

Gdański Uniwersytet Medyczny

Katedra i Klinika Chorób Oczu



lek. med. Dorota Raczyńska

Funkcja diagnostyczna optycznej koherentnej tomografii (OCT) w obrazowaniu witreolizy

Praca na stopień doktora nauk medycznych.

Promotor: Profesor ndzw. dr hab. med. Walenty Nyka

Gdańsk 2011

Szczególne podziękowania składam Rodzicom za ich miłość i wsparcie oraz Panu Profesorowi ndzw. dr hab. med. Walentemu Nyce za cenne wskazówki, okazaną pomoc i poświęcony czas.

Dziękuję Wszystkim Osobom, które przyczyniły się do powstania niniejszej pracy.

Spis Treści

SPIS TREŚCI	3
I. WSTĘP	6
I. 1. RYS HISTORYCZNY	6
I. 2. WITREOLIZA.....	7
I. 3. BUDOWA SIATKÓWKI	8
I. 3.1. Budowa komórkowa siatkówki	10
I. 3.2. Budowa warstwowa siatkówki.....	14
I. 4. CIAŁO SZKLISTE	16
I. 5. GRANICA CIAŁO SZKLISTE-SIATKÓWKA	18
I. 5.1. Unaczynienie na granicy ciała szkliste-siatkówka	20
I. 5.2. Załamanie się bariery krew-siatkówka	22
I. 6. BŁONA NASIATKÓWKOWA (EPI RETINAL MEMBRANE)	24
I. 6.1. Wprowadzenie	24
I. 6.2. Epidemiologia	25
I. 6.3. Histologia	26
I. 6.4. Etiologia	27
I. 6.5. Objawy	27
I. 6.6. Diagnostyka.....	28
I. 6.7. Leczenie	28
I. 7. ZESPÓŁ TRAKCJI SZKLISTKOWO-SIATKÓWKOWEJ (VITREORETINAL TRACTION SYNDROME)	29
I. 7. 1. Wprowadzenie	29
I. 7. 2. Epidemiologia	31
I. 7. 3. Histologia	31
I. 7. 4. Etiologia	31
I. 7.5. Objawy	32
I. 7.6. Diagnostyka.....	32
I. 7.7. Leczenie	33
I. 8. OPTYCZNA KOHERENTNA TOMOGRAFIA.....	34
II. PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA	40
II.1. ENZYMATYCZNA WITREOLIZA	40
II.1.1. Urokinaza	40
II.1.2. Plazmina.....	41
II.1.3. Mikroplazmina	42
II.1.4. Dyspaza	43
II.1.5. Chondroitynaza ABC	43
II.1.6. Kolagenaza	44
II.1.7. Hialuronidaza	44
II.2. ENDOGENNE TPA W GAŁCIE OCZNEJ	45
II.3. REKOMBINOWANY TKANKOWY AKTYWATOR PLAZMINOGENU (rTPA).....	47
II.3.1. rTPA w wylewach krwi do komory ciała szklistego	47
II.3. 2. rTPA w leczeniu krwotoków podsiatkówkowych	47
II.3.3. rTPA w leczeniu błon włóknikowych w komorze przedniej	49
II.3.4. rTPA w leczeniu zatorów i zakrzepów naczyń siatkówki	50
II.3.5. rTPA w odłączeniu tylnym ciała szklistego (PVD)	51
II.3. 6. rTPA w fibrylizacji włóknikowych złogów w obrębie implantów	53
II.3. 7. rTPA w oczach wypełnionych olejem silikonowym	53
II.4. ZESTAWIENIE SUBSTANCJI ENZYMATYCZNYCH STOSOWANYCH W CHIRURGII WITREORETINALNEJ	54
III. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY	55

IV. MATERIAŁ I METODY BADAŃ.....	56
IV.1. DOBÓR BADANYCH CHORYCH.....	56
IV.2. METODYKA BADAŃ.....	58
IV.2.1. Charakterystyka leku stosowanego w badaniu.....	59
IV.2.2. Wykonanie iniekcji doszkliskowej z rTPA.....	63
IV.2.3. Wykonanie badania OCT.....	63
V. WYNIKI I OMÓWIENIE.....	65
V.1. STATYSTYKA OPISOWA I PODSTAWOWE TESTY STATYSTYCZNE.....	65
V.1.1. Płeć.....	65
V.1.2. Wiek.....	65
V.1.3. Grubość błony.....	66
V.1.4. Choroby.....	67
V.1.5. Trakcja.....	68
V.1.6. Błona epiretinalna.....	71
V.1.7. Grubość siatkówki.....	73
V.1.8. Rozpuszczenie trakcji.....	77
V.1.8.1. Rozpuszczenie błony, a grubość siatkówki.....	77
V.1.8.2. Grubość błony uczestniczącej w trakcji szkliskowo-siatkówkowej, a jej predyspozycja do rozpuszczenia się.....	79
V.1.10. Ciśnienie wewnętrzzgałkowe.....	84
V.2. KORELACJE.....	86
V.2.1. Grupa TPA.....	87
V.2.2. Grupa kontrolna.....	89
V.4. METODOLOGIA STATYSTYCZNA.....	92
VI. DYSKUSJA.....	94
VII. WNIOSKI.....	103
VIII. STRESZCZENIE.....	104
IX. SUMMARY.....	109
X. PIŚMIENNICTWO.....	114
XI. SPIS RYCIN.....	125
XII. SPIS TABEL.....	127
XIII. DODATEK.....	129

SKRÓTY:

OCT- optyczna koherentna tomografia (optical coherence tomography)

ERM- błona nasiatkówkowa, przedsiatkówkowa (epiretinal membrane)

ILM- błona graniczna wewnętrzna (internal limiting membrane)

PVR- proliferacje szkliskowo-siatkówkowe (vitreoretinal proliferations)

PVD- odłączenie tylne ciała szklistego (posterior vitreous detachment)

PDR- retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (proliferative diabetic retinopathy)

VRTS - zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej (vitreoretinal traction syndrome)

LN - laminina (laminin)

FN - fibronektyna (fibronectin)

CSZ - ciało szkliste (vitreous body)

ILM - błona graniczna wewnętrzna (internal limiting membrane)

RNFL- warstwa włókien nerwowych (retinal nerve fiber layer)

GCL - warstwa komórek zwojowych (ganglion cell layer)

IPL - wewnętrzna warstwa komórek splotowatych (inner plexiform layer)

INL - wewnętrzna warstwa komórek jądrowych (inner nuclear layer)

OPL - zewnętrzna warstwa komórek splotowatych (outer plexiform layer)

ONL - zewnętrzna warstwa komórek jądrowych (outer nuclear layer)

ELM - błona graniczna zewnętrzna (external limiting membrane)

RPE - warstwa nabłonka barwnikowego siatkówki (retinal pigment epithelium)

ROC - krzywe będące narzędziem statystycznym służącym do oceny poprawności klasyfikatora (pojedynczej zmiennej lub całego modelu) tzn. różnicujące wartość jednego parametru pomiędzy dwoma grupami. (Receiver Operating Characteristic)

AGEs-zaawansowane końcowe produkty glikacji (Advanced Glycation End-products)

NVD - neowaskularyzacja na tarczy nerwu II (New Vessels at Disc)

NVE - neowaskularyzacja poza tarczą nerwu II (New Vessels Elsewhere)

I. WSTĘP

I. 1. Rys historyczny

Okulistyka zalicza się do jednej z najstarszych specjalności zabiegowych. Wiedza o anatomii oka oraz o roli jego poszczególnych składowych, w tym ciała szklanego, ewoluowała przez wieki.

W surowym kodeksie Hammurabiego (Babilonia, około 2000 lat p.n.e.) opisywana jest operacja 'nagabtu'- przetoki woreczka łzowego. W Gizie zachował się posąg i grób pierwszego okulisty Pepi-Ankh-Or-Iri (z około 3000 roku p.n.e.), zachowały się również hieroglify ze scenami przedstawiającymi usuwanie ciał obcych z oka, papirusy opisujące choroby oczu i ich leczenie. W papirusie, opracowanym przez Erwina Smitha, znajduje się opis zabiegu po urazie oka i skroni, po zakończeniu zabiegu zalecano wypowiadać stosowne zaklęcie ' krokodyl jest słaby i bezsilny ', co miało związek z wierzeniem, że bóg Ra odebrał oczy krokodylowi, a przywrócił je choremu. W czasach późniejszych lekarz cesarów, uczeń Arystotelesa - Klaudiusz Galen, (ok. 130 - 200 n.e.) zakładał, że głównym organem narządu wzroku jest soczewka, natomiast siatkówka służy do odżywiania ciała szklanego. Teorie Galena pokutowały jeszcze w XVIII wieku. Pierwsza postać związana z dziejami okulistyki w Polsce o sławie europejskiej – Witelon (Witelo, Vitellio, Vitello, Erazm Ciołek)(ok.1230-1280), na którego 'Optyce'(1273r) wzorowali się Leonardo da Vinci, Mikołaj Kopernik, Johannes Kepler, soczewkę postrzegał również jako organ 'czujący światło'. Za widzenie według Vitello miał odpowiadać 'spiritus visibilis', czyli duch widzenia. Rola ciała szklanego nie była mu znana, opisał jedynie, że: 'znajduje się za soczewką i charakteryzuje się przezroczystością'. Z kolei w pierwszym polskim podręczniku anatomii ' Fabricatio hominis' w 1551 roku Wojciech Nowopolski pisze: 'oko posiada wewnątrz krystaliczną ciecz, nazwaną tak stąd, że jest podobna do kryształu. Ta jest najważniejszym i szczególnym narządem widzenia, jak poucza Galen, któremu pozostałe części służą jako oprawa, odżywka i osłona'.[1,2,3]

Wraz z wynalezieniem mikroskopu w 1590 roku, przez Hansa i Zachariasa Janssenów zaczęto interesować się szczegółową budową anatomiczną człowieka, w tym oka. Leewuwenhoek szlifierz, konstruktor mikroskopu dającego prawie trzystukrotne powiększenie, opisał prążkowaną strukturę soczewki oka, obalając tym samym teorię jakoby była ona utworzona przez krystaliczną ciecz.

Kolejnym krokiem, który umożliwił obserwację wewnętrznych struktur oka było wynalezienie oftalmoskopu w 1851 roku przez Hermana Helmholtza. Warto dodać, że odkrycie to miało miejsce prawie 90 lat po powstaniu pierwszego na świecie szpitala okulistycznego (Paryż, 1762r).

W 18 i 19 wieku istniały już 4 różne teorie budowy ciała szklanego. W 1741 roku Demours sformułował teorię 'pęcherzykową', zakładał istnienie pęcherzyków zawieszonych w płynie pomiędzy filamentami ciała szklanego. W 1780 roku Zinn uważał, że ciało szklane jest tkanką zbudowaną w sposób warstwowy na wzór cebuli. Histologiczne badania Von Pappenheima i Brücke potwierdziły tę warstwową teorię. Inna teoria tzw. 'sektorowa, promieniowa' zaproponowana została przez Hannovera w 1845. Badając zewnętrzne warstwy CSZ w okolicy równika badacz opisał liczne przedziały, zaobserwował że były one zlokalizowane, w przybliżeniu, promieniowo wokół centralnego przednio-tylnego rdzenia - kanału Cloqueta. Hannover porównał budowę CSZ do przeciętej pomarańczy. W 1848 William Bowman ogłosił swoją teorię 'włókienkową' powstałą dzięki obserwacji w mikroskopie. Duke-Elder w 20 wieku opisał CSZ w sposób najbardziej zbliżony do współczesnego opisu - jako 'strukturę o luźnym utkaniu, delikatnych filamentach otoczonych przez płyn'. Już w roku 1917 Szent-Györgi zwrócił uwagę na zmiany struktury CSZ wynikające z wieku.[4] Na lepszą wizualizację ciała szklanego, wykorzystywaną do dnia dzisiejszego, pozwoliło wynalezienie lampy szczelinowej przez noblistę Alvara Gullstanda w 1911 roku.

Zrozumienie funkcji i poznanie struktury ciała szklanego zajęło ludzkości stulecie, jednak wciąż wiele kwestii pozostaje niewyjaśnionych.

I.2. Witreoliza

Udoskonalanie technik chirurgii witreoretinalnej powoduje, że wyniki leczenia zespołu trakcji szklankowo-siatkówek są coraz lepsze. Tym niemniej zabiegi te są nadal kosztowne, obarczone wieloma powikłaniami, a okres oczekiwania na operację jest często zbyt długi. W wielu przypadkach witrektomię można byłoby zastąpić małą inwazyjną, farmakologiczną witreolizą. Podając do ciała szklanego enzym można podjąć próbę usunięcia trakcji szklankowo-siatkówek. Na drodze farmakologicznej

lize można indukować tylne odłączenie ciała szklistego (PVD) przed planowaną witrektomią, czy też ingerować w płytkowo-włóknikowe elementy krwi wylanej do oka. Już od dziesięcioleci poszukuje się enzymów, które w bezpieczny sposób, chociaż częściowo, zastąpiłyby witrektomię. Prowadzi się badania nad plazminą, urokinazą, hialuronidazą [5,6,7]. Tkankowy aktywator plazminogenu (TPA) jest z sukcesem od 20 lat stosowany jako lek 'off label' w krwotokach i schorzeniach zatorowo zakrzepowych oka.[8]

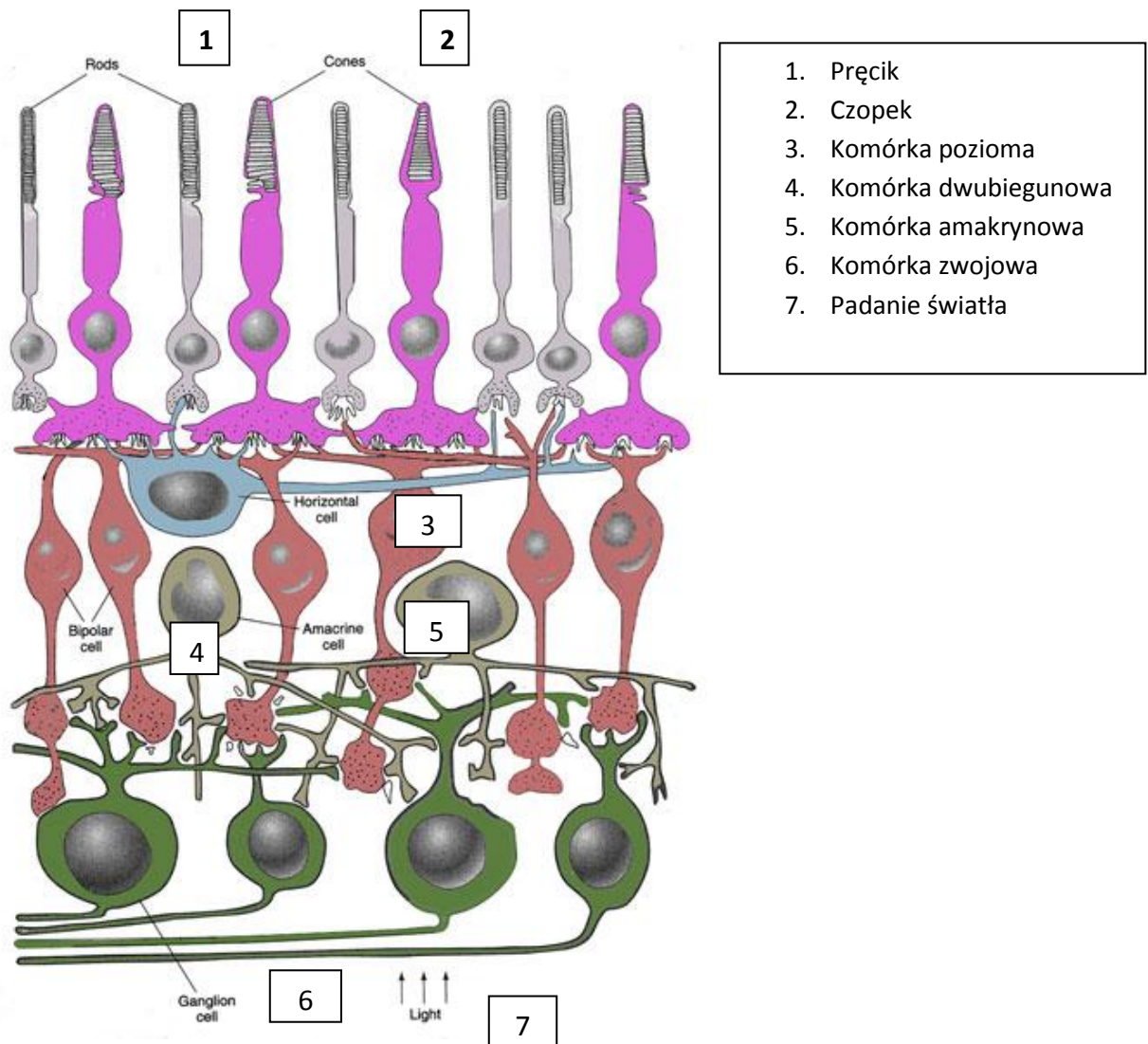
I.3. Budowa siatkówki

Siatkówka wyściela wewnętrzną ścianę gałki ocznej, przylega do błony naczyniowej na przestrzeni od brzegów pęczka wzrokowego aż do brzegu źrenicznego. Część wzrokowa siatkówki zajmuje tylny odcinek gałki od rąbka zębatego (orra serata). Siatkówka jest cienką błoną o grubości od 0,15 do 0,18mm, grubszą 0,4mm jedynie w okolicy nerwu wzrokowego. Przylega ona do części tylnej błony naczyniowej. Część przednia (tęczówkowa) i środkowa(ciało rzęskowe) błony naczyniowej jest pozbawiona siatkówki i jest niewrażliwa na bodźce świetlne. Część tylna zawiera komórki nerwowe i jest światłoczuła. W pobliżu tylnego bieguna gałki ocznej znajduje się najważniejszy obszar siatkówki zwany dołkiem środkowym (fovea centralis) lub plamką (macula) którego centralna, nieco wgłębiona część o średnicy ok.0,35mm, to dołeczek (foveola). Termin plamka żółta nie jest jednoznaczny i opiera się na dawnym opisie anatomicznym obszaru siatkówki o średnicy 1,5mm, który pośmiertnie przybiera barwę żółtawą (dzięki zwiększonemu stężeniu rodopsyny).[9] W klinicznym znaczeniu jest to obszar o średnicy 5-6mm, usytuowany pomiędzy arkadami skroniowymi, z większą ilością komórek zwojowych w porównaniu z pozostałą siatkówką. Termin 'biegun tylny' jest również podawany jako określenie plamki. Siatkówka stanowi obwodową część analizatora wzrokowego. Jest złożonym narządem nerwowym służącym do przetwarzania bodźców świetlnych w bodźce nerwowe i przesyłania ich do ośrodka wzroku znajdującego się w korze mózgowej. Można ją traktować jako najbardziej zewnętrzną część mózgu, co potwierdza także proces jej tworzenia w czasie rozwoju embrionalnego. Budowa siatkówki jest bardzo złożona i różni się w zależności od rozpatrywanej okolicy. W obszarze dołeczka, składa się tylko z pięciu warstw, na pozostałym obszarze z dziesięciu.

W dołeczku najgłębiej położoną warstwą są komórki barwnikowe, których jednym z najważniejszych zadań jest pochłanianie padającego światła. Kolejną warstwę stanowią komórki wzrokowe pręcikonośne (pręciki -bacilli) i czopkonośne (czopki-coni), będące właściwymi receptorami światła. W tych komórkach światłoczułych następuje proces zmiany światła na sygnały elektryczne, które są przenoszone w głąb centralnego układu nerwowego w postaci impulsów nerwowych. Ich przewodzenie następuje poprzez komórki nerwowe zwane neuronami. Komórki wzrokowe łączą się poprzez połączenie synaptyczne z komórkami nerwowymi: neuronami dwubiegunowymi, które z kolei łączą się swoimi wypustkami (synapsami) z kolejnymi neuronami zwojowymi. Omawiane komórki nerwowe tworzą kolejno warstwę graniczną zewnętrzną, warstwę jądrową, warstwę splotową, oraz warstwę graniczną wewnętrzną.

W obszarze pozadołeczkowym siatkówka jest grubsza, składa się z większej liczby warstw, a w szczególności zawiera naczynia krwionośne. Włókna nerwowe utworzone z komórek nerwowych, połączonych wypustkami zwanymi aksonami, pokryte są osłonką mielinową o właściwościach izolacyjnych. Aksony neuronów zwojowych łączą się, tworząc nerw wzrokowy, który prowadzi do mózgu. Komórki w obrębie siatkówki przeplatają się w różnych płaszczyznach. Oprócz połączeń „podłużnych” występują też w tzw. warstwie splotowej liczne połączenia „poprzeczne” pomiędzy poszczególnymi komórkami zwojowymi. Ogólna liczba komórek czopkowych wynosi ok. 7 mln, a pręcikowych ok. 130 mln, zaś nerw wzrokowy zawiera jedynie ok. 1,2 mln włókien nerwowych. Wynika stąd, że połączenia te służą do „wymieszania” impulsów nerwowych generowanych przez kilka lub kilkanaście komórek receptorowych tak, by jednym włóknem nerwowym można było przesyłać impulsy od wielu czopków czy pręcików. Obszar, w którym nerw wzrokowy wychodzi z gałki ocznej pozbawiony jest komórek światłoczułych i stanowi tzw. plamkę ślepą. W tej okolicy znajduje się także miejsce, gdzie do wnętrza gałki ocznej wchodzi żyła i tętnica. W dołku środkowym znajdują się wyłącznie czopki, na jego obwodzie występują w niewielkiej liczbie pręciki. Im bliżej skraju siatkówki tym bardziej maleje liczba czopków na jednostkę powierzchni, a rośnie liczba pręcików.

I. 3.1. Budowa komórkowa siatkówki



Ryc. 1. Schemat przedstawiający komórkową budowę siatkówki.

Komórki barwnikowe siatkówki (RPE) są to komórki sześciennie, wyższe (10-14 μ m) w plamce i bardziej płaskie w okolicy rąbka zębatego. Ich liczbę szacuje się na 4 do 6 milionów. Szczyt komórek RPE stanowią kosmki (długości 5-7 μ m), które wnikają pomiędzy pręciki i czopki zanurzone w mukopolisacharydowej macierzy pozakomórkowej. Jest to miejsce w którym dochodzi do odwarstwienia siatkówki. Podejrzewa się, że jest to spowodowane rozwojem embrionalnym, podczas którego siatkówka tworzona jest przez 2 warstwy kubka wzrokowego (ektodermalną) tzn. warstwy barwnikowej (RPE) i warstwy sensorycznej (neuronalnej).[10] RPE pełni rolę

anatomicznej i metabolicznej podpory dla fotoreceptorów siatkówki. Do licznych funkcji komórek RPE należy: pochłanianie światła (dzięki melanie zawartej w melanosomach), udział w fagocytozie zewnętrznych segmentów czopków i pręcików (poprzez liczne fagolizosomy), wytwarzanie płynu komór oka oraz odprowadzanie płynu z przestrzeni podsiatkówkowej (dzięki przepuszczaniu jonów Na, za którymi podąża woda), stanowią barierę zewnętrzną krew-siatkówka (posiadają międzykomórkowe połączenia typu stref zamykających i przylegających).

Komórki barwnikowe siatkówki estryfikują i magazynują witaminę A, regenerują rodopsynę, regulują czułość i rozdzielczość pręcików i czopków – poprzez zmiany rozmieszczenia ziarenek melaniny (w warunkach ciemności – ziarenka znajdują się w szczytowych częściach komórek RPE powodując większą czułość, a mniejszą rozdzielczość komórek recepcyjnych. Przy oświetleniu ziarenka melaniny – przemieszczają się do wypustek otaczających pręciki i czopki powodując większą rozdzielczość, ale mniejszą czułość). Ponadto biorą udział w gojeniu siatkówki na drodze hipertrofii, hiperplazji oraz w tworzeniu tkanki bliznowatej (syntetyzują glikozaminoglikany).[11,12]

Czopki i pręciki tworzą pierwszą warstwę siatkówki neurosensorycznej. Dzięki barwnikom w nich zawartym energia świetlna zamieniana jest na impulsy neuronalne. Czopki zawierają szybko regenerującą się rodopsynę i cyjanopsynę (adaptacja: szybka neuronalna), pręciki wolno regenerującą się rodopsynę (adaptacja: wolna-chemiczna). Okres refrakcji dla czopków jest mniejszy niż 100ms, natomiast dla pręcików większy niż 100ms. Komórki fotoreceptorowe są wrażliwe na różną długość światła: czopki (L -565nm- na barwę czerwoną, M -543nm-na barwę zieloną, S -445nm-na barwę niebieską) pręciki (500nm-barwa niebiesko-zielona). Rozmieszczenie czopków jest największe w dołku, a maleje obwodowo. Nie stwierdza się pręcików w dołku, natomiast występują już 10°dalej. Ich największa liczba zlokalizowana jest na obwodzie siatkówki. Procesy fizykochemiczne zapoczątkowane w czopkach i pręcikach powodują w komórkach zwojowych zmiany potencjału elektrycznego.[13,14,15]

Komórki poziome (zewnętrzne interneurony siatkówki) są inhibitorami neuronalnymi, łączą neurony pręcików i czopków bądź ich grupy. Bardziej ku obwodowi siatkówki zwiększa się liczba takich połączeń przez jedną komórkę

poziomą. Kwas γ -aminomasłowy (GABA) jest neurotransmiterem połączeń komórek poziomych.[16]

Komórki dwubiegunowe występują jako komórki:

- dwubiegunowe dla pręcików, to komórki typu ON, które łączą się z komórką zwojową poprzez komórkę amakrynową-połączeniem o nazwie 'days'
- dwubiegunowe dla czopków, dzielące się na:

- komórki dwubiegunowe karłowate (midget bipolars) dla czopków L i M

- komórki dwubiegunowe dla czopków S (blue cone bipolars)

(oba typy wymienionych komórek dwubiegunowych tworzą połączenia jeden do jednego tzn. jeden czopek z jedną komórką zwojową)

- komórki dwubiegunowe rozprzestrzenione (diffuse bipolars)

(łączą do 10 czopków z jedną komórką zwojową)

Komórki dwubiegunowe ulegają pobudzeniu bądź dezaktywacji przy udziale komórek zwojowych, które posiadają synapsy dla kanałów przewodzenia typu OFF (zależne od odnowy białkowej) oraz ON (zależne od cholecystokinin). Pod wpływem światła komórki dwubiegunowe systemu ON ulegają depolaryzacji, a systemu OFF hiperpolaryzacji.

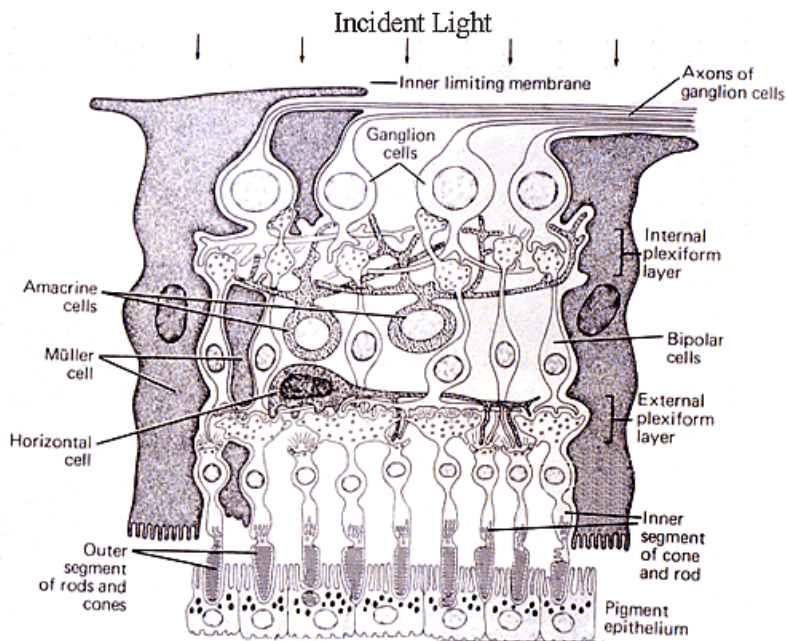
Komórki amakrynowe (wewnętrzne interneurony siatkówki) tworzą mnogie połączenia z komórkami dwubiegunowymi, zwojowymi oraz z innymi komórkami amakrynowymi. Ich podstawowa funkcja sprowadza się do modulowania procesów fotorecepcyjnych. Dzieli się je z uwagi na umiejscowienie na: międzywarstwowe, warstwowe, rozproszone. Neurotransmitery w nich zawarte to np.GABA-ergiczne, dopaminergiczne, glicynergiczne, cholinergiczne, zawierające somatostatynę. Utrata komórek amakrynowych może prowadzić do upośledzenia widzenia. Doświadczalnie na myszach i szczurach wykazano, że w stanach niedokrwienia, zaburzeń krążenia, komórki te mogą ulegać apoptozie (jak komórki zwojowe) już w drugim tygodniu trwania cukrzycy. Inną obserwacją był spadek gęstości komórek amakrynowych na obwodzie siatkówki. [17]

Komórki zwojowe ich aksony tworzą warstwę włókien nerwowych wchodzących w skład nerwu II. Aksony komórek zwojowych łączą się z ciałem kolankowatym bocznym w jądrze wzgórza. Do jego warstw drobnokomórkowych dochodzą *komórki*

zwojowe P (parvo). Stanowią 90% wszystkich komórek zwojowych, są małe, działają w warunkach ektopowych i przewodzą bodźce z zakresu widma światła zielono-czerwonego. Do warstw wielkokomórkowych ciała kolankowatego dochodzą komórki M (magno), stanowiące 10% komórek zwojowych. Są one odpowiedzialne za przewodzenie ruchu i kontrastu, reprezentują duże pola percepcji, są wrażliwe na niską częstotliwość przestrzenną i wysoką czasową, nie działają w warunkach fotopowych. Do warstwy komórek pyłkokomórkowych (koniocellular) ciała kolankowatego bocznego dochodzą komórki S, najmniej liczne przewodzące bodźce z zakresu niebiesko-żółtego widma światła.[18,19,20] W warunkach chorobowych (np.cukrzycy) przy zbyt niskich stężeniach ATP może dochodzić do nekrozy komórek zwojowych[11], a przy stężeniach zbyt wysokich do ich apoptozy[22,23]. Nekroza jest procesem nie wymagającym nakładu energii i zwykle dotyczy grupy komórek (towarzyszy jej proces zapalny),w przeciwieństwie do apoptozy gdzie proces jest energochłonny i dotyczy pojedynczych komórek.

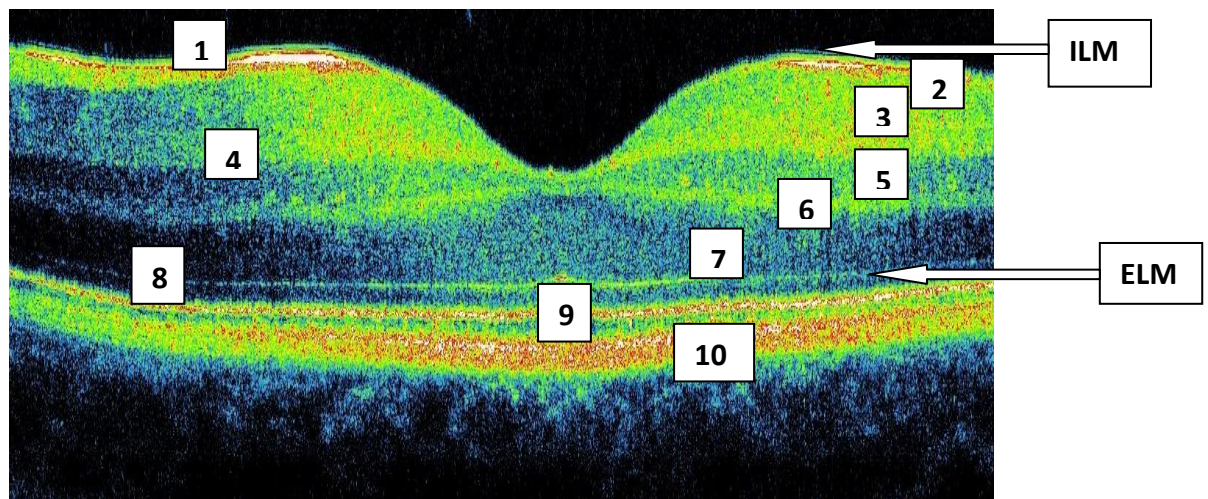
Komórki glejowe spełniają funkcję odżywczą, podporową. Prezentują je komórki:

- **Komórki Müllera-** przenikają przez całą grubość siatkówki, oplatając wszystkie jej elementy siecią włókien. Posiadają potencjał różnicowania w kierunku wielopotencjalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych)[24]
- **Astrocyty-** są podobne do astrocytów istoty białej mózgu, tworzą powłokę ochronną dla aksonów komórek zwojowych. Są nieobecne w awaskularnej części plamki.
- **Komórki mikrogleju-** są niewielkimi komórkami (podobnymi do komórek znajdujących w centralnym układzie nerwowym) odpowiedzialnymi za produkcję cytokin oraz czynników wzrostu (właściwości immunologiczne). Komórki mikrogleju znajduje się w strefach uszkodzonej siatkówki.[25,26]



Ryc. 2. Budowa komórkowa siatkówki człowieka. wg.[27]

I. 3.2. Budowa warstwowa siatkówki



Ryc.3. Obraz siatkówki uzyskany w spektralnym OCT (Copernicus).
Orientacyjne położenie warstw siatkówki.

1. ILM- Internal limiting membrane- Błona graniczna wewnętrzna (podstawy komórek Müllera i astrocytów)
2. RNFL- Retinal Nerve Fiber Layer – Warstwa włókien nerwowych (pozbawione osłonki mielinowej aksony komórek zwojowych, wypustki komórek Müllera i astrocyty. Aksony komórek zwojowych formują pęczki tworzące w 65% włókna plamkowe biegnące w pęczku tarczowo-plamkowym i wokół tarczy n.II oraz w 35% włókna pozaplamkowe biegnące od obwodu siatkówki do tarczy n.II)
3. GCL - Ganglion Cell Layer – Warstwa komórek zwojowych (jądra i początkowe aksony komórek zwojowych różnych typów)
4. IPL - Inner Plexiform Layer- Wewnętrzna warstwa komórek splotowatych (połączenia synaptyczne w warstwie (a) pomiędzy aksonami komórek dwubiegunowych typu 'off' a dendrytami komórek zwojowych, w warstwie (b) pomiędzy aksonami komórek dwubiegunowych typu 'on' a dendrytami komórek zwojowych i w warstwie (c) pomiędzy pręcikowymi komórkami dwubiegunowymi i komórkami amakrynowymi)
5. INL - Inner Nuclear Layer- Wewnętrzna warstwa komórek jądrzastych (od zewnątrz: jądra komórek poziomych, od wewnątrz: jądra komórek amakrynowych)
6. OPL- Outer Plexiform Layer- Zewnętrzna warstwa komórek splotowatych (zewnętrzna warstwa: połączenia synaptyczne pomiędzy komórkami fotoreceptorowymi, a komórkami dwubiegunowymi, wewnętrzna warstwa: połączenia pomiędzy wypustkami komórek poziomych, komórek amakrynowych i komórek Müllera)
7. ONL - Outer Nuclear Layer- Zewnętrzna warstwa komórek jądrowych (kilka warstw komórek fotoreceptorowych z jądrami)

8. ELM- External limiting membrane- Błona graniczna zewnętrzna
(warstwa międzykomórkowych połączeń o typie stref przylegania otoczona gęstym materiałem cytoplazmatycznym, który pochodzi z wypustek komórek Müllera)
9. Warstwa nabłonka wzrokowego
(zewewnętrzne segmenty pręcików i czopków)
10. RPE - Retinal Pigment Epithelium- Warstwa nabłonka barwnikowego siatkówki (jedna warstwa sześciennych komórek, ich błona podstawna to błona Bruch'a, która oddziela siatkówkę od naczyńówki)[28,13,30]

W obrębie dołeczka występuje 5 warstw:

1. ILM- Internal limiting membrane- Błona graniczna wewnętrzna
2. Warstwa nabłonka wzrokowego (wyłącznie czopki)
3. Komórki Müllera
4. ELM- External limiting membrane - Błona graniczna zewnętrzna
5. RPE- Retinal Pigment Epithelium - Warstwa nabłonka barwnikowego siatkówki

Wypustki wewnętrzne czopków biegną promieniście wokół dołeczka tworząc warstwę włókien Henlego. Ich utkanie jest luźne ,co powoduje że w stanach chorobowych płyn wysiękowy łatwo zbiera się pomiędzy nimi tworząc tzw. torbielowaty obrzęk plamki.[13]

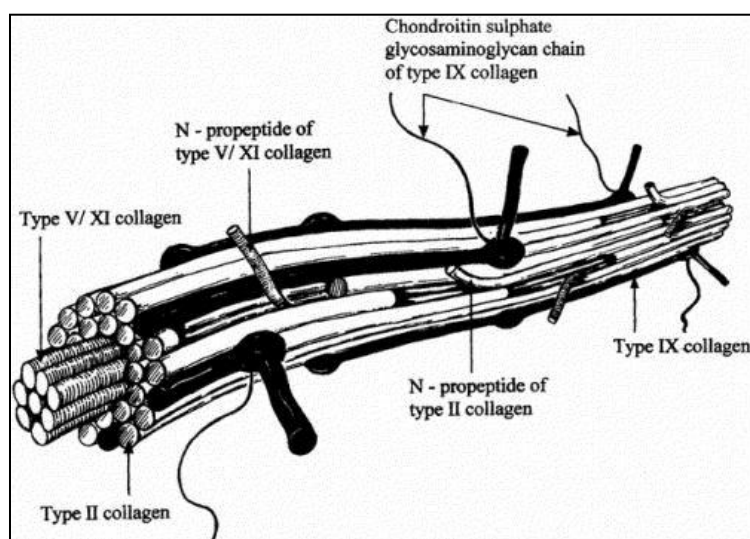
I.4. Ciało szkliste

Badania nad strukturą molekularną ciała szklanego zapoczątkowali w 19 wieku Baermann i Redslob, 20 wiek-wprowadzenie przez Gullstranda w 1912r. lampy szczelinowej przyniosło nowe nadzieje na poznanie budowy ciała szklanego.[32]

Ciało szkliste to wysoce uwodniona struktura o galaretowatej konsystencji składająca się w 98% z wody oraz niewielkiej ilości białka . Stanowi ono 4/5 objętości oka (średnia objętość 4,5ml). W zdrowym oku wypełnia przestrzeń między soczewką, a ścianą gałki ocznej tzw. komorę ciała szklanego. Ciało szkliste nie zawiera naczyń ani nerwów, jest koloidem o lekko zasadowym odczynie, zbudowanym głównie z glikozaminoglikanów zawieszonych w sieci fibrylli kolagenu i

tworzących przestrzenną strukturę . W jego budowie dominuje typ II kolagenu ale również IX, jak też hybryd V/XI. Fibrylla - włókno ciała szklonego zawiera w swoim zrębie hybrydę kolagenu typu V/XI w otoczce kolagenu II. Typ IX kolagenu jest usytuowany najbardziej zewnątrz.[33] Ciało szklone stabilizuje kształt oka, minimalizuje wstrząsy oraz gwarantuje właściwe przyleganie siatkówki do błony naczyniowej. [34]

Jeśli chodzi o typy kolagenu w organizmie człowieka to dla porównania: typy II, IX oraz XI występuje w chrząstkach stawowych, typ V - śródmiażdżowy – występuje na granicy tkanki tworzącej blizny. W przypadku wrodzonych wad w budowie kolagenu, jak np. w Zespole Marfana, Ehlersa-Danlosa, Sticklera, dochodzi do silnego upłynnienia ciała szklonego, co przy współistniejącej u młodocianych silnej adhezji ciała szklonego, może powodować utratę widzenia na skutek olbrzymich odwarstwień siatkówki.[35,36]. Najważniejszym glikozaminoglikanem występującym w ciele szklonym jest kwas hialuronowy zbudowany głównie z 2 powtarzających się pierścieni: kwasu glukuronowego i N-acetyloglukozaminy. Zrąb szklony (stroma vitreum) stanowi szkielet z włókienek kolagenowych wypełniany przez cząsteczki kwasu hialuronowego. Obwód ciała szklonego nosi nazwę kory szklonej (vitreus cortex) i ma przewagę struktury włóknikowej. W pobliżu ciała rzęskowego dodatkowo występują komórki – hialocyty. Ciało szklone pełni też rolę w zapewnieniu właściwego ciśnienia wewnątrzgałkowego.



Ryc. 4 . Struktura biochemiczna ciała szklonego u ssaków wg. [37]

I.5. Granica ciała szkliste-siatkówka

Połączenia ciała szklistego z tkankami otaczającymi występują tylko na pewnych obszarach. Taki obszar stanowi podstawa ciała szklistego tzn. część płaska ciała rzęskowego i siatkówka tuż za rąbkiem zębatym. Włókna kolagenu u podstawy CSZ są ustawione równolegle do powierzchni siatkówki i przylegają do błony granicznej wewnętrznej (ILM) głównie dzięki obecności glikoprotein pełniących rolę spajającą: lamininy (LN) i fibronektyny (FN).[38,39] Błona graniczna wewnętrzna (ILM) składa się z kolagenu typu IV w ścisłych połączeniach z glikoproteinami (LN, FN). Na krawędzi n.II, ILM kończy się, przechodząc w 'ILM Elschniga'. [40] Inne badania przypisują galaktozie (1,3)-N-acetylowanej-glukozaminie rolę 'kleju' pomiędzy korą a ILM, podkreśla się również fakt, że białko to występuje w oczach młodych osób, a z wiekiem zanika. [41] Do około 30 roku życia szkliska ma dodatkowe połączenie z tylną torebką soczewki. Tylne połączenia ciała szklistego obserwuje się w obrębie nerwu wzrokowego i w obszarze okołodołkowym. Mogą one też wystąpić w pobliżu dużych naczyń.[13] Pozostały obwód siatkówki nie posiada ścisłego połączenia z ciałem szklistym, siatkówka na tym obszarze jedynie przylega do naczyń.

W miarę upływu czasu ciało szkliste przechodzi zmiany fizyko-chemiczne (syneresis, liquefactio) polegające w głównym stopniu na zapadnięciu się i upłynnieniu jego żelowej struktury. Proces ten jest zauważalny dla pacjentów pod postacią 'latających muszek' (muscae volitantes) tzn. ciemnych 'mętów' podążających za wzrokiem. Stan taki jest szczególnie uciążliwy w początkowej fazie i może budzić znaczny niepokój u chorych. Stopniowo postępujące obkurczanie się CSZ powoduje zwykle jego zapadnięcie i przemieszczenie się do przodu.

W niektórych przypadkach zawierająca płyn jama szkliskowa przerywa warstwę korową i dochodzi do ostrego odłączenia i zapadnięcia się CSZ.

Fizjologicznie u $\frac{3}{4}$ populacji po 65 roku życia, a także u młodszych osób w przebiegu krótkowzroczności (na skutek zmiany kształtu gałki ocznej) dochodzi do tylnego odłączenia ciała szklistego (PVD-posterior perifoveal vitreous detachment).

W biomikroskopie widoczne są w takich przypadkach strefy zagęszczenia kolagenu (białawe pasma), a obok nich optycznie puste jamy wypełnione płynem.[13] Wydaje się, że degradacja uporządkowanej struktury ciała szklistego ma związek z rozpadem, zmianą struktury kwasu hialuronowego. W takim przypadku dochodziłoby

do 'zapadania się' szkieletu CSZ, czyli fibrylli kolagenu. Ostatnie doniesienia sugerują, że przyspieszenie PVD może nastąpić w wyniku operacji zaćmy (fakoemulsyfikacji). Dzieje się tak na skutek mechanicznego przenikania cząsteczek wody, używanej podczas zabiegu, z przedniej komory do komory ciała szklanego. Skutkować miałyby to degradacją kolagenu szklanicy i jej odłączeniem.[44]

Podczas badań nad mechanizmami PVD odkryto, że upośledzenie funkcji komórek Müllera, ścieńczenie grubości ILM wpływa na słabsze przyleganie szklanicy-siatkówek.[45]

PVD swój początek ma zwykle w rejonie plamki skąd poszerza się dalej ku obwodowi aż do równika. Dzieje się tak na skutek działania dwóch sił: trakcji statycznej- wynikającej z obkurczania się ciała szklanego oraz trakcji dynamicznej- wynikającej z ruchów oka i ich wpływu na siatkówkę. Pociąganie siatkówki w miarę odłączania się ciała szklanego powoduje niekiedy świetlne wrażenia wzrokowe (photopsiae) - wrażenia 'błyskawic' w polu widzenia. Objawy te znikają po ustąpieniu trakcji. Nowa pozycja tylnej powierzchni ciała szklanego i ruchy rotacyjne gałki mogą prowadzić do patologicznych zmian jak: przerwanie naczyń siatkówki (wylew krwi do komory ciała szklanego), powstanie otworów na skutek pociągania, zmian zwyrodnieniowych rejonu plamki i siatkówki obwodowej.[46]

Na obszarach ścisłego połączenia szklanicy z podłożem obserwuje się tendencję do wzrostów szklanicy-siatkówek np. w miejscu zwyrodnienia kraciastego siatkówki, tkanki ziarnistej, fałdów południkowych siatkówki, blizn szklanicy-siatkówek i nowych naczyń krwionośnych np. w retinopatii cukrzycowej, czy po zakrzepach żył siatkówki. Ścisłe przyleganie CSz w plamce może skutkować powstaniem otworu[47], oraz obrzękiem plamki[48,49]. Procesy degeneracyjne ciała szklanego (vitreschisis) powodują rozszczepienie kory od zrębu. Przyleganie pogrubiałej błony hyaloidalnej tylniej do ILM może skutkować pomarszczeniem plamki i jej stopniową degradacją.[50] Taki sam mechanizm może leżeć u podstaw retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej.[51] Podkreśla się również dobroczynny wpływ PVD np. w retinopatii cukrzycowej dający z mniejszą skłonnością do neowaskularyzacji i obrzęku plamki.[52,53,54]. Jest to spowodowane faktem, że w przebiegu PDR nieodłączone ciało szklane stanowi rusztowanie dla rozrostu patologicznego unaczynienia oraz błon (PVR). Ponadto podejrzewa się, że kora ciała szklanego

stanowi rezerwuar dla czynników wzrostu i cytokin [55]. Dlatego dokładne jej usunięcie podczas mechanicznej witrektomi lub enzymatycznej PVD miałyby zapobiegać obrzękom plamki.

Obserwowano też wyższy stopień przylegania plamka-CSz u pacjentów z AMD-typem wysiękowym w porównaniu do chorych z AMD-postacią suchą. Region przylegania CSz do plamki jest również często miejscem tworzenia się błony neowaskularnej (CNV) .[56]

Reasumując chociaż dokładna przyczyna vitreoretinalnego przylegania nie jest do końca poznana prawdopodobnie wynika ona z biofizycznych właściwości glikoprotein spełniających rolę 'kleju'. Z wiekiem adhezja maleje prawdopodobnie na skutek działania wolnych rodników powstających pod wpływem światła dostającego się do oka lub gorszego metabolizmu komórek czy też działania proteolitycznych enzymów [57,58] i endogennych metaloproteinaz [59].

I.5.1. Unaczynienie na granicy ciało szkliste-siatkówka

Unaczynienie tętnicze narządu wzroku jest zapewnione przez gałęzie tętnicy ocznej (arteria ophthalmica), która odchodzi od tętnicy szyjnej wewnętrznej. Połączenia odgałęzień tętnicy ocznej z tętnicą szczękową i oponową środkową (pochodzącymi od tętnicy szyjnej zewnętrznej) zapewniają dodatkowy dopływ krwi do oka na wypadek niewydolności pnia tętnicy szyjnej wewnętrznej. Tętnica środkowa siatkówki jest anatomicznie końcową gałązką w tym układzie.[13] Dodatkowo u około 25% populacji występuje tętniczka rzęskowo-siatkówkowa zaopatrująca częściowo plamkę i podążająca skroniowo od tarczy n.II w kierunku plamki.

Człowiek jak i inne naczelnice posiada 2 systemy krążenia krwi w gałce ocznej: siatkówkowe i naczyniówkowe. Wewnętrzne warstwy siatkówki (do warstwy splotowa tej wewnętrznej) są zaopatrywane przez naczynia siatkówki, natomiast warstwy zewnętrzne (począwszy od warstwy jądrzastej wewnętrznej) są zaopatrywane przez choriokapilary. Choriokapilary są to drobne naczynia pochodzące z tętnicy naczyniówkowej (gałęzi tętnic rzęskowych).Unaczynienie siatkówki tworzą głównie

tętniczki o średnicy od 5 do 10 μ m, pozbawione błony wewnętrznej, a także autonomicznego unerwienia. Tętniczki włosowate mogą utrzymywać przepływ krwi nawet w warunkach podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ściany włosniczek anatomicznie końcowych składają się z: pojedynczej warstwy komórek śródbłonka leżących na błonie podstawnej otoczonej śródściennie położonymi perycytami o właściwościach wazoregulacyjnych. Ścisłe połączenia pomiędzy komórkami śródbłonka naczyń włosowatych (tight junctions) stanowią główną 'wewnętrzną barierę' pomiędzy krwią a siatkówką od strony naczynia. Od strony siatkówki rolę 'bariery zewnętrznej' spełnia RPE, również posiadający międzykomórkowe połączenia ciasne. Strefy zamykające i przylegania w obrębie RPE, w warunkach fizjologicznych, stanowią barierę nie do przekroczenia nawet dla niezwiązanej fluoresceiny w naczyniach włosowatych siatkówki, co można zaobserwować podczas angiografii fluorosceinowej. Naczynia siatkówki są opatane przez komórki neurogleju: komórki Müllera, astrocyty. Przepływ krwi w naczyniach siatkówki, określona dzięki laserowemu, dopplerowskiemu pomiarowi prędkości, wynosi od 35 do 80 μ l/min. Przepływ krwi w naczyniach naczyniówki jest niezmiernie wysoki-okolo 10 razy wyższy niż w istocie szarej mózgu oraz 4 razy wyższy niż w nerce. Dystrybucja krwi w oku przypada aż w 85% na naczynia naczyniówki i zaledwie w 4% na naczynia zaopatrujące siatkówkę.[61] Warto podkreślić, że metabolizm siatkówki wpływa na przepływ krwi w jej naczyniach. Przykładem jest zwiększanie się przepływu krwi w naczyniach z 40 do 70% podczas zmienienia natężenia światła z ciemności w jasność.[62] Sebag i wsp. badając przepływy siatkówkowe stwierdzili, że ulegają one zmniejszeniu przy obecności atrofii siatkówki i n.II.[63]

Przepuszczalność naczyń włosniczkowych siatkówki jest podobna do naczyń mózgowych z minimalnym przeciekiem dla fluoresceiny lub małych jonów np. sodu. Włosniczki te są wysoce przepuszczalne dla gazów np. tlenu, dwutlenku węgla oraz wody natomiast nieprzepuszczalne dla dużych molekuł jak: białka oraz mniejszych jak: glukoza, aminokwasy. Transport pomiędzy siatkówką, a krwią odbywa się przy udziale białek-przenośników m.in. na drodze dyfuzji ułatwionej. Komórki RPE tworzą zewnętrzną barierę pomiędzy krwią, a siatkówką.

Błona naczyniowa jest zaopatrywana przez układ tętnic rzęskowych.

Większa część składowych oka jest awaskularna. Zewnętrzne warstwy siatkówki są awaskularne, natomiast jej wewnętrzne części mają stosunkowo niewielki przepływ krwi. Prężność tlenu w siatkówce jest niska i tempo jego wychwytu wysokie.

Fizjologiczny obszar pozbawiony krążenia siatkówkowego to tzw. strefa beznaczyniowa dołka (FAZ) o średnicy od 0,25-0,6mm, a jej położenie pokrywa się z dołączkiem. Jest ona zaopatrywana jedynie przez naczynia włosowate naczyniówki [64,13]

Krew z wewnętrznych warstw siatkówki odprowadza żyła środkowa siatkówki. Natomiast krew z błony naczyniowej dopływa do 4 żył wirowatych (venae corticosae), które przebijają twardówkę i wychodzą na powierzchnię gałki ocznej do tyłu od równika. Uchodzą następnie do żyły ocznej górnej i dolnej, a te z kolei do zatoki jamistej i częściowo splotu skrzydłowego.

I.5.2. Załamanie się bariery krew-siatkówka

Dla zrozumienia obecności włókniaka w komorze ciała szklistego [KCSz] trzeba cofnąć się zarówno do jego budowy jak i transportu międzybłonowego na granicy pomiędzy naczyniami krwionośnymi a siatkówką. Fibryna (włókniak) jest białkiem prostym, o długich cząsteczkach tworzących włókna, wytrącającym się z osocza krwi podczas procesu krzepnięcia. Tworzy on rusztowanie skrzepu krwi i naturalnie nie występuje w KCSz. Wydaje się że podłożem dla przenikania włókniaka do KCSz jest proces zapalny. W sytuacji takiej dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych, wzrostu ich przepuszczalności i zwiększenia ukrwienia tkanek. Proces zapalny fizjologicznie ma na celu ułatwienie przenikania białek osocza (np. przeciwciał) do zmienionej zapalnie tkanki.

W reakcji tej uczestniczą: cytokiny będące 'językiem komórek', histamina - wpływająca na rozszerzenie naczyń, zwiększone ciśnienie osmotyczne oraz zakwaszenie ogniska zapalnego. Zwiększona kwasowość i ciśnienie osmotyczne powodują napływ osocza z krwi do tkanek. W chorobach oczu, którym towarzyszy proces zapalny mogłoby dochodzić do przedostawania się fibryny z osocza do komory ciała szklistego. Ponadto w retinopatii cukrzycowej załamaniu się bariery

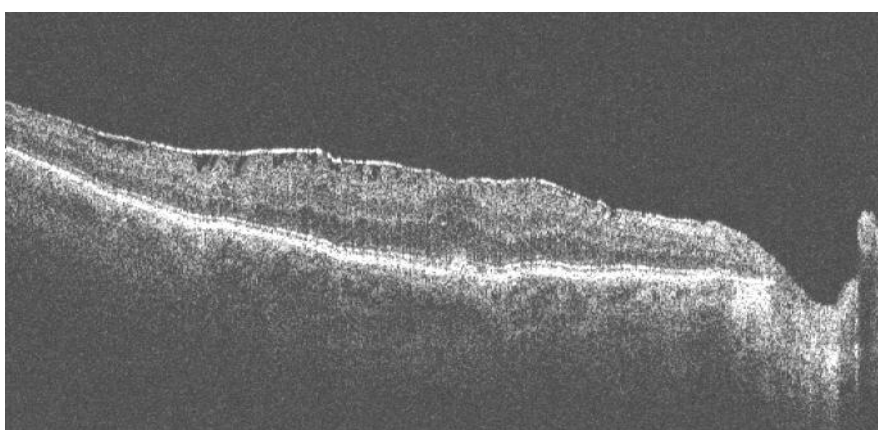
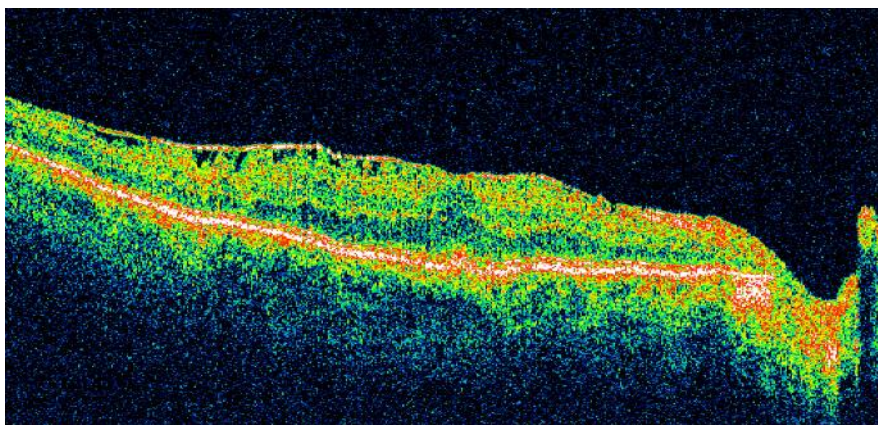
krw-siatkówka sprzyjają zmiany strukturalne naczyń włosowatych. Cechują się one pogrubieniem błony podstawnej, utratą pericytów, zmniejszeniem liczby i upośledzeniem komórek śródbłonka. Do pogrubienia błony podstawnej dochodzi na skutek wzmożonego wytwarzania kolagenu typu IV, lamininy, fibronektyny. Dochodzi wówczas do zaburzenia proliferacji komórek śródbłonka, zaburzenia ich proliferacji, adhezji i migracji. Utrata pericytów ,charakterystyczna dla retinopatii cukrzycowej (do ich produkcji niezbędna jest insulina), prowadzi do spadku elastyczności naczyń.[66,67] Z kolei utrata komórek śródbłonka naczyń powoduje spadek szczelności naczyń. Uszkodzenia morfologiczne naczyń we wczesnych stadiach cukrzycy obserwowane są jako tzw. mikrowłóśniaki (o wymiarach od 10-100 μ m). Kiedy osocze wydostaje się przez nieszczelne naczynia włosowate i mikrowłóśniaki dochodzi do obrzęku siatkówki (w pierwszej kolejności płyn gromadzi się między warstwą siatkówki zewnętrznej i jądrową wewnętrzną- niszcząc komórki Müllera, w następnej kolejności może objąć warstwę siatkówki wewnętrznej oraz warstwę włókien nerwowych, a nawet spowodować odwarstwienie całej siatkówki sensorycznej od RPE). Najpoważniejszą klinicznie postacią takiego przesięku jest torbielowaty obrzęk plamki skutecznie obniżający ostrość wzroku u chorych. Do przedostawania się osocza do KCSz może również dochodzić z naczyń neowaskularnych np. w cukrzycy, zakrzepach żył siatkówki. Jest to obserwowane zwłaszcza podczas angiografii fluoresceinowej, gdy dochodzi do przecieku barwnika z łożyska naczyniowego do KCSz. Naczynia neowaskularne są odpowiedzią na niedotlenienie siatkówki, a ich wzrost jest prowokowany m.in. przez naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF), łożyskowy czynnik wzrostu, czynnik związany z RPE. Patologiczne naczynia wyrastają z żył siatkówki np. na tarczy nerwu II (NVD) lub w miejscach gdzie siatkówka jest niedokrwiona (NVE). Nowe naczynia wyrastają na powierzchnię siatkówki, skąd mogą razem z tkanką włóknistą wrastać w obręb CSZ. Ocenia się, że około jedna czwarta siatkówki musi być pozbawiona perfuzji, żeby doszło do rozwoju proliferacji naczyniowej. Takie patologiczne naczynia są często źródłem samoistnych wylewów krwi. Wylewy ograniczające się do przestrzeni pomiędzy siatkówką, a błoną szkliskową tylną wchłaniają się szybciej niż wylewy przerywające ciągłość CSz. Jak opisuje Raczyńska [68,69] krew w obrębie prawidłowego CSZ staje się 'więźniem żelu'. Erytrocyty znajdują tam dobre warunki przetrwania, są odżywiane, bezpiecznie zawieszane w koloidowej substancji.

Obecność patologicznych błon włóknikowych stwierdza się również w komorze przedniej oka u niektórych pacjentów po przebytej operacji zaćmy. W takich sytuacjach może dochodzić do powstania zrostów tęczówki, jaskry wtórnej z blokiem źrenicy i dyslokacji wszczepu (IOL-intraocular lens).[70] Sądzi się, że wystąpienie włóknika w komorze przedniej ma związek z załamaniem bariery krew-płyn komorowy, a także zaburzeniem równowagi pomiędzy procesami: fibrynolizy i krzepnięcia.[71] Podczas operacji na skutek uszkodzenia tkanek dochodzi do uwalniania tromboplastyny tkankowej i osoczowej (białka aktywującego proces krzepnięcia krwi). Wydaje się, że rozległość zabiegu, np. w przypadku powikłań śródoperacyjnych, stanowi czynnik aktywujący protrombinę w układzie wewnątrz i zewnątrzpochodnym. Protrombina ulega wówczas przekształceniu w trombinę, a następnie powoduje przejście fibrynogenu w fibrynę (włóknik).[72]

I.6. Błona nasiatkówkowa (Epi Retinal Membrane)

I.6.1. Wprowadzenie

Rozrost błon nasiatkówkowych został po raz pierwszy opisany przez Iwanoff'a w 1865 jako awaskularny rozrost komórek kolagenowych na powierzchni siatkówki [73]. ERM może mieć także charakter wrodzony lub samoistny. Powstaje w wyniku proliferacji komórek na powierzchni siatkówki oraz odkładania wytworzonego przez nie materiału prawdopodobnie na skutek mikroskopijnych urazów.[74] Szczegółowa patogeneza błon nie jest dobrze poznana. Są to komórkowe lub włóknisto-komórkowe struktury na wewnętrznej powierzchni siatkówki. Ich skład i wygląd w dużym stopniu zależy od etiologii [75] Błona nasiatkówkowa razem z towarzyszącą trakcją szklistkowo-siatkówkową jest najczęściej powodem tworzenia się otworu w plamce, obrzęku plamki, a nawet płaskiego odwarstwienia plamki.



Ryc.5 ; 6. Obraz OCT plamki z towarzyszącą błoną niasiatkówkową.

I.6.2. Epidemiologia

Błony niasiatkówkowe są schorzeniem częstym, dotyczącym najczęściej osób starszych, głównie kobiet (może to jednak wynikać ze średniej długości życia). Występują u około 2% osób powyżej 60 roku życia i do 20% osób powyżej 70 roku życia. Jeżeli ERM występuje w jednym oku to prawdopodobieństwo pojawienia się choroby w oku towarzyszącym jest 2,5 razy wyższe. Według danych z badania The Blue Mountain Eye Study z 1997r. ERM występuje w większości jako schorzenie idiopatyczne, bo aż w 80%. ERM towarzyszyć może przedarciom siatkówki [76,77], stanom po operacjach siatkówki oraz po zabiegach wewnątrzgałkowych, w szczególności po wewnętrznych endotamponadach [78]. ERM mogą niekiedy powodować torbielowaty obrzęk plamki na skutek przerwania okołodołkowych naczyń włosowatych [79].

Błony niasiatkówkowe występują częściej: w zespole trakcji szklistkowo-siatkówkowej, proliferacyjnych witreoretinopatiach, po fotokoagulacji laserowej,

krioterapii, operacji zaćmy, po urazach przenikających, w oczach z zaburzeniami krążenia siatkówkowego [80], po zapaleniach wewnątrzgałkowych, u pacjentów z retinopatią cukrzycową [81], a także po wylewach krwi do komory ciała szklistego, retinopatii wcześniaczej, retinopatii w przebiegu niedokrwistości sierpowato-krwinkowej[82], choroby Coatsa, toksokarozy ocznej, w guzach gałki ocznej [83], zwyrodnieniu barwnikowemu siatkówki[84], laseroterapii w otworach siatkówki oraz w innych chorobach, w których dochodzi do niedotlenienia siatkówki.

I.6.3. Histologia

Błony nasiatkówkowe najczęściej mają charakter idiopatyczny, wówczas ich głównym składnikiem morfotycznym są **komórki gaju**. W przypadku błon wtórnych, dla których czynnikiem sprawczym jest proces zapalny w gałce ocznej, dominują komórki nabłonka barwnikowego (RPE).[85] W mikroskopii elektronowej ERM zidentyfikowano różne komponenty komórkowe m.in. **astrocyty włókniste, fibroblasty, miofibrocyty, rzadziej makrofagi, limfocyty, komórki śródbłonka naczyń**. Komórki wchodzące w skład ERM mogą ulegać metaplastji do miofibroblastów, które posiadają zdolność obkurczania się, dzięki obecności mikrofilamentów aktyny w cytoplastmie. W błonach epiretinalnych powstałych w chorobach z towarzyszącym przewlekłym niedotlenieniem (np. retinopatia cukrzycowa) dochodzi do wzrostu patologicznego unaczynienia. Komórki ERM np. gajowe mają zdolność do syntetyzowania substancji międzykomórkowej. Skład substancji międzykomórkowej (kolagen np. typu IV, siarczan chondroityny, laminina, fibronektyna) decyduje o charakterze błon. Funkcje komórek znalezionych podczas badań błon zdają się tłumaczyć przebieg choroby np. makrofagi biorą udział w produkcji czynników chemotaktycznych (np.fibronektyny), pobudzają podziały komórkowe oraz syntezę istoty międzykomórkowej.

Podsumowując tworzenie się błon obejmuje migrację komórek, ich proliferację, tworzenie substancji międzykomórkowej oraz kurczenie się tkanki gajowej. Jak wykazały badania [86] ciągła produkcja istoty międzykomórkowej występuje jednocześnie z jej proteolityczną degradacją, dając w efekcie ciągłe zmiany kształtu błony epiretinalnej.

I.6.4. Etiologia

Jedną z teorii sugeruje, że błony nasiatkówkowe [ERM] tworzą się najczęściej po tylnym odłączeniu ciała szklanego (PVD) generującym mikrourazy na powierzchni siatkówki.[54,55] Częstość PVD w oczach z ERM waha się od 75% do 93%. Proces gojenia skutkuje powstaniem błon nasiatkówkowych. Obkurczanie się tkanki bliznowatej powoduje pofałdowanie siatkówki. Mechanizm tworzenia błon ILM zakłada, że do tworzenia ich dochodzić może na skutek proliferacji hialocytów z kory ciała szklanego, które pozostają na powierzchni ILM po PVD. Hialocyty miałyby ulegać metaplastji w fibrocyty [63,64,65]. Warto podkreślić, że w licznych publikacjach dowodzi się destrukcji ILM przy współistniejącej błonie epiretinalnej.[48,49] Ubytki w błonie granicznej wewnętrznej, jak przebadano[50,51],mogłyby umożliwiać migrację wypustek komórek glejowych i ich silne przyleganie do powierzchni siatkówki za pomocą hemidesmosomów. Według tej teorii ILM pełniłby więc funkcję rusztowania dla komórek gleju. W materiałach histologicznych pobranych podczas usuwania błon nasiatkówkowych odnajdywano fragmenty ILM. Przemawia to za bardzo silną integracją pomiędzy ILM a ERM.[46]. ERM jest także częściej spotykana w oczach, u których w przeszłości dochodziło do odwarstwienia siatkówki, powstania otworów. Sugeruje się, że otwory w siatkówce umożliwiają migrację komórek RPE do komory ciała szklanego i na powierzchnię siatkówki.

I.6.5. Objawy

Błony nasiatkówkowe we wczesnej fazie choroby są skąpoobjawowe lub bezobjawowe. Rokowanie co do widzenia jest zależne od wpływu jakie wywiera trakcja błony przedsiatkówkowej na plamkę żółtą. W miarę postępowania choroby, gdy dochodzi do zaburzenia architektury plamki, jej obrzęku, upośledzenia krążenia pacjent zgłasza obniżenie ostrości wzroku oraz metamorfopsje, mikropsje, jednooczne dwojenie oraz różny stopień utraty widzenia. Badania retrospektywne sugerują, że ostrość wzroku pozostaje raczej stała, z grupą około 75% pacjentów mających ostrość wzroku 20/50 lub lepszą. [97] Bardzo rzadko może dojść do samoistnego odłączenia ERM, mamy wtedy do czynienia ze złagodzeniem objawów.

I.6.6. Diagnostyka

Obecnie podstawowymi narzędziami w diagnostyce błon nsiatkówkowych jest badanie w lampie szczelinowej, oftalmoskopie, angiografia fluoresceinowa oraz optyczna koherentna tomografia. Najbardziej powszechną metodą służącą do oceny morfologicznej siatkówki jest wziernikowanie. Wziernikowanie bezpośrednie oftalmoskopem pozwala na uzyskanie obrazu prostego (nieodwrotnego), powiększonego 15 razy. Obserwowane pole obejmuje 10 stopni dna ocznego i jest wystarczające do ogólnej oceny tylnego bieguna siatkówki. Wziernikowanie pośrednie (z obrazem odwróconym), przy użyciu lampy szczelinowej i silnie skupiających soczewek kontaktowych lub bezkontaktowych, pozwala na dokładniejszą obserwację. Obserwowane pole może obejmować nawet 100 stopni dna oka (jest to uwarunkowane rodzajem soczewki). Na podstawie angiografii fluoresceinowej oraz wziernikowania obecność błon epiretinalnych może być podejrzewana, gdy naczynia okalające plamkę są kręte, a sama plamka sprawia wrażenie 'pofałdowanej'. Ponadto błony epiretinalne podobnie jak włókna nerwowe są łatwiejsze do rozpoznania w świetle bezczerwonym. Na ukazanie siatkówki w niemal histologicznych przekrojach pozwala OCT. Możliwość rozróżniania struktur rzędu kilku mikronów w obrębie siatkówki stanowi o niewątpliwej przewadze tej metody diagnostycznej w omawianym schorzeniu.

I.6.7. Leczenie

Obecnie leczeniem z wyboru ERM jest zabieg operacyjny: witrektomia tylna z peelingiem błon nasiatkówkowych. Pierwszy raz zabieg ten wykonał Machemer[98] w 1978 roku. Leczenie chirurgiczne podejmowane jest w ostateczności ponieważ jest to zabieg obarczony dużym ryzykiem powikłań. Aktualnie istnieje pogląd, że poza peelingiem ERM należy również przeprowadzać peeling ILM. Według niektórych badaczy podczas peelingu ERM dochodzi jednakże jednocześnie do usunięcia ILM, aż u 75-85% operowanych.[99] Aby mieć pewność, że ILM został całkowicie usunięty należy po wykonaniu peelingu ERM wykonać iniekcję z zieleni indocyjaninowej do KCSz. Praktyka taka w rzeczywistości jest przeprowadzana niechętnie z uwagi na doniesienia o toksycznym wpływie zieleni indocyjaniny na siatkówkę oka.[100]

Jak donoszą badania ostrość wzroku u pacjentów z peelingiem ILM oraz bez peelingu ILM jest podobna.[101,102] Pozostaje więc kwestią sporną czy należy usuwać ILM. Wskazaniem do interwencji chirurgicznej-peelingu ERM jest pogarszająca się ostrość wzroku, metamorfopsje oraz narastający obrzęk plamki i jej destrukcja. Zwraca się uwagę na fakt, że u chorych z wyjściową ostrością wzroku na poziomie 0,4 i lepszą, peeling plamki nie poprawiał ostrości wzroku w sposób znaczący. Największy wpływ na pooperacyjną poprawę widzenia miała w takich przypadkach operacja zaćmy [103] usuwająca zmętniałą soczewkę.

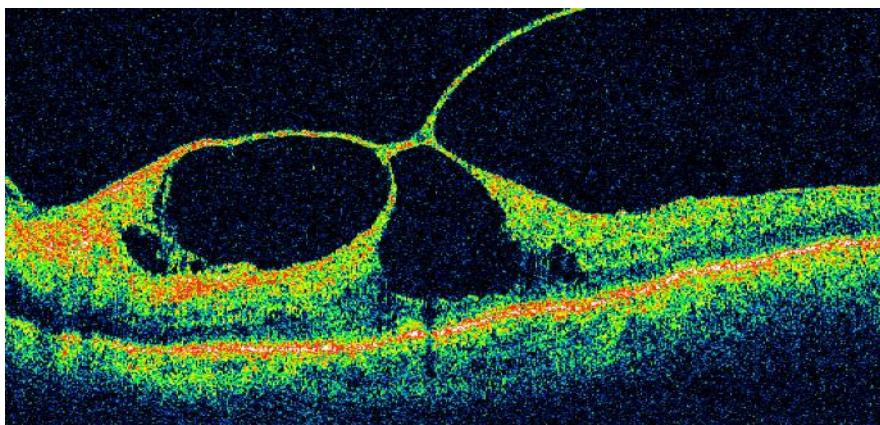
I.7. Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej (Vitreoretinal Traction Syndrome)

I.7. 1. Wprowadzenie

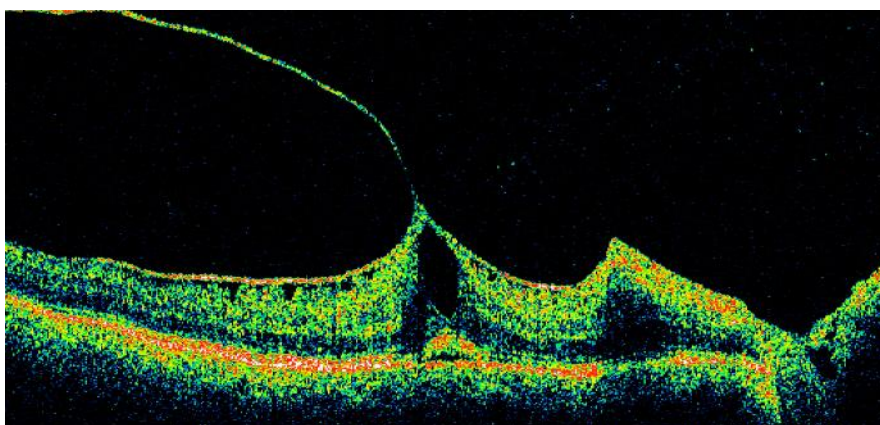
Osłabienie przylegania na granicy szkliska-siatkówka, jak i upłynnienie CSZ skutkują odłączeniem tylnym ciała szklistego. Upłynnienie CSZ bez współistniejącego osłabienia przylegania pomiędzy szkliską a siatkówką daje w rezultacie powstanie trakcji. Jeżeli dochodzi do trakcji w obrębie siatkówki obwodowej tworzy się przedarciove odwarstwienie siatkówki, jeżeli dzieje się tak w obrębie plamki powstaje: zespół pociągania szkliskowo-plamkowego, otwór w plamce. Jeśli trakcja z ciała szklistego jest wystarczająco silna dochodzi do lokalnego odwarstwienia siatkówki pomiędzy warstwą komórek RPE, a błoną Brucha. Dzieje się tak ponieważ komórki RPE należą rozwojowo do ektodermalnego listka zarodkowego, podobnie jak naczyniówka, natomiast komórki fotoreceptorowe do neuronalnego listka zarodkowego. By doszło do odwarstwiania siatkówki siła trakcji z CSZ musi być na tyle duża by znieść działanie trzech 'sił' spajających siatkówkę z naczyniówką: (1) 'przeplatania' komórek fotoreceptorowych w wypustkach komórek barwnikowych, (2) siły 'przyssania' tzn. pompy RPE wytwarzającej ujemne ciśnienie w przestrzeni podsiatkówkowej,(3) siły spojenia substancją mukopolisacharydową między sensoryczną siatkówką, a RPE. [104]

Zespołowi trakcji szkliskowo-siatkówkowej może towarzyszyć błona nasiatkówkowa.[105]

Zespół trakcji szkliskowo-plamkowej został po raz pierwszy opisany przez Jaffe [106] w 1967 roku jako częściowe obwodowe odłączenie ciała szklanego z zachowanym jego tylnym przyleganiem do plamki. Adhezja pomiędzy błoną hyaloidalną tylną a siatkówką może wystąpić w dowolnym miejscu siatkówki, jednak znacznie częściej dotyczy ona tylnego bieguna oka, w tym rejonu plamki (VMT vitreo-macular traction syndrome) i tarczy nerwu II. W czasie stopniowego obkurczania się ciała szklanego dochodzi do pociągania siatkówki. Adhezja ta powoduje powstanie sił trakcyjnych w płaszczyźnie przednio-tylnej i stycznej [107]. Przebieg choroby w znacznym stopniu determinuje umiejscowienie trakcji (ogniskowe lub o szerokiej podstawie) oraz stopień odłączenia tylnego CSz. Pociąganie przez błonę w obrębie dołączka, skutkuje najczęściej obrzękiem plamki, a nawet może doprowadzić do powstania otworu. Pociąganie przez ciało szkliste siatkówki obwodowej skutkować może tworzeniem się otworów, najczęściej podkowiastych.



Ryc. 7. Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej.



Ryc. 8. Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej z towarzyszącą błoną nasiatkówkową.

I.7. 2. Epidemiologia

Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej (VMT) jest obserwowany w przypadku: niecałkowitego odłączenia tylnego ciała szklanego (PVD), proliferacji vitreo-retinalnych (PVR) w przebiegu: retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej, po masywnych odwarstwieniach siatkówki, urazach, stanach zapalnych oka.

I.7. 3. Histologia

Skład błon szkliskowo-siatkówkowych (VMT) badanych w mikroskopii elektronowej [59] to głównie astrocyty włókniste, ponadto fibrocyty, miofibroblasty, fragmenty ILM, kolagen, pojedyncze makrofagi. Nie występują komórki RPE.

I.7. 4. Etiologia

Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej (VMT) jest obserwowany w przypadku: niecałkowitego odłączenia tylnego ciała szklanego (PVD) oraz w proliferacjach vitreo-retinalnych (PVR) np. w przebiegu cukrzycy. Podejrzewa się, że podczas niecałkowitego PVD (vitreschisis) na skutek mikro-urazu siatkówki dochodzi do migracji komórek z głębszych warstw siatkówki i ich proliferacji na granicy siatkówka-szkliska. Byłaby to więc reakcja obronna na pociąganie siatkówki przez kurczące się ciało szkliste. Inna teoria zakłada, że trakcja pomiędzy szklistą a siatkówką tworzy się na skutek wcześniejszej akumulacji komórek siatkówki w jej wewnętrznych warstwach. Miałoby to skutkować większym, silniejszym przyleganiem pomiędzy ILM a błoną szkliskową tylną.[108]

Proliferacjom włóknistym w cukrzycy (PVR), a także w innych chorobach w których występuje niedotlenienie siatkówki, towarzyszy dodatkowo nowotwórstwo naczyń: na błonach, tarczy n.II jak i całej siatkówce. PVR-y są glejowymi, silnymi trakcjami, ich rozrost i obkurczanie się daje w efekcie trakcje przednio-tylne oraz mostowe siatkówki. Proces taki prowadzi do odwarstwienia przedarcioowego siatkówki (rhegmatogenous retinal detachment), a nie leczony do jej całkowitego odwarstwienia i utraty widzenia. Należy podkreślić, że trakcja szkliskowo-

siatkówkowa o typie PVR jest znacznie silniejsza, błona grubsza, a przebieg choroby bardziej złośliwy.

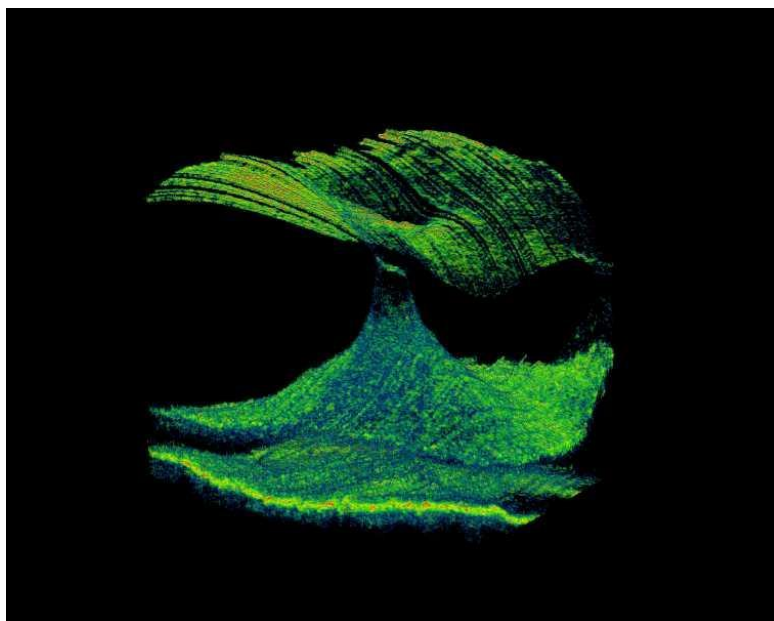
Zespół trakcji szklistkowo-siatkówkowej często współistnieje z obecnością błony nasiatkówkowej (ERM).[109] Sytuacja taka powoduje zarówno pomarszczenie plamki, jej struktur, w płaszczyźnie poziomej jak i dodatkową trakcję z ciała szklanego. Trakcja z ciała szklanego często obejmuje wspólnie tarczę n.II i dołeczek. Plamka staje się wówczas obrzęknięta, dochodzić może do jej odwarstwienia i powstania otworu. Przy współistnieniu VMT oraz ERM częstotliwość występowania pełnościennego otworu plamki jest większa.[110] Samoistne ustąpienie trakcji jest rzadkie, ale możliwe i zależy od charakteru błony.

I.7.5. Objawy

Do symptomów VMT należy obniżenie ostrości wzroku, metamorfopsje, czasem podwójne widzenie.

I.7.6. Diagnostyka

Obecność delikatnych trakcji w obrębie plamki jest łatwa do przeoczenia zarówno we wzornikowaniu oka, USG, angiografii fluoresceinowej (FLA). Dużo łatwiej, nawet oftalmoskopowo, dostrzega się błony PVR ponieważ są one grubsze, trakcje silniejsze, nierzadko unaczynione. Podobnie dzieje się z macular pucker i trakcyjnym odwarstwieniem siatkówki. W odróżnieniu od błon nasiatkówkowych w przypadku VMT częściej dochodzi do przecieku na tarczy n.II w angiografii fluoresceinowej.[111] Podejrzenie VMT może nasuwać się gdy mamy do czynienia z obrzękiem plamki. W takim przypadku w FLA widoczny będzie przeciek fluoresceiny. Podobnie jak w przypadku błon epiretinalnych najdokładniejszym badaniem przy diagnozowaniu VMT jest OCT. Dzięki skanom 3D wgląd w ukształtowanie delikatnych trakcji szklistkowo-siatkówkowych jest nieoceniony.



Ryc. 9. Trakcja szklistkowo-siatkówkowa w plamce (spektralne OCT).

I.7.7. Leczenie

Metodą z wyboru przy zaawansowanych procesach rozrostowych jest witrektomia tylna (PPV), enzymatyczna witreoliza oraz pośrednio rzadziej stosowane leczenie farmakologiczne systemowe. Leczenie farmakologiczne PVR to: kontrola nad procesem zapalnym (dexamethason), zmniejszanie przylegania komórek do błon (heparyna) oraz ograniczanie rozrostu komórek (napromienianie, Colchicyna, Daunomycyna, 5-fluorouracyl). Stosowane próby leczenia farmakologicznego PVR to: Heparyna + Dexamethason [112], Daunomicine [113], niskocząsteczkowa Heparyna z 5-fluorouracylem [114]. Inne proponowane terapie to leki immunosupresyjne, cytotoksyczne to np. Vit 100 (immunosol), PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen). Dodatkową śródoperacyjną pomocą w walce z PVR-ami miałyby być mieszaniny ciężkiego oleju silikonowego. [115]

I.8. Optyczna koherentna tomografia

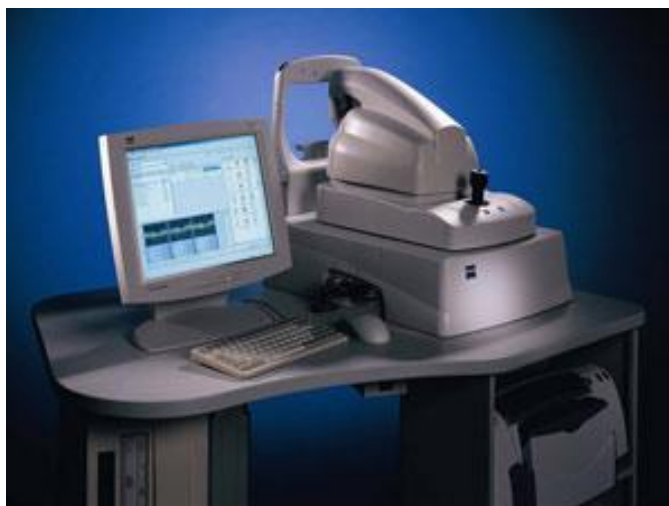
Optyczna koherentna tomografia (ang. optical coherent tomography – OCT) to urządzenie, które zrewolucjonizowało diagnostykę chorób oczu. Obrazowanie tkanek oka w przekroju porównywalnym do obrazu histologicznego, stanowi nieocenione narzędzie diagnostyczne w badaniu zarówno przedniego [116] jak i tylnego odcinka gałki ocznej. Dzięki urządzeniu ocena przedniego odcinka np. kwalifikacja do przeszczepu rogówki, wszczepów fakijnych, leczeniu jaskry, chirurgii refrakcyjnej jest dużo łatwiejsza.

OCT jest urządzeniem mającym szerokie zastosowanie w medycynie między innymi w: kardiologii, chirurgii, gastrologii, dermatologii, ginekologii, pulmonologii [117,118,119,120,121,122].

Pierwsze wzmianki na temat zastosowania OCT w okulistyce-uzyskanie przekroju poprzecznego siatkówki przez Fujimoto, pojawiły się już w 1990 roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (Massachusetts Institute of Technology) [123]. Pierwszy prototyp OCT wykorzystano w 1994r podczas badania klinicznego w New England Eye Center w Bostonie. Do roku 1996, kiedy to firma Carl Zeiss Meditec wprowadziła na rynek pierwsze tego typu urządzenia, obrazowanie dna ocznego 'in vivo' opierało się na oftalmoskopii, ultrasonografii oraz zdjęciach uzyskanych z funduskamery.

Poza badaniem USG które pozwala na uzyskanie przekroju gałki ocznej z niewielką rozdzielczością pozostałe badania uwidaczniają jedynie 'płaski obraz' dna ocznego.

W praktyce takie metody badań nie pozwalają na ocenę siatkówki w przekroju np. na śledzenie obrzęków siatkówki w plamce, trakcji szklistkowo-siatkówkowych itp.



Ryc.10. Tomograf optyczny Stratus (Carl Zeiss).

Tomograf optyczny Stratus to 4 generacja aparatu OCT firmy Carl Zeiss Meditec należy on do tzw. tomografów czasowych. Jest precyzyjnym urządzeniem optycznym służącym do wykonywania skanów siatkówki z rozdzielczością ≤ 10 mikronów w porównaniu ze 100 mikronami dla ultradźwięków. Jest to tomograf posiadający normatywną bazę danych. Zasada jego działania jest podobna do ultrasonografii, jednak zamiast fali dźwiękowej z zakresu ultradźwięków wykorzystuje falę elektromagnetyczną (wiązkę światła) z zakresu wczesnej podczerwieni (o długości fali 830 nm) wytwarzaną przez diodę luminescencyjną LED. Prędkość rozchodzenia się fali promienia świetlnego jest dużo większa niż fali ultradźwiękowej co umożliwia większą rozdzielczość i nie wymaga bezpośredniego kontaktu z badanym obiektem. Ma to duże znaczenie dla pacjentów, badanie nie jest uciążliwe, a przez to współpraca z chorym jest lepsza. Na uwagę zasługuje też czas potrzebny na pobranie skanów, przy dobrej współpracy z chorym, przezrocznych ośrodkach optycznych jest to około 4 minuty.

Rozdzielczość osiowa badania OCT jest uwarunkowana zakresem spójności skanującej fali (ang.coherence) - stąd nazwa optical coherence tomography. Rozdzielczość poprzeczna jest związana z liczbą pojedynczych skanów tworzących płaszczyznę (w USG- projekcja B) oraz odległością pomiędzy nimi.[124]

W urządzeniu Stratus promień świetlny trafia równocześnie do badanej tkanki i ruchomego lusterka referencyjnego ustawionego w znanej długości od źródła światła. W następnej kolejności promień świetlny po przejściu przez warstwy siatkówki ulega odbiciu i powraca do urządzenia, gdzie zostaje porównany z promieniem referencyjnym. Technika optyczna wykorzystana w urządzeniu to interferometria niskospójna.

Z interferencją mamy do czynienia gdy drogi obu wiązek tzw. odbitej od tkanki i referencyjnej są równe. W trakcie badania komputerowa analiza opóźnień odbicia światła od tkanki w stosunku do zwierciadła referencyjnego pozwala na analizę poszczególnych warstw siatkówki. Podstawą czasowej tomografii optycznej jest zatem opóźnienie sygnału optycznego wiązki badanej w stosunku do referencyjnej.

Uzyskany przekrój siatkówki posiada maksymalną głębokość wynoszącą 2nm [125] i charakteryzuje się bardzo wysoką rozdzielczością pozwalającą na ukazanie poszczególnych warstw siatkówki. Obraz poszczególnych warstw, refleksyjności siatkówki, może być kodowany zarówno w skali barwnej jak i skali szarości. Z uwagi na niską moc odbitego od poszczególnych warstw siatkówki promienia świetlnego większą możliwość interpretacji posiada obraz barwny i jako taki jest częściej wykorzystywany.

Najniższa intensywność sygnału odpowiada kolorowi czarnemu i granatowemu (-95dB), o niskiej refleksyjności, obrazującemu: naczyniówkę, fotoreceptory i komórki zwojowe siatkówki ale również cysty, płyn pod/śródsiatkówkowy w stanach patologicznych.

Najwyższa intensywność sygnału cechuje się barwą białą i czerwoną (-50dB), o wysokiej refleksyjności, występującą w nabłonku barwnikowym siatkówki (ang. RPE-Retinal Pigment Epithelium), warstwie włókien nerwowych siatkówki (ang. RNFL-Retinal Nerve Fibre Layer) druzach twardych, krwi, błonie neowaskularnej (ang. CNVM-Choroidal Neovascular Membrane), zanikach siatkówkowo-naczyniówkowych, znamionach naczyniówki.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój urządzeń OCT. Wśród nich dominuje obecnie podział na tomografię czasową (ang. time domain OCT)

oraz spektralną (ang. spectral OCT). Ta ostatnia wykorzystuje technikę Fourierską analizującą widmo światła tzw. spektrum. U podstawy tego podziału leży sposób uzyskiwania danych o opóźnieniu powrotu fali świetlnej do urządzenia, wynikającym z różnej gęstości tkanki. Podsumowując: tomografia czasowa wykorzystuje porównanie charakterystyki fali świetlnej wzorcowej ze zmienioną, która przeskanowała tkankę. W urządzeniu zwierciadło referencyjne jest ruchome i symuluje drogę, jaką wykonuje światło skanujące tkankę. Nośnikiem wiadomości o strukturze tkanki jest opóźnienie(echo) fali zwrotnej po odbiciu lub rozproszeniu na granicy różnej gęstości skanowanej tkanki.

W tomografii spektralnej do porównania wiązek światła stosowana jest transformacja Fouriera (równanie całkowe) przekształcająca dziedzinę czasową światła w dziedzinę częstotliwości przy nieruchomym zwierciadle referencyjnym i obecności siatki dyfrakcyjnej oraz matrycy światłoczułej w aparacie.

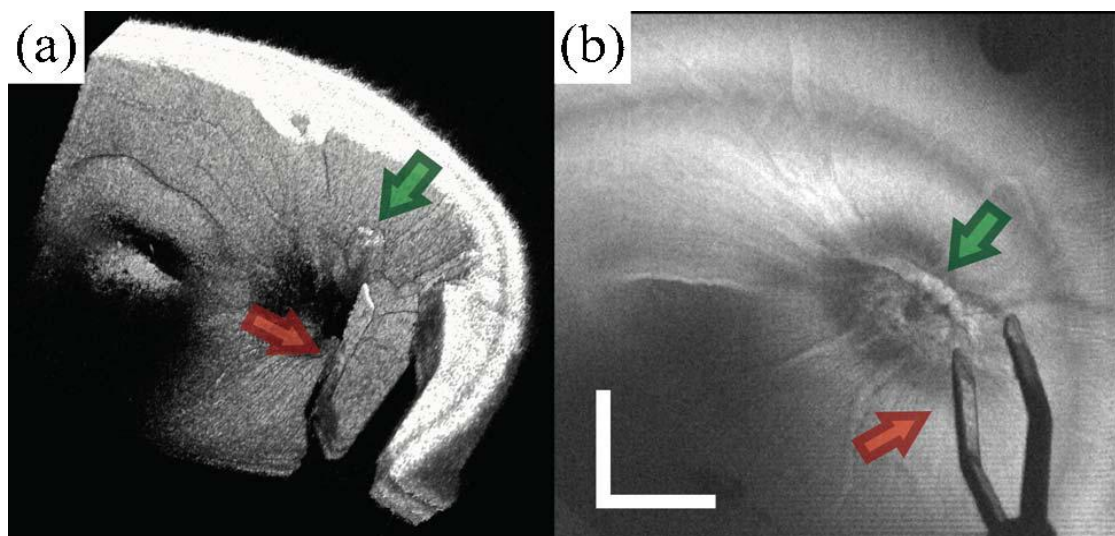
W praktyce czasowa tomografia pomimo mniejszej rozdzielczości i prędkości skanowania, w stosunku do tomografii spektralnej, jest wystarczającym, powtarzalnym narzędziem pomiarowym niezbędnym klinicyście w diagnostyce i leczeniu pacjentów.

W tylnym odcinku oka OCT pełni kluczową rolę w rozpoznawaniu zmian chorobowych w obrębie tzw. plamki - najcenniejszej dla procesu widzenia części siatkówki. W ocenie odcinka przedniego staje się przydatne podczas np. kwalifikacji do przeszczepu rogówki, wszczepach fakijnych, leczeniu jaskry, jego rola jest również nieoceniona w chirurgii refrakcyjnej.

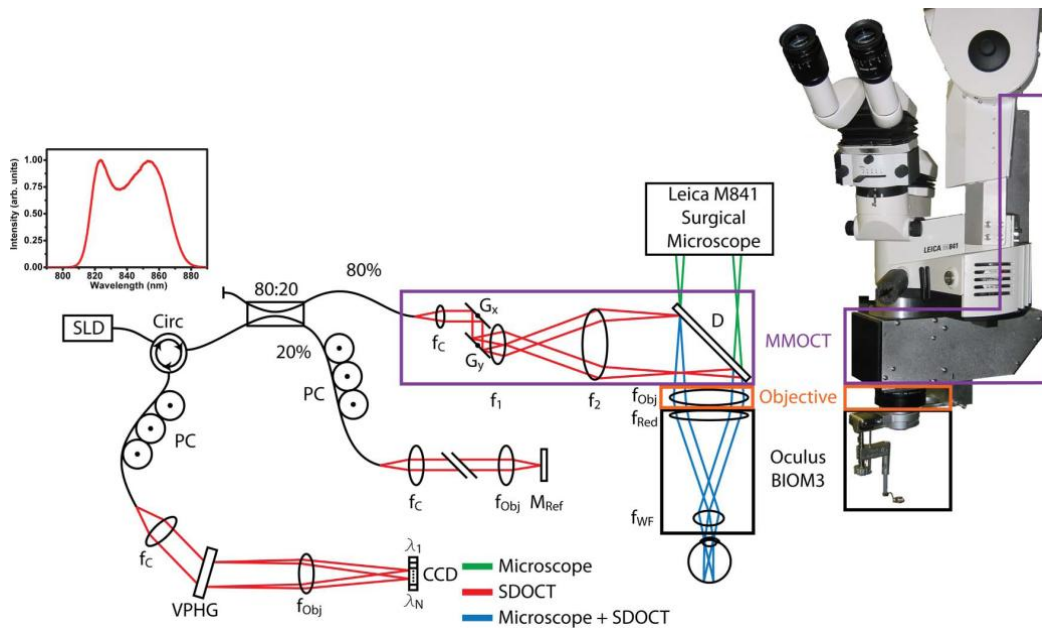
Najczęstsze wskazania do badania tylnego odcinka oka w OCT obejmują : zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. AMD-age related macular degeneration), obrzęki plamki, otwory plamki, jaskrę, makulopatię, trakcje szkliskowo-siatkówkowe, chorioretinopatię surowiczą, chorobę Besta, znamiona naczyńki [126].

Dla niektórych spośród wymienionych schorzeń OCT stało się standardowym badaniem diagnostycznym. Do schorzeń tego typu należą błony nasiatkówkowe oraz trakcje szkliskowo-siatkówkowe.

W ostatnich 2 latach trwają intensywne badania nad śródoperacyjnym zastosowaniem OCT. Tomografia oka w trakcie trwania zabiegu operacyjnego pozwalałaby na 'histologiczny wgląd' in vivo. Ta technika mogłaby znacznie ułatwić rozróżnienie poszczególnych warstw siatkówki. Byłoby to szczególnie cenne przy peelingu plamki żółtej, ponieważ w chwili obecnej opiera się na wyczuciu i doświadczeniu operatora. Błony usuwane podczas peelingu plamki są 10 razy cieńsze od ludzkiego włosa i ich mechaniczne usuwanie często nastęrcza wielu problemów. W roku 2010 Yuankai K. i wsp.[127] zastosowali MMOCT (intraoperative microscope mounted optical coherence tomography system) czyli BIOM (mikroskop operacyjny) z wmontowanym spektralnym – OCT. System MMOCT jest bezkontaktowy, pozwala jednocześnie na uzyskiwanie obrazu z mikroskopu i OCT bez zakłóceń i aberracji pola operacyjnego. W praktyce obraz z OCT ma być widoczny na podglądzie monitora lub w przyszłości widoczny w mikroskopie obok rzeczywistego obrazu.



Ryc.11. Śródoperacyjny obraz pęsety (czerwona strzałka) oraz tkanki glejowej (zielona strzałka) na tarczy nerwu II. Zdjęcia doświadczalne wykonane przy użyciu systemu MMOCT. wg [127].



Ryc.12. Schemat przedstawiający zasadę działania systemu MMOCT (Intraoperative Microscope - Mounted Optical Coherence Tomography System).wg [127].

II. PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA

II.1. Enzymatyczna witreoliza

Enzymatyczna witreoliza ma na celu uwodnienie CSZ (synchisis) oraz umożliwienie PVD dzięki zerwaniu połączeń pomiędzy ILM a korą CSZ (syneresis). Procesy te powinny przebiegać jednocześnie.

Jeden z podziałów enzymów wykorzystywanych w farmakologicznej witrektomii zaproponował w 1998 roku Sebag [128]. Podzielił je jako działające specyficznym na dany substrat, jak np. chondroitynazę, hialuronidazę, kolagenazę, bądź działające niespecyficznym, jak np. plazminę i dyspasę.

Jak podkreśla Sebag [129], od wielu lat zajmujący się tematyką witreolizy, przyszłość tej bezinwazyjnej techniki leczenia może leżeć w terapii kombinowanej.

Leczenie takie miałyby polegać na równoczesnym podawaniu różnych enzymów, posiadających odmienny punkt uchwytu. Metodę tą wykorzystał m.in. Zhi-Lian i wsp. [130] podając królikom doszkliskowo: plazminę i hialuronidazę z dobrym skutkiem oraz bez zaobserwowania działań niepożądanych.

II.1.1. Urokinaza

Pierwsze wzmianki na temat wykorzystania urokinazy do enzymatycznej witreolizy pochodzą z roku 1975, kiedy to Kozioł i wsp. [131] badali zastosowanie doszkliskowych iniekcji w wylewach krwi do KCSZ. Obiecujące efekty rozpuszczania wylewów krwi do KCSZ enzymatyczną witreolizą zachęciły innych badaczy w kolejnych latach do stosowania tej metody. [132,133] Jeśli chodzi o mechanizm działania to enzym ten, podobnie jak TPA, konwertuje plazminogen w plazminę. Terapię kombinowaną tzn. iniekcja doszkliskowa z urokinazy (1000 IU) wraz z plazminogenem (1,0-2,0 CU) zaproponował Unal i wsp. [134]

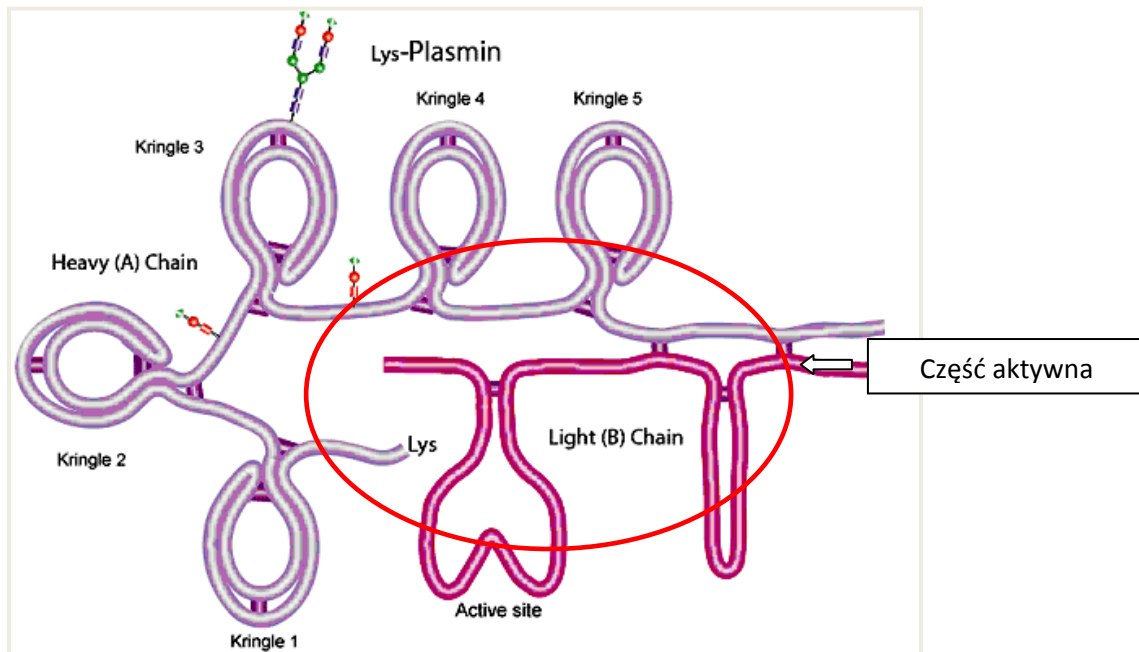
W rezultacie wywołano całkowite PVD, bez wystąpienia działań ubocznych. Podczas badań w mikroskopie elektronowym powierzchnia siatkówki była gładka i pozbawiona włókien kolagenowych CSZ. Warto podkreślić, że w badaniu tym po wyłącznym zastosowaniu urokinazy nie dochodziło do PVD.

II.1.2. Plazmina

Obserwacje wylewów krwi do KCSZ skłoniły badaczy do pozyskiwania enzymów z krwi. Plazmina jest niespecyficzną proteazą otrzymywaną z surowicy pacjenta. Doprowadza do rozkładu lamininy, fibronektyny oraz aktywuje matrix metaloproteinaz (MMP) ułatwiając PVD. Plazmina jest nietoksyczna dla siatkówki [135,136,137] oraz niewykrywalna w KCSZ już po 24h od podania.[138] Enzym ten nie jest w stanie rozkładać IV typu kolagenu ale może przyciągać neutrofile, które po sekrecji elastazy zyskują tą aktywność.[139] Verstraeten i wsp.[138] badając na królikach działanie plazminy uzyskiwali PVD, na uwagę zasługuje fakt że nie stwierdzano powikłań wynikających z takiej interwencji.

Williams i wsp. [141,142] stosowali iniekcje z plazminy na 15 minut przed witrektomią w celem uzyskania PVD. Metoda ta okazała się bardzo pomocna: u młodych osób z pourazowymi otworami w plamce przed planowaną witrektomią (z podaniem gazu C3F8) [143] oraz u chorych z PDR przed planowaną witrektomią.[144] Williams zastosował ponadto iniekcje z plazminy w leczeniu cukrzycowego obrzęku plamki bez towarzyszącej PPV z dobrymi rezultatami.[141] Podobne badania przeprowadził Trese i wsp.[146] badając przydatność enzymu w leczeniu stadium III otworów w plamce. Hikichi i wsp.[147] na królikach badali skuteczność doszkilstkowych iniekcji plazminy połączonej z podaniem gazu- sześćciufluorku siarki (SF6) w wywoływaniu PVD. Gaz miałby według autorów pełnić funkcję degradującą kolagenowe rusztowanie CSZ i ułatwiać jego odłączenie się od ILM. Autorzy metodę tą określali jako bardziej skuteczną w porównaniu z próbami uzyskania PVD wyłącznie iniekcją z plazminy.

II.1.3. Mikroplazmina



Ryc.13. Schemat przedstawiający część aktywną plazminy – mikroplazminę.

Pozyskiwanie plazminy metodą rekombinowanej technologii genowej jest procesem długim i kosztownym, a sam enzym jest nietrwały. Dlatego wzmożono wysiłki aby wyprodukować nowy enzym - mikroplazminę.

Mikroplazmina jest rekombinowaną ludzką białkiem otrzymywaną przez klonowanie odpowiedniego DNA w komórkach drożdży *Pichia pastoris*. Zachowuje aktywność niespecyficznego proteazy. Jej właściwości katalityczne są identyczne z plazminą. Zawiera ona jednak tylko domenę proteazową plazminy - jej aktywny fragment, co powoduje, że ma ona mniejszy ciężar cząsteczkowy (28-29kDa) w porównaniu z plazminą (88kDa)[148,149]. Według Gandorfera [150] tak mały ciężar cząsteczkowy powinien pozwolić na działanie enzymu w błonach epiretinalnych. Jak podaje producent (ThromboGenics, Ltd., Dublin, Ireland) jest ona enzymem trwalszym od plazminy. Sądzi się również, że mikroplazmina powoduje PVD dzięki: osłabieniu przylegania pomiędzy CSZ a ILM, jak również upłynnieniu CSZ. [148]

Jak pokazują ostatnie badania kliniczne (MIVI –Mikroplazmin For Vitreous Injection) enzym ten znalazł zastosowanie w leczeniu: cukrzycowego obrzęku siatkówki, trąbkach szklistkowo-siatkówkowych, wybiórczym leczeniu otworów siatkówki, a także znalazł zastosowanie w iniekcjach przed-operacyjnych (uzyskanie PVD) [152,153] Stalmans i wsp.[154] sugerują, że lepsze efekty leczenia uzyskiwano po

kilkukrotnych iniekcjach z mikro-plazminy w przypadku trakcji pomiędzy plamką, a ciałem szklistym.

II.1.4. Dyspaza

Neutralna proteaza otrzymywana z *Bacillus Polymyxa*, która rozdziela błony podstawne w różnych tkankach (np. skóry, jąder, RPE)[155]. Dyspaza działa na IV typ kolagenu i fibronektynę. Nie oddziałuje natomiast na typ V, VI kolagenu oraz lamininę tym samym nie powodując upłynnienia CSZ. Tezel i wsp.[156] na enukleowanych ludzkich i świńskich gałkach ocznych sprawdzali skuteczność dyspazy. Po podaniu doszkliskowym 5U/ml-enzym inkubowano w gałce ocznej przez 15-120 minut w temperaturze 37°C. W rezultacie otrzymywano praktycznie całkowite PVD już po 15minutach inkubacji z dyspazą. Ciekawym zastosowaniem wg. autorów miałyby być użycie dyspazy przed planowanym peelingiem plamki w przypadku błon PVR i macular pucker (z uwagi na fakt, że w skład błon EPI wchodzi fibronektyna i IV typ kolagenu). Autorzy na podstawie badań w mikroskopie elektronowym zaobserwowali, że dyspaza rozpuszcza włókna kolagenowe: tylnej szklówki, blaszki rzadkiej (zewnątrznej) ILM, a nie wpływa na blaszkę gęstą (środkową) ILM. Stan taki miałby pozostawić przyczepy komórek Müllera (mieszczące się w blaszce gęstej ILM) nietkniętymi. Dowodem na nienaruszenie ciągłości komórek Müllera było przeprowadzenie testów elektrofizjologicznych, histologicznych na gałkach świńskich przez Oliveira i wsp.[157] Niestety enzym ten z powodu wywoływania krwawień zarówno u ludzi jak i królików został wycofany z użycia klinicznego.[158]

II.1.5. Chondroitynaza ABC

Chondroitynaza doprowadza do lizy siarczanu chondroityny (glikozamino glikolowego łańcucha wchodzącego w skład kolagenu typu IX), który partycypuje w szkliskowo-siatkówkowej adhezji, a także jest jedną ze składowych błon nasiatkówkowych. Hageman i wsp.[159] badali przydatność tego enzymu. Zaobserwowano wystąpienie PVD czasem już w 5 minucie od iniekcji doszkliskowej, co ciekawe chondroitinaza ułatwiała peeling błon epiretinalnych. Nie stwierdzano reakcji niepożądanych jak np. uszkodzeń ILM. Chondroitynaza była także podawana do KCSz przez Morimoto i wsp.[160] celem uzyskania odłączenia tylnego ciała szklistego np. przed plano-

wanym zabiegiem przeniesienia plamki. Sądzi się, że enzym ten ułatwia PVD oraz upłynnienie CSZ dzięki wybiórczemu działaniu na kolagen typu IX. Akcentuje się brak działania na inne typy kolagenu i korzyści z tym związane.

II.1.6. Kolagenaza

Kolagenaza posiada zdolność trawienia włókien kolagenowych. Enzym ten został po raz pierwszy zastosowany celem farmakologicznej witreolizy w 1973 w badaniach doświadczalnych na królikach[161] Badania nad zastosowaniem enzymu o ludzi w: PDR, PVR, retinopatii wcześniaczej przez Moorheada i wsp.[162] przynosiły dobre rezultaty - nie zaobserwowano działań ubocznych, a tkanka włóknista okazała się łatwiejsza do usunięcia podczas PPV. Zupełnie odmienne wyniki otrzymał Takahashi i wsp.[163] po doszkliskowym podaniu kolagenozy zaobserwował: uszkodzenia naczyń siatkówki oraz krwotoki.

II.1.7. Hialuronidaza

Hialuronidaza, w iniekcjach doszkliskowych u królików, została po raz pierwszy zastosowana w 1949 roku. Chociaż w przeszłości stosowanie hialuronidazy skutkowało nekrozą siatkówki to jej wysoko oczyszczona forma (otrzymywana z bydlęcych jąder) i niska dawka znalazły zastosowanie w enzymatycznej witreolizie [164,165], w leczeniu wylewów krwi do ciała szklistego [166,167], jak też w znieczuleniu okołogałkowym dla lepszej penetracji leku.[168]

Pod wpływem działania hialuronidazy, kwas hialuronowy zostaje zdegradowany do disacharydów (hydroliza siarczanu chondroityny)[169] przez rozpuszczanie wiązań pomiędzy glikozaminą a kwasem glukuronowym -tym samym wpływa na upłynnienie CSZ. Hialuronidaza powoduje gwałtowne zmniejszenie gęstości ciała szklistego. Z uwagi na fakt, że koncentracja kwasu hialuronowego jest największa w jego centralnej części to tam w pierwszej kolejności dochodzi do zapadania się kolagenowego szkieletu CSZ skutkującego upłynnieniem ciała szklistego. Obwodowe ciało szkliste (mające fizjologicznie niższą zawartość kwasu hialuronowego) nie przypierane do ściany gałki ocznej przez centralną szkliskę jest bardziej podatne na odłączenie. W tworzeniu PVD biorą też udział ruchy gałki ocznej.[170] Należy jednak

podkreślić, że enzym ten nie ma zdolności zrywania wiązań pomiędzy: włóknami kolagenu, a LN i FN tym samym jego przydatność przy generowaniu PVD jest trudna do oceny.[171] Z tego względu część badaczy neguje przydatność hialuronidazy w generowaniu PVD[172,173]. Jak wynika z badań Harooni i wsp.[174] PVD u królików występowało po około 5 dniach od iniekcji. Jak przypuszcza się późne PVD ma prawdopodobnie związek z działaniem enzymu w centrum CSZ. Istnieją również doniesienia o zastosowaniu hialuronidazy z endotamponadą gazem sześciofluorkiem siarki (C3F6) w indukowaniu PVD [175] oraz w rozpuszczaniu wylewów krwi do KCSZ.[176,177,178,179] Jednakże jak podają starsze badania Lincoffa oraz Thereshera już iniekcja z samego gazu może wywoływać PVD [180,181].

II.2. Endogenne TPA w gałce ocznej

Większą ilość endogennego TPA stwierdza się podczas rozwoju embrionalnego oka niż w oku osoby dorosłej. Jak dowodzi Collinge i wsp.[182] TPA wykrywany jest już w zawiązku soczewki, siatkówce (pomiędzy rozwijającym się RPE, a siatkówką neurosensoryczną). Po zróżnicowaniu się fotoreceptorów jego ilość maleje.

Tripathi i wsp.[183] przeprowadzili peroksydazowo-antyperyksodazowe immunohistochemiczne badanie z użyciem przeciwciała monoklonalnego na obecność ludzkiego TPA. Badania przeprowadzone na gałkach ludzkich i małp wykryły obecność enzymu w wielu tkankach oka: nabłonku oraz śródbłonku rogówki, trabekulum, nabłonku soczewki, korze CSZ, błonie naczyniowej, wewnętrznych warstwach siatkówki, śródbłonkach naczyń.

Hayashi i wsp.[184] stwierdzili histochemicznie obecność TPA w płynie komorowym i cieple szklistym oka wołu. Fehrenbacher i wsp.[185] wykazali badając komórki śródbłonka rogówki wołu, że wydzielają one TPA. Niektórzy badacze sugerują, że TPA może dostawać się do płynu komorowego z osocza krwi [186]. W hodowlach komórkowych ludzkich beleczek kąta przesączania również zaobserwowano wydzielanie TPA. [187]

Tkankowy aktywator plazminogenu występuje naturalnie w tkankach oka np.: cieczy wodnistej, cieple szklistym. Rola TPA w cieczy wodnistej polega na fibrynolizie włóknika wytwarzającego się w trakcie procesów zapalnych w oku. Załamanie się bariery krew-oko manifestuje się zwiększonym stężeniem fibrynogenu, który przy

udziale trombiny jest konwertowany do włókniaka. Niedobór endogennego TPA skutkuje osadzaniem się złogów. Depozyty włókniaka mogą zająć torbę tylną soczewki (po wszczępie sztucznej soczewki wewnątrzgałkowej) wtedy mamy do czynienia z zaćmą wtórną lub osadzić się w kącie przesączania doprowadzając w rezultacie do powstania jaskry. Giedrojc i wsp.[188] po przebadaniu płynu komorowego na obecność TPA oraz PAI-1 (inhibitora TPA) u chorych z zaćmą starczą, zaćmą z jaskrą oraz zaćmą w przebiegu cukrzycy stwierdzili, że stężenie TPA było najwyższe w zaćmie starczej w porównaniu z pozostałymi grupami. Natomiast stężenie PAI-1 było najniższe w grupie z zaćmą starczą, a najwyższe w grupie z zaćmą z towarzyszącą jaskrą. Wyniki te świadczą o upośledzonym procesie fibrylizacji w płynie komorowym w przebiegu retinopatii cukrzycowej i jaskry. W podobnym badaniu Kotschy i wsp.[189] ocenili stężenia TPA w cieczy wodnistej i osoczu chorych z zaćmą. Wniosek jakoby TPA był uwalniany i syntetyzowany w przednich strukturach oka opierał się na obserwacji, że stężenie białka w cieczy wodnistej było niższe niż w osoczu.

Przygońska i wsp.[190] na podstawie badania stężenia pośmiertnego TPA oraz PAI-1 w cieple szklistym oceniali czy zgon nastąpił w sposób nagły, czy późny. Badanie stężeń TPA, PAI-1 w cieple szklistym jest bardziej korzystne niż w osoczu z uwagi na niższą zawartość białka i mniejszą aktywność proteolityczną. Jak wykazano w przypadku śmierci nagłej stężenie TPA w CSZ jest dwukrotnie wyższe niż w przypadku śmierci późnej i świadczy o większym uszkodzeniu komórek śródbłona naczyń w pierwszej grupie. Wydaje się, że o stężeniu TPA we krwi i KCSZ decyduje czas narastania hipoksji oraz kwasicy- krótszy w przypadku śmierci nagłej niż późnej. Jeśli chodzi o stężenie PAI-1 to jest ono wyższe w przypadku śmierci późnej, gdzie miałyby dochodzić do jego uwalniania z rozpadu płytek krwi i komórek wątroby. Po śmierci nagłej niższego stężenia PAI-1 upatruje się w jego zużyciu i tworzeniu kompleksów TPA-PAI-1 .

W badaniu nad aktywnością proteolityczną błon epiretinalnych wykryto obecność zarówno TPA jak i urokinazy [191]. Dzięki jednoczasowemu występowaniu produkcji istoty międzykomórkowej oraz proteolitycznej aktywności enzymów błony glejowej są w ciągłym wzroście i przebudowie.

II.3. Rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (rTPA)

Tkankowy aktywator plazminogenu jest specyficzną serynową proteazą. TPA konwertuje plazminogen do plazminy – dzięki zdolności do przerywania wiązań peptydowych arginina 560- walina 561 plazminogenu. Enzym ten działa wybiórczo w obecności włóknika.[192]

II.3.1. rTPA w wylewach krwi do komory ciała szklanego

Już w 1989 Johnson i wsp.[193] iniekcje doszkliskowe z rTPA określili jako skuteczne w wylewach krwi do KCSZ. W zespole Tyrsona (wylew krwi do KCSZ po urazie czaszkowo-mózgowym) iniekcja z rTPA oraz gazu SF6 pozwoliła na praktycznie całkowite wchłonięcie krwi w tydzień od podania wg. Serracarbassa i wsp.[194] Ciekawą metodę leczenia wylewów krwi przedplamkowych u chorych z PDR przedstawił Chung i wsp.[195] Wykorzystali oni terapię łączoną polegającą na: wykonaniu laserowej membranotomii YAG wylewu przedsiatkówkowego, podaniu rTPA oraz gazu C3F8. Ostrość wzroku u badanych osób uległa znacznej poprawie już po 4 tygodniach od zabiegu, natomiast do wchłonięcia wylewu przedplamkowego dochodziło po upływie 8 tygodni.

II.3. 2. rTPA w leczeniu krwotoków podsiatkówkowych

Krwotoki podsiatkówkowe towarzyszą np. AMD-postaci wysiękowej, urazom, wysokiej krótkowzroczności. Wynaczyniona krew i wytwarzający się skrzep płytkowo-włóknikowy uszkodzają fotoreceptory hamując wymianę metabolitów pomiędzy krwią a siatkówką (barierą zewnętrzną).[196] Już po około 1h od utworzenia doświadczalnego wylewu podsiatkówkowego powstaje fibrynowy skrzep. [197] Widzenie w takich przypadkach zależy od rozległości krwotoku i czasu trwania. Dodatkowo wynaczyniona pod siatkówkę krew może maskować toczące się procesy chorobowe np. błonę neowaskularną w przebiegu AMD wysiękowego.

Oficjalska-Młyńczak i wsp.[198] zastosowali iniekcje do KCSZ z rTPA oraz gazu SF6 u chorych z podsiatkówkowymi wylewami krwi w przebiegu: AMD wysiękowego, nadciśnienia, wysokiej krótkowzroczności, tętniakach siatkówki, urazach, dziedzicznych zwyrodnieniach plamki. Ostrość wzroku po takiej interwencji ulegała niewielkiej poprawie nawet gdy leczenie podjęte zostało z opóźnieniem. Podobną techniką posłużył się Heras i wsp.[199] w leczeniu wylewu krwi podplamkowego po przebytych urazach. Po wykonaniu PPV tylnej wykonano iniekcję z rTPA oraz gazu SF6. Ostrość wzroku już po 4 tygodniach od zabiegu wzrosła z 0,1 do 0,8. Identyczną metodę w leczeniu krwotocznego AMD stosowała Krepler[200] i wsp. z dobrymi rezultatami. Jak również Chen i wsp.[201] lecząc chorych z wylewami krwi pod plamkę po implantacji plombi nadtwardówkowej.

Inną metodę leczenia wylewów podplamkowych z przebiegu AMD wysiękowego zaproponował Matt i wsp.[202] podając do KCSZ rTPA (0.05 mL; 0.025 mg/0.1 mL in 0.9% NaCl), 100% gaz SF6(0.5 mL), a także lucentis (0.05 mL, 10 mg/mL) do 2 tygodni od wystąpienia wylewu krwi. Dodatkowo u chorych, u których stwierdzano aktywną błonę neowaskularną, podawano ranibizumab w odstępach 4 tygodniowych. Poprawę ostrości wzroku stwierdzono u 7 na 10 chorych. W innym badaniu na królikach Kamei i wsp. [203] wykluczyli zdolność TPA do przenikania do przestrzeni podsiatkówkowej po podaniu doszkliskowym. Według autorów siatkówka z zachowaną ciągłością nie pozwala na przenikanie TPA. Do podobnych wniosków w doświadczalnych badaniach na królikach doszedł Pulido i wsp.[204]

Metody przesunięcia wylewu krwi podsiatkówkowego za pomocą podplamkowej iniekcji z rTPA użył Sandhu i wsp.[205] u chorych z AMD wysiękowym. Podczas witrektomii wykonywano podsiatkówkową iniekcję z rTPA (12.5 micrograms/0.1 mL) z wymianą płyn/powietrze, a następnie doszkliskowy zastrzyk z ranibizumabu. W grupie przebadanych 16 osób aż u 68.7% doszło do całkowitego przesunięcia krwi z obszaru plamki. U pozostałych chorych niewielka ilość krwi pozostawała w plamce (głównie pod RPE). Jak zaznaczają autorzy technika ta pozwala na przesunięcie krwi z obszaru podplamkowego, co nie jest możliwe po podaniu tylko i wyłącznie gazu.

Do podobnego wniosku doszedł Hillenkamp i wsp.[206] Porównał on 2 sposoby postępowania, na dwóch grupach operowanych: grupa A (PPV tylna z podaniem doszkliskowym rTPA, endotamponadą 20% gazem SF6) oraz grupa B (PPV tylną z iniekcją podplamkową rTPA i endotamponadą SF6). Przesunięcie wylewu krwi z obszaru podplamkowego było miarą skuteczności leczenia. Całkowite przesunięcie

krwi wystąpiło u 22% chorych z grupy A i 55%B, co przemawia za większą skutecznością iniekcji z rTPA pod plamkę. Jednakże w grupie B częściej dochodziło do wystąpienia powikłań, takich jak: odwarstwienie siatkówki, krwotok do KCSZ, nawrotowych wylewów pod plamkę. Na obronę iniekcji rTPA pod plamkę badacze sugerują, że doprowadza ona do poprawy widzenia u części chorych i nie działa toksycznie na siatkówkę oka. Kamei i wsp.[207] określili procentowo wystąpienie powikłań po podsiatkówkowym podaniu TPA na: nawrót krwotoku (5-18%), blizna siatkówki(11%), odwarstwienie siatkówki oraz PVR (4-14%), błony epiretinalne (14%), zaćma (12-13%). Dodatkowo podkreśla się, że podsiatkówkowe podanie rTPA może powodować nieodwracalne uszkodzenia RPE oraz fotoreceptorów, co ostatecznie nie pozwala na poprawę widzenia pomimo poprawy anatomicznej.[208]

II.3.3. rTPA w leczeniu błon włóknikowych w komorze przedniej

Wu i wsp.[209] podawali rTPA do komory przedniej w leczeniu błon włóknikowych, zrostów tylnych powstałych po przebyłym zapaleniu wnętrza gałki ocznej. Przy podaniu 25µg /0,05cc rTPA już po 24h dochodziło do całkowitego ustąpienia zrostów tylnych, co przejawiało się m.in. poszerzeniem źrenicy. Riaz i wsp. [210] również uzyskali całkowite rozpuszczenie włóknikowych skrzeplin powstałych po operacji zaćmy powikłanej zapaleniem wnętrza gałki ocznej. Podobne obiecujące wyniki uzyskano u chorych, u których w przebiegu zapalenia błony naczyniowej oka doszło do wzmożonej agregacji włókniaka w obrębie źrenicy.[211] Do rozpuszczenia włóknikowych błon dochodziło w czasie od 24-146 godzin od iniekcji rTPA do komory przedniej. U wszystkich badanych ostrość wzroku poprawiała się. Jeden z mechanizmów mętnienia i bliznowacenia torebki tylnej soczewki zakłada, że komórki nabłonka przedniego torebki przedniej soczewki po kapsuloreksji mogą ulegać biotransformacji do komórek fibroblastopodobnych. Komórki fibroblastopodobne migrują w rejon torebki tylnej powodując powolne jej bliznowacenie. Stąd też próby rozpuszczania błon przy użyciu rTPA.

Oficjalska-Młyńczak i wsp.[212] zastosowała r-TPA w leczeniu błon włóknisto-komórkowych po operacji zaćmy. Iniekcje były wykonywane do KP. Całkowitą fibrylizację włókniaka obserwowano u większości chorych już po godzinie od podania

leku. W 7 na 20 oczu pomimo początkowej fibrylizacji stwierdzono ponowne pojawienie się błony. Sytuacja taka zmusiła badaczy do powtórnych iniekcji-2 lub 3-krotnych. Ostatecznie błony włóknikowe ustępowały. Nie zaobserwowano toksycznego wpływu enzymu na rógówkę, znaczącego wzrostu IOP, jedynie niewielkie krwawienie do KP u 2 chorych, które uległo samoistnej resorpcji. Podobne wyniki ze stosowania rTPA (iniekcja z 25 microg/ml, 0.2 ml do KA) w rozpuszczaniu pooperacyjnych złogów włóknikowych uzyskała Chiselitã i wsp.[213] Dobre efekty rozpuszczania włóknikowych błon żrenicznych u dzieci, po operacji zaćmy, zaobserwował również Mehta i Adams.[214] Obiecująco przedstawiają się wyniki badań nad podawaniem kropli z rTPA w rozpuszczaniu włóknikowych złogów w KA. Jak przedstawił Lim i wsp.[215] w badaniach na zwierzętach rTPA wykazało większą skuteczność w porównaniu z placebo.

II.3.4. rTPA w leczeniu zatorów i zakrzepów naczyń siatkówki

Dożylna iniekcja z rTPA w leczeniu BRVO i CRVO podawano już w 1983r.[216,217] Jednak obserwowano powikłania ogólnoustrojowe np.udar mózgu[218]. Z kolei Hattenbach i wsp.[219] badając skuteczność dożylnego podania z rTPA w przypadku zatoru tętnicy siatkówki (< 12h) stwierdzili, że przyniosła ona poprawę ostrości wzroku u 32% pacjentów oraz stabilizację ostrości wzroku u 64%. Autorzy podkreślili, że najlepsze rokowanie mieli chorzy u których leczenie wdrożono poniżej 6,5h od wystąpienia zatoru.

Jak wykazał Jaffe i wsp.[220] w badaniach na królikach, okres półtrwania rTPA w CSZ jest wyższy niż po podaniu dożylnym.

Iniekcja doszklistkowa z rTPA jest bardziej popularną metodą leczenia zatorowo/zakrzepowych chorób oczu. [221,222,223,224,225,226,227]. Obarczona jest mniejszym ryzykiem niepowodzenia. Nicola i wsp.[228] skuteczność terapii uzależnili od czasu wdrożenia leczenia: lepsze efekty - do 3 dni od pierwszych symptomów, a także braku stref hypoperfuzji w angiografii fluoresceinowej. Jak podaje autor nawet wyjściowa ostrość wzroku 20/200 lub niższa może ulec poprawie po leczeniu. W piśmiennictwie są doniesienia, że jest możliwa późna rekanalizacja zakrzepu (trwającego 21dni). [229]

Bezpośrednie podawanie TPA do żyły siatkówkowej w leczeniu jej zakrzepu zaproponował m.in. Weiss [230,231]. W badanej grupie pacjentów z CRVO aż u 79%

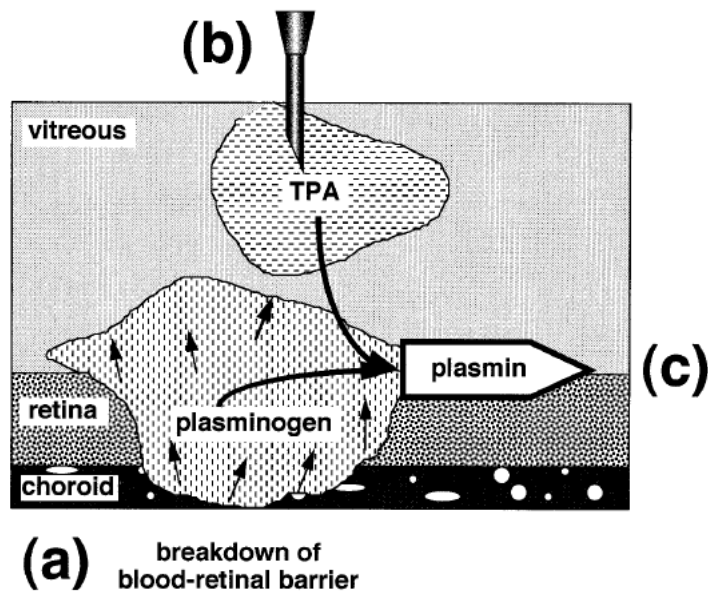
doszło do poprawy ostrości wzroku przynajmniej o jedną linię na tablicy Snellena. Krwawienie do KCSZ wystąpiło u 7 na 28 chorych w okresie od 1 miesiąca do 11 miesięcy od operacji. Z czego u 2 chorych wylew wchłonął się samoistnie. Podsumowując Weiss określił proponowaną metodę leczenia jako relatywnie bezpieczną.

Metodę podsiatkówkowego podania rTPA w rejonie tarczy n.II połączoną z PPV i laseroterapią obwodu siatkówki w leczeniu CRVO zaproponował Lam i Blumenkranz.[232] Operacja przyniosła spadek obrzęku w plamce i tarczy n.II, redukcję wybroczyn śródsiatkówkowych, jednak ostrość wzroku uległa zaledwie niewielkiej poprawie (z liczenia palców do 20/400).

Suzuki i wsp.[233] dla lepszego monitorowania procedury iniekcji rTPA do żyły siatkówki zaproponował by do bezbarwnego rTPA dodać zieleń indocyjaniny (ICG). Jak pokazały doświadczalne badania na królikach procedura ta okazała się bezpieczna, jak również pomocna dla chirurga.

II.3.5. rTPA w odłączeniu tylnym ciała szklanego (PVD)

W badaniach histopatologicznych na królikach (z użyciem elektronowego mikroskopu skaningowego) Hesse i wsp.[234] zaproponował terapię łączoną: kriopeksję oraz iniekcję rTPA uzyskując skuteczne odłączenie tylne CSZ z obszaru całej siatkówki jak również soczewki. Postępowanie takie autor zalecał przed planowaną witrektomią.



Ryc.14. Schemat przedstawiający indukowanie PVD przy użyciu terapii kombinowanej: kriopeksji z iniekcją z TPA. (a) po lokalnym załamaniu się bariery krew-siatkówka przez kriopeksję plazminogen przenika z naczyń naczyniówki do KCSZ.(b) po 24godzinach wykonuje się iniekcję z TPA, by spowodować konwersję plazminogenu w plazminę.(c) plazmina poprzez swoje działanie na korę CSZ powoduje PVD. wg.[234]

PVD ma szczególne znaczenie u chorych z cukrzycowym obrzękiem plamki. W cukrzycowym obrzęku plamki oraz zakrzepach podczas witrektomii kładzie się duży nacisk na dokładne usunięcie kory ciała szklistego [235,236,237,238]. Przypuszcza się, że PPV zapobiega hipoksji siatkówki.[239]

Hesse i Kroll [240,241] u chorych z PDR przed planowaną witrektomią zastosowali kriopeksję z iniekcją z rTPA celem indukowania PVD. Odłączenia tylnego CSZ autorzy spodziewali się do około 8 tygodni od podania rTPA. Podobne wyniki leczenia doszklitkowym podaniem rTPA uzyskał Tomoaki i wsp.[242] podczas leczenia chorych z obrzękiem plamki w przebiegu CRVO. Badacze odnotowali, że na poprawę widzenia miało wpływ uzyskanie PVD. Wystąpiło ono w 16 na 21 oczu. Wtórnie do uzyskanego PVD pojawiał się spadek obrzęku plamki oraz poprawiała się ostrość wzroku. Jak donoszą autorzy czynniki prognozujące poprawę dla chorych z CRVO i towarzyszącego obrzęku plamki to: wyjściowo lepsza ostrość wzroku, młodszy wiek, uzyskanie PVD po podaniu TPA. Do wniosku jakoby iniekcje z rTPA nie były skuteczne u chorych z CRVO i jednoczesną retinopatią cukrzycową doszedł Suzuma i wsp.[243]. Jak przebadano w grupie chorych z CRVO oraz CMO nie dochodziło do PVD w przeciwieństwie do do grupy z CRVO.

II.3. 6. rTPA w fibrynolizie włóknikowych złogów w obrębie implantów

Po operacji wszczepienia implantów-zastawek (shunt) u chorych z trudną do opanowania jaskrą często dochodzić może do zatykania się przetok na skutek wytworzenia włóknikowych złogów. Zalta i wsp.[244] podawali rTPA w przypadku niedrożności zastawek Ahmeda i Krupina z dobrym skutkiem. Podając, że u 89% dochodziło do fibrynolizy złogów, wielokrotne iniekcje były stosowane u 39% chorych. Średnia ilość iniekcji wymaganych do rozpuszczenia złogów zalegających w implancie wynosiła 1,6.

Skuteczną fibrynolizę złogów po doszkliskowej iniekcji z rTPA w zastawce wszczepionej poprzez pars plana (glaukoma tube) stwierdził Tsui i wsp.[245]

II.3. 7. rTPA w oczach wypełnionych olejem silikonowym

Gałki oczne z endotamponadą olejem silikonowym wykazują mniejszą skłonność do wylewów krwi do KCSZ.[246] Ponieważ krew nie miesza się z olejem silikonowym, gdy dochodzi do wylewu krwi do KCSZ utrzymuje się ona pomiędzy olejem a siatkówką. Taki stan uniemożliwia wgląd w dno oka. Dodatkowo zalegająca krew może okazać się toksyczna dla siatkówki oraz prowokować wzrost błon epiretinalnych. Kertes i wsp.[247] zastosowali iniekcje z rTPA (12,5µg/0,05mL) u chorych z wylewami krwi przedsiatkówkowymi po przebyciu witrektomii tylnej z endotamponadą olejem silikonowym w przebiegu PDR. Pacjenci mieli zaleconą pozycję leżącą przez 24 godziny, a następnie pionizację. Już po kilku godzinach od zastrzyku u wszystkich chorych zaobserwowano rozpuszczenie się skrzepów krwi i przesunięcie jej resztek ku dołowi. Uzyskano poprawę ostrości wzroku u wszystkich badanych. Zaobserwowanym powikłaniem, które wystąpiło u jednego badanego, był krwistek do komory przedniej, który uległ wchłonięciu oraz przejściowy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Jak donosi MacCumber i wsp.[248] iniekcje do komory przedniej z rTPA pomagają w utrzymaniu drożności andoiydektomii w oczach wypełnionych olejem silikonowym. Ich skuteczność została potwierdzona względem grupy kontrolnej. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych.

II.4. Zestawienie substancji enzymatycznych stosowanych w chirurgii witreoretinalnej.

Enzymy	Charakterystyka	Miejsce działania	Przypuszczalna bezpieczna dawka	Zastosowanie
Plazmina	Proteaza niespecyficzna	-lamina -fibronektyna	0,4 IU	-indukcja PVD -otwór plamki -cukrzycowy obrzęk plamki
Hialuronidaza	Specyficzny enzym	-hialuronian	10, 20 IU	-uwodnienie szklistki z częściowym PVD -niewchłannialne krwotoki do c. szklanego
Dyspaza	Proteaza niespecyficzna	-IV typ kolagenu -fibronektyna	0,1-5 U	-indukcja PVD -macular pucker -PVR
Chondroitynaza	Specyficzny enzym	-siarczan chondroityny	20-10000 U	-indukcja PVD -błony nasiatkówkowe -otwór plamki
Kolagenaza	Specyficzny enzym	-kolagen	12-24 U	-łatwiejsze usuwanie prolifer. błon włóknistych
Urokinaza	Specyficzny enzym	-plazminogen	1000 IU	-indukcja PVD
TPA	Specyficzny enzym	-wiązanie peptydowe Arg 560-Val561 plazminogenu	25-50 mg/ml	-ułatwia PVD -krwotok do c. szklanego -krwotok podsiatkówkowy -zakrzep ż.ś. siatkówki

Tab.I. Zestawienie substancji enzymatycznych stosowanych w chirurgii witreoretinalnej. wg.[249]

III. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Założeniem pracy jest uzyskanie informacji na temat użyteczności optycznej koherentnej tomografii oka (OCT) w diagnozowaniu i leczeniu chorych z trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi otrzymujących iniekcje doszkliskowe z rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rTPA).

Celem pracy jest uzyskanie odpowiedzi na postawione niżej pytania:

1. Czy badanie OCT może stanowić samodzielne badanie diagnostyczne podczas kwalifikacji pacjentów z trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi do iniekcji z rTPA.
2. Czy istnieją parametry ilościowe w badaniu siatkówki za pomocą OCT, które pozwoliłyby na monitorowanie przebiegu choroby.
3. Jak wygląda modelowa trakcja szkliskowo-siatkówkowa, która prawdopodobnie ulegnie rozpuszczeniu po jednorazowym zastosowaniu rTPA
4. Czy dochodzi do poprawy ostrości wzroku po rozpuszczeniu trakcji szkliskowo-siatkówkowych w obrębie plamki.
5. Ocena bezpieczeństwa iniekcji z rTPA.

IV MATERIAŁ I METODY BADAŃ

IV.1. Dobór badanych chorych.

Grupa badana

Grupę badaną stanowili pacjenci Kliniki Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, u których zastosowano iniekcję z rTPA ,(Grupa TPA), z powodu wystąpienia trąk szkliskowo - siatkówkowej w plamce, która została potwierdzona w badaniu OCT oraz w badaniu stereoskopowym tylnego odcinka gałki ocznej.

Grupa kontrolna

Grupę kontrolną (Grupa kontrolna) stanowili pacjenci, z trąką szkliskowo-siatkówkową w plamce potwierdzoną tymi samymi badaniami diagnostycznymi, u tych chorych nie zastosowano leczenia, ponieważ zdecydowali się jedynie na obserwację swojej choroby.

Do obu grup badania włączono po 30 osób (30 oczu).

Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na przeprowadzenie badania i ewentualne leczenie.

Pacjenci z obu grup musieli spełniać następujące kryteria diagnostyczne:

Kryteria włączenia do badania:

1. Wiek – powyżej 18 roku życia.
2. Potwierdzone rozpoznanie w badaniach specjalistycznych oczu.
3. Podpisanie formularza świadomej zgody pacjenta.

Kryteria wykluczające z badania:

1. Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna
2. Ostrość wzroku poniżej 0,1 na tablicy Snellena.
3. Cięża lub laktacja
4. Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
5. Chorzy z aktywnym procesem zapalnym w obrębie oka jak również ogólnoustrojowym np. ropień zęba, zapalenie płuc itd.
6. Pacjenci z wylewem krwi do komory ciała szklistego
7. Przebycie operacji oczu w ostatnich 3miesiącach przed badaniem
8. Wysoka krótkowzroczność
9. Zwrodnienia obwodu siatkówki
10. Zmiany nowotworowe gałki ocznej i przydatków oka.
11. Nieprzezierność ośrodków optycznych uniemożliwiająca ocenę oka w OCT
12. Pacjenci z niestabilnością obwódki rzęskowej
13. Pacjenci z niewyrównaną jaskrą (definiowaną jako ciśnienie wewnątrzgałkowe > 26mmHg pomimo leczenia przeciwjaskrowego)
14. Pacjenci z odwarstwieniem siatkówki.

Projekt badawczy uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej UCK w Gdańsku. (uchwała numer NKEBN/56/2010)

IV.2. Metodyka badań.

Badania, których wyniki zostały użyte do analizy statystycznej wykonano sześciokrotnie, w terminach: w dniu iniekcji oraz w 7, 14, 28dni, 3 m-ce, 6m-cy od podania leku. Badanie obejmowało okres sześciu miesięcy.

Dla Grupy TPA dzień 0 był dniem podania iniekcji doszklistkowej z rTPA, tym pacjentom którzy brali leki hamujące agregację płytek krwi zalecano ich odstawienie na okres 7 dni, dążono też do uregulowania ciśnienia tętniczego.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu przeprowadzono:

1. Badanie ostrości wzroku do dali w najlepszej korekcji okularowej przy użyciu tablic Snellena.
2. Badanie w lampie szczelinowej odcinka przedniego oka oraz dna ocznego przy użyciu soczewki Volk Superfield NC.
3. Pomiar grubości siatkówki oraz grubości błony uczestniczącej w trakcji szklistkowo-siatkówkowej w dołeczku przy użyciu aparatu Stratus OCT 3000 firmy Carl Zeiss Meditec z oprogramowaniem 4.0.

Dla Grupy TPA wykonano:

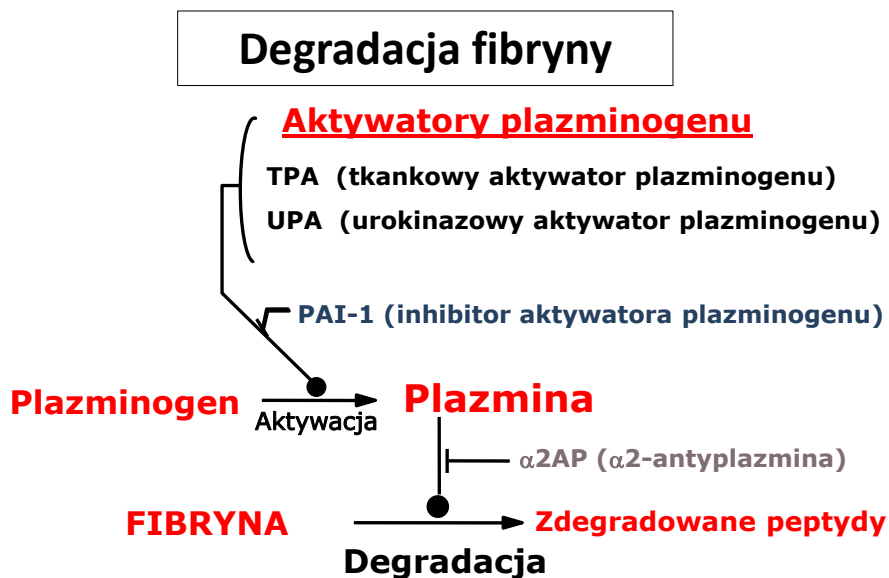
1. Jednorazową iniekcją doszklistkową z rTPA w dniu 0
2. Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego przy użyciu tonometru bezdotykowego (Topcon) na każdej z wizyt.

Ponadto u wszystkich chorych uczestniczących w badaniu przeprowadzono wywiad w kierunku istniejącej choroby.

IV.2.1. Charakterystyka leku stosowanego w badaniu.

Rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (nazwa handlowa Actilyse, producent Boehringer Ingelheim Pharma KG, Niemcy) jest alteplazą - glikoproteina uzyskiwaną metodą biotechnologii. Należy on do leków trombolitycznych II generacji [250]

Po podaniu dożylnym ulega ona aktywacji po połączeniu z włóknikiem, zapoczątkowując przemianę plazminogenu w plazminę, powodującą rozpuszczenie skrzepliny.



Ryc.15. Schemat przedstawiający fibrylizę.

Układowe działanie alteplazy na czynniki krzepnięcia krwi pozostaje niewielkie. Alteplaza ponadto nie wykazuje właściwości antygenowych i dlatego w razie potrzeby można ją ponownie stosować.

W czasie 5 minut po zakończeniu dożylnego wlewu kroplowego, stężenie leku w osoczu zmniejsza się o 50%, po 10 minutach wynosi 20%, zaś po 20 minutach-mniej niż 10%wartości początkowej.

Poziom fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia krwi zmniejsza się minimalnie, jeżeli alteplazę stosuje się w dawkach zalecanych w leczeniu trombolitycznym. Dlatego też w krótkim odstępie czasu po leczeniu trombolitycznym można przeprowadzać leczenie operacyjne. W razie wątpliwości monitoruje się poziom fibrynogenu w osoczu.

Wskazania do leczenia trombolitycznego rTPA w głównej mierze obejmują: świeży zawał mięśnia sercowego, masywną zatorowość płucną, ostry udar niedokrwienny, zakrzepicę żył głębokich. Liczne publikacje dowodzą że alteplaza zmniejsza śmiertelność 30-dniową u pacjentów ze świeżym zawałem mięśnia sercowego.

W neurologii wprowadzenie alteplazy, wykazującej większe powinowactwo do włókniaka i selektywne działanie w miejscu zakrzepu, rozbudziło nadzieje na zmniejszenie częstości i ciężkości powikłań krwotocznych

oraz uzyskanie wymiernych efektów pod postacią zmniejszenia śmiertelności i stopnia niesprawności po udarze mózgu.[251]

Podkreśla się rolę przedziału czasowego, w którym powinno zostać wdrożone leczenie np. w przypadku udaru są to pierwsze 3 godziny. Spośród wszystkich leków trombolitycznych podawanych dożylnie w udarze mózgu jedynie rekombinowany tkankowy aktywator plazmingenu ma skuteczność udowodnioną w randomizowanych badaniach klinicznych.[252] W 2002 roku alteplaza została zaakceptowana przez Europejską Agencję ds. Kontroli Leków (EMA - European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) do stosowania w krajach Unii Europejskiej, a już od 2003 roku została zarejestrowana do stosowania w udarze mózgu w Polsce.

Przeciwwskazania dla podania Actilyse, tak jak dla innych leków trombolitycznych obejmują sytuacje grożące wystąpieniem krwawienia –wykluczeniu: krwawienia śródczaszkowego, stanu po krwawieniu podpajęczynówkowym z powodu tętniaka, uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie (np. nowotwór, tętniak, operacja wewnątrzczaszkowa lub w obrębie kręgosłupa), skazy krwotocznej, leczenie lekami przeciwzakrzepowymi (np. acenokumarolem, warfaryną), świeże, przebyte krwawienia, świeżo przebyty (w ciągu 10 dni) zewnętrzny masaż serca, poród, wkłucia do dużych naczyń, ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, bakteryjne zapalenie wsierdza oraz osierdza, ostre zapalenie trzustki, chorobę wrzodową (w ostatnich 3 miesiącach), nowotwory ze zwiększonym ryzykiem

krwawienia, ciężkie choroby wątroby, ciężkie urazy lub duże zabiegi chirurgiczne (w ostatnich 3 miesiącach). Istnieją ponadto dodatkowe przeciwwskazania w poszczególnych jednostkach chorobowych jak np. u pacjentów ze świeżym zawałem serca oraz przy masywnej zatorowości płucnej przeciwwskazaniem jest udar mózgu w wywiadzie. Tak duża ostrożność w kwalifikacji do podania rTPA wynika z doświadczeń podczas jego stosowania po podaniu dożylnym.

Możliwe działania niepożądane obejmują dwa rodzaje krwawień: powierzchowne, zazwyczaj z miejsc po wkłuciach oraz wewnętrzne, z przewodu pokarmowego, układu moczowego, zaotrzewnowe, do OUN, do narządów mięsaszowych. Najpoważniejszym i jednocześnie najczęstszym powikłaniem leczenia jest objawowy krwotok wewnątrzczaszkowy. W trakcie podawania alteplazy stwierdzono również występowanie zaburzeń rytmu pod postacią bradykardii, tachykardii, nadkomorowych i komorowych. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić nudności, wymioty, spadek ciśnienia krwi wzrost temperatury ciała. Podobnie jak w przypadku innych leków trombolitycznych zanotowano działania powiązane z OUN np. drgawki, często w połączeniu z przypadkami niedokrwienia lub krwawień naczyniowo-mózgowych. Sporadycznie obserwowano reakcje rzekomo-anafilaktyczne. Zazwyczaj były one łagodne, rzadko stanowiły zagrożenie życia np.: wysypka, pokrzywka, skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, wstrząs. W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzano przejściowo przeciwciała przeciwko Actilyse w niskich mianach, ale nie ustalono klinicznego związku.[253]

Przeciwwskazaniem okulistycznym dla podania dożylnego Actilyse, czy stosowaniu ogólnym leków przeciwkrzepliwych jest retinopatia krwotoczna np.w przebiegu cukrzycy.

W codziennej praktyce klinicznej u takich chorych często stwierdza się krwawienia do komory ciała szklistego. Stan ogólny jest jednak priorytetem i w takich przypadkach chory powinien zostać poinformowany o możliwości wystąpienia krwawienia doszkliskowego.

Stwierdzona jest toksyczność 100µg/0,1mL rTPA po podaniu doszkliskowym u ludzi objawiająca się zwiększoną pigmentacją RPE, wysiękowym odwarstwieniem siatkówki oraz spadkiem amplitudy fali B w badaniu elektrofizjologicznym.[254] Toksyczne działanie dużych dawek rTPA stwierdzono też na zwierzętach.[255,256]

Jak wykazały badania na kotach dawka 50µg powodowała nekrozę fotoreceptorów i proliferację komórek RPE.[257] Dlatego też doszklistkowe iniekcje z rTPA (z L-argininą jako wehikułem) w koncentracji większej niż 25 microg/0.1 mL zostały określone jako niebezpieczne. [258] Jednak Hesse i wsp. [259] nie zgodzili się z tą tezą. Miejscowa toksyczność rTPA na siatkówkę (po iniekcji doszklistkowej), miałyby nie występować u osób starszych z uwagi na znaczne uwodnienie CSZ (w przeciwieństwie do gałki ocznej kota). Kolejną sprawą jest objętość ciała szklistego-mniejsza w gałce ocznej kota, co przy podaniu 25microgr/0,1mL kotu byłoby równoznaczne z iniekcją 36mikrogr/0,1mL u człowieka. Trzecią sprawą jest: jednoczasowa iniekcja gazu i rTPA zmniejsza objętość CSZ, który może unosić rTPA. Jeśli 0,4ml gazu zostanie podane to pęcherz gazu powiększy się w ciągu pierwszych 6h do 0,8ml, co stanowi 20% powierzchni CSZ u człowieka. Z powodu zmniejszonej objętości CSZ koncentracja rTPA rośnie. Tego efektu można uniknąć jeśli iniekcję z gazu wykona się 24h po podaniu rTPA.

Podobnie Kwon i wsp.[260] w badaniach na królikach po podaniu dawki 75 µg rTPA, w leczeniu wylewów podsiatkówkowych, zaobserwowali jedynie minimalne zmiany w fotoreceptorach. Wydaje się, że dawka 25µg wystarcza do zainicjowania fibrynolizy w oczach w których doszło do wytworzenia fibryny po PPV [261,262,263]. Podczas badań: oftalmoskopii oraz elektroretinografii nie stwierdzono toksyczności dawki 25 µg na siatkówkę. Jednak jak podaje piśmiennictwo toksyczność występowała gdy zabieg operacyjny kończył się podaniem gazu, bądź oleju silikonowego.[264]

Podczas badań nad zastosowaniem rTPA w fibrynolizie włóknika ,o różnej etiologii, określono najniższą bezpieczną dawkę enzymu na 3 µg.[265,266] Jak podaje Boldt i wsp.[266] skuteczność dawki 3µg okazała się porównywalna z ilością 25µg przy iniekcji doszklistkowej. Przy czym w zaawansowanych przypadkach jak np. włóknikowa błona w obrębie źrenicy (powodująca blok źreniczny), jednorazowa iniekcja z rTPA była nieskuteczna.

IV.2.2.Wykonanie iniekcji doszkliskowej z rTPA.

Lek Actilyse (Boehringer Ingelheim) 20mg suchej substancji zostało rozpuszczone w 20 ml rozpuszczalnika - Sol-Ophthal i podzielone na pojedyncze dawki. Strzykawki z rozpuszczonym lekiem zamrożono do temperatury -70°C. Sposób rozpuszczania i przechowywania leku został wcześniej opisany w literaturze.[267,268] Przed podaniem lek był ogrzewany do temperatury pokojowej.

Po dezynfekcji skóry powiek i worka spojówkowego roztworem Povidone Iodine oraz znieczuleniu kroplowym chlorowodorkiem proksymetakainy (Alcaina) przy użyciu mikroskopu operacyjnego preparat rTPA wstrzykiwano za pomocą igły insulinówki w ilości 0,1 ml (tzn. 50µg) doszkliskowo w odległości 3,5 - 4mm od rąbka rogówki.

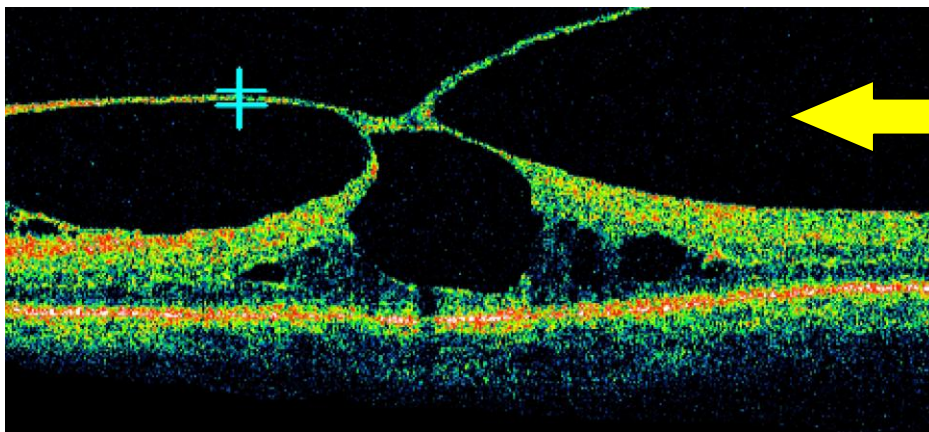
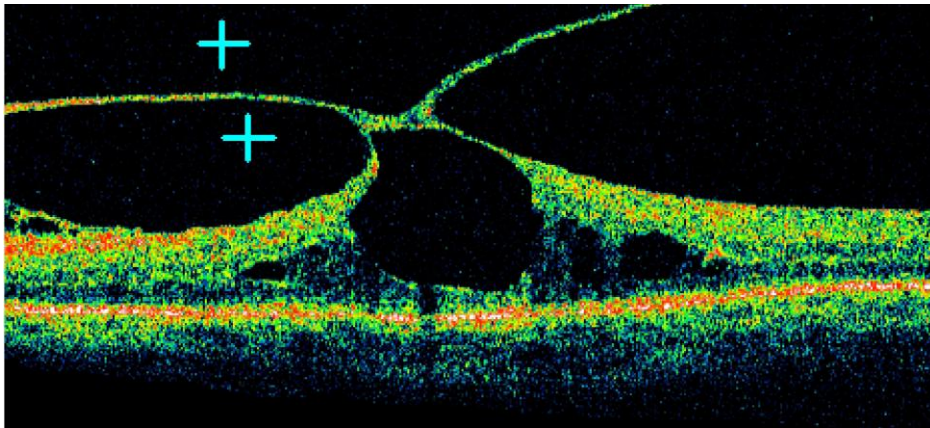
IV.2.3.Wykonanie badania OCT

Badanie OCT przeprowadzono sześciokrotnie aparatem Stratus OCT 3000 firmy Carl Zeiss Meditec z oprogramowaniem 4.0.

Oceniano: grubość siatkówki w dołeczku oraz grubości błony uczestniczącej w trakcji szkliskowo-siatkówkowej (w mikronach) przy użyciu skanu 'macular thickness', analizą : retinal thickness (single eye). Przy pomiarach korzystano ze znaczników (caliper)Ryc.16;17;18.

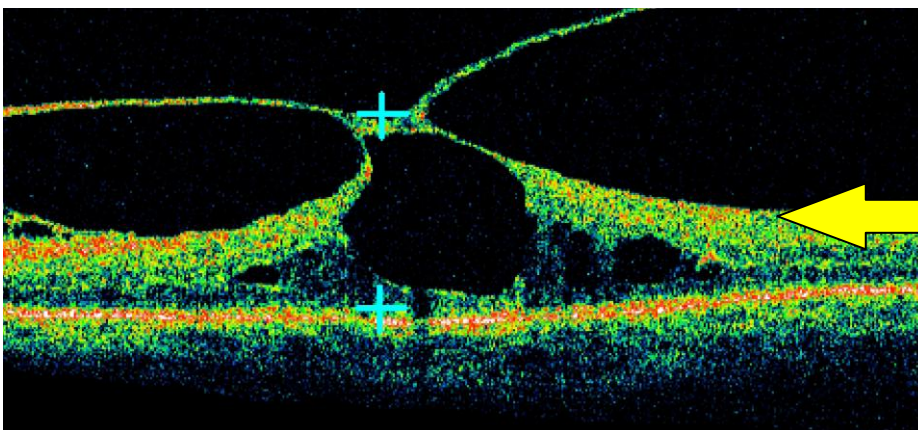
Po ich dokładnym rozmieszczeniu otrzymywano automatycznie pomiar w mikronach. Zawsze starano się dokonywać kolejnych pomiarów z zachowaniem tego samego kierunku skanu i w jak najbardziej zbliżonym miejscu.

Do pomiarów grubości plamki niemożliwe okazało się użycie protokołu ze standaryzowaną bazą danych - 'Fast macular thickness' z uwagi na pojawiające się błędy pomiarowe. Artefakty powstawały na skutek błędnego obrysowywania przez maszynę powierzchni siatkówki, obrys często błędnie rozpoczynał się zbyt wysoko, na powierzchni trakcji szkliskowo-siatkówkowej.



Odległość pomiędzy znacznikami wynosi 60mikronów

Ryc.16;17. Metoda pomiaru grubości błony uczestniczącej w trakcji szklistkowo-siatkówkowej przy pomocy znaczników (caliper).



Odległość pomiędzy znacznikami 896 mikronów

Ryc.18. Metoda pomiaru grubości siatkówki w plamce przy pomocy znaczników (caliper).

V. WYNIKI I OMÓWIENIE

V.1. Statystyka opisowa i podstawowe testy statystyczne.

V.1.1. Płeć

W badaniu wzięło udział 60 osób z czego 30 stanowili pacjenci poddani procesowi leczenia (grupa TPA) oraz 30 osoby stanowiące grupę kontrolną. W grupie TPA było 15 kobiet (50%), a w grupie kontrolnej 16 kobiet (53,33%).

	Kontrolna		TPA		Kontrolna+TPA	
	N	%	N	%	N	%
K	16	53,33%	15	50,00%	31	51,67%
M	14	46,67%	15	50,00%	29	48,33%
Ogół	30	100,00%	30	100,00%	60	100,00%

Tab.II. Procentowy rozkład płci w badanych grupach.

Test Chi-kwadrat nie wykazał statystycznie istotnych różnic płci w badanych grupach (wartość testu Chi-kwadrat 0,0667408, $p=0,79614$). W obu grupach rozkład płci był podobny.

V.1.2. Wiek

W grupie TPA średni wiek wyniósł $66,47 \pm 8,90$ lat, a w grupie kontrolnej $69,77 \pm 9,67$ lat (odpowiednio mediany: 68 i 72). Wiek obu grup pochodził z populacji o rozkładzie normalnym.

	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	69,77	30	49,00	86,00	9,67	72,00
TPA	66,47	30	47,00	81,00	8,90	68,00
Ogół	68,12	60	47,00	86,00	9,36	69,00

Tab.III. Statystyka opisowa wieku dla grupy TPA i kontrolnej.

Test t-Studenta nie wykazał statystycznie istotnych różnic wieku w badanych grupach (wartość testu t-Studenta 1,375874, $p=0,17415$). Wiek w obu grupach był podobny.

V.1.3. Grubość błony

W grupie TPA średnia wyjściowa grubość błony wyniosła $53,90 \pm 9,34$, a w grupie kontrolnej $49,63 \pm 8,45$ lat (odpowiednio mediany: 51 i 49).

	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	49,63	30	32,00	63,00	8,45	49,00
TPA	53,90	30	38,00	76,00	9,34	51,00
Ogół	51,77	60	32,00	76,00	9,09	51,00

Tab.IV. Statystyka opisowa dla wyjściowej grubości błony.

Test t-Studenta nie wykazał statystycznie istotnych różnic wyjściowej grubości błony w badanych grupach (wartość testu t-Studenta -1,8552, $p=0,068652$). Grubość wyjściowa błony była podobna w obu grupach. Jednakże średnia wartość wyjściowej grubości błony dla grupy TPA była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną.

W grupie TPA średnia grubość błony po 6 miesiącach wyniosła $52,18 \pm 8,94$, a w grupie kontrolnej $49,13 \pm 9,32$ lat (odpowiednio mediany: 5,501 i 49).

	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	49,13	30	31,00	64,00	9,32	49,00
TPA	52,18	28	36,00	76,00	8,94	51,50
Ogół	50,60	58	31,00	76,00	9,19	50,00

Tab.V. Statystyka opisowa dla grubości błony po 6 miesiącach.

Test t-Studenta nie wykazał statystycznie istotnych różnic grubości błony po 6 miesiącach w badanych grupach (wartość testu t-Studenta -1,2683, $p=0,209937$). Grubość błony po 6 m-c była podobna w obu grupach. Jednakże średnia wartość grubości błony po 6 miesiącach dla grupy TPA była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną.

Wykonano testy istotności różnic grubości błony wyjściowo i po 6 miesiącach osobno w dwóch badanych grupach (test t-Studenta dla zmiennych powiązanych).

W grupie TPA średnia grubość błony istotnie zmalała (wartość testu t-Studenta 3,278675, $p=0,002871$). Natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w grubości błony (wartość testu t-Studenta 1,049412, $p=0,302656$).

Wyniki takie otrzymano również w analizie ANOVA, w której zastosowano podział na dwie grupy (TPA i kontrolę) oraz czas pomiaru grubości błony (wyjściowo i po 6 miesiącach). Otrzymano statystycznie istotne różnice grubości błony oraz czasu pomiaru (wartość testu ANOVA dla czynnika czas 11,309, $p=0,001397$, czynnika grupa 2,955, $p=0,091156$ oraz dla czynnika (czas i grupa razem) 4,842, $p=0,031922$). Z powyższych wyników wynika, że czas oraz (czas+grupa) istotnie wpływa na grubość błony. Wykonując testy post hoc (test Tukeya) otrzymujemy wyniki podobne do powyższych testów t-Studenta występują tylko istotne statystycznie różnice dla grupy TPA-grubość błony istotnie się zmniejszyła $p=0,001713$.

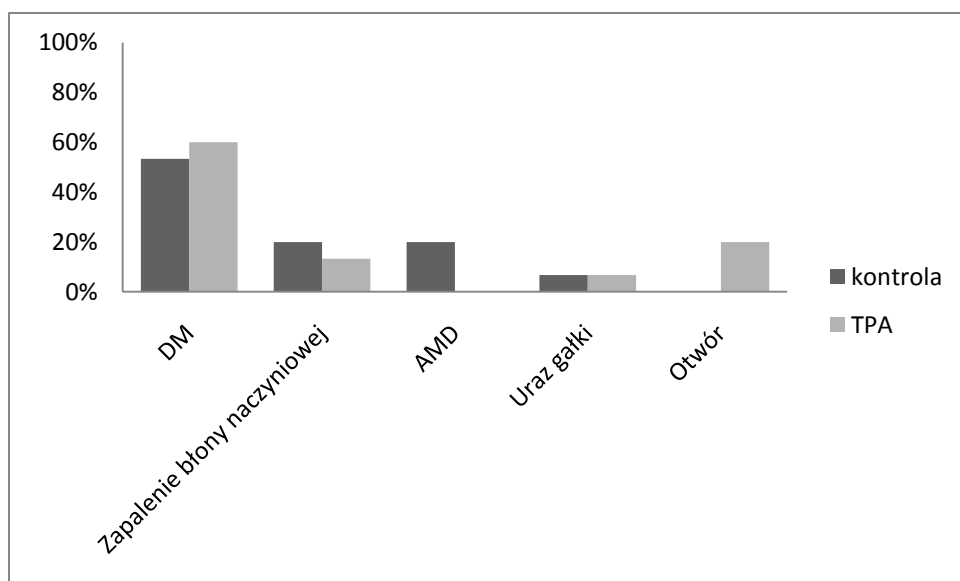
V.1.4. Choroby

W obu badanych grupach najwięcej osób chorowało na cukrzycę (w TPA 60,00% w kontroli 53,33%).

	Kontrolna		TPA		Kontrolna+TPA	
	N	%	N	%	N	%
DM	8	53,33%	9	60,00%	17	56,67%
Zapalenie błony naczyniowej	3	20,00%	2	13,33%	5	16,67%
AMD	3	20,00%	0	0,00%	3	10,00%
Uraz gałki ocznej	1	6,67%	1	6,67%	2	6,67%
Otwór w plamce	0	0,00%	3	20,00%	3	10,00%
Razem	15	100,00%	15	100,00%	30	100,00%

Tab.VI. Procentowy rozkład występowania chorób w badanych grupach.

Analizując powyższą Tabelę widzimy, że rozkład występowania poszczególnych chorób w obu badanych grupach jest bardzo podobny.



Ryc.19. Procentowy rozkład występowania chorób w grupie TPA i kontrolnej.

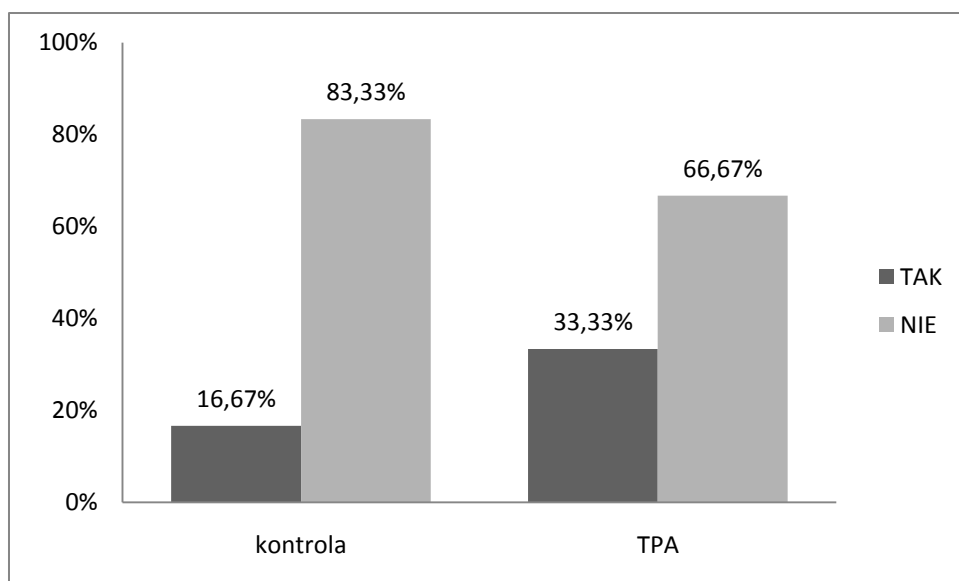
Wykonując test Chi-kwadrat nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w występowaniu chorób w obu grupach (7,235164, $p=0,29966$).

V.1.5. Trakcja


	Kontrolna		TPA		Kontrolna+TPA	
	N	%	N	%	N	%
T	5	16,67%	10	33,33%	15	25,00%
N	25	83,33%	20	66,67%	45	75,00%
Razem	30	100,00%	30	100,00%	60	100,00%

Tab.VII. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w badanych grupach.

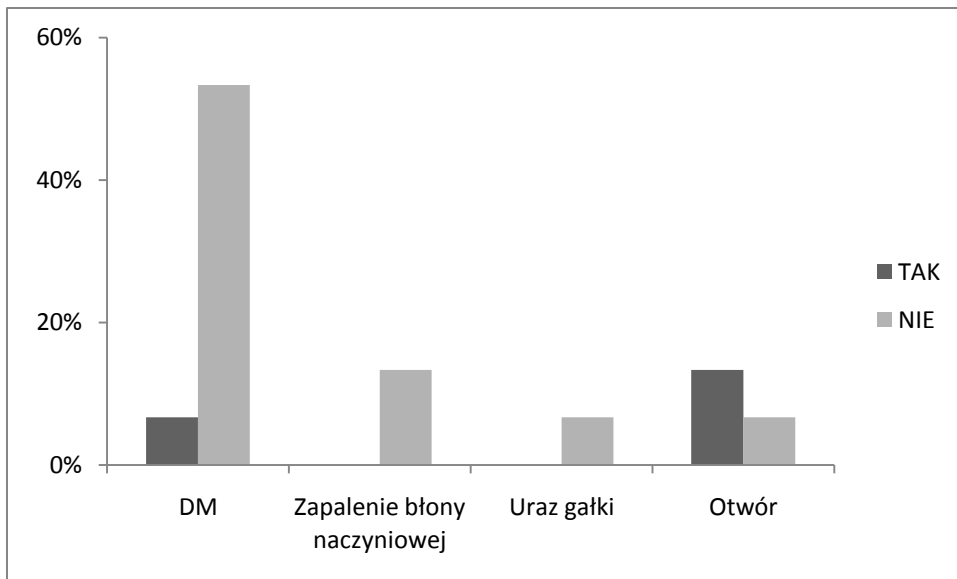
W celu stwierdzenia występowania statystycznie istotnych różnic wystąpienia rozpuszczenia trakcji w badanych grupach wykonano test Chi-kwadrat (wartość testu 2,222222, $p=0,13604$) W obu grupach liczba pacjentów z rozpuszczoną trakcją nie różniła się istotnie statystycznie. Liczba pacjentów z rozpuszczoną trakcją była podobna w obu grupach, jednakże w grupie TPA było 10 pacjentów z rozpuszczoną trakcją, co stanowiło 33,33% grupy, a w grupie kontrolnej 5 (16,67%).



Ryc.20. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w badanych grupach.

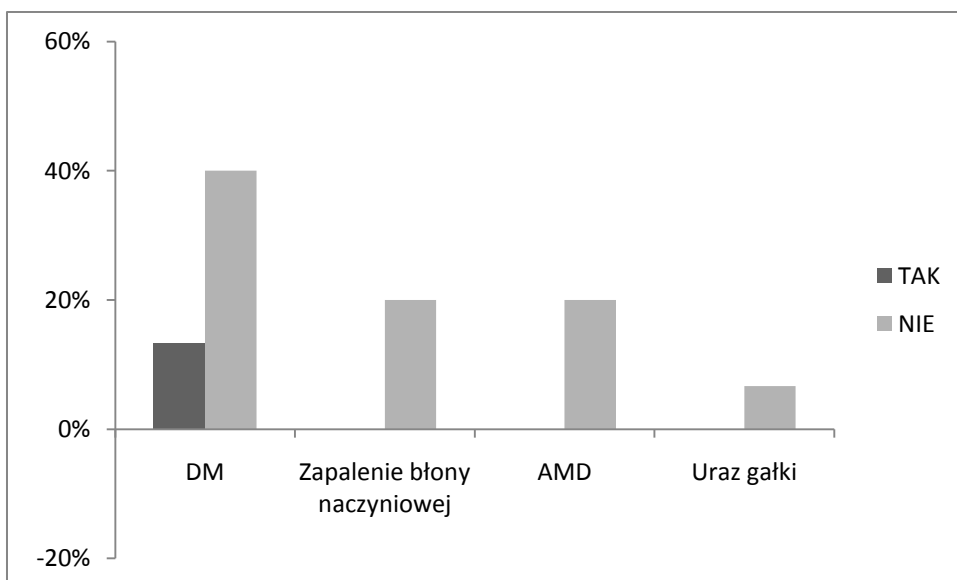
Czy trakcja puściła 	TPA				kontrola			
	TAK		NIE		TAK		NIE	
Choroby	N	%	N	%	N	%	N	%
DM	1	6,67%	8	53,33%	2	13,33%	6	40,00%
Zapalenie błony naczyniowej	0	0,00%	2	13,33%	0	0,00%	3	20,00%
AMD	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	3	20,00%
Uraz gałki	0	0,00%	1	6,67%	0	0,00%	1	6,67%
Otwór	2	13,33%	1	6,67%	0	0,00%	0	0,00%

Tab.VIII. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w badanych grupach w zależności od występujących chorób.



Ryc.21. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w grupie TPA w zależności od chorób.

Wykonując test Chi-kwadrat stwierdzono statystycznie istotne różnice w występowaniu rozpuszczenia trakcji w grupie osób z otworem w plamce (wartość testu Chi-kwadrat 5,1, $p=0,0239$). W grupie TPA z otworem w plamce istotnie więcej było pacjentów z rozpuszczoną trakcją.



Ryc.22. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w grupie kontrolnej w zależności od chorób.

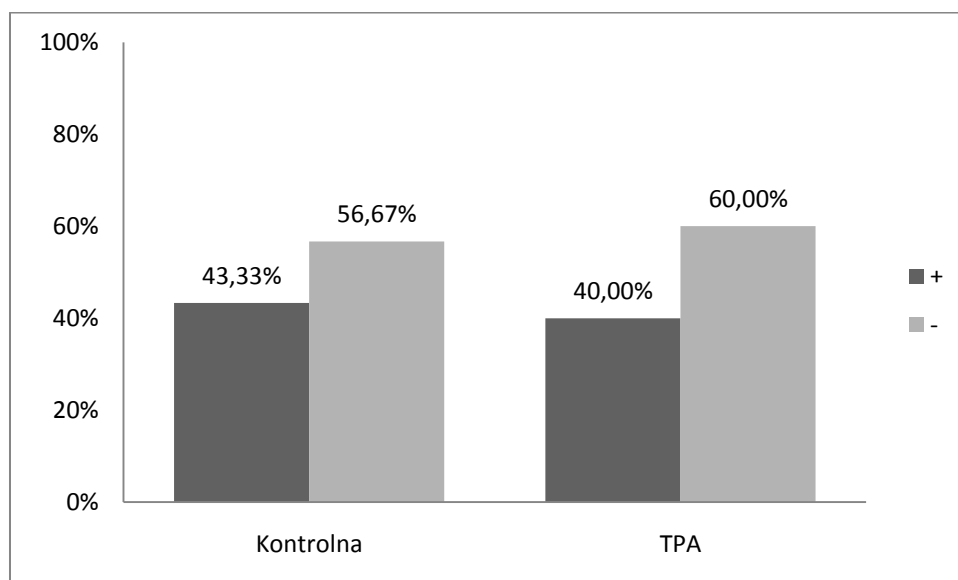
Wykonując test Chi-kwadrat nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w występowaniu rozpuszczenia trakcji w grupie kontrolnej.

V.1. 6. Błona epiretinalna

	Kontrolna		TPA		Kontrolna+TPA	
	N	%	N	%	N	%
+	13	43,33%	12	40,00%	25	41,67%
-	17	56,67%	18	60,00%	35	58,33%
Razem	30	100,00%	30	100,00%	60	100,00%

Tab.IX. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w badanych grupach.

W celu stwierdzenia występowania statystycznie istotnych różnic wystąpienia błony epiretinalnej w badanych grupach wykonano test Chi-kwadrat (wartość testu 0,0685714, $p=0,79343$) W obu grupach liczba pacjentów z błoną epiretinalną nie różniła się istotnie statystycznie. Jednakże w grupie TPA było 12 pacjentów z błoną epiretinalną, co stanowiło 40% grupy, a w grupie kontrolnej 13 (43,33%).

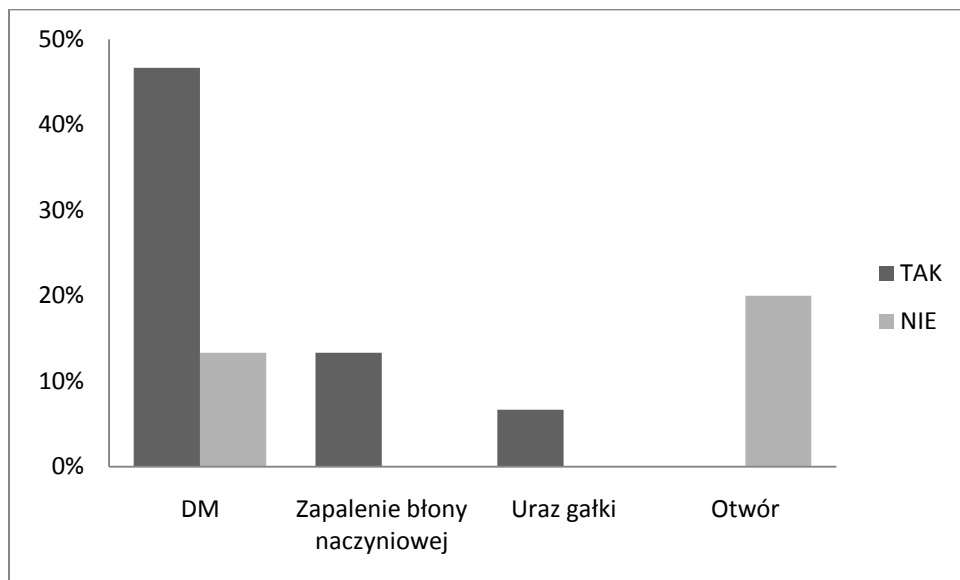


Ryc.23. Procentowy rozkład wystąpienia błony nasiatkówkowej w badanych grupach.

	TPA				kontrola			
Błona epiretinalna →	TAK		NIE		TAK		NIE	
Choroby	N	%	N	%	N	%	N	%
DM	7	46,67%	2	13,33%	7	46,67%	1	6,67%
Zapalenie błony naczyniowej	2	13,33%	0	0,00%	1	6,67%	2	13,33%
AMD	0	0,00%	0	0,00%	2	13,33%	1	6,67%
Uraz gałki	1	6,67%	0	0,00%	0	0,00%	1	6,67%
Otwór	0	0,00%	3	20,00%	0	0,00%	0	0,00%

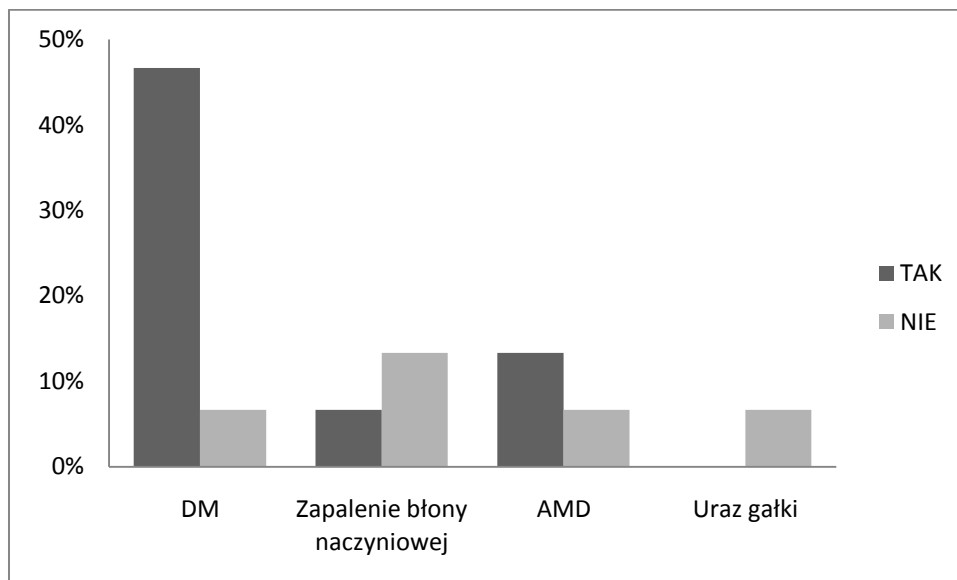
Tab.X. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w badanych grupach w zależności od występowania chorób.

Analizując powyższą Tabelę widzimy, że rozkład występowania poszczególnych chorób w obu badanych grupach w zależności od wystąpienia błony epiretinalnej jest bardzo podobny.



Ryc.24. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w grupie TPA w zależności od występowania chorób.

Wykonując test Chi-kwadrat stwierdzono statystycznie istotne różnice w występowaniu błony epiretinalnej w grupie osób z tworzącym się otworem w plamce (wartość testu Chi-kwadrat 7,5, $p=0,0062$). U chorych z tworzącym się otworem plamki istotnie więcej jest pacjentów bez błony epiretinalnej. W pozostałych chorobach nie ma istotnych różnic.



Ryc.25. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w grupie kontrolnej w zależności od występowania chorób.

Wykonując test Chi-kwadrat nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w występowaniu błony epiretinalnej w grupie kontrolnej.

V.1.7. Grubość siatkówki

Wykonano podstawową statystykę opisową dla grubości siatkówki w obu badanych grupach.

	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	338,40	30	175,00	589,00	106,27	306,00
TPA	392,40	30	230,00	896,00	146,54	352,50
Ogół	365,40	60	175,00	896,00	129,80	330,00

Tab.XI. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołączku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 0.

	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	339,43	30	178,00	586,00	106,15	306,50
TPA	389,37	30	199,00	890,00	144,60	352,50
Ogół	364,40	60	178,00	890,00	128,26	331,00

Tab.XII. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołączku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 7.

	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	340,17	30	176,00	586,00	106,42	307,50
TPA	385,57	30	196,00	889,00	144,16	345,50
Ogół	362,87	60	176,00	889,00	127,69	332,50

Tab.XIII. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołączku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 14.

	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	340,03	30	180,00	589,00	104,37	315,00
TPA	380,90	30	185,00	888,00	146,46	341,00
Ogół	360,47	60	180,00	888,00	127,76	328,50

Tab.XIV. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołączku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 28.

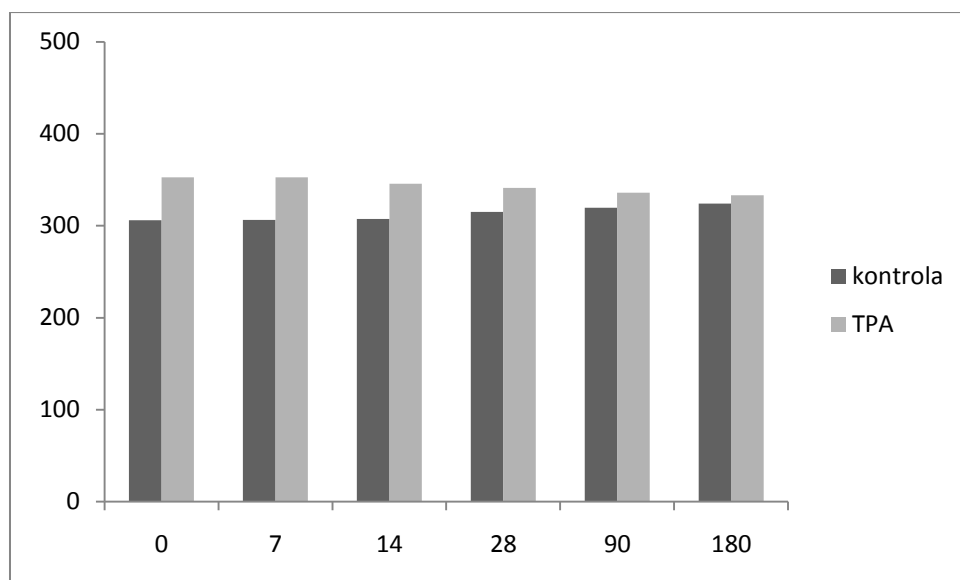
	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	343,23	30	182,00	605,00	106,18	319,50
TPA	376,90	30	170,00	880,00	151,55	336,00
Ogół	360,07	60	170,00	880,00	130,84	322,00

Tab.XV. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołączku dla grupy TPA i kontrolnej w 3 miesiącu.

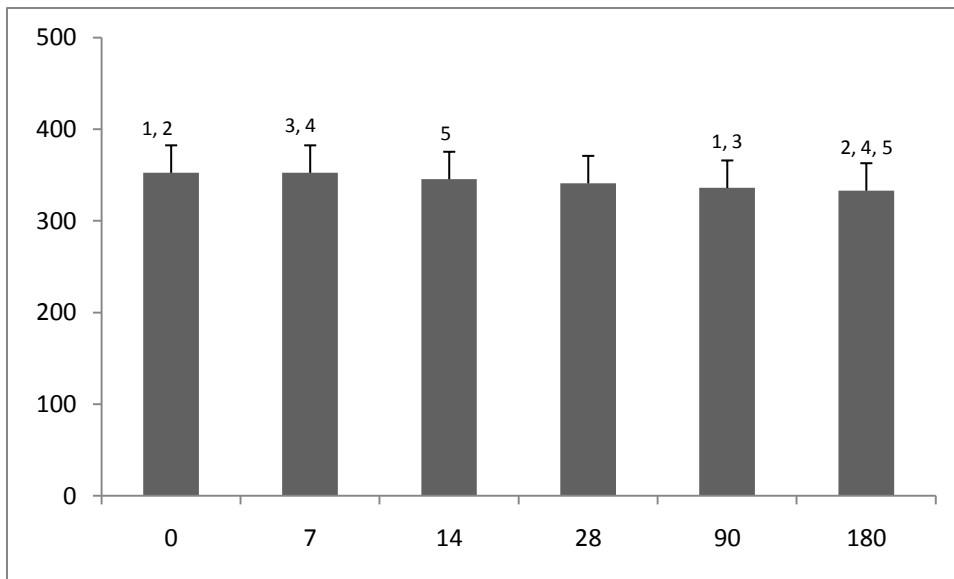
	Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
Kontrolna	328,67	30	32,00	655,00	127,08	324,00
TPA	368,30	30	165,00	888,00	154,40	333,00
Ogół	348,48	60	32,00	888,00	141,61	325,50

Tab.XVI. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołęczku dla grupy TPA i kontrolnej w 6 miesiącu.

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń wynika, że grubość siatkówki w dołęczku dla grupy TPA jest wyższa w porównaniu z grupą kontrolną. W celu dokładniejszego zbadania wykonano testy statystyczne porównujące grubość siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych dla dwóch grup (test U Manna-Whitneya oraz ANOVA) z powtarzanymi pomiarami, porównujące wartości grubości siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych osobno dla dwóch grup. Wyniki testów przedstawiono na wykresach zaznaczając istotności różnic.



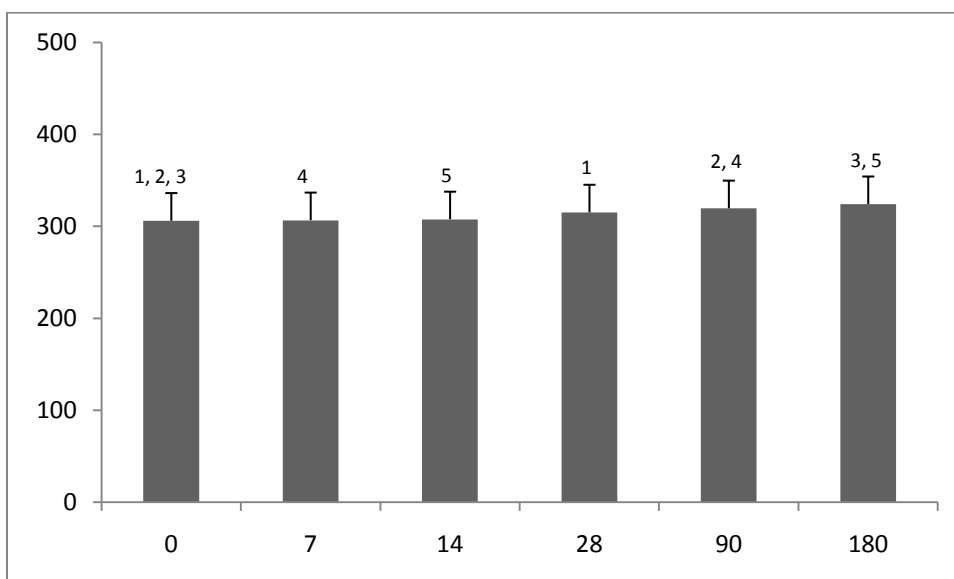
Ryc.26. Porównanie median grubości siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych w badanych grupach (brak statystycznie istotnych różnic w grubości siatkówki pomiędzy dwoma grupami w poszczególnych odstępach czasowych-test U Manna-Whitneya: dla odstępu 0-wartość testu -1,61889, $p=0,105471$, dla odstępu czasu 7- wartość testu -1,47105, $p=0,141278$, dla odstępu czasu 14-wartość testu -1,39713, $p=0,162376$, dla odstępu czasu 28-wartość testu -1,07187, $p=0,283779$, dla odstępu czasu 3 m-c- -0,61355, $p=0,539511$ oraz dla odstępu czasu 6 m-c- -0,61355, $p=0,539511$).



Ryc.27. Porównanie median grubości siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych w grupie TPA.

Statystycznie istotne różnice stwierdzono tylko pomiędzy odstępem czasu 0 i 90 dni, 0 i 180 dni, 7 i 90 dni, 7 i 180 dni oraz 14 i 180 dni (wykonano test ANOVA Friedmana-wartość testu 39,77842, $p=0,00001$).

Grubość siatkówki zmniejszała się wraz z czasem badania w grupie TPA.



Ryc.28. Porównanie median grubości siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych w grupie kontrolnej.

Statystycznie istotne różnice stwierdzono tylko pomiędzy odstępem czasu 0 i 28 dni, 0 i 90 dni, 0 i 180 dni, 7 i 90 dni, 14 i 180 dni (wykonano test ANOVA Friedmana- wartość testu 30,46117, $p=0,00001$).

Grubość siatkówki zwiększała się wraz z czasem badania w grupie kontrolnej.

V.1.8. Rozpuszczenie trakcji

	Kontrolna		TPA		Kontrolna+TPA	
	N	%	N	%	N	%
dz. 7	0	0,00%	2	22,22%	2	14,29%
dz. 14	0	0,00%	1	11,11%	1	7,14%
dz. 28	1	20,00%	3	33,33%	4	28,57%
3 m-c	4	80,00%	2	22,22%	6	42,86%
6 m-c	0	0,00%	1	11,11%	1	7,14%
Razem	5	100,00%	9	100,00%	14	100,00%

Tab.XVII. Procentowe wartości wystąpienia rozpuszczenia błony w poszczególnych odstępach czasowych dla badanych grup.

Test Chi-kwadrat wykazał występowanie statystycznie istotnych różnic w liczbie pacjentów z rozpuszczoną błoną w badanych grupach dla punktu czasowego 3 miesiące (wartość testu chi-kwadrat 4,38, $p=0,0363$). W tym czasie w grupie kontrolnej rozpuszczenie błony wystąpiło liczniej, w porównaniu do grupy TPA.

W grupie TPA do rozpuszczenia błony dochodziło najczęściej w pierwszej połowie trwania badania tzn. do 3 miesięcy od podania leku.

V.1.8.1. Rozpuszczenie błony, a grubość siatkówki

W celu zbadania grubości siatkówki w zależności od czasu rozpuszczenia błony porównano grubość siatkówki w dniu, w którym stwierdzono rozpuszczenie oraz w 6 miesiącu. Porównanie wykonano osobno dla grupy TPA i kontrolnej oraz porównano dodatkowo grubości siatkówki w dniu rozpuszczenia i po 6 miesiącach pomiędzy grupami.

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
grubość siatkówki w dniu rozpuszczenia	9	280,33	270	199	400	62,57
grubość siatkówki w 6 m-c	9	255,44	251	165	365	66,71

Tab.XVIII. Statystyka opisowa dla grubości siatkówki w dniu rozpuszczenia błony i w 6 miesiącu dla grupy TPA.

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
grubość siatkówki w dniu rozpuszczenia	5	296,60	303	182	423	98,71
grubość siatkówki w 6 m-c	5	275,20	285	165	380	92,85

Tab.XIX. Statystyka opisowa dla grubości siatkówki w dniu rozpuszczenia błony i w 6 miesiącu dla grupy kontrolnej.

W celu zbadania różnic grubości siatkówki dla pacjentów, u których stwierdzono rozpuszczenie błony wykonano test t-Studenta dla prób niezależnych. Dla obu grubości siatkówki w obu grupach (TPA i kontrola) nie stwierdzono istotnych różnic w grubościach.

W celu zbadania, czy grubość siatkówki zmieniła się w poszczególnych grupach wykonano test t-Studenta dla prób zależnych. W grupie TPA istotnie zmniejszyła się grubość siatkówki (wartość testu 3,956708, $p=0,004196$). Podobnie było w grupie kontrolnej (wartość testu 3,744602, $p=0,020041$).

W obu grupach badanych: TPA i kontrolnej w przypadku ustąpienia trakcji szkliskowo-siatkówkowej dochodziło do spadku obrzęku siatkówki w plamce po 6 miesiącach.

**V.1.8.2. Grubość błony uczestniczącej w trakcji szkliskowo-siatkówkowej,
a jej predyspozycja do rozpuszczenia się.**

W analizie wzięli udział chorzy u których doszło do ustąpienia trakcji.

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
Grubość błony wyjściowo	15	43,67	44	32	58	7,35
Grubość błony po 6 miesiącach	13	40,08	40	31	50	6,64

Tab.XX. Grubość błony dla pacjentów z rozpuszczoną trakcją (grupy TPA i grupy kontrolnej)

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
Grubość błony wyjściowo	10	46,90	48,5	38	58	5,95
Grubość błony po 6 miesiącach	8	43,88	44,5	36	50	4,97

Tab.XXI. Grubość błony dla grupy TPA z rozpuszczoną trakcją.

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
Grubość błony wyjściowo	5	37,20	34	32	45	5,54
Grubość błony po 6 miesiącach	5	34,00	33	31	40	3,74

Tab.XXII. Grubość błony dla grupy kontrolnej z rozpuszczoną trakcją.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że średnia grubość błony, przy której można spodziewać się rozpuszczenia trakcji wynosi 43,67mikronów +/- 7,35 (odchylenie standardowe)

V.1.9. Ostrość wzroku

Ostrość widzenia została przedstawiona na skali jakościowej.

	dz. 0		dz. 7		dz. 14		dz. 28		3 m-c		6 m-c	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1/50	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
2/50	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%
3/50	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	3,33%	1	3,33%	2	6,67%
4/50	2	6,67%	2	6,67%	2	6,67%	2	6,67%	3	10,00%	2	6,67%
0,1	7	23,33%	7	23,33%	7	23,33%	5	16,67%	2	6,67%	2	6,67%
0,2	3	10,00%	3	10,00%	3	10,00%	3	10,00%	5	16,67%	5	16,67%
0,3	2	6,67%	2	6,67%	2	6,67%	1	3,33%	2	6,67%	2	6,67%
0,4	7	23,33%	6	20,00%	5	16,67%	5	16,67%	1	3,33%	2	6,67%
0,5	5	16,67%	6	20,00%	7	23,33%	10	33,33%	8	26,67%	4	13,33%
0,6	3	10,00%	3	10,00%	3	10,00%	2	6,67%	6	20,00%	8	26,67%
0,7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	3,33%	1	3,33%
0,8	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	3,33%
0,9	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
1,0	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

Tab.XXIII. Ostrość widzenia w grupie TPA.

	dz. 0		dz. 7		dz. 14		dz. 28		3 m-c		6 m-c	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1/50	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	3,33%
2/50	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
3/50	1	3,33%	0	0,00%	1	3,33%	1	3,33%	1	3,33%	4	13,33%
4/50	2	6,67%	3	10,00%	2	6,67%	3	10,00%	2	6,67%	2	6,67%
0,1	4	13,33%	4	13,33%	4	13,33%	4	13,33%	5	16,67%	5	16,67%
0,2	3	10,00%	3	10,00%	3	10,00%	3	10,00%	4	13,33%	3	10,00%
0,3	7	23,33%	7	23,33%	7	23,33%	6	20,00%	6	20,00%	4	13,33%
0,4	3	10,00%	3	10,00%	3	10,00%	6	20,00%	7	23,33%	4	13,33%
0,5	8	26,67%	8	26,67%	8	26,67%	6	20,00%	4	13,33%	3	10,00%
0,6	2	6,67%	2	6,67%	2	6,67%	1	3,33%	0	0,00%	3	10,00%
0,7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	3,33%	1	3,33%
0,8	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
0,9	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
1,0	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

Tab.XXIV. Ostrość widzenia w grupie kontrolnej.

W celu zbadania istotności różnic ostrości widzenia w badanych grupach wykonano test Chi-kwadrat porównując ostrość widzenia pomiędzy dwoma grupami dla poszczególnych odstępów czasu.

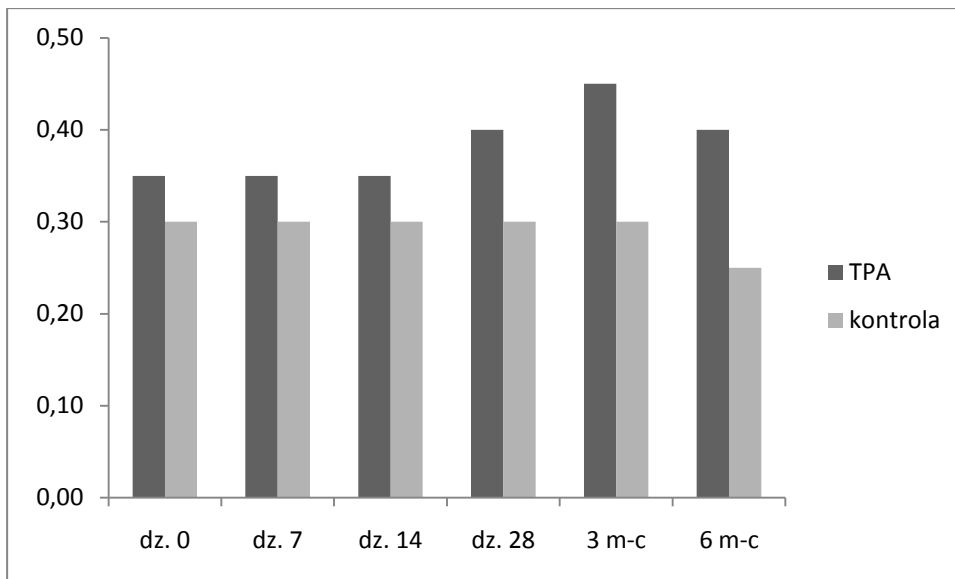
W celu szerszego zbadania ostrości widzenia w obu grupach ostrość przedstawiono na skali ilościowej (tzn. jako zmienną mierzalną).

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
dz. 0	30	0,31	0,35	0,04	0,60	0,19
dz. 7	30	0,31	0,35	0,04	0,60	0,19
dz. 14	30	0,31	0,35	0,04	0,60	0,19
dz. 28	30	0,33	0,40	0,04	0,60	0,19
3 m-c	30	0,36	0,45	0,04	0,70	0,21
6 m-c	30	0,37	0,40	0,04	0,80	0,23

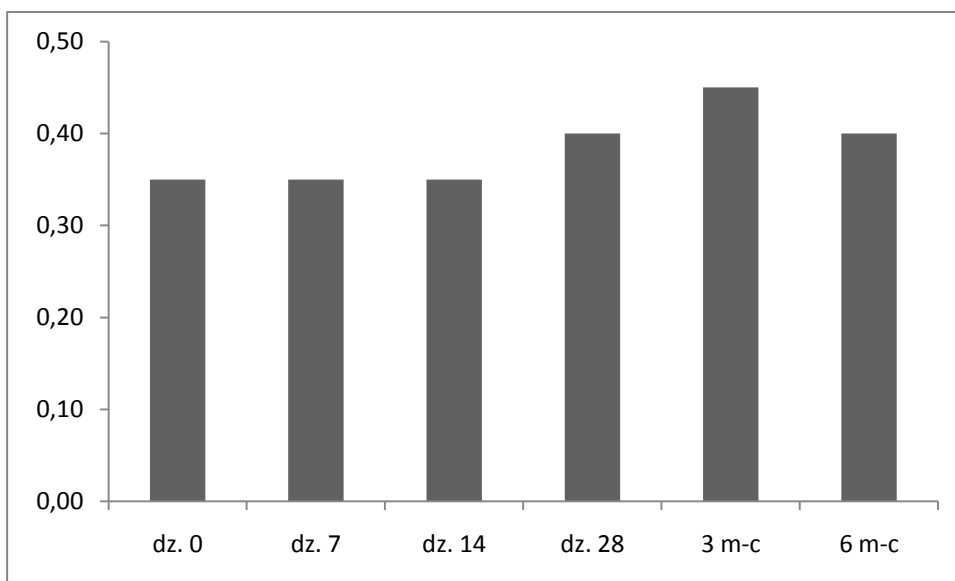
Tab.XXV. Statystyka opisowa ostrości widzenia w grupie TPA w odstępach czasowych.

	N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	Odch.std
dz. 0	30	0,32	0,30	0,06	0,60	0,17
dz. 7	30	0,32	0,30	0,08	0,60	0,17
dz. 14	30	0,32	0,30	0,06	0,60	0,17
dz. 28	30	0,31	0,30	0,06	0,60	0,17
3 m-c	30	0,30	0,30	0,06	0,70	0,16
6 m-c	30	0,28	0,25	0,02	0,70	0,20

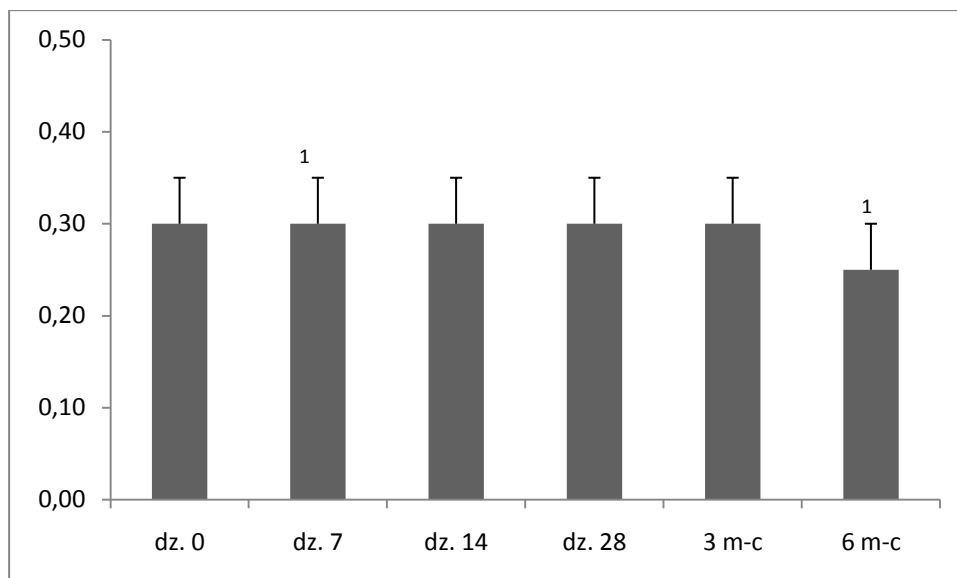
Tab.XXVI. Statystyka opisowa ostrości widzenia w grupie kontrolnej w odstępach czasowych.



Ryc.29. Mediany ostrości widzenia w badanych grupach w poszczególnych odstępach czasowych. Test U Manna-Whitneya nie wykazał statystycznie istotnych różnic median ostrości widzenia dla poszczególnych odstępów czasowych pomiędzy badanymi grupami.



Ryc.30. Mediany ostrości widzenia w grupie TPA w poszczególnych odstępach czasowych. Test Friedmana nie wykazał istnienia statystycznie istotnych różnic median ostrości widzenia w poszczególnych odstępach czasowych.



Ryc.31. Mediany ostrości widzenia w grupie kontrolnej w poszczególnych odstępach czasowych. Test Friedmana wykazał istnienia statystycznie istotnych różnic median ostrości widzenia w poszczególnych odstępach czasowych (wartość testu 24,90307, $p=,00015$). Dokładne testy post hoc pokazały, że mediana ostrości widzenia zbadana w 7 dniu była istotnie wyższa niż w 6 miesiącu.

Przeprowadzone obliczenia pozwalają stwierdzić, że w grupie kontrolnej dochodziło do spadku ostrości wzroku w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania. Natomiast w grupie TPA ostrość wzroku ulegała niewielkiej poprawie.

V.1.10. Ciśnienie wewnątrzgałkowe

Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
16,43	30	12,00	20,00	2,46	17,00

Tab.XXVII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 0.

Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
18,67	30	14,00	23,00	2,43	19,50

Tab.XXVIII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA po iniekcji.

Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
18,43	30	13,00	24,00	3,02	18,00

Tab.XXIX. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 7.

Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
17,23	30	13,00	22,00	2,46	17,00

Tab.XXX. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 14.

Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
17,17	30	12,00	21,00	2,52	17,00

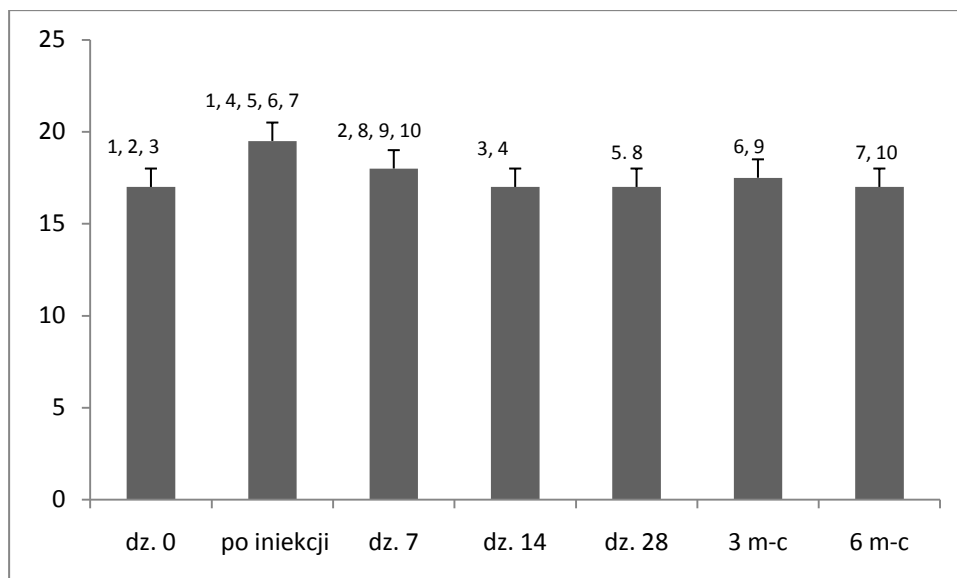
Tab.XXXI. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 28.

Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
16,80	30	12,00	21,00	2,25	17,50

Tab.XXXII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w 3 miesiącu.

Średnia	N	Minimum	Maksimum	Odch.std	Mediana
16,73	30	12,00	21,00	2,36	17,00

Tab.XXXIII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w 6 miesiącu.



Ryc.32. Mediany ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w poszczególnych odstępach czasowych.

Test Friedmana wykazał istnienia statystycznie istotnych różnic median ciśnienia wewnątrzgałkowego w poszczególnych odstępach czasowych (wartość testu 87,96554, $p=,00001$). Dokładne testy post hoc pokazały, że mediany ciśnienia wewnątrzgałkowego różnią się istotnie tylko dla par liczb zaznaczonych na wykresie (np. mediana ciśnienia w dniu 0 jest istotnie niższa niż mediana ciśnienia po iniekcji, a na przykład mediana ciśnienia w dniu 7 jest istotnie wyższa niż mediana ciśnienia w dniu 14).

Wyniki badań pokazały, że choć dochodziło do wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego po iniekcji (dzień 0) to było ono przejściowe i normowało się w okresie 2 tygodni od podania leku.

V.2. Korelacje

Wykonano korelacje, obliczając współczynnik korelacji Pearsona lub Spearmana (brak spełnionego założenia o pochodzeniu zmiennej z populacji o rozkładzie normalnym). Dla każdego obliczonego współczynnika korelacji obliczono p , które pokazuje o istotności statystycznej, bądź nie korelacji.

V.2.1. Grupa TPA

Z poniższej Tabeli współczynników korelacji dla grupy TPA wynikają następujące wnioski:

- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach rośnie grubość siatkówki.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach ostrość widzenia pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości siatkówki ostrość widzenia pogarsza się.

	Wiek	gr. bł. wyj.	gr. bł. 6 m-c	gr. siat. dz. 0	gr. siat. dz. 7	gr. siat. dz. 14	gr. siat. dz. 28	gr. siat. 3m-c	gr. siat. 6m-c	ostr. dz. 0	ostr. dz. 7	ostr. dz. 14	ostr. dz. 28	ostr. 3m-c	ostr. 6m-c	ciś. dz. 0	ciś. po iniekc.	ciś. dz. 7	ciś. dz. 14	ciś. dz. 28	ciś. 3 m-c	
gr. bł. wyj.	-0,29																					
gr. bł. 6 m-c	-0,32	0,91																				
gr. siat. dz. 0	-0,13	0,57	0,38																			
gr. siat. dz. 7	-0,13	0,57	0,39	0,99																		
gr. siat. dz. 14	-0,13	0,58	0,40	0,99	1,00																	
gr. siat. dz. 28	-0,14	0,60	0,44	0,98	0,99	0,99																
gr. siat. 3m-c	-0,16	0,62	0,48	0,97	0,99	0,99	0,99															
gr. siat. 6m-c	-0,17	0,65	0,51	0,96	0,98	0,98	0,99	1,00														
ostr. dz. 0	0,03	-0,50	-0,40	-0,71	-0,71	-0,71	-0,72	-0,71	-0,72													
ostr. dz. 7	0,05	-0,50	-0,42	-0,71	-0,71	-0,71	-0,72	-0,71	-0,72	0,99												
ostr. dz. 14	0,03	-0,49	-0,41	-0,71	-0,71	-0,71	-0,72	-0,71	-0,72	0,99	1,00											
ostr. dz. 28	0,03	-0,49	-0,44	-0,65	-0,69	-0,70	-0,73	-0,71	-0,72	0,92	0,92	0,93										
ostr. 3m-c	0,10	-0,54	-0,50	-0,64	-0,68	-0,69	-0,71	-0,72	-0,73	0,90	0,90	0,90	0,95									
ostr. 6m-c	0,07	-0,62	-0,57	-0,63	-0,65	-0,67	-0,70	-0,70	-0,72	0,91	0,90	0,91	0,94	0,97								
ciś. dz. 0	-0,09	0,05	0,06	-0,03	-0,01	-0,02	0,01	0,03	0,05	-0,35	-0,30	-0,33	-0,32	-0,27	-0,32							
ciś. po iniekcji	-0,23	0,14	0,18	-0,05	-0,04	-0,04	-0,02	0,00	0,02	-0,26	-0,24	-0,26	-0,24	-0,21	-0,28	0,90						
ciś. dz. 7	-0,23	0,05	0,12	-0,04	-0,02	-0,02	0,00	0,03	0,05	-0,29	-0,26	-0,28	-0,27	-0,27	-0,31	0,91	0,88					
ciś. dz. 14	-0,20	0,27	0,23	0,07	0,08	0,08	0,11	0,13	0,16	-0,34	-0,29	-0,33	-0,35	-0,33	-0,41	0,86	0,78	0,75				
ciś. dz. 28	-0,12	0,17	0,13	0,13	0,12	0,12	0,14	0,16	0,18	-0,44	-0,39	-0,43	-0,35	-0,32	-0,40	0,93	0,88	0,84	0,88			
ciś. 3m-c	-0,05	0,08	0,07	0,09	0,08	0,08	0,11	0,12	0,14	-0,40	-0,36	-0,39	-0,36	-0,29	-0,36	0,94	0,86	0,83	0,80	0,93		
ciś. 6m-c	0,06	0,03	0,05	-0,06	-0,06	-0,06	-0,02	-0,01	0,02	-0,32	-0,27	-0,31	-0,30	-0,25	-0,32	0,95	0,83	0,82	0,81	0,88	0,93	

Tab.XXXIV. Współczynniki korelacji w grupie TPA (istotne statystycznie $p < 0,05$).

V.2.2. Grupa kontrolna

Z poniższej Tabeli współczynników korelacji dla grupy kontrolnej wynikają następujące wnioski:

- Wraz z wiekiem pacjentów ostrość widzenia pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach rośnie grubość siatkówki.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach ostrość widzenia pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości siatkówki ostrość widzenia pogarsza się.

	Wiek	gr.bł. wyj.	gr.bł. 6 m-c	gr. siat.dz.0	gr. siat.dz.7	gr. siat.dz.14	gr. siat.dz.28	gr.siat. 3 m-c	gr.siat. 6 m-c	ostr.dz. 0	ostr.dz. 7	ostr. dz.14	ostr. dz.28	ostr. 3 m-c
Wiek														
gr.bł.wyj.	- 0,02													
gr.bł.6 m-c	- 0,03	0,96												
gr.siat.dz.0	0,19	0,29	0,27											
gr.siat.dz.7	0,18	0,30	0,27	1,00										
gr.siat. dz. 14	0,18	0,31	0,28	1,00	1,00									
gr.siat. dz .28	0,19	0,35	0,32	0,99	0,99	0,99								
gr.siat.3m-c	0,17	0,39	0,38	0,98	0,98	0,98	0,99							
gr.siat.6m-c	0,05	0,43	0,40	0,83	0,83	0,83	0,83	0,82						
ostr.dz.0	- 0,48	-0,46	-0,49	-0,51	-0,51	-0,52	-0,54	-0,53	-0,44					
ostr.dz.7	- 0,49	-0,45	-0,49	-0,51	-0,51	-0,51	-0,54	-0,53	-0,44	1,00				
ostr.dz.14	- 0,48	-0,46	-0,49	-0,51	-0,51	-0,52	-0,54	-0,53	-0,44	1,00	1,00			
ostr.dz.28	- 0,48	-0,43	-0,48	-0,50	-0,50	-0,50	-0,53	-0,53	-0,45	0,96	0,96	0,96		
ostr.3m-c	- 0,44	-0,49	-0,55	-0,49	-0,49	-0,50	-0,54	-0,55	-0,42	0,92	0,92	0,92	0,95	
ostr.6m-c	- 0,29	-0,53	-0,60	-0,35	-0,36	-0,36	-0,42	-0,45	-0,28	0,80	0,80	0,80	0,85	0,91

Tab.XXXV. Współczynniki korelacji w grupie kontrolnej (istotne statystycznie $p < 0,05$).

V.3. Krzywe ROC, czułość i swoistość

	AUC	SE	Ufność - 95%	Ufność + 95%
Wiek	0,39	0,07	0,25	0,54
Grubość błony wyjściowo	0,61	0,07	0,47	0,76
Grubość błony po 6 miesiącach	0,58	0,08	0,43	0,73
siatkówka dz. 0	0,62	0,07	0,48	0,77
siatkówka dz. 7	0,61	0,07	0,47	0,76
siatkówka dz. 14	0,61	0,07	0,46	0,75
siatkówka dz. 28	0,58	0,07	0,44	0,73
siatkówka 3 m-c	0,55	0,08	0,40	0,69
siatkówka 6 m-c	0,55	0,08	0,40	0,69
ostrość dz. 0	0,48	0,08	0,33	0,63
ostrość dz. 7	0,48	0,08	0,33	0,63
ostrość dz. 14	0,49	0,08	0,34	0,64
ostrość dz. 28	0,55	0,08	0,40	0,70
ostrość 3 m-c	0,60	0,08	0,45	0,75
ostrość 6 m-c	0,62	0,07	0,48	0,76

Tab.XXXVI. Wartość obszarów pod krzywymi ROC (AUC), błąd standardowy (SE) oraz przedziały ufności. Najbardziej różnicującym parametrem pomiędzy kontrolą, a grupą TPA są: ostrość 3 m-c, ostrość 6 m-c, grubość siatkówki dz. 0, dz. 7, dz. 14, wyjściowa grubość błony.

	Czułość	Swoistość
Wiek	60,00%	40,00%
Grubość błony wyjściowo	80,00%	40,00%
Grubość błony po 6 miesiącach	53,60%	63,30%
siatkówka dz. 0	86,70%	40,00%
siatkówka dz. 7	43,30%	80,00%
siatkówka dz. 14	43,30%	80,00%
siatkówka dz. 28	40,00%	76,70%
siatkówka 3 m-c	40,00%	76,70%
siatkówka 6 m-c	43,30%	73,30%
ostrość dz. 0	50,00%	56,70%
ostrość dz. 7	50,00%	56,70%
ostrość dz. 14	50,00%	56,70%
ostrość dz. 28	40,00%	76,70%
ostrość 3 m-c	50,00%	83,30%
ostrość 6 m-c	46,70%	76,70%

Tab.XXXVII. Wartość czułości i swoistości.

Największą czułość uzyskano dla wyjściowej grubości błony. Wśród wszystkich wyliczonych czułości i swoistości grubość siatkówki po 6 m-c to najlepszy parametr różnicujący.

V.4 Metodologia statystyczna

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft, Inc. (2010). STATISTICA (data analysis software system), version 9.1. www.statsoft.com. oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne mierzalne zostały przedstawione za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej. Zmienne jakościowe zostały scharakteryzowane jako licznosci oraz wartości procentowe.

Do weryfikacji, czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka.

Istotność różnic pomiędzy grupą TPA i kontrolną badano testami istotności różnic: t-Studenta lub U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta).

Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami dla zmiennych niepowiązanych weryfikowano testem ANOVA lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). Natomiast dla zmiennych powiązanych wykorzystano ANOVA z powtarzanimi pomiarami lub test Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA).

Ponadto wykorzystano test niezależności Chi-kwadrat dla zmiennych jakościowych.

Do wyznaczenia "najlepszej" wartości progowej w sytuacji, gdy wyniki testów mierzone są na skali ciągłej posłużono się wykres krzywej ROC (Receiver Operating Curve), gdzie na osi rzędnych podana jest czułość, a na osi odciętych 1-swoistość. Pole powierzchni pod tą krzywą (przybierające wartości od 0 do 1) jest miarą zdolności testu do dokładnego rozgraniczenia wyników prawidłowych i nieprawidłowych. Z postaci krzywej wyciągamy wniosek, że im bardziej krzywa ta jest wygięta w kierunku lewego górnego rogu, tym test jest bardziej dokładny. Z drugiej strony im bardziej krzywa ta zbliża się do przekątnej, tym mniej dokładny jest test.

W praktyce najczęściej jako najlepszą wartość progową przyjmujemy tę najbardziej zbliżoną do lewego górnego rogu.

W celu stwierdzenia powiązania siły oraz kierunku między dwiema zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i Spearmana.

We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

VI. DYSKUSJA

Jednym z podstawowych zadań witrektomii jest usunięcie jak największej ilości ciała szklanego. Ma to szczególne znaczenie podczas witrektomii w przebiegu: PDR, obecności PVR-ów, peelingów plamki, otworopochodnych odwarstwieniach siatkówki, wylewach krwi do KCSZ. Mechaniczna witrektomia stawiająca sobie za cel PVD jest bardzo ryzykowna szczególnie w przypadku osób młodych u których połączenia pomiędzy korą CSZ, a siatkówką są silne.[269] Taka witrektomia może prowadzić do utworzenia jatrogennych otworów w siatkówce.[270] Inne możliwe powikłanie wynikające z pracy witrektomu w bliskiej odległości od siatkówki to krwawienie z naczyń: siatkówki bądź naczyniówki. Z kolei niewystarczające usunięcie ciała szklanego u jego podstawy może skutkować wystąpieniem proliferacji błon i trakcji włóknistych.

Ciało szkliste stanowi aktywny składnik patogenezы wielu chorób oka na przykład: trakcji szkliskowo-siatkówkowych, zwyrodnień i otworów siatkówki, wylewów krwi oraz proliferujących patologicznych naczyń. Jest ono substancją integralnie związaną z sąsiadującymi przestrzeniami oka. W przypadku dołączka niezwykle ważne jest określenie stopnia przylegania pomiędzy siatkówką, a korą ciała szklanego. Jeszcze do niedawna, bez użycia OCT, postępowanie takie nie było możliwe, ponieważ delikatne błony trudno zauważyć w badaniu stereoskopowym. Równie trudnym zadaniem było monitorowanie postępującego obrzęku plamki. Hee i wsp.[271] badając obrzęk cukrzycowy zaobserwowali wzrost grubości plamki o 50% i więcej, który jednocześnie był niezauważany podczas badania stereoskopowego. W angiografii fluoresceinowej, zauważając obrzęk plamki, możemy jedynie podejrzewać obecność trakcji szkliskowo-siatkówkowej, a przy współistniejącej błonie nasiatkówkowej dodatkowo dostrzec wzmożoną krętość naczyń okalających plamkę. W badaniu USG delikatne trakcje są bardzo trudne do uchwycenia i często niezauważane z uwagi na ich słabą echogenność wynikającą z małej grubości, wynoszącej nawet poniżej 30 mikronów. W przeprowadzonych badaniach własnych w grupie TPA średnia wyjściowa grubość błony wyniosła $53,90 \pm 9,34$, a w grupie kontrolnej $49,63 \pm 8,45$. Dla grupy TPA najniższa grubość błony wynosiła 38, a najgrubsza 76 mikronów. Dla grupy kontrolnej odpowiednio 32 i 63 mikrony.

Obserwując chorych w grupie kontrolnej, a więc w grupie z naturalnym przebiegiem choroby (VRTS), zwróciłam uwagę że najczęściej dochodziło do spontanicznego uwolnienia trakcji szkliskowo-siatkówkowej wówczas jeśli trakcja była cieńka.

Z kolei procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w grupie TPA w zależności od występujących chorób wykazał, że najczęściej dochodziło do rozpuszczenia trakcji u chorych z tworzącym się otworem plamki, u których podobnie trakcja była najcieńsza. Dodatkową korzyścią dla tej grupy był brak błony epiretinalnej. Wydaje się, że wyjściowa grubość błony uczestniczącej w trakcji szkliskowo-siatkówkowej jest istotnym czynnikiem w prognozowaniu VRTS.

Dopiero od niedawna korzystając z nowoczesnej technologii diagnostycznej jaką jest koherentna tomografia optyczna, zdano sobie sprawę, jak wiele procesów chorobowych zachodzi w oku jednocześnie. Cukrzycowemu obrzękowi plamki często towarzyszy pogrubienie błony hyloidalnej tylnej, tworzenie się błon nasiatkówkowych, a nawet plamkowy zespół szkliskowo-siatkówkowy. Etiologia trakcji szkliskowo-siatkówkowych powstających w dołeczku jest złożona i zależy od wielu czynników m.in. wieku pacjenta, rodzaju choroby podstawowej, czasu jej trwania, chorób współistniejących, przebytych operacji i wreszcie od stanu ogólnego pacjenta.

W przedstawianej pracy własnej rozkład występowania poszczególnych chorób w obu badanych grupach był bardzo podobny. Najliczniejszą podgrupę stanowili chorzy z retinopatią cukrzycową, następnie osoby z zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie oraz pacjenci po przebytych urazach oka. Dodatkowo 20% pacjentów w grupie TPA posiadało tworzący się otwór plamki i 20% w grupie kontrolnej - AMD wysiękowe. Najliczniejsza podgrupa – chorzy na retinopatię cukrzycową (w TPA 60,00% w kontroli 53,33%) posiadali również najwyższy procent występowania błony nasiatkówkowej. Wynosił on prawie 47% dla obu grup (TPA i kontrolnej). Jak pokazała półroczna obserwacja chorych z trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi w przebiegu retinopatii cukrzycowej jednorazowa iniekcja może być niewystarczająca. Do podobnych wniosków doszedł Stalmans i wsp.[272] sugerując, że lepsze efekty leczenia uzyski-

wano po kilkukrotnych iniekcjach z mikroplazminy w przypadku trakcji pomiędzy plamką, a ciałem szklistym.

Po przeprowadzeniu badań podejrzewam, że duże znaczenie w prognozowaniu rozpuszczenia błony ma:(1) jej skład (to czy zawiera ona tylko fibrynę, czy elementy komórkowe/tkankowe), (2) czas trwania, (3) to czy towarzyszy jej błona nasiatkówkowa.

Wydaje się, że wszystkie składowe 'szklistkowo-siatkówkowej układanki' muszą być brane pod uwagę w przewidywaniu postępu choroby.

Stale rosnąca liczba witrektomii tylnych PPV, stosowanych w celu usuwania błon. sugeruje, że z problemem trakcji szklistkowo-siatkówkowych bez udziału chirurgii nie uporamy się jeszcze bardzo długo. Silne trakcje ,w szczególności z towarzyszącą błoną nasiatkówkową można usuwać jedynie operacyjnie.

W ostatnich latach zwiększa się liczba PPV tylnych połączonych z kontrowersyjnym do dnia dzisiejszego peelingiem plamki (usunięciem ILM).[273,274] Wiadomo że błona ILM stanowi rodzaj rusztowania dla proliferujących astrocytów [275,276,277] jej usunięcie ma na celu zapobieganie ich repropoliferacji na powierzchni siatkówki. Istnieje również hipoteza wedle której usunięcie ILM podczas operacji otworu plamki zmniejsza trakcję styczną do siatkówki tym samym poprawiając jej kształt i pozwalając na ponowną mobilizację.[278,279] Technika ta jest obecnie szeroko stosowana.[278,279,280,281] Inne badania wskazują że choć peeling ILM podczas operacji otworu plamki wpływa na poprawę architektury plamki to jednak nie przekłada się na polepszenie ostrości wzroku.[282]

Inna grupa pacjentów u których dokonuje się peelingu plamki to chorzy z retinopatią cukrzycową. Gandorfer [283] po PPV tylniej z peelingiem plamki jako jeden z pierwszych zaobserwował spadek rozlanego obrzęku plamki, poprawę ostrości wzroku, a także brak wtórnego tworzenia się błony epiretinalnej. Wzrost ilości przeprowadzanych zabiegów witrektomii ma też związek z lepszą diagnostyką procesów chorobowych toczących się w obrębie plamki ale również z większą zapadalnością na cukrzycę typu II oraz wydłużającą się długością życia chorych.

Niestety witrektomia tylna, której w ostatnich latach coraz częściej towarzyszy peeling ILM i błon epiretinalnych, wiąże się z dużym ryzykiem jatrogennych uszkodzeń siatkówki. Usuwanie ILM, której grubość wynosi kilka mikronów a więc jest 10 razy cieńsza od ludzkiego włosa, z pomocą pensety to zabieg niezwykle trudny i wymagający nawet dla wytrawnego chirurga. Manewr taki niesie ze sobą ryzyko powstania otworu jatrogennego w siatkówce oraz uszkodzenia komórek RPE.[281] Park i wsp.[285] przeprowadzając u 98 pacjentów operacyjne leczenie otworu plamki, określili powikłania na 23%. Obejmowały one: powstanie otworu siatkówki, powiększenie się otworu, tworzenie się otworu w okresie pooperacyjnym, utratę komórek RPE pod otworem, zapalenie wnętrza gałki ocznej.

Wydawałoby się że niepowodzenie zabiegu wiąże się jedynie z urazem mechanicznym jednak jak donosi wielu autorów barwniki używane śródoperacyjnie np. do zabarwiania ILM również mogą wywierać toksyczne działanie na siatkówkę i nerw wzrokowy.[151,145,140]

Zatem **do** głównych ograniczeń chirurgii szkliskowo siatkówkowej należy: problem z całkowitym bezpiecznym usunięciem podstawy ciała szklistego, problemy zabiegów w bardziej zaawansowanych stadiach chorób, brak działania neuroprotekcynnego i hamującego proliferację nasiatkówkową, oraz problemy występujące podczas peelingu błon nasiatkówkowych i ILM.[18]

Dlatego poszukiwane są coraz to nowych rozwiązań farmakologicznych dla witrektomii. Dzięki zastosowaniu farmakologii w chirurgii szkliskowo-siatkówkowej możnaby było: (1) uzyskać farmakologiczną witreolizę przy użyciu enzymów, (2) zaplanować wcześniejszą, mniej traumatyczną interwencję, (3) stosować leki: neuroprotekcynne i hamujące proliferację nasiatkówkową, (4) barwić wybiórczo struktury w przestrzeni szkliskowo-siatkówkowej (ILM, błony epiretinalne).[18]

W takim ujęciu farmakologiczna witreoliza, jako interwencja mniej obciążająca dla oka i niosąca mniejsze ryzyko powikłań, jest nieoceniona. Indukowanie PVD przez upłynnienie ciała szklistego i osłabienie wiązań pomiędzy siatkówką, a ciałem szklistym mogłoby stać się użytecznym narzędziem przed planowaną witrektomią tylną, wpływać

na patologiczne połączenia pomiędzy szklistką, a siatkówką. Jak podaje Gandorfer farmakologiczna witreoliza byłaby niezastąpiona w przypadku gdy: mechaniczna witrektomia była niecałkowita. Uważa, że kora szklistki, pozostawiona na dalekim obwodzie siatkówki i w biegunie tylnym indukuje powstanie trakcji szklistkowo-siatkówkowych. Witreoliza przed zabiegami operacyjnymi, może zminimalizować ryzyko mechanicznego uszkodzenia plamki. Metoda ta może stanowić profilaktykę dla chorób toczących się na granicy szklistkowo-siatkówkowej np. proliferacyjne retinopatie i zapobiegać późnym powikłaniom. Uwolnienie siatkówki od szklistki (PVD) poprawia przepływ tlenu w siatkówce, a tym samym zapobiega zwiększonej secrecji substancji powstających w odpowiedzi na przewlekłe niedotlenienie np. VEGF.[14] Podobne wnioski podczas badań doświadczalnych na zwierzętach przy indukowaniu PVD z pomocą mikroplazminy otrzymał Quiram i wsp.[291] Jak zaobserwował Stitt i wsp.[31] u chorych z retinopatią cukrzycową w ciele szklistym występuje dużo większa ilość

zaawansowanych końcowych produktów glikacji (AGEs) powodujących nieodwracalne zmiany we włóknach kolagenowych (cross-linking). Końcowe produkty glikacji wywierają też niekorzystny wpływ na powierzchnię siatkówki. Według Derzhko i Witkowskiej [42] 'AGEs są heterogenną grupą związków powstających w wyniku nieenzymatycznej reakcji między grupą aldehydową glukozy a resztami aminowymi aminokwasów łańcuchów białkowych i lipidami (glikacja). Ich powstawanie jest przyspieszone przez hiperglikemię w przebiegu cukrzycy, ale produkty glikacji powstają również w czasie fizjologicznego starzenia się i gromadzą się we krwi i w różnych tkankach ustroju. Początkowo powstają odwracalne produkty Amadoriego, a następnie złożone produkty glikacji nieodwracalnie związane z białkiem. Końcowy etap polega na powstawaniu krzyżowych połączeń między zmodyfikowanymi białkami. Powstałe AGEs gromadzą się i są nieodwracalnie deponowane w różnych tkankach ustroju, przyczyniając się do rozwoju powikłań cukrzycy w postaci mikro- i makroangiopatii na skutek wzmożonego przeciekania białek z krążenia i postępującego zwężenia światła naczyń'.

Wydaje się, że mechanizm ten może być jednym z czynników CMO, bowiem zaobserwowano, że uzyskanie PVD wpływa na spadek obrzęku w plamce u chorych z CMO bez współistniejącej trakcji szkliskowo-siatkówkowej.[43,60]

Zmiany w ciele szklistym razem z proliferacją nasiatkówkową stanowią o złożoności procesów rozrostowych w retinopatii cukrzycowej. Nieobojętny jest też fakt zwiększania się grubości ILM wraz z wiekiem oraz odkładanie depozytów lamininy i fibronektyny.[65]

Na przestrzeni lat była testowana przydatność licznych enzymów: w generowaniu PVD, ułatwianiu peelingu błon epiretinalnych, rozpuszczaniu wylewów krwi do CSZ, leczeniu wylewów krwi podsiatkówkowych, leczeniu zatorów i zakrzepów, fibrynolizie złogów zalegających na sztucznych implantach.

Z uwagi na fakt, że tkanki oka są bardzo wrażliwe na najdrobniejsze zmiany w metabolizmie nie wszystkie z omawianych enzymów weszły do codziennego użytku.

Enzymy wykorzystywane w iniekcjach doszkliskowych powinny być nietoksyczne dla siatkówki, nie powinny wywoływać zaćmy, nieostrego, przymglonego widzenia.

Podczas badań nad granicą szkliskowo-siatkówkową, odłączeniem tylnym CSZ stosowano i stosuje się głównie: badanie stereoskopowe (obserwacja pierścienia Weissa), USG, optyczną i transmisyjną mikroskopię elektronową, elektroretinografię, mikroskopię stereoskopową (DLS) [146,134,135,136,137,148]. Poza badaniami: stereoskopowym i USG pozostałe, bardziej dokładne, są niestety drogie, skomplikowane, a dostęp do nich jest często utrudniony w codziennej praktyce lekarskiej.

Dopiero wprowadzenie OCT i lepsza wizualizacja plamki, a co za tym idzie kontrola procesów toczących się w oku, pozwalają na śmielsze wykorzystanie enzymów w okulistyce.

Jak pokazują ostatnie badania kliniczne nad mikroplazminą (MIVI –Mikroplasin For Vitreous Injection) enzym ten znajdzie zastosowanie w leczeniu: cukrzycowego obrzęku plamki, traktacjach szkliskowo-siatkówkowych, wybiórczym leczeniu otworów plamki, generowaniu PVD .[152,153] Obserwacja trakcji szkliskowo-siatkówkowych w

tym badaniu była monitorowana przy użyciu OCT. Stosowano iniekcje z mikroplazminy, w porównaniu z placebo. W badaniu MIVI położono nacisk głównie na znalezienie odpowiedniej skutecznej dawki leku oraz określenie jego bezpieczeństwa. Badanie to wykazało większą skuteczność dawki 125mg w generowaniu PVD w porównaniu z placebo. Przy takiej dawce istniało większe prawdopodobieństwo rozpuszczenia trakcji szklistkowo-siatkówkowych. Jak podają autorzy u 55% pacjentów z otworem w plamce odstąpiono od operacji z uwagi na znaczącą kliniczną poprawę. Natomiast wśród wszystkich grup przebadanych chorych przeznaczonych do PPV zrezygnowano z zabiegu aż w 44%.

Niestety nie znalazłam w dostępnej literaturze publikacji, z którą mogłabym porównać zastosowane metody pracy własnej.

W przeprowadzonych badaniach starałam skupić się na wykorzystaniu OCT w monitorowaniu trakcji szklistkowo-siatkówkowej w dwóch grupach pacjentów. Zaobserwowałam, że w obu grupach dochodziło do jej ustąpienia. Jednakże w grupie TPA było 10 pacjentów z rozpuszczoną trakcją, co stanowiło 33,33% grupy, a w grupie kontrolnej 5 (16,67%). Dodatkowo należy podkreślić, że średnia wyjściowa grubość błony była wyższa w grupie pacjentów z TPA niż w grupie kontrolnej.

Jeśli chodzi o sposób dokonywania pomiarów (grubości siatkówki w dołeczku), to niemożliwe było skorzystanie z automatycznych analiz (z normatywną bazą danych) z uwagi na błędną analizę generowaną przez urządzenie. Pomiar grubości siatkówki w dołeczku oraz grubości błony biorącej udział w VRTS musiał być dokonywany manualnie, z zachowaniem jak największej dokładności przez jedną osobę.

Pomimo istniejącego błędu wynikającego z ręcznego pomiaru udało mi się uzyskać następujące dane:

W grupie TPA średnia grubość błony po 6 miesiącach istotnie zmalała (wartość testu t-Studenta 3,278675, $p=0,002871$). Natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w grubości błony (wartość testu t-Studenta 1,049412, $p=0,302656$). Wynik ten został również potwierdzony dodatkową analizą ANOVA i testem Tukeya.

Ponadto na podstawie analizy statystycznej (obu grup badanych, w przypadkach gdzie doszło do witrealizy) udało się uzyskać średnią grubość błony witreo-retinalnej, przy

której można spodziewać się rozpuszczenia trakcji, wynosi ona 43,67 mikronów +/- 7,35 (odchylenie standardowe).

Obserwacja grubości siatkówki pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków: grubość siatkówki zmniejszała się wraz z czasem badania w grupie TPA, natomiast rosła w grupie kontrolnej.

W obu grupach badanych: TPA i kontrolnej w przypadku ustąpienia trakcji szklistkowo-siatkówkowej dochodziło do spadku obrzęku siatkówki w plamce po 6 miesiącach.

W grupie TPA do rozpuszczenia błony dochodziło najczęściej w pierwszej połowie trwania badania tzn. do 3 miesięcy od podania leku. Krótszy czas, bo około 2 miesiące, potrzebny do spowodowania PVD zaobserwował Hesse i Kroll [154,165] u chorych z PDR przed planowaną witrektomią. Jednakże badacze zastosowali terapię łączoną: kriopeksję z iniekcją z rTPA.

Przeprowadzone obliczenia pozwalają stwierdzić, że w grupie kontrolnej dochodziło do spadku ostrości wzroku w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania. Natomiast w grupie TPA ostrość wzroku ulegała niewielkiej poprawie.

Wyniki badań pokazały również, że chociaż obserwowano wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po iniekcji (dzień 0) to było ono przejściowe i normowało się w okresie 2 tygodni od podania leku.

Dodatkowo wykonane korelacje dla obu grup badanych pozwoliły na postawienie następujących wniosków:

1. Dla grupy TPA:

- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach rośnie grubość siatkówki.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach ostrość wzroku pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości siatkówki ostrość widzenia pogarsza się.

2. Dla grupy kontrolnej:

- Wraz z wiekiem pacjentów ostrość widzenia pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach rośnie grubość siatkówki.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach ostrość widzenia pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości siatkówki ostrość widzenia pogarsza się.

VII. WNIOSKI

1. Badanie OCT może stanowić podstawowe badanie diagnostyczne podczas kwalifikacji pacjentów z trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi do iniekcji z r-TPA.
2. Istnieją parametry ilościowe w badaniu siatkówki za pomocą OCT, które pozwalają na monitorowanie przebiegu choroby.
3. Modelowa trakcja szkliskowo-siatkówkowa, która prawdopodobnie ulegnie rozpuszczeniu po jednorazowym zastosowaniu rTPA to słaba trakcja (ze średnią grubością błony 43,67 mikrona \pm 7,35 odchylenie standardowe) bez współistniejącej błony nasiatkówkowej.
4. Po rozpuszczeniu trakcji szkliskowo-siatkówkowej w obrębie plamki ostrość wzroku ulega niewielkiej poprawie. Stan taki jest nieporównywalnie lepszy od chorych z grupy kontrolnej, u których w miarę postępowania choroby dochodzi do znacznego pogorszenia widzenia.
5. Rekombinowany TPA jest preparatem bezpiecznym.
W badanym materiale nie wykazano powikłań.

VIII. STRESZCZENIE

Funkcja diagnostyczna optycznej koherentnej tomografii (OCT)

w obrazowaniu witreolizy

Optyczna koherentna tomografia to urządzenie, które zrewolucjonizowało diagnostykę chorób oczu. Obrazowanie tkanek oka w przekroju porównywalnym do obrazu histologicznego, stanowi nieocenione narzędzie diagnostyczne w badaniu zarówno przedniego jak i tylnego odcinka gałki ocznej. OCT może być użyteczne w diagnozowaniu i monitorowaniu chorób plamki, w tym trakcji szkliskowo-siatkówkowych w obrębie dołeczka. Dołeczek pomimo swej niewielkiej średnicy wynoszącej zaledwie 0,35mm pełni kluczową rolę w procesie widzenia. Nawet niewielkie zaburzenia jego struktury są natychmiast wyczuwalne dla pacjenta jako pogorszenie jakości widzenia.

W niniejszej pracy własnej badano przydatność OCT w diagnozowaniu i leczeniu pacjentów z trakcją szkliskowo-siatkówkową w plamce u których zastosowano iniekcję z TPA oraz chorych u których proces chorobowy przebiegał bez żadnej ingerencji, w sposób naturalny.

Tkankowy aktywator plazminogenu jest specyficzną endogenną, serynową proteazą, która konwertuje plazminogen do plazminy i działa wybiórczo w obecności włókniaka. Enzym ten w okulistyce od wielu lat jest stosowany do leczenia: wylewów krwi do ciała szklistego, krwotoków podsiatkówkowych, rozpuszczaniu błon włóknikowych w komorze przedniej, leczeniu zatorów i zakrzepów siatkówki.

Jako lek o właściwościach trombolitycznych znajduje szerokie zastosowanie w leczeniu m.in.: ostrego udaru niedokrwiennego, świeżego zawału mięśnia sercowego, masywnej zatorowości płucnej.

Wskazania do leczenia trombolitycznego rTPA w głównej mierze obejmują: świeży zawał mięśnia sercowego, masywną zatorowość płucną, ostry udar niedokrwienny, zakrzepicę żył głębokich.

Do tej pory w dostępnej literaturze nie znalazłam metod pomiaru błon uczestniczących w trakcji szkliskowo-siatkówkowej przy pomocy OCT.

Założeniem pracy:

Jest uzyskanie informacji na temat użyteczności OCT w diagnozowaniu i leczeniu chorych z trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi otrzymujących iniekcje doszklistkowe z rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rTPA) oraz stanu błon u chorych nieleczonych, z naturalnym przebiegiem choroby.

Celem pracy:

Jest uzyskanie odpowiedzi na postawione niżej pytania:

1. Czy badanie OCT może stanowić samodzielne badanie diagnostyczne podczas kwalifikacji pacjentów z trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi do iniekcji z rTPA.
2. Czy istnieją parametry ilościowe w badaniu siatkówki za pomocą OCT, które pozwoliłyby na monitorowanie przebiegu choroby.
3. Jak wygląda modelowa trakcja szkliskowo-siatkówkowa, która prawdopodobnie ulegnie rozpuszczeniu po jednorazowym zastosowaniu rTPA.
4. Czy dochodzi do poprawy ostrości wzroku po rozpuszczeniu trakcji szkliskowo-siatkówkowych w obrębie plamki.
5. Ocena bezpieczeństwa iniekcji z rTPA.

Materiał i metody:

Grupę badaną stanowili pacjenci Kliniki Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, u których zastosowano iniekcję z rTPA, (Grupa TPA), z powodu wystąpienia trakcji szkliskowo-siatkówkowej w plamce, która została potwierdzona w badaniu OCT oraz w badaniu stereoskopowym tylnego odcinka gałki ocznej.

Grupę kontrolną, (Grupa kontrolna), stanowili pacjenci z trakcją szkliskowo-siatkówkową w plamce potwierdzoną tymi samymi badaniami diagnostycznymi, u chorych tych nie zastosowano leczenia, ponieważ zdecydowali się jedynie na obserwację swojej choroby.

Do obu grup włączono po 30 osób (30 oczu). Obserwacja chorych obejmowała okres sześciu miesięcy.

Badania, których wyniki zostały użyte do analizy statystycznej wykonano sześciokrotnie, w terminach: w dniu iniekcji – dzień 0 oraz w 7, 14, 28dni, 3 m-ce, 6m-cy od podania leku - dla Grupy TPA oraz kontrolnej.

Dla Grupy TPA dzień 0 był dniem podania jednorazowej iniekcji doszklistkowej z rTPA.

U wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu przeprowadzono:

badanie ostrości wzroku do dali, badanie w lampie szczelinowej odcinka przedniego oraz dna ocznego, pomiar grubości siatkówki oraz grubości błony uczestniczącej w trakcji szklistkowo-siatkówkowej w dołączku przy użyciu aparatu Stratus OCT 3000 firmy Carl Zeiss Meditec z oprogramowaniem 4.0.

Wyniki:

Zaobserwowałam, że w obu grupach dochodziło do ustąpienia trakcji szklistkowo-siatkówkowej. Jednakże w grupie TPA było 10 pacjentów z rozpuszczoną trakcją, co stanowiło 33,33% grupy, a w grupie kontrolnej 5 (16,67%). Dodatkowo należy podkreślić, że średnia wyjściowa grubość błony była wyższa w grupie pacjentów z TPA niż w grupie kontrolnej.

Obserwując chorych w obu grupach zwróciłam uwagę że najczęściej dochodziło do uwolnienia trakcji szklistkowo-siatkówkowej wówczas jeśli trakcja była cieńka.

Ponadto na podstawie analizy statystycznej (obu grup badanych, w przypadkach gdzie doszło do rozpuszczenia trakcji) udało się określić średnią grubość błony witreo-retinalnej, przy której można się spodziewać jej rozpuszczenia, wynosi ona 43,67 mikronów +/- 7,35 (odchylenie standardowe).

W grupie TPA średnia grubość błony po 6 miesiącach istotnie zmalała (wartość testu t-Studenta 3,278675, $p=0,002871$). Natomiast w grupie kontrolnej nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w grubości błony (wartość testu t-Studenta 1,049412, $p=0,302656$).

Obserwacja grubości siatkówki pozwoliła na wyciągnięcie następujących wniosków: grubość siatkówki w plamce (obrzęk) zmniejszała się wraz z czasem badania w grupie TPA, natomiast rosła w grupie kontrolnej.

W obu grupach badanych: TPA i kontrolnej w przypadku ustąpienia trakcji szkliskowo-siatkówkowej dochodziło do spadku obrzęku siatkówki w plamce po 6 miesiącach.

W grupie TPA do rozpuszczenia błony dochodziło najczęściej w pierwszej połowie trwania badania tzn. do 3 miesięcy od podania leku.

Przeprowadzone obliczenia pozwalają stwierdzić, że w grupie kontrolnej dochodziło do spadku ostrości wzroku w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania. Natomiast w grupie TPA ostrość wzroku ulegała niewielkiej poprawie.

Wyniki badań pokazały również, że chociaż obserwowano wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po iniekcji (dzień 0) to było ono przejściowe i normowało się w okresie 2 tygodni od podania leku.

Dodatkowo wykonane korelacje dla obu grup badanych pozwoliły na postawienie następujących wniosków:

Dla grupy TPA:

- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach rośnie grubość siatkówki w plamce.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach ostrość wzroku pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości siatkówki w plamce ostrość widzenia pogarsza się.

Dla grupy kontrolnej:

- Wraz z wiekiem pacjentów ostrość widzenia pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach rośnie grubość siatkówki.
- Wraz ze wzrostem grubości błony wyjściowej i błony po 6 miesiącach ostrość widzenia pogarsza się.
- Wraz ze wzrostem grubości siatkówki w plamce ostrość widzenia pogarsza się.

Jak pokazała półroczna obserwacja chorych z silnymi trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi (VRTS) oraz w szczególności VRTS z towarzyszącymi błonami nasiatkówkowymi jednorazowa iniekcja jest niewystarczająca do uzyskania PVD.

Wnioski:

1. Badanie OCT może stanowić podstawowe badanie diagnostyczne podczas kwalifikacji pacjentów z trakcjami szkliskowo-siatkówkowymi do iniekcji z r-TPA.
2. Istnieją parametry ilościowe w badaniu siatkówki za pomocą OCT, które pozwalają na monitorowanie przebiegu choroby.
3. Modelowa trakcja szkliskowo-siatkówkowa, która prawdopodobnie ulegnie rozpuszczeniu po jednorazowym zastosowaniu rTPA to słaba trakcja (ze średnią grubością błony około 43,67 mikrona \pm 7,35 odchylenie standardowe) bez współistniejącej błony nasiatkówkowej.
4. Po rozpuszczeniu trakcji szkliskowo-siatkówkowej w obrębie plamki ostrość wzroku ulega niewielkiej poprawie. Stan taki jest nieporównywalnie lepszy od chorych z grupy kontrolnej, u których w miarę postępowania choroby dochodzi do znacznego pogorszenia widzenia.
5. Rekombinowany TPA jest preparatem bezpiecznym.
W badanym materiale nie wykazano powikłań.

IX. Summary

Diagnostic function of optical coherent tomography (OCT) in the visualization of vitreolysis.

OCT is equipment which has revolutionised the diagnosis of eye disease. The visualization of eye tissues in section comparable to histological images has become an invaluable diagnostic tool in the examination of both the anterior and posterior parts of the eye.

OCT maybe useful in the diagnosis and monitoring of macular disease, including vitreoretinal tractions in the foveola. The foveola despite it's small diameter of barely 0,35mm fulfills a key role in the process of sight. Even a slight disturbance of it's structure is immadiately felt by the patient as a worsening of visual accuity.

In this study the usefulness of OCT was tested in diagnosis and treatment of patients with vitreomacular tractions. The patients were divided between those who received an intraocular recombinant tissue plasminogen activator (rTPA) injection and a control group with no medical intervention. The control group had declined treatment.

rTPA is a specific, endogenous serine protease which converts plazminogen to plasmine and acts in presens of fibrin. This enzyme is known in ophthalmology for many years and used to treat e.g.: intraocular haemorrhages, subretinal haemorrhages, fibrin membranes in the anterior chamber, retina vein and artery occlusion. As a drug with thrombolytic properties it is widely used in the treatment of ischemic stroke, acute myocardial infarction, massive pulmonary embolism.

Up till now I have not found any literature describing OCT methods of measuring membranes which are involved in vitreoretinal traction.

Object of the study: to obtain information about the usefulness of OCT in the diagnosis and treatment of patients with vitreoretinal traction who have received an intraocular injection of rTPA compared to those with a natural untreated course of the disease.

Aim of the study:

To obtain answers to the following questions:

1. Could OCT become a separate diagnostics tool in qualifying patients with vitreoretinal traction for an injection of rTPA?
2. Are there quantitative parameters in the examination of the retina by OCT which would allow us to monitor the course of the disease?
3. How does the model of vitreoretinal traction appears which maybe susceptible to vitreolysis after a single administration of rTPA?
4. Is there a gain in visual acuity after dissolving vitreomacular traction?
5. Evaluation of the safety of rTPA intraocular injections.

Materials and methods:

The study group was taken from patients at the Clinic for Eye Diseases at the Medical University of Gdańsk, who had received an injection of rTPA (TPA Group) as a result of the appearance of vitreomacular traction, which had been confirmed by OCT and stereoscopic examinations.

The control group was taken from patients with vitreomacular traction which was confirmed by the same diagnostics methods. However this group received no treatment, as they had declined it, of their own voilition. They agreed to general observation of their disease.

Both groups consisted of 30 people each (30 eyes). Observation of the patients lasted 6 months. The tests which were used for statistical analysis were carried out in both groups on 6 occasions: on the day of injection – 0, then at periods of 7, 14 and 28 days, 3 months and 6 months from the date of the primary injection. For the TPA group day 0 was the day of a single intraocular injection of TPA.

All patients taking part in the study were given:

A visual aquity test for distance vision and a stereoscopic examination of the anterior and posterior part of the eye, as well as a measurement of macular and membrane

thicknesses (which is involved in vitreomacular traction) using Stratus OCT 3000, Carl Zeiss Meditec with 4.0 programming.

Results:

I observed that in both groups some vitreo-retinal tractions had dissipated. In the TPA group there were 10 patients with dissolved traction, which constitutes 33,33% and in the control group only 5 (16,67%). Additionally it is important to note that the mean initial membrane thickness was higher in the TPA group than in the control group.

Observing patients in both groups I noticed that the dissipation of vitreoretinal membrane occurred most frequently where the membrane was thin.

Furthermore, based on the statistical analysis (in both groups, where the dissolution of the vitreoretinal membrane was observed) I was able to determine the average thickness of the vitreomacular membrane, in which it is possible to expect dissolution. That is 43,67 microns \pm 7,35 (standard variation).

In the TPA group mean membrane thickness after 6 months considerably decreased (test value t-Student 3,278675, $p=0,002871$). But in the control group no significant change could be observed in the membrane thickness (test value t-Student 1,049412, $p=0,302656$).

From observation of the retina thickness we can draw the following conclusion: the retina thickness in macula (oedema) decreased over the period of the study in TPA group, whereas it increased in the control group.

In both groups in the case of dissipation of the traction - oedema of the retina also decreased by the end of the 6 months.

In the TPA group dissolution of the membrane occurred most often during the third half of the study, ie. within 3 months of the primary injection.

From the statistics I can confirm that in the control group there was a decrease in visual acuity in the 6 months from the start of the study. In contrast visual acuity in the TPA group underwent a small improvement.

Test results also showed that although an IOP increase was observed after the intraocular injection on day 0, it was only temporary and pressure normalized within 2 weeks of the injection.

Further correlation of the results from both groups showed the following results:

For the TPA group:

1. Together with growth of the initial membrane thickness and membrane thickness after 6 months there is a growth in retina thickness in the macula.
2. Together with growth of the initial membrane thickness and membrane thickness after 6 months visual acuity worsens.
3. Together with the growth of retinal thickness in macula visual acuity worsens.

For control group:

1. Visual acuity worsens with the increased age of the patients.
2. Together with growth of the initial membrane thickness and membrane thickness after 6 months there is a growth in retina thickness in the macula.
3. Together with growth of the initial membrane thickness and membrane thickness after 6 months visual acuity worsens.
4. Together with the growth of retinal thickness in macula visual acuity worsens.

Half year observation showed that in patients with strong vitreoretinal tractions (VRTS) and in particular with VRTS accompanied by epiretinal membranes a single intraocular injection is not enough to achieve posterior vitreous detachment (PVD).

Conclusions:

1. OCT examination could become a basic diagnostics test when qualifying and treating patients with vitreoretinal tractions.
2. Quantative parameters exist in the examination of the retina with OCT which can allow us to monitor progress of the disease.
3. Model vitreoretinal traction, which propably dissolves after a single TPA injection is a weak traction (with an avarage membrane thickness of 43,67 microns +/-7,35 standard variation) without coexisting epiretinal membrane.
4. After dissolving vitreoretinal traction in macula visual accuity slightly improves. This state is considerably better compared to the control group, in whom visual accuity worsens with time.
5. rTPA is safe drug. In the study carried out no adverse effects were shown.

X. PIŚMIENNICTWO

1. Bieganowski L. Anatomia oka i mechanizm widzenia w ujęciu średniowiecznych uczonych Ibn al-Haythama (Alhazena) i Witelona. Toruń 2001.
2. Melanowski W. Dzieje okulistyki. 1972r.
3. Brzeziński T. Historia Medycyny. 1995r.
4. J. Sebag. Seeing the invisible: the challenge of imaging vitreous. *Journal of Biomedical Optics* 9(1), 38-46(January/Feb 2004).
5. Chapman-Smith J.S, Crock G.W. Urokinase in the management of vitreous hemorrhage. *Brit. J. Ophthal.* 1977, 61; 500.
6. Kozioł J, Peyman G.A, Sanders D.R. Urokinase in experimental vitreous haemorrhage. *Ophthalmic. Surg.* 1975, 6, 79.
7. Leet D.M. Treatment of total hypohemas with urokinase. *Amer.J.Ophthal.*1977, 84, 79.
8. Johnson R.N, Olsen K.R, Hernandez E. Intravitreal tissue plasminogen activator treatment of experimental vitreous haemorrhage. *Arch. Ophthal.* 1989,107,891.
9. Orłowski W.J. Okulistyka współczesna.PZWL, Warszawa 1986.
10. Bartel H. Embriologia.1995r
11. Siatkówka i ciało szkliste . Basic and clinical science course. 2006.
12. Kmera-Muszyńska M, Kamińska A. Transplantacja nabłonka barwnikowego siatkówki w warunkach doświadczalnych. *Medycyna Wet.* 2007,63(3).
13. Niżankowska M. Podstawy kliniczne.2007
14. Gandorfer A.Objective of pharmacologic vitreolysis. *Developments in Ophthalmology.* 44:1-6, 2009.
15. Palacz O,Lubiński W, Penkala K. Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego. *Oftal;*2003.
16. Kolb H, Linberg KA, Fisher SK. Neurons of the human retina: a Golgi study.*J. Comp. Neurol.* 1992 Apr 8;318(2):147-87.
17. Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ.Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006 Jul;47(7):3143-50.
18. Gandorfer, A. The need for pharmacology in vitreoretinal surgery SOE Lecture 2007 . *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde.* 224(12):900-4, 2007 Dec
19. Morgan JE, Uchida H, Caprioli J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2000 Mar;84(3):303-10.
20. Diller L, Packer OS, Verweij J, McMahon MJ, Williams DR, Dacey DM. L and M cone contributions to the midget and parasol ganglion cell receptive fields of macaque monkey retina. *J. Neurosci.* 2004 Feb 4;24(5):1079-88
21. Koh DW, Dawson TM, Dawson VL. Mediation of cell death by poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Pharmacol. Res.* 2005 Jul;52(1):5-14. Review.
22. Ientile R, Macaione V, Teletta M, Pedale S, Torre V, Macaione S. Apoptosis and necrosis occurring in excitotoxic cell death in isolated chick embryo retina. *J. Neurochem.* 2001 Oct;79(1):71-8.
23. Levin LA. Retinal ganglion cells and neuroprotection for glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 2003 Apr;48 Suppl 1:S21-4. Review.
24. 213. Bernardos, LK. Barthel, JR. Meyers, PA. Raymond. Late-stage neuronal progenitors in the retina are radial Müller glia that function as retinal stem cells. *J. Neurosci.* 27 (26), ss. 7028-40, Jun 2007
25. Hughes EH, Schlichtenbrede FC, Murphy CC, Sarra GM, Luthert PJ, Ali RR, Dick AD. Generation of activated sialoadhesin-positive microglia during retinal degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003 May;44(5):2229-34.
26. Roque RS, Caldwell RB. Isolation and culture of retinal microglia. *Curr. Eye. Res.* 1993 Mar;12(3)
27. Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, et al. Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;132:433-435.
28. Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, Dang L, Giblin FJ, Trese MT. Microplasma-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina.* 2007 Oct;27(8):1090-6.
29. Kański J. Okulistyka kliniczna. 2005r
30. Williams D. Gray's Anatomy. Churchill Livingstone 1995, 38th edition
31. Stitt AW, Moore JE, Sharkey JA,et.al.Advanced glycation end products in vitreous:structural and functional implications for diabetic vitreopathy. *Invest. Ophthalmology Vis. Sci.* 1998;39:2517-2523.

32. Gullstrand A., *Klin. Monstbl. Augenheilkd*, 1912,59,483-485.
33. Bishop P. The biochemical structure of mammalian vitreous. *Eye* 1996; 10: 664–670.
34. Sebag J., Macromolecular structure of the Corpus vitreus. *Prog. Polym. Sci.* ,Vol.23, 415-446,1998.
35. Maumenee IH (1979) Vitreoretinal degenerations as a sign of generalized connective tissue diseases. *Am. J. Ophthalmol.* 88:432–449.
36. Snead MP, Yates JRW (1999) Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J. Med. Genet.* 36:353
37. Ho JD, Tsai RJ, Chen SN, et al. Cytotoxicity of indocyanine green on retinal pigment epithelium: implications for macular hole surgery. *Arch. Ophthalmol.* 2003;121:1423–1429
38. Matsumoto B, Blanks J, Ryan S. Topographical variation in the rabbit and primate internal limiting membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1984;25:71-82.
39. Tanaka M, Hui Q. Pharmacological vitrectomy. *Seminars in Ophthalmology*, Vol 15, No 1 (March), 2000: pp 51-61.
40. Sebag J. Is pharmacologic vitreolysis brewing?. *Retina.* 22(1):1-3, 2002 Feb.
41. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human internal limiting membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32:1986–1995(1991).
42. Derzhko R, Witkowska M. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006, 15, 5, 911–91
43. Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, et al. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2003;135:14–19.
44. Film festiwal (2). EVERS 2010. Yuan Yopez MD
45. Sebag J. Age-related differences in human vitreoretinal interface. *Arch. Ophthalmol.* 1991 1991;109:966-971.
46. Daniel Vaughan, Taylor Asbury, Robert Cook. *Podstawy okulistyki.* 1972r.
47. Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch. Ophthalmol.* 1988; 106(5):629-39
48. Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol.* 1984;28 Suppl:493-8.
49. Johnson MW. Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. *Trans. Am. Ophthalmology Soc.* 2005;103:537-567.
50. Kakehashi A, Schepens CL, de Sousa- Neto A, Jalkh AE, Trempe CL (1993) Biomicroscopic findings of posterior vitreoschisis. *Ophthalmic. Surg.* 24:846–850.
51. Chu T, Lopez PF, Cano MR et al. (1996) Posterior vitreoschisis—an echographic finding in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103:315–322.
52. Akiba J, Arzabe CW, Trempe CL. Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 97(7):889-91, 1990 Jul.
53. Nasrallah FP, Jalkh AE. The role of vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1988 ,95,
54. Sebag J, Balazs EA. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28 Suppl:493–498
55. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003;110:1690–1696.
56. Mojana F, Cheng L. The role of abnormal vitreomacular adhesion in AMD, OCT and surgical results . *Am. Journal of Ophthalmology* 2008, Jun 5.
57. Ueno N, Sebag J, Hirokawa H, Chakrabarti B. Effects of visible-light irradiation on vitreous structure in the presence of a photosensitizer. *Exp. Eye. Res.* 1987; 44: 863–870.
58. Vaughan-Thomas A, Gilbert SJ, Duance VC. Elevated levels of proteolytic enzymes in the aging human vitreous. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 3299–3304.
59. Brown DJ, Bishop P, Hamdi H, Kenney MC. Cleavage of structural components of mammalian vitreous by endogenous matrix metalloproteinase-2. *Curr. Eye. Res.* 1996; 15: 439–445.
60. La Heiji EC, Hendrikse F, Kessels AGH, Paul J, Derhaag FM. Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001;239:264–270.
61. Zjazd EUPO. 2006. Ghent. Belgia
62. Feke et al. IOVS (Investigative Ophthalmology & Visual Science) 1983r. Zjazd EUPO. 2006. Ghent. Belgia
63. Sebag et al. *Arch Ophthalmol.* 1989. Zjazd EUPO. 2006. Ghent. Belgia.

64. Mansour AM, Schachat A, Bodiford G, Haymond R. Foveal avascular zone in diabetes mellitus. *Retina*. 1993;13(2)
65. Kohno T, Sorgente N, Ishibashi T, et al. Immunofluorescent study of fibronectin and laminin in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987;28:506-514.
66. Kański J. *Okulistyka kliniczna*. 2005r
67. Chen Q, Anderson DR. Effect of CO₂ on intracellular pH and contraction of retinal capillary pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Mar;38(3):643-51.
68. Raczyńska K, Iwaszkiewicz-Bilikiewicz B. Wpływ opsonin na fagocytozę erytrocytów znajdujących się w ciele szklistym-badania laboratoryjne (część A). *Suplement do Kliniki Ocznej* 3/2004(106):401-403.
69. Raczyńska K, Iwaszkiewicz-Bilikiewicz B. Wpływ opsonin na fagocytozę erytrocytów znajdujących się w ciele szklistym-observacje kliniczne (część B). *Suplement do Kliniki Ocznej* 3/2004(106):404-406.
70. Heiligenhaus A., Schilling H., Schilling M., Mellin K.-B.; Behandlung mit Gewebepelaminogenaktivator (tPA) bei Risikopatienten mit Fibrinreaktionen nach Kataraktoperationen. *Ophthalmologie*, 1996, 93, 49-53.
71. Little H. Alterations in blood elements in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981, 88, 647-654.
72. Oficjalska-Młyńczak J., Marek J., Zając-Pytrus H., Niżankowska M., Koziorowska M. Tkankowy aktywny plazminogenu w leczeniu błon włóknikowych po operacji zaćmy. *Klinika Oczna* 1996, 98(6):423-425.
73. Iwanoff A: Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 1985;11:135.
74. Coney J, Miller D. Błona nasiatkówkowa. *Focal Points – Clinical Modules for Ophthalmologist*. Tom XXVII, numer 5, czerwiec 2009.
75. Viores SA, Campochiaro PA, Conway BP: Ultrastructural and electron immunocytochemical characterization of cells in epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990 Jan; 31(1):14-28
76. Sabates NR, Sabates FN, Sabates R et al. Macular changes after retinal detachment surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 1989 Jul 15;108(1):22-9.
77. Uemura A, Ideta H, Nagasaki H et al. Macular pucker after retinal detachment surgery. *Ophthalmic Surg.* 1992 Feb;23(2):116-9
78. Hiscott P, Magee RM, Colthurst M et al. Clinicopathological correlation of epiretinal membranes and posterior lens opacification following perfluorohexyloctane (F6H8) tamponade. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85: 179-183.
79. Kański J. *Okulistyka kliniczna*. 2005r
80. Klein R, Klein BE, Wang Q et al. The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1994;92:403-430.
81. Detection of vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor alpha in epiretinal membranes of proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and macular pucker. Armstrong D, Augustin AJ, Spengler R, Al-Jada A, Nickola T, Grus F, Koch F. *Ophthalmologica*. 212(6):410-4, 1998.
82. Moriarty BJ, Acheson RW, Serjeant GR: Epiretinal membranes in sickle cell disease. *Br J Ophthalmol.* 1987 Jun; 71(6):466-9.
83. Donald HR, Johnson RN, Schatz H. Macular epiretinal membranes. Ryan S.J. Ed., *Retina* 3ed., St. Louis: Mosby, 2001, vol 3, 2531-46.
84. Szamier RB. Ultrastructure of the preretinal membrane in retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1981 Aug;21(2):227—36.
85. Michels RG: A clinical and histopathologic study of epiretinal membranes affecting the macula and removed by vitreous surgery. *Tr. Am. Opht. Soc.* 1982;80:580-656.
86. Immonen I, Vaheri A, Tommila P, Sirén V. Plasminogen activation in epiretinal membranes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1996 Nov;234(11):664-9.
87. Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int. Ophthalmol.* 1986;9:253-260.
88. Hikichi T, Takahashi M, Trempe CL, et al.: Relationship between premacular cortical vitreous defects and idiopathic premacular fibrosis. *Retina* 1995; 15: 413-416.
89. Jaffe NS. Macular retinopathy after separation of vitreoretinal adherence. *Arch. Ophthalmol.* 1967 Nov;78(5):585-91.
90. Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. *Int Ophthalmol.* 1986 Dec;9(4):253-60.
91. Hikichi T, Takahashi M, Trempe CL, Schepens CL. Relationship between premacular cortical vitreous defects and idiopathic premacular fibrosis. *Retina*. 1995;15(5):413-6.

92. Clarkson JG, Green WR, Massof D: A histopathologic review of 168 cases of preretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 1977; 84:1-17.
93. Foos RY. Vitreoretinal juncture: Simple epiretinal membran es. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp. Ophthalmol.* 1974;189:231-250.
94. Hiscott PS, Grierson I, Trombetta CJ. Retinal and epiretinal glia-an immunohistochemical study. *Br. J. Ophthalmol.* 1984 Oct; 68(10):698—707.
95. Foos RY. Vitreoretinal juncture: epiretinal membran es and vitreous. *Invest.Ophthalmol.Vis Sci* 1977; 16(5): 416-422.
96. Szamier RB. Ultrastructure of the preretinal membrane in retinitis pigmentosa. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*1981Aug;21(2):227—36.
97. Siatkówka i ciało szkliste . Basic and clinical science course. 2006.
98. Machemer R. The surgical removal of epiretinal macular membran es (macular puckers). *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1978: 176:36-42.
99. Zjazd EUPO.2006. Ghent. Belgia
100. Kodjikian L, Richter T, Halberstadt M, Beby F, Flueckiger F, Boehnke M, Garweg JG. Toxic effects of indocyanine green, infracyanine green, and trypan blue on the human retinal pigmented epithelium. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005 Sep;243(9):917-25. 2005 Apr 15.
101. Koestinger A, Bovey EH. Visual acuity after vitrectomy and epiretinal membrane peeling with or without premacular indocyanine green injection. *Eur. J. Ophthalmol.* 2005 Nov-Dec;15(6):795-9.
102. Kwok AK, Lai TY, Li WW, Woo DC, Chan NR. Indocyanine green-assisted internal limiting membrane removal in epiretinal membrane surgery: a clinical and histologic study. *Am. J. Ophthalmol.* 2004 Aug;138(2):194-9.
103. Thompson JT.Epiretinal membrane removal in eyes with good visual acuities. *Retina.* 2005 Oct-Nov;25(7):875-82.
104. Zdenek Gregor, Jacek Kański. Odwarstwienie siatkówki.1998r.
105. Sebag J.Is pharmacologic vitreolysis brewing?. *Retina.* 22(1):1-3, 2002 Feb.
106. Jaffe NS. Vitreous traction at the posterior pole of the fundus due to alterations in the vitreous posterior. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1967;71:642– 652.
107. Kański J. Okulistyka kliniczna. 2005r
108. William E, Smiddy MD, Ronald G et.al. Morphology, pathology and surgery of idiopathic vitreoretinal macular disorders. A review. *Retina.* 1990;10(4):288-96. Review.
109. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 2002 Aug;86(8):902-9.
110. Michelle Y, Wang BS,et al. Vitreo-papillary adhesion in macular hole and macular pucker. *Retina* 29:644-650,2009.
111. Cappone A. Macular surface disorders. *Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists.*AAO 1996, module 4.
112. Williams RG, Chang S, Comaratta MR, Simoni G. Does the presence of heparin and dexamethasone in the vitrectomy infusate reduce re proliferation in proliferative vitreoretinopathy? *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1996 Aug;234(8):496-503.
113. Wiedemann P. Study group Daunomycine,Amer J Ophthalmol 1998.
114. Charteris DG, Aylward GW, Wong D, Groenewald C, Asaria RH, Bunce C; PVR Study Group. A randomized controgled trial of combined 5-fluorouracil and low-molecular-weight heparin in management of established proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 2004 Dec;111(12):2240-5.
115. Wolf S, Schön V, Meier P, Wiedemann P. Silicone oil-RMN3 mixture ("heavy silicone oil") as internal tamponade for complicated retinal detachment. *Retina.* 2003 Jun;23(3):335-42.
116. Doors M, Berendschot TT, de Brabander J,et al. Value of optical coherence tomography for anterior segment surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010 Jul;36(7):1213-29.
117. Guagliumi G, Sirbu V, Bezerra H et al. Strut coverage and vessel wall response to zotarolimus-eluting and bare-metal stents implanted in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: the OCTAMI (Optical Coherence Tomography in Acute Myocardial Infarction) Study. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010 Jun;3(6):680-7.
118. Nguyen FT, Zysk AM, Chaney EJ, et al. Optical coherence tomography: the intraoperative assessment of lymph nodes in breast cancer. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 2010 Mar-Apr;29(2):63-70.
119. Poneros JM.Diagnosis of Barret's esophagus using optical coherence tomography. *Gastrointest. Endosc.Clin.N. Am.* 2004;14(3):573-588.
120. Welzel J, Reinhardt C, Lankenau E, et al.Changes in function and morphology of normal human skin: evaluation using optical coherence tomography.*Br. J. Dermatology* 2004; 150(2):220-225.

121. Esobar PF, Belinson JL, White A, et al. Diagnostic efficiency of optical coherence tomography in management of preinvasive and invasive cancer of uterus and vulva. *Inter. J. Gynecological Cancer* 2004; 14(3): 470-474.
122. Boppart S.A., Luo W, Marks DL, et al. Optical coherence tomography: feasibility for Basic research pulmonologia and image-guided surgery of Breast cancer. *Breast.Cancer Research and Treatment* 2004;84(2);85-97.
123. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical bioscopy and imaging using optical coherence tomography. *Nat. Med.* 1995; 1:970-972.
124. Wylęgała E., Nowińska A., Teper S. *Optyczna Koherentna Tomografia. Tom I.* 2010.
125. Kasprzak J, Kęcik D, Kęcik T, Samuel A. Metody skaningu optycznego w badaniach dna oczu. *Okulistyka* 1/98;7-11.
126. Stalmans P, Spileers W, Dralands L. The use of optical coherence tomography in macular diseases. *Bull. Soc. Belge. Ophthalmol.* 1999;272:15-30.
127. Yuankai K. Tao,1,* Justis P. Ehlers,2 Cynthia A. Toth,2,1 and Joseph A. Izatt1,2. Intraoperative spectral domain optical coherence tomography for vitreoretinal surgery. October 15, 2010 / Vol. 35, No. 20 / Optic Letters.
128. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis (editorial) *Retina.* 1998;18;1-3.
129. Sebag J. Is pharmacologic vitreolysis brewing?. *Retina.* 22(1):1-3, 2002 Feb.
130. Zhi-Liang Wang, Xi Zhang, Xun Xu, et.al. PVD following plasmin but not hyaluronidase: Implications for Combination Pharmacologic Vitreolysis Therapy. *Retina* 25:38–43, 2000.
131. Kozioł J, Peyman G.A, Sanders D.R. Urokinase in experimental vitreous haemorrhage. *Ophthalmic. Surg.* 1975, 6, 79
132. Chapman-Smith J.S, Crock G.W. Urokinase in the management of vitreous hemorrhage. *Brit. J. Ophthalmol.* 1977, 61; 500
133. Leet D.M. Treatment of total hyphemas with urokinase. *Amer.J.Ophthalmol.* 1977, 84, 79
134. Unal M., Peyman G.A.: The Efficacy of plasminogen-urokinase combination in inducing posterior vitreous detachment. *Retina.* 2000: 20: 69-75.
135. Gandorfer A, Ulbig M, Kampic A. Plasmin-assisted vitrectomy eliminates cortical vitreous remnants. *Eye* 2002; 16: 95–97.
136. Gandorfer A, Priglinger S, Schebitz K, Hoops J, Ulbig M, Ruckhofer J et al. Vitreoretinal morphology of plasmin-treated human eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133: 156–159.
137. Li X, Shi X, Fan J. Posterior vitreous detachment with plasmin in the isolated human eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002; 240: 56–62.
138. Verstraeten T, Chapman C, Hartzler M, et al. Pharmacologic induction of PVD in the Rabbit. *Arch.Ophthalmol.* 1993;111:849-854.
139. Dano K, Andreasen PA, Handen J, et al. Plasminogen activators and cancer. *Adv. Cancer Res.* 1985;44:139–166
140. Ando F. Yasui O. Hirose H. Ohba N. Optic nerve atrophy after vitrectomy with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling in diffuse diabetic macular edema. Adverse effect of ICG-assisted ILM peeling. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology.* 242(12):995-9, 2004 Dec
141. Williams GA. A Re-appraisal of the macular vitreoretinal interface; Clinical implications for enzyme-assisted vitreous surgery. *Ophthalmology Times Japan Symposium.* 1998;2:3.
142. Williams GA, Chow DR, Trese MT, et al. Successful closure of traumatic macular holes without adjuvant. XXI st Gonin club meeting 1998; 31.
143. Margherio AR, Margherio RR, Hartzler M, et al. Plasmin enzyme assisted vitrectomy in traumatic pediatric macular holes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1617–1620
144. Williams G, Michael T, George A., et al. Autologous Plasmin Enzyme in the Surgical Management of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1902–1905
145. Ho JD, Tsai RJ, Chen SN, et al. Cytotoxicity of indocyanine green on retinal pigment epithelium: implications for macular hole surgery. *Arch. Ophthalmol.* 2003;121:1423–1429
146. Trese M.T., Williams G.A., Hartzler M.K.: A New approach to stage 3 macular holes. *Ophthalmology.* Vol. 107, No 8, August 2000: 1607-1611
147. Hikichi T, Yanagiya N, Kado M, et al. Posterior vitreous detachment induced by injection of plasmin and sulfur hexafluoride in the rabbit vitreous. *Retina* 1999;19:55–58
148. J. Sebag & Rafat R. Ansari & Kwang I. Suh. Pharmacologic vitreolysis with microplasmin increases vitreous diffusion coefficients. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* (2007) 245:576–580

149. Chen W, Huang X, Ma X, et al. Enzymatic vitreolysis with recombinant microplasminogen and tissue plasminogen activator. *Eye* (2008) 22, 300–307.
150. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C, Eckle D, Welge-Lussen U, Kampik A et al. Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 641–647.
151. Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, et al. Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2001;132:433–435
152. Gandorfer A. Microplasmin-assisted vitrectomy. *Developments in Ophthalmology.* 44:26-30, 2009
153. Matthew S. Benz, MD, Kirk H. Packo, et al. A Placebo-Controlled Trial of Microplasmin Intravitreal Injection to Facilitate Posterior Vitreous Detachment before Vitrectomy. *Ophthalmology* 2010 ;117:791–797.
154. Stalmans P, Delaey C, Marc D, et al. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion. Results of a Prospective, Randomized, Sham-Controlled Phase II Trial (The MIVI-IIT Trial). *Retina* 30:1122–1127, 2010.
155. Pfeffer B. Improved methodology for cell culture of human and monkey retinal pigment epithelium. *Prog Retinal Res* 1991;10:251-291.
156. Tezel TH, Priore LVD, Kaplan HJ. Posterior vitreous detachment with dispase. *Retina.* 1998;18:7-15.
157. Oliveira LB, Tatebayashi M, Mahmoud TH, Blackmon SM, Wong F, McCuen BW. Dispase facilitates posterior vitreous detachment during vitrectomy in young pigs. *Retina* 2001; 21: 324–331
158. Jorge R, Oyamaguchi EK, Cardillo JA, et al. Intravitreal injection of Dispase causes retinal hemorrhages in rabbit and human eyes. *Curr. Eye Res.* 2003;26:107–112
159. Hageman GS, Ressel SR. Chondroitinase-mediated disinsertion of primary vitreous body. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35(s):1260(abstr).
160. Morimoto T, Ohji M, Kawasaki A, et al. Degradation of proteoglycan by intravitreal injection of chondroitinase ABC. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(s):944 (abstr).
161. O'Neill R, Shea M. The effects of bacterial collagenase in rabbit vitreous. *Can. J. Ophthalmol.* 1973; 8: 366–370.
162. Moorhead L.C., Redtke N.: Enzyme-assisted vitrectomy with bacterial collagenase. Pilot human studies. *Retina.* 1985; 5: 98-100.
163. Takahashi K., Nakagawa M., Ninomiya H., et al.: Enzyme assisted vitrectomy with collagenase. *Jpn. J. Clin. Ophthalmol.* 1993; 47: 802-803.
164. Tanaka M, Hadeyama T, Takahashi K, et al. Studies on enzyme assisted vitrectomy with hyaluronidase. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995;36(s):656.
165. Harooni M, McMillan T, Refojo M. Efficacy and safety of enzymatic posterior vitreous detachment by intravitreal injection of hyaluronidase. *Retina.* 1998;18:16-22.
166. Baruch D, Kuppermann, et al. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrease) for the management of vitreous hemorrhage. *Am. J. of Ophthalmol.* Oct 2005;4:573-584.
167. Baruch D, Kuppermann, et al. Safety results of two phase III trials of an intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrease) for the management of vitreous hemorrhage. *Am. J. of Ophthalmol.* Oct 2005;4:585, e1-e15.
168. Czajka M, Pecold K. Zastosowanie enzymów w chirurgii witreoretinalnej. *Klinika Oczna.* 104(1):59-62, 2002.
169. Baker JR, Yu H, Morrison K, et al. Specificity of the hyaluronate lyase of group-B streptococcus toward unsulphated regions of chondroitin sulphate. *Biochem. J.* 1997;327:65–71
170. Osterline S. On the molecular biology of the vitreous in the aphakic eye. *Acta Ophthalmologica* 1977;55:353-361.
171. Zhi-Liang Wang, Xi Zhang, Xun Xu, et al. PVD following plasmin but not hyaluronidase: Implications for Combination Pharmacologic Vitreolysis Therapy. *Retina* 25:38–43, 2005
172. Hikichi T, Kado M, Yoshida A. Intravitreal injection of hyaluronidase cannot induce posterior vitreous detachment in the rabbit. *Retina* 2000;20:195–198.
173. Harooni M, McMillan T, Refojo M. Efficacy and safety of enzymatic posterior vitreous detachment by intravitreal injection of hyaluronidase. *Retina* 1998;18:16–22.
174. Harooni M, McMillan T, Refojo M. Efficacy and safety of enzymatic posterior vitreous detachment by intravitreal injection of hyaluronidase. *Retina.* 1998;18:16-22.
175. Guerrero-Naranjo JL, Ochoa-Contreras D, Chantiri-Zamudio J, et al. Posterior vitreous detachment by intravitreal injection of hyaluronidase and sulfur hexafluoride gas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40(s):943.

176. Tanaka M, Qui H, Hadeyama T, et al. Enzyme assisted vitrectomy with hyaluronidase. XXI th Gonin club Meeting 1998;17
177. Karagozian HL, Karagozian VK. Hyaluronidase for intravitreal use in an Animals model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997;38(s):662
178. Baruch D, Kuppermann, et al. Pooled efficacy results from two multinational randomized controlled clinical trials of single intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrease) for the management of vitreous hemorrhage. *Am. J. of Ophthalmol.* Oct 2005/4:573-584.
179. Baruch D, Kuppermann, et al. Safety results of two phase III trials of an intravitreal injection of highly purified ovine hyaluronidase (Vitrease) for the management of vitreous hemorrhage. *Am. J. of Ophthalmol.* Oct 2005/4:585, e1-e15.
180. Lincoff H, Horowitz J, Kreissig I, et al. Total displacement of the vitreous by an expanding gas in a rabbit model. *Fortschr. Ophthalmol.* 1984; 81: 95–98.
181. Thresher R, Ehrenberg M, Machemer R. Gas Mediated vitreous compression: an experimental alternative to mechanized vitrectomy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1984; 221: 192
182. Collinge JE, Simirskii VN, Duncan MK. Expression of tissue plasminogen activator during eye development. *Experimental Eye Research.* 81(1):90-6, 2005 Jul.
183. Tripathi BJ, Geanon JD, Tripathi RC. Distribution of tissue plasminogen activator in human and monkey eyes. An immunohistochemical study. *Ophthalmology.* 94(11):1434-8, 1987 Nov.
184. Hayashi K, Nakashima Y, Sueishi K, Tanaka K. Fibrinolytic activity and localization of plasminogen activator in bovine vitreous body and aqueous humor. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1989;33(1):66-75.
185. Fehrbacher L, Gospodarowicz D, Shuman M.A. Synthesis of plasminogen activator by bovine corneal endothelial cells. *Exp. Eye Res.*, 1979. 29, 219-230.
186. Bernatchez SF, Tabatabay C, Belin D. Urokinase-type plasminogen activator in human aqueous humor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992 Aug;33(9):2687-92.
187. Park J.K., Tripathi R.C., Barlow G.H. Tissue plasminogen activator in the trabecular endothelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987, 28, 1341-1349.
188. Giedroń J, Stankiewicz A, Walkowiak M, Galar M, Bielawiec M. Stężenie tkankowego aktywatora plazminogenu i działanie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu w płynie komorowym gałki ocznej. *Klinika Oczna* 1996, 98(4):283-285.
189. Kotschy M, Kałużny J, Kaniasty M, Żeranowska E, Kropińska E. Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) w cieczy wodnistej chorych z zaćmą. *Klinika Oczna* 1996, 98(3): 201-203.
190. Przygońska J, Kotschy M, Śliwka K, Kulwas A. Pośmiertne stężenie plazminogenu (t-PA) i inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) w ciele szklistym oka ludzkiego. *Klinika Oczna* 1996, 98 (3):205-208
191. Immonen I, Vaheri A, Tommila P, Sirén V. Plasminogen activation in epiretinal membranes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1996 Nov;234(11):664-9.
192. Kamei M., Estafanous M., Lewis H.: Tissue plasminogen activator in the treatment of vitreoretinal diseases. *Seminars in Ophthalmology*, Vol 15, No 1 (March), 2000: 44-50.
193. Johnson R.N, Olsen K.R, Hernandez E. Intravitreal tissue plasminogen activator treatment of experimental vitreous haemorrhage. *Arch. Ophthalmol.* 1989, 107, 891
194. Serracarbassa PD, Rodrigues LD, Rodrigues JR. Tissue plasminogen activator and intravitreal gas for the treatment of Terson's syndrome: case report. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2009 May-Jun;72(3):403-5.
195. Chung J, Park YH, Lee YC. The effect of Nd:YAG laser membranotomy and intravitreal tissue plasminogen activator with gas on massive diabetic premacular hemorrhage. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* 2008 Mar-Apr;39(2):114-20.
196. Bennett S, Folk J, Blodi C, Klugman M. Factors prognostic of Visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am. J. Ophthalmol.*, 1990, 109, 33.
197. Toth C, Morse L, Hjelmeland L, Landers M. Fibrin directs Elary retinal damage after experimental subretinal haemorrhage. *Arch. Ophthalmol.*, 1991, 109, 723-729.
198. Oficjalska-Mlynczak J, Zajac-Pytrus H, Marek J, Nizankowska MH. Treatment of subretinal macular hemorrhages with intravitreal injections of tissue plasminogen activator and SF6 gas. *Klinika Oczna.* 105(3-4):140-6, 2003.
199. Heras-Mulero H, García-Gómez PJ, Sádaba-Echarri LM, Salinas-Alamán A, García-Layana A. Traumatic submacular hemorrhage treated with rt-PA and SF6. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2007 Aug;82(8):517-20.
200. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration. Krepler K, Kruger A, Tittl M, Stur M, Wedrich A. *Retina.* 20(3):251-6, 2000.

201. Chen SN, Ho CL, Kuo YH, Ho JD. Intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement in the management of submacular hemorrhage complicating scleral buckling procedures. *Retina*. 2001;21(5):460-3.
202. Matt G, Sacu S, Stifter E, Prünke C, Schmidt-Erfurth U. Combination of Intravitreal rTPA, gas and ranibizumab for extensive subfoveal haemorrhages secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2010 Mar;227(3):221-5.
203. Kamei M, Misono K, Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *American Journal of Ophthalmology*. 128(6):739-46, 1999 Dec
204. Pulido JS, Bakri SJ, Valyi-Nagy T, Shukla D. Rituximab penetrates full-thickness retina in contrast to tissue plasminogen activator control. *Retina*. 2007 Oct;27(8):1071-3.
205. Sandhu SS, Manvikar S, Steel DH. Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab. *Clin. Ophthalmol.* 2010 Jul 21;4:637-42.
206. Hillenkamp J, Surguch V, Framme C, Gabel VP, Sachs HG. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010 Jan;248(1):5-11.
207. Kamei M, Estafanous M, Lewis H. Tissue plasminogen activator in the treatment of vitreoretinal diseases. *Seminars in Ophthalmology*. 15(1):44-50, 2000 Mar.
208. Scheider A, Guendisch O, Kampik A. Surgical extraction of subfoveal choroidal New vessels and submacular hemorrhage in age related macular degeneration: Results of a prospective study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999;237, 10-15.
209. Wu TT, Wang HH. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of severe fibrin reaction in endophthalmitis. *Eye (Lond)*. 2009 Jan;23(1):101-7.
210. Riaz Y, Mehta JS, Fernando A, Ferguson V. Recombinant tissue plasminogen activator (r-TPA) in fibrin dissolution due to postoperative endophthalmitis. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2006 Oct;35(10):723-5.
211. Chiselită D, Antohi I, Cionca D, Medvichi R, Cimpoeșu D. The use of tissue plasminogen activator in the post-operative treatment of fibrinoid uveitis. *Oftalmologia*. 2006;50(2):68-72.
212. Oficjalska-Młyńczak J., Marek J., Zając-Pytrus H., Niżankowska M., Kozirowska M. Tkankowy aktywator plazminogenu w leczeniu błon włóknikowych po operacji zaćmy. *Klinika Oczna* 1996, 98(6):423-425.
213. Chiselită D, Antohi I, Cionca D, Medvichi R, Cimpoeșu D. The use of tissue plasminogen activator in the post-operative treatment of fibrinoid uveitis. *Oftalmologia*. 2006;50(2):68-72.
214. Mehta JS, Adams GG. Recombinant tissue plasminogen activator following paediatric cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2000 Sep;84(9):983-6.
215. Lim JI, Fiscella R, Tessler H, Gagliano DA, Chaques-Alepuz V, Mohler MA. Intraocular penetration of topical tissue plasminogen activator. *Archives of Ophthalmology*. 109(5):714-7, 1991 May.
216. Kohner EM, Laatikainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1983;90:484-487.
217. Kreutzer A, Brunner R, Schafer HJ, et al. Thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with branch or central vein occlusion of the retina. *Fortschr. Ophthalmol.* 1988;85:511-513
218. Elman MJ. Thrombolytic therapy for central retinal vein occlusion: results of a pilot study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1996;94:471-50
219. Hattenbach LO, Kuhli-Hattenbach C, Scharrer I, Baatz H. Intravenous thrombolysis with low-dose recombinant tissue plasminogen activator in central retinal artery occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2008 Nov;146(5):700-6. Epub 2008 Aug 21.
220. Jaffe GJ, Green GD, McKay BS, et al. Intravitreal clearance of tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch. Ophthalmol.* 1988;106:969-972
221. Nicola G, Baha N, Randa S, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 23:780-784, 2000.
222. Weizer JS, Fekrat S. Intravitreal tissue plasminogen activator for the treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 34(4):350-2, 2003 Jul-Aug.
223. Glacet-Bernard, A, Kuhn, D, Vine, A K, Oubraham, H, Coscas, G, Soubrane, G. Treatment of recent onset central retinal vein occlusion with intravitreal tissue plasminogen activator: a pilot study. *British Journal of Ophthalmology*. 84(6):609-13, 2000 Jun.

224. Lahey JM, Fong DS, Kearney J. Intravitreal tissue plasminogen activator for acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg. Lasers* 1999;30:427–434.
225. Elman MJ, Raden RZ, Carrigan A. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator for central retinal vein occlusion. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc* 2001;99:219–223.
226. Ghazi NG, Nouredine B, Haddad RS, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 2003;23:780–784
227. Murakami T, Takagi H, Kita M, Nishiwaki H, Miyamoto K, Ohashi H, Watanabe D, Yoshimura N. Intravitreal tissue plasminogen activator to treat macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 142(2):318-20, 2006 Aug.
228. Nicola G, Baha N, Randa S, et al. Intravitreal tissue plasminogen activator in the management of central retinal vein occlusion. *Retina* 23:780–784, 2000.
229. Weizer JS, Fekrat S. Intravitreal tissue plasminogen activator for the treatment of central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 34(4):350-2, 2003 Jul-Aug.
230. Weiss J.N.: Treatment of central retinal vein occlusion by injection of tissue plasminogen activator into retinal vein. *AJO*. 1998; 126: 142-144.
231. Weiss JN, Bynoe LA. Injection of tissue plasminogen activator into a branch retinal vein in eyes with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 108(12):2249-57, 2001 Dec.
232. Lam HD, Blumenkranz MS. Treatment of central retinal vein occlusion by vitrectomy with lysis of vitreopapillary and epipapillary adhesions, subretinal peripapillary tissue plasminogen activator injection, and photocoagulation. *Am. J. Ophthalmol*. 2002 Oct;134(4):609-11.
233. Suzuki K, Suzuki Y, Mizukoshi S, Metoki T, Nakazawa M. Indocyanine green as useful guide for retinal vein cannulation and injection of tissue plasminogen activator in rabbits. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 214(4):351-8, 2008 Apr.
234. Hesse L, Nebeling B, Schroeder B, Heller G, Kroll P. Induction of posterior vitreous detachment in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy. *Exp. Eye. Res*. 2000 Jan;70(1):31-9.
235. Sonoda KH, Sakamoto T, Enaida H, et al. Residual vitreous cortex after surgical posterior vitreous separation visualized by intravitreal triamcinolone acetonide. *Ophthalmology* 2004;111:226–230.
236. Tachi N, Ogino N. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol*. 1996;122: 258–260.
237. Kiryu J, Kita M, Tanabe T, et al. Pars plana vitrectomy for cystoid macular edema secondary to sarcoid uveitis. *Ophthalmology* 2001;108:1140–1144.
238. Tachi N, Hashimoto Y, Ogino N. Vitrectomy for macular edema combined with retinal vein occlusion. *Doc. Ophthalmol*. 1999;97:465–469
239. Stefansson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1990;31:284–289
240. Hesse L., Kroll P.: Enzymatically induced posterior vitreous detachment in proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*. 1999; 214: 84-89.
241. Hesse L, Nebeling B, Schroeder B, et al. Induction of posterior vitreous detachment in rabbits by intravitreal injection of tissue plasminogen activator following cryopexy. *Exp. Eye. Res*. 2000;70:31–39
242. Tomoaki M, Hitoshi T, Hirokazu O, et al. Role of posterior vitreous detachment induced by intravitreal tissue plasminogen activator in macular edema with central retinal vein occlusion. *Retina*. 27(8):1031-7, 2007 Oct.
243. Suzuma K, Murakami T, Watanabe D, Miyamoto K, Kita M, Takagi H, Yoshimura N. Intravitreal tissue plasminogen activator for treatment of central retinal vein occlusion associated with diabetic retinopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi - Acta Societatis Ophthalmologicae Japonicae*. 113(4):492-7, 2009 Apr.
244. Zalta AH, Sweeney CP, Zalta AK, Kaufman AH. Intracameral tissue plasminogen activator use in a large series of eyes with valved glaucoma drainage implants. *Archives of Ophthalmology*. 120(11):1487-93, 2002 Nov.
245. Tsui I, Airiani S, Wen A, El-Sawy T, Fine HF, Maris PJ. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator as treatment for an occluded pars plana glaucoma tube. *Clin. Ophthalmol*. 2009;3:91-3. Epub 2009 Jun 2.
246. Brouman N, Blumenkranz M, Cox M, Trese M. Silicone oil for the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1989;96:759-64
247. Kertes PJ, Peyman GA, Chou F, Meffert S, Conway MD. The use of tissue plasminogen activator in silicone oil-filled eyes. *Can. J. Ophthalmol*. 1998 Feb;33(1):28-9.

248. MacCumber MW, McCuen BW 2nd, Toth CA, Ferrone PJ, Jaffe GJ. Tissue plasminogen activator for preserving inferior peripheral iridectomy patency in eyes with silicone oil. *Ophthalmology*. 103(2):269-73, 1996 Feb.
249. Czajka M, Pecold K. Zastosowanie enzymów w chirurgii witreoretinalnej. *Klinika Oczna*. 104(1):59-62, 2002.
250. Iqbal O., Demir A.M., Hoppensteadt DA et al.: Thrombolytic therapy in acute coronary syndrome. W: Pifarre R, Scanlon PJ (red.). *Evidence-based management of the acute coronary syndrome*. Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia 2001: 147.166.
251. Adam Kobayashi, Anna Członkowska. Leczenie trombolityczne w udarze niedokrwiennym mózgu. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*. 2005, 1, 5.18
252. Wardlaw J.M.: Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. *Neurology* 2001, 57,S69.S76.
253. Actilyse-informacja o leku. Boehringer Ingelheim Pharma KG, Niemcy
254. Lutz H, Mark W. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator: Four considerations. *Arch. Ophthalmol*. Vol 119, Mar 2001
255. Johnson M, Olsen K, Hernandez E, et al. Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the Rabbit. *Arch. Ophthalmology* 1990;108:259-263.
256. Hesse L, Schmidt J, Kroll P. Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*.1999;237;273-277
257. Hrach, C J. Johnson, M W. Hassan, A S. Lei, B. Sieving, P A. Elner, V M. Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eses *Archives of Ophthalmology*. 118(5):659-63, 2000 May
258. Hrach, C J. Johnson, M W. Hassan, A S. Lei, B. Sieving, P A. Elner, V M. Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eses *Archives of Ophthalmology*. 118(5):659-63, 2000 May
259. Lutz H, Mark W. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator: Four considerations. *Arch. Ophthalmol*. Vol 119, Mar 2001
260. Kwon OW, Kang SJ, Lee JB, Lee SC, Yoon YD, Oh JH. Treatment of suprachoroidal hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Ophthalmologica*. 1998;212(2):120-5.
261. Jaffe GJ, Abrams GW, Williams GA, Han DP. Tissue plasminogen activator for postvitrectomy fibryn formation. *Ophthalmology* 1990;97:184-189.
262. Williams GA, Lambrou FH, Jaffe GA, et al. Treatment of postvitrectomy fibryn formation with intraocular tissue plasminogen activator. *Arch. Ophthalmol*. 1988;106:1055-1058.
263. Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, et al. Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the Rabbit. *Arch. Ophthalmol*. 1990;108:259-263.
264. Irvine WD, Johnson MW, Hernandez E, et al. Retinal toxicity of human tissue plasminogen activator in vitrectomized Rabbit eses. *Arch. Ophthalmol*. 1991;109:718-722.
265. Williams DF, Bennett SR, Abrams GW, et al. Low-dose intraocular tissue plasminogen activator for treatment of postvitrectomy fibryn formation. *Am. J. Ophthalmol*. 1990;109:606-607
266. Boldt HC, Abrams GW, Murray TG, Han DP, Mieler WF. The lowest effective dose of tissue plasminogen activator for fibrinolysis of postvitrectomy fibrin. *Retina*. 12(3 Suppl):S75-9, 1992.
267. Oficjalska-Mlynczak J, Zajac-Pytrus H, Marek J, Nizankowska MH. Treatment of subretinal macular hemorrhages with intravitreal injections of tissue plasminogen activator and SF6 gas. *Klinika Oczna*. 105(3-4):140-6, 2003.
268. Jaffe G, Green G, Abrams G. Stability of recombinant tissue plasminogen activator. *Am. J. Ophthalmol*. 1989, 108, 90-91.
269. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1987;225:89-93.
270. Aznabayev MT, Aznabayev RA, Kazakbayev AG, Iskandartev RH. Vitreous surgery in children. *Doc. Ophthalmol*. 1994;86:381-386.
271. Hee MR, Puliafito CA, et al. Topography of diabetic macular oedema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-370.
272. Stalmans P, Delaey C, Marc D, et al. Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion. Results of a Prospective, Randomized, Sham-Controlled Phase II Trial (The MIVI-IIT Trial). *Retina* 30:1122-1127, 2010.
273. Kuhn, F. Point: to peel or not to peel, that is the question. *Ophthalmology* 2002/109,9-11
274. Hassan TS, Williams GA. Counterpoint: to peel or not to peel: is that the question? *Ophthalmology* 2002/109,11-12

275. Kamei M. Estafanous M. Lewis H. Tissue plasminogen activator in the treatment of vitreoretinal diseases. *Seminars in Ophthalmology*. 15(1):44-50, 2000 Mar.
276. Kamei M. Misono K. Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *American Journal of Ophthalmology*. 128(6):739-46, 1999 Dec
277. Intravitreal injection of tissue plasminogen activator and gas in subretinal hemorrhage caused by age-related macular degeneration. Krepler K. Kruger A. Tittl M. Stur M. Wedrich A. *Retina*. 20(3):251-6, 2000.
278. Heidenkummer H-P, Kampik A. Morphologische Analyse epiretinaler Membranen bei chirurgisch behandelten Makulaförmen. Licht- und elektronenmikroskopische Ergebnisse. *Ophthalmologie*. 1996;93:675-679.
279. Rice TA. Internal limiting membrane removal in surgery for full-thickness macular holes. In: Madreperla SA., Mc Cuen BW II, eds. *Macular Hole, Pathogenesis, Diagnosis and treatment*. Boston: Butterworth Heinemann, 1998:125-146.
280. Posselt D. Rahman R. Smith M. Simcock PR. Visual outcomes following ICG assisted ILM peel for Macular Hole. *Eye*. 19(3):279-83, 2005 Mar.
281. Christensen UC. Kroyer K. Sander B. Jorgensen TM. Larsen M. la Cour M. Macular morphology and visual acuity after macular hole surgery with or without internal limiting membrane peeling. *British Journal of Ophthalmology*. 94(1):41-7, 2010 Jan.
282. Castro Navarro J. Gonzalez-Castano C. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 78(3):159-64, 2003 Mar.
283. Gandorfer A, Elisabeth M et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 20:126-133, 2000.
284. Banker AS. Freeman WR. Kim JW. Munguia D. Azen SP. Vision-threatening complications of surgery for full-thickness macular holes. *Vitrectomy for Macular Hole Study Group*. *Ophthalmology*. 104(9):1442-52; discussion 1452-3, 1997 Sep.
285. Park SS, Marcus DM, Duker JS, Pesavento RD, Topping TM, Frederick AR Jr, D'Amico DJ. Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology*. 1995 May;102(5):775-81.

XI. SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat przedstawiający komórkową budowę siatkówki.

Ryc. 2. Budowa komórkowa siatkówki człowieka. wg.[27]

Ryc. 3. Obraz siatkówki uzyskany w spektralnym OCT (Copernicus).
Orientacyjne położenie warstw siatkówki.

Ryc. 4. Struktura biochemiczna ciała szklanego u ssaków wg. [37]

Ryc.5 ; 6. Obraz OCT plamki z towarzyszącą błoną nasiatkówkową.

Ryc. 7. Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej.

Ryc. 8. Zespół trakcji szkliskowo-siatkówkowej z towarzyszącą błoną nasiatkówkową.

Ryc. 9. Trakcja szkliskowo-siatkówkowa w plamce (spektralne OCT).

Ryc.10. Tomograf optyczny Stratus (Carl Zeiss).

Ryc.11. Śródoperacyjny obraz pęsety (czerwona strzałka) oraz tkanki glejowej (zielona strzałka) na tarczy nerwu II. Zdjęcia doświadczalne wykonane przy użyciu systemu MMOCT. wg [127].

Ryc.12. Schemat przedstawiający zasadę działania systemu MMOCT (Intraoperative Microscope - Mounted Optical Coherence Tomography System).wg.[127]

Ryc.13. Schemat przedstawiający część aktywną plazminy – mikroplazminę.

Ryc.14. Schemat przedstawiający indukowanie PVD przy użyciu terapii kombinowanej: kriopeksji z iniekcją z TPA. (a) po lokalnym załamaniu się bariery krew-siatkówka przez kriopeksję plazminogen przenika z naczyń naczyniówki do KCSZ.(b) po 24godzinach wykonuje się iniekcję z TPA, by spowodować konwersję plazminogenu w plazminę.(c) plazmina poprzez swoje działanie na korę CSZ powoduje PVD. wg.[234]

Ryc.15. Schemat przedstawiający fibrylizę.

Ryc.16;17. Metoda pomiaru grubości błony uczestniczącej w trakcji szkliskowo-siatkówkowej przy pomocy znaczników (caliper).

Ryc.18. Metoda pomiaru grubości siatkówki w plamce przy pomocy znaczników (caliper).

Ryc.19. Procentowy rozkład występowania chorób w grupie TPA i kontrolnej.

Ryc.20. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w badanych grupach.

- Ryc.21. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w grupie TPA w zależności od chorób.
- Ryc.22. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w grupie kontrolnej w zależności od chorób.
- Ryc.23. Procentowy rozkład wystąpienia błony nasiatkówkowej w badanych grupach.
- Ryc.24. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w grupie TPA w zależności od występowania chorób.
- Ryc.25. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w grupie kontrolnej w zależności od występowania chorób.
- Ryc.26. Porównanie median grubości siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych w badanych grupach.
- Ryc.27. Porównanie median grubości siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych w grupie TPA.
- Ryc.28. Porównanie median grubości siatkówki w poszczególnych odstępach czasowych w grupie kontrolnej.
- Ryc.29. Mediany ostrości widzenia w badanych grupach w poszczególnych odstępach czasowych.
- Ryc.30. Mediany ostrości widzenia w grupie TPA w poszczególnych odstępach czasowych.
- Ryc.31. Mediany ostrości widzenia w grupie kontrolnej w poszczególnych odstępach czasowych.
- Ryc.32. Mediany ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w poszczególnych odstępach czasowych.
- Ryc.33. Przykładowe zdjęcia OCT chorego ze słabą trakcją w plamce po iniekcji z rTPA. Pomiędzy 3, a 6 miesiącem doszło do ustąpienia trakcji.
- Ryc.34. Przykładowe zdjęcia OCT chorego z grupy kontrolnej, u którego doszło do powstania otworu w plamce.
- Ryc.35. Przykładowe zdjęcia OCT chorego z grupy TPA, z obecną silną błoną nasiatkówkową oraz trakcją szkliskowo-siatkówkową, u którego jednorazowe podanie rTPA nie przyniosło efektu.

XII. SPIS TABEL

Tab.I. Zestawienie substancji enzymatycznych stosowanych w chirurgii witreoretinalnej. wg.[249]

Tab.II. Procentowy rozkład płci w badanych grupach.

Tab.III. Statystyka opisowa wieku dla grupy TPA i kontrolnej.

Tab.IV. Statystyka opisowa dla wyjściowej grubości błony.

Tab.V. Statystyka opisowa dla grubości błony po 6 miesiącach.

Tab.VI. Procentowy rozkład występowania chorób w badanych grupach.

Tab.VII. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w badanych grupach.

Tab.VIII. Procentowy rozkład wystąpienia rozpuszczenia trakcji w badanych grupach w zależności od występujących chorób.

Tab.IX. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w badanych grupach.

Tab.X. Procentowy rozkład wystąpienia błony epiretinalnej w badanych grupach w zależności od występowania chorób.

Tab.XI. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołeczku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 0.

Tab.XII. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołeczku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 7.

Tab.XIII. Statystyka opisowa grubości siatkówek i w dołeczku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 14.

Tab.XIV. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołeczku dla grupy TPA i kontrolnej w dniu 28.

Tab.XV. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołeczku dla grupy TPA i kontrolnej w 3 miesiącu.

Tab.XVI. Statystyka opisowa grubości siatkówki w dołeczku dla grupy TPA i kontrolnej w 6 miesiącu.

Tab.XVII. Procentowe wartości wystąpienia rozpuszczenia błony w poszczególnych odstępach czasowych dla badanych grup.

Tab.XVIII. Statystyka opisowa dla grubości siatkówki w dniu rozpuszczenia błony i w 6 miesiącu dla grupy TPA.

Tab.XIX. Statystyka opisowa dla grubości siatkówki w dniu rozpuszczenia błony i w 6 miesiącu dla grupy kontrolnej.

Tab.XX. Grubość błony dla pacjentów z rozpuszczoną trakcją (grupy TPA i grupy kontrolnej).

Tab.XXI. Grubość błony dla grupy TPA z rozpuszczoną trakcją.

Tab.XXII. Grubość błony dla grupy kontrolnej z rozpuszczoną trakcją.

Tab.XXIII. Ostrość widzenia w grupie TPA.

Tab.XXIV. Ostrość widzenia w grupie kontrolnej.

Tab.XXV. Statystyka opisowa ostrości widzenia w grupie TPA w odstępach czasowych.

Tab.XXVI. Statystyka opisowa ostrości widzenia w grupie kontrolnej w odstępach czasowych.

Tab.XXVII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 0.

Tab.XXVIII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA po iniekcji.

Tab.XXIX. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 7.

Tab.XXX. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 14.

Tab.XXXI. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w dniu 28.

Tab.XXXII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w 3 miesiącu.

Tab.XXXIII. Statystyka opisowa ciśnienia wewnątrzgałkowego w grupie TPA w 6 miesiącu.

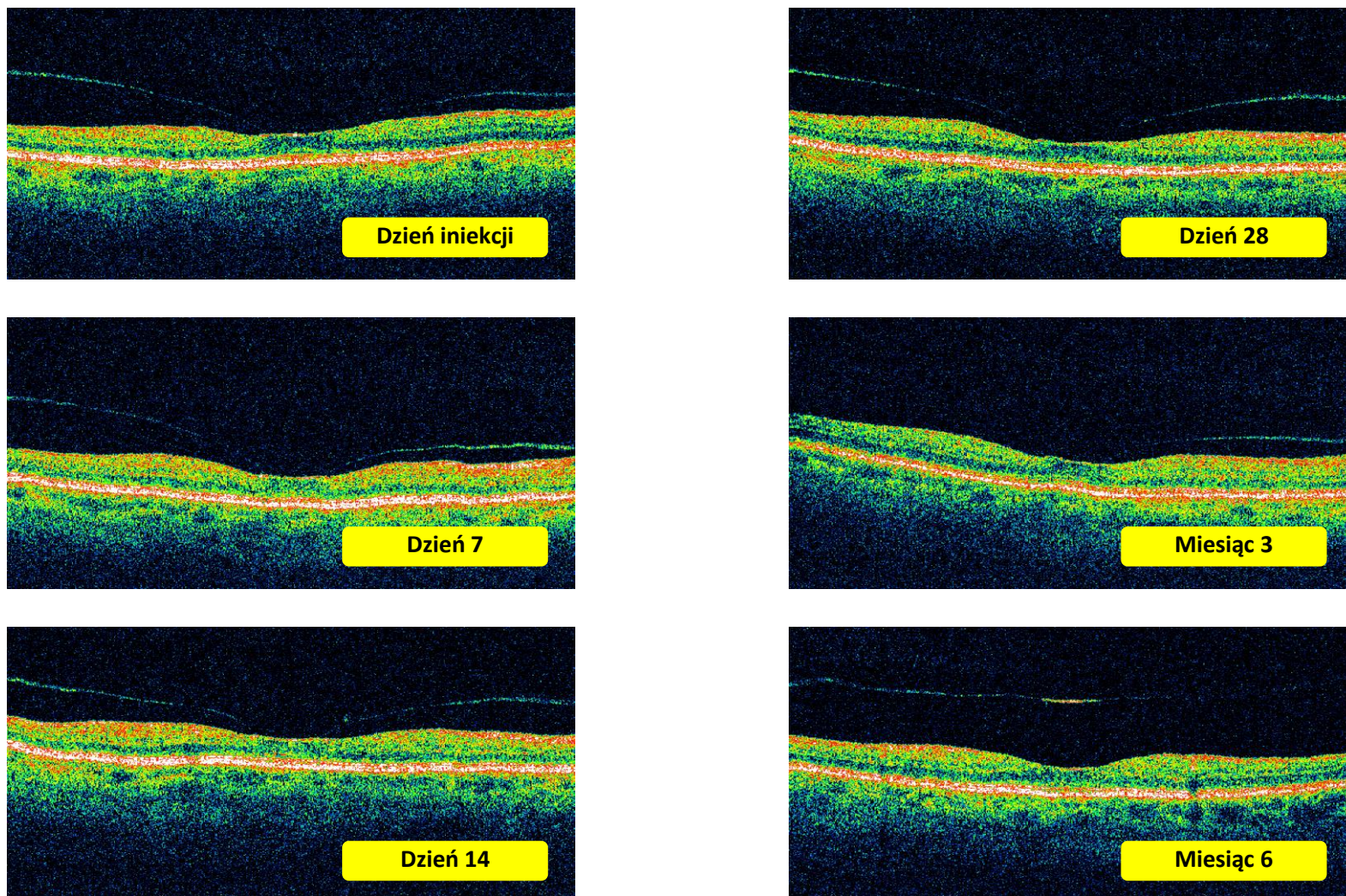
Tab.XXXIV. Współczynniki korelacji w grupie TPA.

Tab.XXXV. Współczynniki korelacji w grupie kontrolnej.

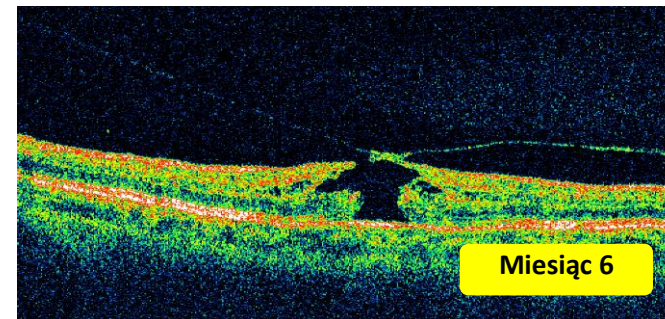
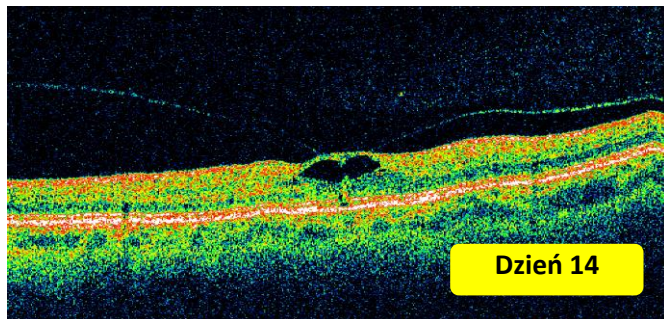
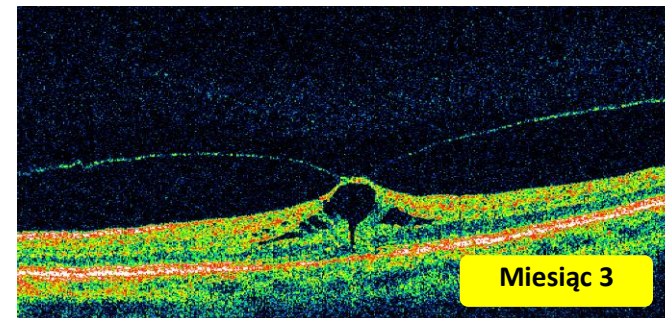
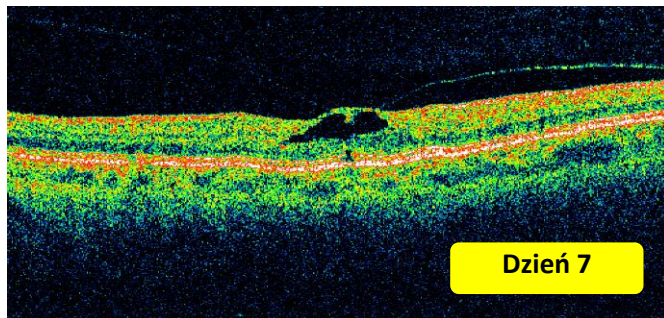
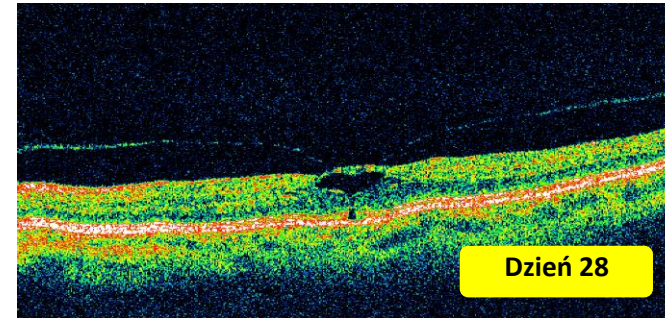
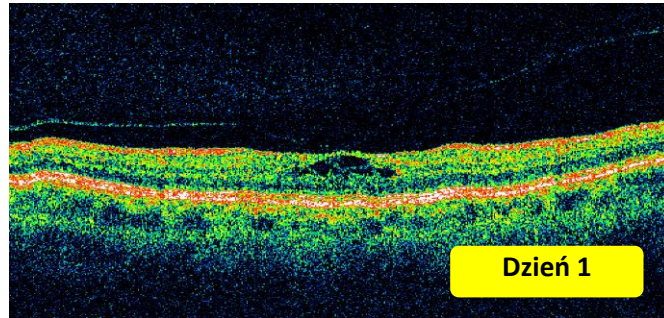
Tab.XXXVI. Wartość obszarów pod krzywymi ROC (AUC), błąd standardowy (SE) oraz przedziały ufności.

Tab.XXXVII. Wartość czułości i swoistości.

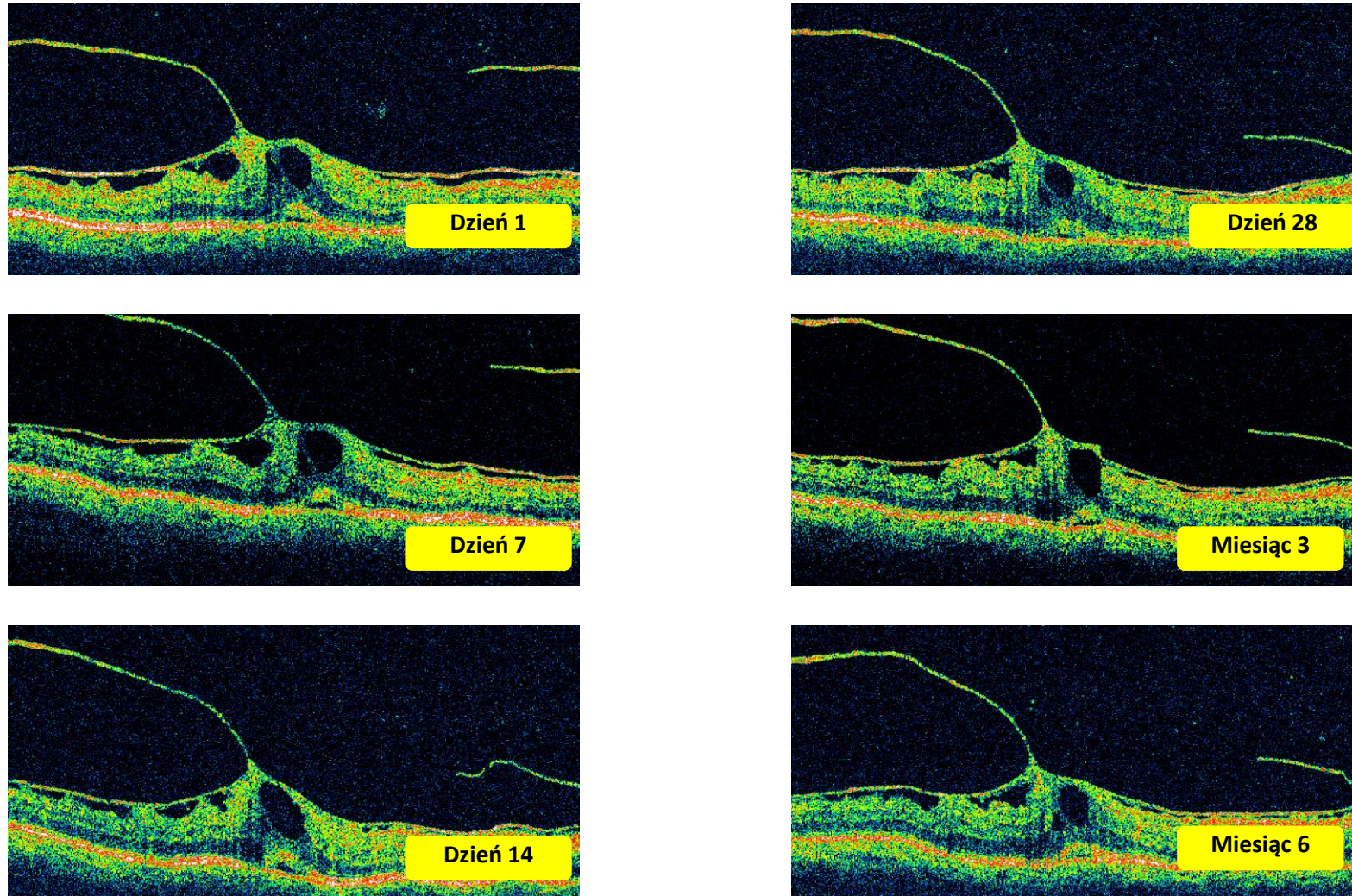
XIII. DODATEK



Ryc.33. Przykładowe zdjęcia OCT chorego ze słabą trakcją w plamce po iniekcji z rTPA. (ustąpienie trakcji 3-6 m-c.)



Ryc.34. Przykładowe zdjęcia OCT chorego z grupy kontrolnej, u którego doszło do powstania otworu w plamce.



Ryc.35. Przykładowe zdjęcia OCT chorego z grupy TPA, z obecną silną błoną nasiatkówkową oraz trakcją szklistkowo- siatkówkową, u którego jednorazowe podanie rTPA nie przyniosło efektu.