

Pregledni prispevek/Review article

PROLIFERATIVNA VITREORETINOPATIJA

PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY

Mojca Globočnik-Petrovič¹, Andrejka Preskar²

¹ Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29 a, 1525 Ljubljana

² Očesni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

Prispelo 2005-02-28, sprejeto 2005-05-16; ZDRAV VESTN 2005; 74: 607-11

Ključne besede: proliferativna vitreoretinopatija; klasifikacija; dejavniki tveganja; farmakološka terapija; vitrektomija pars plana

Key words: proliferative vitreoretinopathy; classification; risk factors; pharmacological therapy; pars plana vitrectomy

Izvleček – Izhodišča. Proliferativna vitreoretinopatija (PVR) je bolezen, za katero je značilen razvoj kontraktilnih membran na notranji in zunanji površini mrežnice ter na bazi steklovine. Gre za proces celjenja rane, ki pa je zaradi specifičnih anatomskih razmer v očesu neprimeren in nenadzorovan.

Za napoved PVR moramo poznati dejavnike tveganja. Razlikovanje med anteriorno in posteriorno obliko PVR je pomembno pri napovedi uspešnosti operacije. Uspešnost operativnega zdravljenja je boljša pri posteriorni kot anteriorni obliki.

Zaključki. Zaradi slabega anatomskega in predvsem funkcionalnega izida pri očeh s PVR je pomemben cilj preprečevanje PVR. Znanstveno raziskovanje je usmerjeno v iskanje farmakoloških substanc, ki bi preprečile razvoj PVR. Edino doslej uspešno farmakološko zdravljenje za preprečevanje PVR je kombinacija zdravil 5-fluorouracila in nizkomolekularnega heparina.

Abstract – Background. Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is a disease characterized by formation of membranes on both surfaces of the retina and vitreous base. PVR is a wound healing response which is inadequate and uncontrolled in the eye.

Identifying the risk factors is important for PVR prediction. The distinction between anterior and posterior PVR is essential in predicting the surgery success.

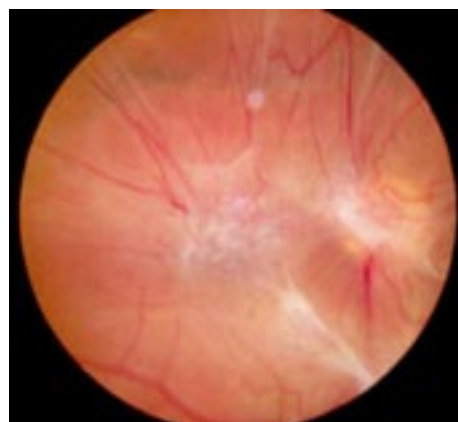
Conclusions. The anatomic and first of all functional success after vitrectomy are relatively poor. To improve the outcome the research has been focused on the use of pharmacological agents to prevent the development of PVR. A combination of 5-fluorouracil and low molecular weight heparin is the only proven effective therapy for PVR prevention.

Uvod

Proliferativna vitreoretinopatija (PVR) je kompleksen bolezenski proces, za katerega so značilne avaskularne fibrocelularne kontraktilne membrane na notranji in zunanji površini mrežnice ter na bazi steklovine (sl. 1). Membrano tvorijo celice retinalnega pigmentnega epitela (RPE), celice glije (astrociti in Mulerjeve celice), fibroblasti in vnetne celice (najpogostejše makrofagi in limfociti) (1).

PVR je naravna pot celjenja regmatogenega odstopa mrežnice, če se z operacijo mrežnica ne naleže. Tudi po uspešno opravljeni operaciji regmatogenega odstopa mrežnice lahko nastane PVR v 5,1 do 11,7% (2, 3), običajno v prvih treh mesecih, in je najpogostejši vzrok ponovnega odstopa mrežnice (4). Kirurški uspeh, ki ga definiramo kot anatomsko ležečo mrežnico, je prisoten pri okrog 90% po primarni vitrektomiji pri očeh s PVR in pri 86% po ponavljajočih se vitreoretinalnih operacijah (5, 6). Samo 19% oči doseže vidno ostrino enako ali boljšo od 0,2 po prvi operaciji, in le 11% po večkratnih posegih (5, 6).

Travmatska PVR je posledica hude odprte ali zaprte poškodbe očesa, najpogostejše je prisotna po rupturi očesa (42%), po penetrantni (21%), perforativni poškodbi (18%), redkeje po kontuziji (10%) (7).



Sl. 1. Epiretinalne membrane pri PVR.
Figure 1. Epiretinal membranes in PVR.

Dejavniki tveganja

Nekatere oblike odstopa mrežnice pogosteje razvijejo PVR kot druge. Pri odstopu mrežnice z gigantsko raztrganino (večja od treh ur) je verjetnost PVR 15% do 40% (2), verjetno zaradi večjega predela ekspaniranega pigmentnega epitela mrežnice. V študijah so ugotovili tudi druge številne dejavnike tveganja za PVR: predoperativni hemativitreus (3, 8, 9), predoperativni PVR (2, 3, 10), trajanje odstopa (9, 11), obsežnost odstopa mrežnice (11), afakija (9, 10), predoperativni odstop žilnice (2, 10), kriopeksija, ki zajame večja področja mrežnice (10), tamponada s silikonskim oljem (12, 13). Rezultati študij so večkrat protislovni zaradi neenotnega ločevanja med predoperativnim odstopom s PVR in brez ter neenotne in pomanjkljive statistične obdelave podatkov (2). Kon je v prospektivni študiji bolnikov z regmatogenim odstopom, pri katerih so naredili vitrektomijo, ugotovil tri pomembne dejavnike tveganja: afakija (OR = 3,01), predoperativni PVR (OR = 2,72) in visoka raven proteinov v steklovini (OR = 1,11) (14). Po poškodbi je PVR pogosteje prisoten pri odprti poškodbi očesa, pri kateri je prisoten hemativitreus (7).

Klasifikacija PVR

Pomen klasifikacij je v tem, da sta uvrstitev in obsežnost PVR enotno in natančno določeni. Z uporabo enotne klasifikacije so študije glede napovednih dejavnikov in napovedi izida po operaciji lahko primerljive. Poznamo več klasifikacij PVR. Prva klasifikacija iz leta 1983 je zaradi svoje enostavnosti poznana in široko uporabljena tudi danes (razpr. 1) (15). Klasifikacija razdeli PVR v 4 osnovne stopnje glede na napredovanje in obsežnost. Pomanjkljivost te klasifikacije je, da ne zajame mesta proliferacij. Iz klasifikacije ni razvidno, ali so proliferacije anteriorno ali posteriorno glede na ekvator, kar je izredno pomembno za napoved izida. Anteriorna PVR je najpogostejši vzrok anatomsko neuspele operacije, medtem ko je posteriorna PVR pomembna za funkcionalni uspeh operacije (5). Modificirana klasifikacija (razpr. 2) upošteva razdelitev med anteriorno in posteriorno PVR (16). Še natančneje lahko razdelimo stopnjo C glede na vrsto proliferativnih membran, ki so lahko posteriorne fokalne in difuzne, anteriorne, ki povzročajo cirkumferentni ali anteroposteriorni vlek mrežnice, in subretinalne (razpr. 3) (16).

Mehanizem nastanka PVR

PVR je posledica procesa celjenja rane, ki je zaradi specifičnih anatomskih razmer v očesu neprimeren in nekontroliran. Pri regmatogenem odstopu mrežnice utekočinjena steklovina preide skozi raztrganino v mrežnici pod nevrosenzorno plast mrežnice in loči fotoreceptorje od celic RPE, kar zmanjša adhezijo celic RPE na Bruchovo membrano. Posledica je migracija celic RPE in celic retinalne glije v steklovinski prostor. V spremenjenih pogojih okolja te celice proliferirajo in metaplastirajo v makrofage, fibroblaste in kontraktilne miofibroblaste (sl. 2) (17). Makrofagi, ki v manjši meri prehajajo v steklovinski prostor tudi iz krvi zaradi spremenjene krvno-mrežnične pregrade, imajo pomembno vlogo v začetnih fazah procesa PVR, saj preko mediatorjev spodbudijo celice k proliferaciji. Gre za avtokrino rastno stimulacijo (18). Ključnega pomena v razvoju PVR je povečana dovzetnost celic za rastne dejavnike. Najpomembnejša rastna dejavnika, ki sodelujeta pri nastanku PVR, sta trombocitni rastni dejavnik (PDGF – platelet derived growth factor) in transformni rastni faktor beta (TGF- β – transforming growth factor- β). Povečano raven obeh so ugotovili v steklovini oči s PVR (14, 19, 20). PDGF poveča migracijo in kemotakso celic RPE (18, 21). TGF- β poveča kemotakso monocitov in fibroblastov (22). Oba rastna

Razpr. 1. Klasifikacija PVR retinalnega združenja.

Table 1. *The retina society PVR classification.*

Stopnja Grade	Značilnosti Findings
A	Motnjave v steklovini, skupki pigmenta v steklovini Retinal pigment epithelial cell clumps in vitreous
B	Nagubana površina mrežnice, zviti robovi raztrganine, manjša pomiknost odstople mrežnice, zvijugane žile Partial thickness retinal wrinkling, rolled edge of retinal break
C	Mrežnica, pričvrščena v Full-thickness fixed retinal folds C – 1 – enem kvadrantu / up to one quadrant C – 2 – dveh kvadrantih / up to two quadrants C – 3 – treh kvadrantih / up to three quadrants
D	Mrežnica, pričvrščena v vseh štirih kvadrantih Fixed folds in all four quadrants D – 1 – širok lijak / wide open funnel D – 2 – ozek lijak / narrow funnel D – 3 – zaprt lijak (vidni živec ni viden) / closed funnel

Razpr. 2. Prirejena klasifikacija PVR z razdelitvijo glede na lokacijo membran.

Table 2. *Modified PVR classification according to membrane localization.*

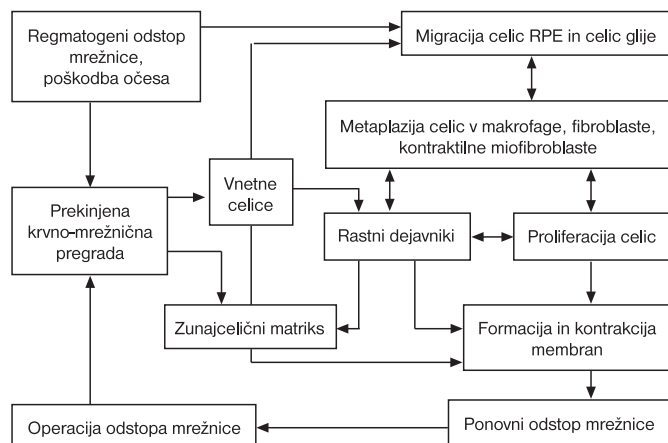
Stopnja Grade	Značilnosti Findings
A	Motnjave v steklovini, skupki pigmenta v steklovini Retinal pigment epithelial cell clumps in vitreous
B	Nagubana površina mrežnice, zviti robovi raztrganine, manjša pomiknost odstople mrežnice, zvijugane žile Partial thickness retinal wrinkling, rolled edge of retinal break
CP 1 – 12	Žariščno, difuzno ali cirkumferentno pričvrščena mrežnica posteriorno od ekvatorja* Focally, diffusely or circumferentially fixed retina placed posterior
CA 1 – 12	Žariščno, difuzno ali cirkumferentno pričvrščena mrežnica posteriorno od ekvatorja* Focally, diffusely or circumferentially fixed retina placed posterior

* Izraženo v številu ur, ki jih zajema. / Expressed in the total number of clock hours involved.

Razpr. 3. Prirejena klasifikacija PVR z razdelitvijo glede na vrste kontrakcije membran.

Table 3. *Modified PVR classification according to membrane contraction type.*

Tip Type	Umestitev (glede na ekvator) Location (according to equator)	Značilnosti Findings
Fokalna Focal	Posteriorna Posterior	Zvezdna guba Star folds
Difuzna Diffuse	Posteriorna Posterior	Večja zvezdna guba, papila vidnega živca ni nujno vidna Bigger star folds, papilla of optic disc not necessary vivid
Subretinalna Subretinal	Posteriorna/ Anteriorna Posterior/ Anterior	Proliferacija pod mrežnico Proliferation under retina
Cirkumferentna Circumferential	Anteriorna Anterior	Proliferacije vzdolž steklovine Proliferation along vitreous
Anteriorni pomik Anterior displacement	Anteriorna Anterior	Baza steklovine je zaradi proliferativnega tkiva pomaknjena navspred Vitreous base at anterior position due to proliferative tissue



Sl. 2. Mehanizem nastanka PVR.

Figure 2. Mechanism of PVR development.

faktorja sta pomembna tudi pri kontrakciji fibrocelularnih membran (23). Dokazali so, da nevtralizirajoča protitelesa za PDGF in TGF- β zmanjšajo kontrakcijo membran za 70% (23). Tudi drugi citokini, kot so interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-8, rastni dejavnik nekroze tumorja (TNF – tumor necrosis growth factor), fibroblastni rastni dejavnik beta (β FGF – β fibroblast growth factor) vplivajo na proces PVR, saj je njihova raven v steklovini višja pri očeh s PVR (14, 24).

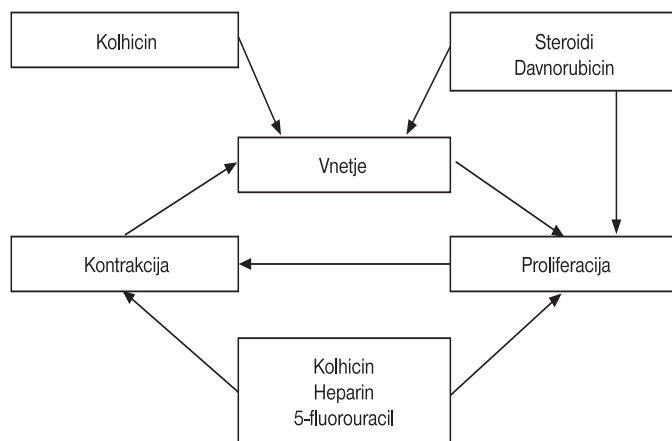
Pri celjenju kožne rane je pomembna komponenta PVR zunajcelični matriks, ki ga poleg kolagena tvori tudi fibronektin. Fibronektin tvorijo in izločajo morfološko spremenjene celice RPE pod vplivom TGF- β (25), v manjši meri pa prehaja iz plazme preko prekinjene krvno-mrežnične pregrade (26). Fibronektin in tudi drugi proteini PVR membran, kot so vitronektin, laminin, trombospondin-1, vplivajo na migracijo, metaplazijo in adhezijo celic RPE (27). Natančen mehanizem, kako ti proteini vplivajo na celice RPE, ni poznan. Glede na to, da so nekateri izmed njih prisotni samo pri PVR in niso del normalnega retinalnega tkiva, je v prihodnosti mogoče pričakovati, da bodo to nove terapevtske tarče za PVR (27).

Zdravljenje

Zdravljenje ni potrebno pri tistih oblikah PVR, ko raztrganina mrežnice ni prisotna in PVR ne zajema rumene pege. Pri regmatogenem odstopu mrežnice s PVR stopnje A ali B je smiselna klasična operacija odstopa mrežnice s prišitjem plombe, pri stopnji C pa je izbira zdravljenja vitrektomija pars plana. Izbira terapije je odvisna tudi od velikosti, števila in mesta raztrganin. Če je prisotna gigantska raztrganina, več raztrganin mrežnice, ki niso v isti ravnini, ali raztrganina pred ekvatorjem, do koder ne sežemo s plombo, je indicirana vitrektomija tudi pri stopnji PVR A in B.

Zaradi slabega anatomskega in predvsem funkcionalnega rezultata po operativnem zdravljenju PVR je znanstveno raziskovanje usmerjeno v iskanje farmakoloških substanc za preprečevanje PVR.

Preučevanje mehanizma nastanka PVR in molekularnih signalov je pomemben za prepoznavanje tarč, na katere bi lahko vplivali z zdravljenjem. Obstaja več študij, ki so preizkušale učinek zdravil, vendar so le nekatera pokazala kakršen koli učinek, zaenkrat pa še nobeno zdravilo ni v rutinski uporabi. Glede na mehanizem razvoja PVR lahko potencialna zdravila razdelimo v tri skupine. To so protivnetne substance, antiproliferativna zdravila in skupina zdravil, ki vpliva na sintezo ko-



Sl. 3. Prikaz potencialnih tarčnih stopenj, na katere lahko vplivamo pri PVR.

Figure 3. Target phases for drug treatment of PVR.

lagena (sl. 3). Preizkušali so uporabo kortikosteroidov, kolhicina, davnorubicina, 5 fluorouracila (5-FU), heparina in številnih drugih zdravil.

Steroidi so bili prvo zdravilo, ki so ga uporabili za zdravljenje PVR. Protivnetni učinek steroidov lahko vpliva na začetno vnetno stopnjo PVR. Steroidi zmanjšajo invazijo makrofagov, stabilizirajo krvno-mrežnično pregrado, upočasnijo proliferacijo fibroblastov in s tem sintezo kolagena (28). Ne vplivajo pa na kontrakcijo membran (29). Triamcinolon acetonid in deksametazon, vbrizgana v steklovinski prostor, zmanjšata proliferacijo celic v začeh očesih s PVR (30–32). Injekcija triamcinolona v steklovinski prostor med vitrektomijo izboljša preglednost hialoidne membrane in prepreči poslabšanje delovanja krvno-mrežnične pregrade po vitrektomiji (33). Ta ima pomembno vlogo pri nastanku in napredovanju PVR, zato je vpliv triamcinolona lahko pomemben za preprečevanje in zdravljenje PVR (33). Sistemsko dajanje steroidov ne vpliva na PVR (34).

Kolhicin je alkaloid, ki in vitro inhibira migracijo in proliferacijo celic RPE, astrocitov in fibroblastov (35), vendar kot dodatno zdravljenje PVR ob vitrektomiji ni učinkoval (36).

Davnorubicin je antraciklinski antibiotik, ki preprečuje migracijo in proliferacijo celic (37). Multicentrična randomizirana kontrolirana študija zdravljenja PVR z davnorubicinom ni pokazala pomembnega zmanjšanja števila ponovnih odstopov mrežnice v šestih mesecih in po enem letu po operaciji (38). Zdravljenje pa je bilo uspešno pri znižanju števila reoperacij, ki so sledile po daljšem premoru (38).

5-FU inhibira proliferacijo celic RPE in kontrakcijo kolagena (39). Študija, v kateri so po vitrektomiji intravitrealno vbrizgali 5-FU, ni pokazala zmanjšanja pooperativne pogostosti PVR, dokazali pa so, da je zdravilo varno, brez toksičnih učinkov (40, 41).

Heparin inhibira proliferacijo RPE celic in fibroblastov, veže se na fibronektin in rastne faktorje (42, 43) ter inhibira kontrakcijo kolagena (44). V klinični študiji so z uporabo heparina v intraokularni raztopini ugotovili manjšo fibrinsko eksudacijo po vitrektomiji zaradi zaščite krvno-mrežnične pregrade, vendar se je povečalo število krvavitev med operacijo (45), kar je povod za nastanek PVR. Z dodatkom nizkomolekularnega heparina (LMWH, low molecular weight heparin) v intraokularni raztopini so potrdili vpliv heparina na krvno-mrežnično pregrado po vitrektomiji. Zdravilo je bilo varno, število medoperativnih krvavitev ni bilo povečano (46).

Poleg posameznih zdravil so preizkušali tudi kombinacije zdravil. Ena izmed njih je **5-FU in LMWH**. Ker učinkujeta na različnih ravneh v procesu nastanka PVR, pričakujemo siner-

gističen učinek. V Angiji so s to kombinacijo zdravil izvedli dve randomizirani dvojno slepi študiji, v katerih so analizirali pogostost pooperativnega PVR (47, 48). V prvi študiji so testirali učinkovitost kombinacije zdravil pri bolnikih z večjim tveganjem za PVR po vitrektomiji zaradi regmatogenega odstopa mrežnice (47). Večje tveganje za PVR so opredelili z dejavniki tveganja, kot so afakija, predoperativna PVR, velikost odstopa mrežnice, anteriorni uveitis, predhodna krioterapija in hemativitreus (49). Skupini bolnikom so v intraokularno raztopino, ki med vitrektomijo doteka v oko, dodali kombinacijo 5-FU in LMWH, kontrolni skupini pa placebo (47). Po šestih mesecih je bila pogostost PVR pri bolnikih, ki so prejeli 5-FU in LMWH, pomembno nižja (12,6%) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (26,4%) (47). Pomembna razlika je bila tudi v odstotku ponovnih operacij zaradi PVR, v skupini z dodano kombinacijo zdravil je bilo ponovljenih 52,9% operacij, v skupini s placebom 72,7% (47). Pomembne razlike med vidno ostrino med skupinama ni bilo (47). V drugi študiji so analizirali vpliv kombinacije istih zdravil pri bolnikih s PVR stopnje C, prisotno že pred operacijo (48). Anatomiški uspeh po 6 in 12 mesecih je bil pri obeh skupinah enak (48). Številni dejavniki lahko pogojujejo slabo učinkovitost zdravil pri že obstoječem PVR (npr. morda zdravilo ne učinkuje ali je učinek preslab pri že porušeni krvno-mrežnični pregradi zaradi PVR, lahko da zdravilo ne prodre do skritih celic RPE v kolagenskem matriksu ostanka membran) (48). Morda je koncentracija zdravila prenizka ali je njeno delovanje prekratko, da bi preprečili ponovitve pri PVR, prisotnem že pred operacijo. Potrebno bo poiskati nov način dajanja ali povečati raven istih zdravil v še varnem območju.

Že pred 13 leti so bile opravljene prve eksperimentalne študije genskega transferja za preprečevanje PVR (50). Pred kratkim so eksperimentalno z genskim transferjem zmanjšali delovanje receptorjev trombocitnega rastnega faktorja, kar je vplivalo na zmanjšanje PVR (51).

Verjetno je pot od eksperimentalnih do uspešnih kliničnih študij zdravljenja PVR še dolga, saj so se mnoga zdravila, ki so v eksperimentalnih študijah obetala, v kliničnih izkazala za neuspešna.

Izkušnje očesne klinike

Na Očesni kliniki in Ljubljani smo uporabili raztopino 5-FU in LMWH med vitrektomijo po protokolu Moorfieldske klinike pri desetih bolnikih na desetih očeh. Devet bolnikov s PVR stopnje C, pri katerih smo med vitrektomijo uporabili raztopino, je imelo pred tem eno ali več vitrektomij, pri enem bolniku z regmatogeno traksijskim odstopom mrežnice in retinopatijo nedonošenčkov pa je bila raztopina uporabljena primarno. Pri vseh smo tamponirali steklovinski prostor s silikonom. Trem smo silikon odstranili v obdobju dveh do štirih mesecev po operaciji. Pri vseh treh je mrežnica nalegla, pri enem se je ponovno razvila PVR. Sedem bolnikov ima v očesu še silikon, ker odstranitev ni primerna zaradi slabe funkcije ali atrofije očesa. Pri treh je pod silikonom prisotna PVR z odstopom mrežnice, štirje so brez PVR z naleglo mrežnico.

Zaključki

Enotna klasifikacija PVR je osnovno načelo pri študijah za ugotavljanje dejavnikov tveganja in napoved izida zdravljenja. Zaradi slabega anatomskega in predvsem funkcionalnega izida pri očeh s PVR je pomemben cilj preprečevanje PVR. Če je PVR že prisotna, želimo s čim manj operacijami doseči ugodno anatomsko in funkcionalno stanje. Pri očeh z visoko stopnjo tveganja želimo s farmakološkim zdravljenjem preventivno vplivati na PVR in preprečevati ponovitve. Z nizko koncentracijo

5-FU in LMWH lahko preprečimo nastanek PVR pri očeh z visokim tveganjem za PVR (47). Za preprečitev PVR so kombinacijo 5-FU in LMWH uporabili v študiji operativnega zdravljenja (transpozicija makule) starostne degeneracije makule (52).

Literatura

1. Charteris DG. Proliferative vitreoretinopathy: pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 953-60.
2. Girard P, Mimoun G, Karpouzias I, Montefiore G. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina* 1994; 14: 417-24.
3. Bonnet M. The development of severe proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. Grade B: a determining risk factor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226: 201-5.
4. Ryan SJ. The pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in its management. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 188-93.
5. Lewis H, Aaberg TM, Abrams GW. Causes of failure after initial vitreoretinal surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 8-14.
6. Lewis H, Aaberg TM. Causes of failure after repeat vitreoretinal surgery for recurrent proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 15-9.
7. Cardillo JA, Stout JT, LaBree L, Azen SP, Omphroy L, Cui JZ, et al. Post-traumatic proliferative vitreoretinopathy. The epidemiologic profile, onset, risk factors, and visual outcome. *Ophthalmology* 1997; 104: 1166-73.
8. Tolentino FI, Schepens CL, Freeman HM. Massive preretinal retraction. A biomicroscopic study. *Arch Ophthalmol* 1967; 78: 16-22.
9. Yoshino Y, Ideta H, Nagasaki H, Uemura A, Kaiser D, Gaskin H. Comparative study of clinical factors predisposing patients to proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1989; 9: 97-100.
10. Cowley M, Conway BP, Campochiaro PA, Kaiser D, Gaskin H. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1147-51.
11. Tseng W, Cortez RT, Ramirez G, Stinnett S, Jaffe GJ. Prevalence and risk factors for proliferative vitreoretinopathy in eyes with rhegmatogenous retinal detachment but no previous vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 1105-15.
12. Lambrou FH, Burke JM, Aaberg TM. Effect of silicone oil on experimental traction retinal detachment. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1269-72.
13. Lewis H, Burke JM, Abrams GW, Aaberg TM. Perisilicone proliferation after vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1988; 95: 583-91.
14. Kon CH, Occlleston NL, Aylward GW, Khaw PT. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 705-12.
15. The Retina Society Terminology Committee. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 1983; 90: 121-5.
16. Machemer R, Aaberg TM, Freeman HM, Irvine AR, Lean JS, Michels RM. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 159-65.
17. Campochiaro PA. Pathogenic mechanisms in proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 237-41.
18. Campochiaro PA, Hackett SF, Vinore SA, Freund J, Csaky C, LaRochelle W, et al. Platelet-derived growth factor is an autocrine growth stimulator in retinal pigmented epithelial cells. *J Cell Sci* 1994; 107: 2459-69.
19. Cassidy L, Barry P, Shaw C, Duffy J, Kennedy S. Platelet derived growth factor and fibroblast growth factor basic levels in the vitreous of patients with vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 181-5.
20. Connor TBJ, Roberts AB, Sporn MB, Danielpour D, Dart LL, Michels RG, et al. Correlation of fibrosis and transforming growth factor-beta type 2 in levels in the eye. *J Clin Invest* 1989; 83: 1661-6.
21. Wiedemann P. Growth factors in retinal diseases: proliferative vitreoretinopathy, proliferative diabetic retinopathy, and retinal degeneration. *Surv Ophthalmol* 1992; 36: 373-84.
22. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341: 738-46.
23. Carrington L, McLeod D, Boulton M. IL-10 and antibodies to TGF- β 2 and PDGF inhibit RPE-mediated retinal contraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1210-6.
24. El-Ghrably IA, Dua HS, Orr GM, Fischer D, Tighe PJ. Detection of cytokine mRNA production in infiltrating cells in proliferative vitreoretinopathy using reverse transcription polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 1296-9.
25. Hiscott P, Waller HA, Butler MG, Grierson I, Scott DL. Local production of fibronectin by ectopic human retinal cells. *Cell Tissue Res* 1992; 267: 185-92.
26. Grisanti S, Heimann K, Wiedemann P. Origin of fibronectin in epiretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 238-42.
27. Hiscott P, Sheridan C, Magee RM, Grierson I. Matrix and the retinal pigment epithelium in proliferative retinal disease. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 167-90.

28. Weller M, Heimann K, Wiedemann P. Mononuclear phagocytes and their growth factors: pacemakers of proliferative vitreoretinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1990; 196: 121–7.
29. Chandler DB, Hida T, Rozakis G, Forbes VS, Machemer R. The lack of an effect of intraocular steroids on irradiated fibroblasts in experimental proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 188.
30. Chandler DB, Hida T, Sheta S, Proia AD, Machemer R. Improvement in efficacy of corticosteroid therapy in an animal model of proliferative vitreoretinopathy by pretreatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 259–65.
31. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90: 810–6.
32. Tano Y, Sugita G, Abrams G, Machemer R. Inhibition of intraocular proliferations with intravitreal corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 131–6.
33. Sakamoto T, Miyazaki M, Hisatomi T, Nakamura T, Ueno A, Itaya K, Ishibashi T. Triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy improves the surgical procedures and decreases the postoperative blood-ocular barrier breakdown. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 423–9.
34. Koerner F, Merz A, Gloor B, Wagner E. Postoperative retinal fibrosis—a controlled clinical study of systemic steroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982; 219: 268–71.
35. Raymond MC, Thompson JT. RPE mediated gel contraction. Inhibition by colchicine and stimulation by TGF-beta. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1079.
36. Berman DH, Gombos GM. Proliferative vitreoretinopathy: does oral low-dose colchicine have an inhibitory effect? A controlled study in humans. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 268–72.
37. Verdoorn C, Renardel de Lavalette VW, Dalma-Weizhausz J, Orr GM, Sorgente N, Ryan SJ. Cellular migration, proliferation, and contraction. An in vitro approach to a clinical problem—proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1216–9.
38. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, Heimann K. Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy: results of a multicenter clinical trial. *Daunomycin Study Group*. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 550–93.
39. Kon CH, Ocleston NL, Foss A, Sheridan C, Aylward GW, Khaw PT. Effects of single, short-term exposures of human retinal pigment epithelial cells to thiopeta or 5-fluorouracil: implications for the treatment of proliferative vitreoretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 554–60.
40. Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of 5-fluorouracil in vitrectomy cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227: 565–8.
41. Blumenkranz MS, Hernandez E, Ophir A, Norton EW. 5-fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antime-tabolite. *Ophthalmol* 1984; 91: 122–30.
42. Blumenkranz MS, Hartzler MK. Pharmacologic treatment of proliferative vitreoretinopathy: interrelationship with the coagulation cascade. In: Lewis H, Ryan SJ, eds. *Medical and surgical retina, advances, controversies and management*. St. Louis: Mosby; 1993. p. 172.
43. Del Vecchio PJ, Bizios R, Holleran LA, Judge TK, Pinto GL. Inhibition of human scleral fibroblast proliferation with heparin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 1272–6.
44. Blumenkranz MS, Hartzler MK, Alvira G. Effect of heparin on cell-mediated contraction and proliferation in human retinal pigment epithelial cells and ocular fibroblasts. In: Heimann K, Wiedemann P, eds. *Proliferative vitreoretinopathy*. Heidelberg: Kaden-Verlag; 1989. p. 251.
45. Johnson RN, Blankenship G. A prospective, randomized, clinical trial of heparin therapy for postoperative intraocular fibrin. *Ophthalmol* 1988; 95: 312–7.
46. Iverson DA, Katsura H, Hartzler MK, Blumenkranz MS. Inhibition of intra-ocular fibrin formation following infusion of low-molecular-weight hepa-rin during vitrectomy. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 405–9.
47. Asaria RHY, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Khaw PT, Aylward GW. Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoreti-nopathy. *Ophthalmol* 2001; 108: 1179–83.
48. Charteris DG, Aylward GW, Wong D, Groenewald C, Asaria RHY, Bunce C. A randomized controlled trial of combined 5-fluorouracil and low-molecu-lar-weight heparin in management of established proliferative vitreoreti-nopathy. *Ophthalmology* 2004; 111: 2240–5.
49. Asaria RH, Kon CH, Bunce C, Charteris DG, Wong D, Luthert PJ, et al. How to predict proliferative vitreoretinopathy: a prospective study. *Ophthalmol-ogy* 2001; 108: 1184–6.
50. Arroyo MH, Refojo MF, Araiz JJ, Tolentino FI, Cajita VN, Elnor VM. Silicone oil as a delivery vehicle for BCNU in rabbit proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 1993; 13: 245–50.
51. Ikuno Y, Kazlauskas A. An in vivo gene therapy approach for experimental proliferative vitreoretinopathy using the truncated platelet-derived growth factor alpha receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2406–11.
52. Wong D, Stanga P, Briggs M, Lenfestey P, Lancaster E, Li KK, et al. Case selection in macular relocation surgery for age related macular degenerati-on. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 186–90.