



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ
ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ**

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΟΒΑΡΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ
ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΗΜΙΜΟΡΙΟΥ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ**

ΕΛΕΝΗ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ

ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΣΧΟΛΗ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ
ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ**

ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

**ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΟΒΑΡΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ
ΟΠΙΣΘΙΟΥ ΗΜΙΜΟΡΙΟΥ ΤΟΥ ΟΦΘΑΛΜΟΥ**

ΕΛΕΝΗ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ

ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Ημερομηνία αίτησης της κ. Χριστοδούλου Ελένης: 24-4-2013

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 757^α/19-12-2013

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Στεφανιώτου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ασπιώτης Μιλτιάδης, Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλογερόπουλος Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 4-2-2014

«Συνδυνασμένες επεμβάσεις στην αντιμετώπιση σοβαρών παθήσεων του οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 823^α/14-12-2017

Ασπιώτης Μιλτιάδης	Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ασπρούδης Ιωάννης	Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλογερόπουλος Χρήστος	Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κίτσος Γεώργιος	Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Στεφανιώτου Μαρία	Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Γούσια Άννα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ευαγγέλου Ευάγγελος	Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΑΝΑΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 855/15-5-2018

Ασπρούδης Ιωάννης	Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Καλογερόπουλος Χρήστος	Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κίτσος Γεώργιος	Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Στεφανιώτου Μαρία	Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γούσια Άννα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας του
Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Ευάγγελος

Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής με έμφαση στην Κλινική
και Μοριακή Επιδημιολογία του Τμήματος Ιατρικής του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κατσάνος Ανδρέας

Επίκουρος Καθηγητής Οφθαλμολογίας του Τμήματος
Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 3-12-2018

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στους γονείς μου και την αδελφή μου

Στο Γιώργο

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την κυρία Μαρία Στεφανιώτου, Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας και επιβλέπουσα της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής, για τη συνεχή καθοδήγηση και υποστήριξη σε όλα τα βήματά μου από την αρχή της ειδίκευσής μου στην Οφθαλμολογία μέχρι σήμερα. Δίπλα της έμαθα την σωστή και ολοκληρωμένη αντιμετώπιση των ασθενών. Η στάση της αποτελεί για μένα παράδειγμα, για την καθημερινή άσκηση του επαγγέλματος του ιατρού και ειδικά του οφθαλμιάτρου. Την ευχαριστώ για τις εξειδικευμένες επιστημονικές γνώσεις που φρόντιζε πάντα να μοιράζεται και να μεταφέρει σε μένα όπως και σε όλους τους νέους συναδέλφους. Ο ενθουσιασμός της για την Οφθαλμολογία και την εφαρμογή νέων θεραπειών και τεχνικών, αλλά κυρίως η εμπιστοσύνη που μου έδειξε από την αρχή, αποτέλεσαν για μένα κινητήριο δύναμη για ότι πέτυχα μέχρι σήμερα αλλά και για να συνεχίσω να προσπαθώ στο μέλλον.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ιατρούς και τα μέλη ΔΕΠ της Πανεπιστημιακής Οφθαλμολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων για τη συμβολή τους στην εκπαίδευσή μου κατά το διάστημα της παραμονής μου στην κλινική.

Ευχαριστώ τον κύριο Χρήστο Καλογερόπουλο Καθηγητή Οφθαλμολογίας μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής που ήταν πάντα πρόθυμος και διαθέσιμος για επιστημονική υποστήριξη στα πλαίσια της διατριβής αλλά και σε ότι άλλο χρειαζόταν.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την κυρία Άννα Γούσια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής μέλος της επταμελούς επιτροπής. Την ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά της στην εκπόνηση της διατριβής μέσω του αντικειμένου της αλλά και για τη γενικότερη υποστήριξή της. Η άψογη συνεργασία μας ήταν ιδιαίτερη χαρά για μένα.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συνεχή και ουσιαστική υποστήριξη που μου παρείχαν όλα αυτά τα χρόνια χωρίς την οποία δεν θα ήταν το ίδιο. Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου για τα εφόδια που μου έδωσαν ώστε να αποδώσουν οι προσπάθειες που έκανα.

Πρόλογος

Η παρούσα διατριβή αφορά στη μελέτη της αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων χειρουργικών τεχνικών στην αντιμετώπιση σοβαρών παθήσεων του οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Πραγματοποιήθηκε μία ολοκληρωμένη μελέτη ώστε να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα που θα έχουν ουσιαστική συμβολή στην αντιμετώπιση των εν λόγω περιστατικών.

Συγκεκριμένα, το θέμα αφορά στις ιδιοπαθείς επιαμφιβληστροειδικές-επιωχρικές μεμβράνες, μία σχετικά συχνή, σοβαρή πάθηση του οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού. Η ποιότητα της όρασης ατόμων με επιωχρική μεμβράνη μπορεί να επηρεαστεί πολύ νωρίς στην πορεία τη νόσου με απώτερη εξέλιξή της να αποτελεί, δυστυχώς συχνά, τη μη αναστρέψιμη σοβαρή απώλεια της όρασης. Η αντιμετώπιση του ασθενούς με επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη αποτελεί πρόκληση για το χειρουργό του οπισθίου ημιμορίου. Αυτό συμβαίνει τόσο λόγω των υψηλών προσδοκιών του ασθενούς όσο και της ιδιαίτερα λεπτής τεχνικής που απαιτεί ένα τέτοιο χειρουργείο.

Σημαντικό κεφάλαιο στην ενασχόληση με τις παθήσεις της ωχράς αποτελούν οι παρακλινικές εξετάσεις. Η νεότερη τεχνογνωσία έχει βρει εφαρμογή στον οφθαλμολογικό εξοπλισμό παρέχοντας πλέον πολλές δυνατότητες για την εκτίμηση της λειτουργίας και της ανατομίας της περιοχής της ωχράς κηλίδας. Με τη βοήθεια των απεικονιστικών εξετάσεων και τη συνεκτίμηση της λειτουργικότητας μπορεί να γίνει εκτίμηση της πρόγνωσης αλλά και να καθοριστεί το χρονικό πλάνο της θεραπευτικής παρέμβασης.

Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε ιδιοπαθείς επιωχρικές μεμβράνες θέτοντας κριτήρια αποκλεισμού για δευτεροπαθείς περιπτώσεις αλλά και για συνυπάρχουσες παθήσεις του οπισθίου ημιμορίου. Τα περιστατικά μελετήθηκαν σε βάθος προεγχειρητικά αλλά και μετεγχειρητικά. Τόσο η εκτίμηση των περιστατικών όσο και η χειρουργική αντιμετώπισή τους έγινε με χρήση εξοπλισμού, εργαλείων μικροχειρουργικής και ειδικών χρωστικών τελευταίας τεχνολογίας. Σημαντικό βήμα της μελέτης αποτέλεσε και η ιστολογική επιβεβαίωση των χειρουργικών παρασκευασμάτων. Τα παρασκευάσματα που προέρχονται από τις συγκεκριμένες δομές, όπως αποδείχτηκε και στην πράξη, έχουν ιδιαίτερες δυσκολίες στο χειρισμό και την προετοιμασία μέχρι να φτάσουν στο μικροσκόπιο, καθώς πρόκειται για ιστούς μεγέθους της τάξεως των μm και αποτελούν σπάνιο υλικό στη διεθνή βιβλιογραφία.

Εκτός από τη μελέτη της ανατομικής και λειτουργικής αποκατάστασης πραγματοποιήσαμε μία μετα-ανάλυση αναζητώντας τη βιβλιογραφία των

τελευταίων ετών. Μέσω της στατιστικής ανάλυσης καταλήξαμε σε ασφαλή συμπεράσματα για την αντιμετώπιση των εν λόγω περιστατικών. Η υαλοειδεκτομή για τη χειρουργική αφαίρεση τη επιωχρικής μεμβράνης με τη χρήση των λεγόμενων “ζωτικών” χρωστικών και τη συνοδό αφαίρεση της έσω αφοριστικής μεμβράνης του αμφιβληστροειδούς αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την πάθηση αυτή. Έχει πολύ καλά λειτουργικά και ανατομικά αποτελέσματα τα οποία διατηρούνται στο χρόνο

Περιεχόμενα

Πρόλογος	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	6
Εισαγωγή	7
Γενικά στοιχεία ανατομίας-Ωχρά κηλίδα	7
Επιαμφιβληστροειδικές μεμβράνες	8
Παθογένεια.....	13
Βιτρεόσχιση.....	16
Κλινική εκτίμηση και διαφορική διάγνωση.....	17
Διαγνωστικές εξετάσεις.....	19
Χειρουργική αντιμετώπιση EM.....	27
Σκοπός.....	37
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	38
Υλικά και μέθοδοι.....	39
Πρώτη ενότητα-Ανατομική και λειτουργική αποκατάσταση	40
Δεύτερη ενότητα-Μελέτη έτερου οφθαλμού-Νέες Απεικονιστικές μέθοδοι.....	40
Τρίτη ενότητα-Ιστολογική μελέτη.....	41
Τέταρτη ενότητα-Μετα-ανάλυση	41
Αποτελέσματα	45
Πρώτη ενότητα-Ανατομική και λειτουργική αποκατάσταση	45
Δεύτερη ενότητα-Ανατομική κατάσταση υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας έτερου οφθαλμού	49

ΟCT-αγγειογραφία.....	50
Απεικόνιση αυξημένου βάθους πεδίου-Πάχος χοριοειδούς.....	51
Τρίτη ενότητα-Ιστολογική μελέτη.....	53
Τέταρτη ενότητα-Μετα-ανάλυση.....	58
Συζήτηση.....	63
Συμπεράσματα.....	70
Περίληψη στην Ελληνική.....	73
Περίληψη στην Αγγλική -Summary.....	75
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	77

Συντομογραφίες

BB Brilliant blue

BCVA Best corrected visual acuity

CD-68 Cluster of differentiation -68

CLA Cutaneous lymphocyte antigen

ERM Epiretinal membrane

G-FAP Glial fibrillary acidic protein

ICG Indocyanine green

ILM Internal limiting membrane

OCT Optical Coherence Tomography

OCT-A Optical Coherence Tomography Angiography

SD Standard deviation

SD-OCT Spectral Domain OCT

SE Standard error

TB Trypan Blue

ΔΟΩ Διαβητικό οίδημα ωχράς

EAM Έσω αφοριστική μεμβράνη

EM Επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη

HEΩ Ηλικιακή εκφύλιση ωχράς

KB κεντρικό βοθρίο

ΚΔΟΟ Καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα

ΚΟΩ Κυστεοειδές οίδημα ωχράς

ΜΕ Μελάγχρουν επιθήλιο

ΟΑΥ Οπίσθια αποκόλληση υαλοειδούς

ΟΟ Οπτική οξύτητα

ΠΙ Πράσινο της Ινδοκυανίνης

ΥΩΕ Υαλοειδωχρική έλξη

ΦΑ Φλουοροαγγειογραφία

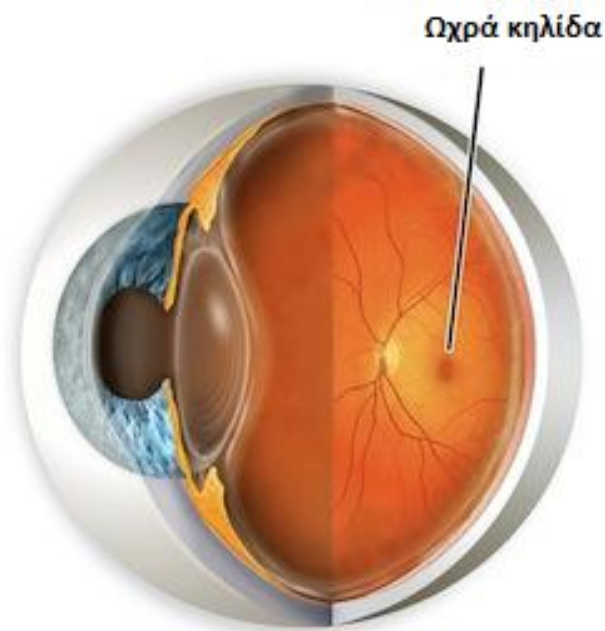
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Γενικά στοιχεία ανατομίας-Ωχρά κηλίδα

Η ωχρά κηλίδα είναι μία ωοειδής, κιτρινωπή περιοχή στο κέντρο του οπίσθιου πόλου του αμφιβληστροειδούς. Έχει διάμετρο περίπου 5 mm και βρίσκεται περίπου 3 mm κροταφικά της οπτικής θηλής (Εικόνα 1). Η κιτρινωπή χροιά της ωχράς οφείλεται σε μια κίτρινη χρωστική, το καροτενοειδές ξανθοφύλλη, η οποία βρίσκεται στις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς από την έξω κοκκώδη στιβάδα και προς τα έσω.

Το κεντρικό βοθρίο αποτελεί ένα εντύπωμα στο κέντρο της ωχράς κηλίδας. Έχει διάμετρο περίπου 1.5 mm. Στο κέντρο του βοθρίου βρίσκεται το βοθρίδιο. Η δημιουργία του εντυπώματος οφείλεται στην παρεκτόπιση των νευρικών κυττάρων και των νευρικών ινών των εσώτερων στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, προς την περιφέρεια, αφήνοντας μόνο τους φωτοϋποδοχείς στο κέντρο. Η κατανομή αυτή, επιτρέπει στο εισερχόμενο φως να έχει καλύτερη πρόσβαση στους φωτοϋποδοχείς συγκριτικά με οποιαδήποτε άλλη περιοχή προσδίδοντας στην περιοχή αυτή ευκρινή όραση. Την περιοχή του κεντρικού βοθρίου δεν διαπερνούν αγγεία και τα ραβδία εκλείπουν από το έδαφος του βοθρίου. Σε αυτήν την περιοχή υπάρχει η υψηλότερη συγκέντρωση κωνίων (147.000 mm^2). Ο βαθμός συσπείρωσης των φωτοϋποδοχέων καθορίζει την οπτική οξύτητα του οφθαλμού.



Εικόνα 1 Θέση της ωχράς κηλίδας στον οπίσθιο πόλο

Επιαμφιβληστροειδικές μεμβράνες

Ο όρος επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη χρησιμοποιείται για να περιγράψει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στην έσω επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Η κλινική εμφάνιση μιας επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης ποικίλει από μία καλοήγη ασυμπτωματική διαταραχή έως μία σημαντική μεταμορφοψία και απώλεια της κεντρικής όρασης. Η κατάλληλη αντιμετώπιση των ασθενών με EM βασίζεται στην ικανότητα του εξετάζοντος ιατρού να διαχωρίζει εκείνες τις περιπτώσεις που θα έχουν όφελος από ένα χειρουργείο από εκείνες που δεν θα έχουν.

Συχνότητα εμφάνισης EM

Οι πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογία των EM προέρχονται κυρίως από δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες (Beaver Dam Eye Study , Blue Mountains Eye Study (1-3). Η συχνότητα εμφάνισης της EM σε αυτούς τους πληθυσμούς ήταν 7-11.8% με επίπτωση 5.3% στην πενταετία. Οι ιδιοπαθείς EM ήταν αμφοτερόπλευρες σε ποσοστό 19.5-31%, με επίπτωση εμφάνισης στον έτερο οφθαλμό 13.5% στην πενταετία.

Η ηλικιακή κατανομή εμφανίζει μία κορυφή σε ηλικίες μεταξύ 70 και 79 ετών (11.6%) ενώ είναι σπάνιες πριν την ηλικία των 60 (1.9%). Η συχνότητα των EM φαίνεται να διαφέρει επίσης ανάλογα με την εθνικότητα (4). Υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στους Κινέζους (39% στους Κινέζους και 27.5% στους Καυκάσιους) σε πολυεθνική επιδημιολογική μελέτη (5) ενώ χαμηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στους Ιάπωνες (4%) (4). Στη μελέτη Blue Mountains Study, η επίπτωση της EAM ήταν σημαντικά αυξημένη μετά από χειρουργείο καταρράκτη (16.8%) και μετά από απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (12.5%) (3). Ασθενείς που δεν εμφάνιζαν κάποια παθολογία στον αμφιβληστροειδή ανέπτυξαν μεμβράνη σε ποσοστό 9.1% μετά το χειρουργείο του καταρράκτη (2).

Ταξινόμηση EM

Η πλειοψηφία των EM δεν σχετίζονται με κάποια παθολογία και ονομάζονται ιδιοπαθείς. Οι EM μπορούν να ταξινομηθούν ως δευτεροπαθείς όταν μία προϋπάρχουσα ή συνυπάρχουσα κατάσταση έχει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξή τους και ιατρογενείς εάν προκύψουν μετά από θεραπευτική ή χειρουργική παρέμβαση.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Οι ΕΜ εμφανίζονται σαν ένα φάσμα κλινικών χαρακτηριστικών. Η κλινική ταξινόμηση προτάθηκε από τον Gass για να περιγράψει τα διαφορετικά στάδια της νόσου(6). Στον βαθμό 0 (Grade 0-cellophane maculopathy), όταν πρόκειται για διαφανή μεμβράνη χωρίς υποκείμενη διαταραχή του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα 2). Αυτές οι μεμβράνες είναι ασυμπτωματικές και η διάγνωσή τους συχνά αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά την κλινική εξέταση.

Όταν συνυπάρχει με ανώμαλη ρυτίδωση των έσω στιβάδων του αμφιβληστροειδούς κατατάσσονται ως 1^{ου} βαθμού (Grade 1)(Εικόνα 3). Όταν αυτή περιλαμβάνει το κεντρικό βοθρίο οι ασθενείς συχνά παραπονούνται για διαταραχή και θόλωση στην όρασή τους. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να γίνουν αντιληπτά όταν καλυφθεί ο έτερος υγιής οφθαλμός, ειδικά εάν η μεμβράνη εμφανιστεί στον μη επικρατή οφθαλμό. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να αναφερθούν είναι η απώλεια της διόφθαλμης όρασης, οι κεντρικές φωτοψίες και η μακροψία και σπάνια η μονόφθαλμη διπλωπία (7). Οι έκκεντρες μεμβράνες 1^{ου} βαθμού που δεν περιλαμβάνουν το κεντρικό βοθρίο μπορεί να είναι ασυμπτωματικές (Εικόνα 4).

Η μεμβράνη 2^{ου} βαθμού χαρακτηρίζεται από μία αδιαφανή μεμβράνη που επηρεάζει την επισκόπηση των υποκείμενων αγγείων και προκαλεί σημαντική διαταραχή σε όλες τις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς (Εικόνα 5). Η αύξηση της ελίκωσης και του εύρους των αγγείων που προσβάλλονται είναι σημείο πιο προχωρημένης νόσου. Σε ΕΜ με πλήρους πάχους διαταραχή του αμφιβληστροειδούς μπορεί να συνυπάρχουν βαμβακόμορφες κηλίδες, εξιδρώματα, κηλιδώδεις αιμορραγίες και μικροανευρύσματα. Κυστεοειδές οίδημα ωχράς (ΚΟΩ) ανευρίσκεται σε ποσοστό περίπου 20-40% των ασθενών (8-10). Αγγείωση της ΕΜ και διαταραχή του υποκείμενου ΜΕ είναι σπάνια αλλά υποδεικνύει πιο σοβαρή νόσο. Παρόλο που η εμφάνιση των συμπτωμάτων σχετίζεται κυρίως με την αυξανόμενη σοβαρότητα της ΕΜ, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν σημαντικού βαθμού ΕΜ και να παραμένουν ασυμπτωματικοί. Περίπου 80% των ασθενών με σταδίου 2 θα έχουν συμπτώματα θολής όρασης ή μεταμορφοψία. (11)



Εικόνα 2. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού EM βαθμού 0. Φαίνεται μία ήπια διαταραχή της φυσιολογικής αντανάκλασης της ωχράς.



Εικόνα 3 Έγχρωμη φωτογραφία βυθού EM βαθμού 1. Φαίνεται η ελίκωση των αγγείων.

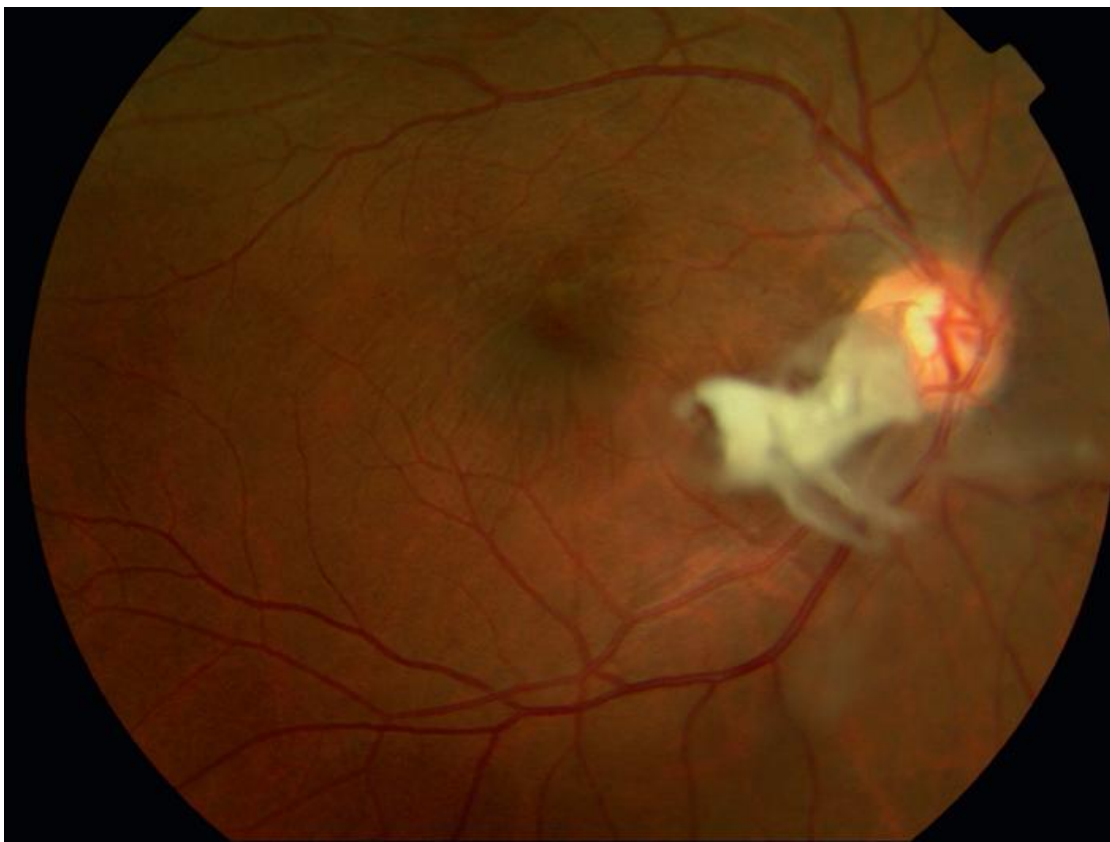


Εικόνα 4. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού. Έκκεντρη EM βαθμού 1



Εικόνα 5. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού. Πεπαχυσμένη EM βαθμού 2 με υποκείμενη ελίκωση των αγγείων.

Η οπίσθια αποκόλληση του υαλοειδούς (ΟΑΥ) είναι παρούσα σε ποσοστό περίπου 60-90% των ασθενών τη στιγμή της διάγνωσης. Όταν υπάρχει μερική ΟΑΥ και εμμένουσα υαλοειδωχρική πρόσφυση είναι πιθανότερο να αναπτυχθεί ΚΟΩ και να παρουσιαστούν με χαμηλότερη οπτική οξύτητα (9). Σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει ΟΑΥ τα κλινικά ευρήματα μπορεί να προσομοιάζουν με τα συνήθη ευρήματα του συνδρόμου υαλοειδωχρικής έλξης. Μία επερχόμενη ΟΑΥ μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την “απόσχιση” της ΕΜ σε ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών. Αυτό γίνεται αντιληπτό ως αναδιπλωμένος “πάπυρος” ιστού στο άκρο της μεμβράνης ή εντός του υαλοειδούς (Εικόνα 6). Η απόσχιση της μεμβράνης συνήθως συνοδεύεται από βελτίωση ή ύφεση των συμπτωμάτων.



Εικόνα 6. Έγχρωμη φωτογραφία βυθού απόσχιση ΕΜ εντός της υαλοειδικής κοιλότητας..

Οι ΕΜ μπορεί επίσης να σχετίζονται με ψευδοσπές ωχράς, σπές μερικού πάχους και πολύ πιο σπάνια με ολικού πάχους σπές, πιθανώς ως αποτέλεσμα της επαπτομενικής τάσης. Είναι πιθανό οι σπές μερικού πάχους να δημιουργούνται όταν αμφιβληστροειδικές κύστεις που σχετίζονται με ΕΜ ρήγνυνται σχηματίζοντας ελλείμματα στις έσω στιβάδες του αμφιβληστροειδούς. Ο όρος ψευδοσπή χρησιμοποιείται όταν η σύσπαση της ΕΜ διαταράσσει τον υποκείμενο αμφιβληστροειδή για να σχηματίσει ένα εντύπωμα στην περιοχή του βοθρίου που

κλινικά προσομοιάζει με οπή ωχράς. Η κατάσταση αυτή περιγράφεται σε ποσοστό έως και 20% των ασθενών.

Αν και οξεία επιδείνωση της νόσου περιγράφεται (12) η συνήθης πορεία είναι σταθερή ή βραδέως επιδεινούμενη με την πάροδο των ετών με την οπτική οξύτητα σπάνια να είναι χειρότερη από 1/10.

Παθογένεια

Το αρχικό συμβάν ή οι παράγοντες που ευθύνονται για την ανάπτυξη της ΕΜ δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι η δημιουργία ΕΜ αφορά τη γλοΐωση ως απάντηση σε “τραυματισμό” ή νόσο του αμφιβληστροειδούς που περιλαμβάνει φλεγμονώδη και κύτταρα γλοΐας.

Οι ΕΜ έχουν δύο κύρια χαρακτηριστικά: μία εξωκυττάρια ουσία (που αποτελείται από κολλαγόνο, λαμινίνη, τενασίνη, φμπρονεκτίνη, βιτρονεκτίνη κτλ) και κύτταρα προερχόμενα από τον αμφιβληστροειδή αλλά και κύτταρα γλοΐας, νευρικά, μελαγχρόου επιθηλίου, ανοσοκύτταρα και ινοκύτταρα) (13, 14). Η αναλογία και ο αριθμός των συστατικών κυττάρων της ΕΜ αντικατοπτρίζει την υποκείμενη αιτιολογία, τη σοβαρότητα ή και τη διάρκεια την πάθησης. Για παράδειγμα, οι ΕΜ που εμφανίζονται δευτεροπαθώς λόγω παραγωγικής υαλοαμφιβληστροειδοπάθειας (proliferative vitreoretinopathy-PVR) έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση χρωστικής λόγω την σημαντικής συμμετοχής του ΜΕ συγκριτικά με τις ιδιοπαθείς ΕΜ οι οποίες αποτελούνται κυρίως από στοιχεία γλοΐας (15, 16). Αντιστοίχως, ΕΜ που αναπτύσσονται ως απάντηση στην ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς και την ανάπτυξη νεοαγγείωσης συνήθως έχουν σημαντικά αγγειακά στοιχεία. Οι αυξητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία, την επιδείνωση αλλά και την διαφοροποίησή των ΕΜ όπως παρατηρείται από την διαφορετική έκφραση των παραγόντων αυτών ανάλογα με την αιτιολογία της μεμβράνης. (17, 18). (Σχήμα 1)

Ιδιοπαθείς

Ιατρογενείς

Μετεγχειρητικές

Καταρράκτης

Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

Σιλκόνη στην υαλοειδική
κουλότητα

Laser φωτοπηξία κρυοπηξία

Δευτεροπαθείς

Αγγειακή νόσος αμφιβληστροειδούς

Απόφραξη φλέβας (κλάδου ή κεντρικής)

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Τηλεαγγειεκτασία

Μακροανεύρυσμα

Αμφιβληστροειδοπάθεια επί εδάφους
δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

Ενδοφθάλμια φλεγμονή

Τραύμα

Ρωγμές και αποκόλληση
αμφιβληστροειδούς

Ενδοφθάλμιοι όγκοι
και αμαρτώματα

Δυστροφίες
αμφιβληστροειδούς

Μελαγχρωστική
αμφιβληστροειδοπάθεια

Σχήμα 1: Αιτιολογική ταξινόμηση επιαμφιβληστροειδικών μεμβρανών

Οι μεμβράνες φαίνεται να αναπτύσσονται κυρίως σε σημεία όπου τα κύτταρα , Müller έχουν πολλαπλασιαστεί και μεταναστεύσει στην έσω επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς καθώς και όπου οι υπερτροφικές απολήξεις των κυττάρων επεκτείνονται προς την υαλοειδική κοιλότητα. Στις ιδιοπαθείς EM είναι πιθανό κατά τον αποχωρισμό του υαλοειδούς (κατά τη διάρκεια της οπίσθιας αποκόλλησης) να ασκείται έλξη στον αμφιβληστροειδή και να προκαλείται γλοΐωση των κυττάρων Müller. Πρόκειται για μία διαδικασία κυτταρικής υπερτροφίας και προς τα άνω ρύθμισης (up regulation) των κυτταρικών πρωτεϊνών, όπως η βιμεντίνη και η ινώδης όξινη πρωτεΐνη της γλοΐας (glial fibrillary acidic protein- GFAP) αλλά και παροδικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Τα κύτταρα Müller πιστεύεται ότι μεταναστεύουν στην επιαμφιβληστροειδική επιφάνεια μέσω μικρών ελλειμμάτων της έσω αφοριστικής μεμβράνης (14) τα οποία μπορεί να προκύψουν φυσικά όπως εκείνα που παρατηρούνται συχνά κοντά στα αμφιβληστροειδικά αγγεία ή ως αποτέλεσμα μεγαλύτερων ρήξεων, πέριξ των αγγείων, που παρατηρούνται μετά από OAY (19, 20). Η ενεργοποίηση των κυττάρων Müller μπορεί να συνεχιστεί ακόμα και μετά την επίδραση του αρχικού ερεθίσματος. Στην αποκόλληση αμφιβληστροειδούς τα ενεργοποιημένα κύτταρα Müller που έχουν διαπεράσει την ILM και μεταναστεύσει στην αμφιβληστροειδική επιφάνεια συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται ακόμα και μετά την αποκατάσταση της αποκόλλησης (21). Ο βαθμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ποικίλει ανάλογα με την αιτιολογία των EM με τις μεμβράνες στην παραγωγική υαλοαμφιβληστροειδοπάθεια να έχουν τον μεγαλύτερο δείκτη πολλαπλασιασμού *Ki-67* (18).

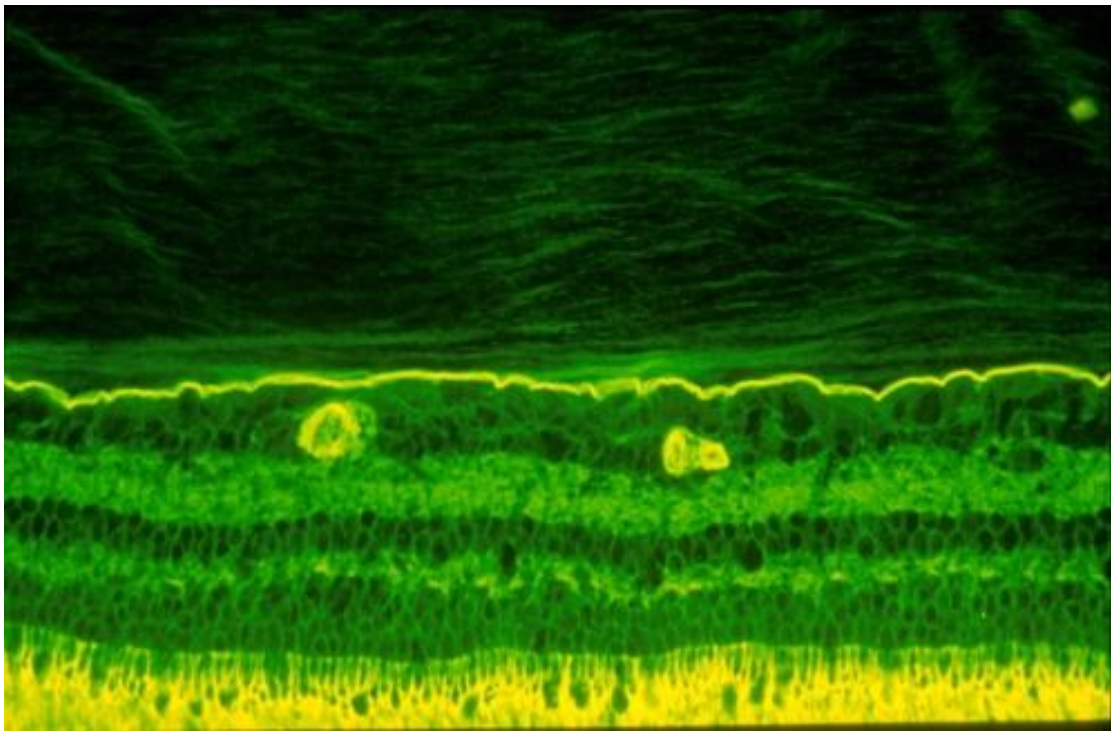
Στις περιπτώσεις που οι EM δημιουργούνται απουσία OAY, μία περίοδος υαλοειδωχρικής έλξης μπορεί να προκαλέσει χρόνιο ερεθισμό των κυττάρων Müller προάγοντας τη γλοΐωση και την αγγειακή διαρροή. Επί απουσίας OAY, τα κύτταρα γλοΐας αναπτύσσονται διαμέσου της οπίσθιας υαλοειδικής μεμβράνης, η οποία ενσωματώνεται στην μεμβράνη (19). Αυτό μπορεί να εξηγήσει το μηχανισμό της αυτόματης απόσπασης της EM μετά από OAY.

Οι πιο προχωρημένες EM έχουν συσπαστικά στοιχεία τα οποία ασκούν έλξη στον υποκείμενο αμφιβληστροειδή και διαταράσσουν τα αγγεία με ή χωρίς ρήξη του αιματο-αμφιβληστροειδικού φραγμού και συσώρευση υγρού στην ωχρά. Σε αυτές τις μεμβράνες παρατηρείται μεγαλύτερη ποσότητα ακτίνης και μυοϊνοβλαστών. Αυτό περιγράφεται επίσης σε κάποιες δευτεροπαθείς EM όπως αυτές που δημιουργούνται στην παραγωγική υαλοειδοαμφιβληστροειδοπάθεια και την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Πρόκειται για περιπτώσεις στις οποίες οι EM μπορεί να οδηγήσουν σε αποκόλληση του υποκείμενου αμφιβληστροειδούς. Με την εξέλιξη της EM οι συσταλτικές της ιδιότητες μπορεί να αλλάξουν, με αντίστοιχη μεταβολή στην έκφραση των πρωτεϊνών της επιφάνειας. Για παράδειγμα μία

ελάττωση στην GFAP και αύξηση στην α -ακτίνη των λείων μυϊκών κυττάρων σχετίζεται με αυξημένη συστατικότητα (22).

Βιτρεόσχιση

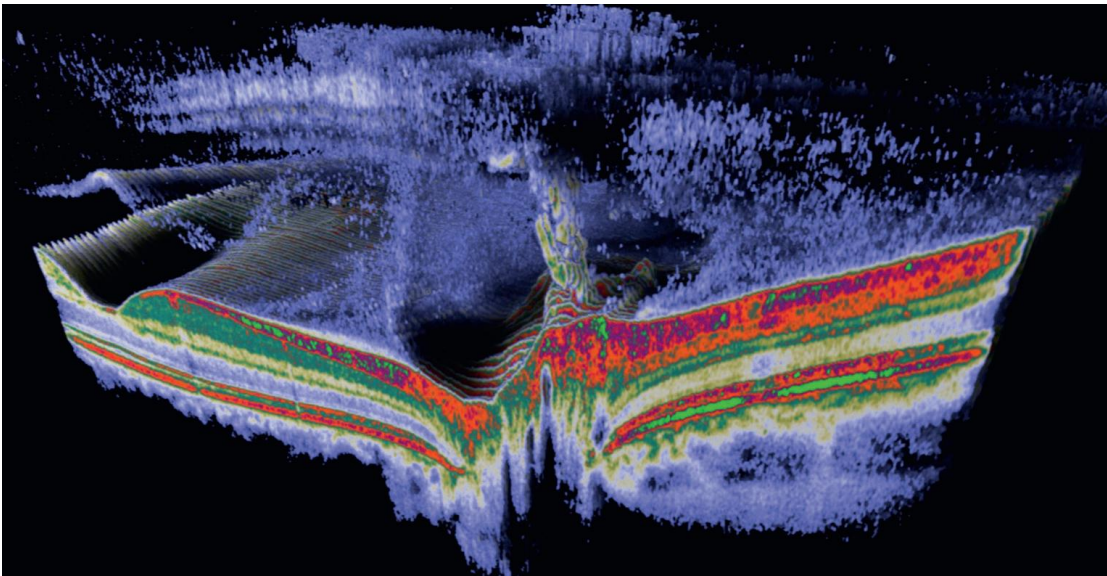
Ο διαχωρισμός του φλοιού του οπισθίου υαλοειδούς, γνωστός και ως βιτρεόσχιση, σχετίζεται με διαφορετικές παθολογίες της υαλοειδωχρικής επιφάνειας. Η βιτρεόσχιση είναι απόρροια της ανώμαλης οπίσθιας αποκόλλησης του υαλοειδούς με τέτοιου βαθμού υαλοειδωχρική πρόσφυση, ώστε κατά τη διαδικασία της συναίρεσης, ο οπίσθιος φλοιός διαχωρίζεται, αφήνοντας το εξώτερο τμήμα του προσπεφυσμένο στη ωχρά, ενώ το εναπομείναν υαλοειδές υποχωρεί προς τα μπροστά. Αυτή η διαδικασία φαίνεται να συμβαίνει τουλάχιστον εν μέρει λόγω της κατανομής του οπισθίου φλοιού του υαλοειδούς σε στιβάδες(Εικόνα 7) (23).



Εικόνα 7 Ανοσοϊστοχημεία με χρήση λεκτίνης συζευγμένης με φλουοροσεΐνη. Φαίνονται οι στιβάδες του αμφιβληστροειδούς. Η έντονα κεχρωσμένη γραμμοειδής δομή είναι η EAM. Άνωθεν φαίνεται ο οπίσθιος φλοιός του υαλοειδούς με εμφανή τη στιβαδωτή του δομή.(23)

Υπερηχογραφικές και ιστολογικές μελέτες έχουν επίσης εντοπίσει (24, 25) την ύπαρξή της στην παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η βιτρεόσχιση μπορεί να αναγνωριστεί και κλινικά με την οπτική τομογραφία συνοχής σε συνδυασμό με την οφθαλμοσκόπηση σάρωσης laser (Εικόνα 8), μάλιστα έχει βρεθεί σε μελέτη σε ποσοστό 43% ασθενών με EM (26) Έχει προταθεί ότι εάν ο

διαχωρισμός προκύψει μπροστά από το επίπεδο των υαλοκυττάρων, η εναπομείνουσα στιβάδα του υαλοειδούς θα είναι σχετικά παχιά, κυτταροβριθής και με συσπαστικές ιδιότητες. Η σύσπαση αυτού του ιστού προκαλεί μία προς τα έξω (κεντρομόλο) εφαπτομενική τάση στον υποκείμενο αμφιβληστροειδή και έχει σαν αποτέλεσμα την επαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Στην περίπτωση που ο διαχωρισμός προκύψει πίσω από το επίπεδο των υαλοκυττάρων, μία λεπτή, με λίγα κύτταρα μεμβράνη παραμένει προσπεφυμένη στην ωχρά. Εάν υπάρχει επιπλέον πρόσφυση στη οπτική θηλή μπορεί να προκαλέσει προς τα έξω (φυγόκεντρο) εφαπτομενική τάση που προκαλεί οπή στην ωχρά.



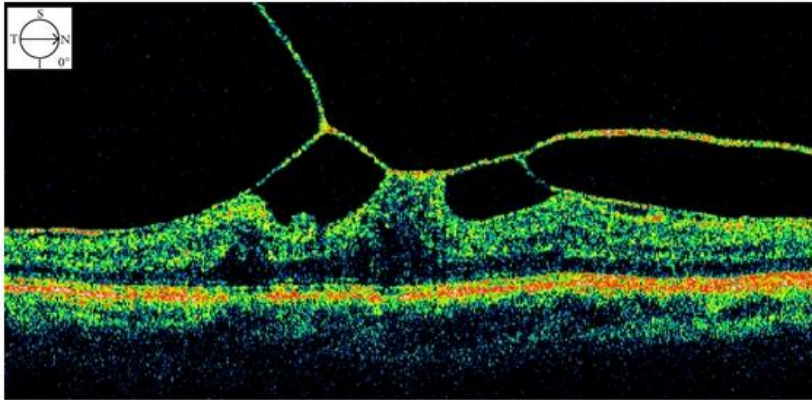
Εικόνα 8 Οπτική τομογραφία συνοχής. Τρισδιάστατη απεικόνιση οπισθίου φλοιού του υαλοειδούς. Φαίνεται η στιβαδωτή δομή που προδιαθέτει σε βιτρεόσχιση.(27)

Κλινική εκτίμηση και διαφορική διάγνωση

Κατά την εκτίμηση των ασθενών που εμφανίζουν ΕΜ πρέπει να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ ιδιοπαθούς δευτεροπαθούς ή ιατρογενούς μεμβράνης. Η λήψη καλού οφθαλμολογικού και ιατρικού ιστορικού φανερώνει προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης δευτερογενών ή ιατρογενών μεμβρανών. Οπτική οξύτητα χαμηλότερη της αναμενόμενης αναλογικά με το στάδιο της μεμβράνης μπορεί να υποδεικνύει υποκείμενη παθολογία του αμφιβληστροειδούς και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Αν και οι ιδιοπαθείς μεμβράνες σπάνια μπορεί να εμφανιστούν με μικρές ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, εξιδρώματα ή βαμβακόμορφες κηλίδες, η παρουσία τέτοιων σημείων απαιτεί προσοχή καθώς μπορεί να υπάρχει υποκείμενη αγγειακή νόσος.

Γενικά η διάγνωση μιας EM είναι συνήθως εύκολη ωστόσο υπάρχουν καταστάσεις οι οποίες μπορεί να προσομοιάζουν. Για παράδειγμα το σύνδρομο υαλοειδωχρικής έλξης και το κυστεοειδές οίδημα ωχράς, τα οποία πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν κατά τη διάγνωση.

Η υαλοειδωχρική έλξη, όπως και η EM, μπορεί να προκαλέσει αύξηση του πάχους του αμφιβληστροειδούς, ΚΟΩ και μερικού ή πλήρους πάχους οπές της ωχράς (28). Επίσης, οι EM μπορεί να συνυπάρχουν με υαλοειδωχρική έλξη (ΥΩΕ) σε ποσοστό 26-83% μπορεί να θεωρηθούν ως ξεχωριστή υποκατηγορία (29-31) (Εικόνα 9). Η διαφοροποίηση βασίζεται στο βαθμό της αποκόλλησης του υαλοειδούς από τη μέση περιφέρεια. Στην περίπτωση ΥΩΕ με EM το υαλοειδές είναι αποκολλημένο από την μέση περιφέρεια ενώ στην EM χωρίς ΟΑΥ το υαλοειδές είναι προσπεφυμένο (32).

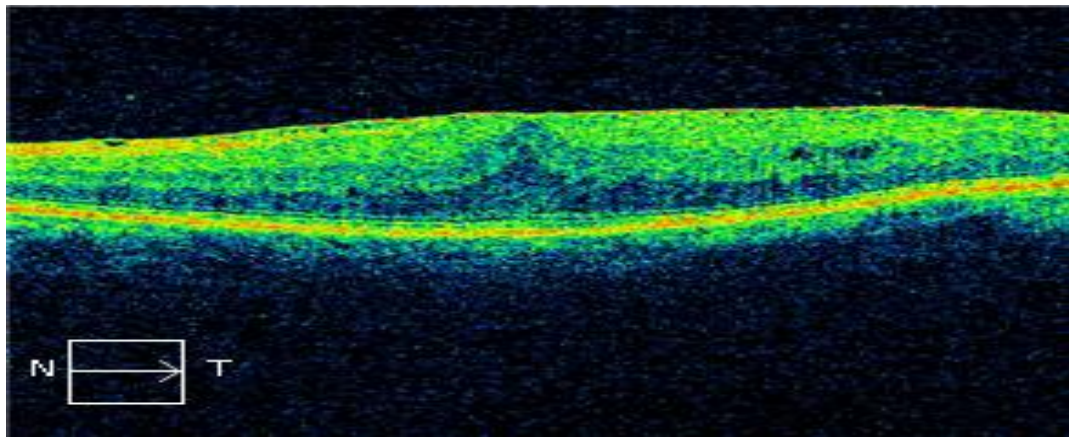


Εικόνα 9 Οπτική τομογραφία συνοχής. Επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη με συνοδό υαλοειδωχρική έλξη.

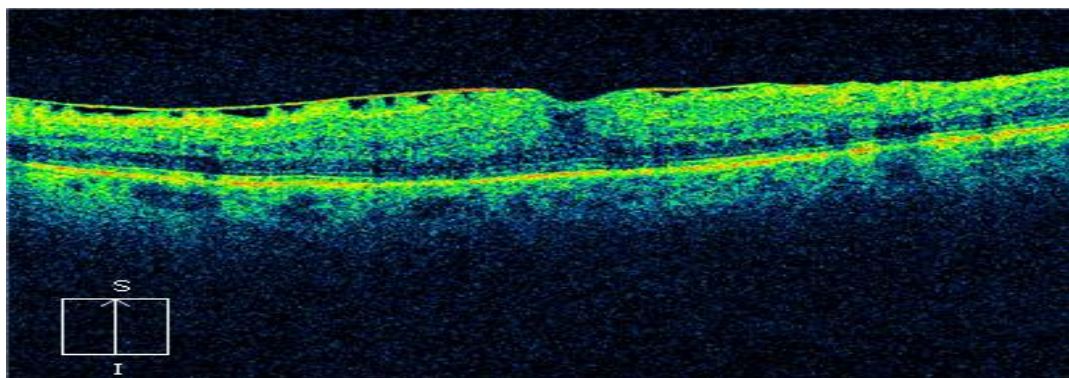
Το ΚΟΩ μπορεί επίσης να έχει παρόμοια εμφάνιση με μία EM. Ωστόσο στο ΚΟΩ δεν υπάρχει διαταραχή στη διάταξη των επιφανειακών μικρών αγγείων, το κέντρο του είναι πάντα στο κεντρικό βοθρίο και στις όψιμες φάσεις τη φλουοροαγγειογραφίας εμφανίζεται με πρότυπο αστεριού ("star pattern")(7). Το ΚΟΩ μπορεί να είναι η τελική κατάληξη πολλών κλινικών οντοτήτων και μπορεί να συνυπάρχει με EM πχ μετά από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Η αντιμετώπισή του εξαρτάται από την πρωταρχική διαταραχή. Χειρουργική αφαίρεση της EM λαμβάνεται υπόψιν όταν η ύπαρξή της θεωρείται υπεύθυνη για το ΚΟΩ ή όταν οι συντηρητική αντιμετώπιση έχει αποτύχει.

Διαγνωστικές εξετάσεις**Οπτική τομογραφία συνοχής (Optical coherence tomography-OCT)**

Η αγγειογραφία με φλουοροσεΐνη αποτελούσε κάποτε την εξέταση πρώτης γραμμής για τη διερεύνηση των ΕΜ. Πλέον έχει ευρέως αντικατασταθεί από την OCT, με ποσοστό ανίχνευσης ΕΜ έως 90% των περιπτώσεων (33-36). Στην OCT η ΕΜ γίνεται αντιληπτή σαν υπερανακλαστική στιβάδα στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Μπορεί να σχετίζεται με ρυτίδωση της υποκείμενης επιφάνειας του αμφιβληστροειδούς, επιπέδωση του κεντρικού βοθρίου, αυξημένο πάχος αμφιβληστροειδούς και ενδοαμφιβληστροειδικούς κυστικούς χώρους. Οι ιδιοπαθείς ΕΜ τείνουν να προσφύονται καθολικά (Εικόνα 10) στον υποκείμενο αμφιβληστροειδή ενώ οι δευτεροπαθείς είναι πιθανότερο να χαρακτηρίζονται από κατά τόπους προσφύσεις (Εικόνα 11) (37).



Εικόνα 10 Καθολική πρόσφυση ΕΜ



Εικόνα 11 ΕΜ με πολλαπλά σημεία πρόσφυσης

Η φασματική οπτική τομογραφία συνοχής (SD-OCT) η οποία προσφέρει υψηλότερη ανάλυση, επιτρέπει την πιο ακριβή απεικόνιση της επίδρασης της EM στις υποκείμενες στιβάδες του αμφιβληστροειδούς. Πιο συγκεκριμένα, αποτυπώνονται λεπτομερώς, η πάχυνση των εξώτερων στιβάδων, ή αύξηση του πάχους του κεντρικού βοθρίου, η διαταραχή της στιβάδας συμβολής έσω- έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων και η διαταραχή των άκρων των έξω τμημάτων των κωνίων. (38-42).

Η οπτική τομογραφία είναι επίσης ένα χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της κλινικής πορείας των EM τόσο πριν όσο και μετά το χειρουργείο ενώ το διεγχειρητικό OCT χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου με καλά αποτελέσματα. (43). Μετά την επιτυχημένη χειρουργική αφαίρεση της EM το πάχος της ωχράς και η ανατομία του κεντρικού βοθρίου τείνουν να βελτιώνονται στο OCT χωρίς όμως να επανέρχονται πλήρως στο φυσιολογικό. Ωστόσο αυτό δεν αποκλείει την σταδιακή βελτίωση στην οπτική λειτουργία. (33).

Φλουοροαγγειογραφία

Παρόλα τα πλεονεκτήματα της OCT, η φλουοροαγγειογραφία παραμένει ένα χρήσιμο εργαλείο, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου υπάρχει υπόνοια ενός υποκείμενου αγγειακού επεισοδίου ή χοριοειδικής νεοαγγειακής μεμβράνης. Η φλουοροαγγειογραφία (ΦΑ) μπορεί να επισημάνει το εύρος της ρυτίδωσης του αμφιβληστροειδούς, τον βαθμό της ελίκωσης των αμφιβληστροειδικών αγγείων (Εικόνα 12) και την παρουσία οιδήματος της ωχράς. Έχει αποδειχθεί διάχυτη διαρροή από τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς ή τις μικρές φλέβες στην όψιμη φλεβική φάση (Εικόνα 13). Ωστόσο κάποιες EM δεν εμφανίζουν διαρροή παρόλο που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο με εν τω βάθει αμφιβληστροειδικό οίδημα (7). Εκτεταμένη διαρροή από τα τριχοειδή ή τα φλεβίδια σχετίζεται με πιο ταχέως επιδεινούμενες βλάβες. (7). Η παρεκτόπιση ή η διαταραχή του τριχοειδικού δικτύου του κεντρικού βοθρίου μπορεί να σημαίνει παρεκτόπιση (εκτοπία) του κεντρικού βοθρίου.



Εικόνα 12 Αγγειογραφία στην οποία αναδεικνύεται ελίκωση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς λόγω της υπερκείμενης επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης



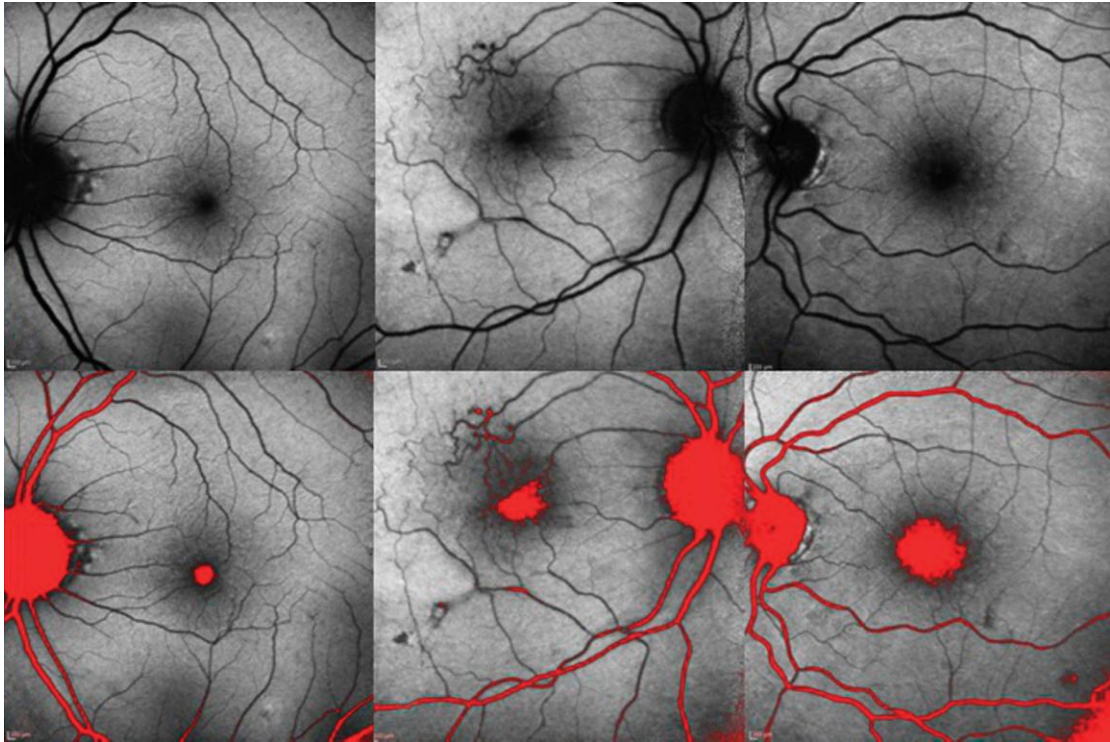
Εικόνα 13 Αγγειακή διαρροή παρατηρείται στην όψιμη φλεβική φάση λόγω της έλξης από την υπερκείμενη επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη

Αυτοφθορισμός βυθού

Τα κατεστραμμένα τμήματα των φωτοϋποδοχέων, τα οποία περιέχουν φωτοευαίσθητα μόρια (ρετινοειδή), φαγοκυτταρώνονται από τα κύτταρα του μελαγχρόου επιθηλίου (ME). Τα μόρια που προκύπτουν αποθηκεύονται σε λιποσώματα και σχηματίζουν τη *λιποφουσκίνη*. Με την πάροδο των χρόνων κάθε κύτταρο του ME φαγοκυτταρώνει 3.000.000.000 έξω τμήματα φωτοϋποδοχέων και έως 25% του όγκου του καταλαμβάνεται από λιποφουσκίνη. Επιπλέον οι παθολογικές καταστάσεις και το οξειδωτικό stress συμβάλλουν στη συσσώρευση λιποφουσκίνης στα κύτταρα του ME.

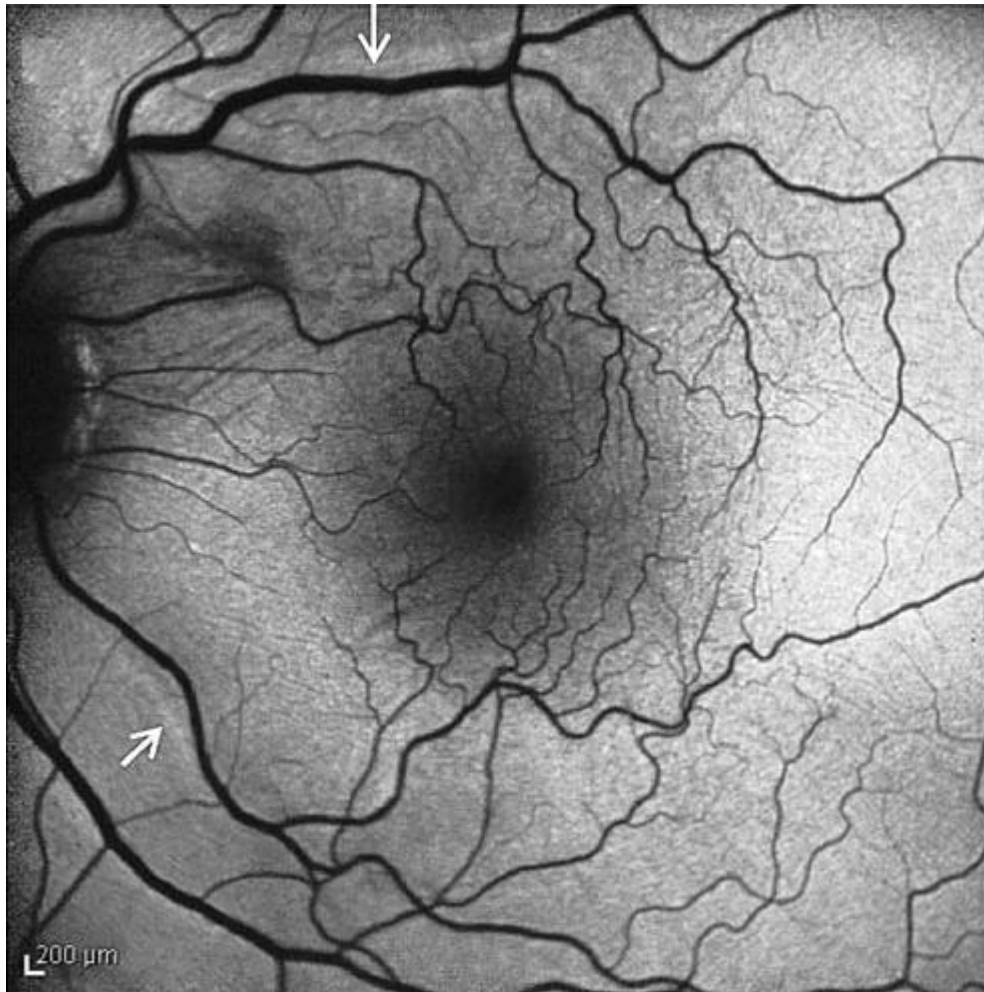
Η λιποφουσκίνη φθορίζει σε ένα ευρύ φάσμα μήκους κύματος 500-800 nm. Περιοχές αυξημένης συγκέντρωσης λιποφουσκίνης εμφανίζονται ως υπερφθορίζουσες. Αντιθέτως, όταν τα κύτταρα πεθάνουν ή απουσιάζουν η λιποφουσκίνη εξαφανίζεται οδηγώντας σε υποφθορισμό. Ο φθορισμός μπορεί να προέρχεται κι από άλλες στιβάδες του αμφιβληστροειδούς.

Το φυσιολογικό πρότυπο του αμφιβληστροειδικού αυτοφθορισμού περιλαμβάνει μία σταθερή λάμψη ήπιου υπερφθορισμού από το ME. Η οπτική θηλή εμφανίζεται μαύρη και τα αμφιβληστροειδικά αγγεία επίσης εμφανίζονται μαύρα καθώς αποκρύπτουν τον εκλυόμενο φθορισμό από το ME. Γύρω από το κεντρικό βοθρίο, φυσιολογικά υπάρχει ελαττωμένος αυτοφθορισμός λόγω απόκρυψης από τη χρωστική λουτεΐνη η οποία φυσιολογικά βρίσκεται συγκεντρωμένη στα κύτταρα Müller στην περιοχή του κεντρικού βοθρίου και γύρω από αυτό (Εικόνα 14).



Εικόνα 14 (α) Σήμα αυτοφθορισμού φυσιολογικής ωχράς (β) Ανώμαλο πρότυπο αυτοφθορισμού (γ) μεγέθυνση περιοχής υποαυτοφθορισμού κεντρικού βοθρίου (44)

Η παρουσία των “αποτυπωμάτων” των αμφιβληστροειδικών αγγείων στον αυτοφθορισμό, φανερώνει την αρχική θέση των αγγείων πριν παρεκτοπιστούν από τις ελκτικές δυνάμεις της μεμβράνης. Η παρεκτόπιση των αγγείων η οποία μπορεί να σχετίζεται με πιο σοβαρή μεταμορφωψία, τείνει να υποστρέφει μετά την άρση των δυνάμεων με την αφαίρεση της μεμβράνης. (45) (Εικόνα 15)



Εικόνα 15 Παρεκτόπιση των αμφιβληστροειδικών αγγείων λόγω των συσταλτικών δυνάμεων της μεμβράνης. Τα αγγεία του άνω τόξου παρεκτοπίστηκαν προς τα κάτω και τα αγγεία του κάτω τόξου προς τα άνω.

Επιπλέον ο φυσιολογικός αυτοφθορισμός μπορεί να αποτελέσει θετικό προγνωστικό δείκτη για την ανάπλαση της σιβάδας έσω-έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων μετά την αφαίρεση της EM, καθώς υποδηλώνει την ύπαρξη λειτουργικού ME. Το λειτουργικό ME συμβάλλει στη ανάκαμψη και την καλή λειτουργία των φωτοϋποδοχέων. Με αυτόν τον τρόπο η εξέταση του αυτοφθορισμού λειτουργεί συμπληρωματικά ως προς τα δεδομένα που προκύπτουν από την οπτική τομογραφία για τα δομικά χαρακτηριστικά. (44)

OCT αγγειογραφία-(OCT-A)

Η OCT αγγειογραφία είναι μία σύγχρονη, μη επεμβατική τεχνική για την απεικόνιση των μικρών αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς. Η τεχνολογία αυτή χρησιμοποιεί την αντανάκλαση μονοχρωματικής φωτεινής ακτινοβολίας πάνω στην επιφάνεια των κινούμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων για την ακριβή αποτύπωση των αγγείων σε διαφορετικές τομές. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η χρήση χρωστικών. Η OCT τομογραφία του αμφιβληστροειδούς αποτελείται από πολλαπλές μεμονωμένες σαρώσεις –Α, οι οποίες συνθέτουν μία σάρωση –Β παρέχοντας δομικές πληροφορίες των εγκάρσιων διατομών της υπό μελέτη δομής. Με την OCT-A, η ίδια επιφάνεια αποτυπώνεται μέσω επαναλαμβανόμενων εικόνων με ανάλυση των διαφορών μεταξύ των σαρώσεων. Αυτό επιτρέπει την ανίχνευση ζωνών που περιέχουν υψηλή ροή, στις οποίες παρατηρούνται εναλλαγές μεταξύ των σαρώσεων, και ζώνες με χαμηλή ή απουσία ροής οι οποίες θα παραμένουν ίδιες ανάμεσα στις σαρώσεις.

Τα κύρια πλεονεκτήματα της OCT-A είναι ο μικρός χρόνος διάρκειας της εξέτασης και η μη επεμβατική τεχνική καθώς δεν απαιτείται η έγχυση χρωστικής. Σημαντικό πλεονέκτημα επίσης αποτελεί η δυνατότητα ποσοτικής ανάλυσης των χαρακτηριστικών των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, πέραν της ποιοτικής ανάλυσης που επιτυγχάνεται με τη συμβατική μέθοδο. Επιπλέον, σε αντίθεση με τις δυσδιάστατες συμβατικές αγγειογραφίες, η μέθοδος προσφέρει τρισδιάστατες πληροφορίες για την ωχρά και “σκιαγράφηση” των τριχοειδών που αιματώνουν τη στιβάδα των νευρικών ινών. Όπως κάθε μέθοδος έχει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει ο κλινικός γιατρός να λαμβάνει υπόψιν του κατά την αξιολόγηση των ευρημάτων.

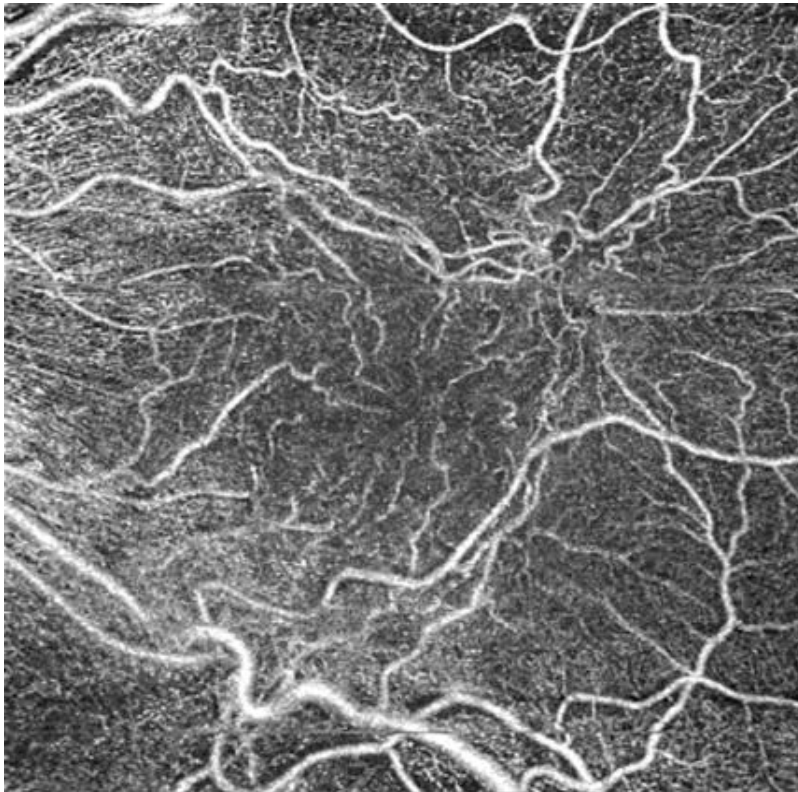
Βρίσκει κλινική εφαρμογή κυρίως σε παθήσεις του αμφιβληστροειδούς όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η ηλικιακή εκφύλιση ωχράς, η κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, οι αγγειακές αποφράξεις, η τηλεαγγειεκτασία, η χοριοειδική νεοαγγειακή μεμβράνη, αλλά και σε παθήσεις του οπτικού νεύρου (γλαύκωμα) και ραγοειδίτιδες (αγγειίτιδα, οίδημα ωχράς, ισχαιμικές περιοχές).

Όσον αφορά τις επιαμφιβληστροειδικές μεμβράνες, πολύτιμες πληροφορίες για τις προσθοπίσθιες δυνάμεις που ασκούνται και οδηγούν σε αύξηση του πάχους της ωχράς αξιολογούνται στην καθημερινή πρακτική μέσω της οπτικής τομογραφίας. Ωστόσο, για την αξιολόγηση και τον υπολογισμό των εφαπτομενικών δυνάμεων χρειάζονται συμπληρωματικές πληροφορίες. Η OCT αγγειογραφία, προσφέρει αυτή τη δυνατότητα.

Οι εφαπτομενικές δυνάμεις που ασκούνται έχουν σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη απόσταση μεταξύ οπτικού δίσκου και κεντρικού βοθρίου αλλά και μεταξύ των

αγγειακών τόξων (αγγειακή μετατόπιση "shift"). Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται μία "σύσπαση" ("contraction") της ωχράς η οποία οδηγεί σε πρόιμη έκπτωση όρασης κατά την πορεία της νόσου (Εικόνα 16) (46)

Η OCT-A είναι μία υποσχόμενη μέθοδος για την αποτύπωση αυτών των φαινομένων ενώ παράλληλα επιτρέπει την ποσοτικοποίηση τους (με τη χρήση ειδικού λογισμικού) και το συσχετισμό τους ανάλογα με την κλινική σοβαρότητα. Επιπλέον με την επιλογή του βάθους, λαμβάνονται περαιτέρω πληροφορίες για την επίδραση των δυνάμεων στα επιμέρους στρώματα του αμφιβληστροειδούς. (47)



Εικόνα 16 Παρεκτόπιση και αυξημένη ελίκωση των αγγείων του επιπολής τριχοειδικού δικτύου του αμφιβληστροειδούς

Χειρουργική αντιμετώπιση EM

Προγνωστικοί παράγοντες

Η κύριες ενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση της EM είναι η αναφερόμενη ελαττωμένη οπτική οξύτητα με ή χωρίς μεταμορφοψία. Αν και το χειρουργείο συνήθως αποτελεί επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με οπτική οξύτητα χαμηλότερη ή ίση με 20/60, οι νέες εξελιγμένες χειρουργικές τεχνικές έχουν δημιουργήσει την τάση οι ασθενείς να οδηγούνται στο χειρουργείο έχοντας καλύτερη οπτική οξύτητα από την αναφερόμενη εάν ενοχλούνται ιδιαίτερα από συμπτώματα μεταμορφοψίας ή διπλωπίας ή και για επαγγελματικούς λόγους.

Μετά το χειρουργείο συχνά υπάρχει μία περίοδος αρκετών εβδομάδων χωρίς ιδιαίτερη βελτίωση στην όραση. Η οπτική οξύτητα βελτιώνεται κατά δύο ή περισσότερες γραμμές σε ποσοστό 60-85% των περιπτώσεων 6-12 μήνες μετά το χειρουργείο ενώ το 44-55% αποκτά οπτική οξύτητα 20/50 ή καλύτερη. (11, 33, 48, 49). Σε μελέτες με πολυπαραγοντική ανάλυση έχει αποδειχθεί ότι η υψηλότερη προεγχειρητική οπτική οξύτητα σχετίζεται με υψηλότερη τελική οπτική οξύτητα στους 6 και τους 12 μήνες, αν και το ποσοστό της βελτίωσης μπορεί να είναι μικρότερο (50, 51). Τόσο οι ιδιοπαθείς όσο και οι δευτεροπαθείς EM φαίνεται να έχουν ίσου βαθμού βελτίωση, ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις προϋπάρχουσα παθολογία της ωχράς μπορεί να περιορίσει την αποκατάσταση της οπτικής οξύτητας.

Άλλες παράμετροι της οπτικής λειτουργίας όπως η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης φαίνεται ότι βελτιώνεται σημαντικά μετά την χειρουργική αφαίρεση της μεμβράνης ακόμα και επί μη βελτίωσης της ΟΟ (52). Η ευαισθησία φωτεινής αντίθεσης φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τη βελτίωση στην ποιότητα ζωής σε σχέση με την οπτική οξύτητα και για αυτό το λόγο να είναι ένας καλύτερος δείκτης για τη βελτίωση από το χειρουργείο (53). Η στερεοσκοπική όραση επίσης φαίνεται ότι υπολείπεται σημαντικά στους ασθενείς με EM συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. (54). Μία επιτυχημένη επέμβαση μπορεί να προσφέρει σημαντική βελτίωση της στερεοσκοπικής όρασης η οποία όμως δεν επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα εντός 6 μηνών. Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές όσον αφορά το βαθμό στον οποίο η μεταβολή της στερεοσκοπικής όρασης σχετίζεται με ανατομικές αλλαγές όπως το πάχος του κεντρικού βοθρίου, ο όγκος της ωχράς και το μέσο πάχος της έσω κοκκώδους στιβάδας του αμφιβληστροειδούς (54-56).

Η διακύμανση στη βελτίωση της οπτικής οξύτητας μετά από επιτυχή χειρουργική επέμβαση οδήγησε στην αναζήτηση καλών προγνωστικών παραγόντων. Οι

διαθέσιμες μελέτες είναι κυρίως αναδρομικές και θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Από συστηματική ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η προεγχειρητική ΟΟ είναι η μόνη μεταβλητή που σχετίζεται σταθερά με την μετεγχειρητική οπτική οξύτητα. Επιπλέον η ακεραιότητα της στιβάδας συμβολής έσω/ έξω τμημάτων των φωτοϋποδοχέων, η βαρύτητα της μεταμορφοψίας, η ακεραιότητα των έξω τμημάτων των κωνίων και ο αυτοφθορισμός του βυθού σαν συμπληρωματικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα (49).

Το πάχος του κεντρικού βοθρίου βρέθηκε να είναι σημαντικό σε μελέτες που χρησιμοποιούσαν OCT χρονικού πεδίου αλλά όχι σε εκείνες με φασματικού πεδίου.

Χειρουργικές τεχνικές

Το χειρουργείο για την αφαίρεση της μεμβράνης ξεκινά με μία συνήθη pars plana υαλοειδεκτομή. Ο βαθμός αφαίρεσης του υαλοειδούς εξαρτάται από τον χειρουργό με προσοχή ώστε να μην τραυματιστεί ο κρυσταλλοειδής φακός και να αποφευχθούν ιατρογενείς ρωγμές. Στις περισσότερες περιπτώσεις θα είναι παρούσα η ΟΑΥ. Όταν υπάρχει πρόσφυση του οπίσθιου υαλοειδούς, η αφαίρεσή του θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατότερο ατραυματικά λόγω της παρουσίας προσφύσεων της ΕΑΜ διαμέσου του υαλοειδούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να γίνει χρήση τριαμισιολόνης η οποία θα χρωματίσει το υαλοειδές και θα διευκολύνει την αφαίρεσή του ιδιαίτερα στην περιοχή της ωχράς (Εικόνα 17). Μετά την υαλοειδεκτομή συνήθως είναι η χρήση ειδικών χρωστικών ώστε να διευκολύνεται η αναγνώριση της ΕΑΜ.



Εικόνα 17 Χρήση τριαμσινολόνης για την ανίχνευση και αφαίρεση της οπίσθιας υαλοειδικής μεμβράνης

Έχουν αναφερθεί και τεχνικές αφαίρεσης της EM χωρίς να προηγηθεί υαλοειδεκτομή κυρίως μέσω της χρήσης εργαλείων μικρής διαμέτρου. Το εν δυνάμει κέρδος αφορά την μείωση του κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικού καταρράκτη, κέρδος που όμως περιορίζεται από την παρουσία μυοψιών και συγκριμάτων συγκριτικά με τις συνηθισμένες τεχνικές αφαίρεσης EM (57, 58).

Χρήση “ζωτικών” χρωστικών (Vital Dyes) για την αφαίρεση των EM

Οι χρωστικές είναι ένα χρήσιμο συμπλήρωμα στην χειρουργική των EM και υπάρχουν στοιχεία ότι πιθανώς συντελούν στην βελτίωση της τελικής οπτικής οξύτητας. (59-61). Οι χρωστικές που χρησιμοποιούνται διαφέρουν ως προς την συγγένειά τους με το κολλαγόνο των οφθαλμικών ιστών και τα κυτταρικά στοιχεία. Οι συνήθεις χρωστικές που έχουν χρησιμοποιηθεί στην πράξη περιλαμβάνουν το πράσινο της ινδοκυανίνης (ICG), το μπλε του τρυπανίου (trypan blue-TB) και το brilliant blue (BB). Η χρήση της πρώτης έχει περιοριστεί όσον αφορά τη χειρουργική της ωχράς καθώς φαίνεται να σχετίζεται με τοξικότητα όπως θα αναλυθεί αργότερα (62, 63)

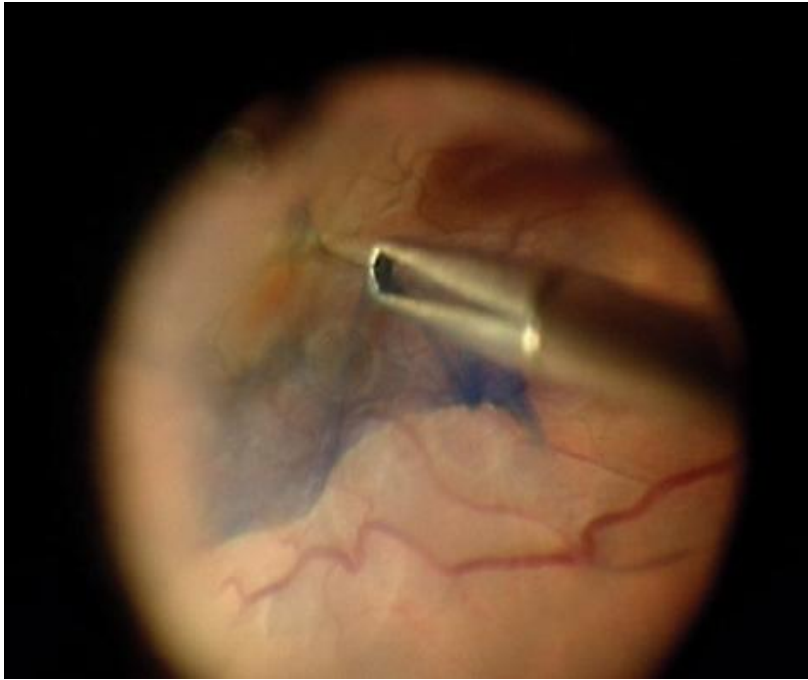
Το πράσινο της ινδοκυανίνης (ΠΙ) έχει μεγαλύτερη συνάφεια με την EAM συγκριτικά με την EM και χρησιμοποιείται σαν “αρνητική” χρωστική με την έννοια ότι η EM γίνεται ορατή σαν μία περιοχή ελεύθερη χρωστικής ενώ η περιβάλλουσα EAM θα είναι καλά ορατή (πρόσληψη χρωστικής) (64). Η τοξικότητα της ΠΙ σχετίζεται με τη

διάρκεια της δράσης, την οσμωτικότητα και τη συγκέντρωση. Γενικά, η τοξική δράση της στο ΜΕ εμφανίζεται συχνότερα με τη χρήση διαλυμάτων οσμωτικότητας <270 mOsm, συγκέντρωσης $>0.5\%$, και χρόνο επώασης >30 sec. Επιπλέον παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με την τοξικότητα του ΜΕ είναι η τεχνική της εφαρμογής στην υαλοειδική κοιλότητα και η διάρκεια έκθεσης στο φως. (65) Αντίστοιχη είναι η προσέγγιση με τη χρήση της χρωστικής brilliant blue (0.25 mg/mL) καθώς χρωματίζει την ΕΑΜ αλλά όχι την ΕΜ. Πλέον χρησιμοποιείται ευρέως στη χειρουργική της ωχράς (και έχει αντικαταστήσει το πράσινο της ινδοκυανίνης) καθώς δεν υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας του ΜΕ (Εικόνα 18).



Εικόνα 18 Χρώση της ΕΑΜ με brilliant blue και αφαίρεσή της.

Το μπλε του τρυπανιού χρωματίζει τις ΕΜ λόγω της ισχυρής του συνάφειας με τα κύτταρα γλοίας, επιτρέποντας τη “σκιαγράφηση” της μεμβράνης και την ανάδειξη της έκτασής της, βοηθώντας την αφαίρεσή της. Η χρήση της εν λόγω χρωστικής δεν έχει επίπτωση το τελικό αποτέλεσμα αλλά διευκολύνει την αφαίρεση της μεμβράνης (Εικόνα 19).(59-61). Δεδομένου ότι η χρωστική δεν διαπερνά στον υπαμφιβληστροειδικό χώρο, δεν έχει τοξική επίδραση στο ΜΕ (66).



Εικόνα 19 Χρώση της ΕΜ με μπλε του τρυπανίου και αφαίρεσή της με λαβίδα

Τεχνικές αφαίρεσης ΕΜ

Εφόσον η ΕΜ γίνει καλά ορατή, υπάρχουν ορισμένες τεχνικές για τη σύλληψή της. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το χείλος της μεμβράνης είναι εμφανές και μπορεί να συλληφθεί με λαβίδα τύπου end-grabbing (με τελικά άκρα σύλληψης). Όταν το χείλος της μεμβράνης δεν διακρίνεται σαφώς, μπορεί να δημιουργηθεί με ένα οξύ εργαλείο (pick), μία ειδική λεπίδα μικροχειρουργικής υαλοειδούς αμφιβληστροειδούς με κεκαμένο άκρο ή ένα ξέστρο με διαμαντένιο άκρο (παλαιότερη μέθοδος). Με τη χρήση αυτών των εργαλείων, η ήπια τάση στο χείλος της μεμβράνης μπορεί να την ανυψώσει από την επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς, διευκολύνοντας την αφαίρεσή της με την ειδική λαβίδα.

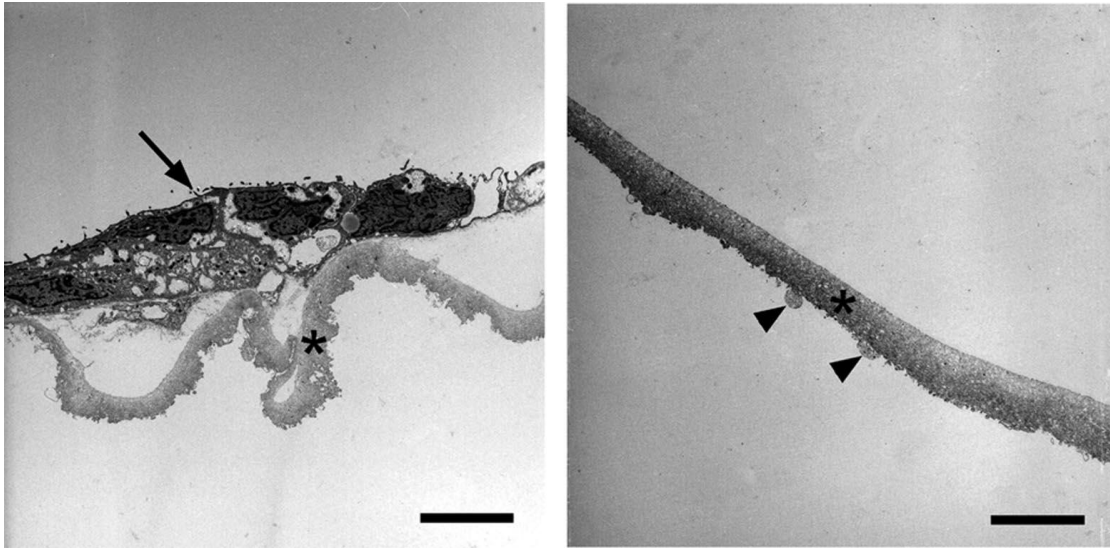
Εναλλακτικά η αφαίρεση μπορεί να γίνει με άμεση σύλληψη της επιφάνειας της μεμβράνης με μία λεπτή λαβίδα τύπου end-grabbing. Τα άκρα της λαβίδας ανοίγουν ελαφρώς και ασκώντας ήπια πίεση στην επιφάνεια της μεμβράνης, κλείνουν και στη συνέχεια η λαβίδα ανασηκώνεται και απομακρύνεται με μία εφάπτομενική κίνηση η οποία είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει κάποια ρωγμή. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή τραυματισμού του αμφιβληστροειδούς και του μελαγχρόου επιθηλίου. Ο κίνδυνος ελαττώνεται όταν με ένα ήπιο άνοιγμα της λαβίδας μετά την αρχική εφαρμογή της δύναμης και εκ νέου σύλληψη της μεμβράνης απελευθερώνεται ο τυχόν εγκλωβισμένος αμφιβληστροειδής.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μεμβράνη μπορεί να έχει πολύ ισχυρή πρόσφυση στον υποκείμενο αμφιβληστροειδή και τα επίπεδα του υποκείμενου ιστού να είναι

δύσκολο να καθοριστούν. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα λωρίδες λευκωπού ιστού γλοίας, που προσφύονται στην αφαιρούμενη μεμβράνη να αφαιρούνται, αφήνοντας περιοχές υποκείμενου λευκάζωντος αμφιβληστροειδούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αφαίρεση της EM θα πρέπει να γίνεται ξεκινώντας από ένα εναλλακτικό σημείο με κατεύθυνση προς την περιοχή ισχυρής πρόσφυσης. Το βήμα αυτό επαναλαμβάνεται έως ότου παραμείνει μόνο η περιοχή της ισχυρής πρόσφυσης επιτρέποντας έτσι την αφαίρεση της χωρίς τη άσκηση έλξης στις παρακείμενες περιοχές του αμφιβληστροειδούς.

Αφαίρεση EAM-Πλεονεκτήματα

Παρόλο που τμήματα της EAM συχνά αφαιρούνται με τη EM (67) (Εικόνα 17) τα πιθανά οφέλη από την αφαίρεσή της στα χειρουργεία αφαίρεσης EM ερευνώνται. Κατά την αφαίρεση της EAM απομακρύνεται η βάση για τον πολλαπλασιασμό των μυοϊνοβλαστών και όποια υπολειπόμενα τμήματα EM, ελαττώνοντας έτσι τον κίνδυνο υποτροπής και βελτιώνοντας πιθανώς τα αποτελέσματα ως προς την οπτική οξύτητα (67-70). Αντιθέτως, η “απώλεια” αμφιβληστροειδικού ιστού και η καταστροφή των ποδοειδών εκβλαστήσεων των κυττάρων Müller (Εικόνα 20) είναι πιθανό να έχουν επίπτωση στην οπτική λειτουργία (71, 72). Οι περισσότερες μελέτες είναι αναδρομικές, με διαφορές ως προς τις χρωστικές που χρησιμοποιούνται καθώς και ως προς τις χειρουργικές τεχνικές. Στο ειδικό μέρος παρουσιάζεται μετα-ανάλυση για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης μεθόδου.



Εικόνα 20 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (α) Παρασκεύασμα από αφαίρεση ΕΜ πάνω στο οποίο φαίνεται (αστερίσκος) η αναδιπλωμένη ΕΑΜ και συνδεδεμένη με μία στιβάδα ινοκυτταρικής ανάπτυξης ιστού (βέλος) στην “υαλοειδική” επιφάνειά της. (β) Παρασκεύασμα ΕΑΜ (αστερίσκος) το οποίο φέρει κυτταρικά στοιχεία (βέλος) στην “αμφιβληστροειδική” πλευρά της ΕΑΜ. (73)

Συνδυασμένη επέμβαση υαλοειδεκτομής με φακοθρυψία

Με την πρόοδο των σύγχρονων χειρουργικών τεχνικών της φακοθρυψίας και της υαλοειδεκτομής, η συνδυασμένη επέμβαση έχει γίνει καθημερινή πρακτική. Πλέον όλο και περισσότεροι χειρουργοί προτιμούν την συνδυασμένη επέμβαση καταρράκτη με pars plana υαλοειδεκτομή για την αποφυγή ενός επακόλουθου χειρουργείου καταρράκτη.

Στους έμφακους ασθενείς, η εξέλιξη του καταρράκτη είναι μία κοινή μετεγχειρητική επιπλοκή μετά την υαλοειδεκτομή με υψηλή επίπτωση (79%-84%). Αυτοί οι ασθενείς θα χρειαστούν μία δεύτερη χειρουργική επέμβαση συνήθως εντός 2 ετών από την υαλοειδεκτομή. Επιπλέον, σε αρκετούς ασθενείς με επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη υπάρχει ήδη καταρράκτης σε εξέλιξη, καθώς πρόκειται για άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Πέραν των δυσκολιών και των κινδύνων επιπλοκής που ενέχει το χειρουργείο του καταρράκτη σε έναν οφθαλμό που έχει υποβληθεί σε υαλοειδεκτομή, με την αφαίρεση του φακού γίνεται πιο εύκολη η περιφερική υαλοειδεκτομή (απαραίτητη σε ορισμένες παθολογίες), χωρίς επικείμενο τραυματισμό του φακού. Επιπλέον προσφέρει καλύτερη ορατότητα στο χειρουργό, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις χειρουργικής της ωχράς.

Πέραν των πλεονεκτημάτων της συνδυασμένης επέμβασης υπάρχουν και ορισμένοι περιορισμοί όπως ο μεγαλύτερος χρόνος της επέμβασης, εντονότερη μετεγχειρητική φλεγμονή (ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς όπου υπάρχει διαταραχή των φραγμών) και οι τεχνικές ιδιαιτερότητες του χειρουργείου.

Για τους ανωτέρω λόγους και λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις παραμέτρους η διενέργεια συνδυασμένης επέμβασης αποφασίζεται κατά περίπτωση.

Επιπλοκές

Διεγχειρητικές επιπλοκές

Μικρές πετεχειώδεις αιμορραγίες από το ωχρικό τριχοειδικό δίκτυο αναφέρονται σε ποσοστό 19% των περιπτώσεων, χωρίς όμως να σχετίζονται με μειωμένη τελική οπτική οξύτητα (74). Οι προαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες είναι συνήθως αυτό-περιοριζόμενες και δεν απαιτούν κάποια θεραπεία.

Περιφερικές ρωγμές αμφιβληστροειδούς παρατηρούνται σπάνια πλέον με τα συστήματα μικρών τομών (23-25-27-gauge) της τάξεως του <1% (75, 76). Σε αυτήν την περίπτωση η αντιμετώπιση γίνεται με εφαρμογή laser με συνοδό έγχυση αερίου ή αέρα κατά περίπτωση.

Τραυματισμός του κρυσταλλοειδούς φακού (lens touch) μπορεί να προκύψει σε ποσοστό 0.9% των ασθενών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου (77). Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν επηρεάζεται η πορεία του χειρουργείου για την αφαίρεση της μεμβράνης. Ωστόσο, εάν αυτό επηρεάζει σημαντικά την ορατότητα μπορεί να απαιτείται αφαίρεση του φακού. Σε περιπτώσεις διεγχειρητικού τραυματισμού του φακού και δημιουργίας καταρράκτη η μετεγχειρητική εξέλιξη είναι ταχεία και αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής εμφάνισης φλεγμονής. Το χειρουργείο του καταρράκτη σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιο απαιτητικό τεχνικά και ενέχει αυξημένο κίνδυνο ρήξης του οπισθίου περιφακίου.

Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Καταρράκτης. Η πιο συχνή επιπλοκή που ακολουθεί το χειρουργείο για την αφαίρεση της EM είναι η δημιουργία ή η εξέλιξη του καταρράκτη. Αυτό ισχύει γενικά για τις υαλοειδεκτομές και αναφέρεται ότι έχει επίπτωση 6-100% αναλόγως με την υποκείμενη παθολογία, τη διάρκεια της παρακολούθησης και τη μέθοδο αξιολόγησης του βαθμού του καταρράκτη (48, 78). Η επίπτωση του καταρράκτη κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού έτους κυμαίνεται μεταξύ 30% με 65% και αυξάνεται ανάλογα με τη διάρκεια της παρακολούθησης (79).

Η εξέλιξη του καταρράκτη σε συνδυασμό με την καθυστερημένη αποκατάσταση της όρασης μετά την αφαίρεση της EM συχνά υποδεικνύει ότι η τελική οπτική οξύτητα στόχος δεν επιτυγχάνεται έως ότου αφαιρεθεί ο καταρράκτης. Αρκετοί χειρουργοί επιλέγουν τη διενέργεια αφαίρεσης του καταρράκτη ταυτόχρονα με την υαλοειδεκτομή για την αφαίρεση της μεμβράνης (συνδυασμένη επέμβαση) (77).

Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς. Η εμφάνιση αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς μετά την υαλοειδεκτομή για την αφαίρεση της μεμβράνης αναφέρεται σε ποσοστό 2-14% (48, 80). Η συνήθης αιτία είναι ρωγμές που μπορεί

να δημιουργηθούν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου στα σημεία εισόδου. Το ποσοστό αυτών των ρωγμών είναι μικρότερο με τη χρήση εργαλείων μέσω των ειδικών σωλήνων εργασίας “τροκαρ” (trocars). Για το λόγο αυτό είναι σημαντικός ο προσεκτικός έλεγχος της περιφέρειας με σκληρική πίεση στο πέρας του χειρουργείου.

Υποτροπή. Η υποτροπή της EM συμβαίνει σε ποσοστό χαμηλότερο του 20% των ασθενών και τείνουν να συμβαίνουν περίπου 20 μήνες μετεγχειρητικά (από 3 έως 96 μήνες) (69). Τα ποσοστά είναι υψηλότερα σε νεότερους ασθενείς (25%) (81) ενώ υπάρχει συσχέτιση με τη συναφαίρεση της EAM.

Σπάνιες επιπλοκές περιλαμβάνουν την ενδοφθαλμίτιδα, την τοξικότητα λόγω της χρήσης χρωστικών, την φωτοτοξικότητα, τα ελλείμματα των οπτικών πεδίων και την υπαμφιβληστροειδική νεοαγγείωση.

Σκοπός

Η παρούσα διατριβή αφορά στη μελέτη της αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων χειρουργικών τεχνικών στην αντιμετώπιση περιστατικών με επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Πραγματοποιήθηκε μία ολοκληρωμένη μελέτη, με χρήση εξοπλισμού τελευταίας τεχνολογίας, με σκοπό την εκτίμηση των δομικών και λειτουργικών αποτελεσμάτων άμεσα αλλά και σε βάθος χρόνου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Υλικά και μέθοδοι

Η επεξεργασία του θέματος άρχισε τον Ιανουάριο του 2014. Όλοι οι ασθενείς είχαν παραχωρήσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση (informed consent). Οι ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη εξετάστηκαν προεγχειρητικά σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Έγινε λεπτομερής καταγραφή του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του κάθε ασθενούς καθώς και της φαρμακευτικής αγωγή που λάμβανε. Η οφθαλμολογική εξέταση αρχικά περιελάμβανε προσδιορισμό της καλύτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας του ασθενούς (ΚΔΟΟ), σε οπτότυπα Snellen και μετατροπή της σε logMAR. Εξέταση των προσθίων μορίων του οφθαλμού στην σχισμοειδή λυχνία (βιομικροσκόπηση) και μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Επιπλέον έγινε λεπτομερής εξέταση του βυθού υπό μυδρίαση και λεπτομερής σχηματική και τοπογραφική καταγραφή των ευρημάτων. Στους ασθενείς με επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη έγινε αναλυτική αναφορά της κατάστασης του υαλοειδούς, της οπίσθιας υαλοειδικής μεμβράνης, της υαλοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας, της έσω αφοριστικής μεμβράνης, του ιδίως αμφιβληστροειδούς, του μελαγχρόου επιθήλιου και του χοριοειδούς. Σε όλους τους ασθενείς έγινε φωτογραφία βυθού, αυτοφθορισμός και οπτική τομογραφία συνοχής (OCT). Κατά περίπτωση πραγματοποιήθηκε οπτική τομογραφία συνοχής απεικόνισης αυξημένου βάθους (EDI) και φλουοροαγγειογραφία ή OCT αγγειογραφία. Λεπτομερής ήταν η καταγραφή του πρακτικού της χειρουργικής επέμβασης συμπεριλαμβανομένων των πρόσθετων ουσιών-χρωστικών που χρησιμοποιήθηκαν στην επέμβαση. Τα παρασκευάσματα των ιστών επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης και έσω αφοριστικής μεμβράνης εξετάστηκαν ιστολογικά στο παθολογοανατομικό τμήμα του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων.

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση περιελάμβανε εξέταση την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα, στον πρώτο, τρίτο, έκτο και δωδέκατο μήνα με πλήρη καταγραφή των ευρημάτων από την οφθαλμολογική εξέταση και μέτρηση της καλύτερα διορθούμενης οπτικής οξύτητας. Επιπλέον πραγματοποιήθηκε επανάληψη των παρακλινικών-απεικονιστικών εξετάσεων. Όλες οι πληροφορίες αποθηκεύτηκαν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων.

Πρώτη ενότητα-Ανατομική και λειτουργική αποκατάσταση

Στην πρώτη ενότητα της ανάλυσης των δεδομένων μελετήθηκαν 51 οφθαλμοί από 47 ασθενείς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Τριάντα μία γυναίκες και 16 άνδρες ηλικίας από 58 έως 80 ετών. Δεκαοκτώ οφθαλμοί υποβλήθηκαν σε υαλοειδεκτομή, 18 σε συνδυασμένη επέμβαση (φακοθρυψία και υαλοειδεκτομή) και 15 σε υαλοειδεκτομή που ακολουθήθηκε από φακοθρυψία σε δεύτερο χρόνο.

Έγινε αξιολόγηση της ανατομικής αποκατάστασης της ωχράς κηλίδας, μέτρηση του πάχους του κεντρικού βοθρίου, αλλά και της οπτικής οξύτητας μετά την χειρουργική επέμβαση. Ιδιαίτερη αναφορά έγινε στα περιστατικά που εμφάνισαν μετεγχειρητικό κυστεοειδές οίδημα ωχράς το οποίο δεν προϋπήρχε.

Δεύτερη ενότητα-Μελέτη έτερου οφθαλμού-Νέες Απεικονιστικές

μέθοδοι

Στην δεύτερη ενότητα έγινε αξιολόγηση της υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας του έτερου οφθαλμού ατόμων με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη καθώς και μελέτη ανατομικών χαρακτηριστικών με τη χρήση εξοπλισμού τελευταίας τεχνολογίας.

Μελετήθηκαν 67 ασθενείς, 44 γυναίκες και 23 άνδρες ηλικίας από 57 έως 80 ετών. Σαράντα από τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση υαλοειδεκτομής ή σε συνδυασμένη επέμβαση ενώ 27 παρέμειναν υπό παρακολούθηση. Η τεκμηρίωση της ανατομικής κατάστασης έγινε με φωτογραφία βυθού και οπτική τομογραφία συνοχής (SD-OCT), με σκοπό την αξιολόγηση της υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας του έτερου οφθαλμού αυτών των ατόμων και τον επιπολασμό παθολογικών ευρημάτων.

Έγινε αξιολόγηση του πάχους του χοριοειδούς με χρήση απεικόνισης αυξημένου βάθους (enhanced depth imaging-EDI), στους ασθενείς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη και συσχέτιση με τον έτερο οφθαλμό. Εξετάστηκαν 32 ασθενείς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη ηλικίας από 57 έως 85 ετών καθώς και 23 φυσιολογικοί οφθαλμοί ατόμων ηλικίας από 37 έως 80 ετών. Η μέτρηση του πάχους του χοριοειδούς έγινε στο κεντρικό βοθρίο με χρήση απεικόνισης αυξημένου βάθους. Αρχικά έγινε μία μέτρηση αναφοράς και στη συνέχεια μετά από την υαλοειδεκτομή για την αφαίρεση της μεμβράνης αλλά και στους 3 και 6 μήνες από το χειρουργείο.

Πραγματοποιήθηκε OCT-αγγειογραφία σε 22 οφθαλμούς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Η μέση ηλικία ήταν 70.6 ± 1.6 και η ΚΔΟΟ

(logMAR) 0.55 ± 0.30 . Έγινε ανάλυση 3x3 και 6x6 του επιφανειακού τριχοειδικού δικτύου και του εν τω βάθει δικτύου.

Τρίτη ενότητα-Ιστολογική μελέτη

Στην τρίτη ενότητα έγινε ιστολογική επιβεβαίωση των δειγμάτων επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης και της έσω αφοριστικής μεμβράνης που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια των χειρουργείων. Επιπλέον έγινε σύγκριση με υλικό δευτεροπαθών μεμβρανών και έσω αφοριστικών μεμβρανών από περιστατικά με ελκτική αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (4 περιστατικά), διαβητικό οίδημα ωχράς (2 περιστατικά), παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια με αιμορραγία υαλοειδούς (2 περιστατικά), απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς (1 περιστατικό) και ρηγματογενή αποκόλληση αμφιβληστροειδούς (2 περιστατικά). Τα δείγματα εξετάστηκαν σε οπτικό μικροσκόπιο και με ανοσοϊστοχημεία για τους δείκτες GFAP (glial fibrillary acidic protein) για την ταυτοποίηση των κυττάρων γλοίας, CLA (cutaneous lymphocyte antigen) για την ταυτοποίηση λεμφοκυττάρων και , CD 68 (cluster of differentiation 68) για την ταυτοποίηση μακροφάγων.

Τέταρτη ενότητα-Μετα-ανάλυση

Στην τέταρτη ενότητα πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των ανατομικών και λειτουργικών αποτελεσμάτων μετά από υαλοειδεκτομή για ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη με ή χωρίς αφαίρεση της έσω αφοριστικής μεμβράνης (EAM). Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 16 δημοσιευμένες μελέτες καθώς και δική μας σειρά περιστατικών. Συνολικά μελετήθηκαν 794 οφθαλμοί με ιδιοπαθή EM. Οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις περιελάμβαναν μελέτες οι οποίες είχαν χρησιμοποιήσει το πράσινο της ινδοκυανίνης (ΠΙ) για τη χρώση της EAM. Λόγω της γνωστής τοξικότητας που έχει η ινδοκυανίνη στον αμφιβληστροειδή παλαιότερες μελέτες (ή υπο-ομάδες μελετών) στις οποίες είχε χρησιμοποιηθεί ΠΙ αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση του κινδύνου σφάλματος σύμφωνα με το Cochraine risk of bias tool, ως προς τη διαδικασία τυχαιοποίησης, την τυφλοποίηση, την έλλειψη δεδομένων και την επιλεκτική αναφορά αποτελεσμάτων. Οι περισσότερες μελέτες είχαν χαμηλό κίνδυνο σφάλματος σε όλες τις κατηγορίες. Η κατηγορία στην οποία αρκετές μελέτες είχαν ασαφή κίνδυνο σφάλματος ήταν η τυφλοποίηση.

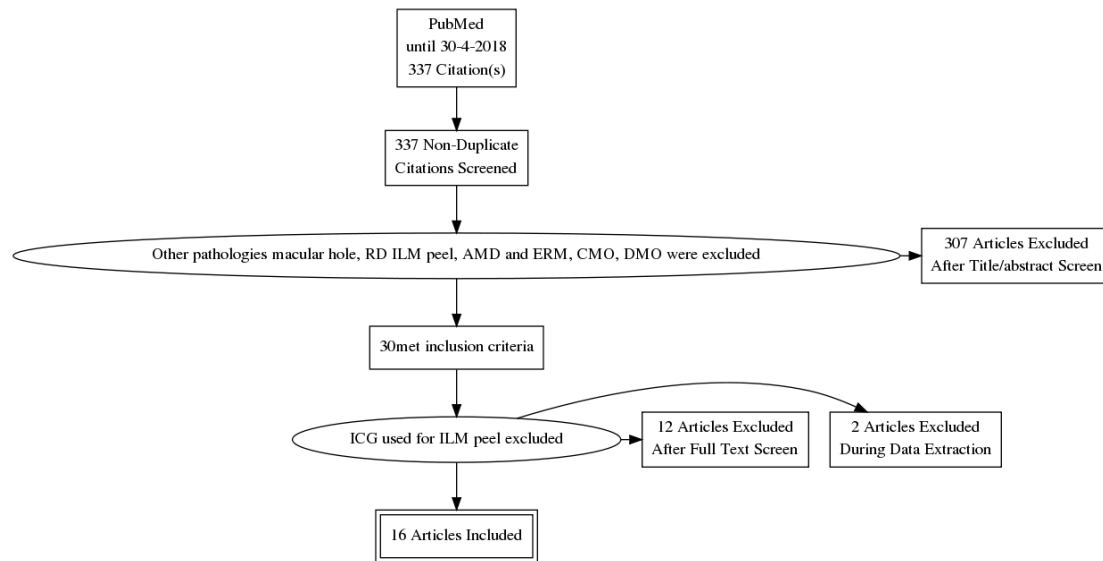
Η σειρά περιστατικών του τμήματός μας περιελάμβανε 50 οφθαλμούς από 47 ασθενείς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Όλοι οι ασθενείς είχαν

παραχωρήσει συγκατάθεση μετά από ενημέρωση (informed consent). Τριάντα μία γυναίκες και 16 άνδρες ηλικίας από 58 έως 80 ετών με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη αντιμετωπίστηκαν από τον Ιανουάριο του 2014 έως τον Ιανουάριο του 2017. Όλοι οι ασθενείς εξετάστηκαν και χειρουργήθηκαν στην Οφθαλμολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Περιπτώσεις δευτεροπαθών μεμβρανών ή με συνυπάρχουσα παθολογία του αμφιβληστροειδούς αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ο προεγχειρητικός έλεγχος περιελάμβανε λεπτομερή εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία, μέτρηση της οπτικής οξύτητας, φωτογραφία βυθού, αυτοφθορισμός βυθού και οπτική τομογραφία συνοχής. Όλες οι επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν από την ίδια χειρουργό. Όσον αφορά τη χειρουργική μέθοδο, μετά από την αφαίρεση του κεντρικού υαλοειδούς, έγινε έγχυση τριαμισιολόνης για την αναγνώριση και αφαίρεση της οπίσθιας υαλοειδικής μεμβράνης. Στη συνέχεια έγινε έγχυση μπλε του τρυπανίου και Brilliant Blue (ή Dual blue) για την αφαίρεση της EM και την EAM. Τα ιστολογικά δείγματα από τις EM και τις EAM εξετάστηκαν στο τμήμα Παθολογοανατομίας της ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών ήταν από 6 έως 24 μήνες και περιελάμβανε επανάληψη της κλινικής εξέτασης με μέτρηση της ΚΔΟΟ και των παρακλινικών εξετάσεων.

Στρατηγική αναζήτησης και κριτήρια επιλογής

Λήφθηκαν υπόψιν όλες οι μελέτες σχετικά με τη χειρουργική αντιμετώπιση ασθενών με EM οι οποίες συνέκριναν την αφαίρεση με ή χωρίς συναφαίρεση της EAM καθώς και μελέτες που αφορούσαν μόνο την αφαίρεση της EM με συναφαίρεση της EAM. Έγινε αναζήτηση στη μηχανή αναζήτησης Pub Med με τις λέξεις κλειδιά: (epiretinal membrane OR macular pucker) AND (ILM) AND (peel or peeling). Συμπεριλήφθηκαν μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα και η τελευταία αναζήτηση έγινε στις 30/04/2018. Η πρώτη αναζήτηση αναγνώρισε 337 μελέτες. Απορρίφθηκαν 307 μελέτες μετά από έλεγχο του τίτλου ή της περίληψης. Το πλήρες κείμενο αναγνώστηκε σε τριάντα μελέτες, 12 από αυτές απορρίφθηκαν λόγω της χρήσης ινδοκυανίνης και 2 κατά τη διάρκεια εξαγωγής των δεδομένων. Τελικά 16 από αυτές συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση.

Τα κριτήρια επιλογής αφορούσαν περιπτώσεις ιδιοπαθούς επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης που αντιμετωπίστηκαν με υαλοειδεκτομή με ή χωρίς αφαίρεση της EAM και στις οποίες έγινε μέτρηση της οπτικής οξύτητας (logMAR) και του πάχους του κεντρικού βοθρίου. Κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν συνυπάρχουσες παθήσεις και τη χρήση ινδοκυανίνης.



Σχήμα 2 Διάγραμμα ροής PRISMA

Συλλογή δεδομένων

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν και αποτυπώθηκαν ανεξάρτητα από δύο ερευνητές και ελέγχθηκαν εκ νέου μετά την συλλογή τους. Για το σύνολο των 16 μελετών καταγράφηκαν πληροφορίες για τα χαρακτηριστικά των μελετών και δημογραφικά στοιχεία όπως το όνομα του συγγραφέα, το έτος της δημοσίευσης και το περιοδικό, το μέγεθος του δείγματος, η θεραπευτική παρέμβαση (με ή χωρίς αφαίρεση της EAM), η προεγχειρητική και η μετεγχειρητική οπτική οξύτητα, το προεγχειρητικό και το μετεγχειρητικό πάχος του κεντρικού βοθρίου.

Στατιστική ανάλυση και μετα-ανάλυση

Για τη μετα-ανάλυση χρησιμοποιήσαμε: τη μέση καλύτερα διορθούμενη οπτική οξύτητα και το πάχος του κεντρικού βοθρίου, τις σταθερές αποκλίσεις των δύο μεταβλητών και το μέγεθος του δείγματος της κάθε μελέτης για τον υπολογισμό το μέγεθος της επίδρασης ως προς τη μέση τιμή της διαφοράς. Υπολογίστηκε η μέση διαφορά (mean difference) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval- CI) της ΚΔΟΟ και του πάχους ΚΒ. Χρησιμοποιήσαμε υπόδειγμα τυχαίων επιδράσεων (DerSimonian Laird method) και μία γενική μέθοδο αντίστροφης διακύμανσης, καθώς η ετερογένεια ήταν μέτρια έως υψηλή. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών μετρήσεων ορίστηκε στο 0,05. Μετρήσαμε την ετερογένεια με τη χρήση του Cochran's Q-test, όπου $p < 0,10$ υποδηλώνει στατιστικά σημαντική ετερογένεια και ποσοτικοποιήσαμε το βαθμό της ετερογένειας με τον δείκτη I^2 . (82). Ο υψηλός δείκτης I^2 αντιστοιχεί σε

υψηλή ετερογένεια και οι τιμές 25%, 50% και 75% θεωρούνται ως χαμηλή, μέτρια και υψηλή ετερογένεια αντίστοιχα. (83). Οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του λογισμικού Stata.

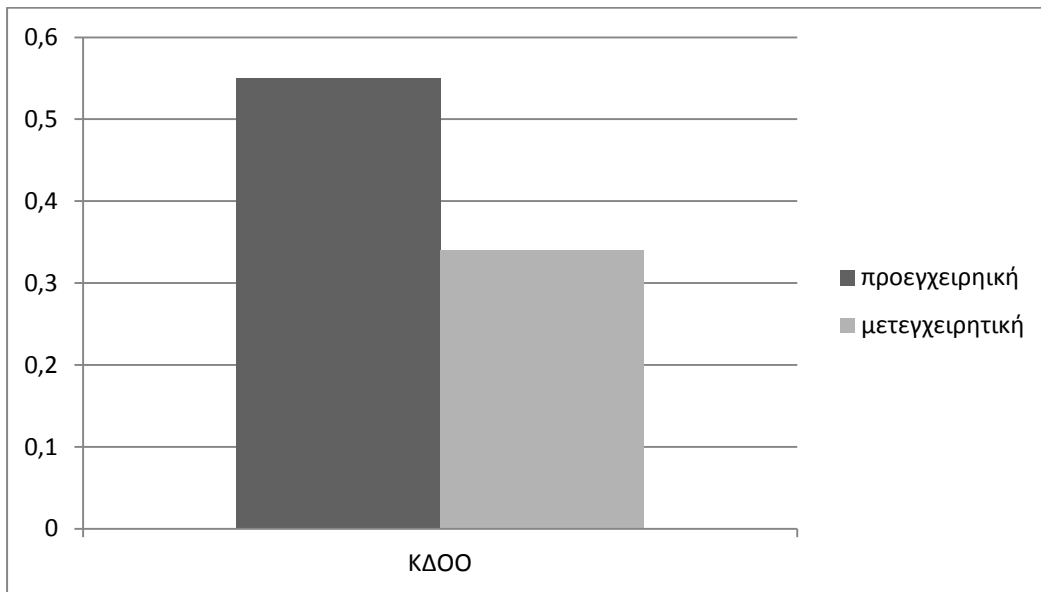
Αποτελέσματα

Πρώτη ενότητα-Ανατομική και λειτουργική αποκατάσταση

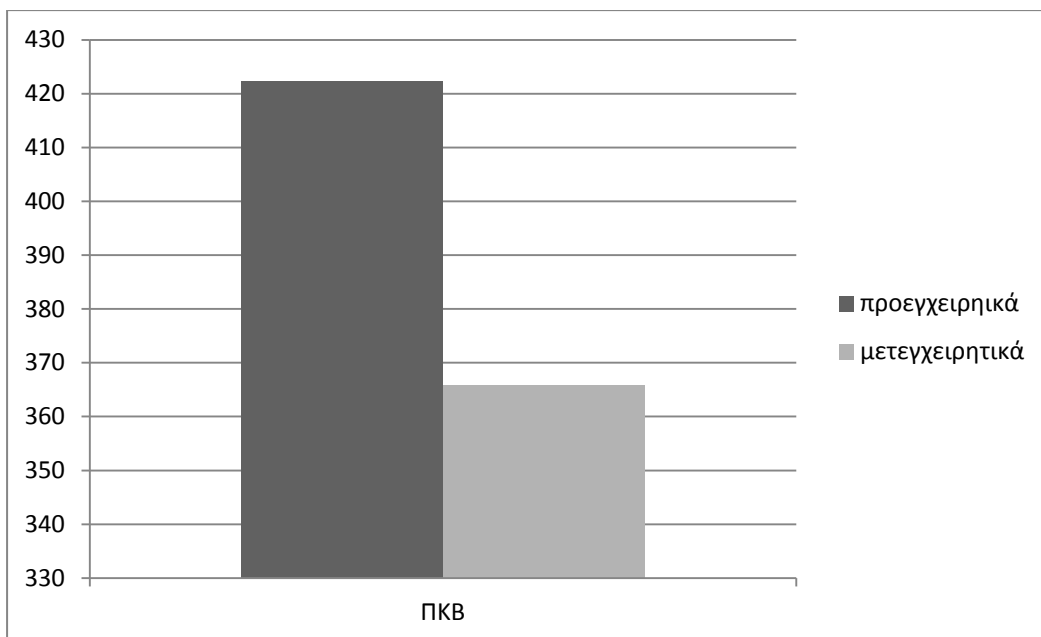
N	Προεγχειρητική ΚΔΟΟ	Τελική μετεγχειρητική ΚΔΟΟ	Προεγχειρητικό πάχος ΚΒ	Τελικό μετεγχειρητικό πάχος ΚΒ
1	1,00	0,52	744	475
2	1,00	0,52	485	371
3	0,40	0,15	366	390
4	0,70	0,15	417	372
5	0,40	0,10	404	321
6	0,22	0,70	305	318
7	1,00	0,22	423	216
8	0,70	0,40	483	450
9	0,52	0,22	296	279
10	0,70	0,22	369	224
11	0,70	0,22	553	500
12	0,52	0,15	459	366
13	0,40	0,15	400	352
14	0,52	0,40	589	456
15	0,52	0,22	553	421
16	0,70	0,40	495	380
17	0,15	0,15	417	396
18	0,52	1,00	331	295
19	0,30	0,05	266	322
20	0,52	0,22	330	295
21	0,40	0,22	428	364
22	0,30	0,30	538	407
23	0,52	0,00	195	208
24	0,52	0,70	454	405
25	1,30	0,40	316	300
26	0,30	0,30	487	420
27	0,70	0,70	349	330
28	0,10	0,22	318	299
29	0,30	1,30	230	225
30	0,52	0,15	397	360
31	1,00	0,05	578	410
32	0,15	0,05	450	380
33	0,15	0,30	365	360
34	1,00	0,30	573	411
35	1,00	0,52	553	480
36	0,70	0,40	369	349
37	0,70	0,40	571	498
38	0,22	0,22	440	421
39	0,52	0,52	381	322
40	0,22	0,05	381	415
41	0,52	0,30	341	325
42	0,70	0,40	415	401
43	1,00	0,52	358	329
44	0,40	0,30	422	419
45	0,30	0,15	373	357
46	0,30	0,15	295	340
47	1,30	1,30	653	415
48	0,52	0,22	358	320
49	0,30	0,15	308	300
50	0,22	0,22	528	520
51	0,52	0,22	428	364
MEAN	0,55	0,34	422,29	365,75
SD	0,30	0,28	109,62	72,16

Πίνακας 1 Οπτική οξύτητα σε LogMAR και πάχος κεντρικού βοθρίου σε μm προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά

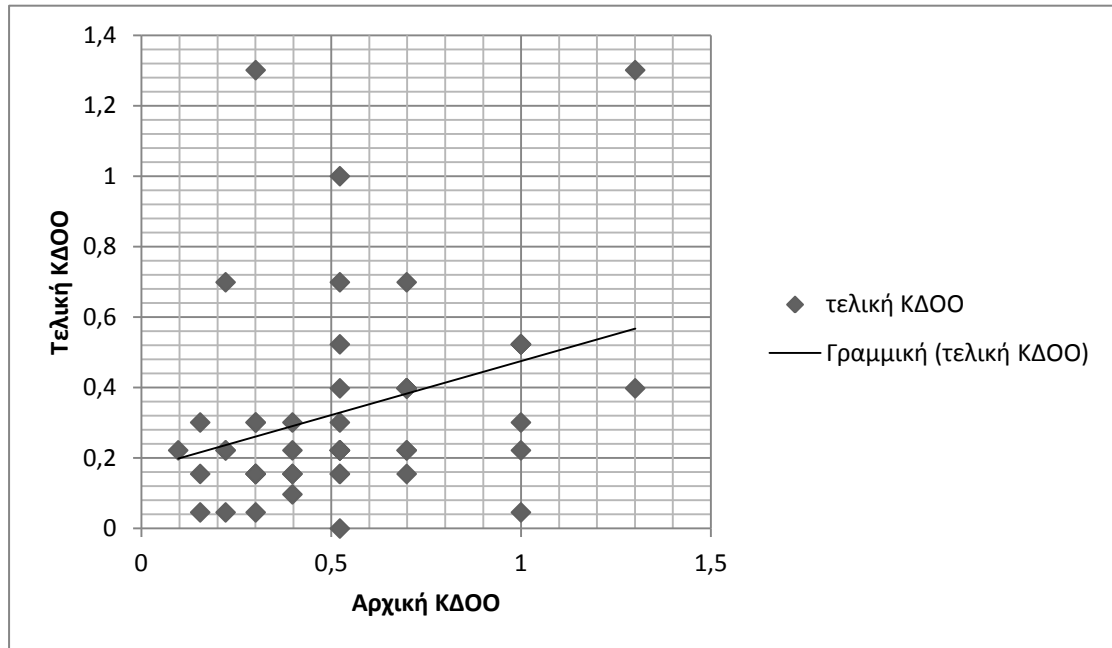
Η μέση προεγχειρητική ΚΔΟΟ ήταν 0.55 ± 0.30 και το μέσο προεγχειρητικό πάχος ΚΒ ήταν $422.29 \mu\text{m} \pm 109.62$. Τα τελικά μετεγχειρητικά αποτελέσματα ήταν 0.34 ± 0.28 για την οπτική οξύτητα και $365.75 \pm 72.16 \mu\text{m}$ για το πάχος του ΚΒ (Πίνακας 1)



Σχήμα 3 μέση προεγχειρητική ΚΔΟΟ ήταν 0.55 ± 0.30 και η μέση μετεγχειρητική ΚΔΟΟ 0.34 ± 0.28



Σχήμα 4 Το μέσο προεγχειρητικό πάχος ΚΒ ήταν $422.29 \mu\text{m} \pm 109.62$ και το μέσο μετεγχειρητικό $365.75 \pm 72.16 \mu\text{m}$

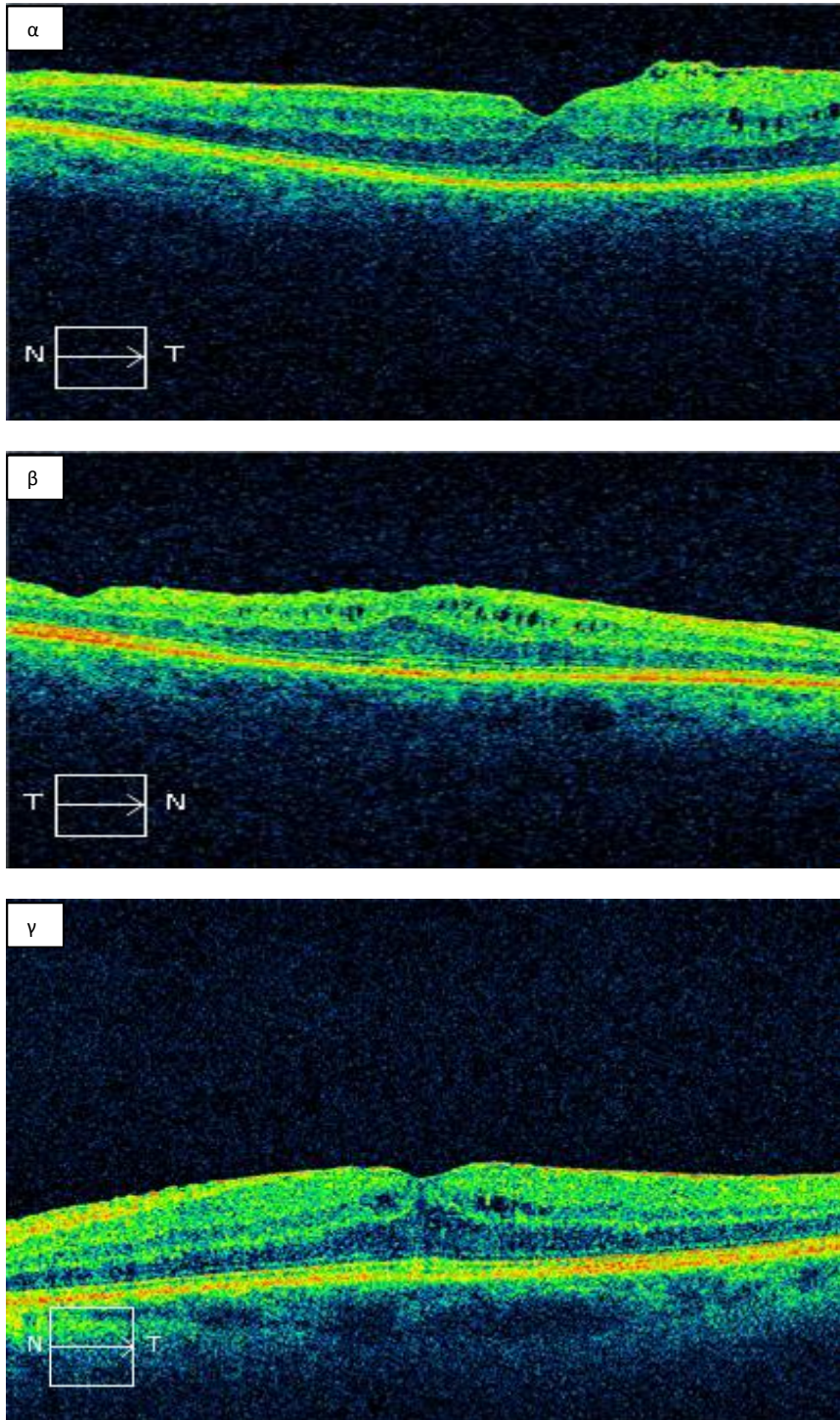


Σχήμα 5 Συσχέτιση μεταξύ προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής οπτικής οξύτητας. Στο γράφημα φαίνεται η θετική συσχέτιση της αρχικής με τη μετεγχειρητική ΚΔΟΟ και η σημασία της οπτικής οξύτητας ως προγνωστικός δείκτης.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η ανατομία της ωχράς αποκαταστάθηκε. Η βελτίωση της ΚΔΟΟ και η μείωση του πάχους του κεντρικού βοθρίου ήταν στατιστικά σημαντική με επίπεδο σημαντικότητας 0,05 (Σχήματα 3 και 4). Η τελική οπτική οξύτητα ήταν ανάλογη της αρχικής (Σχήμα 5). Η τελική οπτική οξύτητα δεν διέφερε ανάμεσα στα περιστατικά τα οποία υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη επέμβαση και σε εκείνα που υποβλήθηκαν σε υαλοειδεκτομή και επέμβαση καταρράκτη σε δεύτερο χρόνο.

Μετεγχειρητικό κυστεοειδές οίδημα ωχράς.

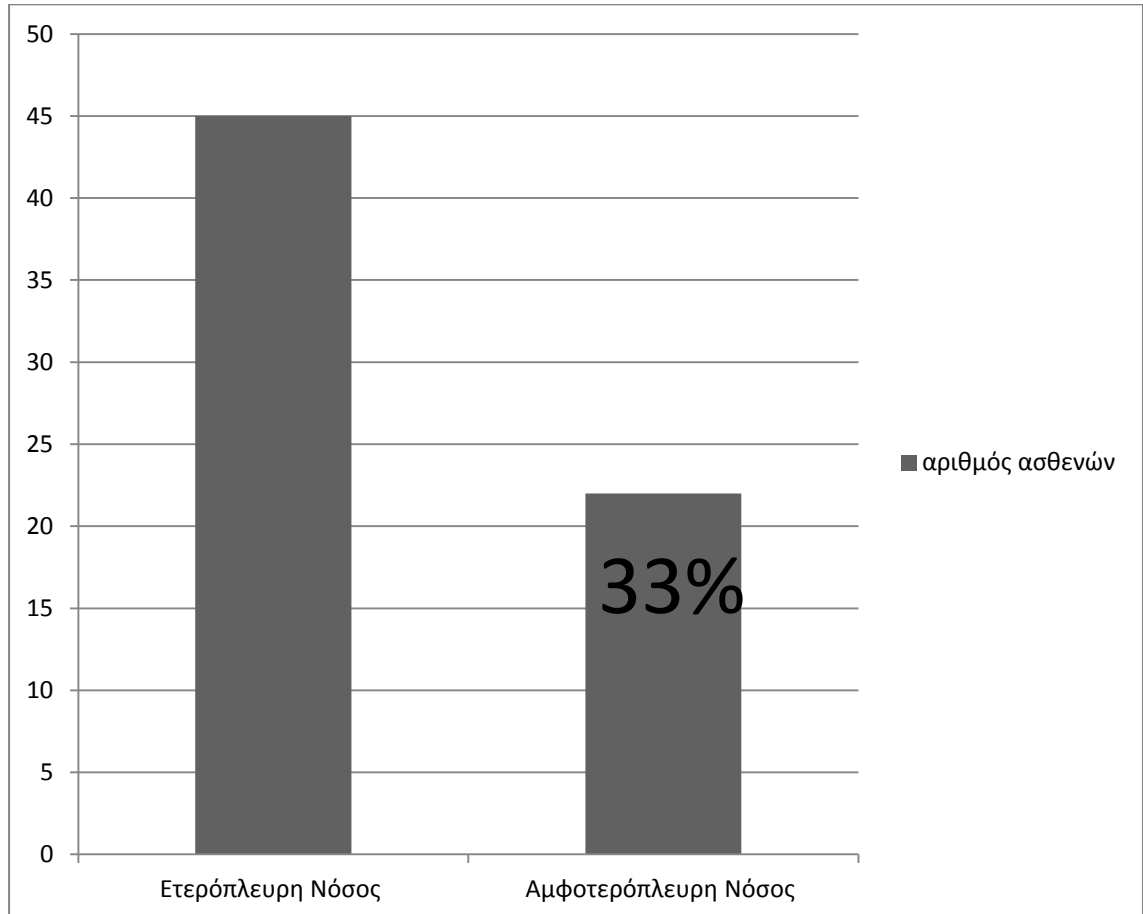
Μετεγχειρητικό οίδημα ωχράς το οποίο δεν προϋπήρχε εμφανίστηκε σε 3 περιστατικά (Εικόνα 21). Πρόκειται για 1 περίπτωση που υπεβλήθει σε συνδυασμένη επέμβαση και 2 περιπτώσεις οι οποίες υποβλήθηκαν σε φακοθρυψία σε δεύτερο χρόνο, μετά την υαλοειδεκτομή για την αφαίρεση της μεμβράνης.



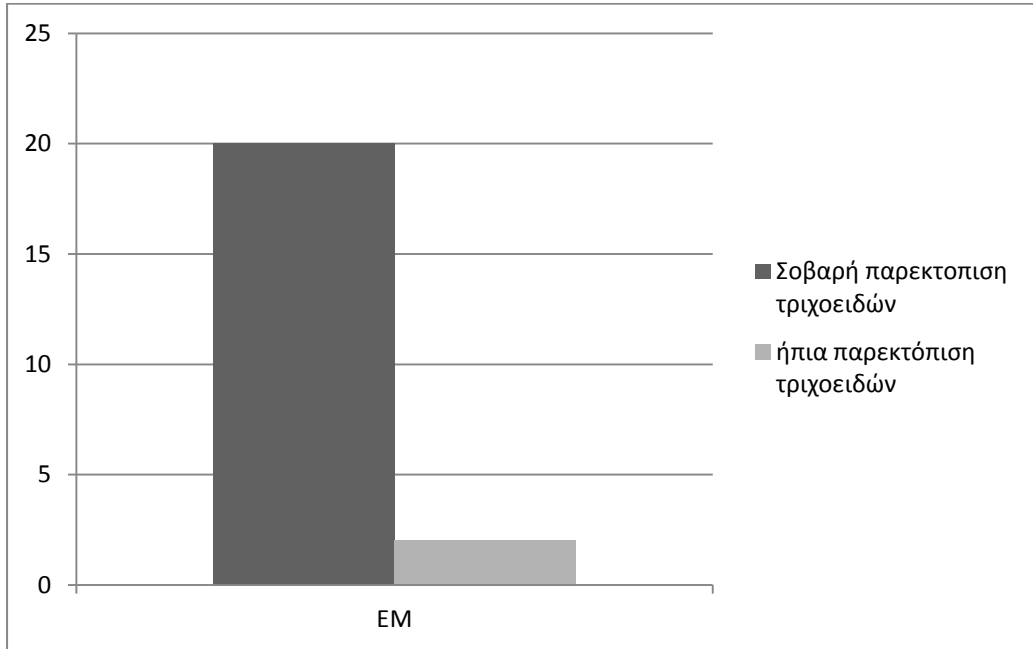
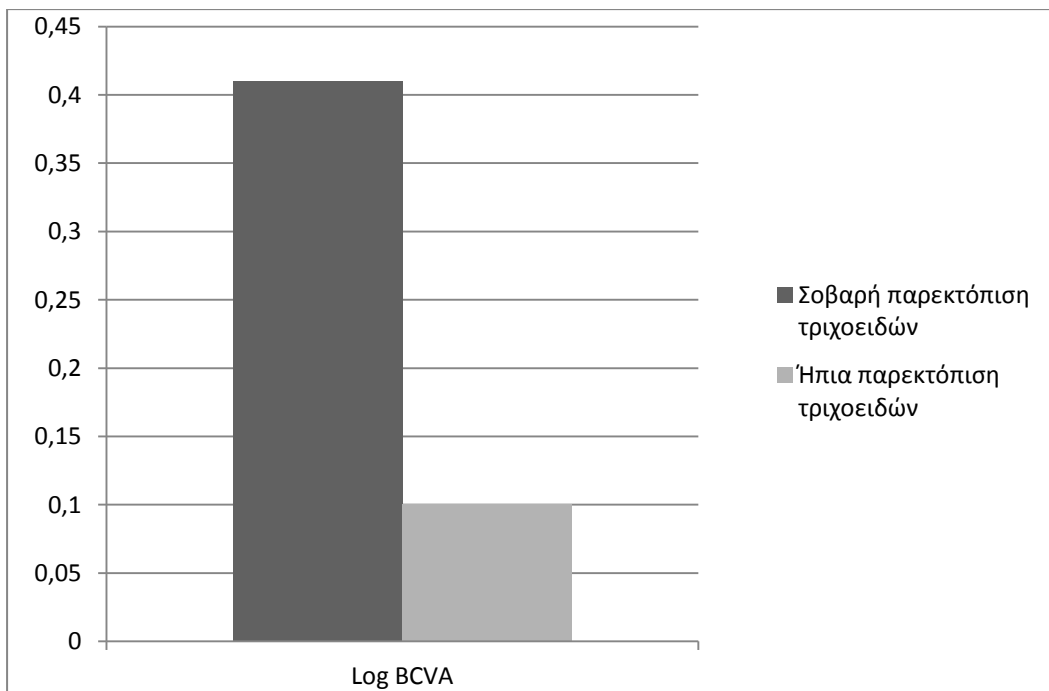
Εικόνα 21 μετεγχειρητικό κυστεοειδές οίδημα ωχράς (α) (β) (γ)

**Δεύτερη ενότητα-Ανατομική κατάσταση
υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας έτερου οφθαλμού**

Σε 45 από τους ασθενείς που μελετήθηκαν η παθολογία της υαλοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας αφορούσε μόνο τον ένα οφθαλμό ενώ στους 22 βρέθηκαν αλλοιώσεις και στον έτερο οφθαλμό (Σχήμα 6).



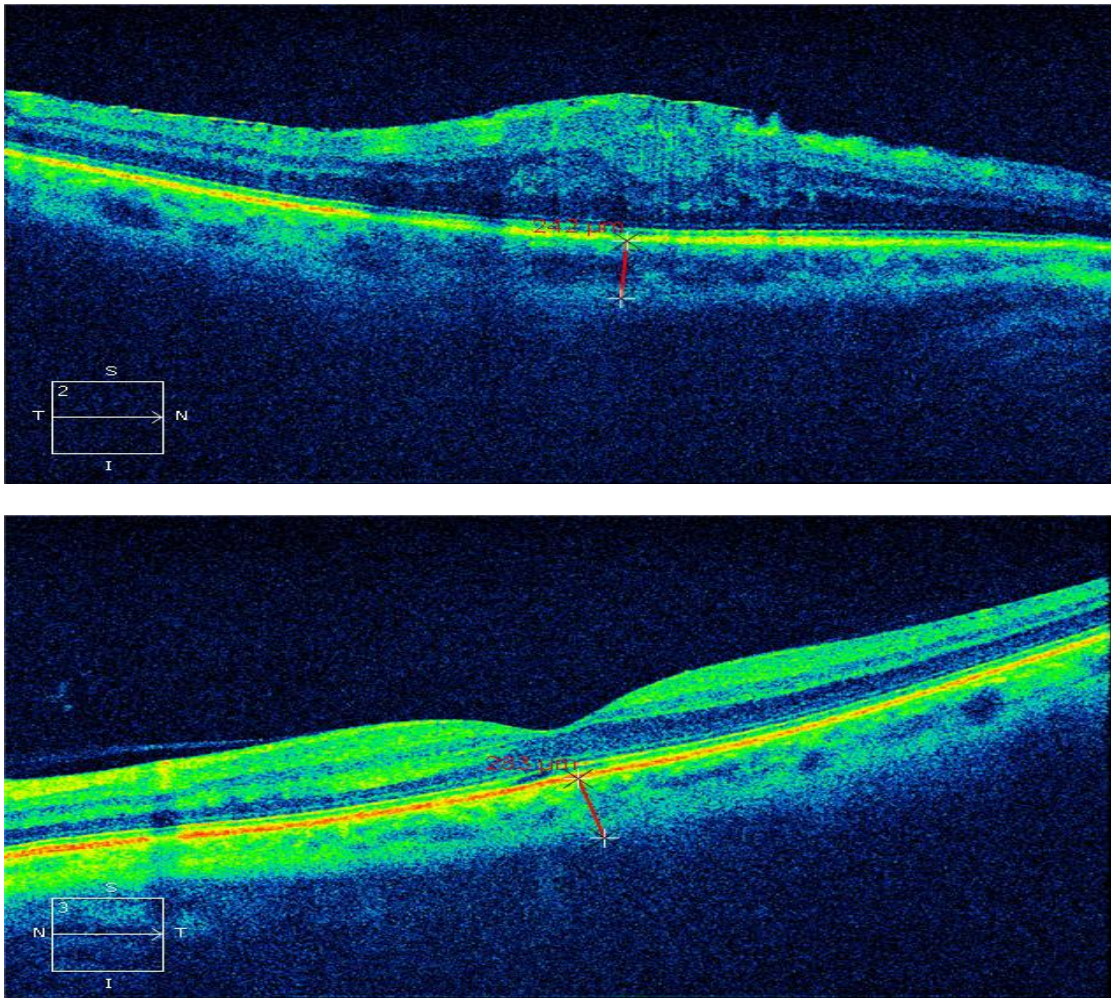
Σχήμα 6 Αμφοτεροπλευρη νόσος σε 22 από τους 67 ασθενείς. Ποσοστό 33%.

OCT-αγγειογραφία**Σχήμα 7** Σοβαρή παρεκτόπιση τριχοειδών σε 20 από τους 22 οφθαλμούς**Σχήμα 8** LogMAR BCVA σε σοβαρή και ήπια παρεκτόπιση τριχοειδών

Σοβαρή παρεκτόπιση τριχοειδών διαπιστώθηκε σε 20 από τους 22 οφθαλμούς (Σχήμα 7) ενώ η ΚΔΟΟ ήταν μικρότερη για τους οφθαλμούς με σοβαρή παρεκτόπιση των τριχοειδών (Σχήμα 8).

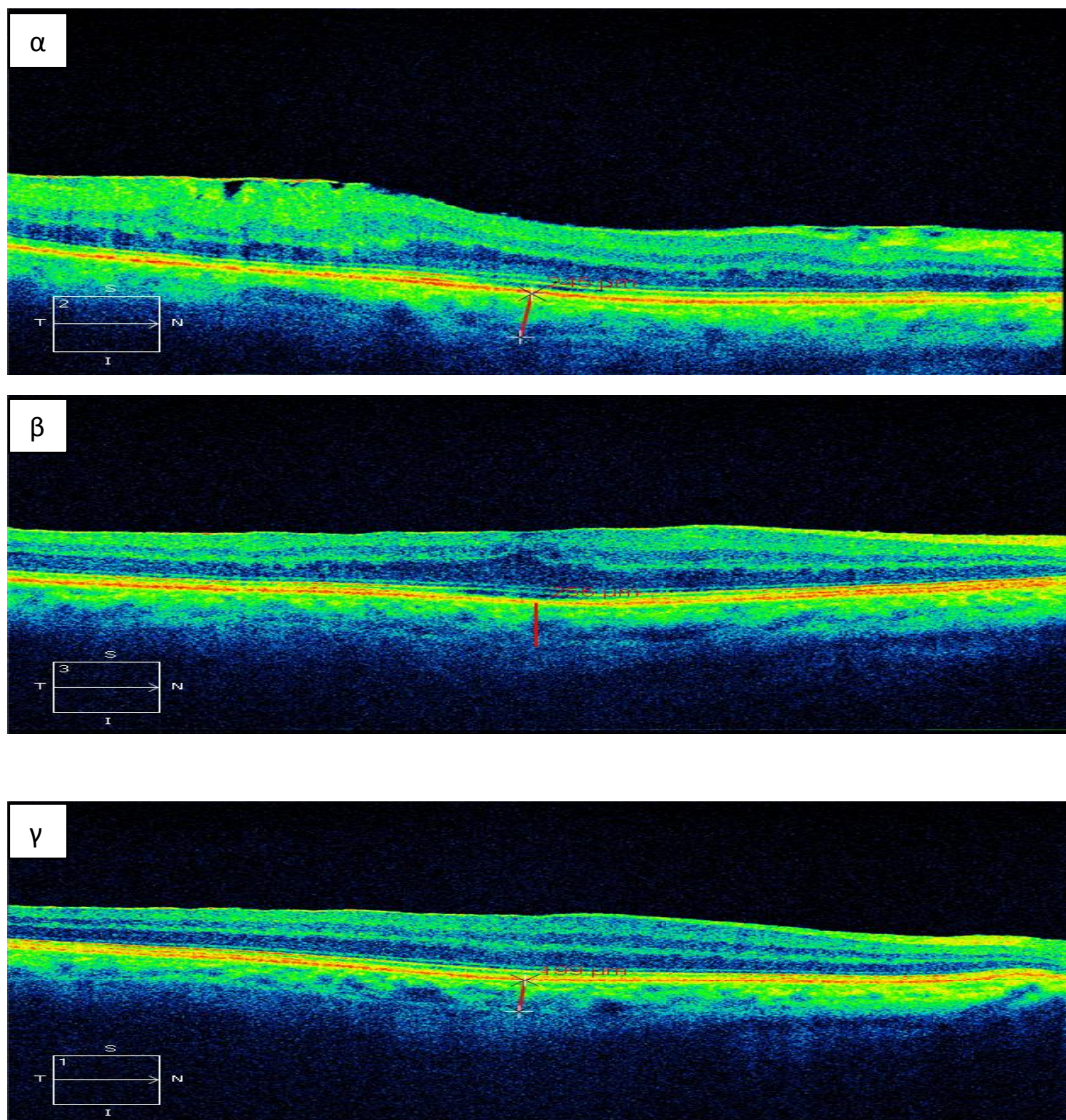
Απεικόνιση αυξημένου βάθους πεδίου-Πάχος χοριοειδούς

Το υποβοθρικό πάχος του χοριοειδούς στους οφθαλμούς με ιδιοπαθή μεμβράνη ήταν $266 \pm 33 \mu\text{m}$, στους φυσιολογικούς έτερους οφθαλμούς 300 ± 29 και στους φυσιολογικούς οφθαλμούς της ομάδας ελέγχου $302 \pm 40 \mu\text{m}$ (Εικόνα 22).



Εικόνα 22 Πάχος χοριοειδούς σε οφθαλμό με EM και στον φυσιολογικό οφθαλμό του ίδιου ασθενούς.

Μετά το χειρουργείο παρατηρήθηκε αύξηση του πάχους του χοριοειδούς παροδικά και επαναφορά στο αρχικό μετά από έξι μήνες (Εικόνα 23).



Εικόνα 23 Μεταβολή του πάχους του χοριοειδούς σε οφθαλμό με EM μετεγχειρητικά. (α) Πρίν το χειρουργείο. (β) Άμεσα μετεγχειρητικά. (γ) Μετά από 6 μήνες.

Τρίτη ενότητα-Ιστολογική μελέτη

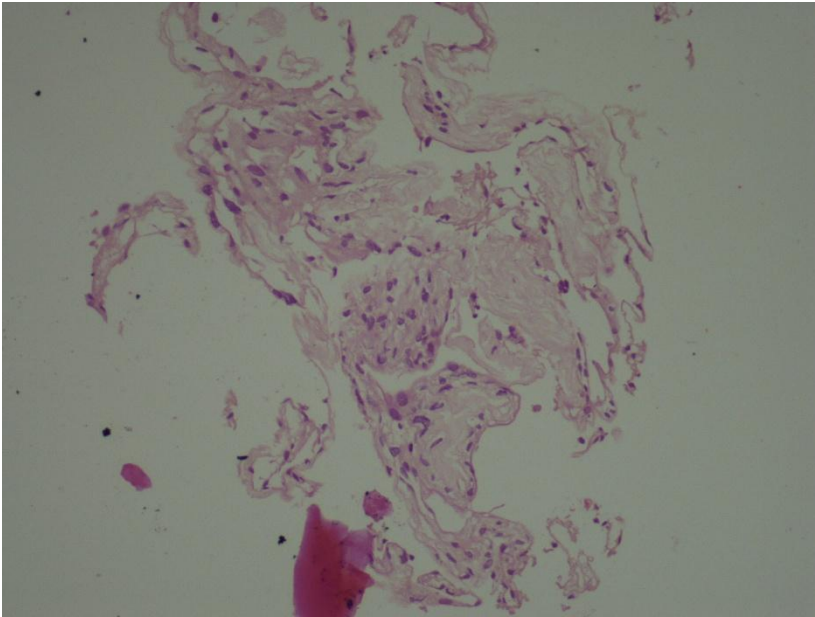
Οι επιαμφιβληστροειδικές μεμβράνες αναγνωρίζονται στο οπτικό μικροσκόπιο σαν απλές κυτταρικές μεμβράνες (Εικόνες 24 και 25). Στις περιπτώσεις παραγωγικής νόσου παρατηρούνται διακριτά αγγειακά στοιχεία και πολυάριθμα κυτταρικά στοιχεία. Η έσω αφοριστική μεμβράνη καθεαυτή είναι ακυτταρική (Εικόνες 26 και 27) αλλά ανάλογα με τη συνυπάρχουσα παθολογία μπορεί φέρει διαφορετικά κυτταρικά στοιχεία ή φλεγμονώδεις παράγοντες στην “υαλοειδική” της επιφάνεια.

Οι ιδιοπαθείς μεμβράνες μπορεί να είναι αρκετά κυτταροβριθείς ή με λίγα κύτταρα. Οι πτυχώσεις που δημιουργούνται στον αμφιβληστροειδή έχουν μία ακτινωτή κατανομή με κέντρο το κεντρικό βοθρίο. Στο ιστολογικό παρασκεύασμα η ινοκυτταρική μεμβράνη δημιουργεί ρυτίδωση στη υποκείμενη ΕΑΜ.

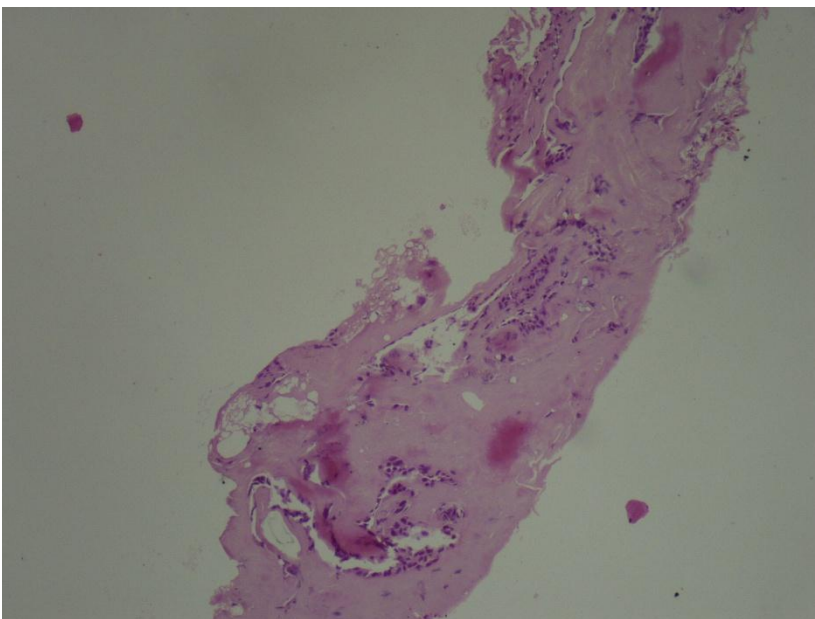
Στην έσω αφοριστική μεμβράνη μπορεί να παρατηρηθούν διακοπές στη συνέχεια της μέσω των οποίων τα κύτταρα γλοίας εκτείνονται προς την επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί πολλαπλασιασμός των κυττάρων γλοίας. Η μεμβράνη μπορεί να ασκεί διαφόρου βαθμού σύσπαση στις υποκείμενες στιβάδες.

Οι δευτεροπαθείς μεμβράνες είναι πιο σύνθετες (Εικόνες 28,29 και 30). Συνήθως υπάρχει συμμετοχή φλεγμονώδους διαδικασίας (Εικόνα 31). Οι μεμβράνες αυτές περιέχουν νεοσχηματισμένες ίνες κολλαγόνου και ινοκύτταρα και ινώδη αστροκύτταρα τα οποία κατανέμονται σε πολλαπλές στιβάδες στην έσω “υαλοειδική” επιφάνεια της έσω αφοριστικής μεμβράνης. Τα κύτταρα αυτά εμφανίζουν πολικότητα και βρίσκονται πάνω σε βασική μεμβράνη. Περιέχουν πολλά κυτταρικά στοιχεία. Επιπλέον εμφανίζουν πολυάριθμα αγγειακά στοιχεία.

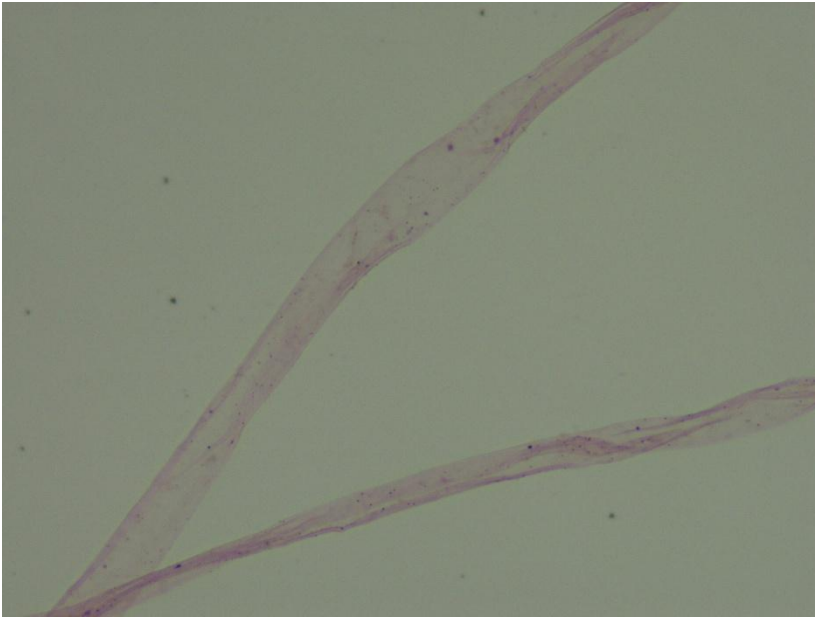
Οι μεμβράνες που δημιουργούνται στην υπερπλαστική υαλοαμφιβληστροειδοπάθεια περιέχουν κύτταρα από το ΜΕ. Τα κύτταρα βρίσκονται σε μία στιβάδα. Συνήθως παρατηρείται καλά ανεπτυγμένη βασική μεμβράνη η οποία μπορεί να σχηματίζει αναδιπλώσεις πάνω στον αμφιβληστροειδή. Στις κορυφές των κυττάρων υπάρχουν μικροπροσεκβολές και μικροϊνίδια μεγέθους της τάξης των 4-5 nm. Ενδοκυτταρικά μπορεί να παρατηρούνται κενοτόπια λιπιδίων.



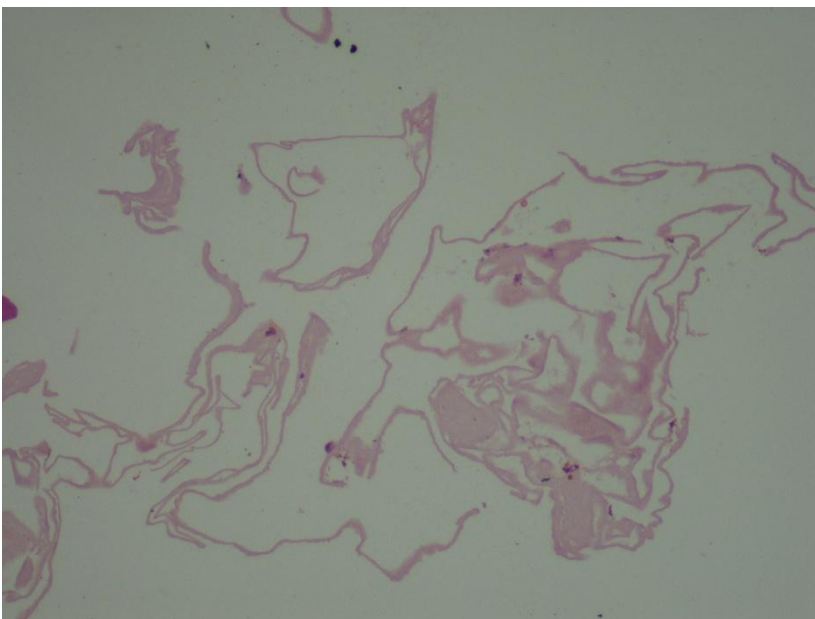
Εικόνα 24 Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x200. Επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Παρατηρείται παρουσία ινοβλαστών καθώς και λίγα αγγεία.



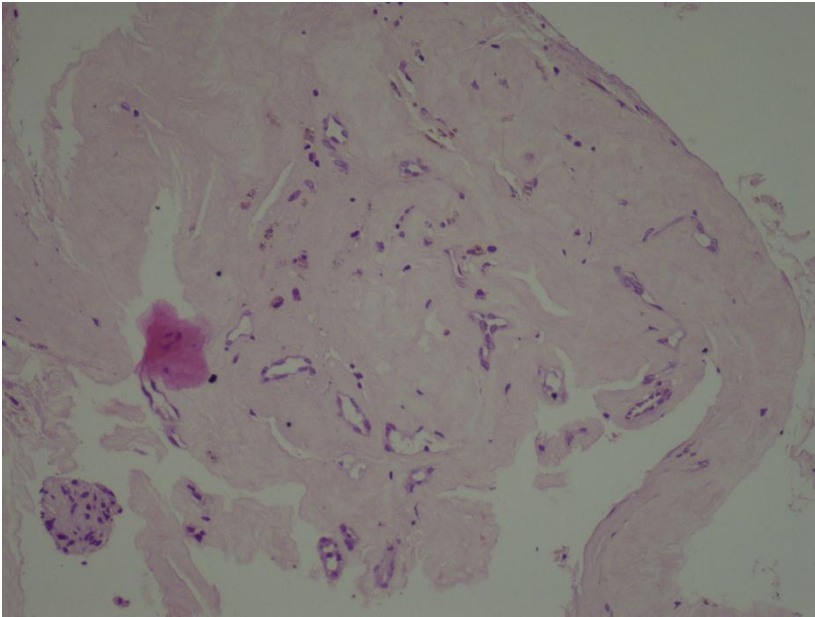
Εικόνα 25 Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x100. Επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Πρόκειται για ινοαγγεϊκό ιστό.



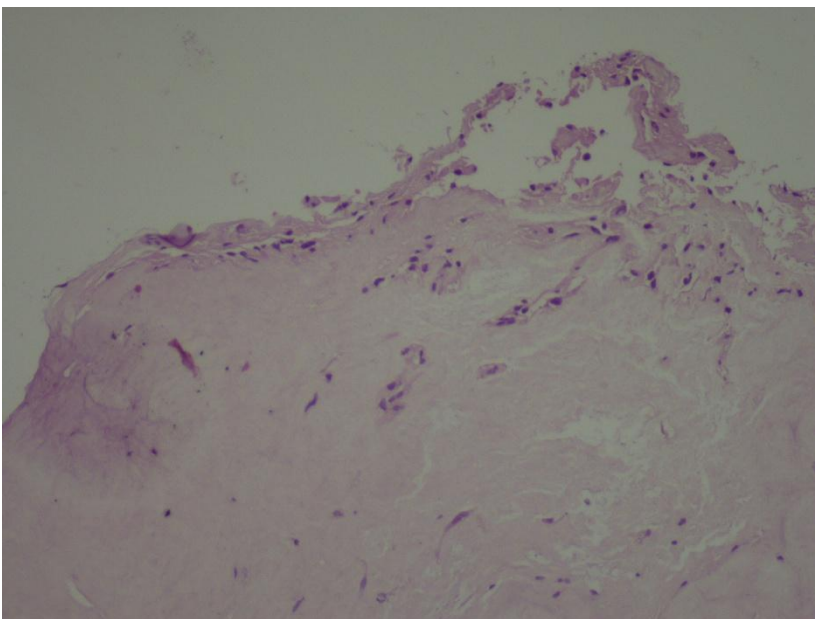
Εικόνα 26 Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x400. Έσω αφοριστική μεμβράνη από ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Ακυτταρικό ηωσινόφιλο υλικό.



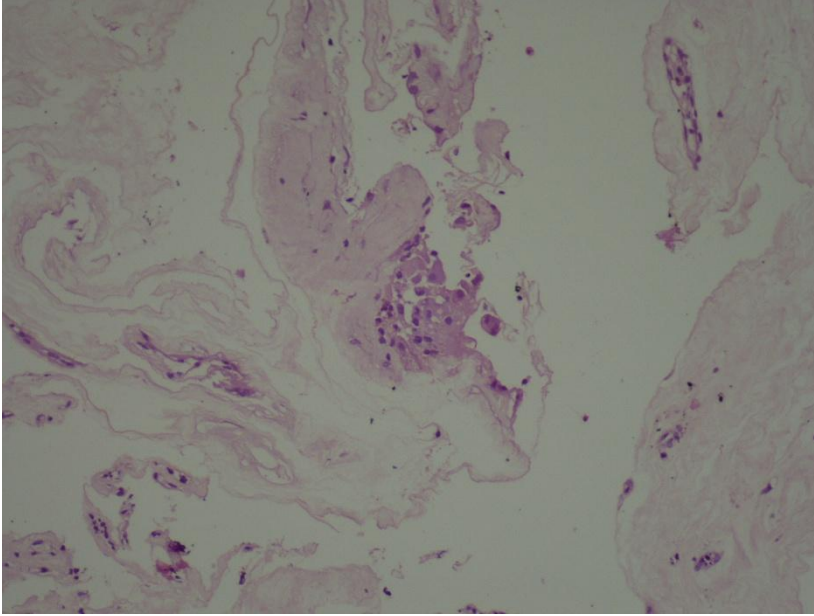
Εικόνα 27 Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x200. Έσω αφοριστική μεμβράνη από περιστατικό με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Ακυτταρικό ηωσινόφιλο υλικό.



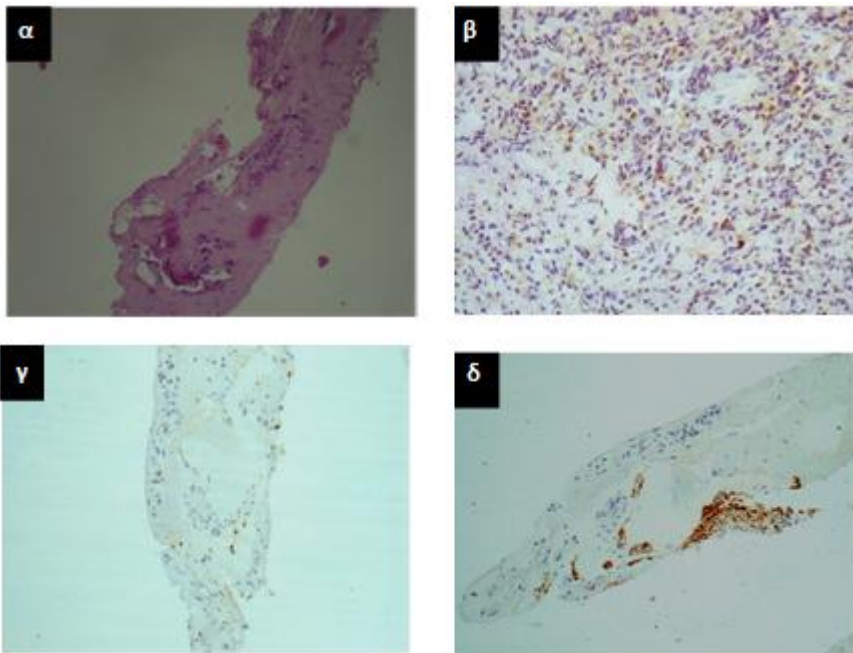
Εικόνα 28 Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x400. Δευτεροπαθής επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη σε περιστατικό με απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς και αιμορραγία υαλοειδούς. Ινοαγγειακός ιστός με εστιακή λεμφοκυτταρική φλεγμονή, αγγεία, ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα.



Εικόνα 29 Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x200. Απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς με αιμορραγία υαλοειδούς. Ινοαγγειακός ιστός με εστιακή λεμφοκυτταρική φλεγμονή, αγγεία, ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα.



Εικόνα 30 Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης x200. Απόφραξη κεντρικής φλέβας αμφιβληστροειδούς. Ινοαγγειακός ιστός με εστιακή λεμφοκυτταρική φλεγμονή αγγεία, ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα.



Εικόνα 31: (α) Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Παχιά και κυτταροβριθής μεμβράνη με διατεταμένους αγγειακούς χώρους (x200). (β) Ανοσοϊστοχημική εξέταση. Anti-CLA θετικά λεφοκύτταρα (x400). (γ) Ανοσοϊστοχημική εξέταση anti-CD68 θετικά μακροφάγα (x200) Ανοσοϊστοχημική εξέταση anti-GFAP κύτταρα γλοίας(x200)

Τέταρτη ενότητα-Μετα-ανάλυση

Υπήρχε συμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ τελικής/προεγχειρητικής ΚΔΟΟ και τελικού/προεγχειρητικού πάχους ΚΒ στις δύο ομάδες ασθενών (με ή χωρίς αφαίρεση της ΕΑΜ). Σε όλες τις περιπτώσεις, υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση ($p < 0.05$) στην τελική ΚΔΟΟ και ελάττωση των επιπέδων του πάχους ΚΒ συγκριτικά με τα προεγχειρητικά επίπεδα. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση περιγράφονται στους Πίνακες 2 και 3.

Συγκεκριμένα, ως προς τα επίπεδα της ΚΔΟΟ η συνολική μέση διαφορά ήταν -0.29 (95% CI: -0.31 to -0.28). Αναλυτικά, για τους ασθενείς της ομάδας με συνοδό αφαίρεση της ΕΑΜ η μέση διαφορά ήταν -0.31 (95% CI: -0.33 to -0.29), ενώ για τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας, χωρίς αφαίρεση της ΕΑΜ ήταν -0.26 (95% CI: -0.29 to -0.24) (Σχήμα 9). Υψηλή ετερογένεια μεταξύ των μελετών βρέθηκε σε όλες τις περιπτώσεις ($I^2=80.9\%$ στο σύνολο των ασθενών, $I^2=82.3\%$ για τους ασθενείς με αφαίρεση της ΕΑΜ και $I^2=80.9\%$ για εκείνους χωρίς αφαίρεση της ΕΑΜ).

Επιπλέον, όσον αφορά τα επίπεδα του πάχους του ΚΒ η συνολική μέση διαφορά ήταν -112.27 (95% CI: -118.80 to -105.73). Αναλυτικά για τους ασθενείς με αφαίρεση της ΕΑΜ η διαφορά ήταν -116.50 (95% CI: -125.17 to -107.84), ενώ για τη δεύτερη ομάδα ήταν -106.67 (95% CI: -116.63 to -96.71) (Σχήμα 10). Μέτρια έως υψηλή ετερογένεια βρέθηκε μεταξύ των μελετών ($I^2=86.8\%$ στο σύνολο των ασθενών, $I^2=90.5\%$ για τους ασθενείς με αφαίρεση της ΕΑΜ και $I^2=54.8\%$ για τους ασθενείς χωρίς αφαίρεση της ΕΑΜ).

Από την ανάλυση (Σχήματα 9 και 10) φαίνεται μία τάση για υψηλότερη ΚΔΟΟ και μικρότερο πάχος κεντρικού βοθρίου με τη μέθοδο της συναφαίρεσης της ΕΑΜ. Ο περιορισμός ως προς την αριθμητική σύγκριση οφείλεται στην έλλειψη αρκετών τυχαιοποιημένων μελετών που να συγκρίνουν απευθείας τις δύο μεθόδους.

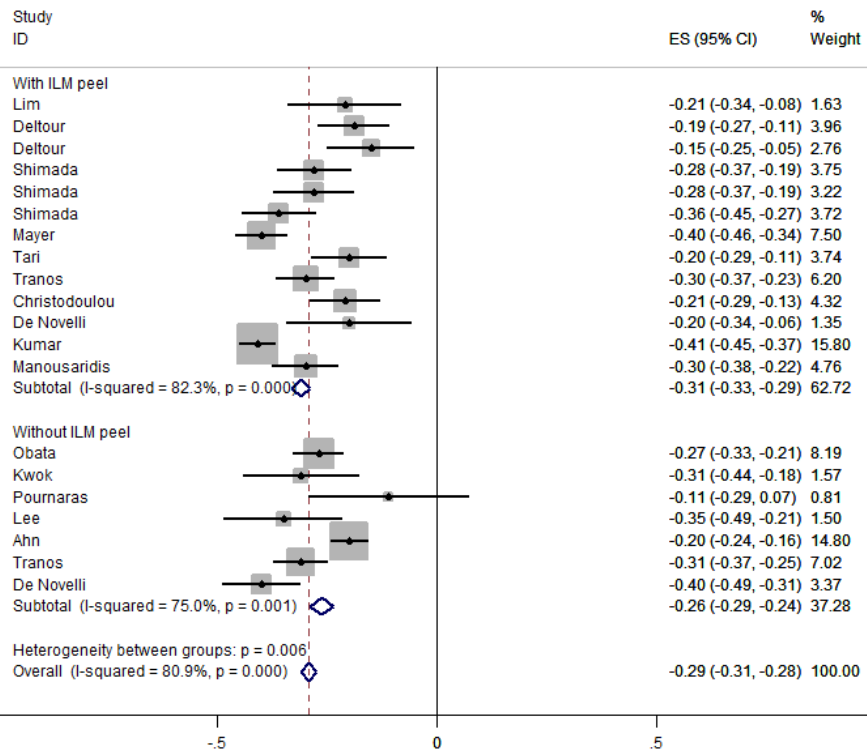
Μελέτη Πρώτος Συγγραφέας	Αριθμός PMID	Έτος δημοσίευσης	Χειρουργική μέθοδος	Αριθμός ασθενών	Αρχική ΚΔΟΟ	SD ΚΔΟΟ	Μετεγχειρητική ΚΔΟΟ	SD μετεγχειρητικής ΚΔΟΟ	Διαφορά	SD διαφοράς	SE διαφοράς
Lim 2010	20689783	2010	Με αφαίρεση EAM	18	0,43	0,27	0,22	0,29	-0,21	0,28	0,07
Obata 2016	27760434	2016	Χωρίς αφαίρεση EAM	61	0,32	0,26	0,05	0,18	-0,27	0,23	0,03
Deltour 2016	27429376	2016	Με αφαίρεση EAM (actively)	22	0,34	0,12	0,15	0,23	-0,19	0,20	0,04
Deltour 2016	27429376	2016	Με αφαίρεση EAM (spontaneous-ssly)	10	0,25	0,18	0,1	0,05	-0,15	0,16	0,05
Shimada 2009	19427701	2009	Με αφαίρεση EAM (no stain)	46	0,57	0,31	0,29	0,28	-0,28	0,30	0,04
Shimada 2009	19427701	2009	Με αφαίρεση EAM (TA)	42	0,56	0,31	0,28	0,3	-0,28	0,31	0,05
Shimada 2009	19427701	2009	Με αφαίρεση EAM (BBG)	54	0,59	0,36	0,23	0,26	-0,36	0,32	0,04
Kwok 2005	16033350	2005	Χωρίς αφαίρεση EAM	17	0,96	0,18	0,65	0,32	-0,31	0,28	0,07
Mayer 2015	26421182	2015	Με αφαίρεση EAM	42	0,60	0,20	0,2	0,2	-0,4	0,20	0,03
Tari 2007	17558317	2007	Με αφαίρεση EAM	10	0,40	0,11	0,2	0,14	-0,2	0,13	0,04
Pournaras 2011	21469962	2011	Χωρίς αφαίρεση EAM	15	0,48	0,22	0,37	0,42	-0,11	0,36	0,09
Ripandelli 2015	25158943	2015	Με αφαίρεση EAM	30	-	-	-	-	-	-	-
Ripandelli 2015	25158943	2015	Χωρίς αφαίρεση EAM	30	-	-	-	-	-	-	-
Lee 2010	20401561	2010	Χωρίς αφαίρεση EAM	19	0,67	0,34	0,32	0,23	-0,35	0,30	0,07
Ahn 2014	23743638	2014	Χωρίς αφαίρεση EAM	69	0,31	0,21	0,11	0,12	-0,2	0,18	0,02
Machado 2015	25932723	2015	Με αφαίρεση EAM	31	-	-	-	-	-	-	-
Tranos 2017	28045374	2017	Χωρίς αφαίρεση EAM	52	0,55	0,05	-	-	-0,31	0,23	0,03
Tranos 2017	28045374	2017	Με αφαίρεση EAM	50	0,50	0,04	-	-	-0,3	0,24	0,03
Christodoulou 2017		2017	Με αφαίρεση EAM	51	0,55	0,3	0,34	0,28	-0,21	0,29	0,04
De Novelli 2017	29215533	2017	Χωρίς αφαίρεση EAM	35	0,67	0,29	0,27	0,25	-0,4	0,27	0,05
De Novelli 2017	29215533	2017	Με αφαίρεση EAM	28	0,63	0,31	0,43	0,43	-0,2	0,38	0,07
Kumar 2015	26659009	2015	Με αφαίρεση EAM	44	0,65	0,15	0,24	0,13	-0,41	0,14	0,02
Manousaridis	26499510	2016	Με αφαίρεση EAM	20	0,6	0,2	0,3	0,1	-0,3	0,17	0,039

Πίνακας 2 Αποτελέσματα ΚΔΟΟ

Μελέτη Πρώτος Συγγραφέας	Αριθμός PMID	Έτος δημοσίευσης	Χειρουργική μέθοδος	Αριθμός ασθενών	Αρχικό πάχος	SD αρχικού πάχους	Μετεγχειρητικό πάχος	SD μετεγχειρη- τικού πάχους	Διαφορά	SD διαφοράς	SE διαφοράς
Lim	20689783	2010	Με αφαίρεση EAM	18	485	95,6	314,5	69,5	-170,5	85,59	20,17
Obata	27760434	2016	Χωρίς αφαίρεση EAM	61	463,6	80,7	369	60,2	-94,6	72,65	9,30
Deltour	27429376	2016	Με αφαίρεση EAM (actively)	22	465,36	70,4	365,5	43,6	-99,86	61,54	13,12
Deltour	27429376	2016	Με αφαίρεση EAM (spontaneous- sly)	10	476,5	72,7	414,3	45,2	-62,2	63,58	20,11
Shimada	19427701	2009	Με αφαίρεση EAM (no stain)	46	-	-	-	-	-	-	-
Shimada	19427701	2009	Με αφαίρεση EAM (TA)	42	-	-	-	-	-	-	-
Shimada	19427701	2009	Με αφαίρεση EAM (BBG)	54	-	-	-	-	-	-	-
Kwok	16033350	2005	Χωρίς αφαίρεση EAM	17	-	-	-	-	-	-	-
Mayer	26421182	2015	Με αφαίρεση EAM	42	455,7	104,3	332,3	55,1	-123,4	90,37	13,95
Tari	17558317	2007	Με αφαίρεση EAM	9	433,33	75,51	330,67	32,29	-102,66	65,62	21,87
Pournaras	21469962	2011	Χωρίς αφαίρεση EAM	15	-	-	268,0	98,0	-	-	-
Ripandelli	25158943	2015	Με αφαίρεση EAM	30	464,2	89,2	376,9	45,12	-87,3	77,25	14,10
Ripandelli	25158943	2015	Χωρίς αφαίρεση EAM	30	473,8	75,7	351,03	40,24	-122,77	65,60	11,98
Lee	20401561	2010	Χωρίς αφαίρεση EAM	19	398,42	95,34	282,53	95,71	-115,89	95,52	21,92
Ahn	23743638	2014	Χωρίς αφαίρεση EAM	69	445	99,3	356	58,9	-89	86,49	10,41
Machado	25932723	2015	Με αφαίρεση EAM	31	451,9	90,36	221,94	35,04	-229,96	78,91	14,17
Tranos	28045374	2017	Χωρίς αφαίρεση EAM	52	540	113	-	-	-134	93	12,90
Tranos	28045374	2017	Με αφαίρεση EAM	50	512	120	-	-	-125	103	14,57
Christodoulou	-	2017	Με αφαίρεση EAM	50	422,29	109,62	365,75	72,16	-56,54	96,50	13,51
DeNovelli	29215533	2017	Χωρίς αφαίρεση EAM	35	486	125	377	82,5	-19	110,09	18,61
DeNovelli	29215533	2017	Με αφαίρεση EAM	28	475	117	388	69,2	-87	101,89	19,26
Kumar	26659009	2015	Με αφαίρεση EAM	44	436,72	98,92	291,54	68,63	-145,18	87,79	13,23
Manousaridis	26499510	2016	Με αφαίρεση EAM	20	486	76	396	41	-90	65,89	14,73

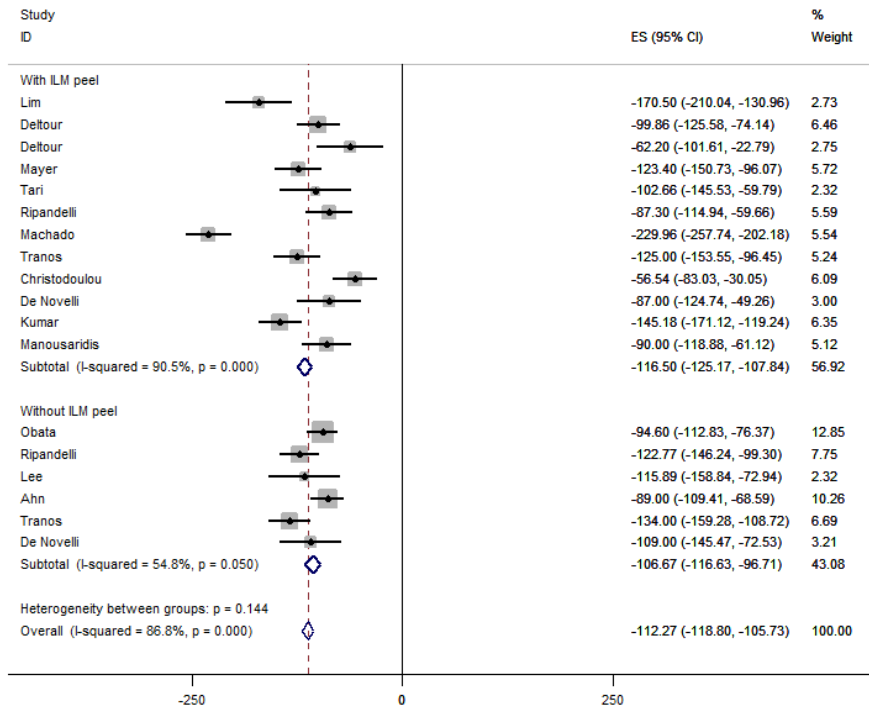
Πίνακας 3 Αποτελέσματα, πάχος κεντρικού βοθρίου

BCVA



Σχήμα 9 Μετα-ανάλυση ΚΔΟΟ

FOVEAL - THICKNESS



Σχήμα 10 Μετα-ανάλυση πάχος κεντρικού βοθρίου

Συζήτηση

Η πραγματική εικόνα της σχέσης του υαλοειδούς και της επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης φανερώνεται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Σε αυτό συντελεί η χρήση τριαμισιολόνης. Διεγχειρητικά τα ποσοστά βιτρεόσχισης σε περιπτώσεις EM φτάνουν έως και 80% (84). Η βιτρεόσχιση μπορεί να προκύψει σε πολλαπλά επίπεδα στον φλοιό του οπισθίου πόλου του υαλοειδούς. Το γεγονός αυτό συμβαδίζει με την κατά στιβάδες διάταξη του υαλοειδούς.

Τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά τόσο για την κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών των υαλοειδοαμφιβληστροειδικών διαταραχών όσο και για τη βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής. Το γεγονός ότι το υαλοειδές μπορεί να διαχωρίζεται σε στιβάδες μπορεί να έχει αντίκτυπο στη χειρουργική προσέγγιση όσον αφορά την αναζήτηση και αφαίρεση των μεμβρανών και αναδεικνύει τη χρησιμότητα των βοηθητικών μέσων όπως η τριαμισιολόνη και οι ειδικές χρωστικές.

Τόσο τα ανατομικά όσο και τα λειτουργικά αποτελέσματα από τη χειρουργική των επιαμφιβληστροειδικών μεμβρανών υποδεικνύουν ότι η υαλοειδεκτομή είναι μία αποτελεσματική μέθοδος που επιτυγχάνει στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής οξύτητας και μείωση του πάχους του κεντρικού βοθρίου.

Η προεγχειρητική εκτίμηση του περιστατικού είναι πολύ σημαντική για τον καθορισμό της έκβασης. Η αρχική οπτική οξύτητα φαίνεται να συνδέεται άμεσα με τη μετεγχειρητική για αυτό και αποτελεί κριτήριο για την χειρουργική αντιμετώπιση. Ο αυτοφθορισμός αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στα χέρια του γιατρού καθώς η καλή λειτουργία των κυττάρων του ΜΕ, θα συντελέσει στην λειτουργική αποκατάσταση της ωχράς ακόμα και όταν έχει επηρεαστεί η στιβάδα των φωτοϋποδοχέων.

Το κυστεοειδές οίδημα είναι μία επιπλοκή των ενδοφθάλμιων χειρουργείων που έχει σαν αποτέλεσμα την ελαττωμένη οπτική οξύτητα και αποτελεί πρόβλημα τόσο για τον ασθενή όσο και για τον ιατρό. Μπορεί να προκύψει μετά από ανεπίπλεκτη φακοθρυψία αλλά και μετά από υαλοειδεκτομή για αφαίρεση EM. Έχει αναφερθεί έως 40% σε σειρές ασθενών με EM μετά από υαλοειδεκτομή.(85, 86) Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος. Πρόκειται για μία πολυπαραγοντική διαδικασία η οποία αποδίδεται κυρίως στη φλεγμονή. Το ΚΟΩ συνοδεύεται από διαταραχή του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού και του αιματο-υδατοειδικού φραγμού. Η αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και η διαρροή έχουν σαν αποτέλεσμα το ΚΟΩ.

Το χειρουργικό τραύμα της ίριδας, του ακτινωτού και του επιθηλίου του φακού προάγει τη σύνθεση φλεγμονωδών παραγόντων και διαβιβαστών που προάγουν τη διαδικασία ανάπτυξης του οιδήματος. Η επίπτωση εμφανίζει το μέγιστό της στις 4-6 εβδομάδες. Θεωρητικά οι οφθαλμοί που υποβάλλονται σε συνδυασμένη επέμβαση έχουν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης οιδήματος λόγω της εντονότερης φλεγμονής που δημιουργείται με το αναλογικά μεγαλύτερο χειρουργικό τραύμα. Ωστόσο στη σειρά των περιστατικών μας η συχνότητα εμφάνισης ήταν χαμηλή. Μόλις ένα περιστατικό μετά από συνδυασμένη επέμβαση και δύο περιστατικά μετά από φακοθρυψία ενώ είχε προηγηθεί υαλοειδεκτομή. Τα δύο από το τρία περιστατικά ανταποκρίθηκαν στην τοπική θεραπεία με μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες κολλύριο ενώ το τρίτο εμφάνισε εμμένον οίδημα μετά και από την περιοφθαλμική έγχυση στεροειδών και αντιμετωπίστηκε με ενδοϋαλοειδική έγχυση ενθέματος δεξαμεθαζόνης.

Όσον αφορά τη μελέτη των απεικονιστικών χαρακτηριστικών του έτερου οφθαλμού, η νόσος βρέθηκε να είναι αμφοτερόπλευρη σε ποσοστό 33%. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση της μεμβράνης στον ένα οφθαλμό συνήθως είναι κοινοί και για τον δεύτερο. Συχνά ο έτερος οφθαλμός πάσχει από διαφορετικού βαθμού αλλοίωση, η οποία πιθανόν να προκαλεί μη αντιληπτή διαταραχή στην όραση. Η παρακολούθηση αυτών των ασθενών με κλινική εξέταση και οπτική τομογραφία κρίνεται απαραίτητη.

Αν και θεωρητικά το πάχος του χοριοειδούς θα έπρεπε να αυξάνεται σε περιπτώσεις EM στη μελέτη που κάναμε διαπιστώθηκε ελαττωμένο πάχος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Γενικά το πάχος του χοριοειδούς διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, (ελαττώνεται κατά 15.6 μm για κάθε δεκαετία) αλλά και μεταξύ ατόμων της ίδια ηλικιακής ομάδας καθώς πρόκειται για αγγειακό ιστό. Επιπλέον το πάχος του χοριοειδούς διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση (παχύτερος στο κεντρικό βοθρίο, λεπτότερος πιο περιφερικά με το λεπτότερο σημείο του να βρίσκεται κάτω και ρινικά του οπτικού νεύρου). Γίνεται λεπτότερος όσο αυξάνει το αξονικό μήκος ενώ έχει και ημερήσια διακύμανση (παχύτερος το πρωί, λεπτότερος το βράδυ). Είναι λοιπόν φανερό ότι ο αγγειακός αυτός χιτώνας έχει αρκετές ιδιαιτερότητες ως προς τον ακριβή υπολογισμό του πάχους του. Πιθανόν το διαφορετικό από το αναμενόμενο αποτέλεσμα των μετρήσεών μας να σχετίζεται με την επίδραση που έχει ο ιστός της EM στον υπολογισμό του EDI.

Η EM ασκεί στην ωχρά προσθιοπίσθιες και εφαπτομενικές δυνάμεις. Μία πάχυνση στην περιοχή της ωχράς μπορεί να μελετηθεί εύκολα με την OCT. Αντιθέτως οι εφαπτομενικές δυνάμεις είναι πιο δύσκολο να μελετηθούν. Οι μέθοδοι που περιγράφουν την ένταση των εφαπτομενικών έλξεων έχουν μεγάλη κλινική σημασία για την χειρουργική επέμβαση και τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα.

Στον αυτοφθορισμό του βυθού αποτυπώνονται υπεραυτοφθορίζουσες γραμμές συμβατές με την αρχική εντόπιση των αμφιβληστροειδικών αγγείων πριν την παρεκτόπισή τους από την EM. Εντονότερες αλλοιώσεις στον αυτοφθορισμό σχετίζονται με πιο σοβαρή EM και με χειρότερο μετεγχειρητικό αποτέλεσμα. Έχει αποδειχθεί ότι η ελαττωμένη απόσταση μεταξύ οπτικής θηλής και ωχράς αλλά και μεταξύ των αγγειακών τόξων, εκτός του ότι αποδεικνύουν την “συρρίκνωση” της ωχράς, σχετίζονται σημαντικά με πρώιμη έκπτωση της οπτικής οξύτητας κατά την πορεία της νόσου. Ως εκ τούτου οι εφαιπτομενικές “συσταλτικές” ιδιότητες της EM αποτελούν σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την όραση ατόμων με ιδιοπαθή EM (46). Συμπεραίνεται έτσι ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του βαθμού αγγειακής μετατόπισης και σοβαρότητας της μεμβράνης.

Οι εφαιπτομενικές δυνάμεις που ασκούνται από την EM προκαλούν μία αγγειακή μετατόπιση. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να αποτυπωθεί στην OCT-A και ανάλογα με την επιλογή του βάθους να παρέχει πληροφορίες σχετικά με την επίδραση των ελκτικών δυνάμεων σε βαθύτερα στρώματα. Έχει προταθεί ο υπολογισμός ενός δείκτη για την ποσοτικοποίηση της έκτασης της αγγειακής μετατόπισης στα αγγειακά στρώματα (47)

Η OCTA-A αποτελεί μία καινοτόμο και υποσχόμενη μέθοδο απεικόνισης που επιτρέπει την λεπτομερή αποτύπωση της αρχιτεκτονικής των τριχοειδών της ωχράς χωρίς την έγχυση χρωστικής. Ο βασικός περιορισμός της εν λόγω μεθόδου είναι τα απεικονιστικά “τεχνουργήματα” (artifacts), τα οποία επηρεάζουν κυρίως τις εξωτερικές στιβάδες οι οποίες βρίσκονται πιο κοντά στο υπερανακλαστικό ΜΕ.(87)

Στην περίπτωση των ιδιοπαθών μεμβρανών τα artifacts δεν είναι τόσο πιθανά. Αντιθέτως, είναι συχνότερα σε δευτεροπαθείς μεμβράνες λόγω σημαντικής της παρουσίας αγγειακού ιστού (παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) ή αυξημένης συγκέντρωσης μελαγχρωστικών κυττάρων (υπερπλαστική υαλοειδοαμφιβληστροειδοπάθεια μετά από αποκόλληση αμφιβληστροειδούς).

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα στην απεικόνιση της EM είναι η “κατάτμηση” (segmentation). Στις περιπτώσεις που η αρχιτεκτονική της ωχράς έχει υποστεί μεγάλη διαταραχή το αυτοματοποιημένο λογισμικό δεν έχει αρκετή ευαισθησία ώστε να αναγνωρίσει τις διαφορετικές στιβάδες των αγγειακών πλεγμάτων. Βέβαια υπάρχει δυνατότητα για χειροκίνητη καθοδήγηση.

Οι EM μπορεί να προκαλούν αιμοδυναμικές διαταραχές, όπως η μειωμένη ταχύτητα ροής των τριχοειδών που αποτυπώνεται στη φλουροαγγειογραφία. Οι διαταραχές αυτές οι οποίες να σχετίζονται ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης και οι οποίες υποχωρούν μετά την αφαίρεση της μεμβράνης μπορεί να επηρεάζουν την εφαρμογή της OCT-A. Ο περιορισμός αυτός μπορεί να ξεπεραστεί με την ανάπτυξη

ειδικών λογισμικών όπως το VISTA (88) με το οποίο μπορούν να συνυπολογίζονται οι αιμοδυναμικές διαταραχές του τριχοειδικού δικτύου.

Η κατάτμηση στη OCT-A επιτρέπει τη διαφοροποίηση της επίδρασης της EM στα διαφορετικά επίπεδα των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι σε ασθενείς με χαμηλότερη όραση τόσο το εν τω βάθει όσο και το επιφανειακό δίκτυο εμφανίζουν μεγαλύτερο δείκτη αγγειακής μετατόπισης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, όταν η οπτική οξύτητα επηρεάζεται λιγότερο, η αγγειακή μετατόπιση εντοπίζεται κυρίως το επιφανειακό δίκτυο. Με αυτό τον τρόπο η OCT-A παρέχει τη δυνατότητα διαφοροποίησης μεταξύ ήπιας και σοβαρής EM μέσω της επιλεκτικής αποτύπωσης του βάθους των τριχοειδών της περιοχής της ωχράς (89)

Η αφαίρεση της EAM στη χειρουργική της EM, αποτελεί ακόμη αντικείμενο συζήτησης ανάμεσα στους χειρουργούς υαλοειδούς-αμφιβληστροειδούς. Πλέον είναι γνωστό ότι τμήματα της EAM μπορεί να συναφαιρούνται με την EM, αυτόματα, γεγονός που έχει αποδειχθεί ιστολογικά (67). Η λογική της αφαίρεσης της EAM σε περιπτώσεις επιαμφιβληστροειδικών μεμβρανών βασίζεται στο γεγονός ότι η πρώτη λειτουργεί σαν “καλούπι” για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επιπλέον μπορεί να φέρει υπολειμματικά στοιχεία της EM που προδιαθέτουν την επανεμφάνισή της. Πολλές είναι οι μελέτες που αποδεικνύουν την ανωτερότητα της συνδυασμένης τεχνικής έναντι της μεμονωμένης αφαίρεσης της μεμβράνης ως προς τα ποσοστά υποτροπής (67-70).

Στον αντίποδα βρίσκεται το γεγονός ότι εφόσον η EAM αποτελείται από τις ποδοειδείς εκβλαστήσεις των κυττάρων Müller, η αφαίρεσή της έχει άμεση επίδραση στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς. Παρόλο που περιγράφονται ανατομικές και λειτουργικές αλλαγές του αμφιβληστροειδούς σε αυτές τις περιπτώσεις, το τελικό αποτέλεσμα ως προς την ΚΔΟΟ φαίνεται να μην επηρεάζεται. (90, 91)

Μέχρι σήμερα οι μετα-αναλύσεις που έχουν δημοσιευτεί (92-95) περιλαμβάνουν μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση ινδοκυανίνης. Δεδομένου του ότι η τοξικότητα της χρωστικής αυτής έχει αποδειχθεί και η χρήση της έχει περιοριστεί, πραγματοποιήσαμε μία μετα-ανάλυση με συμμετοχή μελετών στις οποίες δεν είχε χρησιμοποιηθεί ινδοκυανίνη ή επιμέρους τμήματα μελετών στα οποία δεν είχε χρησιμοποιηθεί.

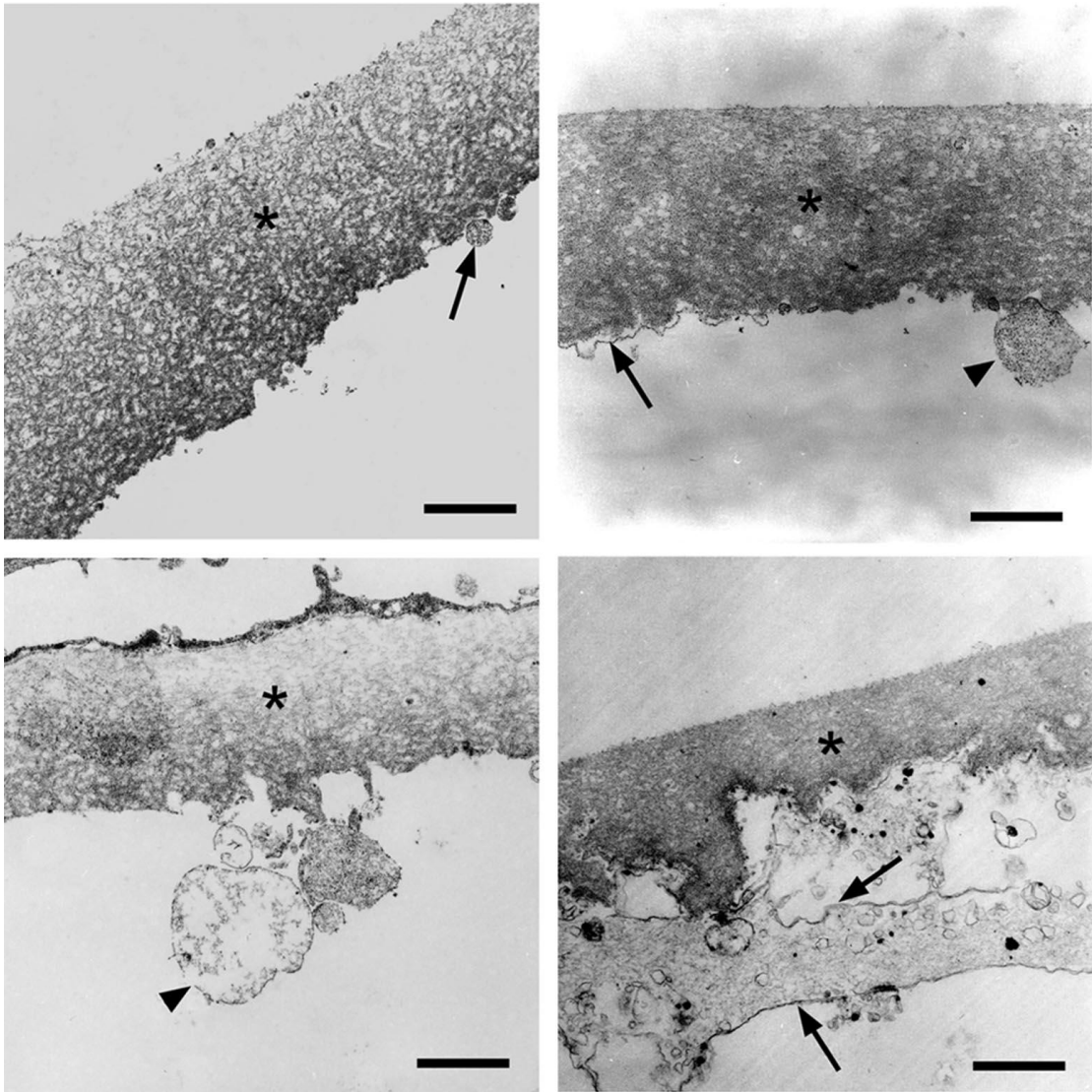
Ο σκοπός της μετα-ανάλυσης που πραγματοποιήσαμε ήταν η μελέτη της επίδρασης της αφαίρεσης της EAM στη χειρουργική θεραπεία των EM αναφορικά με τα ανατομικά και λειτουργικά αποτελέσματα. Η τεχνική της αφαίρεσης της EAM δεν είναι καινούρια. Με την πάροδο των χρόνων έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες

χρωστικές που βοηθούν στην χρώση και αφαίρεση της EAM. Η ινδοκυανίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στο παρελθόν για τη χρώση της EAM. Ωστόσο έχει εγκαταλειφθεί λόγω της τοξικής δράσης που έχει στον αμφιβληστροειδή (62, 96).

Ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της τοξικότητας δεν είναι ξεκάθαρος και πιθανόν να πρόκειται για μία σύνθετη διαδικασία. Η ινδοκυανίνη έχει άμεση βιοχημική επίδραση στα επιφανειακά αγγεία του αμφιβληστροειδούς, στις στιβάδες του αμφιβληστροειδούς και στο μελάγχρουν επιθήλιο (είτε μέσω μικρών οπών ή διαπερνώντας το σύνολο των στιβάδων). Επιπλέον επιτείνει την φωτοτοξικότητα.(97).

Μελέτες in vitro υποδεικνύουν μία διαδικασία απόπτωσης των κυττάρων του ΜΕ μέσω αλλαγών στην έκφραση πρωτεϊνών (98). Η ινδοκυανίνη μπορεί να ανιχνευθεί μήνες μετά το χειρουργείο στην κεφαλή του οπτικού νεύρου η οποία “κυανίζει” στην ανέρρυθρη φωτογραφία του βυθού και η οποία. Πιστεύεται ότι η χρωστική μεταναστεύει μέσω των αξόνων των γαγγλιακών κυττάρων προς το οπτικό νεύρο (99). Στοιχεία από τη μεμβρανή των κυττάρων Müller έχουν βρεθεί σε ιστολογικά δείγματα EAM (Εικόνα 32) και τα οποία ήταν αναλογικά περισσότερα συγκριτικά με τη συγκέντρωση και το χρόνο έκθεσης στη χρωστική.(100, 101)

Επιπλέον έχουν περιγραφεί μετεγχειρητικά σκοτώματα στα οπτικά πεδία μετά από επεμβάσεις στην περιοχή της ωχράς με χρήση ινδοκυανίνης, συγκριτικά με επεμβάσεις στις οποίες δεν χρησιμοποιήθηκε η χρωστική (62, 102). Τα σκοτώματα αυτά αποδόθηκαν σε διαταραχές που προκλήθηκαν στην έσω αφοριστική μεμβράνη λόγω της ινδοκυανίνης. Επιπλέον βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης συγκέντρωσης, μεγαλύτερης διάρκειας έκθεσης και μετεγχειρητικών ρινικών σκοτωμάτων (103).



Εικόνα 32 Βαθμονόμηση των αμφιβληστροειδικών υπολειμμάτων στην ΕΑΜ (αστερίσκος) μετά από αφαίρεση της ΕΑΜ με χρήση ινδοκυανίνης (α) Ελάχιστα μεμονωμένα υπολείμματα (βέλος) σε παρασκεύασμα που αφαιρέθηκε χωρίς χρήση χρωστικής. (β) Μικρά θραύσματα αμφιβληστροειδικών κυτταρικών μεμβρανών (βέλος) και στοιχεία κυτταροπλάσματος (κεφαλή βέλους) μετά από χρώση με brilliant blue. (γ) Ευμεγέθη στοιχεία υπολειμμάτων κυτταροπλάσματος από αμφιβληστροειδικά κύτταρα με χρήση μπλε βρωμοφαινόλης δ) ποδοειδείς εκβλαστήσεις (βέλη) που περιβάλλονται από πολλαπλά μικρά κυτταρικά θραύσματα σε δείγμα που αφαιρέθηκε με χρήση ινδοκυανίνης (73).

Η pars plana υαλοειδεκτομή με συνοδό αφαίρεση της EAM είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων του οπισθίου πόλου (104). Ωστόσο, η αφαίρεση της EAM έχει σαν αποτέλεσμα ορισμένες αλλαγές στη στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς λόγω των ασκούμενων μηχανικών δυνάμεων.

Πρώιμη εκδήλωση της αφαίρεσης της EAM αποτελεί το οίδημα των τοξοειδών νευρικών ινών, το οποίο αναφέρεται ως SANFL (swelling of the arcuate nerve fiber) (105). Περιγράφεται ως υποφθορίζουσες τοξοειδείς ραβδώσεις στις ανέρυθρες φωτογραφίες και στον αυτοφθορισμό που αντιστοιχούν σε υπερανακλαστικές περιοχές στην οπτική τομογραφία συνοχής (106). Η διαδικασία εμφάνισης του οιδήματος είναι πιθανό να ξεκινάει στο σημείο όπου η λαβίδα συλλαμβάνει την EAM και όχι από τραυματισμό των ποδοειδών εκβλαστήσεων των κυττάρων Müller από την αφαίρεση της EAM. Επιπλέον, λύεται μετά από περίοδο 2-3 μηνών χωρίς να επηρεάζει την οπτική οξύτητα (27). Στη συνέχεια, μετά την υποχώρηση του οιδήματος μπορεί να εμφανιστούν κοιλάνσεις στον έσω αμφιβληστροειδή σχηματίζοντας σκούρες τοξοειδείς ραβδώσεις. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται διαχωρισμός της στιβάδας των οπτικών νευρικών ινών και αναφέρεται ως DONFL (dissociated optic nerve fiber layer). Έχει προταθεί πως το πρότυπο του DONFL δεν είναι αποτελεί πραγματική βλάβη των ινών αλλά ότι προκύπτει από την διαφορετική κατανομή των κυττάρων Müller, τα οποία είναι πυκνότερα μεταξύ των δεματίων των ινών του οπτικού νεύρου (107). Τέλος, το φαινόμενο DONFL δεν επηρεάζει την οπτική οξύτητα ή την φωτεινή ευαισθησία της ωχράς όπως αυτές μετρούνται στη εξέταση των οπτικών πεδίων (108) και τη μικροπεριμετρία (109).

Ο κύριος περιορισμός της ανάλυσης αφορά την έλλειψη περισσότερων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών. Οι περισσότεροι μελετητές εφάρμοσαν μία από της δύο τεχνικές. Επίσης αρκετές από τις μελέτες χρησιμοποιούσαν την ινδοκυανίνη για την αφαίρεση της EAM με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.

Επιπλέον σε ελάχιστες μελέτες έγινε ιστολογική εξέταση των δειγμάτων από το χειρουργείο, ούτως ώστε να καθοριστεί κατά πόσο και σε ποιο βαθμό τμήματα της EAM συναφαιρούνταν με την EM. Περισσότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες χρειάζονται για να προκύψουν ακριβή και ασφαλή συμπεράσματα ως προς τη σύγκριση των δύο μεθόδων.

Συμπεράσματα

Η μελέτη της ανατομικής αποκατάστασης της ωχράς μετά την αφαίρεση της EM γίνεται εύκολα με την οπτική τομογραφία. Επιπλέον οι σύγχρονες, υψηλής ευκρίνειας μέθοδοι παρέχουν τη δυνατότητα μελέτης των επιμέρους στιβάδων του αμφιβληστροειδούς των οποίων η ακεραιότητα αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την αποκατάσταση της λειτουργίας του. Στις περισσότερες περιπτώσεις επανέρχεται η φυσιολογική μορφολογία της ωχράς. Η ελάττωση του πάχους της ωχράς και ιδιαίτερα του κεντρικού βοθρίου είναι στατιστικά σημαντική.

Επιπλέον οι ανατομικές αλλαγές έχουν άμεση συσχέτιση με την λειτουργία της ωχράς και άρα της οπτικής οξύτητας. Οι ασθενείς έχουν στατιστικά σημαντική βελτίωση της οπτικής τους οξύτητας μετά το χειρουργείο.

Η βιτρεόσχιση είναι συχνά παρούσα στις παθήσεις της υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία των συγκεκριμένων οντοτήτων

Η επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη αποτελεί μία εκδήλωση της παθολογίας της υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας η οποία πολύ συχνά είναι αμφοτερόπλευρη νόσος. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την επίπτωση που έχει στην οπτική οξύτητα καθιστά την παρακολούθηση των ασθενών με κλινική εξέταση αλλά και με OCT απαραίτητη.

Το πάχος του χοριοειδούς σε οφθαλμούς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη φαίνεται να είναι μικρότερο σε σύγκριση με τον έτερο φυσιολογικό οφθαλμό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη δυσκολία της ακριβούς απεικόνισης λόγω των αλλοιώσεων που προκαλεί η επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Περαιτέρω αλλαγές που παρατηρούνται μετά την υαλοειδεκτομή στα άτομα που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση της μεμβράνης φαίνεται να είναι παροδικές με το πάχος να επανέρχεται κοντά σε αυτό της αρχικής μέτρησης στους 3 μήνες μετά το χειρουργείο.

Η ελκτικές δυνάμεις που ασκούνται από την EM έχουν σαν αποτέλεσμα την παραμόρφωση των τριχοειδών. Αυτή η διαταραχή της αρχιτεκτονικής απεικονίζεται με την OCT-A. Με τη χρήση ειδικού λογισμικού η παραμόρφωση μπορεί να ποσοτικοποιηθεί και να υπολογίσει την έκταση αυτής της διαταραχής. Σε συνδυασμό με την εκτίμηση της παραμόρφωσης των τριχοειδών των επιμέρους στρωμάτων, γίνεται ταξινόμηση της βαρύτητας της κατάστασης.

Οι εξελίξεις στην τεχνολογία της απεικόνισης προσφέρουν πλέον πολλές δυνατότητες για τη μελέτη των παθήσεων της ωχράς κηλίδας. Η κατανόηση των ανατομικών χαρακτηριστικών σε συνδυασμό με την ιστολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη των μεμβρανών προσφέρουν πολύ σημαντικές πληροφορίες για την παθοφυσιολογία και της αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων.

Οι δομικές παραλλαγές μεταξύ των επιαμφιβληστροειδικών μεμβρανών σε διαφορετικές καταστάσεις σχετίζονται με τα φλεγμονώδη κύτταρα και τους παράγοντες που ανευρίσκονται στα παρασκευάσματα των ιστών. Δείγματα έσω αφοριστικής μεμβράνης που προέρχονται από παραγωγική νόσο είναι μεγαλύτερου πάχους συγκριτικά με εκείνα από άλλες, μη παραγωγικές, παθήσεις. Ποικίλα κύτταρα, ιδιαίτερα φλεγμονώδη, βρίσκονται προσκολλημένα στην έσω επιφάνεια της έσω αφοριστικής μεμβράνης. Η συσχέτιση των ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων με τα κλινικά ευρήματα και τους δείκτες είναι σημαντική για την κατανόηση αλλά και την αντιμετώπιση των εν λόγω παθήσεων.

Οι ιδιοπαθείς επιωχρικές μεμβράνες εμφανίζονται απουσία δευτεροπαθών καταστάσεων και είναι πολύ συχνά αποτέλεσμα βιτρεόσχισης. Η βιτρεόσχιση συμβαίνει κατά τη διάρκεια της αποκόλλησής του οπισθίου τμήματος του υαλοειδούς όταν αυτό διαχωρίζεται αφήνοντας το εξώτερο τμήμα του φλοιού προσπεφυμένο στην περιοχή της ωχράς. Το επίπεδο του διαχωρισμού του υαλοειδούς ποικίλει, όπως και οι επιπτώσεις. Μπορεί να μην εμφανίζονται συμπτώματα όπως στις περιπτώσεις διαφανούς μεμβράνης (cellorhane) οποίες δεν διαθέτουν συσπαστικές ιδιότητες, είτε να υπάρχουν συμπτώματα από τις συσπαστικές ιδιότητες μία επιωχρικής μεμβράνης που παραμορφώνει τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά της περιοχής της ωχράς. Οι ιδιότητες αυτές οφείλονται στα κύτταρα που περιέχουν οι μεμβράνες όπως τα υαλοκύτταρα, τα κύτταρα μελαγχρού επιθηλίου και τα φλεγμονώδη κύτταρα από την κυκλοφορία των αμφιβληστροειδικών και χοριοειδικών αγγείων.

Οι δευτεροπαθείς επιωχρικές μεμβράνες σχετίζονται με καταστάσεις φλεγμονής, τραύμα (χειρουργικό ή μη) και αγγειακές παθήσεις. Τα ινώδη αστροκύτταρα προεξάρχουν στις δευτεροπαθείς μεμβράνες.

Η αφαίρεση της έσω αφοριστικής μεμβράνης στη χειρουργική της ιδιοπαθούς επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης αποτελεί ασφαλή με πολύ καλά ανατομικά και λειτουργικά αποτελέσματα. Οι ανατομικές αλλαγές που παρατηρούνται μετά την αφαίρεσή της και που αποδίδονται στις μηχανικές δυνάμεις που ασκούνται στη στιβάδα των νευρικών ινών του αμφιβληστροειδούς δεν είναι στην πραγματικότητα

καταστρεπτικές. Είναι κατά κύριο λόγο υποκλινικές και δεν επηρεάζουν τη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς.

Επιπλέον η μικρότερη επίπτωση υποτροπών μετά την αφαίρεση της έσω αφοριστικής μεμβράνης είναι κοινώς αποδεκτή και τα αποτελέσματα συμβαδίζουν σε πολλές δημοσιευμένες μελέτες. Όταν η EAM ή τμήματα αυτής διατηρούνται χρησιμεύουν σαν “καλούπι” για τον πολλαπλασιασμό κύτταρων αυξάνοντας έτσι την επίπτωση των επανεμφάνισης της μεμβράνης (110-113). Η υαλοειδεκτομή με την αφαίρεση της EAM είναι μια αποτελεσματική τεχνική για την αντιμετώπιση των ασθενών με ιδιοπαθή μεμβράνη και δεδομένου του μικρότερου κίνδυνου υποτροπής, αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τους περισσότερους χειρουργούς.

Περίληψη στην Ελληνική

Εισαγωγή: Η παρούσα διατριβή αφορά στις συνδυασμένες επεμβάσεις για την αντιμετώπιση σοβαρών παθήσεων του οπισθίου ημιμορίου του οφθαλμού και ειδικά των επιαμφιβληστροειδικών μεμβρανών.

Σκοπός: Να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα των εφαρμοζόμενων χειρουργικών τεχνικών στην αντιμετώπιση περιστατικών με επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη ως προς τα δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Υλικό και μέθοδοι: Στην πρώτη ενότητα, μελετήθηκαν 51 οφθαλμοί από 47 ασθενείς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Έγινε αξιολόγηση της ανατομικής αποκατάστασης της ωχράς κηλίδας αλλά και της βελτίωσης της οπτικής οξύτητας μετά την χειρουργική επέμβαση. Στη δεύτερη ενότητα έγινε αξιολόγηση της υαλοειδοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας του έτερου οφθαλμού 67 ατόμων με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Επιπλέον έγινε αξιολόγηση του πάχους του χοριοειδούς 32 ασθενών με χρήση απεικόνισης αυξημένου βάθους (enhanced depth imaging-EDI), και συσχέτιση με τον έτερο οφθαλμό. Πραγματοποιήθηκε OCT-αγγειογραφία σε 22 οφθαλμούς με ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη. Στην τρίτη ενότητα έγινε ιστολογική επιβεβαίωση των δειγμάτων επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης και της έσω αφοριστικής μεμβράνης και σύγκριση με υλικό δευτεροπαθών μεμβρανών. Στην τέταρτη ενότητα πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των ανατομικών και λειτουργικών αποτελεσμάτων μετά από υαλοειδεκτομή για ιδιοπαθή επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη με ή χωρίς αφαίρεση της έσω αφοριστικής μεμβράνης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 16 δημοσιευμένες μελέτες καθώς και δική μας σειρά περιστατικών. Συνολικά μελετήθηκαν 794 οφθαλμοί με ιδιοπαθή EM.

Αποτελέσματα: Τα τελικά μετεγχειρητικά αποτελέσματα ήταν 0.34 ± 0.28 για την οπτική οξύτητα και $365.75 \pm 72.16 \mu\text{m}$ για το πάχος του KB. Η βελτίωση ήταν στατιστικά σημαντική. Μετεγχειρητικό οίδημα ωχράς εμφανίστηκε σε 3 περιστατικά. Η παθολογία της υαλοαμφιβληστροειδικής επιφάνειας ήταν αμφοτερόπλευρη σε 22 ασθενείς. Το πάχος του χοριοειδούς στους οφθαλμούς με ιδιοπαθή μεμβράνη ήταν $266 \pm 33 \mu\text{m}$, στους φυσιολογικούς έτερους οφθαλμούς 300 ± 29 και στους φυσιολογικούς οφθαλμούς της ομάδας ελέγχου 302 ± 40 . Περιπτώσεις με σοβαρότερη παθολογία είχαν μεγαλύτερη παραμόρφωση των αγγείων τόσο στο επιφανειακό όσο και στο εν τω βάθει δίκτυο. Το υψηλότερο επίπεδο παραμόρφωσης σχετιζόταν με χαμηλότερη οπτική οξύτητα. Οι επιαμφιβληστροειδικές μεμβράνες αναγνωρίζονται στο οπτικό μικροσκόπιο σαν απλές κυτταρικές μεμβράνες. Στις περιπτώσεις παραγωγικής νόσου παρατηρούνται

διακριτά αγγειακά στοιχεία και πολυάριθμα κυτταρικά στοιχεία. Η αφαίρεση της έσω αφοριστικής μεμβράνης στη χειρουργική της ιδιοπαθούς επιαμφιβληστροειδικής μεμβράνης αποτελεί ασφαλή με πολύ καλά ανατομικά και λειτουργικά αποτελέσματα.

Συμπεράσματα: Η βελτίωση της ΚΔΟΟ και η ελάττωση του πάχους της ωχράς είναι στατιστικά σημαντική. Η επιαμφιβληστροειδική μεμβράνη πολύ συχνά είναι αμφοτερόπλευρη νόσος. Οι ελκτικές δυνάμεις που ασκούνται από τη ΕΜ έχουν σαν αποτέλεσμα την παραμόρφωση των τριχοειδών η οποία απεικονίζεται και υπολογίζεται με την OCT-A. Η παραμόρφωση είναι σοβαρότερη ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης. Η υαλοειδεκτομή με την αφαίρεση της ΕΑΜ είναι μια αποτελεσματική τεχνική για την αντιμετώπιση των ασθενών με ιδιοπαθή μεμβράνη και δεδομένου του μικρότερου κίνδυνου υποτροπής, αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τους περισσότερους χειρουργούς.

Περίληψη στην Αγγλική -Summary

The Thesis concerns combined surgery in severe pathologies of posterior segment of the eye and especially epiretinal membranes. We studied the efficacy of applied surgical procedures for the treatment of patients with epiretinal membrane (ERM). We conducted a complete study, using latest technology equipment in order to evaluate the anatomical and functional results of the procedures and their duration after a period of time.

In the first chapter we studied 51 eyes of 47 patients with idiopathic epiretinal membrane. Eighteen eyes underwent vitrectomy, 18 had combined surgery (phacoemulsification and vitrectomy) and 15 had vitrectomy followed by phacoemulsification in a second procedure. We assessed the anatomical restoration of the macula and the improvement of visual acuity after the operation. Mean pre-operative best corrected visual acuity (BCVA) was 0.55 ± 0.30 in LogMAR and mean central foveal thickness (CFT) was $422.29 \mu\text{m} \pm 109.62$. Final BCVA was 0.34 ± 0.28 and final CFT was $365.75 \pm 72.16 \mu\text{m}$. Postoperative cystoid macular edema was observed in three patients. One patient had combined surgery and two had phacoemulsification as a second procedure after vitrectomy.

In the second chapter we assessed the vitreoretinal interface of the fellow eye of patients with epiretinal membrane. We studied 67 patients with epiretinal membrane. Forty patients underwent vitrectomy or combined surgery while 27 patients remained under observation. Forty five patients were found to have vitreoretinal interface pathology only in one eye, while 22 had similar pathology in the fellow eye as well. Moreover the anatomical features of the macula were assessed with enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT). EDI-OCT was performed in both eyes of 32 patients with idiopathic epiretinal membrane and in healthy control group. Central foveal choroidal thickness (CFCT) was measured and was found to be $266 \pm 33 \mu\text{m}$ in eyes with epiretinal membrane, 300 ± 29 in normal fellow eyes and $302 \pm 40 \mu\text{m}$ in healthy controls. Optical coherence tomography angiography (OCT-A) was performed in 22 eyes. Superficial and deep capillary plexuses were assessed in 3x3 and 6x6 analysis. More severe cases had a higher level of vessel distortion and tortuosity and affected both plexuses. Also the level of distortion was related to worse BCVA.

In the third chapter we performed histopathologic examination of epiretinal membrane and internal limiting membrane specimens acquired during the

operations for ERM removal. The specimens were compared to secondary membranes using immunohistochemistry for GFAP, CLA, CD 68. Idiopathic ERMs are simple cellular membranes that consist of glial cells and fibrocytes and few vessels whereas secondary membranes are more cellular with inflammatory cells and profound vessels.

In the fourth chapter we studied the effect of internal limiting membrane (ILM) peeling in surgical removal of idiopathic epiretinal membranes (ERMs) through meta-analysis of the functional and anatomical results of surgical treatment. We assessed a case series of patients with ERM treated in our department. Fifty eyes were operated for the removal of idiopathic ERM. All patients were examined pre-operatively and 6 to 24 months postoperatively. We conducted a meta-analysis of 16 published studies as well as our series comparing the results of surgical removal of epiretinal membrane, with or without ILM peel, in terms of visual acuity and anatomical restoration of the macula (central foveal thickness-CFT). Studies or subgroups of patients that had indocyanine green (ICG) used as an ILM stain were excluded from the study, due to evidence of its retinal toxicity. There was a consistency in results for after/baseline BCVA and CFT levels in both groups of patients (with or without ILM peel). In all cases, we found a statistically significant increase ($p < 0.05$) in after BCVA and decrease ($p < 0.05$) in after CFT levels versus baseline levels. Direct comparison of ILM peeling versus non ILM peeling cannot be performed due to lack of randomized studies comparing the two methods. However, there is a trend in favor of ILM peeling regarding BCVA and CFT.

In conclusion, in most cases of ERM the anatomical morphology of the macula is restored. Best corrected visual acuity improvement and central foveal thickness decrease are statistically significant. Epiretinal membrane is very often is a bilateral pathology of the vitreoretinal interface and the observation of such patients with clinical examination and OCT is important. Choroidal thickness was measured to be decreased in patients with ERM but this could be due to the effect the membrane has on the measurement. Tractional forces result in retinal vessel distortion which can be measured by OCT-A. Structural variants among ERMs in secondary cases are related to inflammatory cells and factors found on tissue specimens acquired in surgery. Vitrectomy for the removal of ERM combined with ILM peeling is an effective method for the treatment of patients with idiopathic ERM. Internal limiting membrane removal results in some anatomical changes observe in imaging without affecting the retinal function. Given the fact that the recurrence rate is significantly lower when ILM is removed, it makes it a treatment of choice for most surgeons

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Klein R, Klein BE, Wang Q, *et al.* The epidemiology of epiretinal membranes. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1994;92:403-25; discussion 25-30.
2. Fraser-Bell S, Guzowski M, Rochtchina E, *et al.* Five-year cumulative incidence and progression of epiretinal membranes: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2003;110(1):34-40.
3. Mitchell P, Smith W, Chey T, *et al.* Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology.* 1997;104(6):1033-40.
4. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, *et al.* Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a Japanese population: the Hisayama study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2003;241(8):642-6.
5. Ng CH, Cheung N, Wang JJ, *et al.* Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology.* 2011;118(4):694-9.
6. Liao P. *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment.* The Yale Journal of Biology and Medicine. 1987;60(6):604-5.
7. Wise GN. Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. Schoenberg Lecture. *American journal of ophthalmology.* 1975;79(3):349-7.
8. Appiah AP, Hirose T. Secondary causes of premacular fibrosis. *Ophthalmology.* 1989;96(3):389-92.
9. Appiah AP, Hirose T, Kado M. A review of 324 cases of idiopathic premacular gliosis. *American journal of ophthalmology.* 1988;106(5):533-5.
10. Hirokawa H, Jalkh AE, Takahashi M, *et al.* Role of the vitreous in idiopathic preretinal macular fibrosis. *American journal of ophthalmology.* 1986;101(2):166-9.
11. Pesin SR, Olk RJ, Grand MG, *et al.* Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement. *Ophthalmology.* 1991;98(7):1109-14.
12. Sheard RM, Sethi C, Gregor Z. Acute macular pucker. *Ophthalmology.* 2003;110(6):1178-84.
13. Bringmann A, Wiedemann P. Involvement of Muller glial cells in epiretinal membrane formation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2009;247(7):865-83.
14. Lesnik Oberstein SY, Lewis GP, Dutra T, *et al.* Evidence that neurites in human epiretinal membranes express melanopsin, calretinin, rod opsin and neurofilament protein. *The British journal of ophthalmology.* 2011;95(2):266-72.
15. Wickham LJ, Asaria RH, Alexander R, *et al.* Immunopathology of intraocular silicone oil: retina and epiretinal membranes. *The British journal of ophthalmology.* 2007;91(2):258-62.

16. Morino I, Hiscott P, McKechnie N, *et al.* Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue. *The British journal of ophthalmology.* 1990;74(7):393-9.
17. Harada C, Mitamura Y, Harada T. The role of cytokines and trophic factors in epiretinal membranes: involvement of signal transduction in glial cells. *Progress in retinal and eye research.* 2006;25(2):149-64.
18. Oberstein SY, Byun J, Herrera D, *et al.* Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration. *Molecular vision.* 2011;17:1794-805.
19. Foos RY. Vitreoretinal juncture; epiretinal membranes and vitreous. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1977;16(5):416-22.
20. Gandorfer A, Schumann R, Scheler R, *et al.* Pores of the inner limiting membrane in flat-mounted surgical specimens. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2011;31(5):977-81.
21. Lewis GP, Charteris DG, Sethi CS, *et al.* The ability of rapid retinal reattachment to stop or reverse the cellular and molecular events initiated by detachment. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2002;43(7):2412-20.
22. Sramek SJ, Wallow IH, Stevens TS, *et al.* Immunostaining of preretinal membranes for actin, fibronectin, and glial fibrillary acidic protein. *Ophthalmology.* 1989;96(6):835-41.
23. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie.* 2004;242(8):690-8.
24. Chu TG, Lopez PF, Cano MR, *et al.* Posterior vitreoschisis. An echographic finding in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1996;103(2):315-22.
25. Schwatz SD, Alexander R, Hiscott P, *et al.* Recognition of vitreoschisis in proliferative diabetic retinopathy. A useful landmark in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology.* 1996;103(2):323-8.
26. Sebag J, Gupta P, Rosen RR, *et al.* Macular holes and macular pucker: the role of vitreoschisis as imaged by optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 2007;105:121-9; discussion 9-31.
27. Sebag J. Vitreous: the resplendent enigma. *The British journal of ophthalmology.* 2009;93(8):989-91.
28. Jaffe NS. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 1967;71(4):642-52.
29. Odrobina D, Michalewska Z, Michalewski J, *et al.* Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2011;31(2):324-31.
30. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, *et al.* Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *American journal of ophthalmology.* 2008;145(3):509-17.
31. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *The British journal of ophthalmology.* 2002;86(8):902-9.
32. Heilskov TW, Massicotte SJ, Folk JC. Epiretinal macular membranes in eyes with attached posterior cortical vitreous. *Retina (Philadelphia, Pa).* 1996;16(4):279-84.
33. Massin P, Allouch C, Haouchine B, *et al.* Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. *American journal of ophthalmology.* 2000;130(6):732-9.
34. Wilkins JR, Puliafito CA, Hee MR, *et al.* Characterization of epiretinal membranes using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1996;103(12):2142-51.

35. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, *et al.* Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*. 2006;113(3):388-97.
36. Nigam N, Bartsch DU, Cheng L, *et al.* Spectral domain optical coherence tomography for imaging ERM, retinal edema, and vitreomacular interface. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2010;30(2):246-53.
37. Mori K, Gehlbach PL, Sano A, *et al.* Comparison of epiretinal membranes of differing pathogenesis using optical coherence tomography. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2004;24(1):57-62.
38. Michalewski J, Michalewska Z, Cisiecki S, *et al.* Morphologically functional correlations of macular pathology connected with epiretinal membrane formation in spectral optical coherence tomography (SOCT). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2007;245(11):1623-31.
39. Watanabe A, Arimoto S, Nishi O. Correlation between metamorphopsia and epiretinal membrane optical coherence tomography findings. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1788-93.
40. Ooto S, Hangai M, Takayama K, *et al.* High-resolution imaging of the photoreceptor layer in epiretinal membrane using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology*. 2011;118(5):873-81.
41. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, *et al.* Inner segment/outer segment junction assessed by spectral-domain optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane. *American journal of ophthalmology*. 2010;150(6):834-9.
42. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, *et al.* Inner Nuclear Layer Thickness as a Prognostic Factor for Metamorphopsia after Epiretinal Membrane Surgery. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(10):2107-14.
43. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Gabriel M, *et al.* Intrasurgical Microscope-Integrated Spectral Domain Optical Coherence Tomography-Assisted Membrane Peeling. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(10):2100-6.
44. Brito PN, Gomes NL, Vieira MP, *et al.* Possible role for fundus autofluorescence as a predictive factor for visual acuity recovery after epiretinal membrane surgery. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2014;34(2):273-80.
45. Dell'omo R, Cifariello F, Dell'omo E, *et al.* Influence of retinal vessel printings on metamorphopsia and retinal architectural abnormalities in eyes with idiopathic macular epiretinal membrane. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2013;54(12):7803-11.
46. Lee SM, Pak KY, Kwon HJ, *et al.* Association between Tangential Contraction and Early Vision Loss in Idiopathic Epiretinal Membrane. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2018;38(3):541-9.
47. Nelis P, Alten F, Clemens CR, *et al.* Quantification of changes in foveal capillary architecture caused by idiopathic epiretinal membrane using OCT angiography. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2017;255(7):1319-24.
48. Wong JG, Sachdev N, Beaumont PE, *et al.* Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(4):373-8.
49. Scheerlinck LM, van der Valk R, van Leeuwen R. Predictive factors for postoperative visual acuity in idiopathic epiretinal membrane: a systematic review. *Acta ophthalmologica*. 2015;93(3):203-12.
50. Inoue M, Morita S, Watanabe Y, *et al.* Preoperative inner segment/outer segment junction in spectral-domain optical coherence tomography as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2011;31(7):1366-72.

51. Shiono A, Kogo J, Klose G, *et al.* Photoreceptor outer segment length: a prognostic factor for idiopathic epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*. 2013;120(4):788-94.
52. Sugiura Y, Okamoto F, Okamoto Y, *et al.* Contrast sensitivity and foveal microstructure following vitrectomy for epiretinal membrane. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(11):7594-600.
53. Ghazi-Nouri SM, Tranos PG, Rubin GS, *et al.* Visual function and quality of life following vitrectomy and epiretinal membrane peel surgery. *The British journal of ophthalmology*. 2006;90(5):559-62.
54. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, *et al.* Stereopsis and Optical Coherence Tomography Findings after Epiretinal Membrane Surgery. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(7):1415-21.
55. Kinoshita T, Imaizumi H, Miyamoto H, *et al.* Changes in metamorphopsia in daily life after successful epiretinal membrane surgery and correlation with M-CHARTS score. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:225-33.
56. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Hagen S, *et al.* Spectral-domain optical coherence tomography for monitoring epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*. 2010;117(4):798-805.
57. Reibaldi M, Longo A, Avitabile T, *et al.* TRANSCONJUNCTIVAL NONVITRECTOMIZING VITREOUS SURGERY VERSUS 25-GAUGE VITRECTOMY IN PATIENTS WITH EPIRETINAL MEMBRANE: A Prospective Randomized Study. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(5):873-9.
58. Saito Y, Lewis JM, Park I, *et al.* Nonvitrectomizing vitreous surgery: a strategy to prevent postoperative nuclear sclerosis. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1541-5.
59. Haritoglou C, Eibl K, Schaumberger M, *et al.* Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: a prospective, randomized, comparative trial. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(1):1-5.
60. Haritoglou C, Gandorfer A, Schaumberger M, *et al.* Trypan blue in macular pucker surgery: an evaluation of histology and functional outcome. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2004;24(4):582-90.
61. Kwok AK, Lai TY, Li WW, *et al.* Trypan blue- and indocyanine green-assisted epiretinal membrane surgery: clinical and histopathological studies. *Eye (London, England)*. 2004;18(9):882-8.
62. Uemura A, Kanda S, Sakamoto Y, *et al.* Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *American journal of ophthalmology*. 2003;136(2):252-7.
63. Gandorfer A, Haritoglou C, Kampik A. Toxicity of indocyanine green in vitreoretinal surgery. *Developments in ophthalmology*. 2008;42:69-81.
64. Foster RE, Petersen MR, Da Mata AP, *et al.* Negative indocyanine green staining of epiretinal membranes. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2002;22(1):106-8.
65. Rodrigues EB, Costa EF, Penha FM, *et al.* The use of vital dyes in ocular surgery. *Survey of ophthalmology*. 2009;54(5):576-617.
66. Uno F, Malerbi F, Maia M, *et al.* Subretinal trypan blue migration during epiretinal membrane peeling. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2006;26(2):237-9.
67. Bovey EH, Uffer S, Achache F. Surgery for epimacular membrane: impact of retinal internal limiting membrane removal on functional outcome. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2004;24(5):728-35.
68. Park DW, Dugel PU, Garda J, *et al.* Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. *Ophthalmology*. 2003;110(1):62-4.
69. Sandali O, El Sanharawi M, Basli E, *et al.* Epiretinal membrane recurrence: incidence, characteristics, evolution, and preventive and risk factors. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2013;33(10):2032-8.

70. Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, *et al.* Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2014;34(1):172-81.
71. Lim JW, Cho JH, Kim HK. Assessment of macular function by multifocal electroretinography following epiretinal membrane surgery with internal limiting membrane peeling. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:689-94.
72. Kifuku K, Hata Y, Kohno RI, *et al.* Residual internal limiting membrane in epiretinal membrane surgery. *The British journal of ophthalmology*. 2009;93(8):1016-9.
73. Schumann RG, Gandorfer A, Priglinger SG, *et al.* Vital dyes for macular surgery: a comparative electron microscopy study of the internal limiting membrane. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2009;29(5):669-76.
74. Donati G, Kapetanios AD, Pournaras CJ. Complications of surgery for epiretinal membranes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 1998;236(10):739-46.
75. Issa SA, Connor A, Habib M, *et al.* Comparison of retinal breaks observed during 23 gauge transconjunctival vitrectomy versus conventional 20 gauge surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:109-14.
76. Nakano T, Uemura A, Sakamoto T. Incidence of iatrogenic peripheral retinal breaks in 23-gauge vitrectomy for macular diseases. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2011;31(10):1997-2001.
77. Jackson TL, Donachie PH, Williamson TH, *et al.* THE ROYAL COLLEGE OF OPHTHALMOLOGISTS' NATIONAL OPHTHALMOLOGY DATABASE STUDY OF VITREORETINAL SURGERY: Report 4, Epiretinal Membrane. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2015;35(8):1615-21.
78. Do DV, Hawkins B, Gichuhi S, *et al.* Surgery for post-vitrectomy cataract. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(3):CD006366.
79. Pournaras CJ, Donati G, Brazitikos PD, *et al.* Macular epiretinal membranes. *Seminars in ophthalmology*. 2000;15(2):100-7.
80. Poliner LS, Olk RJ, Grand MG, *et al.* Surgical management of premacular fibroplasia. *Archives of ophthalmology*. 1988;106(6):761-4.
81. McLeod D, Hiscott PS, Grierson I. Age-related cellular proliferation at the vitreoretinal juncture. *Eye (London, England)*. 1987;1 (Pt 2):263-81.
82. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2002;21(11):1539-58.
83. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
84. Yamashita T, Uemura A, Sakamoto T. Intraoperative characteristics of the posterior vitreous cortex in patients with epiretinal membrane. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2008;246(3):333-7.
85. Furino C, Boscia F, Recchimurzo N, *et al.* Intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to vitrectomy for macular pucker. *Retina*. 2014;34(8):1612-6.
86. Kim SJ, Martin DF, Hubbard GB, 3rd, *et al.* Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(8):1531-7.
87. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(5):388-99.
88. Ploner SB, Moulton EM, Choi W, *et al.* TOWARD QUANTITATIVE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: Visualizing Blood Flow Speeds in Ocular Pathology Using Variable Interscan Time Analysis. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2016;36 Suppl 1:S118-S26.

89. Nitta E, Shiraga F, Shiragami C, *et al.* Displacement of the retina and its recovery after vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane. *American journal of ophthalmology.* 2013;155(6):1014-20 e1.
90. Ripandelli G, Scarinci F, Piaggi P, *et al.* Macular pucker: to peel or not to peel the internal limiting membrane? A microperimetric response. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2015;35(3):498-507.
91. Kim YJ, Lee KS, Joe SG, *et al.* Incidence and quantitative analysis of dissociated optic nerve fiber layer appearance: real loss of retinal nerve fiber layer? *European journal of ophthalmology.* 2018;28(3):317-23.
92. Liu H, Zuo S, Ding C, *et al.* Comparison of the Effectiveness of Pars Plana Vitrectomy with and without Internal Limiting Membrane Peeling for Idiopathic Retinal Membrane Removal: A Meta-Analysis. *Journal of ophthalmology.* 2015;2015:974568.
93. Azuma K, Ueta T, Eguchi S, *et al.* EFFECTS OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING COMBINED WITH REMOVAL OF IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2017;37(10):1813-9.
94. Fang XL, Tong Y, Zhou YL, *et al.* Internal limiting membrane peeling or not: a systematic review and meta-analysis of idiopathic macular pucker surgery. *The British journal of ophthalmology.* 2017;101(11):1535-41.
95. Chang WC, Lin C, Lee CH, *et al.* Vitrectomy with or without internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane: A meta-analysis. *PloS one.* 2017;12(6):e0179105.
96. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, *et al.* The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. *American journal of ophthalmology.* 2003;135(3):328-37.
97. Rodrigues EB, Meyer CH, Mennel S, *et al.* Mechanisms of intravitreal toxicity of indocyanine green dye: implications for chromovitrectomy. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2007;27(7):958-70.
98. Rezai KA, Farrokh-Siar L, Ernest JT, *et al.* Indocyanine green induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *American journal of ophthalmology.* 2004;137(5):931-3.
99. Tadayoni R, Paques M, Girmens JF, *et al.* Persistence of fundus fluorescence after use of indocyanine green for macular surgery. *Ophthalmology.* 2003;110(3):604-8.
100. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, *et al.* Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *American journal of ophthalmology.* 2002;134(5):661-6.
101. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, *et al.* Histology of the vitreoretinal interface after staining of the internal limiting membrane using glucose 5% diluted indocyanine and infracyanine green. *American journal of ophthalmology.* 2004;137(2):345-8.
102. Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, *et al.* Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *American journal of ophthalmology.* 2002;134(6):836-41.
103. Kanda S, Uemura A, Yamashita T, *et al.* Visual field defects after intravitreal administration of indocyanine green in macular hole surgery. *Archives of ophthalmology.* 2004;122(10):1447-51.
104. Pichi F, Lembo A, Morara M, *et al.* Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling. *International ophthalmology.* 2014;34(2):437-46.
105. Clark A, Balducci N, Pichi F, *et al.* Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2012;32(8):1608-13.
106. Scupola A, Grimaldi G, Abed E, *et al.* Arcuate Nerve Fiber Layer Changes after Internal Limiting Membrane Peeling in Idiopathic Epiretinal Membrane. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2018;38(9):1777-85.

107. Spaide RF. "Dissociated optic nerve fiber layer appearance" after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2012;32(9):1719-26.
108. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, *et al*. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1415-20.
109. Mitamura Y, Ohtsuka K. Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1766-70.
110. De Novelli FJ, Goldbaum M, Monteiro MLR, *et al*. Recurrence rate and need for reoperation after surgery with or without internal limiting membrane removal for the treatment of the epiretinal membrane. *International journal of retina and vitreous*. 2017;3:48.
111. De Novelli FJ, Goldbaum M, Monteiro MLR, *et al*. SURGICAL REMOVAL OF EPIRETINAL MEMBRANE WITH AND WITHOUT REMOVAL OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE: Comparative Study of Visual Acuity, Features of Optical Coherence Tomography, and Recurrence Rate. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017.
112. Diaz-Valverde A, Wu L. To Peel or Not to Peel the Internal Limiting Membrane in Idiopathic Epiretinal Membranes. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017.
113. Obata S, Fujikawa M, Iwasaki K, *et al*. Changes in Retinal Thickness after Vitrectomy for Epiretinal Membrane with and without Internal Limiting Membrane Peeling. *Ophthalmic research*. 2017;57(2):135-40.