



Amedeo Lucente

Oculista Libero Professionista



Foro maculare abortivo: case report

Abstract: Il lavoro proposto ha lo scopo di evidenziare un caso di foro retinico maculare abortivo con la relativa storia clinica. La rarità della patologia e le particolarità degli esami tomografici correlati hanno destato una certa curiosità ed ipotesi fisiopatologiche utili specialmente ai giovani colleghi.

Keywords and abbreviations: C-PVD Complete Posterior Vitreous Detachment, FTMH Full-Thickness Macular Hole, ILM Inner Limiting Membrane, IVTS International Vitreomacular Traction Study, MHs Macular Holes, P-PVD Partial Posterior Vitreous Detachment, PVD Posterior Vitreous Detachment, VMA Vitreomacular Adhesion, VMT Vitreomacular Traction.

Brevi note sulla struttura del vitreo e sui rapporti con la ILM

Lo sviluppo di un foro maculare è solitamente correlato all'invecchiamento e ai relativi cambiamenti che il vitreo subisce con l'avanzare dell'età. Dopo il quarto decennio di frequente comincia la fluidificazione del vitreo detta "sinchisi" e la formazione delle cosiddette "lacune vitreali", cavità vuote nel vitreo. La seconda fase degenerativa è rappresentata dalla "sineresi", termine che indica la formazione di fibre isolate liberamente fluttuanti.

L'adesione più tenace del vitreo si rileva all'ora serrata dove la concentrazione della componente collagene è relativamente più alta mentre quella di ialuronato più bassa [7].

In quest'area retinica, dove il vitreo è densamente compattato, le fibrille collagene hanno un andamento perpendicolare, inserendosi a 90° attraverso le discontinuità nella membrana limitante interna ILM Inner Limiting Membrane, congiungendosi ed ancorandosi alla trama

gliare delle cellule del Müller e degli astrociti intraretinici.

Si determinano così connessioni tenaci, una sorta di continuità tra la componente connettivale della ialoide e la trama connettivale intercellulare retinica [8,9].

La disposizione delle fibrille collagene vitreali nelle altre regioni retiniche presenta invece un andamento pressochè parallelo rispetto alla ILM; l'angolo di incidenza è assente, le fibrille vitreali decorrono a 180°.

È chiaro che le forze di adesione ialoide/ILM sono, per questi motivi, del tutto differenti: tenaci all'ora serrata, di semplice giustapposizione in altre zone retiniche.

Mentre sembra abbastanza chiarita la relazione fisico-chimica tra la struttura della ialoide vitreale e la ILM nell'area dell'ora serrata, non altrettanto definita è come avviene l'adesione tra le fibrille vitreali e la superficie retinica quando assumono un decorso parallelo alla ILM.

Alcune macromolecole come la laminina, la

fibronectina, la condroitina e i proteoglicani dell'eparina solfato sono sicuramente coinvolte nel determinare e permettere un'adesione diffusa, pressoché omogenea tra la ialoide vitreale e la ILM; si comportano come una miscela di sostanze collanti [10,11].

Si è osservato che i diversi tipi di collagene possono svolgere ruoli e funzioni differenti, e che l'adesione vitreo-retinica risulta essere più tenace laddove la ILM ha minore spessore, si presenta più sottile, come nell'area peripapillare intorno al disco ottico. Il tessuto connettivo dell'ILM di Elschnig può essere supportato, in corrispondenza della papilla ottica, solo da poche cellule astrocitarie generatrici [12,13].

Altre aree retiniche dove la ILM è più sottile e l'adesione con la ialoide risulta più tenace si riscontrano in prossimità dei vasi sanguigni retinici e in un'area retinica perifoveale al polo posteriore di forma grossolanamente discoidale, con diametri trasversi di 500µm e 1500µm circa [14,15].

Le immagini tomografiche, in particolar quelle ricavate da OCT swept source, hanno evidenziato nei giovani la cosiddetta "bursa premaculare". Inizialmente descritta da J.G.Worst, questa grande lacuna retrovitreale in area maculare non è correlata all'età, come avviene con le aree di liquefazione vitreale proprie dell'età adulta ed avanzata (Fig.bursa premaculare) [16,17,26,27]. La bursa premaculare è in comunicazione con l'area preottica di Martegiani e il suo prolungamento, il canale di Cloquet. Il vitreo ha un volume di circa 4 ml di cui il 99% è formato da acqua [18].

Nel 1976 Worst descrisse la bursa premaculare mediante autopsia degli occhi di cadavere. Nel 1990 Kishi et al. hanno scoperto e descritto la tasca precorticale vitreale posteriore che corrispondeva alla bursa premaculare precedentemente scoperta [28].

D'altra parte, inizialmente Le Goff et al. nel 2008, e in seguito Tozer et al. nel 2014, hanno riscontrato che, sebbene la liquefazione vitreale si instauri negli adulti e progredisca con l'avanzare dell'età, le prime avvisaglie della trasformazione del gel vitreale possono verificarsi già in età molto precoce, verso i 4 anni [19,20].

Distacco posteriore del vitreo

Per distacco posteriore del vitreo, PVD Posterior Vitreous Detachment, si intende la separazione della corteccia vitreale dalla ILM. Inizia posteriormente nei 6 millimetri centrali al polo posteriore potendo continuare fino alla base del corpo vitreo [21].

In una prima fase si attua la separazione nella zona perifoveale, poi il distacco interessa l'area peripapillare.

Come riferito queste due aree retiniche presentano adesioni vitreo-retiniche tenaci, paragonabili alle aderenze dell'ora serrata [13→15].

La combinazione di liquefazione e deiscenza del corpo vitreo consentono la formazione di sacche o lacune nello spazio retrocorticale pre-retinico, innescando il cosiddetto distacco regmatogeno del corpo vitreo. Dai dati istologici ottenuti post mortem dopo l'ottava decade di vita il PDV si riscontra con una frequenza del 63%. La prevalenza nel sesso femminile è dovuta probabilmente all'influenza nel tempo dei fattori ormonali sulla composizione chimica del vitreo [20].

Quando raramente si manifesta nei giovani, prescindendo dalla miopia, il PVD può causare più frequentemente rotture retiniche e distacco di retina, senza le manifestazioni iniziali dei floaters (miodesopsie dal greco; mosche volanti dal latino) [22].

La corretta diagnosi del PVD diventa importante nel predire la prognosi ed aiutare l'indicazione chirurgica in molte malattie vitreoretiniche.

Spessore maculare OU: Macular Cube 512x128

OD ● | ● OS

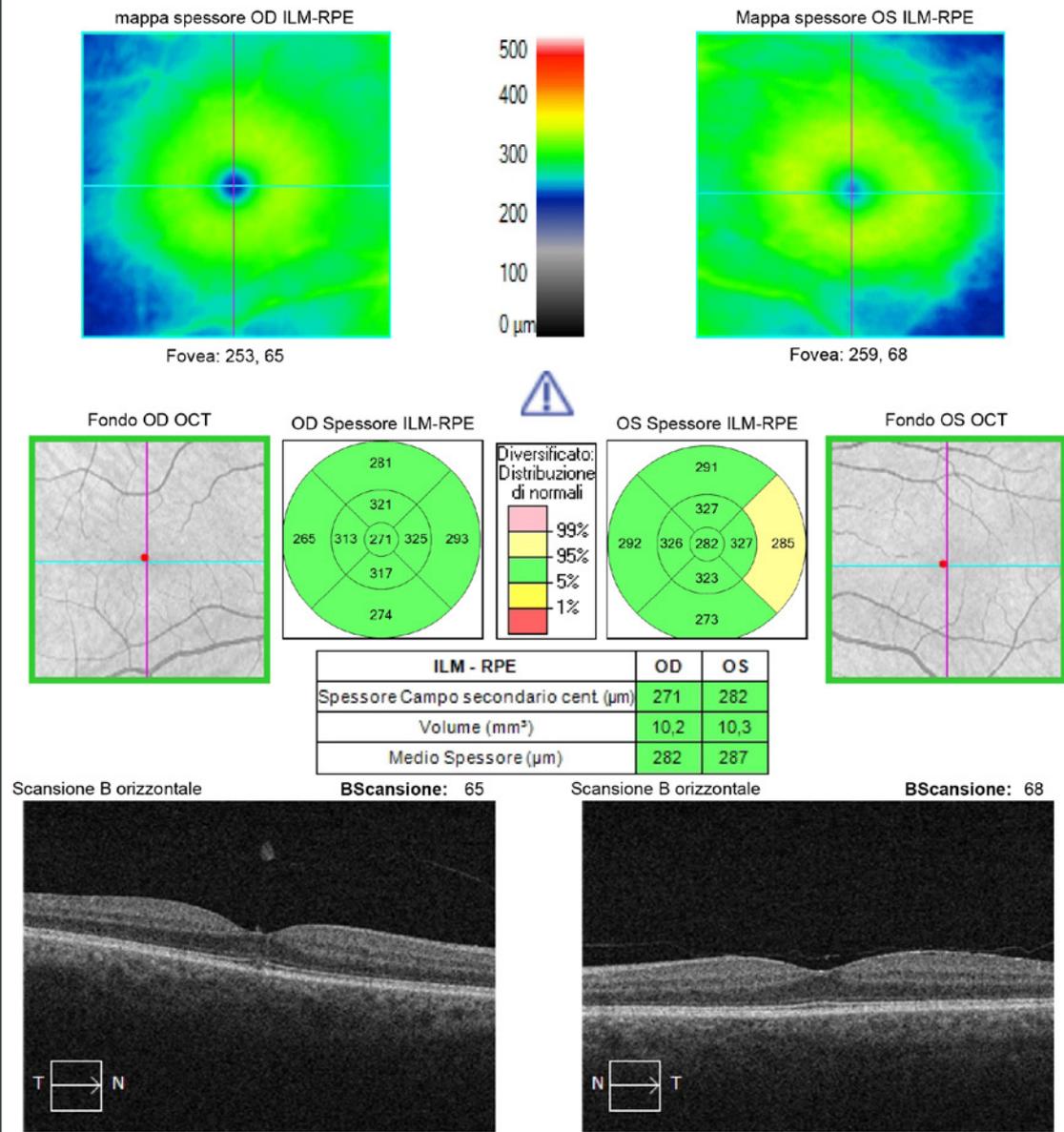


Figura 1 - Macular Cube 2024. Data esame: 15/10/2024.

La biomicroscopia con lampada a fessura per molti anni è stata il mezzo più idoneo per la diagnosi del PVD. Con l'avvento degli OCT le nostre conoscenze sono molto migliorate, aggiungendo particolari dal punto di vista fisiopatologico e clinico del tutto raffinati.

Il PVD può essere completo, C-PVD Complete Posterior Vitreous Detachment, oppure parziale, P-PVD Partial Posterior Vitreous Detachment [23].

Un C-PVD può presentarsi a sua volta con o senza collasso del corpo vitreo a secondo che la separazione della ialoide dalla ILM avvenga per diminuzione omogenea del suo volume da ora serrata ad ora serrata, oppure si determini in modo non omogeneo, con zone collassate ed altre ancora abbastanza integre, adese e/o vicine alla ILM.

Il P-PVD a sua volta può presentarsi all'esame della lampada con restringimento o senza

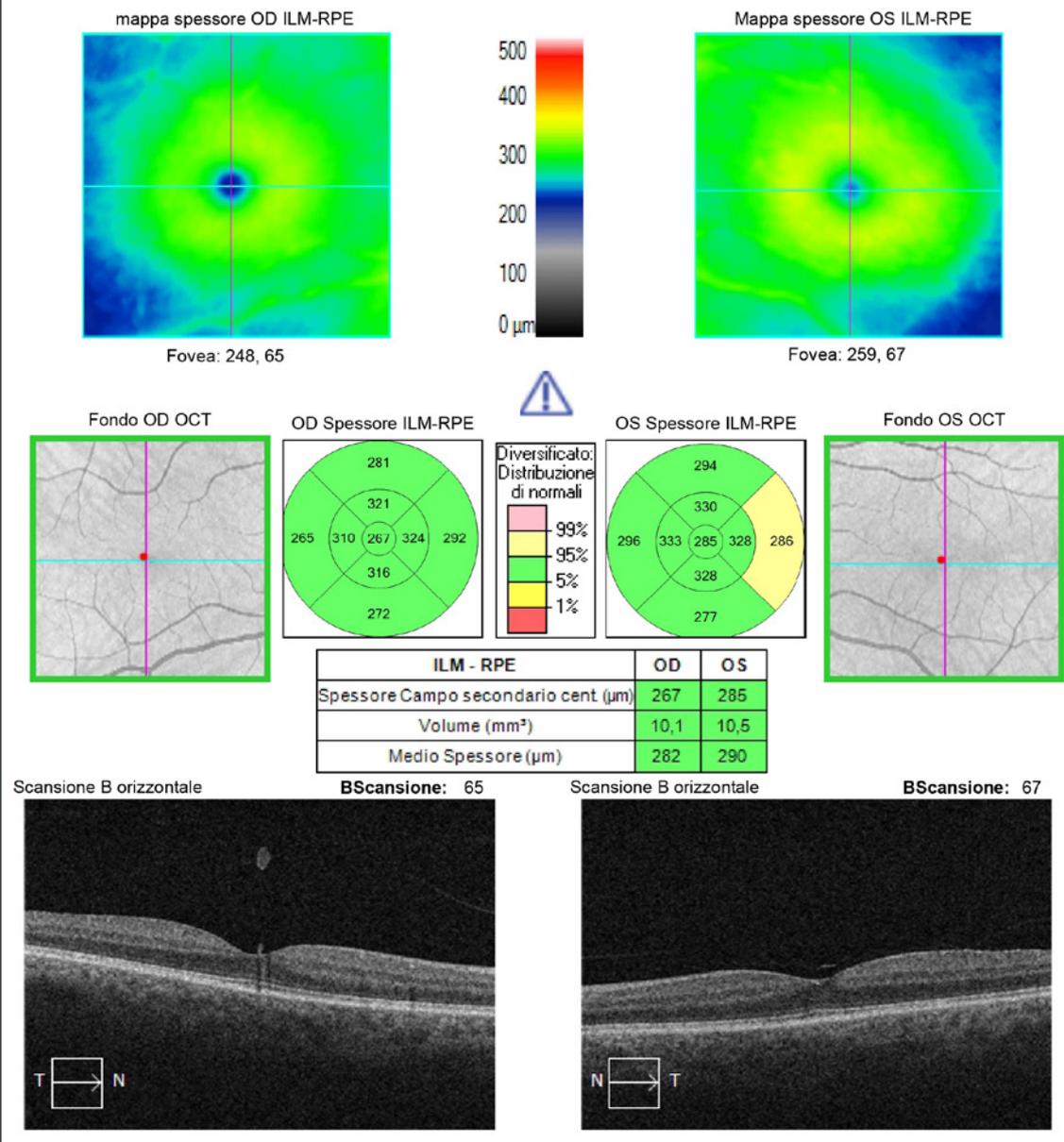


Figura 2 - Macular Cube 2025. Data esame: 21/01/2025.

restringimento della membrana ialoide posteriore; in quest'ultimo caso a volte può persistere l'adesione della ialoide posteriore all'area retinica premaculare (Fig xxx) [23].

Foro maculare

I fori maculari, MHs Macular Holes, hanno trovato una prima compiuta classificazione con la descrizione di John Donald MacIntyre Gass (1928-2005) nel 1988 [24,25].

Da oltre 35 anni, prima dell'avvento degli OCT, la classificazione di Gass ha consentito con la sola osservazione di avere piena contezza di una patologia così importante, prima non ben definita. L'obiettivo principale perseguito era principalmente fisiopatologico piuttosto che delineare linee guida per la pianificazione chirurgica. La classificazione di Gass prevedeva 4 stadi:

- **Stadio 1.** *Impending MH, imminente MH,*

Angolo di scansione: 35°

Spaziatura: 0,25 mm

Lunghezza: 3 mm

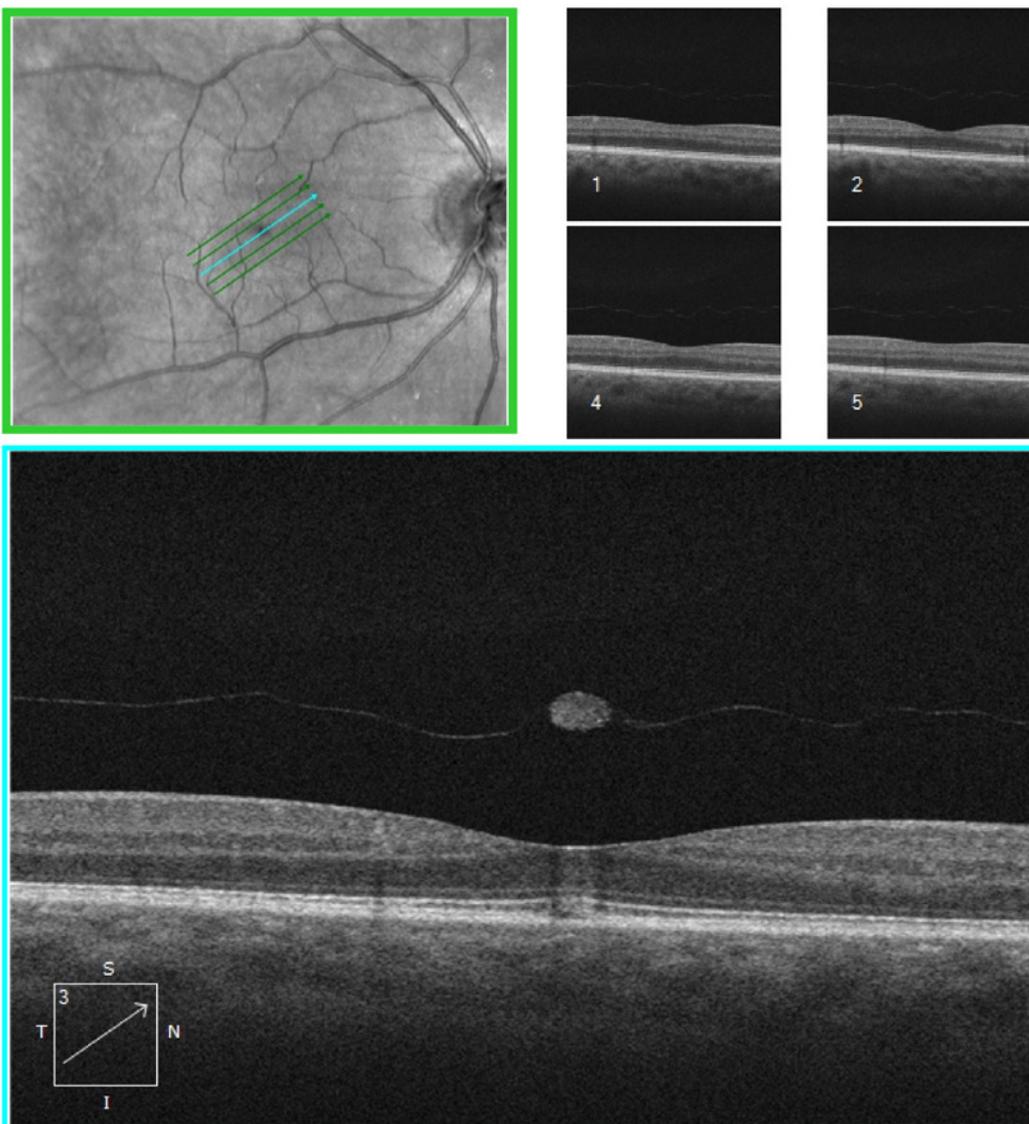


Figura 3 - Line 3 mm 2024. Data esame: 15/10/2024.

- caratterizzato dalla perdita della depressione foveale. Stadio 1A con distacco foveolare, perdita del contorno foveale e presenza di uno spot color lipofuscina; stadio 1B distacco foveale e presenza di un anello color lipofuscina.
- **Stadio 2.** Rottura a tutto spessore $\leq 400\mu\text{m}$. Può essere eccentrico con persistenza di uno strato interno a tetto; può verificarsi settimane o mesi dopo lo stadio 1 con declino dell'acuità visiva. Nella maggior parte dei casi la ialoide posteriore è ancora attaccata alla fovea all'esame OCT.
 - **Stadio 3.** Ulteriore progressione verso un foro di dimensioni $\geq 400\mu\text{m}$. Quasi tutti i MH stadio 2 progrediscono allo stadio 3 con diminuzione del visus. È presente un bordo maculare grigiastro con liquido sottoretinico, ialoide posteriore staccata con o senza opercolo.
 - **Stadio 4.** MH caratterizzato da uno stadio 3 con un distacco posteriore completo del vitreo e la presenza del Weiss ring.

Angolo di scansione: 359°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 3 mm

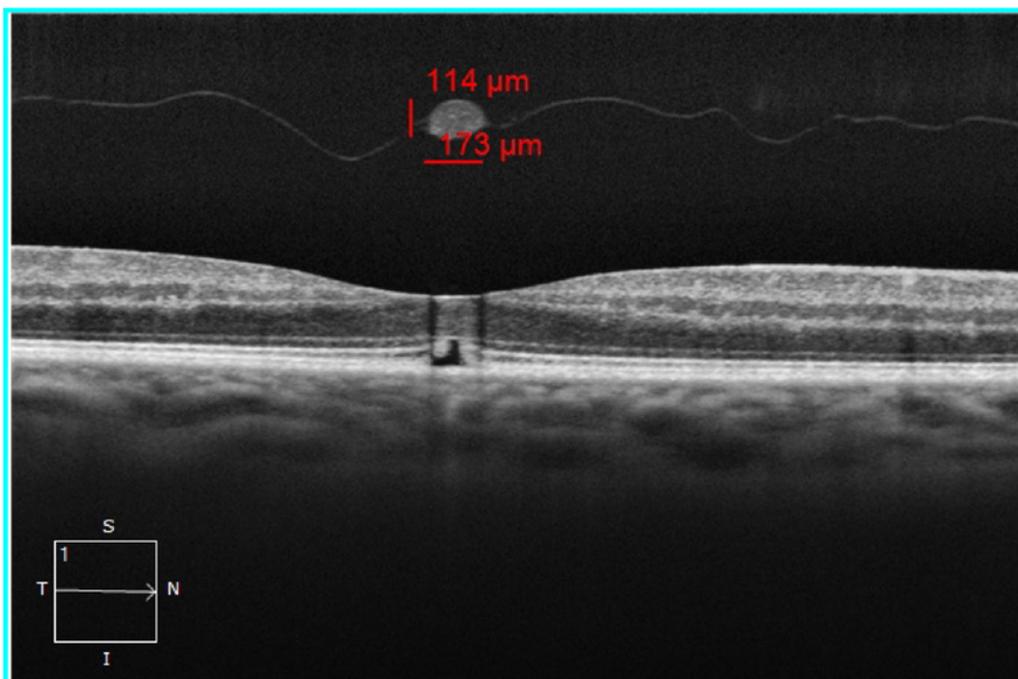
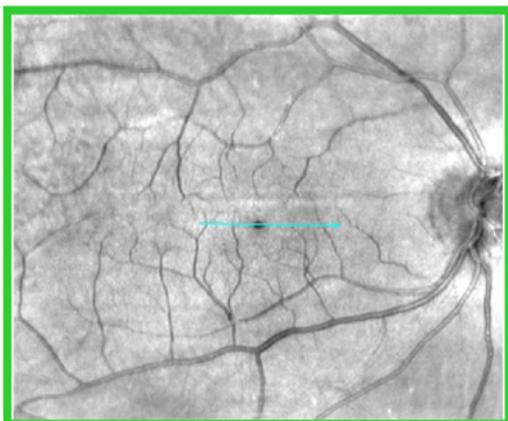


Figura 4 - Line 100 x 3 mm 2024. Data esame: 15/10/2024.

L'International Vitreomacular Traction Study IVTS Group nel 2013 ha formulato una nuova classificazione della trazione vitreomaculare e dei fori maculari basata sui risultati dell'OCT [26]:

- **Adesione vitreomaculare, VMA Vitreomacular Adhesion.** Nessuna distorsione del contorno foveale; dimensione dell'area di attacco tra ialoide e retina definita come focale se $\leq 1500\mu\text{m}$, larga se $\geq 1500\mu\text{m}$.
- **Trazione vitreomaculare, VMT Vitreomacular Traction.** Distorsione del contorno foveale o cambiamenti strutturali intraretinici presenti anche in assenza di un foro maculare a tutto spessore; dimensione dell'area di attacco tra ialoide e retina focale se $\leq 1500\mu\text{m}$, larga se $>1500\mu\text{m}$.
- **Foro maculare a tutto spessore FTMH Full-Thickness Macular Hole.** Difetto a tutto spessore dalla membrana limitante interna all'epitelio pigmentato retinico.

Angolo di scansione: 51°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 3 mm

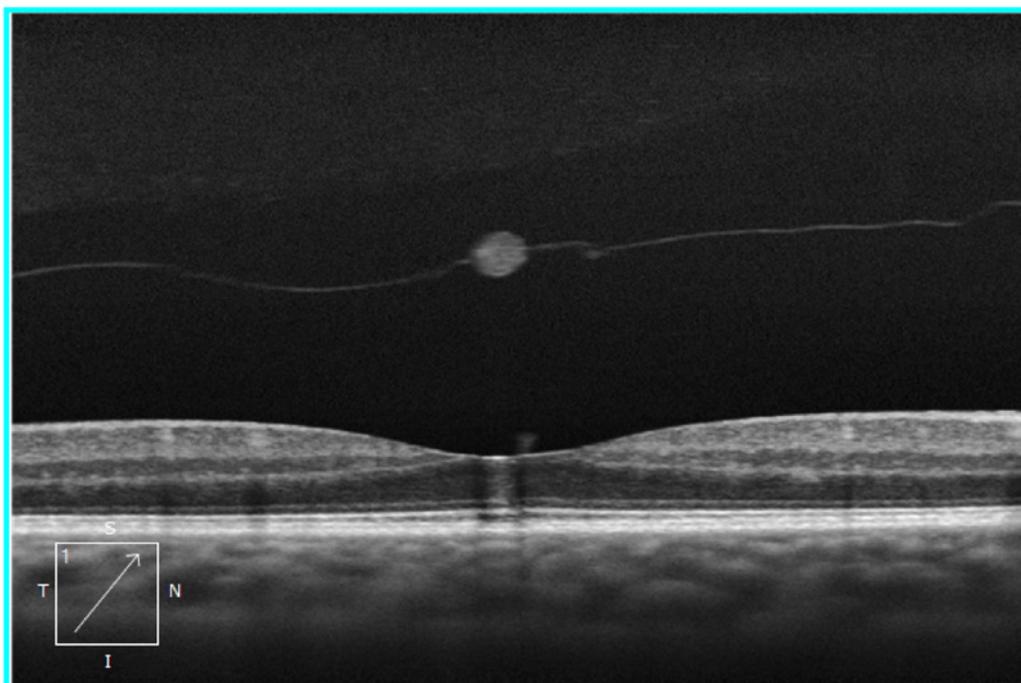
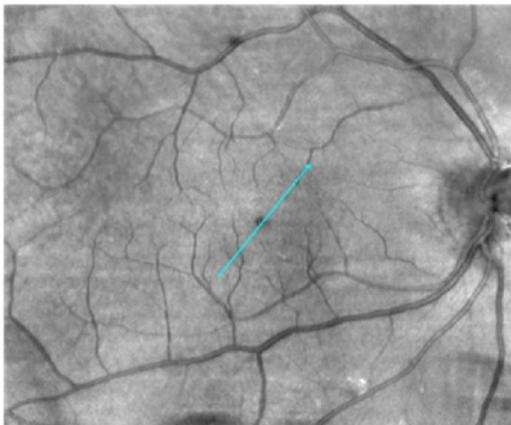


Figura 6 - Line 100x 3 mm 2025. Data esame: 21/01/2025.

Sono stati presi in considerazione in questa classificazione tre parametri:

- *Il diametro orizzontale nel punto più stretto del foro classificato come: piccolo $\leq 250\mu\text{m}$, medio tra $250\mu\text{m} \leq 400\mu\text{m}$, grande $\geq 400\mu\text{m}$.*
- *La causa primaria o secondaria.*
- *La presenza o l'assenza di VMT.*

Brevi dati epidemiologici

La prevalenza complessiva negli US dei fori

retinici maculari è di circa 3,3 casi su 1.000 dopo i 55 anni. Il picco di incidenza dei fori idiopatici si verifica nella settima decade di vita; le donne sono colpite più degli uomini. Alcuni fattori di rischio come le malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa e una storia di isterectomia, anche se indicati in alcuni studi, non sono stati confermati in modo significativo con la formazione del foro maculare [29].

In India la prevalenza del foro maculare è dello 0,17%, con un'età media di 67 anni.

Angolo di scansione: 51°

Spaziatura: 0 mm

Lunghezza: 12 mm

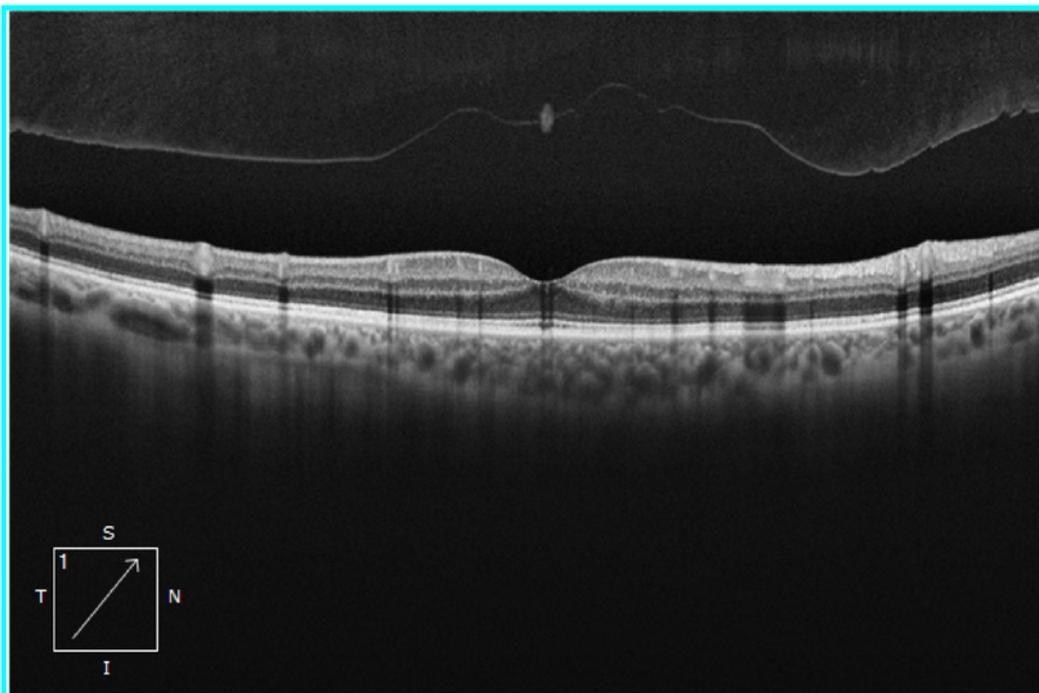
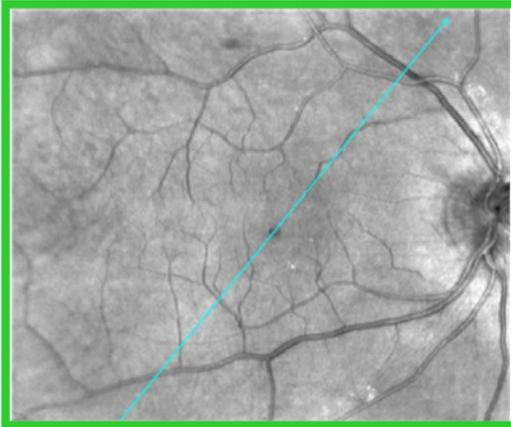


Figura 7 - Line 100x 12 mm 2025. Data esame: 21/01/2025.

Il Beijing Eye Study ha rilevato che il tasso di fori maculari è di 1,6 su 1000 nella popolazione anziana della Cina, con una forte predilezione femminile [29].

Il 50% dei fori maculari stadio 0 e 1 possono risolversi dal punto di vista anatomico e per la sintomatologia; i fori dello stadio 2, come riferito, di solito progrediscono allo stadio 3 e 4 con conseguente peggioramento della vista.

L'incidenza e lo sviluppo di un foro maculare

idiopatico a tutto spessore nell'occhio adelfo è circa del 12%. In rari casi (0-10%) un foro maculare a tutto spessore può chiudersi spontaneamente con ripristino di una buona visione [29].

Foro maculare abortivo

Jerome Vincent Giovinazzo et al. nel 2015 hanno eseguito una revisione retrospettiva di pazienti con MH abortito [30].

I criteri includevano fori allo stadio 1 senza

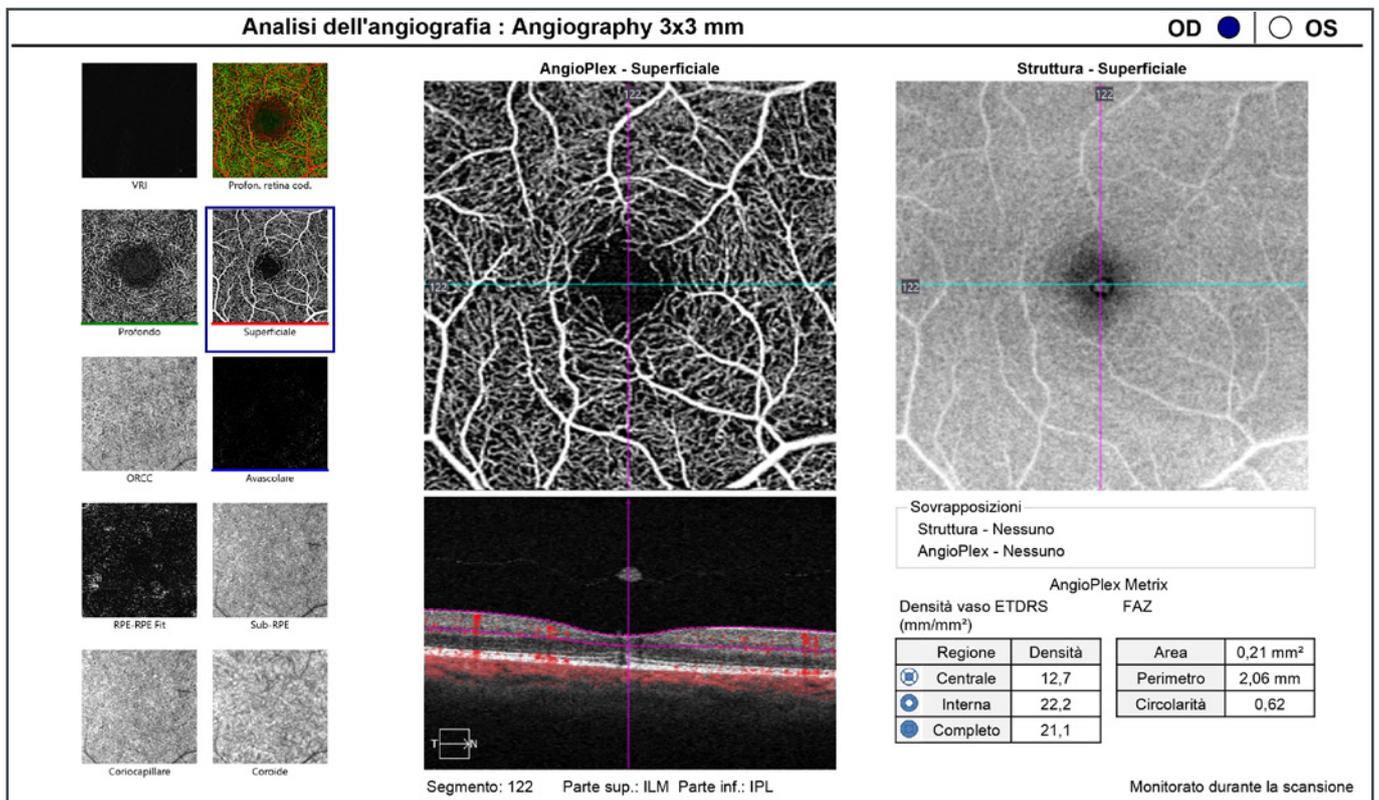


Figura 8 - Angiography Analysis 3x3mm 2024. Data esame: 15/10/2024.

progressione confermata all'OCT, oppure occhi che avevano MH abortivo sulla base di una combinazione di anamnesi, esame del fondo oculare, OCT e altri reperti oculari. L'anamnesi raccolta includeva dati demografici, occhi coinvolti, acuità visiva e ogni altra diagnosi di malattie retiniche [30].

L'OCT è stato analizzato per evidenziare le anomalie nel contorno foveale, la presenza/assenza di opercoli pre-foveali e le anomalie pre/intra-retiniche. I fori maculari abortivi sono stati identificati in 17 occhi di 14 soggetti con età media di $66,7 \pm 8,9$ anni. Dodici soggetti (85,7%) erano donne e 2 (14,3%) uomini con coinvolgimento di entrambi gli occhi in 3 casi, dell'occhio destro in 7 e dell'occhio sinistro in 4 casi. L'acuità visiva media con la migliore correzione (LogMAR) era di $0,15 \pm 0,20$ negli occhi in studio e di $0,30 \pm 0,34$ negli altri occhi [30].

L'OCT dell'MH abortito ha mostrato 4 diverse morfologie:

- 1) Contorno foveale normale con opercolo in 5 occhi (29,4%)
- 2) Contorno foveale normale senza opercolo in 4 occhi (23,5%)
- 3) Foro lamellare con opercolo in 3 occhi (17,6%)
- 4) Foro lamellare senza opercolo in 5 occhi (29,4%)

Otto occhi (47,1%) presentavano un assottigliamento dell'umbus con lo strato ILM discontinuo. Due occhi nel Gruppo 2 e 1 occhio nel Gruppo 3 sono stati trovati con irregolarità/aree discontinue nella zona ellissoide. Tutti gli occhi in studio avevano un ELM intatto e continuo.

Tutti gli occhi con MH abortivo generalmente mantengono una buona acuità visiva. Una caratteristica costante dell'OCT è la conservazione di un ELM continuo, che fornisce informazioni sulla differenza nella fisiopatologia dei fori maculari abortiti rispetto a quelli a tutto spessore [30].

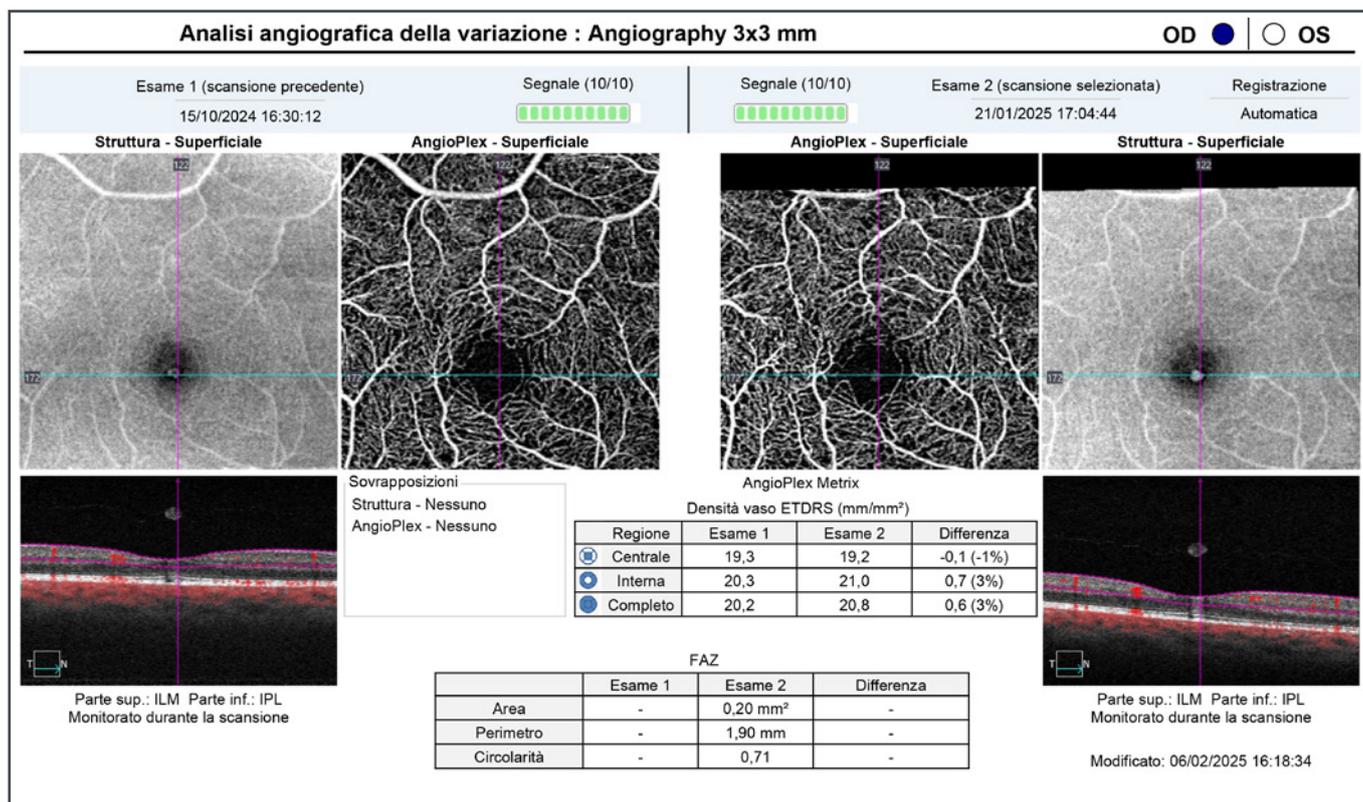


Figura 9 - Angiography Analysis 3x3mm; variazione dal 15/10/2024 al 21/01/2025. Data esame 1: 15/10/2024- Data esame 2: 1/01/2025.

Case Report

Il caso in discussione riguarda un paziente di sesso maschile relativamente giovane, di 60 anni, senza precedenti patologie oftalmologiche in particolar modo retiniche, senza riscontri nell'anamnesi familiare per malattie oculari, con un'attività lavorativa che presuppone un'ottimale pregressa funzionalità visiva bilaterale in quanto di professione autista con patente C (Fig. da 1 a 9).

Alla prima osservazione era presente un ottimale visus nell'occhio adelfo (10/10) e mantenuto visus nell'occhio interessato (7-8/10) dalla patologia retinica oggetto di questo report. Il disturbo visivo era insorto improvvisamente nel mese di agosto 2024 dopo un episodio lipotimico senza altra sintomatologia. Il paziente appena superato la lipotimia avvertiva una zona d'ombra all'occhio sinistro tale da ostacolare una parte non trascurabile del campo visivo.

Tale manifestazione visiva rimaneva inalterata

nel tempo senza variazioni visive di rilievo nei vari controlli clinici. Sono stati praticati esame del visus per lontano e vicino, test di Amsler, di Ishihara, test di Worth, di Schirmer, BUT, esame del segmento anteriore con lampada a fessura, oftalmometria, topografia e tomografia corneale, tonometria a soffio e ad applanazione, pachimetria, esame fotografico retinico ultra widefield, autofluorescenza, angio-OCT, campo visivo. L'esame angio-OCT ha fatto rilevare un corpo iperriflettente di forma ovale rotondeggiante posizionato nel vitreo a circa 600 micron sull'area foveale dove, con la tomografia lineare, si riscontravano alterazioni in corrispondenza della retina esterna, alterazioni dei fotorecettori con interruzione segmentale della MLE. Il corpo iperriflettente era adeso alla ialoide vitreale lineare ben visibile, distaccata linearmente dalla ILM, alla stessa distanza del corpo rilevato, causa dello scotoma riferito dal paziente.

La minima distanza dal piano retinico foveale

di tale corpo omogeneamente iperriflettente determina un cono d'ombra di proiezione sulla retina per intuibili fenomeni di riflessione. Il cono d'ombra interessa un'area retinica tanto più ampia quanto più breve è la distanza della massa opaca non trasparente dalla superficie retinica. Se fosse posizionato in piena camera vitrea il relativo cono d'ombra riflesso sulla retina sarebbe molto più esiguo, simile allo scotoma relativo indotto da un anello di Weiss.

Nello spessore della retina si evidenziano fenomeni di scattering lineari da artefatti dovuti all'interferenza della piccola massa vitreale, con interruzione dei fotorecettori negli strati esterni visibili nella line tomografica.

La natura istologica della masserella vitreale è molto verosimilmente di origine retina.

Deriva con ogni probabilità dall'avulsione di materiale cellulare e intercellulare dagli strati esterni ed interni retinici che, fuoriuscendo, hanno interrotto la ILM per posizionarsi a 600 micron nella cavità vitreale. La ialoide a nostro avviso ha seguito, senza interrompersi, la spinta dalla massa retinica che è stata "espulsa" verso la cavità vitreale, mantenendo un andamento omogeneamente lineare, per posizionarsi, distaccandosi completamente, alla stessa distanza raggiunta nel vitreo dalla massa di materiale retinico, circa 600 micron dalla ILM.

Considerazioni e Conclusioni

Dalla pubblicazione dell'articolo di J. Donald M. Gass "Reappraisal of Biomicroscopic Classification of Stages of Development of a Macular Hole" sull'American Journal of Ophthalmology del 1994, che fece seguito al primo paper dello stesso autore sulla patogenesi dei fori maculari apparso sull'Arch Ophthalmol del 1988, la conoscenza su questa patologia ha fatto enormi passi in avanti [24,25].

L'avvento degli OCT ha sicuramente dato una

svolta nell'imaging di questa importante malattia maculare anche dal punto di vista fisiopatologico. Tenendo presente che lo studio di Donald Gass si basava esclusivamente sul rilievo biomicroscopico, rileggere quelle pubblicazioni della fine degli anni Ottanta, fa rilevare, se ce ne fosse ancora bisogno, tutto il valore di questo grande oftalmologo, pioniere della caratterizzazione delle malattie dell'interfaccia vitreo-retinica.

Il The International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group ha sviluppato nel 2013 una classificazione delle malattie dell'interfaccia vitreo-retinica basandosi sullo studio con OCT, distinguendo l'adesione vitreo-retinica dalla trazione e dal foro maculare vero e proprio [31]. Gass prevedeva la risoluzione spontanea allo stadio 1 del foro retinico maculare senza progressione verso lo stadio a tutto spessore. Tale patologia ha una frequenza di circa 7.8/100.000 nella popolazione, con un rapporto donne/uomini di 3.321 a 1, potendo osservarsi bilateralmente nel 12-13% dopo due anni dalla prima diagnosi [32].

L'impendente macular hole appare all'esame biomicroscopico come uno spot foveale o un anello. All'OCT presenta la caratteristica di una cisti intraretinica. Questo stadio può avere una spontanea risoluzione nel 50% se si attua un PVD completo [33].

La progressione verso un foro maculare a tutto spessore avviene nel circa 40% [34].

Il foro maculare abortivo non è esplicitamente descritto nelle classificazioni in letteratura. Citazioni in letteratura con immagini simili al caso descritto non sono facilmente reperibili. Uno studio fisiopatologico approfondito che possa giustificare pienamente la formazione della massa vitreale sarebbe auspicabile. La sintomatologia scotomatosa accusata e riferita dal nostro paziente, molto fastidiosa per la sua qualità visiva complessiva, non trova esaurienti

descrizioni tra i lavori consultati, così come non è ben delineato ed acclarato il follow-up a lungo termine di quadri simili. La descrizione di questo non comune caso ha lo scopo di testimoniare e condividere un'indagine clinico-strumentale durante la formazione di un foro retinico maculare

che ha avuto un'evoluzione abortiva. La comparsa improvvisa di uno scotoma percepito chiaramente dal paziente come una macchia nera paracentrale nel suo campo visivo, invariata nel periodo di tempo descritto, fa porre molte diagnosi differenziali.

REFERENCES

1. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1987;225(2):89–93.
2. Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, McLeod D, Bos KJ. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(4):1041.
3. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(3):323–344.
4. K, Johnson MW, Sebag JC, II. Vitreous aging and posterior vitreous detachment. In: Sebag J, ed. *Vitreous: In Health and Disease.* New York: Springer; 2014:131–150.
5. Sebag J. Vitreous and vision degrading myodesopsia. *Prog Retin Eye Res.* 2020;79:100847.
6. Garcia-Aguirre G, Henaine-Berra A, Salcedo-Villanueva G. Visualization and grading of vitreous floaters using dynamic ultra-widefield infrared confocal scanning laser ophthalmoscopy: a pilot study. *J Clin Med.* 2022;11(19):5502.
7. Theopold H, Faulborn J. Scanning electron microscopic aspects of the vitreous body. *Mod Probl Ophthalmol.* 1979;20:92-5.
8. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology.* 1982;89(12):1502-12.
9. Wang J, McLeod D, Henson DB, Bishop PN. Age-dependent changes in the basal retinovitreal adhesion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(5):1793-800.
10. Halfter W, Sebag J, Cunningham ET. Vitreo-retinal interface and inner limiting membrane, in Sebag J (ed) *Vitreous – in Health and Disease.* New York, Springer-Verlag; 2014, pp 165-91.
11. Russell SR, Shepherd JD, Hageman GS. Distribution of glycoconjugates in the human retinal internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(7):1986-95.
12. Ponsioen TL, Hooymans JMM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interfaced a dynamic process. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(6):580-95.
13. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook.* Philadelphia, WB Saunders; 1971, p 538.
14. Foos RY. Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1972;11(10):801-8.
15. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology.* 1982;89(12):1502-12.
16. Sebag J. Pharmacologic vitreolysis, in Sebag J (ed) *Vitreous in Health and Disease.* New York, Springer; 2014, pp 799-816.
17. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1987; 225(2):89 e 93.
18. Spaide, R. F. et al. Imaging the vitreous with a novel boosted optical coherence tomography technique: vitreous degeneration and cisterns. *Retina.* 42 (8), 1433–1441.
19. Le Goff MM, Bishop PN. Adult vitreous structure and postnatal changes. *Eye.* 2008;22(10):1214-22.
20. Tozer K, Johnson M, Sebag J. Vitreous aging and Posterior Vitreous Detachment, in Sebag J (ed) *Vitreous in Health and Disease.* New York, Springer-Verlag; 2014, pp 131-50.
21. Johnson MW. Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):371-82.e1.
22. Sebag J, Balazs EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30(8):1867-71.
23. Kakehashi A, Takezawa M., Akiba J. Classification of posterior vitreous detachment. *Clinical Ophthalmology* 2014;8 1–10.
24. Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:629-39.
25. Gass JDM. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol.* 1995;119:752–9.
26. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group Classification of Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole. *Ophthalmology* 2013;120:2611-2619.

27. Worst J.G. *The bursa intravitrealis premacularis: new developments in ophthalmology. Doc Ophthalmol Proc Ser* 1976.
28. Kishi S. et al. *Posterior precortical vitreous pocket. Arch Ophthalmol* 1990.
29. Jost B. Jonas, Liang Xu, Ya Xing Wang. *The Beijing Eye Study. First published: 17 April 2009.*
30. Giovinnazzo J.V., Agemy S., Lee J., Gentile R.C. *The Aborted Macular Hole: An Optical Coherence Tomography Study. ARVO Annual Meeting Abstract | June 2015.*
31. Jay S Duker, Peter K Kaiser, Susanne Binder, Marc D de Smet Alain Gaudric, Elias Reichel, Srinivas R Sadda, Jerry Sebag, Richard F Spaide, Peter Stalmans. *The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. Ophthalmology. 2013 Dec; 120(12):2611-2619. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042. Epub 2013 Sep 17.*
32. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. *Population-based incidence of macular holes. Ophthalmology 2009;116:1366-9.*
33. Takahashi A, Nagaoka T, Yoshida A. *Stage 1-A macular hole: A prospective spectral-domain optical coherence tomography study. Retina 2011;31:127-47.*
34. de Bustros S. *Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial. Vitrectomy for Prevention of Macular Hole Study Group. Ophthalmology 1994;101:1055-9.*