamponády bez nutnosti polohování [97].

Pro kontrolu udržování správné polohy hlavy byla vyvinuta elektronická zařízení. Vyhodnocením jejich měření zjišťujeme, že doporučenou polohu hlavy obličejem dolů udržují pacienti v průměru asi jen polovinu denní doby [100].

Ve snaze redukovat závislost operačního výsledku na spolupráci pacienta při polohování lze použít silikonovou tamponádu. Silikon se do oka instaluje po výměně voda za vzduch a evakuuje se za 6 až 12 měsíců. Doporučuje se aplikovat u pacientů, kteří nejsou schopni udržovat polohu hlavy obličejem dolů [44].

Ideální či doporučená doba polohování nebyla dosud jednoznačně stanovena.

2. 10. Operační výsledky

Většinou až po vstřebání plynové tamponády můžeme hodnotit výsledný anatomický a funkční úspěch operace IMD. Anatomickým úspěchem rozumíme kompletní vymizení defektu neuroretiny, vymizení separace okrajů IMD od RPE a normalizaci foveální kontury. Při biomikroskopickém vyšetření může být znatelná jen alterace světelného reflexu od centrální krajiny. Na experimentálních OCT přístrojích lze prokázat kompletní uzávěr IMD již po 24 hodinách od operace [35].

Úspěšnost operace IMD, ve smyslu kompletního uzávěru defektu, který není patrný oftalmoskopicky, ani na OCT zobrazení, se v aktuálních publikacích pohybuje kolem 90 %. Pooperační výsledky renomovaných autorů jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Centrum zhojené makulární díry bylo v histopatologických nálezech vyplněno gliální jizvou, která vytvářela defekt ve fotoreceptorové vstvě o délce cca 50 μm [20].

Anatomický úspěch jde ruku v ruce s pozitivním ovlivněním zrakových funkcí. Toto tvrzení platí zejména pro menší makulární díry, nižší stádia a pro kratší dobu trvání

defektu foveoly. Prokazujeme částečné až úplné vymizení absolutního centrálního skotomu, zlepšení metamorfopsií i centrální zrakové ostrosti [5, 86].

Předoperační charakteristiky makulární díry mohou napomoci predikovat výsledný pooperační výsledek. Vstupní zraková ostrost přímo koreluje s mírou pooperačního zlepšení zraku, kdy oči s lepší předoperační zrakovou ostrostití mají lepší výsledky. Dalším markerem je velikost IMD, pacient s menší makulární dírou bude mít lepší výsledné zrakové funkce [12, 98].

Důležitým faktorem, který také ovlivňuje pooperační zrakové funkce, je stav pacientovy čočky. Zlepšení zraku může být limitováno progredující pooperační opacifikací čočky. Fakičtí pacienti obvykle dosahují maxima svých pooperačních zrakových ostrostití mezi 3. až 6. měsícem po zákroku a poté se jim pozvolna zraková ostrost zhoršuje pro progredující kataraktu, nejčastěji nukleární. Po úspěšné operaci katarakty se získané zrakové funkce znovu vrací [83]. Rekurence již zhojené makulární díry po následné operaci katarakty se popisuje vzácně, hlavní komplikací operace katarakty v těchto případech je ale CME [55].

Pooperační výsledky renomovaných autorů v nekontrolovaných klinických studiích					
Autor / rok	modifikace PPV	anatomická úspěšnost	vizus >0,5	vizus >0,4	vizus >0,3
Smiddy 1997	peeling MLI	91%	33%		
Tornambe 1997	bez polohování	79%		48%	
Gaudric 1997	autologní destičky	93%		72%	
Minihan & Cleary 1997	autologní destičky	96%	42%		62%
Pearce 1998	autologní destičky	83%	27%		
Park 1999	peeling MLI	91%		53%	
Meste & Khun 2000	peeling MLI	96%			
Margherio 2000	peeling MLI	85%		64%	
	bez peelingu	92%		85%	
Kang 2000	peeling MLI	91%		48%	
Brooks 2001	peeling MLI	100%	71%		

Tab. č. 1. Pooperační výsledky renomovaných autorů.

2. 11. Komplikace

Nejčastější a jednou z potenciálně nejzávažnějších komplikací je trhlina sítnice v periférii, ať již iatrogenní, nebo přehlédnutá rhegmatogenní. Nediagnostikovaná trhlina sítnice spolehlivě vede k rozvoji pooperačního odchlípení sítnice. Tento stav vyžaduje další operační řešení a bývá provázen nevratným zhoršením zrakových funkcí. Průměrná incidence rozvoje periferních trhlin během operace se pohybuje kolem 5,5 % [84].

Iatrogenní trhlina během vitrektomie může vzniknout při preexistující pevné sklivcové trakci během nitroočních manévrů vitrektomem, nejčastěji při sukčním odlučování zadní sklivcové membrány, ale i během zavádění a vysouvání nitroočních nástrojů. Pro riziko přehlédnutí iatrogeně vzniklé periferní trhliny je nezbytné před koncem operace, tedy před výměnou voda / tamponáda, pečlivě zkontrolovat celou periférii sítnice. Trhlina je ošetřena endolaserovou fotokoagulací nebo kryoretinopexí a následnou plynovou tamponádou. Profylaktické plombážní techniky většina chirurgů během operace makulární díry neprovádí [10].

Rizikem pro makulární krajinu je peroperační fototoxicita. Nadměrnou dávkou „toxického“ světla emituje endoiluminace, protože operační mikroskop je během převážné doby operace vypnutý. Dávka světla, která může být pro makulu nebezpečná, je ovlivněná intenzitou endoiluminace, vzdáleností konce sondy od makuly a dobou osvětlení.

Ve vztahu s operací IMD jsou popisovány defekty periferního zorného pole [41]. Jejich rozvoj bývá dáván do souvislosti s odlučováním pevně lnoucího sklivcového kortexu a s provedením výměny voda / plyn. Typickým nálezem je klínovitý výpad temporální části zorného pole, který často navazuje na rozšířenou slepou skvrnu. S nálezem na perimetru často koresponduje sektorové nablesnutí terče zrakového nervu v důsledku selektivního výpadku vrstvy nervových vláken [101].

Zvýšení nitrooční tenze a rozvoj glaukomu jsou známé pooperační komplikace PPV a nejsou specifické pro chirurgii IMD. Mohou být vyvolány také nadměrnou či dlouhodobou lokální kortikoterapií po operaci.

Další nespecifickou komplikací je rozvoj katarakty po PPV. Přesná příčina tohoto jevu není stále jasná. Kataraktogeneze může souviset s odstraněním sklivce [78] i s dobou operace [11]. Nejčastěji se jedná o nukleární typ katarakty a během 2 let postihuje až 80% vitrektomovaných pacientů [94]. O možnosti progresu zákalů v čočce musí být pacient před operací informován.

Další komplikace zahrnují hnisavou endoftalmitidu, proliferativní vitreoretinopatii, hemoftalmus, ablaci chorioidey a vyskytují se poměrně vzácně.

2. 12. Faktory úspěšnosti chirurgie idiopatických makulárních děr

K faktorům, které determinují anatomickou i funkční úspěšnost operace patří charakteristika makulární díry (stadium, velikost a stáří defektu), spolupráce pacienta v pooperační době (polohování), použití adjuvancií (obarvující látky pro lepší vizualizaci retinálního povrchu) snižujících riziko iatrogenního poranění makuly při peelingu, operační technika (provedení či neprovedení peelingu MLI, zkušenosti a zručnost chirurga) a typ nitrooční tamponády (vzduch, expanzivní plyny, silikon).

Jednou z nejčastěji diskutovaných otázek je právě provedení peelingu MLI. Tato část operace má sloužit k eliminaci tangenciální trakce a stoprocentnímu ujištění, že došlo k odloučení zadní sklivcové membrány, tedy k eliminaci předozadní trakce. Příčinou nejasností v indikaci peelingu jsou:

A) reference autorů, kteří nezaznamenali vliv peelingu na úspěšnost či neúspěšnost operace IMD [59] a naopak autorů, kteří mají výsledky operace IMD lepší, pokud byl peeling proveden [1].

B) obecná obava, že provedení peelingu MLI může nevratně poškodit (anatomicky i funkčně) Müllerovy buňky sítnice se všemi z toho plynoucími následky [70]. Navíc někteří autoři popisují přítomnost nervových vláken na bioptických vzorcích MLI po jejím peelingu [90].

Müllerova buňka (MB) je hlavní gliální buňka sítnice. Představuje základní architektonickou strukturu celé neuroretiny, jejímiž vrstvami prostupuje. Výběžky MB obklopují a izolují neurony sítnice a vyplňují zbytek objemu neuroretiny. MB buňka má kromě mechanické, podpůrné funkce také velký význam pro elektrofyziologické, reparační a patofyziologické pochody v sítnici. Nepoškozená MB je nezbytná pro vitalitu všech neuronálních struktur sítnice [74].

Základní funkce MB jsou:

1. zásobují nervové buňky konečnými produkty anaerobního metabolismu glykogenu.
2. odstraňují odpadní produkty metabolismu nervových buněk (oxid uhličitý, amoniak) a zajišťují recyklaci neurotransmiterů (taurin, dopamin a zejména extracelulárně toxický glutamát).
3. fagocytují neuronální debris.
4. kontrolují homeostázu a chrání neurony před škodlivými změnami iontového prostředí odčerpáváním nadbytečného iontu K^+ .
5. podílejí se na genezi b-vlny elektroretinogramu, pomalé P3 komponenty ERG a skotopické prahové odpovědi [56, 75].

Dojde-li k traumatu neuroretiny, je MB schopna dediferenciace na pluripotentní progenitorovou buňku. Taková buňka se může následně diferencovat do různých buněčných typů, včetně fotoreceptorů [7]. Aktivovaná MB je schopna syntetizovat strukturu chemicky totožnou s MLI a také „sklivcová“ kolagenní vlákna [70]. MB je také pravděpodobně zodpovědná za přenos světla k zevním vrstvám neuroretiny (viz. Obr. č. 20) [21].



Obr. č. 20. Světlovodná funkce Müllerovy buňky dle Reichenbacha [21].

3. Cíle disertační práce

Tato práce si klade za cíl zhodnotit:

- anatomické výsledky operace IMD.
- funkční výsledky operace IMD.
- na základě získaných výsledků a vlastních klinických zkušeností z vyšetřování a léčby nemocných upřesnit indikaci a provedení operačního řešení tak, aby byla chirurgická léčba idiopatické makulární díry maximálně efektivní při minimalizaci rizik spojených s operačním zákrokem.

4. Metodika a soubor pacientů, statistická analýza dat

4. 1. Soubor pacientů

Hodnotíme roční, prospektivní, nerandomizované, anatomické a funkční výsledky operace idiopatické makulární díry, ošetřené peelingem MLI a nitrooční plynovou tamponádou při standardní tříportové PPV.

Vstupní kritéria pro zařazení do sledovaného souboru zahrnovala IMD přítomnou pouze na jednom oku, a sice ve stadiu 2 až 4 dle Gasse, a písemný souhlas pacienta s operačním řešením.

Vyřazovací kritéria byla oční a celková. Z očních se jednalo o netransparentní oční média, nález jiné makulární patologie než IMD a přítomnost rhegmatogenních degenerací (mřížková degenerace, trakční trhliny) v periferii. Do souboru nebyli zahrnuti pacienti primárně indikovaní ke kombinované operaci katarakty a IMD z důvodu reprodukovatelnosti elektrofyziologických měření a výsledků. Vyřazovací kritéria celkového stavu pacienta zahrnovala jakoukoliv kontraindikaci k výkonu v celkové anestezii a omezení schopnosti dodržet doporučené polohování obličejem dolů v pooperačním období.

Podmínky pro zařazení splnilo celkem 61 očí 61 pacientů. Z toho bylo 13 (19 %) očí artefakických a 48 (81 %) fakických. V průběhu sledovací doby (nejčastěji do půl roku od provedení operace) se u 29 očí (60 % všech fakických pacientů) rozvinula komplikovaná katarakta, která by mohla ovlivnit výsledky elektrofyziologických měření. Ve snaze zachovat maximální objektivnost elektrofyziologických technik byli tito pacienti ze sledování a hodnocení vyřazeni. Hodnocený soubor tedy tvořilo 32 očí 32 pacientů (3 muži a 29 žen), průměrného věku 69 let (rozmezí 52 až 78 let).

4. 2. Vyšetřovací techniky anatomické

Pro objektivizaci nitroočního nálezu jsme použili vyšetření předního segmentu štěrbinovou lampou, kdy byl hodnocen zejména stav čočky. Biomikroskopie v široké arteficiální mydriáze s nekontaktní čočkou VOLK Super Field zhodnotila nález v makule a odhalila event. přítomné rhegmatogenní degenerace. Optická koherentní tomografie (Stratus OCT™, Carl Zeiss, Německo) potvrdila diagnózu makulární díry, zhodnotila stádium IMD, její velikost a nález na vitreoretinálním rozhraní.

Anatomická vyšetření byla prováděna 1 den před operací, měsíc po operaci a dále za 3, 6 a 12 měsíců po operačním zákroku.

Stádium 2 (dle Gasse) bylo přítomné u 16 očí (50 %), stádium 3 u 11 očí (34 %) a ve stádiu 4 bylo 5 očí (16 %) z celkového počtu 32 pacientů.

Rozdělení souboru dle stádia IMD		
n = 32	počet	%
Gass 2	16	50
Gass 3	11	34
Gass 4	5	16

Tab. č. 2. Rozdělení dle stádia IMD.

4. 3. Vyšetřovací techniky funkční

Funkční vyšetření probíhala 1 den před operací, měsíc po operaci a dále za 3, 6 a 12 měsíců po operačním zákroku. Hodnotili jsme nejlépe korigovanou zrakovou ostrost do dálky (NKZO) na ETDRS optotypových tabulích. Za nejlepší výslednou NKZO jsme považovali poslední řádek, ve kterém pacient správně určil 100 % optotypových znaků. Byla tedy užita tzv. celořádková metoda hodnocení NKZO.

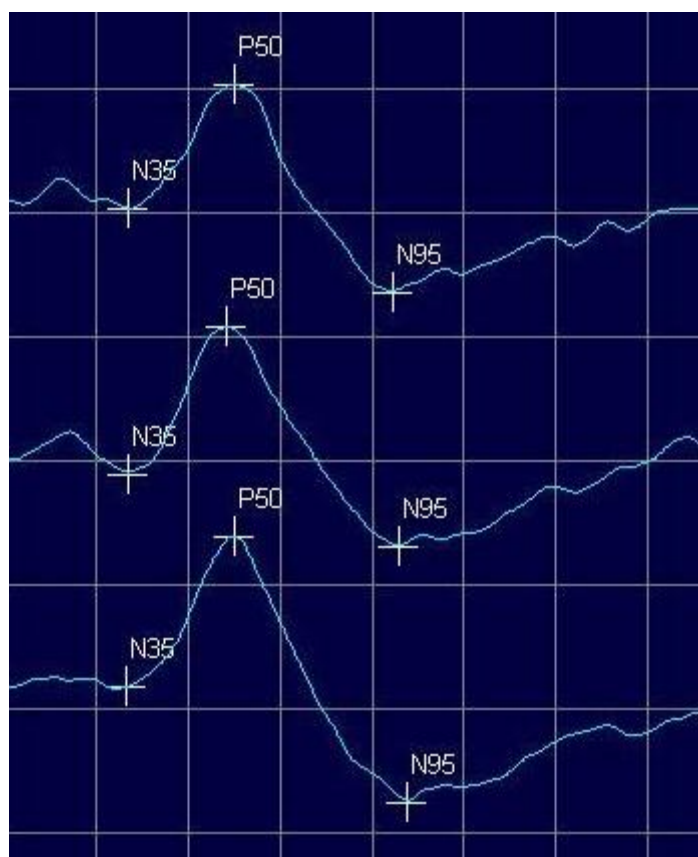
Objektivní funkční měření byla prováděna pomocí elektroretinografie multifokální (mfERG) a reverzační při šachovnicové stimulaci (PERG). Elektrofyziologická měření probíhala v souladu se standardy Mezinárodní společnosti pro klinickou elektrofyziologii zraku (ISCEV, International Society for Clinical Electrophysiology of Vision). Záblesková „klasická“ elektroretinografie nebyla sledována. Tato metoda se využívá v diagnostice předpokládaných generalizovaných chorob, typicky u chorioretinálních dystrofií. Pro malé lokalizované defekty, například izolované makulární léze, však není dostatečně citlivá [30]. Elektrofyziologická vyšetření probíhala na přístroji Reti-port (Roland-Consult, Německo, viz obrázek č. 21).



Obr. č. 21. Elektrofyziologická jednotka Reti-port (zleva doprava: monitor, klávesnice, tiskárna, počítačová jednotka, předzesilovač, polokoule pro difúzní zábleskovou stimulaci a monitor pro stimulaci strukturovanými podněty)

4. 3. 1. Elektroretinografie na reverzační podnět (PERG)

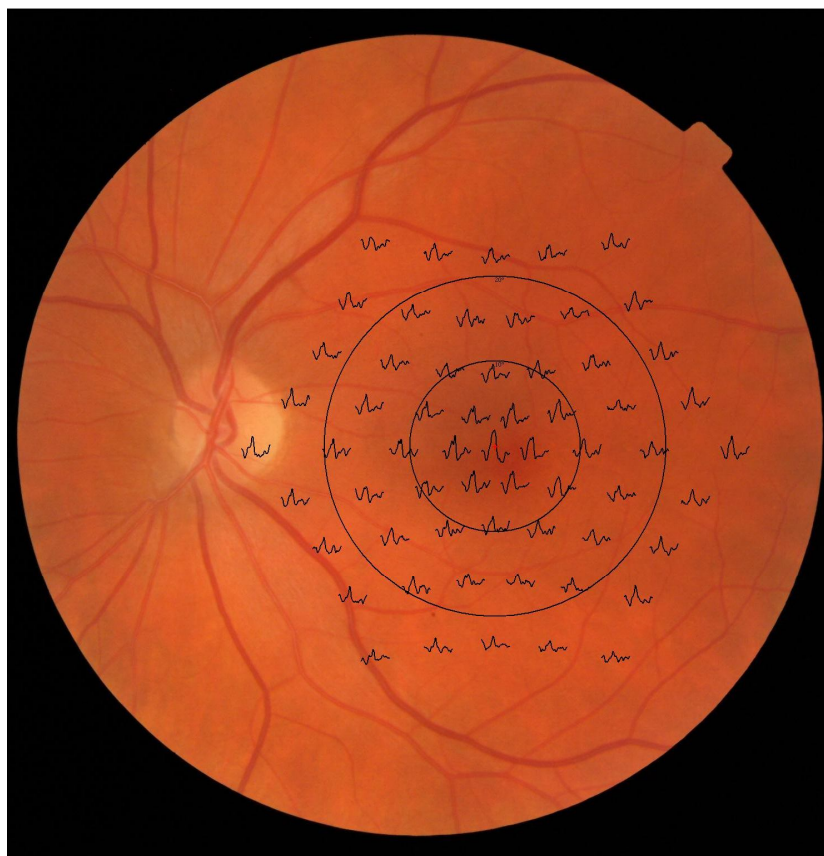
Jedná se o odpověď neuroretiny makulární krajiny, která je stimulována strukturovanými podněty (černobílá šachovnice = pattern, pravidelně měnící polohu bílých a černých míst = reverzace). Pacient nesmí být rozkapaný a je nutné ho korigovat na vyšetřovanou vzdálenost (na 1 metr), neboť je nezbytná optimální ostrost obrazu dopadajícího na sítnici. Měření probíhá za fotopických podmínek. Černobílá šachovnice na stimulačním monitoru je sestavena ze čtverců o maximálním kontrastu. Čtverce pravidelně mění svoji polohu, a tím je dáno zachování konstantního středního jasů stimulované plochy sítnice. Konstantní jas (obrazovka „neblíká“, nevytváří záblesky) potlačuje aktivitu zevních vrstev neuroretiny a strukturovaný podnět zároveň maximálně stimuluje vnitřní části sítnice, zejména gangliové buňky. PERG proto udává informaci o funkci gangliových buněk (vlna N95) a o funkci makuly jako celku. Snímaná odpověď je tvořena vlnami N35, P50 a N95, viz. Obr. č. 22. Vlna N35 bývá minimálně vyjádřená, vlnu P50 generují kromě gangliových buněk také struktury uložené distálně od nich, vlna N95 je tvořena prakticky jen gangliovými buňkami. Proto byla v našem souboru hodnocena latence a amplituda vlny N95. [2, 18, 26, 29, 34] Za normálních podmínek je amplituda vlny N95 větší než amplituda vlny P50.



Obr. č. 22. Normální PERG nález.

4. 3. 2. Multifokální elektroretinografie (mfERG)

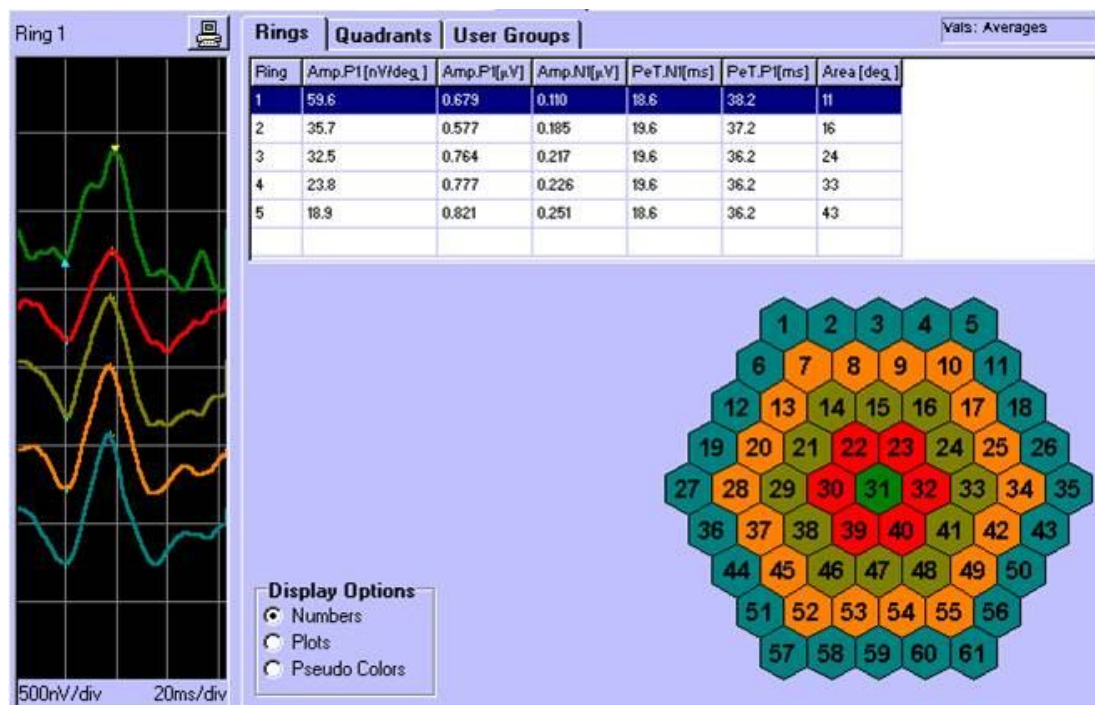
Jde o relativně mladou vyšetřovací techniku, zavedenou do praxe v devadesátých letech minulého století. Velký rozvoj této metody souvisí se zdokonalováním počítačové elektroniky. MfERG zaznamenává odpověď na stimulaci malých oblastí v centrální části sítnice nepravidelně se měnícími (černá / bílá barva) šestiúhelníky. Vytváří tak topografickou mapu drobných lokálních ERG odpovědí makuly. Testovaná oblast pokrývá přibližně centrálních 30 stupňů zorného pole (viz. Obr. č. 23). Stimulace je realizována řadou šestiúhelníků se vzrůstající velikostí směrem do periferie a s konstantním jasem. Mění se ale lokální kontrast, dle počítačem řízené pseudonáhodné binární m-sekvence. Rostoucí velikost stimulačních šestiúhelníků proporcionalně odpovídá centrifugálně klesající hustotě čípků. Každý stimulus obsahuje přibližně stejný počet tmavých a bílých polí tak, aby byl zachován konstantní střední jas stimulované plochy, a tím se zamezilo adaptaci sítnice. Retinální potenciály jsou detekovány kontaktní rohovkovou elektrodou.



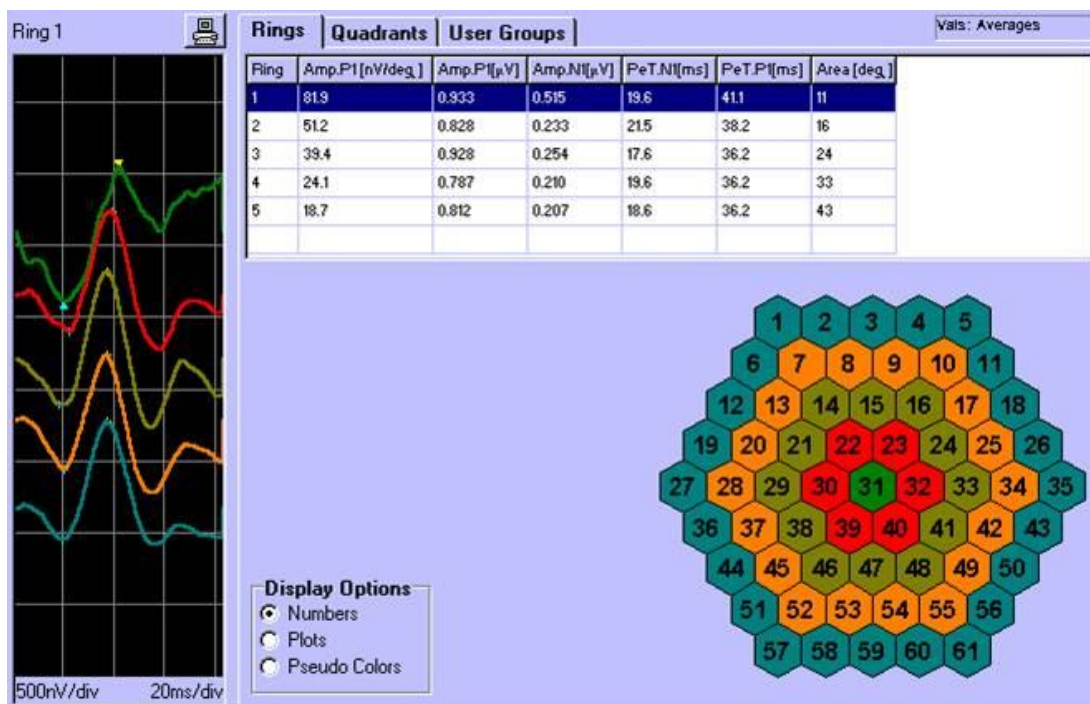
Obr. č. 23. MfERG normální nález. Jednotlivé místní odpovědi jsou superponované na barevné foto očního pozadí

Pacient musí být pro vyšetření rozkapáný, aby na sítnici dopadalo maximální množství světla, a fixuje centrální značku. [43] Měření probíhá za fotopických podmínek. Výsledné signály jsou matematickou extrakcí zaznamenaných potenciálů a mohou být ovlivněné různými adaptačními mechanismy (od předcházejících stimulů) a vlivem rozptylu světla (například od terče zrakového nervu).

Výsledná křivka se skládá z vln N1, P1 a N2. Vlna N1 je pravděpodobně obdobou vlny-a při klasické ERG, vlna P1 je obdobou b-vlny a oscilačních potenciálů při zábleskové ERG. [25] Multifokální elektroretinogram lze hodnotit kvalitativně, kdy sledujeme jednotlivé drobné ERG odpovědi (Obr. č. 23), i kvantitativně, kdy využíváme matematické zprůměrování odpovědí uskupených do pěti koncentrických polí (Obr. č. 24 a 25). Sledovaným parametrem byla vlna P1 (její latence a amplituda) v centrálních dvou prstencích, tedy oblast s excentricitou do 15°, která svojí lokalizací přibližně odpovídá běžné velikosti peelingu MLI. První pole představuje centrální kruh o velikosti přibližně 3 úhlových stupňů, které pokrývají oblast fovey, druhý prstenec svou plochou zabírá mezikruží velikosti asi 3-7 úhlových stupňů a koresponduje s perifoveální krajinou. [17, 36, 57, 66] Příklad výsledku mfERG u pacienta před operací (Obr. č. 24) a po operaci (Obr. č. 25) uvádíme níže.



Obr. č. 24. MfERG před operací (žena, 67 let) Centrální pole (Ring 1) je označeno zelenou barvou, druhé pole (Ring 2) červenou.



Obr. č. 25. MfERG, pooperační zlepšení funkce z 59,6 na 81,9 nV/deg² ve foveole a z 35,7 na 51,2 nV/deg² u perifoveolárních odpovědí oproti Obr. č. 24.

4. 3. 3. Průběh elektrofyziologických vyšetření, měřené parametry a statistické hodnocení

Měřené parametry (vlna P1 multifokálního elektroretinogramu a vlna N95 elektroretinogramu na reverzační stimulaci) byly vybrány záměrně s cílem podrobně zhodnotit funkci celé neuroretiny v makulární krajině: zevní i vnitřní vrstvy sítnice včetně gangliových buněk.

Oběma elektroretinografickým technikám bylo společné standardní umístění elektrod. Jako aktivní elektrodu jsme použili zdvojené vlákno DTL elektrody (W. W. Dawson, G. L. Trick, C. A. Litzkow). Jedná se o tenké pokovené vlákno z antistatického materiálu, které neinvazivně snímá elektrické potenciály vznikající v sítnici z povrchu oka (Obr. č. 26). Vlákno je v kontaktu s anestetizovanou rohovkou. Lokální anestezie ale není nezbytná.

Získané funkční hodnoty neměly charakter normálního Gaussova rozdělení, a proto byl k jejich statistickému zhodnocení použit neparametrický Wilcoxonův test (pro párová pozorování).



Obr. č. 26. Nasazená DTL elektroda (tenké, vodivé vlákno v dolním fornixu směřující od vnitřního k zevnímu koutku)

4. 3. 4. Mikroperimetrie

Pět pacientů bylo před a měsíc po operaci vyšetřeno pomocí mikroperimetrie (přístroj Micro Perimeter MP-1, NIDEK Inc., Kalifornie, USA) z důvodu krátkého zapůjčení přístroje. Princip techniky je rozvedený v kapitole 2.3.1. Pro potřeby funkčního testování makuly postižené idiopatickou makulární dírou byla použita prahová strategie 4-2-1 při vyšetřování centrálních 80 bodů.

Hodnocena byla pooperační změna citlivosti korespondujících si bodů a změny fixace.

4. 4. Operační technika

Všichni pacienti podstoupili operaci IMD na pracovišti Oční klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, operace prováděli v letech 2006 – 2008 náhodně určení tři zkušení vitreoretinální chirurgové. Operační postup byl vždy stejný a zahrnoval 20G pars plana vitrektomii, provedení peelingu MLI (mikropinzetou) po obarvení membránovou modří (velikost ošetřené oblasti byla přibližně 2 průměry disku), sukci patologického obsahu díry a instalaci 20 % SF6. Všichni pacienti byli operováni v celkové anestezii. Polohování obličejem bylo doporučeno na dobu 7 dní.

5. Výsledky

5.1. Výsledky anatomické

Původně bylo do sledování zahrnuto 61 očí 61 pacientů (13 očí artefakických a 48 fakických). V průběhu sledovací doby se u 29 očí (60 % všech fakických pacientů) rozvinula katarakta. Jednalo se o 2 pacienty po 1 měsíci, 8 pacientů po 3 měsících, 16 pacientů po 6 měsících a 3 pacienty po 12 měsících, viz. Tab. č. 3. Výsledky (ani anatomické, ani funkční) těchto pacientů nejsou do disertační práce zahrnuty.

Rozvoj katarakty v pooperačním období			
fakických očí celkem		48	
rozvoj katarakty		29 (60 %)	
	počet	%	kumulativní %
měsíc 1	2	7	7
měsíc 3	8	28	35
měsíc 6	16	55	90
měsíc 12	3	10	100

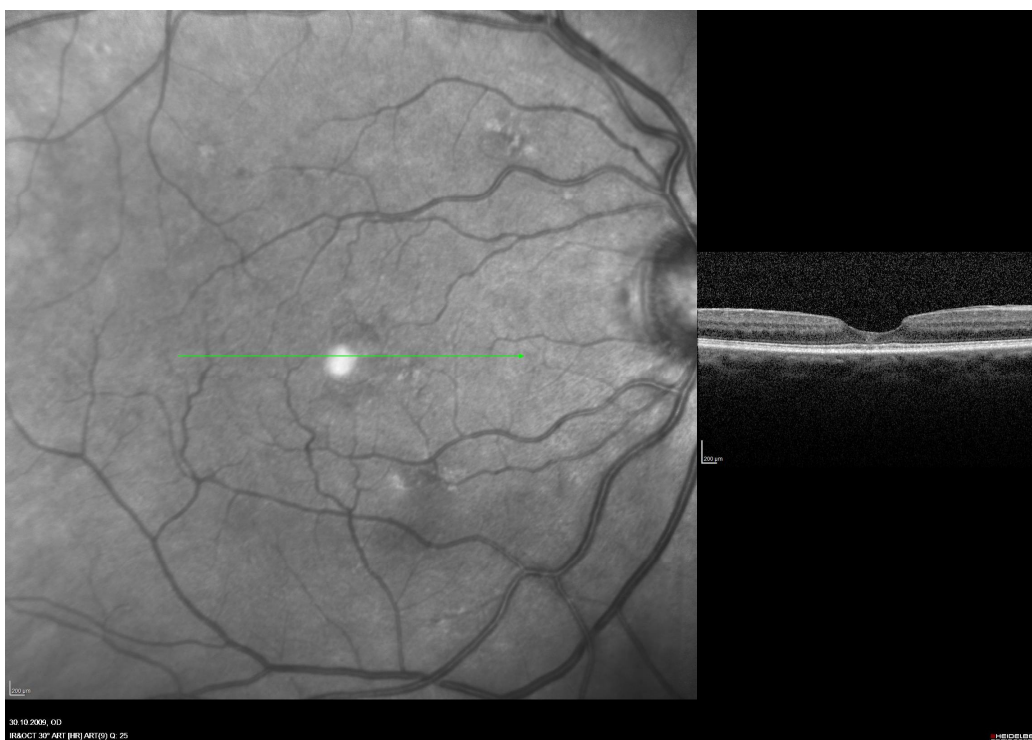
Tab. č. 3. Rozvoj katarakty

Z celkově hodnocených 32 očí se IMD primárně uzavřela u 29 (90 %), IMD se neuzavřela, ale okraje neuroretiny byly oploštělé u 2 očí (6%) a jedenkrát zůstala IMD neuzavřená s neoploštělými kraji (3 %), viz Tab. č. 4. Tento případ byl řešen reoperací – další pars plana vitrektomií s odstupem 2 měsíců po primárním výkonu, provedeno rozšíření zóny peelingu a instilace expanzivní tamponády perfluoropropanem (15 % C₃F₈). Po vstřebání plynu byla makulární díra zcela uzavřená. Jednalo se o IMD ve stádiu 4, maximální rozměr defektu byl 610 μm.

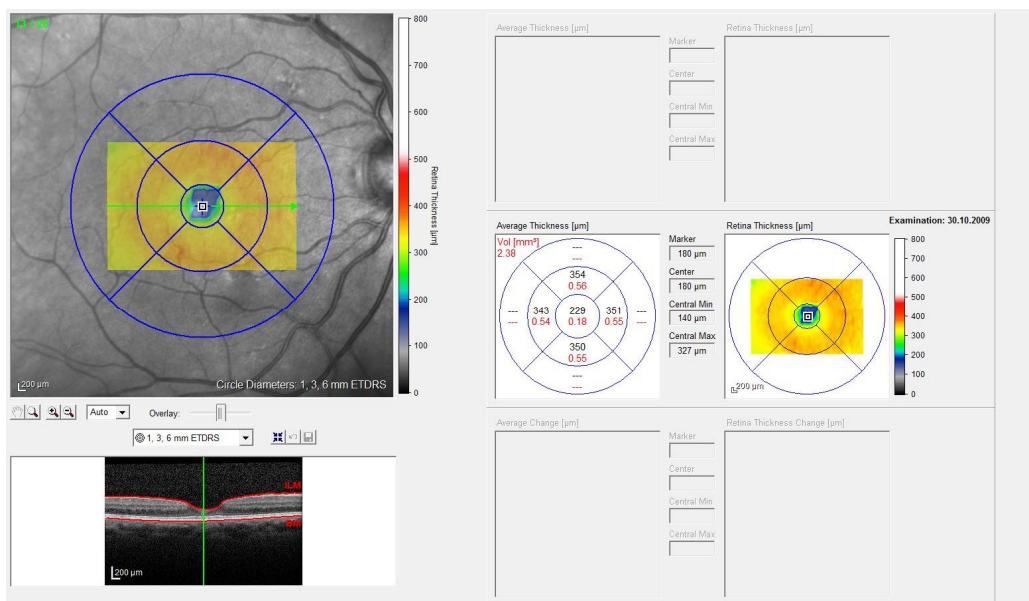
Anatomické výsledky operace IMD		
nález	n = 32	%
uzavřená IMD	29	90,6
neuzavřeno / oploštěno	2	6,3
neuzavřeno / neoploštěno	1	3,1

Tab. č. 4. Anatomické pooperační výsledky.

Makulární díra není často již druhý den po operaci při kontrolní biomikroskopii patrná. Přítomnost plynové tamponády však obvykle znemožňuje vyšetřit detaily makulární krajiny a OCT není, kromě experimentálně upravených strojů, technicky možné provést. Detailněji lze anatomický nález biomikroskopicky vyšetřit a pomocí OCT objektivizovat nejdříve asi za týden po operaci. Zpočátku pozorujeme absenci makulární díry, v centrální krajině ještě může krátce přetrvávat ztenčení imitující lamelární defekt (obr. č. 27 a 28). V dalších měsících se téměř normalizuje foveolární kontura, může se dokonce znovu vytvořit foveolární deprese i její reflex, samotná foveola bývá lehce světlejší.



Obr. č. 27. Ztenčení v místě hojící se IMD imituje lamelární defekt



Obr. č. 28. OCT mapa pacienta z obr. č. 27

Na OCT pozorujeme při reparaci IMD mnohem více detailů. Zpočátku se díra uzavře, ale její vrstvy ještě nevykazují fyziologickou linearitu zevních vrstev (obr. č. 35 v kapitole kasuistika). V průběhu 3 měsíců po operaci se defekty (zejména zevních vrstev fotoreceptorů) normalizují, nebo jsou nahrazeny tkání s obdobnou reflektivitou, a to v závislosti na původní velikosti IMD a jejím stáří. Absenci funkčních čípků prokazuje porucha linie junkce zevních a vnitřních segmentů fotoreceptorů, kterou lze v některých případech verifikovat již předoperačně. Příklad předoperačního nálezu a postupného hojení IMD po operaci uvádíme na obrázcích č. 33, 35 a 36, podrobněji rozebíráme v kapitole 5.3. Kasuistika.

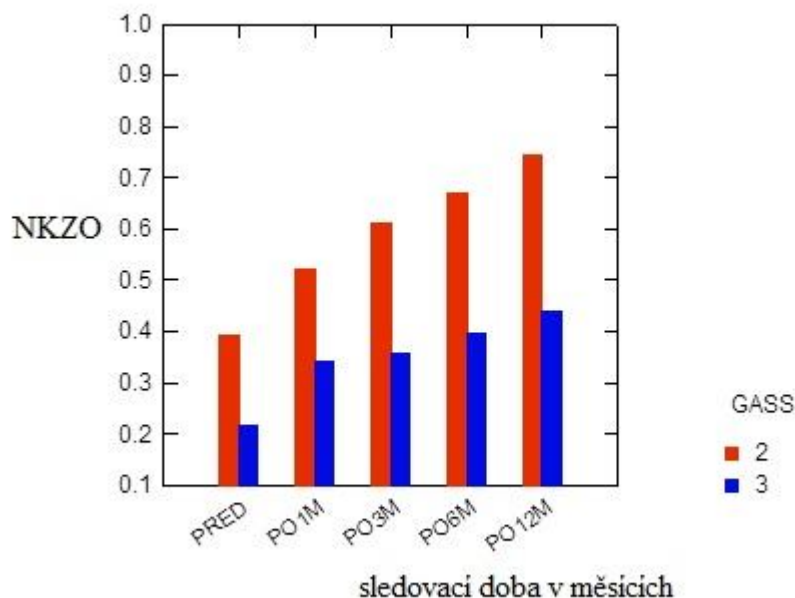
Ve sledovaném souboru se v průběhu 12 měsíců nevyskytly žádné, závažné komplikace, ke kterým řadíme odchlípení sítnice, hnisavou endoftalmitidu, nebo rozvoj atrofie RPE v centrální krajině.

5. 2. Výsledky funkční

5. 2. 1. Zraková ostrost

Vstupní NKZO do dálky se pohybovala v rozmezí 0,1 až 0,5. Pacienti s IMD ve stadiu 2 (16 očí) měli mediánovou NKZO 0,4 (0,2 - 0,5). U pacientů s IMD ve stadiu 3 (11 očí) byla mediánová NKZO 0,2 (0,1 - 0,3) a pacienti s IMD ve stadiu 4 (5 očí) měli NKZO 0,1 (0,1 - 0,16). Rozdíly mezi skupinami pacientů byly statisticky významné s nejvyššími hodnotami u 2. stadia IMD a nejnižšími u 4. stadia IMD.

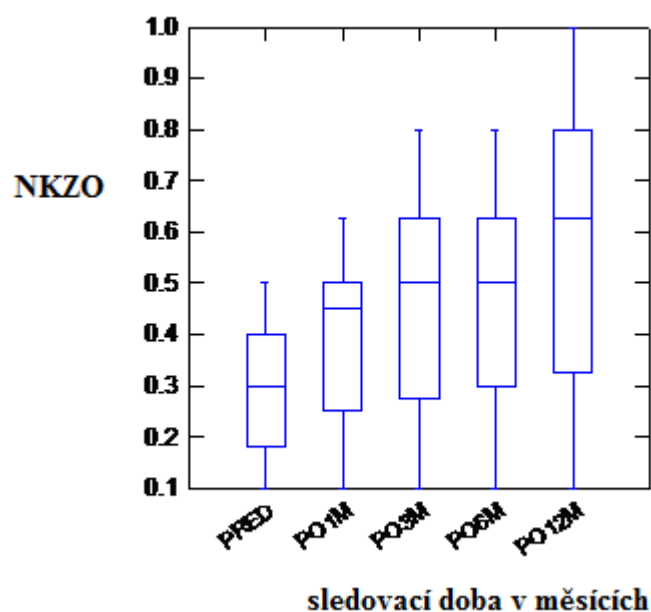
Již za měsíc po operaci se NKZO významně zvyšuje u pacientů s IMD ve stadiu 2 na 0,5 (0,3-0,6) i u pacientů s IMD ve stadiu 3 na 0,4 (0,16-0,5), ($p < 0,05$). Při dalších pooperačních kontrolách se NKZO dále postupně významně zvyšuje ve skupině pacientů s IMD 2. stadia až na 0,8 (0,4-1,0) za 12 měsíců pooperačně ($p < 0,05$ až $p < 0,001$). U pacientů s IMD 3. stadia jsou všechny pooperační hodnoty NKZO významně vyšší vzhledem k předoperačním, avšak nárůst NKZO mezi jednotlivými pooperačními kontrolami je již jen nevýznamný (graf č.1). Zlepšení NKZO u pacientů s IMD 2. stadia je tedy od 3. pooperačního měsíce významně větší v porovnání s IMD 3. stadia ($p = 0,01$), jak ukazuje graf č.1. U pacientů s IMD 4. stadia se NKZO pooperačně významně nemění.



Graf č. 1. Vývoj zrakové ostrosti u IMD ve stádiu 2 a 3. Kontinuální nárůst nastává u IMD ve stádiu 2, zlepšení zrakové ostrosti mezi jednotlivými kontrolami po prvním měsíci u IMD ve stádiu 3 není statisticky významné.

Po jednom roce od operace se NKZO pohybovala v rozmezí 0,1 až 1,0. NKZO se zlepšila o 2 a více řádků u 27 očí (84 %), o 3 a více řádků u 18 očí (56 %) a o 4 a více řádků u 5 očí (16 %). U 100 % pacientů s IMD druhého stádia se NKZO zlepšila o 2 a více řádků, o 3 a více řádků v 63 %. Nejmenší počet zlepšených NKZO byl v podskupině IMD stádia 4: zlepšení o 1 řádek v 40 %, u zbylých 60 % se NKZO nemění. Vývoj NKZO v čase, rozdělený do podskupin dle stádia IMD popisuje Tab. č. 5.

Vývoj NKZO v čase bez ohledu na stádium onemocnění ukazuje graf č. 2.



Graf č. 2. Vývoj NKZO bez rozlišení stádií IMD.

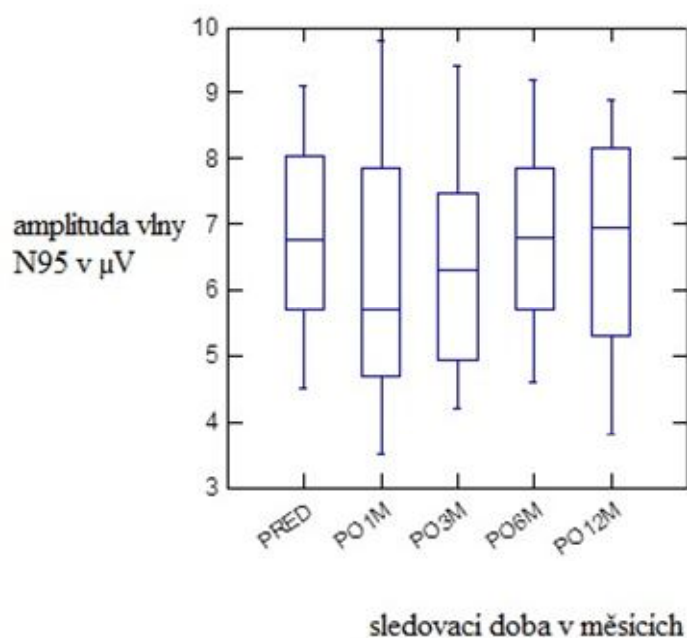
Vývoj NKZO u jednotlivých stadií IMD v čase						
číslo pacienta	stádium Gass	NKZO před	NKZO po 1 M	NKZO po 3 M	NKZO po 6 M	NKZO po 12 M
4	2	0,2	0,5	0,625	0,625	0,625
17	2	0,5	0,625	0,625	0,8	0,8
21	2	0,4	0,5	0,625	0,8	0,8
3	2	0,4	0,625	0,625	0,625	0,8
29	2	0,3	0,5	0,5	0,5	0,625
6	2	0,5	0,625	0,8	0,8	1
15	2	0,4	0,5	0,625	0,625	0,8
12	2	0,3	0,4	0,5	0,5	0,625
9	2	0,4	0,5	0,625	0,625	0,8
32	2	0,5	0,625	0,625	0,8	0,8
11	2	0,4	0,5	0,625	0,8	0,8
8	2	0,5	0,625	0,625	0,625	0,8
25	2	0,5	0,5	0,625	0,8	0,8
22	2	0,4	0,5	0,625	0,8	0,8
7	2	0,3	0,5	0,625	0,625	0,625
30	2	0,25	0,3	0,5	0,4	0,4
1	3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,625
18	3	0,3	0,5	0,5	0,625	0,625
19	3	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4
20	3	0,16	0,16	0,2	0,3	0,2
2	3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4
14	3	0,1	0,2	0,25	0,2	0,25
28	3	0,16	0,2	0,2	0,2	0,2
24	3	0,2	0,4	0,4	0,4	0,5
13	3	0,3	0,4	0,5	0,5	0,625
31	3	0,2	0,4	0,3	0,3	0,4
27	3	0,25	0,5	0,5	0,625	0,625
23	4	0,1	0,1	0,1	0,16	0,1
5	4	0,16	0,1	0,1	0,1	0,1
16	4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
26	4	0,16	0,1	0,1	0,16	0,2
10	4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,16

reoperace

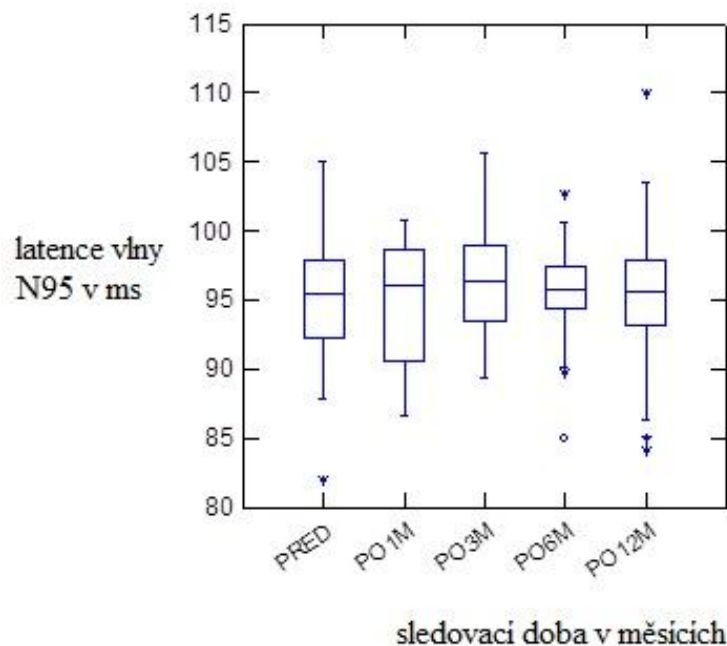
Tab. č. 5. NKZO v průběhu sledování, rozdělení dle stádia IMD.

5. 2. 2. Výsledky PERG

Zhodnoceny byly latence a amplitudy vlny N95 (před operací, 1, 3, 6 a 12 měsíců po operaci). Latence i amplitudy vlny N95 všech očí se pohybovaly v mezích normálních hodnot laboratoře, nelišily se od kontrolního souboru (druhé, zdravé oko pacienta). Úvodní mediánová amplituda vlny N95 byla 6,75 μV (4,5-9,1 μV), za měsíc po operaci se statisticky významně ($p=0,013$) snižuje na 5,7 μV (3,5-9,8 μV), v následujícím období se však opět postupně zvyšuje až na předoperační úroveň (Graf č. 3). Latence vlny N95 (medián) před operací byla 95,5 ms (82-103,1 ms) a v pooperačním období kolísá také jen nevýznamně (Graf č. 4). Rozdíly mezi jednotlivými stadii IMD byly nevýznamné.



Graf č. 3. Vývoj amplitudy vlny N95 v čase.



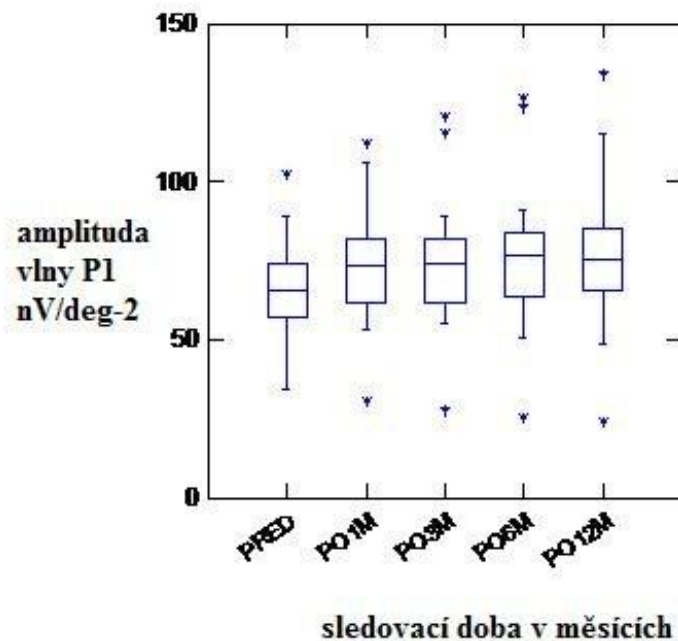
Graf č. 4. Vývoj latence vlny N95 v čase.

5. 2. 3. Výsledky mfERG

Hodnoceny byly amplitudy a latence vlny P1 v centrálních dvou prstencích multifokálního elektroretinogramu, který odpovídá asi 15 úhlovým stupňům centrální části zorného pole.

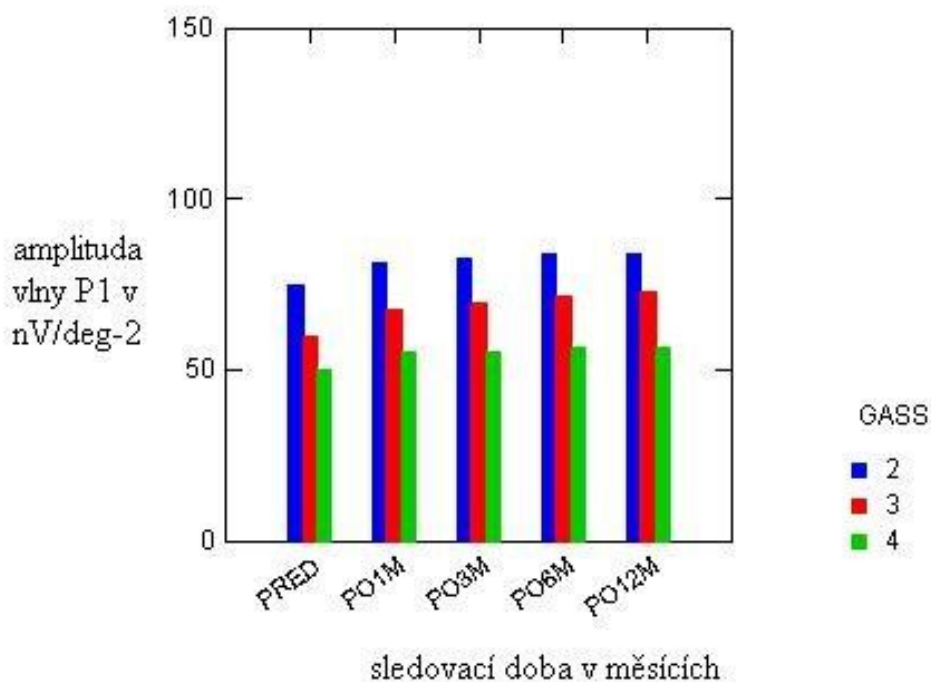
Výsledky v centrálním kruhu

Amplituda vlny P1 (medián) celého souboru pacientů při vstupním vyšetření byla 65,4 nV/deg² (34,6-102,4 nV/deg²). Již od prvního měsíce po operaci se amplituda vlny P1 významně ($p < 0,05$) zvyšuje na 73,4 nV/deg² (30,8-112,1 nV/deg²). V dalším pooperačním průběhu dochází již jen k nevýznamným změnám. Po 3 měsících dosahuje medián hodnoty 74,4 nV/deg² (27,8-120,7 nV/deg²), za 6 měsíců pak 76,9 nV/deg² (25,4-126,7 nV/deg²) a za 12 měsíců 75,2 nV/deg² (24,1-134,1 nV/deg²). Vývoj amplitud vlny P1 v průběhu sledovací doby bez rozdělení IMD dle stádií znázorňuje graf č. 5.



Graf č. 5. Amplitudy vlny P1 v prvním prstenci u všech pacientů bez rozlišení na stádia IMD.

Podle očekávání se aktivita centrální oblasti sítnice již od samého začátku statisticky významně odlišuje u makulárních děr různých stádií. U IMD 2. stadia je foveolární i parafoveolární aktivita významně vyšší než u IMD 3. stadia ($p < 0,001$), a ta je opět významně vyšší v porovnání s IMD 4. stadia ($p < 0,001$). Rozdíl mediánových hodnot amplitud u IMD různých stádií a jejich pooperační vývoj znázorňuje Graf č. 6.



Graf č. 6. Amplitudy vlny P1 v prvním prstenci rozlišené dle stádií IMD.

U IMD ve stádiu 2 dle Gasse byl medián vstupních hodnot amplitudy P1 vlny 74,2 nV/deg² (62-102,4 nV/deg²), po prvním měsíci se významně ($p=0,004$) zvýšil na 80,4 nV/deg² (60,5-112,1 nV/deg²), za 3 měsíce dále významně ($p=0,04$) vzrůstá na 81,0 nV/deg² (55,2-120,7 nV/deg²), a poté již jen nevýznamně kolísá a dosahuje hodnot 82,9 nV/deg² (50,4-126,7 nV/deg²) za 6 měsíců a 83,5 nV/deg² (48,8-134,1 nV/deg²) za 12 měsíců.

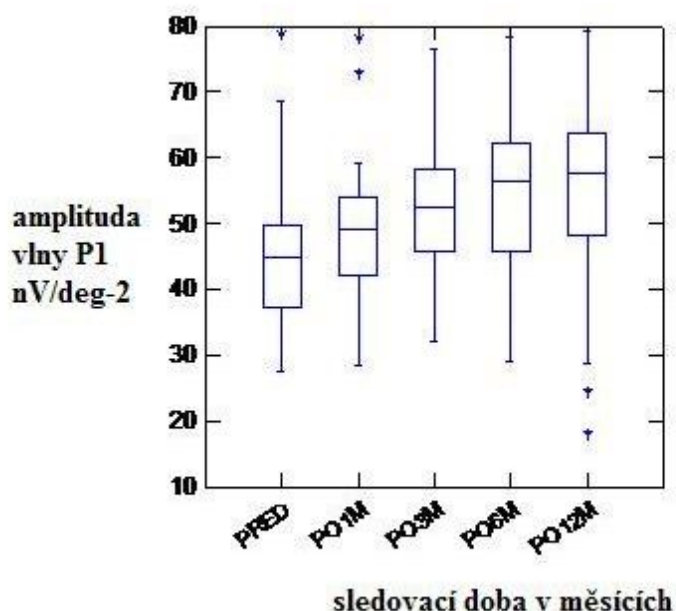
IMD ve stádiu 3 dle Gasse jeví lehce odlišný funkční vývoj. Vstupní amplituda vlny P1 (medián) byla 59,7 nV/deg² (46,5-72,8 nV/deg²), po jednom měsíci se významně ($p=0,003$) zvýšila na 67,8 nV/deg² (53,2-80,8 nV/deg²), i poté je nárůst amplitud významný a dosahuje mediánové hodnoty 70,4 nV/deg² (56,4-82,3 nV/deg², $p=0,003$) ve třetím měsíci; 71,6 nV/deg² (57,4-84,6 nV/deg², $p=0,003$) v šestém měsíci a 72,4 nV/deg² (59,8-86,1 nV/deg², $p=0,03$) po roce sledování.

U IMD ve stádiu 4 se amplitudy foveolární odpovědi pooperačně zvyšují z úvodní mediánové hodnoty 53,3 nV/deg² (34,6-56,9 nV/deg²) na 66,4 nV/deg² (24,1-69,4 nV/deg²) po 12 měsících, všechny změny jsou však jen statisticky nevýznamné.

Latence vlny P1 se v pooperačním průběhu mění jen nevýznamně a rozdíly latencí mezi jednotlivými stádii IMD jsou jen nevýznamné.

Výsledky ve druhém (paracentrálním) prstenci

Mediánová amplituda vlny P1 se významně pooperačně zvýšila z 44,8 nV/deg² (27,7-78,8 nV/deg²) na 49,3 nV/deg² (28,6-78,3 nV/deg²) v prvním měsíci; 52,4 nV/deg² (32,1-76,4 nV/deg²) ve třetím měsíci, 56,6 nV/deg² (29,1-78,5 nV/deg²) po půl roce a na 57,8 nV/deg² (18,1-79,3 nV/deg²) po roce sledování (p=0,0007). Zlepšování amplitud v čase má trochu jiný charakter než v prvním prstenci. Amplitudy parafoveolárních odpovědí se postupně zvyšují v průběhu celých 12 pooperačních měsíců (viz Graf č. 7). Naproti tomu foveolární aktivita (centrální kruh) strmě narůstá již za měsíc po operaci a poté se mění převážně jen nevýznamně.



Graf č. 7. Amplitudy vlny P1 v druhém prstenci bez rozlišení na stádia IMD.

Také u parafoveolární aktivity existují statisticky významné rozdíly mezi amplitudami vlny P1 u IMD různých stádií již od samého začátku sledování.

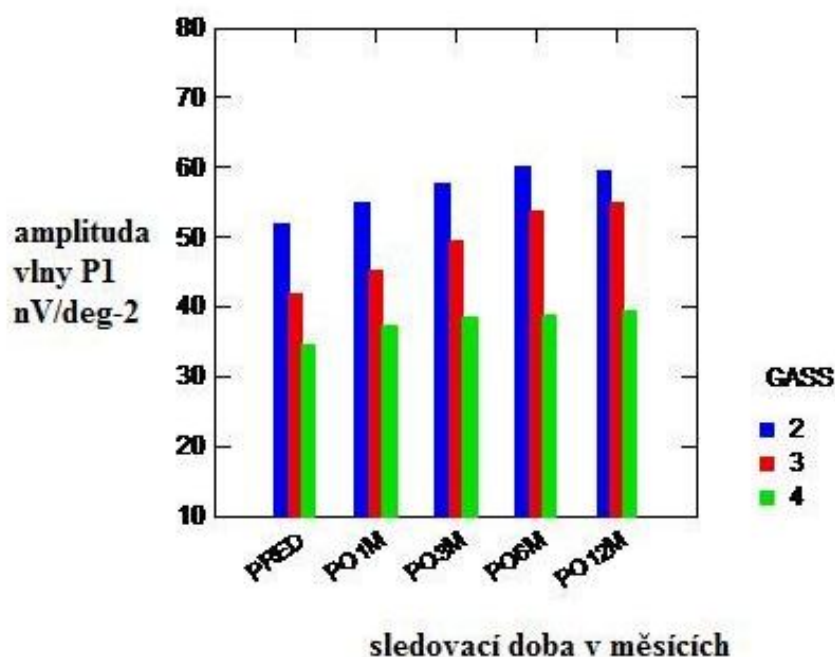
U IMD ve stádiu 2 je vstupní mediánová amplituda vlny P1 48,9 nV/deg² (37,4-78,8 nV/deg²). V celém pooperačním období významně narůstá: v prvním pooperačním měsíci na 53,4 nV/deg² (44,4-78,3 nV/deg², p=0,017), za 3 měsíce na 57,4 nV/deg² (45,2-76,4 nV/deg², p=0,015), za 6 měsíců na 59 nV/deg² (40,2-78,5 nV/deg², p=0,017) a na 62,9 nV/deg² (24,5-79,3 nV/deg², p=0,020) po jednom roce.

Také u IMD ve stádiu 3 se amplitudy vrcholu P1 postupně významně zvyšují v průběhu celého sledování: vstupní mediánová amplituda 40,5 nV/deg² (30,7-56,5

nV/deg²); 1. měsíc po operaci: 44,6 nV/deg² (28,6-59,3 nV/deg², p=0,006), za 3 měsíce: 48,2 nV/deg² (35,6-64,1 nV/deg², p=0,003), za 6 měsíců: 54,3 nV/deg² (40,2-62,5 nV/deg², p=0,003) a za rok: 55,4 nV/deg² (43,1-64,2 nV/deg², p=0,003).

Také v případě IMD ve stádiu 4 se parafoveolární aktivita zvyšuje z úvodní mediánové hodnoty 36,3 nV/deg² (27,7-37,2 nV/deg²) na 41,0 nV/deg² (18,1-59,4 nV/deg²) po 12 měsících, rozdíly jsou však jen statisticky nevýznamné.

Vývoj amplitud P1 rozdělený dle stádií IMD uvádíme v Grafu č. 8.



Graf č. 8. Amplitudy vlny P1 v druhém prstenci rozlišené dle stádií IMD.

Latence vlny P1 paracentrálních odpovědí se v pooperačním průběhu mění opět jen nevýznamně a také rozdíl latencí mezi jednotlivými stádii IMD jsou jen nevýznamné.

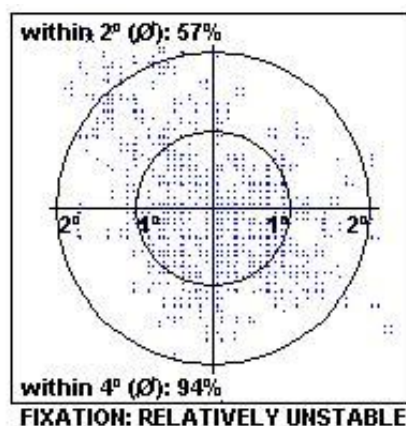
5. 2. 4. Výsledky mikroperimetrie

Pro krátkou možnost použití (zapůjčení přístroje) bylo pět pacientů před a měsíc po operaci vyšetřeno pomocí mikroperimetrie. Všichni vyšetření pacienti měli po měsíci makulární díru uzavřenou.

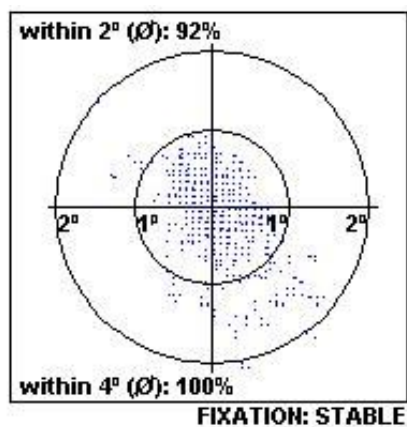
Kvantitativní zlepšení citlivosti centrální krajiny nastalo ve všech případech a ve všech místech původně předoperačně snížené funkce. Nárůst citlivosti se pohyboval mezi 8 až 12 dB. Citlivost se lehce zlepšila dokonce i v samém centru původně lokalizované IMD, kde nepředpokládáme kompletní funkční restituci.

Přístroj umožňuje kvantifikovat fixaci, která byla také sledována. V závislosti na velikosti IMD a jejím stáří se stává fixace více excentrickou a méně stabilní. Před operací měli všichni pacienti fixaci vyhodnocenou přístrojem jako relativně nestabilní a po operaci jako stabilní. Správná centrální fixace v rozsahu centrálních 2° zorného pole se před operací pohybovala kolem 50%, po měsíci kolem 90%. Příklad zlepšení fixace po operaci IMD uvádíme na obrázcích č. 29 a 30.

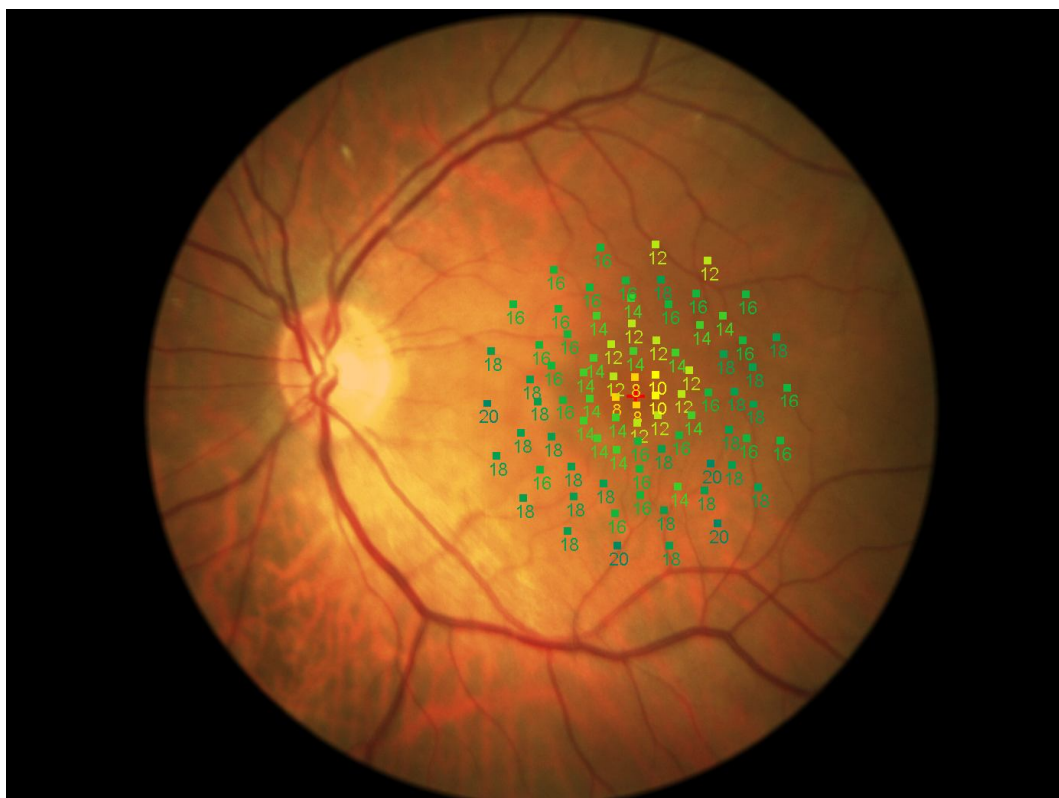
Na obrázcích č. 31 a č. 32 prezentujeme anatomický neúspěch pacienta po operaci IMD (do sledovaného souboru nebyl zařazen pro předoperační nález trakční trhliny v periférii), která zůstala po zákroku otevřená s elevovanými okraji. Taková IMD vede k výraznému zhoršení NKZO a mikroperimetrického nálezu.



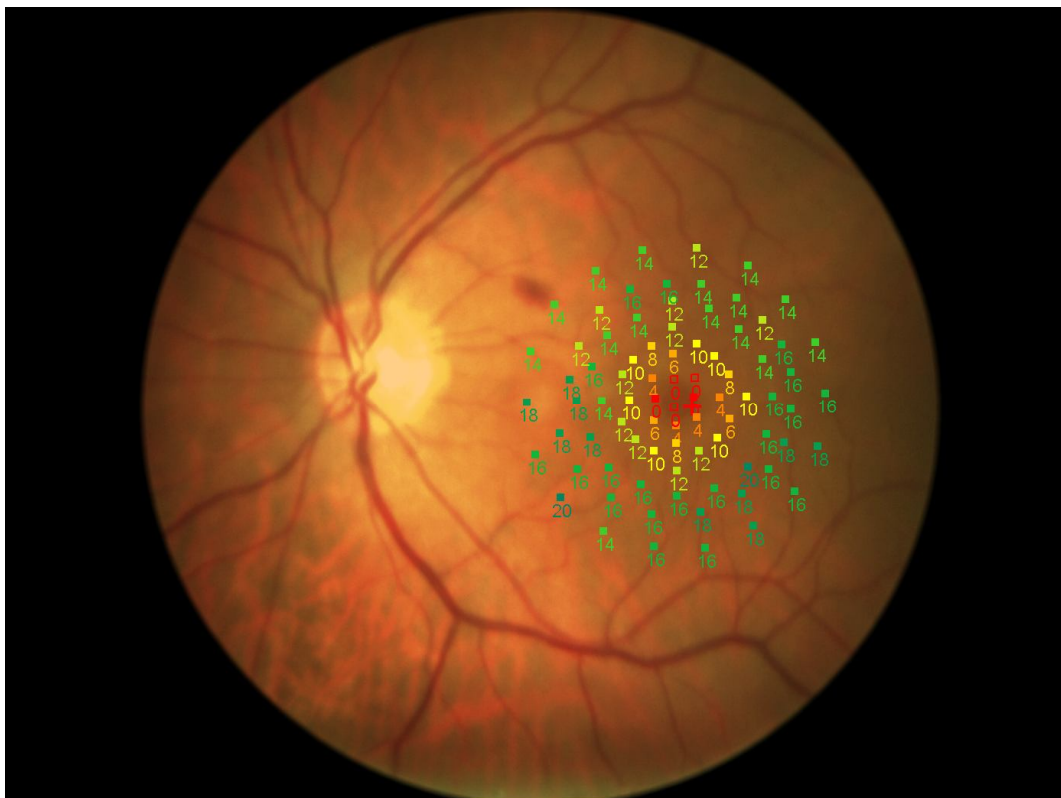
Obr. č. 29. Excentrická nestabilní fixace před operací IMD.



Obr. č. 30. Centrální stabilní fixace po úspěšné operaci IMD.



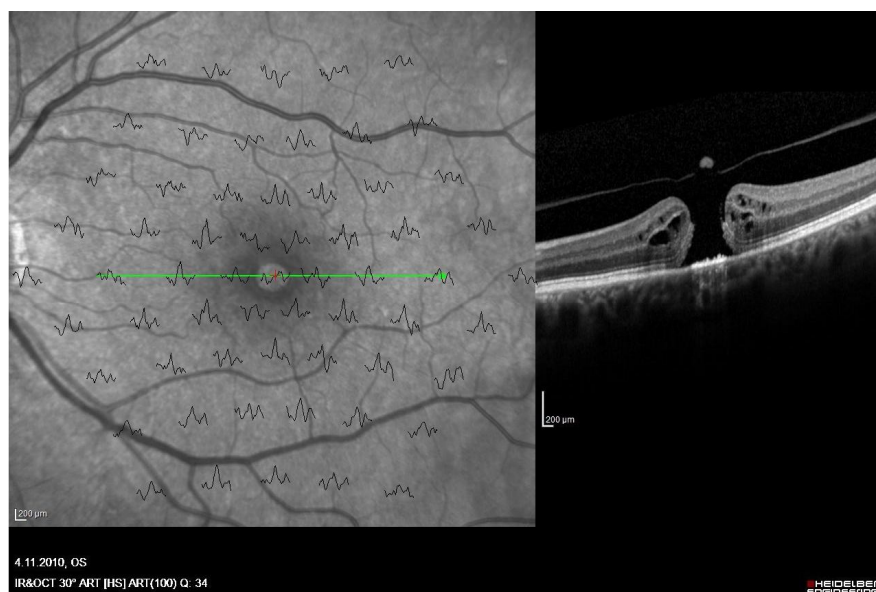
Obr. č. 31. Pokles citlivosti centrální krajiny před operací IMD, decibely v zelené škále barev označují normální nálezy, žluté hodnoty jsou relativní skotomy, červená hodnota je absolutní skotom.



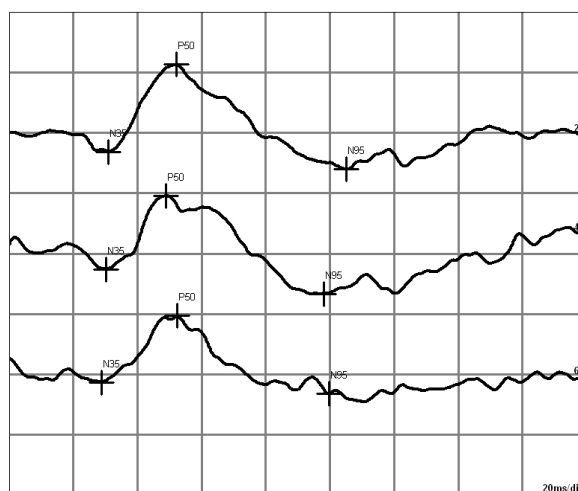
Obr. č. 32. Zhoršení funkce centrální krajiny po operaci IMD, kdy makulární díra zůstává otevřená s elevovanými okraji, v centru se rozšiřuje absolutní skotom, nad makulopapilárním svazkem je patrná intraretinální hemorhagie.

5. 3. Kasuistika

Postupný proces hojení IMD a vývoj zrakových funkcí po standardním operačním řešení demonstruje toto krátké kazuistické sdělení. Jedná se o levé oko 72 leté artefakické pacientky. Subjektivní obtíže představující horšení centrální zrakové ostrosti s deformacemi obrazu trvají v době operačního řešení asi 5 měsíců. Jedná se o IMD ve třetím stádiu dle Gasse, defekt neuroretiny má v nejužším místě průměr 605 μm a zadní sklivcová membrána ještě leže kolem terče zrakového nervu (Obr. č. 33). Předoperační NKZO je 0,3; amplituda vlny P1 v centrálním prstenci je 34,6 nV/deg^2 (cca 35 % normy) a její latence je 47,5 ms. Ve druhém prstenci má amplituda vlny P1 hodnotu 27,7 nV/deg^2 (cca 50% normy) s latencí 38,7 ms. Křivka PERG (Obr. č. 34) má normální tvar, amplitudy i latence. Amplitudy vln N95 se pohybují mezi 5,8 - 6,4 μV a latence je 97 - 106 ms (provedena 3 měření).



Obr. č. 33. IMD stádium 3 dle Gasse před operací, zadní sklivcová membrána je v rozsahu skenu odloučená, defekt neuroretiny má minimální velikost 605 μm , při jeho okrajích počíná cystická degenerace evertovaných okrajů. Linie junkce zevních a vnitřních segmentů fotoreceptorů je patrná a poměrně dobře centrálním směrem zachovaná. Na infra-red nativu jsou superponované jednotlivé lokální ERG odpovědi mfERG.



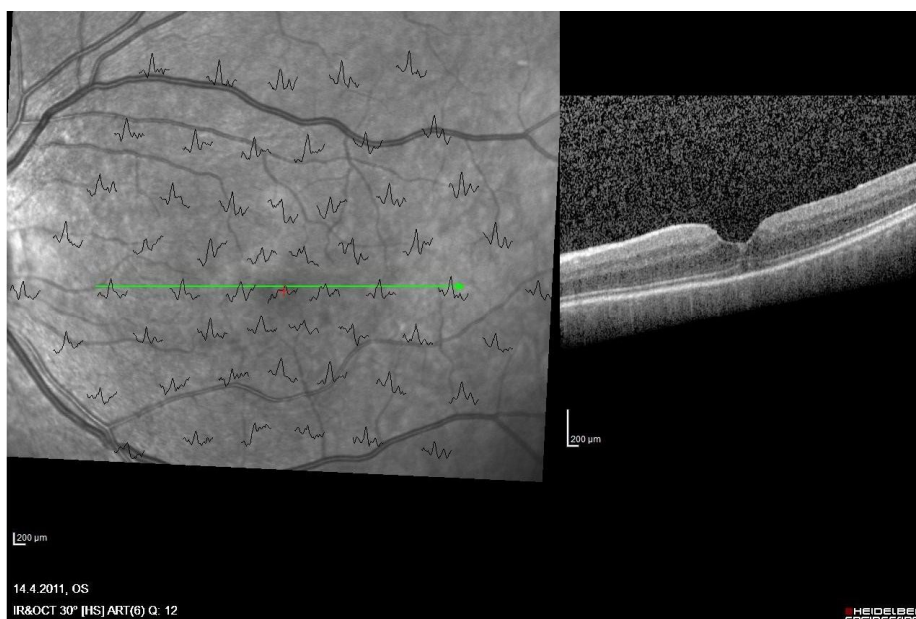
Obr. č. 34. Normální PERG, předoperační nález.

Pacientka podstoupila nekomplikovanou 20G PPV v celkové anestezii. Během operace byl proveden peeling MLI po jejím obarvení membránovou modří, sukce obsahu makulární díry a po výměně voda / vzduch byla aplikována nitrooční tamponáda expandivním plynem SF₆ v koncentraci 20 %. Polohování obličejem dolů bylo doporučeno na 7 dní. Při kontrolním OCT asi měsíc po operaci je ještě v horní části nativu patrná temná linie, která představuje zbytek plynové tamponády (Obr. č. 35). NKZO se zlepšila na 0,4, pacientka neguje centrální skotom a udává výrazné zlepšení metamorfopsií.

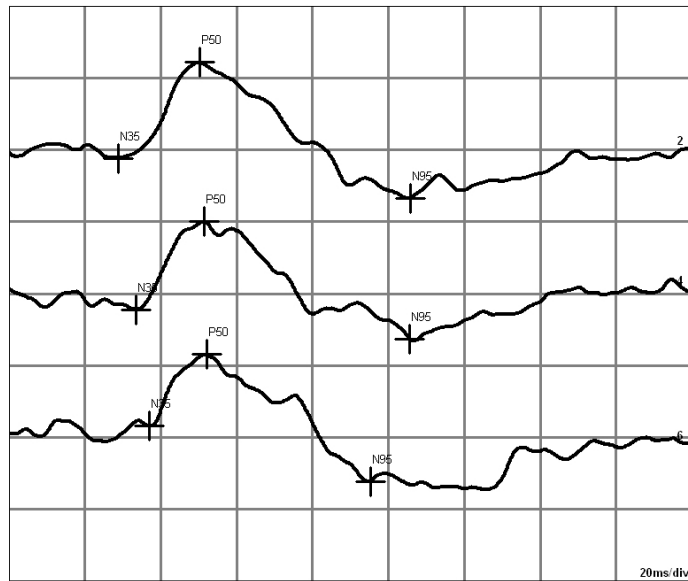


Obr. č. 35. V horní části náhledu je ještě patrná plynová tamponáda, na OCT vidíme uzavřený defekt, zbývá již jen drobná separace fotoreceptorů od RPE, linie junkce zevních a vnitřních segmentů fotoreceptorů je zřetelná.

Při kontrole provedené přibližně za 5 měsíců po operaci již není oftalmoskopicky patrné ani ztenčení foveoly, kompletní uzávěr IMD potvrzuje nález na OCT (Obr. č. 36). Linearita retinálních vrstev se prakticky normalizuje, patologický nález je jen v samém centru foveoly. Jedná se o zvýšenou reflektivitu reparační tkáně a zvýraznění linie membrány limitans externa ve foveole. Centrální zraková ostrost se zlepšila na 0,6 a pacientka neguje deformace obrazu. Na cílený dotaz a při detailnějším testu na Amslerově mřížce prokazujeme lehkou mikropsii. Amplituda vlny P1 v centrálním prstenci je se zvýšila na 62 nV/deg² (60 % normy) a její latence se zkrátila na 43,7 ms. Ve druhém prstenci se amplituda vlny P1 zvyšuje na 48,7 nV/deg² (na dolní hranici normy) s latencí 37,8 ms. Pooperační PERG (Obr. č. 37) má také normální tvar, amplitudy a latence. Amplitudy vlny N95 se pohybují mezi 5,7 - 6,6 μV a latence je 95 - 105 ms a jsou tedy prakticky shodné s předoperačními.



Obr. č. 36. Čípky v centru foveoly nahrazeny reparační tkání. Kontura foveolární krajiny se normalizuje. Na infra-red nativu jsou superponované jednotlivé lokální ERG odpovědi mfERG.



Obr. č. 37. Normální PERG, pooperační nález.

6. Diskuse

Z původně zařazených 61 očí u 61 pacienta dokončilo 12 měsíční sledování 32. Důvodem postupného úbytku z podskupiny fakických pacientů byl rozvoj katarakty, který jsme pozorovali u 29 (60%) očí. Nejčastěji se rozvinul nukleární a méně často zadně subkapsulární typ katarakty. V celkem 26 (90%) případech se jednalo o dobu do 6 měsíců od operace IMD. Tento počet se výrazněji neliší od výsledků literárních, kde autoři udávají 10 až 100 % incidenci určitého stupně progresu katarakty po PPV s plynovou tamponádou [8, 11, 16, 61, 65]. Progrese katarakty po pars plana vitrektomii je známá komplikace, nicméně jednoznačná etiopatogeneza není dosud objasněna [92, 93]. Mezi faktory, které mohou být za rozvoj katarakty zodpovědné, patří toxicita světla operačního mikroskopu, složení a teplota irigačního roztoku pro PPV, či oxidativní poškození čočkových proteinů exponovaných zvýšenému množství kyslíku při odstranění sklivce [11, 81].

Za hlavní rizika progresu katarakty po operaci IMD se považuje delší přítomnost plynové tamponády (zejména C_3F_8) při horší spolupráci v udržování doporučené polohy hlavy („polohování“), věk pacienta [53, 76] a přítomnost určitého stupně zakalení čočky již před operací.

Aktuální chirurgické postupy dokáží anatomicky zlepšit asi 90% pacientů a funkčně napomoci 40 až 80 % pacientů. Nejlepší pooperační výsledky mívají pacienti s nižšími stádii IMD s kratší dobou trvání symptomů. Vidění se i přes výborný anatomický výsledek jen vzácně vrací zcela k normálu a určitý stupeň metamorfosií může přetrvávat. U většiny fakických pacientů dochází v pooperačním období k rozvoji katarakty, která může limitovat funkční výsledky. Nejzávažnějšími komplikacemi operace IMD jsou peroperačně vzniklé trhliny periferie sítnice, které v pooperačním období rezultují v rhyematogenní amoci. Tento stav vzniká v 1 až 6 % případů.

Anatomické i funkční výsledky operace IMD se v našem souboru významně neliší od publikovaných prací ostatních autorů [1, 8, 37, 54, 59, 60, 61, 65, 73, 77, 82].

Anatomické výsledky (kompletní uzávěr IMD v 90 % po první operaci) jsou v současné době prakticky „standardní“. Porovnání s jinými autory ukazuje Tab. č. 1 v kapitole 2.10. Brooks [8] srovnával efekt operace IMD s provedením a bez provedení peelingu MLI a prokázal ve skupině bez peelingu signifikantně vyšší procento (25%) znovu-otevření primárně zahojené makulární díry. V jeho souboru peeling MLI jednoznačně zvyšoval anatomickou (100 %) i funkční úspěšnost PPV.

NKZO se po provedené operaci významně zlepšila. Zlepšení NKZO u pacientů s IMD 2. stadia bylo od 3. pooperačního měsíce významně větší v porovnání s IMD 3. stadia ($p=0,01$). Toto zjištění patrně souvisí s tím, že se jedná o nejmenší a nejmladší defekty foveální krajiny. Proto považujeme IMD ve 2. stádiu jako prognosticky nejpriznivější. U pacientů s IMD 4. stadia se NKZO pooperačně významně nemění.

Výsledky PERG na konci sledovací doby neprokázaly irreverzibilní narušení funkce gangliových buněk, nicméně sledovací doba jeden rok nemusí být pro průkaz případného pozvolného horšení dostatečně dlouhá. Zaznamenali jsme statisticky významné ($p=0,013$), byť přechodné, zhoršení amplitud vlny N95 při kontrole v prvním měsíci po operaci. Předpokládaným mechanismem tohoto přechodného snížení funkce gangliových buněk je vliv probíhající reparace defektu fovey Müllerovými buňkami. Pomineme-li riziko přímého mechanického poranění axonů gangliových buněk, existuje ještě nebezpečí pozvolného apoptotického úbytku těchto citlivých nervových struktur v důsledku snížené podpůrné a neuroprotektivní funkce Müllerových buněk [74]. Některé OCT přístroje již dnes dokáží selektivně měřit tloušťku vrstvy gangliových buněk v makule, ale tato metoda se využívá prozatím jen experimentálně, zejména v časné diagnostice glaukomového onemocnění.

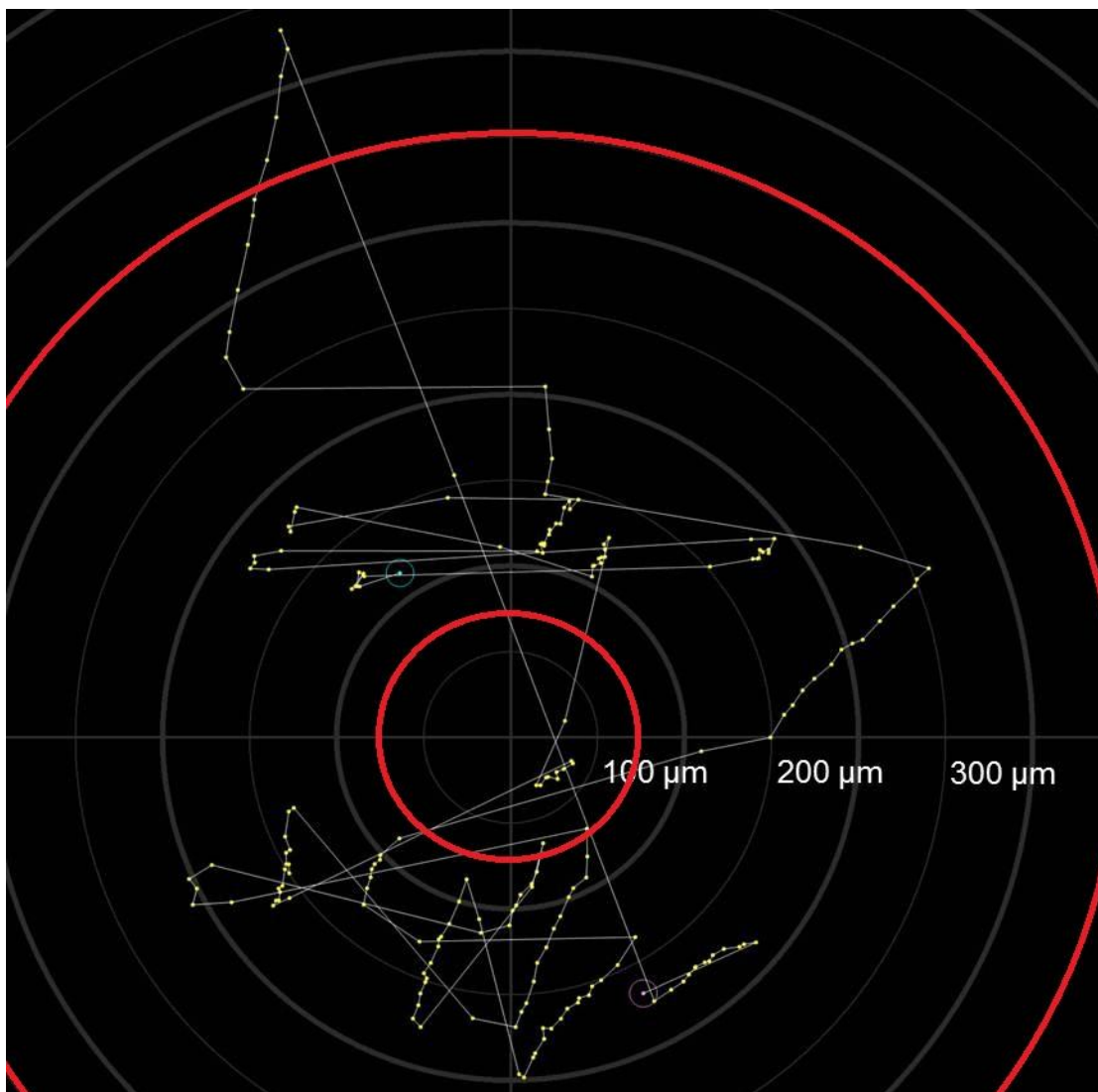
MfERG potvrdila statisticky významné zlepšení foveolární i parafoveolární aktivity u pacientů s IMD 2. a 3. stadia. Zatímco u pacientů s IMD 2. stadia foveolární aktivita nejprve strmě narůstá do 3 měsíců po operaci a pak se mění již jen nevýznamně, parafoveolární aktivita se zvyšuje významně v průběhu celého sledovacího období. U pacientů 3. stadia se foveolární i parafoveolární aktivita postupně významně zvyšuje v průběhu celých 12 měsíců. U pacientů s IMD 4. stadia se aktivita centrální oblasti sítnice zvyšuje jen nevýznamně. Zlepšení je pravděpodobně dáno zvýšením počtu funkčních čípků po přiložení jejich separace od buněk pigmentového epitelu, uzavřením IMD, poklesem edému kolaterální neuroretiny a reparací foveolární konfigurace [1]. Nejvýraznější zlepšení nastalo u makulárních děr ve druhém stádiu dle Gasse; postupné zvyšování aktivity u IMD ve třetím stádiu pravděpodobně souvisí s velikostí defektu a jeho postupnou reparací.

Výsledky korelují s prací Apostolopoulose [1], který publikoval studii 20 úspěšně uzavřených IMD. Průměrná NKZO se zlepšila z 0,13 na 0,4 a amplitudy P1 u mfERG vykazovaly nárůst v prvních dvou prstencích až o 70 % z původních hodnot. V ostatních prstencích nebyly statisticky signifikantní změny. Pozitivní účinek peelingu MLI na NKZO publikoval Mester a Kuhn [54], kteří ve své metaanalýze 1 701 makulárních díry potvrdily

lepší výsledky při provedení peelingu oproti samotné PPV s plynovou tamponádou. Zlepšení multifokálního elektroretinogramu v 1. a 2. prstenci u 15 očí po provedeném peelingu u IMD potvrdil Moschos [60]. Amplitudy P1 se zlepšily i u pacientů, kteří neměli zlepšení NKZO, pouze její stabilizaci. Detailní měření funkcí zevních a vnitřních vrstev neuroretiny pomocí klasické mfERG a jejího experimentálního podtypu s měřením oscilačních potenciálů mfERG provedl Ogata [65], který vyloučil, že by provedení peelingu alterovalo funkce neuroretiny. Naše výsledky také korelují s prací Si [81], kde došlo po provedení peelingu MLI i k signifikantnímu zlepšení multifokálního elektroretinogramu perifoveolární krajiny.

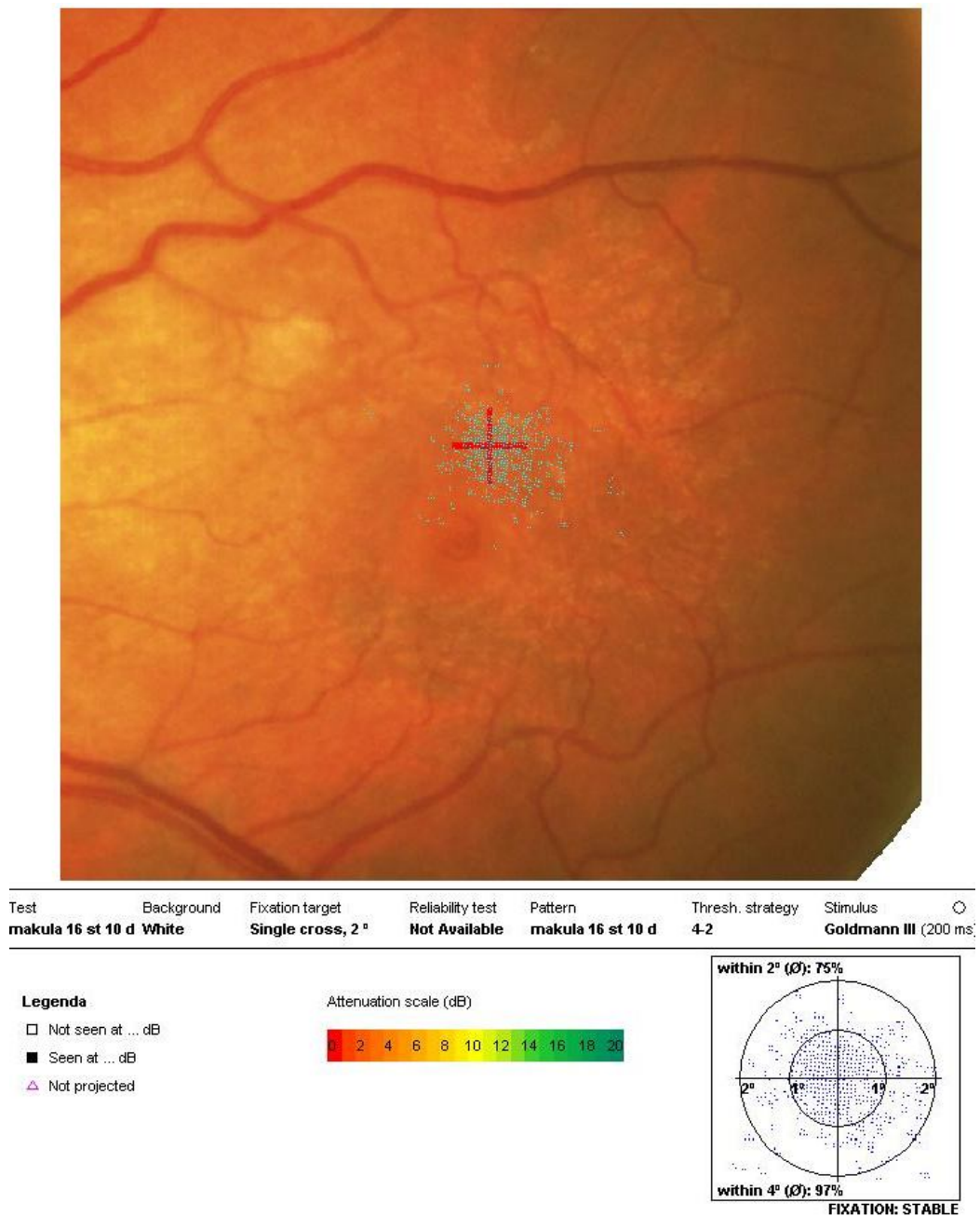
Výsledky elektrofyziologických vyšetření mohou být ale ovlivněny, či zneřádněny následujícími fakty:

- A)** Vlna N95 a někdy i P1 mohou mít tak pozvolný průběh, že nelze jednoznačně určit místo vrcholu, a tím přesně definovat latenci a amplitudu. Tímto způsobem vznikají chyby v odečtu správně provedeného měření.
- B)** Měřené elektrické potenciály sítnice jsou velmi malé, jejich amplitudy se pohybují maximálně v řádu jednotek μV a navíc fyziologicky kolísají. Vzniklá intraindividuální variabilita ovlivňuje jejich reprodukcibilitu [31].
- C)** Výsledek měření mfERG ovlivňuje změna fixace při hojení IMD. I zdravé oko, které se snaží fixovat daný bod, se neustále pohybuje - tyto mikrosakadické pohyby se opakují každých 30-50 μs . Jakékoliv onemocnění centrální části sítnice dramaticky zhoršuje schopnost fixace. Oko pak není schopno správné centrální fixace dokonce ani na velmi krátký okamžik. Záznam očních pohybů při snaze o fixaci oka postiženého VPMD monitoruje Obr. č. 38.



Obr. č. 38. Trajektorie očních pohybů oka o délce trvání 6,4 s pacienta s VPMD, červené kruhy označují anatomické velikosti fovey (průměr 700 μm) a foveoly (průměr 150 μm). Ze záznamu vyplývá, že oční pohyby mají amplitudu větší, než je velikost foveoly. Během vyšetření se fluktuaace očních pohybů pohybuje v rozsahu 100 - 200 μm od centra fixace a směr pohybů je zcela náhodný, žádným způsobem nelze tedy předpovědět, který bude ten následující. (Převzato se svolením od RNDr. Ivo Komendy, f. ASKIN&CO)

Několik pacientů bylo současně vyšetřeno pomocí přístroje MP1 (mikroperimetrie). Tato technika umožňuje sledovat nejen změny funkce (citlivost udávaná v dB) centrální krajiny, ale i změny fixace. Po úspěšné operaci makulární díry se fixace koncentruje blíže k jednomu bodu a stává se stabilnější [24]. Pacient tedy může k fixaci používat trochu jiné místo při následných vyšetřeních, než při vstupním, kdy je fixace excentrická, viz. Obr. č. 39), a tento fakt ovlivňuje zejména měření mfERG.

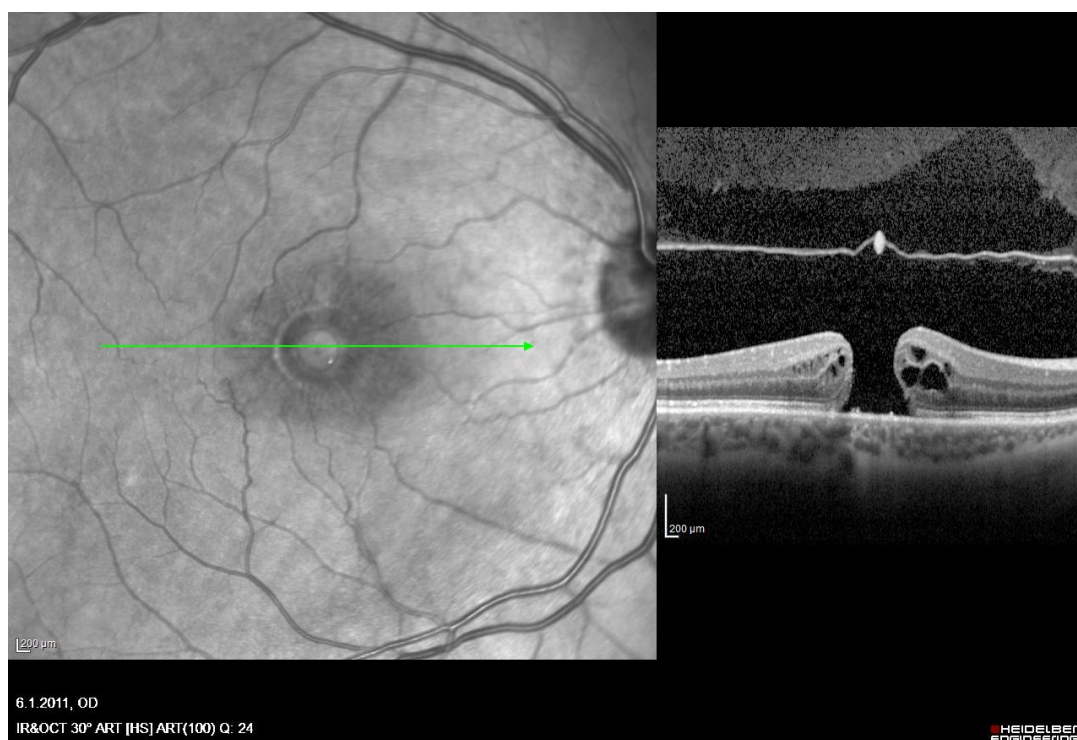


Obr. č. 39. Excentrická stabilní fixace před operací IMD.

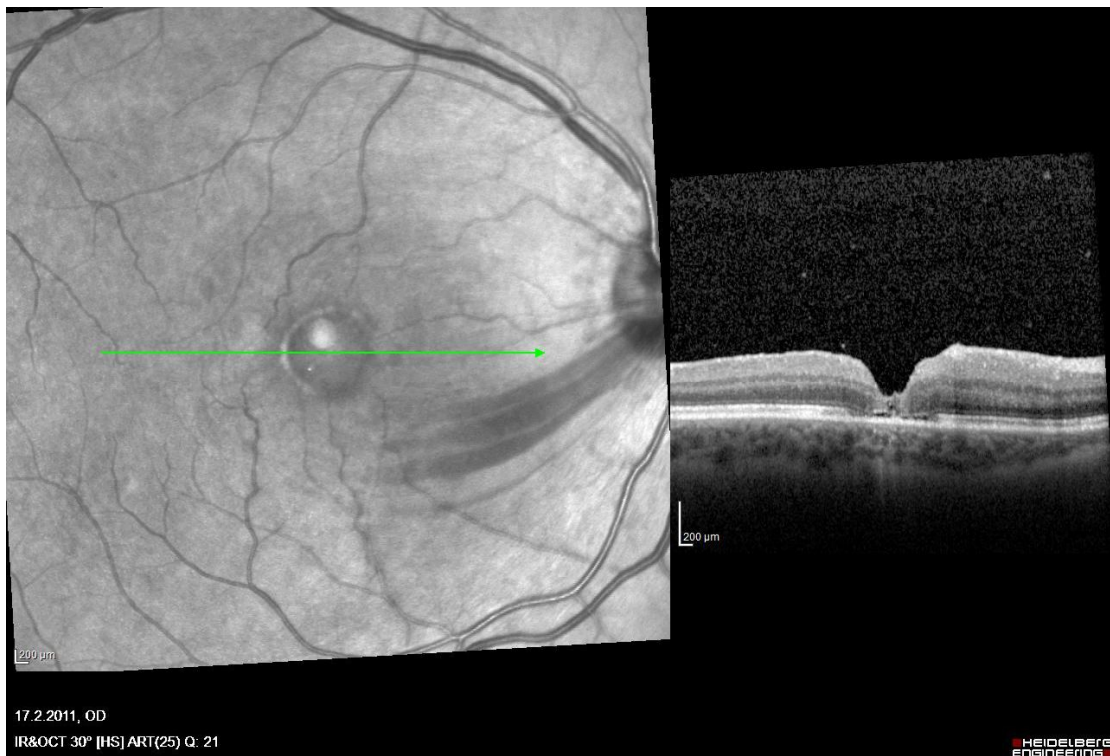
D) Nezanedbatelný vliv na výsledky zejména PERG má velikost zornice a správná korekce, zajišťující optimální kvalitu obrazu dopadajícího na sítnici [22].

K otázce rizik při provádění peelingu je nutno vzít v úvahu skutečnost, že kvalitní obarvení povrchu sítnice pomocnými látkami tuto část operace výrazně ulehčuje a tím zvyšuje její bezpečnost ve smyslu snížení rizika mechanického poranění [38, 63]. Mechanické poranění, například pinzetou, připadá v úvahu na vnitřních vrstvách neuroretiny, ve vrstvě nervových vláken a gangliových buněk. Na tento fakt musíme myslet i při odlučování zadní sklivcové membrány, pokud velmi pevně lne za okraje papily, neboť právě inkriminovaná, povrchově uložená nervová vlákna, představují axony gangliových buněk z makulární krajiny [63].

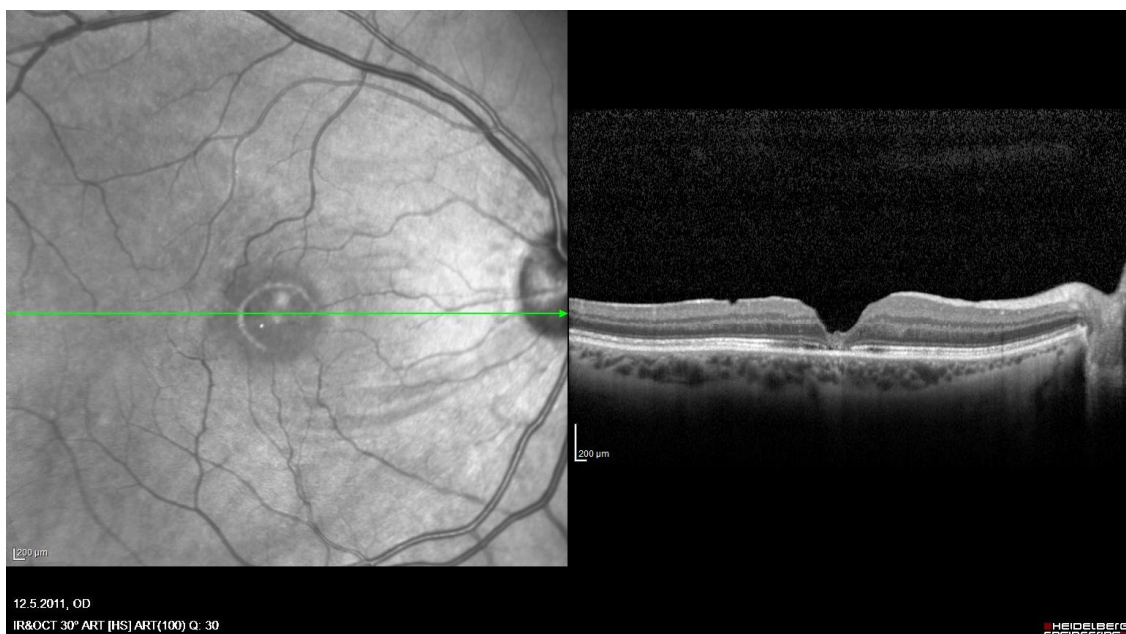
Při důkladném přístrojovém sledování vývoje hojících se makulárních děr můžeme někdy pozorovat přechodné prosáknutí vrstvy nervových vláken. Tento nález není obvykle patrný při biomikroskopii. Jasně ho vidíme na nativní infračerveného světla OCT přístroje SPECTRALIS (Heidelberg Engineering, Německo) i jeho bezčerveném světle (Obr. č. 41). Tmavá oblast edému přesně kopíruje průběh nervových vláken, vychází z papily a končí v místech, kde je obvyklá hranice peelingu MLI. Tekutina ve vrstvě nervových vláken se spontánně rezorbuje a obvykle kolem třetího měsíce po operaci již prakticky není patrná (vývoj na Obr. č. 40 - 42). Etiologie tohoto stavu nebyla doposud objasněna, stejně jako nálezy nablednutí povrchových vrstev sítnice neprodleně po provedení peelingu MLI.



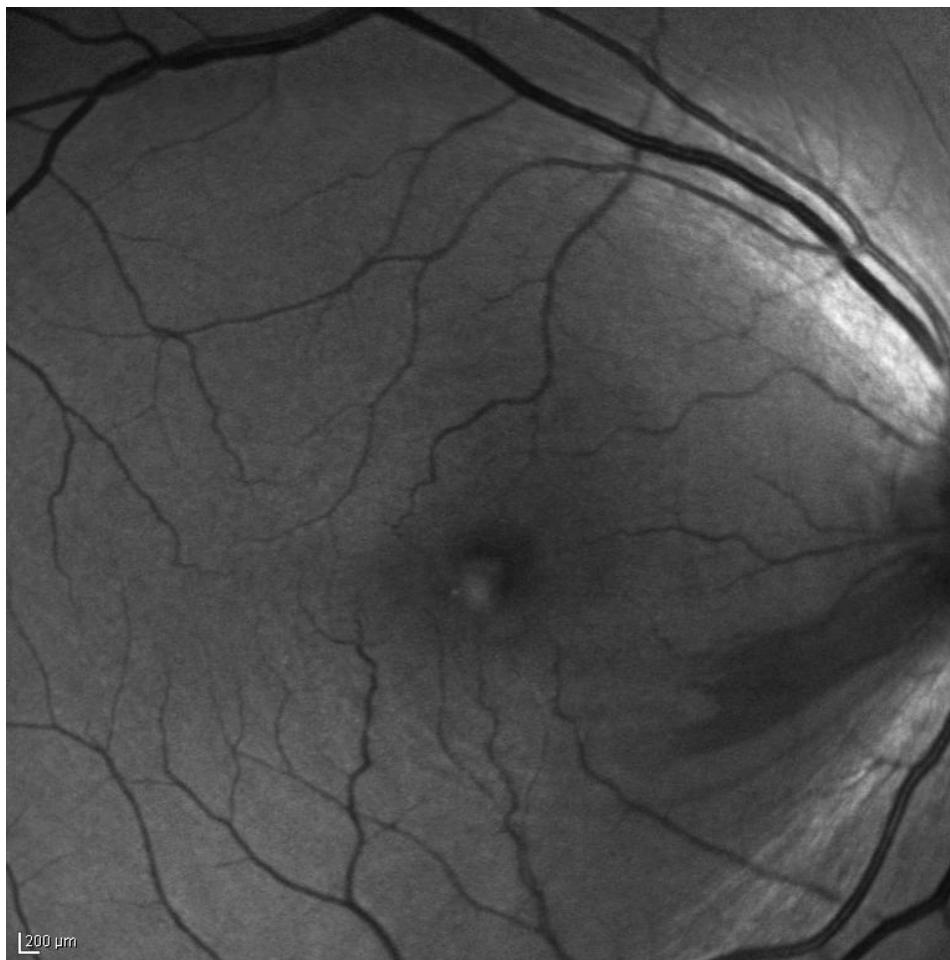
Obr. č. 40. Předoperační nálezy IMD. Nervová vlákna temporální poloviny mají normální reflektivitu.



Obr. č. 41. Měsíc po operaci IMD, makulární díra je uzavřená, pod makulopapilárním svazkem jsou linie snížené reflektivity odpovídající edému. Makulární díra se uzavírá, v zevních vrstvách neuroretiny jsou nepravidelnosti, linie junkce zevních a vnitřních segmentů fotoreceptorů není znatelná.



Obr. č. 42. OCT nález za další 3 měsíce. Patologie nervových vláken přestává být zjevná.



Obr. č. 43. Snímek v bezčerveném světle provedený ve stejný čas jako Obr. č. 37, nervová vlákna jsou lépe patrná.

Na základě vlastních výsledků a literárních údajů lze vyvodit následující skutečnosti:

- pokud zvažujeme indikaci operace u nízkého stádia IMD (menší než 2 dle Gasse), mělo by být onemocnění symptomatické a subjektivně i objektivně (nález na OCT) progredující,
- u nižších stádií IMD s krátkou dobou trvání do 6 měsíců je možné provést operaci IMD bez peelingu MLI, zejména při jasně přítomné předozadní trakci, nebo netypicky pevně lnoucí zadní sklivcové membráně,
- bezpečnost provedení peelingu zvyšuje kvalitní obarvení retinálního povrchu,
- bezpečnost instilace plynové tamponády zvyšuje varianta výměny: voda - vzduch - plyn, při které můžeme uzavřít některé operační vstupy ještě před závěrečnou aplikací ředěného plynu a omezit tak riziko hypotonie v časném pooperačním období.

7. Závěr

1. Ve sledovaném souboru 32 očí se IMD po provedení PPV s peelingem MLI a po vstřebání plynové tamponády primárně uzavřela u 29 (90 %), IMD se neuzavřela, ale okraje neuroretiny byly oploštělé u 2 očí (6 %) a jedenkrát zůstala IMD neuzavřená s neoploštělými kraji (3 %). Tento pacient byl reoperován s výsledkem kompletního uzavření defektu.
2. NKZO se již za měsíc po operaci významně zvyšuje u pacientů s IMD ve stadiu 2 a 3 ($p < 0,05$). Při dalších pooperačních kontrolách se NKZO dále postupně zvyšuje, ve skupině pacientů s IMD 2. stadia významně ($p < 0,05$ až $p < 0,001$), u pacientů s IMD 3. stadia jen nevýznamně. Zlepšení NKZO u pacientů s IMD 2. stadia je tedy od 3. pooperačního měsíce významně větší v porovnání s IMD 3. stadia ($p = 0,01$). U pacientů s IMD 4. stadia se NKZO pooperačně významně nemění. Na konci 12-ti měsíční sledovací doby se NKZO zlepšila o 2 a více řádků u 27 (84 %) očí, o 3 a více řádků u 18 (56 %) očí a o 4 a více řádků u 5 očí (16 %).
3. Aktivita gangliových buněk testovaná pomocí PERG se sice za měsíc po operaci významně ($p = 0,013$) snižuje, v následujícím období však opět postupně narůstá až na předoperační úroveň. Naše studie tak neprokazuje irreverzibilní funkční poškození, či apoptózu gangliových buněk po provedení peelingu MLI.
4. MfERG potvrdila statisticky významné zlepšení foveolární i parafoveolární aktivity pooperačně u pacientů s IMD 2 a 3. stadia ($p < 0,05$ až $p < 0,001$). U pacientů s IMD 4. stadia se aktivita centrální oblasti sítnice zvyšuje jen nevýznamně.
5. Zaznamenali jsme rozvoj katarakty u 60 % fakických pacientů, což je v souladu s literárními údaji. Jiné peroperační a pooperační komplikace se nevyskytly.
6. Vzhledem k příznivým anatomickým a funkčním výsledkům považujeme operační řešení makulární díry cestou PPV s peelingem MLI za bezpečnou techniku, která zvyšuje pravděpodobnost uzávěru IMD, a to zejména ve vyšších stádiích onemocnění. To, zda operatér zvolí provedení PPV s peelingem MLI či nikoliv, závisí ještě na mnoha dalších faktorech, jakými jsou doba trvání IMD, stadium choroby, velikost IMD, předpokládaná spolupráce při polohování, zkušenosti chirurga, atd..
7. Pro zvýšení úspěchu léčby IMD je třeba ještě dalšího výzkumu, zejména v oblasti patofyziologie idiopatické makulární díry.

8. Literatura

1. APOSTOLOPOULOS, M., N., KOUTSANDREA, C., N., MOSCHOS, M., N., et al. Evaluation of successful macular hole surgery by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol*, 134, s. 667–674.
2. BACH, M., HAWLINA, M., HOLDER, G., E. Standart for pattern electroretinography. *Doc Ophthalmol*, 2000, no. 101, s. 11-18.
3. BALAYRE, S., BOISSONNOT, M., PAQUEREAU, J. Evaluation of trypan blue toxicity in idiopathic epiretinal membrane surgery with macular function test using multifocal electroretinography: seven prospective case studies. *Fr Ophtalmol*, 2005, vol. 28, no. 2, s. 169-176.
4. BANKER, A., S., FREEMAN, W., R., AZEN, S., P. et al. A multicentered clinical study of serum as adjuvant therapy for surgical treatment of macular holes. Vitrectomy for macular hole surgery group. *Arch Ophthalmol*, 1999, no. 117, s. 1499-1502.
5. BENSON, W., E., CRUICKSHANKS, K., C., FONG, D., S. et al. Surgical management of macular holes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2001, no. 108, s. 1328-1335.
6. BLUMENKRANZ, M., S., OHANA, E., SHAIKH, S. et al. Adjuvant methods in macular hole surgery: intraoperative plasma-thrombin mixture and postoperative fluid-gas exchange. *Ophthalm Surg Lasers*, 2001, no. 32, s. 198-207.
7. BEMARDOS, R., L., BARTHEL, L., K., MEYERS, J., R., RAYMOND, P., A. Late-stage neuronal progenitors in the retina are radial Müller glia that function as retinal stem cells. *J Neurosci*, 2007, vol. 27, no. 27(26), s. 7028-7040.
8. BROOKS, H., L.: Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology*, 2000, no. 107, s. 1939-1948.
9. BYRON, L., L., *Electrophysiology of Vision: Clinical Testing and Applications*, Taylor&Francis group, 2005, s 6.
10. CHANG, T., S., MCGILL, E., HAY, D., A. et al. Prophylactic scleral buckle for prevention of retinal detachment following vitrectomy for macular hole. *Br J Ophthalmol*, 1999, no. 83, s. 944-948.
11. CHENG, L., AZEN, S., P., EL-BRADEY, M., H. et al. Duration of vitrectomy and postoperative cataract in the vitrectomy for macular hole study. *Am J Ophthalmol*, 2001, no. 132, s. 881-887.

12. CHENG, L., AZEN, S., P., EL-BRADEY, M., H. et al. Effects of preoperative and postoperative epiretinal membranes on macular hole closure and visual restoration. *Ophthalmology*, 2002, no. 109, s. 1514-1520.
13. CHEW, E., SPERDUTO, R., HILLER, R. et al: Clinical course of macular holes. *Arch Ophthalmol*, 1999, no. 117, s. 242.
14. de BUSTROS, S. Vitrectomy for prevention of macular holes: results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. *Ophthalmology*, 1994, no. 101, s. 1055-1059.
15. COX, M., S., SHOCKET, S., S., LAKHANPAL, V., XIAOPING, M. et al. Laser treatment of macular holes. *Ophthalmology*, 1988, no. 95, s. 581-582.
16. DO, D., V., HAWKINS, B., GICHUHI, S., VEDIULA, S., S. Surgery for post-vitrectomy cataract. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, iss. 3, Art. No.: CD006366.
17. DONALD, C., H., BACH, M., BRIGELL, M. et al.: ISCEV guidelines for clinical multifocal electroretinography (2007edition). *Doc Ophthalmol*, 2008, no. 116, s. 1-11.
18. DRASDO, N., THOMPSON, D., A., ARDEN, G., B. A comparison of pattern ERG amplitudes and nuclear layer thickness in different zones of the retina. *Clin. Vis. Sci.*, 1990, no. 5, s. 415-420.
19. FATIH, C., G., GUNGOR, S., MEHMET, Z., B. Intra-sessional and inter-sessional variability of multifocal elektroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 2008, vol. 117, no. 3, s. 175-183.
20. FUNATA, M., WENDEL, R., T., de la CRUZ, Z. et al. Clinicopathologic study of bilateral macular holes treated with pars plana vitrectomy and gas tamponade. *Retina*, 1992, no. 12, s. 289-298.
21. FRANZE, K., GROSCHE, J., SKATCHKOV, S., N., SCHINKINGER, S., FOJA, C. ET AL. Muller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, vol. 104, no. 20, s. 8287-8292.
22. GASS, J., D., M. Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol*, 1988, vol. 106, s. 629-639.
23. GLASER, B., M., MICHELS, R., G., KUPPERMANN, B., D. et al. Transforming growth factor- β for the treatment of full-thickness macular holes: a prospective randomized study. *Ophthalmology*, 1992, no. 99, s. 1162-1173.
24. GONZALES, P., PARKS, S., DOLAN, F. et al. The effects of pupil size on the multifocal elektroretinogram. *Doc Ophthalmol*, 2004, no. 109, s. 67-72.

25. HEJSEK, L. Mikroperimetrie a její klinický přínos při onemocnění sítnice. *ČS Oftalmol*, 2006, vol. 62, no. 6, s. 423-427.
26. HESS, R., F., BAKER, C., Jr. Human pattern-evoked electroretinogram. *J Neurophysiol*, 1984, no. 51, s. 939-951.
27. HIRATA, A., INOMATA, Y., KAWAJI, T. et al. Persistent subretinal indocyanine green induces retinal pigment epithelium atrophy. *Am J Ophthalmol*, 2003, no. 136, s. 353-355.
28. HOERAUF, H., KLUTER, H., JOACHIMMEYER, E. et al. Results of vitrectomy and the no-touch-technique using autologous adjuvants in macular hole treatment. *Int Ophthalmol*, 2001, no. 24, s. 151-159.
29. HOLDER, G., E., VOTRUBA, M., CARTER, A., C.: Electrophysiological findings in dominant optic atrophy (DOA) linking to the OPA1 locus on chromosome 3q 28-qter. *Doc Ophthalmol*, 1998-1999, no. 95, s. 217-228
30. HOOD, D., C., SEIPLE, W., HOLOPIGIAN, K. et al. A comparison of the components of the multifocal and full-field ERGs. *Vis Neurosci*, 1997, no. 14, s. 533-544.
31. HSUAN, J., D., BROWN, N., A., BRON, A., J. et al. Posterior subcapsular and nuclear cataract after vitrectomy. *J Cat Ref Surg*, 2001, vol. 27, no. 3, s. 437-444.
32. JOHNSON, R., N., GASS, J., D. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmol*, 1988, vol. 97, no. 5, s. 917-924.
33. JOST, B., F., HUTTON, W., L., FULLER, D., G. et al. Vitrectomy in eyes at risk for macular hole formation. *Ophthalmology*, 1990, no. 97, s. 843-847.
34. JUNGHARDT, A., WILDBERGER, H., TOROK, B. Pattern electroretinogram, visual evoked potential and psychophysical functions in maculopathy. *Doc Ophthalmol*, 1995, no. 90, s. 229-245.
35. KASUGA, Y., ARAI, J., AKIMOTO, M. et al. Optical coherence tomography to confirm early closure of macular holes. *Am J Ophthalmol*, 2000, no. 130, s. 675-676.
36. KEATING, D., PARKS, S., EVANS, A. Technical aspects of multifocal ERG recording. *Doc Ophthalmol*, 2000, no. 100, s. 77-98.
37. KELLY, M., E., WENDEL, R., T. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol*, 1991, no. 109, s. 654-659.
38. KOLÁŘ, P.: Barvení pomocí trypanové modři (Membrane blue™) usnadňuje identifikaci a delaminaci vnitřní limitující membrány. *Čes a slov Oftalm*, 2006, vol. 62, no. 1, s. 34-41.

39. KUHNT, H. Tber eine eigentumliche veränderung der netzhaut ad maculam (retinitis atrophicans sive rareficans centralis). *Z Augenheilk*, 1900 vol. 105, no. 3, s. 45-49.
40. KUMAGAI, K., FURUKAWA, M., OGINO, N. et al. Vitreous surgery with and without internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *Retina*, 2004, no. 24, s. 721-727.
41. KUROK, A., M., KITAOKA, T., TANIGUCHI, H. et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces visual field defect after macular hole surgery. *Ophthalmol Surg Lasers*, 2002, no. 33, s. 200-206.
42. KWOK, A., K., LAI, T., MAN-CHAN, W. et al. Indocyanine green assisted retinal internal limiting membrane removal in stage 3 and 4 macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*, 2003, no. 87, s. 71-74.
43. La COUR, M., FRIIS, J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002, vol. 80, no. 6, s. 579-587.
44. LAI, J., C., STINNETT, S., S., McCUEN, B., W. Comparison of silicone oil versus gas tamponade in the treatment of idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology*, 2003, no. 110, s. 1170-1174.
45. LANGROVÁ, H., HEJSEK, L. Multifokální elektroretinografie a její význam v klinické praxi. In *Rozsival, P., Trendy soudobé oftalmologie*, Praha, Galén, 2007, s. 99-113.
46. LANSING, M., B., GLASER, B., M., LISS, H. et al. The effect of pars plana vitrectomy and transforming growth factor-beta 2 without epiretinal membrane peeling on full-thickness macular holes. *Ophthalmology*, 1993, vol. 100, s. 868.
47. LEE, J., E., YOON, T., J., OUM, B., S. et al. Toxicity of indocyanine green injected into the subretinal spaces: subretinal toxicity of indocyanine green. *Retina*, 2003, no. 23, s. 675-681.
48. LIGGETT, P., E., SKOLIK, S., A., HORIO, B. et al. Human autologous serum for the treatment of full-thickness macular holes. *Ophthalmology*, 1995, no. 102, s. 1071-1076.
49. MAKABE, R. Krypton laser coagulation in idiopathic holes. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 1990, no. 196, s. 202-204.
50. MAUMENEE, A., E. Further advances in the study of the macula. *Arch Ophthalmol*, 1967, no. 78, s. 151.
51. MATSUMOTO, Y., YUZAWA, M., ODA, K. How spatial orientation of Japanese text affects fixation points in patients with bilateral macular atrophy. *Jpn J Ophthalmol*, 2005, vol. 49, no. 6, s. 462-468.

52. MEIN, C., E., FLYNN, H., W., Jr. Recognition and removal of the posterior cortical vitreous during vitreoretinal surgery for impending macular hole. *Am J Ophthalmol*, 1991, no. 111, s. 611-613.
53. MELBERG, N., S., THOMAS, M., A. Nuclear sclerotic cataract after vitrectomy in patients younger than 50 years of age. *Ophthalmology*, 1995, no. 102, s. 503-506.
54. MESTER, V., KUHN, F. Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol*, 2000, no. 129, s. 769-777.
55. MILLER-MEEKS M., J., SIMPSON, J., L. Outcomes of cataract extraction in previously vitrectomized eyes for repair of macular holes. *Ophthalmology*, 1996, no. 103 (suppl.), s. 124.
56. MILLER, R., F., DOWLING, J., E. Intracellular responses of the Muller (glial) cells of the mudpuppy retina: their relation to b-wave of the electroretinogram. *J Neurophysiol*, 1970, no. 33, s. 323-341.
57. MOHIDIN, N., YAP, M., K., JACOBS, R., J. The repeatability and variability of the multifocal electroretinogram for four different electrodes. *Ophthalm Physiol Optics*, 1997, no. 17, s. 530-535.
58. MORRIS, R., KUHN, F., WITHERSPOON, C., D. et al. Hemorrhagic macular cysts in Terson's syndrome and its implications for macular surgery. In: *Wiedmann P, Kohlen L, eds. Macular and retina diseases*, Dev Ophthalmol, Basel, Karger, 1997, s. 44-54.
59. MOSCHOS, M., APOSTOLOPOULOS, M., LADAS, J. et al.: Assessment of macular function by multifocal electroretinogram before and after epiretinal membrane surgery. *Retina*, 2010, no. 21, s. 590-595.
60. MOSCHOS, M., APOSTOLOPOULOS, M., LADAS, J. Multifocal ERG changes before and after macular hole surgery. *Doc Ophthalmol*, 2001, vol. 102, no. 1, s. 31-40.
61. NIWA, T., TERASAKI, H., KONDO, M. et al.: Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, no. 44, s. 1652-1656.
62. NOYES, H., D. Detachment of Retina with Laceration at Macula. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1871, no. 8, s. 128-129.
63. OH K., T., BOLDT, H., C., MATURI, R., K. et al. Evaluation of patients with visual field defects following macular hole surgery using multifocal electroretinography. *Retina*, 2000, vol. 20, no. 3, s. 238-243.

64. OLSEN, T., W., STEMBERG, P., Jr., CAPONE, A., Jr. et al. Macular hole surgery using thrombin-activated fibrinogen and selective removal of the internal limiting membrane. *Retina*, 1998, no. 18, s. 322-329.
65. OGATA, K., YAMAMOTO, S., MITAMURA, Y. et al.: Changes in multifocal oscillatory potentials after internal limiting membrane removal for macular hole: multifocal OPs after ILM removal. *Doc Ophthalmol*, 2007, vol. 114, no. 2, s. 75-81.
66. PALMOWSKI, A., M., SUTTER, E., E., BEARSE, M., A. Jr. et al. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, no. 38, s. 2586-2596.
67. PAQUES, M, CASTANG, C., MATHIS, A. et al. Effect of autologous platelet concentrate in surgery for idiopathic macular hole: results of a multicenter, double-masked, randomized trial. Platelets in macular hole surgery group. *Ophthalmology*, 1999, no. 106, s. 932-938.
68. PERRIER, M., SEBAG, M. Trypan blue assisted peeling of the internal limiting membrane during macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*, 2003, no. 135, s. 903-905.
69. POLINER, L., S., TORNAMBE, P., E.: Retinal pigment epitheliopathy after macular hole surgery. *Ophthalmology*, 1992, no. 99, s. 1671.
70. PONSIOEN, T., L., van LUYN, M., J., van der WORP, R., J. et al. Human retinal Müller cells synthesize collagens of the vitreous and vitreoretinal interface in vitro. *Mol Vis*, 2008, vol. 14, s. 652-660.
71. RAYMOND, R., MARGHERIO, M., D., ALAN, R., M. et al. Effect of Perifoveal Tissue Dissection in the Management of Acute Idiopathic Full-Thickness Macular Holes. *Arch Ophthalmol*, 2000, no. 118, s. 495-498.
72. REESE, A., B., JONES, I., S., COOPER, W., C. Macular changes secondary to vitreous traction. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1966, no. 64, s. 123.
73. REESE, A., B., JONES, I., S., COOPER, W., C. Macular changes secondary to vitreous traction. *Am J Ophthalmol*, 1967, no. 95, s. 544-549.
74. REICHENBACH, A., ROBINSON, S., R. The involvement of Müller cells in the outer retina. In: *Djamgoz M., Neurobiology and clinical aspects of the outer retina*, London, Chapman & Hall, 1995, s. 395-416.
75. ROBINSON, S., R., HAMPSON, E., C., MUNRO, M., N. et al. Unidirectional coupling of gap junctions between neuroglia. *Proc Austr Neurosci Soc*, 1993, no. 3, s. 167.
76. RUBIN, J., S., THOMPSON, J., T., SHAARDA, R., N. et al. Efficacy of fluid-air exchange during pars plana vitrectomy. *Retina*, 1995, no. 15, 291-294.

77. RUDOLPH, G., KALPADAKIS, P., BECHMANN, M. et al. Scanning laser ophthalmoscope-evoked multifocal ERG (SLO-mfERG) in patients with macular holes and normal individuals. *Eye*, 2003, vol. 17, no. 7, s. 801-808.
78. SAWA, M., SAITO, Y., HAYASHI, A. et al. Assessment of nuclear sclerosis after nonvitrectomizing vitreous surgery. *Am J Ophthalmol*, 2001, no. 132, s. 356-362.
79. SCHEPENS, C., L. Fundus changes caused by alterations of the vitreous body. *Am J Ophthalmol*, 1955, no. 39, s. 631.
80. SHOUSHA, M., A., YOO, S., H.: Cataract surgery after pars plana vitrectomy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010, vol. 21, no. 1, s. 45-49.
81. SHUI, Y., B., HOLEKAMP, N., M., KRAMER, B., C. et al. The gel state of the vitreous and ascorbate-dependent oxygen consumption: relationship to the etiology of nuclear cataracts. *Arch Ophthalmol*, 2009, no. 127, s. 475-482.
82. SI, Y., J., KISHI, S., AOYAGI, K. Assessment of macular function by multifocal electroretinogram before and after macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*, 2009, no. 83, s. 420-424.
83. SJAARDA, R., N., FRANK, D., A., GLASER, B., M. et al. Resolution of an absolute scotoma and improvement of relative scotomata after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*, 1993, no. 116, s. 129-139.
84. SJAARDA, R., N., GLASER, B., M., THOMPSON, J., T. et al. Distribution of iatrogenic retinal breaks in macular hole surgery. *Ophthalmology*, 1995, no. 102, s. 1387-1392.
85. SJAARDA, R., N., FRANK, D., A., GLASER, B., M. et al. Assessment of vision in idiopathic macular holes with macular microperimetry using the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*, 1993, no. 100, s. 1513-1518.
86. SJAARDA, R., N., THOMPSON, J., T., GLASER, B., M. et al. Visual outcomes following consecutive macular hole surgery and cataract extraction. *Ophthalmology*, 1996, no. 103 (suppl.), s. 124.
87. SMIDDY, W., E., GLASER, B., M., THOMPSON, J., T. et al. Transforming growth factor-beta 2 significantly enhances the ability to flatten the rim of subretinal fluid surrounding macular holes: preliminary anatomic results of a multicenter prospective randomized study. *Retina*, 1993, no. 13, 296-301.
88. SMIDDY, W., FEUER, W. Incidence of Cataract Extraction After Diabetic Vitrectomy, *Retina*, 2004, vol. 24, no. 4, s. 574-581.

89. SPRINGER, C., BULTMANN, S., VOLCKER, H. et al. Fundus perimetry with the Micro Perimeter 1 in normal individuals: comparison with conventional threshold perimetry. *Ophthalmology*, 2005, vol. 112, no. 5, s. 848-854.
90. ŠACH, J., KAREL, I., KALVODOVÁ, B. et al. Ultrastrukturální analýza tkáně odstraněné při operacích idiopatických makulárních děr. *Čes a Slov Oftalmol*, 2000, vol. 56, no. 5, s.286-292.
91. TADAYONI, R., PAQUES, M., GIRMENS, J., F. et al. Persistence of fundus fluorescence after use of indocyanine green for macular surgery. *Ophthalmology*, 2003, no. 110, s. 604-608.
92. THOMPSON, J., T. Tho role of patient age and intraocular gasses in cataract progression following vitrectomy for macular holes and epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2003, no. 101, 479-492.
93. THOMPSON, J., T. Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual anuity. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2004, no. 102, s. 97-103.
94. THOMPSON, J., T, GLASER, B., M., SJAARDA, R., N. et al. Progression of nuclear sclerosis and long-term visual results of vitrectomy with transforming growth factor beta-2 for macular holes. *Am J Ophthalmol*, 1995, no. 119, 48-54.
95. TOGNETTO, D., GRANDIN, R., SANGUINETTI, G. et al. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: Results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmol*, 2006, no. 113, s. 1401-1410.
96. TORNAMBE, P., E. Macular hole genesis: the hydration theory. *Retina*, 2003, no. 23, s. 421.
97. TORNAMBE, P., E., POLINER, L., S., GROTE, K., D. Macular hole surgery without face-down positioning: a pilot study. *Retina*, 1997, no. 17, s. 179-185.
98. ULLRICH, S., HARITOGLOU, C., GASS, C. et al. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*, 2002, no. 86, s. 390-393.
99. YAMADA, H., SAKAI, A., YAMADA, E. et al. Spontaneous closure of traumatic macular hole. *Am J Ophthalmol*, 2002, no. 134, s. 340-347.
100. VERMA, D., JALABI, M., W., WATTS, W., G. et al. Evaluation of posturing in macular hole surgery. *Eye*, 2002, no. 16, s. 701-704.
101. YONEMURA, N., HIRATA, A., HASUMURA, T. et al. Fundus changes corresponding to visual field defects after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology*, 2001, no. 108, s. 1638-1643.

102. WATCHTLIN, J., JANDECK, C., POTTHOFER, S. et al. Long-term results following pars plana vitrectomy with platelet concentrate in pediatric patients with traumatic macular hole. *Am J Ophthalmol*, 2003, no. 136, s. 197-199.