

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chr.-P. Lohmann)

Transkonjunktivale nahtlose Pars Plana Vitrektomie und Brilliant Blau - assistiertes ILM Peeling bei Patienten mit Makulaforamen

Christiane Nadine Müller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. M. Maier
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. (Lond.) Chr.-P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 18.04.2013 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	4
1.1 Geschichtliches	4
1.2 Epidemiologie	4
1.3 Klinik und Pathogenese	5
1.3.1 Das primäre Makulaforamen.....	5
1.3.2 Das sekundäre Makulaforamen.....	6
1.4 Klinische Stadien des Makulaforamens.....	7
1.4.1 Stadieneinteilung des Makulaforamens nach Grass und OCT-Befund.....	9
1.5 Diagnostik des Makulaforamens	13
1.5.1 Klinisch-funktionale Tests	13
1.5.1.1 Watzke-Allen.....	13
1.5.1.2 Amsler.....	13
1.5.2 Bildgebende Verfahren	14
1.5.2.1 Optische Kohärenztomografie (OCT).....	14
1.5.2.2 Spektral-Domänen optische Kohärenztomografie (SDOCT)	15
1.6 Therapie des Makulaforamens	16
2. Patienten und Methodik	17
2.1 Studientyp und Studiendesign.....	17
2.2 Patientenkollektiv	17
2.3 Methodik.....	18
2.3.1 Untersuchungen	20
2.3.2 Operationstechnik	22
3. Ergebnisse.....	24
3.1 Präoperative Datenerhebung	24
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten.....	24
3.1.2 Präoperativer Visus.....	25
3.1.3 Evaluation der präoperativen OCT-Aufnahmen	26
3.2 Postoperative Datenerhebung	26
3.2.1 Verschlussrate.....	26
3.2.2 Postoperativer Visus	27
3.2.3 IS/OS-Integrität und bestkorrigierter Visus	29
3.2.4 Retinale Oberflächenbeschaffenheit nach ILM-Peeling	30

3.2.5 Netzhautdicke	35
3.2.6 Pseudophakie.....	36
3.3 Patientenbeispiele, Darstellung des IS/OS-Defekts.....	38
3.4 Patientenbeispiele, Darstellung der Oberflächenrauigkeit	40
4. Diskussion.....	42
4.1 23-G Vitrektomie	42
4.2 Kataraktentwicklung.....	43
4.2.1 Phako-Vitrektomie	43
4.2.2 Zeitlich versetzte Kataraktextraktion.....	44
4.3 ILM-Peeling mit Vitalfarbstoffen	45
4.3.1 Vitalfarbstoffe, Brilliant Blau.....	46
4.3.2 Indocyaningrün (ICG)	47
4.3.3 Brilliant Blau	49
4.4 IS/OS-Integrität	50
4.5 Retinale Oberflächenbeschaffenheit nach ILM-Peeling.....	51
4.6 Vergleichsgruppe in der Literatur.....	53
5. Zusammenfassung	54
6. Literatur.....	55
7. Appendix	66
7.1 Abkürzungsverzeichnis	66
7.2 Abbildungsverzeichnis	67
8. Danksagung	69

1. Einleitung

1.1 Geschichtliches

Bereits Ende des 19. Jahrhunderts wurde von Knapp und Noyes die korrekte Anatomie der Makulaforamina beschrieben. Diese ersten Beobachtungsstudien deuteten Makulaforamina als Erkrankung des jungen, traumatisierten Auges [44]. Erst im Laufe des 20. Jahrhunderts wurden auch atraumatische, idiopathische Läsionen von älteren Patienten beschrieben. 1988 wurde von Gass die heute verwendete Stadieneinteilung der Makulaforamina anhand von klinischen und histologischen Beobachtungen erhoben [32]. Auch nach der Einführung der Pars Plana Vitrektomie durch R. Machemer 1971 [66] galten Makulaforamina bis 1991 als nicht behandelbar. Erst Kelly und Wendel berichteten 1991 über die Pars Plana Vitrektomie kombiniert mit einer intraokulären Gastamponade als erste erfolgreiche chirurgische Therapie des Makulaforamens [55]. Heutzutage kann mit zusätzlicher chirurgischer Therapie wie der Entfernung der Membrana limitans interna (ILM-Peeling) in fast 95% ein anatomischer Foramenverschluss erzielt werden. Über diese Modifikation der Makulaforamenchirurgie wurde erstmals 1996 berichtet [113].

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von Makulaforamina wird international je nach Studie mit 0,02% bis 0,8% angegeben. Frauen sind ungefähr dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Wahrscheinlichkeit am nicht betroffenen Auge ebenfalls ein idiopathisches Makulaforamen zu entwickeln, beträgt ungefähr 11% [67].

Zu unterscheiden sind primäre und sekundäre Makulaforamina. Die primären, also idiopathischen Makulaforamina stellen mit weit über 90% die größte Subgruppe [93].

1.3 Klinik und Pathogenese

Klinisch führen Makulaforamina zu Sehverschlechterung in Form von Sehschärfeverlust, Gesichtsfeldausfällen, Metamorphopsien und Zentralskotom. Hierbei wird durchschnittlich eine Sehschärfe um 0,1 mit einer Schwankungsbreite von 0,02 - 0,5 vorgefunden [33]. Kennzeichnend ist vor allem die allmählich über mehrere Monate einsetzende Visusreduktion. Das vollentwickelte, durchgreifende Makulaforamen hat meistens eine Größe von >400 µm [20]. Stadium I-Foramina haben eine Selbstverschlussrate je nach Studie von 33% [20,42] bis 56% [32]. Stadium II-Foramina können sich zwar ebenfalls selbstverschließen, zeigen jedoch in 84% eine Progression [42].

Grad I und II Makulaforamina sind oftmals asymptomatisch, besonders wenn das zweite Auge nicht ebenfalls betroffen ist [27].

1.3.1 Das primäre Makulaforamen

Das primäre, also idiopathische Makulaforamen ist durch ein Fehlen neurosensorischer Netzhaut im Bereich der Fovea charakterisiert und somit eine retinale Erkrankung. Zuerst wurden traumatische und operative Manipulation für die Pathogenese des primären Makulaforamens ausgeschlossen [93]. Danach wurde über zystische Veränderungen der Fovea, auch in Verbindung mit altersabhängigen Gefäßveränderungen debattiert [19].

Die pathomorphologischen Vorgänge zur Entstehung des idiopathischen Makulaforamen sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. Höchstwahrscheinlich ist ein Zusammenspiel unterschiedlicher Mechanismen ausschlaggebend. Der aktuelle Konsens besteht in der vitreomakulären Traktionstheorie, die vor allem mithilfe der Optischen Kohärenztomografie (OCT) genauer differenziert werden konnte [71]. Gass konstatierte, dass der Glaskörper eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der Makulaforamina spielt [61]. Gass ging aufgrund seiner biomikroskopischen Beobachtungen davon aus, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Verflüssigung des hinteren Glaskörpers kommt [32]. Diese Verflüssigung führt wiederum zu einem optisch leeren prämakulären Raum, der sogenannten prämakulären Bursa. Die hintere Glaskörpergrenzmembran liegt allerdings weiter der Netzhaut an [32].

Dank des OCTs weiß man heute, dass wahrscheinlich zuerst eine anterior-posteriore Traktion (bis Stadium 2) mit späterer tangentialer Traktion (ab Stadium 3) für die Entstehung des Makulaforamens verantwortlich ist [36]. Die genauen Mechanismen werden in 1.4 weiter erläutert.

Chronologisch erfolgt die Entstehung des Makulaforamens nach akuten OCT-Beobachtungen zuerst über eine Anhebung der äußeren Photorezeptorschicht und ihre Abhebung vom retinalen Pigmentepithel über die oben genannten, vor allem posterior-anterioren Zugkräfte [71]. Dies bedingt die Bildung einer intraretinalen Zyste. Photorezeptoren bilden die innere Zystenwand. Teilweise können an dieser Stelle Photorezeptordegenerationen auftreten.

Michalewska et al diskutieren, dass der hintere Teil des Glaskörpers über die Anheftung an der Retina direkt die Zugkräfte an die Photorezeptorschicht weiterleitet. Dies wiederum könnte erklären, warum sich nicht die gesamte Fovea, sondern ausschließlich die Photorezeptorschicht anhebt. Gründe dafür sehen die Autoren in histologischen Veränderungen in der retinalen Struktur [71].

Das idiopathische Makulaforamen ist somit nicht als reine ausgestanzte Läsion mit Photorezeptorverlust zu betrachten. Die kontinuierliche zentrifugale Verschiebung der Photorezeptoren führt hauptsächlich zu einer Dehiszenz [34]. Diese Theorie könnte auch die Wiedererlangung der Sehschärfe nach operativer Therapie, im Gegensatz zu Theorien mit Degenerations- oder Photorezeptorverlustschwerpunkt erklären [61].

1.3.2 Das sekundäre Makulaforamen

Die selteneren, sekundären Makulaforamina sind vom idiopathischen pathophysiologisch abzugrenzen. Die ersten historisch beschriebenen Makulaforamina wurden nach Traumata entweder durch Direkteinwirkung, oder anhand des Coup-Contrecoup-Mechanismus, also Kontusion der Aufprallseite und der gegenüberliegenden Seite erklärt [93]. Diese traumatisch bedingte Form betrifft eher ein jüngeres Patientengut [40]. Im OCT werden diese traumatischen Makulaforamina als scharf begrenzte Läsion mit kantigen Foramenrändern ohne Zysten im Anfangsstadium beschrieben. Bei längerem Bestehen

runden sich die Foramenränder allerdings ab, um dann primären Makulaforamina zu gleichen [40].

Als weitere Auslöser werden Entzündungen (z.B. Uveitis), sowie hochmyope Augen [27] und rupturierte arterielle Makroaneurysmen [97] in der Literatur beschrieben. Auch chronische zystoide Makulaödeme bei diabetischer Makulopathie und Venenastthrombosen können durch partielle Ruptur zu durchgreifenden Makulaforamina führen [40]. Vereinzelt werden Makulaforamina auch nach Laserverletzungen beschrieben [15].

1.4 Klinische Stadien des Makulaforamens

Zahlreiche Studien bis Ende des letzten Jahrhunderts versuchten die klinischen Stadien des Makulaforamens zu klassifizieren. Allerdings scheiterten die meisten an mangelnder Definitionsgenauigkeit [27]. Die heute am häufigsten verwendete und auch klinisch beliebteste Stadieneinteilung wurde 1988 von Gass und Johnson biomikroskopisch etabliert und 1995 korrigiert [32, 50]. Gass ging aufgrund seiner biomikroskopischen Beobachtungen davon aus, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Verflüssigung des hinteren Glaskörpers mit konsekutiver Ausbildung eines optisch leeren Raumes, der sogenannten „prämakulären Bursa“ kommt, während jedoch die hintere Glaskörpergrenzmembran immer noch der Netzhaut anliegt. Eine zunehmende tangentielle Traktion des Glaskörpers auf die Fovea würde anschließend das Makulaforamen bedingen [20].

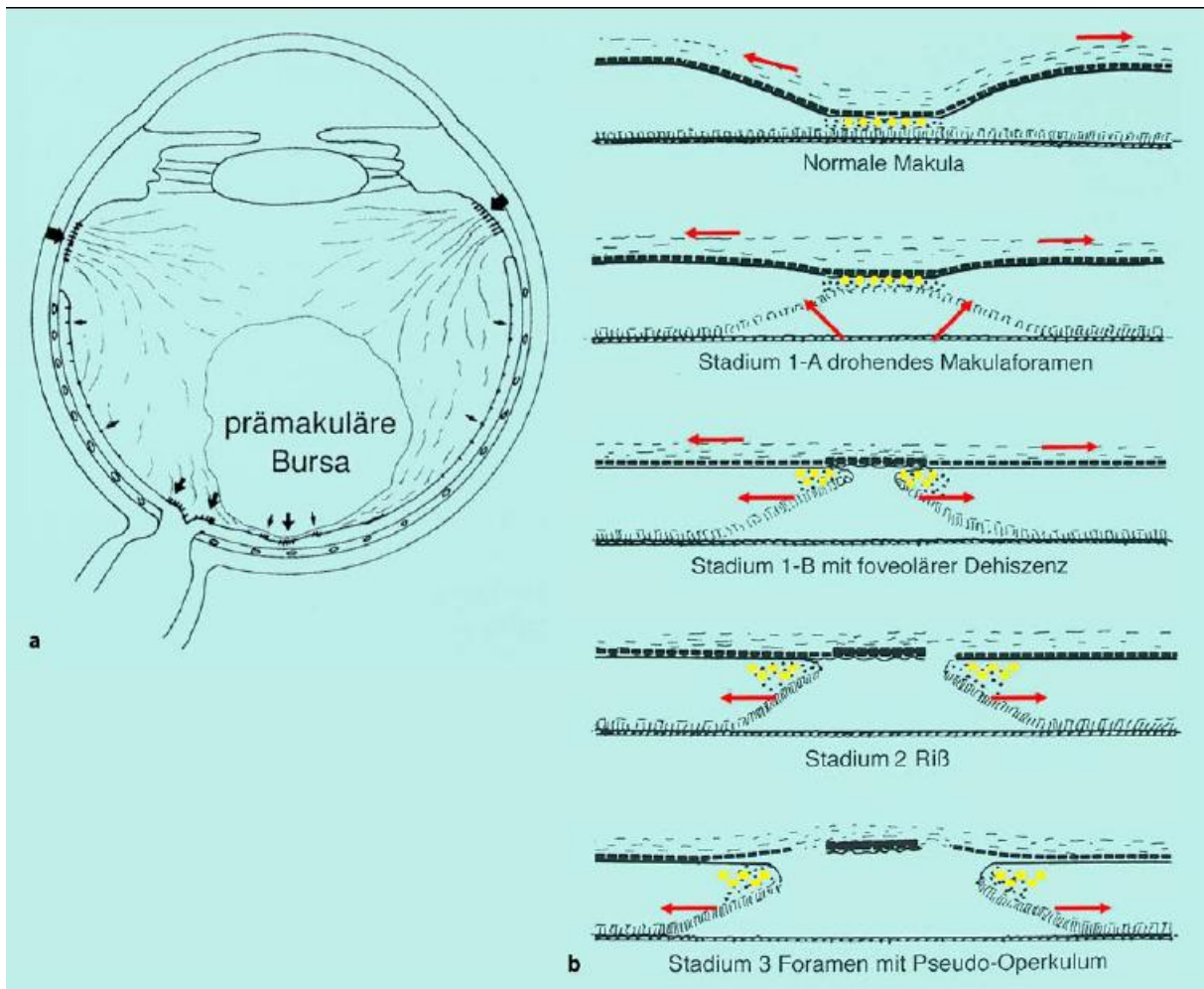


Abb. 1 aus [20]: Pathomechanismus der Entstehung eines Makulaforamens nach Gass.

- a) prämakuläre Bursa (*größere Pfeile*) Orte stärkster vitreoretinaler Anheftung
- b) Makulaforamenstadieneinteilung nach Gass, (*gelbe Punkte*) Xanthophyll

Obwohl die pathogenetischen Vorstellungen von Gass nach Einführung des OCTs nur noch begrenzt Gültigkeit besitzen, ist seine klinische Stadieneinteilung weiterhin sehr nützlich und international anerkannt.

1.4.1 Stadieneinteilung des Makulaforamens nach Gass und OCT-Befund

Insgesamt werden vier Stadien des Makulaforamens unterschieden, wobei Stadium I noch in Ia und Ib unterteilt wird.

Als das drohende Makulaforamen (impending hole) werden die Stadien 1a und 1b beschrieben [32,50]. Dieses ist charakterisiert durch die Trias foveale Abflachung, Anliegen der hinteren Glaskörpergrenzmembran und Auftreten eines ophthalmoskopisch sichtbaren gelben Fleckes (1a) von 100-150 μm . Durch weitere radiäre Retraktion der Photorezeptoren entsteht ein Ringphänomen (1b). Die gelben Formationen entstehen aus Xanthophyll, ein normalerweise nicht sichtbares Pigment der Müllerzellen der Makula [27]. Pathogenetisch ursächlich angenommen wurde von Gass, dass durch Schrumpfung der hinteren prämakulären Glaskörperinnenseite ein tangentialer Zug auf die Fovea ausgeübt wird, ohne jedoch eine vitreomakuläre Separation zu provozieren [20]. Resultierend hebt sich dem Erklärungsmodell zufolge die foveale Netzhaut ab [20].

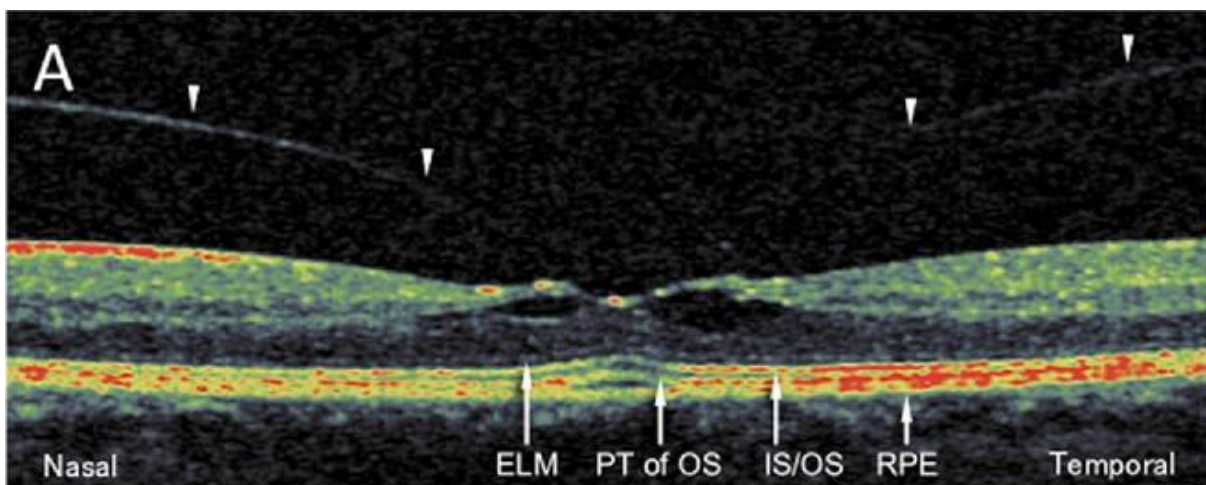


Abb. 2 (aus [96]): Makulaforamen im Stadium 1a. Leichte perifoveale Ablösung des hinteren Glaskörpers (*Pfeilspitzen*) und eine intraretinale Aufspaltung im fovealen Zentrum. Leicht angehobenes Photorezeptor Inner/Outer Segment (*IS/OS*), mit hinterem OS-Anteil (*PT of OS*, posterior tip of the outer segment). Weitere erkennbare Strukturen: Membrana limitans externa (*ELM*, external limiting membrane) und das retinale Pigmentepithel (*RPE*, retinal pigment epithelium)

Im OCT hingegen kann beobachtet werden, dass eine partielle hintere Glaskörperabhebung im Bereich der Makula zusammen mit einer Glaskörperadhärenz im Bereich der Fovea stattfindet [20,27,36,2]. Es wird angenommen, dass die Müllerzellen wesentlich an diesem

Vorgang beteiligt sind [35]. Durch folgende anterior-posteriore vitreofoveale Traktion kommt es zuerst zur Bildung eines intraretinalen Spaltes und konsekutiv zur Ausbildung einer intraretinalen fovealen Zyste [36]. Möglicherweise ist dies durch die Müllerzellen zu erklären, die von der Fovea bogenförmig nach Perifoveal ziehen [95]. Nur einige wenige Müllerzellen verlaufen im Bereich der Fovea senkrecht zur Netzhautoberfläche, was wahrscheinlich physiologisch die Widerstandsfähigkeit des Gewebes gegen anterior-posteriore Traktion und folgende Spalt- und Zystenbildung vermindert [95].

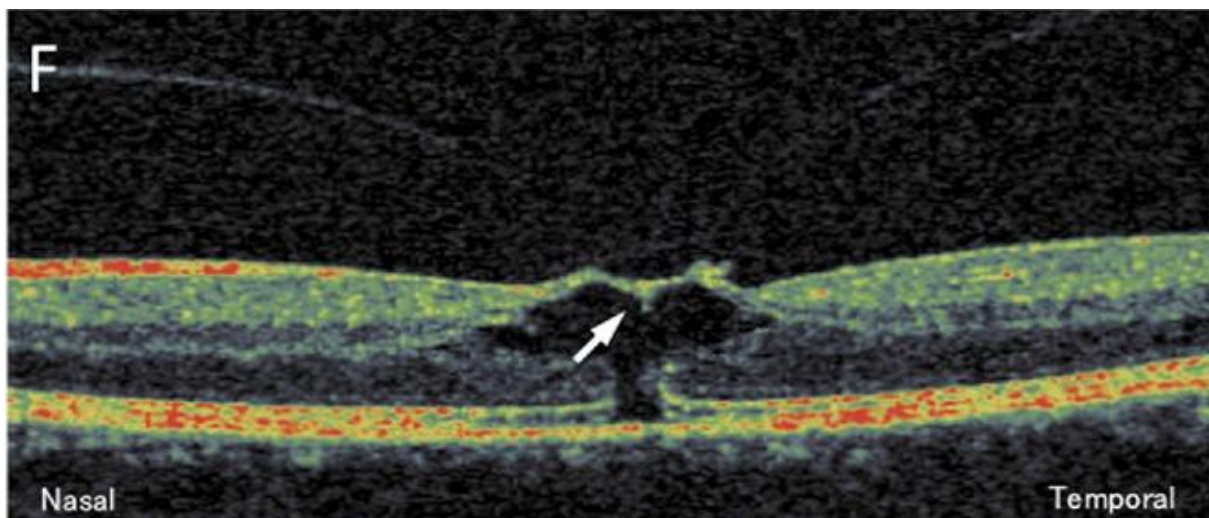


Abb. 3 (aus [96]): SD-OCT-Bild 11 Wochen nach Abb.2. Foveale Pseudozyste (*Pfeil*). Es zeigt sich ein Makulaforamen Grad 1b.

In Stadium Ib, dem drohenden oder okkulten Makulaforamen (impending or occult hole) kommt es nach Gass durch weitere tangentielle Traktion zu einem Einriss der Photorezeptorschicht bei intakter innerer Netzhautschicht [20]. Ophthalmoskopisch sieht man die Vergrößerung des gelben Xanthophyll-Punktes zur Ringstruktur [67]. Im OCT imponiert eine Vergrößerung der bestehenden intrafovealen Zyste, die über einen Einriss der Photorezeptorschicht zum Außenschichtforamen führt [20]. Der anhaltende anterior-posteriore Zug wirkt hauptsächlich auf den Zystenrandbereich ein. Diese Kräfte werden wiederum auf die Müllerzellen übertragen, die durch ihren bogenförmigen Verlauf den Kraftvektor auf das foveale Zentrum lenken [95]. Durch die dort geringe zonuläre Verbindung der Photorezeptoren weichen sie auseinander, was man ophthalmoskopisch durch die gelbe Ringstruktur beobachten kann [20].

Stadium II, das frühe durchgreifende Makulaforamen weist definitionsgemäß einen Durchmesser von bis zu 400 μm auf [33]. Gass' Theorie zufolge führt der anhaltende tangentielle Zug zum Einreißen der inneren Netzhautschichten mit einem resultierenden durchgreifenden Foramen [32]. Im OCT wiederum kann jedoch erkannt werden, dass die anhaltende anterior-posterioren Traktion zum Einriss der inneren fovealen Gewebeschichten führt [37]. Der Glaskörper ist noch im Bereich des Makulaforamenrandes adhärenent [20,27]. Ein Stadium II geht meistens in ein Stadium III über [40].

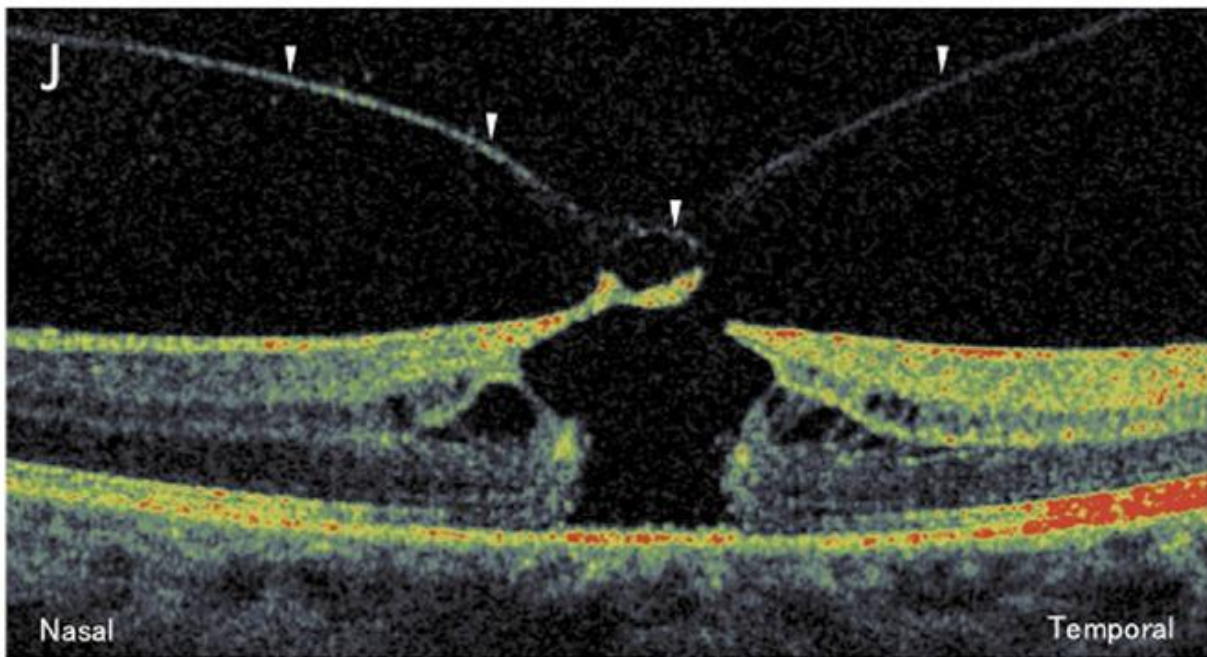


Abb. 4 (aus [96]): SD-OCT-Bild 30 Wochen nach Abb. 2. Adhärenter Glaskörper mit anhaltender Traktion (Pfeilspitzen). Makulaforamen Grad II.

Das Stadium III bezeichnet ein vollausgebildete Makulaforamen mit einem Durchmesser größer als 400 μm [32]. Gass konstatierte, dass sich in diesem Stadium die Glaskörperrinde von der Fovea ablöst, wobei der Glaskörper selbst noch um das Foramen herum anliegend ist [20], in 75% können sich sogenannte Pseudooperkula ausbilden [32]. Diese bestehen histologisch hauptsächlich aus Kollagen und proliferierten Gliazellen [27,26], allerdings nicht aus neuroretinalem Gewebe wie zuerst vermutet [20]. Daher wurde das „Operkulum“ als verdichteter Glaskörper gedeutet und stattdessen als „Pseudooperkulum“ bezeichnet [20].

Im OCT-Befund hat sich die hintere Glaskörpergrenzmembran vollständig vom hinteren Pol abgehoben und ist nur noch an der Papille adhärenent. Die Lochränder imponieren verdickt,

eleviert und können ausgeprägte hyporeflektive intraretinale Zysten aufweisen. Pseudooperkula können ebenfalls im OCT als hyperreflektive präfoveale Verdichtung der abgehobenen Glaskörpergrenzmembran imponieren [20,36]. Man nimmt heute an, dass die anterior-posteriore Traktion ab Stadium III von einer tangentialen Traktion abgelöst wird. Der Glaskörper hat sich ab hier von der Makula abgehoben und durch Ausbildung epiretinaler Zellproliferationen stehen nun eher tangentiale Zugkräfte im Vordergrund [20]. Nach kompletter Glaskörperabhebung können auf der Netzhautoberfläche Zellen des retinalen Pigmentepithels, sowie retinale Zellen proliferieren und epiretinale Membranen bilden [113]. Diese Zellen können sich weiter zu Myofibroblasten differenzieren und durch tangentialen Zug an den Foramenrändern eine Lochvergrößerung bewirken [113].

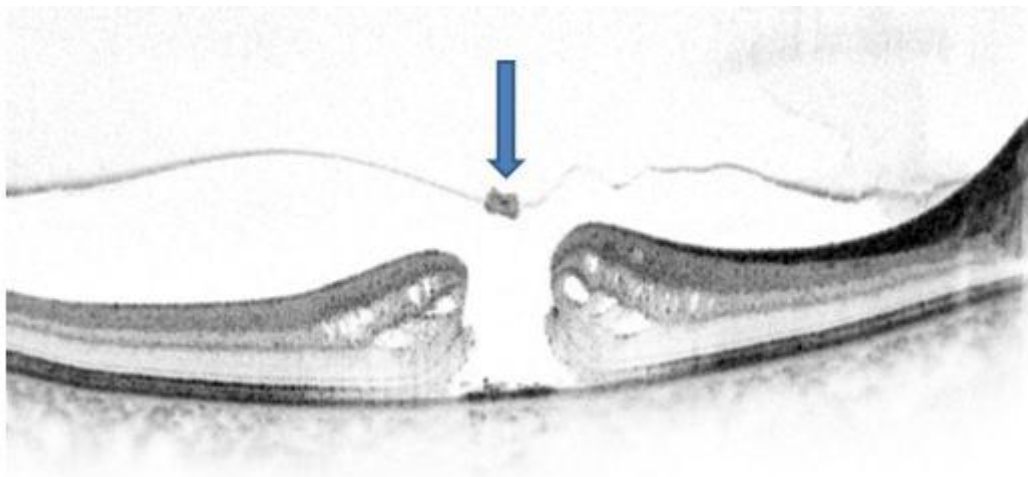


Abb. 5 (Patientenbeispiel): Makulaforamen Grad III mit hyperreflektivem Operkulum (*Pfeil*). Die Foramenränder zeigen sich durch die Zystenbildung verdickt und vom retinalen Pigmentepithel abgehoben.

In Stadium IV nach Gass ist der Glaskörper nun auch von der Papille komplett abgehoben [33], was in Form eines Weiss-Ringes beobachtet werden kann [53]. Im OCT kann der Befund analog erhoben werden [36].

1.5 Diagnostik des Makulaforamens

1.5.1 Klinisch-funktionale Tests

1.5.1.1 Watzke-Allen

Der Watzke-Allen Test dient zur klinisch frühzeitigen Feststellung makulärer Veränderungen. Er wird durch Platzieren eines schmalen Spaltlampen-Lichtstrahls direkt auf das retinale Loch während der Kontaktglas-Untersuchung durchgeführt [107].

Der Lichtspalt an der Spaltlampe wird schmal eingestellt und von einer Seite der Makula über die Fovea bewegt. Um hierbei den Fundus gleichzeitig mit zu untersuchen, wird eine 90dpt-Lupe vor das zu untersuchende Auge gehalten [18].

Wenn der Patient den Lichtstrich ununterbrochen und senkrecht wahrnimmt, ist der Watzke-Allen Test negativ. Sollte der Patient allerdings angeben den Lichtstrich unterbrochen und verdünnt wahrzunehmen, liegt ein positiver Test und somit der klinische Verdacht auf ein Makulaforamen vor [53].

1.5.1.2 Amsler

Der Amsler-Test kann zur Feststellung von Skotomen und Metamorphopsien, die im Rahmen eines Makulaforamens auftreten können, angewendet werden. Hierzu verwendet man das sogenannte Amsler-Gitter. Dieses besteht aus einem quadratischen Rastergitter mit zentralem Fixationspunkt.

Bei zentralen Skotomen nimmt der Patient Löcher im Liniengitter wahr. Bei Metamorphopsien erkennt er das Gitter unregelmäßig verzerrt [16].

1.5.2 Bildgebende Verfahren

Die Einteilung der Makulaforamina durch Gass beruht auf histologischen und klinischen Beurteilungen. Mithilfe des OCTs sind präzisere Informationen zur makulären und vitreoretinalen Morphologie in vivo verfügbar. Befundvergleichbarkeit und objektive Verlaufsbeobachtungen unter anderem für Studien aber auch im klinischen Alltag sind anhand des OCTs differenzierbar möglich [40]. Es konnte beobachtet werden, dass Makulaforamina über eine foveale Glaskörperadhärenz im Stadium I zu einer fokalen Foveaabhebung oder Foveapseudozysten führen [40]. Im Anschluss kommt es entweder zu einer Abheilung oder spontanen Ruptur dieser Zysten (Stadium II) meist mit zwingender Progression in ein Stadium III [40].

Besonders interessant für die vorliegende Arbeit ist die Möglichkeit der differenzierten Beurteilung der zentralen Strukturveränderungen, insbesondere der Makula [40].

Eine der wichtigsten OCT-Informationen ist die Differenzierung zwischen Pseudomakulaforamen, Schicht- und durchgreifendem Foramen.

1.5.2.1 Optische Kohärenztomografie (OCT)

Die optische Kohärenztomografie (OCT) ist eine nichtinvasive Bildgebung, die das optische Äquivalent zum Ultraschall darstellt, nur dass statt Schallwellen Licht ausgesandt wird [83]. Hochauflösende Schnittbilder der Retina, des Sehnervenkopfes und der retinalen Nervenfaserschicht können somit qualitativ und quantitativ evaluiert werden [83]. Durch die Verwendung von Licht ist potentiell eine Auflösung bis hin zur zellulären Ebene möglich, vergleichbar mit konventioneller Mikroskopie [108]. Die Funktionsweise eines OCTs beruht auf optischer Interferometrie, typischerweise mit Michelson-Interferometer, wobei Licht mit geringer Kohärenzlänge verwendet wird [108]. Licht wird im OCT in zwei Arme, nämlich in einen Referenz- und in einen Messarm aufgeteilt und wieder zusammengeführt. Über die Interferenz der beiden Arme kann ein Bild erzeugt werden. Teile des Gewebes, die einen größeren Anteil Licht reflektieren, produzieren größere Interferenzen als solche mit geringerer Reflektion. Nichtreflektiertes Licht wird gestreut und wird mithilfe des optischen Interferometers herausgefiltert [108]. Das erste OCT wurde Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts entwickelt [47] und erfuhr seither eine kontinuierliche Weiterentwicklung. Das

erste in der Klinik eingesetzte System hatte eine Scangeschwindigkeit von 400 tiefenauflösenden Linien pro Sekunde (Axial Scans/A-Scans), was im resultierenden Bild eine Auflösung von ungefähr 10 μm ermöglichte [31].

1.5.2.2 Spektral-Domänen optische Kohärenztomografie (spectral-domain optical coherence tomography, SDOCT)

Die SDOCT oder auch FDOCT (frequency domain) ist eine Weiterentwicklung des kommerziell zuerst erhältlichen TDOCTs (time domain) [109]. Die beiden OCTs unterscheiden sich anhand der Messmethodik. Während das TDOCT nur die zeitliche Komponente der Signale erfasst, was über Mobilität des Referenzarmes ermöglicht wird, kann beim SDOCT die Frequenz der Signale erfasst werden, was keine mobilen Teile benötigt [111]. Spektralis-Systeme ermöglichen eine deutlich schnellere Bildgebung von ungefähr 25 000 – 100 000 A-scans/s, also ungefähr 100 mal schneller als im TDOCT [109]. Durch diese Geschwindigkeitssteigerung bieten sich weitere Vorzüge, wie die Erstellung hochauflösender Schnitte (B-Scans), die Minimierung von Bewegungsartefakten [83], die Erhöhung der effektiven axialen Auflösung [31].

Durch die höhere Auflösung des SDOCTs kann die Ganglionzellschicht, die innere plexiforme Schicht, die innere Körnerschicht, die äußere plexiforme Schicht, die äußere Körnerschicht, sowie die äußere Grenzmembran, das Photorezeptor Innen- wie Außensegment (IS/OS), das retinale Pigmentepithel und in pathologischen Fällen die Bruchmembran identifiziert werden [109]. Der Aufbau der retinalen Schichten im SDOCT wurde eingehend beschrieben [111,57], insbesondere der Integrität des Photorezeptor Inner/Outer- Segmentes wurde in jüngerer Zeit größere Aufmerksamkeit zuteil [4,85,89]. Nachdem der postoperative Visus nach anatomischem Foramenverschluss innerhalb der Patientengruppen variierte, spekulierte man über einen Zusammenhang zwischen Defekten des Photorezeptorschicht und schlechteren Visusergebnissen [4,85,51,105,48]. Auch die präoperative Konfiguration und Größe des Makulaforamens zeigte in verschiedenen Studien eine positive Korrelation zwischen postoperativen anatomischen und funktionellen Ergebnissen [40,83,59]. Aktuell erhältliche SDOCTs ermöglichen eine Auflösung bis zu 4 μm im resultierenden Bild [31].

1.6 Therapie des Makulaforamens

Der theoretische Hintergrund für die heutige operative Therapie des Makulaforamens wurde von Gass' Hypothese der tangentialen vitreomakulären Traktion bereitet. Die zwei wesentlichen Meilensteine der Chirurgie sind zum einen die Verhinderung der Größenprogredienz, und zum anderen der Verschluss durchgreifender Makulaforamina [61].

Operative Vorgehensweisen für den Verschluss von Makulaforamina vermindern die vitreofoveale Traktion und verflachen die wieder zusammengeführten Foramenränder mit intraokulärer Gastamponade [5]. Das heutzutage bevorzugte operative Verfahren ist die Pars Plana Vitrektomie mit Entfernung der angefärbten inneren Grenzmembran der Netzhaut, der Membrana Limitans Interna (ILM-Peeling) [5]. Im Anschluss daran werden die Patienten instruiert, für einige Tage Bauchlage einzuhalten, wobei noch nicht geklärt ist, inwiefern dies für alle Foramina vorteilig ist [94,10].

Zuerst vorgestellt wurde die nahtlose Vitrektomie mit 20-Gauge Instrumentarien 1996 von Chen [13]. Seither konnten durch Modifikationen die Instrumentengröße und dadurch auch die Schnitte deutlich verkleinert werden [43]. 2005 wurde die in der vorliegenden Arbeit verwendete 23-Gauge Pars Plana Vitrektomie von Eckardt beschrieben [21]. Kleinere Instrumentarien bieten erhebliche intra- und auch postoperative Vorteile; Verkürzung der Operationszeit, geringere Infektionsraten und geringere Schmerzen des Patienten wären zu nennen [43].

Nach aktuellem Wissensstand zeigt das Peeling der Membrana Limitans interna (ILM-Peeling) vor allem bessere anatomische Ergebnisse, wobei der Effekt auf die Visusergebnisse noch nicht vollständig geklärt ist [5]. Anfangs wurde das ILM-Peeling ohne Vitalfarbstoffe durchgeführt. Die tatsächliche Histologie der entfernten Gewebe konnte nur in vitro per Elektronenmikroskop geklärt werden. Inzwischen kann auf eine Vielzahl unterschiedlicher Färbestoffe speziell für das Anfärben der ILM zugegriffen werden.

2. Patienten und Methodik

2.1 Studientyp und Studiendesign

Inhalt dieser Studie ist die Analyse eines Patientenkollektivs nach 23-G Pars Plana Vitrektomie, ILM-Peeling mit Brilliant Blau und Gastamponade bei idiopathischem Makulaforamen innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten postoperativ. Ziel ist es, eine Viususverbesserung nach Makulaforamenchirurgie in Verbindung mit unterschiedlichen anatomischen Parametern, evaluiert über SDOCT-Bildgebung unter dem Vitalfarbstoff zur intraoperativen Identifizierung der ILM (Brilliant Blau) darzulegen.

Für die Klärung dieser Fragen wurde eine klinische, retrospektive Studie konzipiert. Es wurden die Dokumentation aus den Patientenakten sowie Informationen der niedergelassenen Augenärzte herangezogen.

2.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv ein Kollektiv von 126 Patienten aus den Jahren 2009 bis 2010 gesichtet und ausgewertet. Die resultierenden 41 Augen von 41 Patienten wurden nach definierten Einschlusskriterien evaluiert.

41 Augen von 41 konsekutiven Patienten (26 weibliche und 15 männliche) wurden retrospektiv untersucht. Alle Patienten wurden im Zeitraum von 2009 bis 2010 mit standardisierter transkonjunktivaler 23-G Pars Plana Vitrektomie und Brilliant Blau (G-81005 BRILLIANT PEEL®; Fluoron, Geuder AG Heidelberg, Germany) – assistiertem ILM-Peeling vom selben Operateur operiert. Ausschließlich Patienten mit durchgreifendem, idiopathischem Makulaforamen wurden eingeschlossen. Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- traumatische Makulaforamina,
- Schichtforamina,
- Pseudoforamina,
- voroperierte Makulaforamina und
- Öltamponaden.

Die Nachbeobachtungszeit des Kollektivs betrug insgesamt sechs Monate. Kontrolluntersuchungen der Patienten mit Erhebung des bestkorrigierten Visus und SDOCT-Bildgebung am selben Tag, fanden nach einem, drei und sechs Monaten statt.

Präoperativ wurde von den Patienten jeweils der bestkorrigierte Visus erhoben. Eine Auswertung des primären SDOCTs wurde anhand unterschiedlicher Parameter durchgeführt. Der Durchmesser, die Basis und die Höhe des Makulaforamens sowie der Kontinuitätsdefekt im Inner/Outer- Segment wurden jeweils in μm vermessen. Das Vorhandensein pathomorphologischer Ereignisse wie einer epiretinalen Membran, intraretinaler Veränderungen wie beispielsweise intraretinale Zystenformationen, subretinale Veränderungen und Glaskörperadhäsionen wurde bestimmt. Präoperativ vorhandene Kunstlinsen wurden vermerkt.

Postoperativ wurde nach einem, drei und sechs Monaten jeweils erneut der bestkorrigierte Visus erhoben und eine SDOCT-Evaluation durchgeführt. Bestimmt wurden im SDOCT jeweils der Foramenverschluss, das Vorhandensein beziehungsweise die Menge subfovealer Flüssigkeit, und die Kontinuität beziehungsweise Intaktheit des Inner/Outer- Segments sowie der Photorezeptorschicht. Teilweise erhielten Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei starker Linsentrübung eine Kataraktoperation.

2.3 Methodik

Zunächst wurden alle Akten der 41 Patienten gesichtet und die relevanten Daten in einer Excel-Tabelle notiert. Verwendet wurden persönliche Daten wie Geburtsdatum und Geschlecht sowie Datum der Operation, Operateur und die Auswertungen der SDOCT-Bilder. Pseudophakie des betreffenden Auges vor 23-G Pars Plana Vitrektomie wurde festgehalten. Ebenso wurde Kunstlinsenimplantationen während des Beobachtungszeitraumes innerhalb der Patientengruppe vermerkt. Zur Identifizierung der Bias „Kataraktentwicklung“ in der Korrelation des bestkorrigierten postoperativen Visus und Integrität der IS/OS (siehe 4.2) wurden von einigen Patienten Kataraktoperationen, also eine nachträgliche vorhandene Pseudophakie außerhalb des Beobachtungszeitraumes vermerkt.

Der bestkorrigierte Visus wurde im Patientenkollektiv nach 1, 3 und 6 Monaten postoperativ erhoben und in derselben Tabelle notiert.

Eine statistische Analyse erfolgte über SPSS Statistics für Windows (Version 17.0, German). Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie an der Technischen Universität München.

Hypothesen

Folgende Sachhypothesen (H) sollen überprüft werden:

- (H1) Es zeigt sich nach standardisierter transkonjunktivaler trokargeführter 3-Port 23-G Pars Plana Vitrektomie (Microincision Vitrectomy Surgery, MIVS) ein signifikanter Visusanstieg im Patientenkollektiv innerhalb des Beobachtungszeitraumes im Vergleich zum Ausgangsvisus
- (H2) Der Visusunterschied vom vorhergehenden zum nächsten Untersuchungszeitpunkt ist im Patientenkollektiv signifikant steigend
- (H3) Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der mikrostrukturellen IS/OS Integrität und dem Visusanstieg
- (H4) Die retinale Oberflächenbeschaffenheit nach ILM-Peeling verändert sich über den postoperativen Beobachtungszeitraum

Beschreibung der statistischen Methoden:

Zur Überprüfung der Sachhypothese H1 wurde im Datenverarbeitungsprogramm nach Überprüfung auf Normalverteilung der T-Test für verbundene Stichproben verwendet. Eine Darstellung der Visusverbesserung erfolgte als Fehlerbalken mit jeweils einer Standardabweichung. Die Sachhypothese H2 wurde nach Feststellung der Daten auf

Normalverteilung mithilfe des T-Tests bei einer Stichprobe überprüft. Die Darstellung der Visusunterschiede erfolgte mit Boxplots.

Bei Feststellung der Korrelation in H3 wurde nach Verneinung einer Normalverteilung der Spearman-Test verwendet. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anhand eines Streudiagramms.

Die Überprüfung von H4 erfolgte nach Feststellung der Normalverteilung.

Bei allen Prüfungen auf Signifikanz wurde zweiseitig getestet. Den Berechnungen liegt ein Konfidenzintervall von 95% zugrunde, ein Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte über SPSS Statistics 17.0

2.3.1 Untersuchungen

Visusbestimmung

Bei jedem der 41 Patienten wurde obligat eine präoperative Visusbestimmung durchgeführt. Eine dreimalige Nachkontrolle im Abstand von einem, drei und sechs Monaten wurde zwar bei allen Patienten angestrebt, aber auch Patienten mit nur einem postoperativ erhobenen Visus wurden mit in die statistische Auswertung einbezogen. Der Visus wurde jeweils nach Erhebung in Dezimal in LogMAR umgerechnet, da hiermit eine bessere Analyse und Vergleichbarkeit der Ergebnisse, wie beispielsweise zwischen prä- und postoperativem Visus möglich ist.

OCT-Diagnostik

Die Evaluation der SDOCT-Bildgebung erfolgte mithilfe der Software Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) über einen digitalen Archivzugang. Von den meisten Patienten konnten mindestens zwei SDOCT-Aufnahmen beurteilt werden. Davon obligat eine präoperative und eine postoperative Aufnahme. Bei insgesamt 3 Patienten konnte nur die präoperative und keine postoperative Aufnahme ausgewertet werden. Allerdings konnte bei allen dieser 3 Patienten

mindestens ein postoperativer Visus durch den niedergelassenen Augenarzt erhoben werden. Weiterhin konnte bei allen Patienten bestimmt werden, ob die Makulaforamina postoperativ verschlossen wurden. Bei den 3 Patienten ohne postoperative SDOCT-Aufnahme an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde an der Technischen Universität München wurde ein Makulaforamenverschluss durch den niedergelassenen Augenarzt bestätigt.

Bei allen SDOCT-Untersuchungen wurde ein Spectralis OCT von Heidelberg Engineering mit einer axialen Auflösung von 3,5 μm und einer transversalen Auflösung von 14 μm mit einer Scangeschwindigkeit von 40 000 A-scan/s verwendet [83].

Die präoperative Aufnahme diente zur Sicherung des klinischen Verdachts auf durchgreifendes Makulaforamen. Evaluiert wurden jeweils die Foramengröße in Form von Basis, Durchmesser und Höhe des Foramens sowie der Kontinuitätsdefekt im Inner/Outer-Segment. Hierzu wurde die im aufgerufenen SDOCT-Bild des Patienten vorhandene, mobile Maßangabe jeweils an die auszumessenden Positionen gebracht. Das Bild wurde mehrfach vergrößert und die Maßangabe wurde nachkorrigiert. Somit konnte ein genauer Wert in μm angegeben werden. Weiterhin wurden in den präoperativen Aufnahmen zusätzliche pathomorphologische Kriterien wie das Vorhandensein einer epiretinalen Membran, intraretinale Veränderungen wie beispielsweise intraretinale Zystenformationen, subretinale Veränderungen und Glaskörperadhäsionen semiquantitativ bestimmt.

Die erste postoperative Aufnahme wurde als Verlaufskontrolle zum definitiven Foramenverschluss verwendet. Bei der Beurteilung wurde darauf geachtet, dass der SDOCT-Scan exakt durch die Foveola und nicht durch die Parafovea verläuft. Eine Bestimmung der subfovealen Flüssigkeit in Graden 0 (keine subfoveale Flüssigkeit) bis 4 (sehr viel subfoveale Flüssigkeit) wurde durchgeführt. Die mikrostrukturelle Integrität des Photorezeptor Inner/Outer-Segments wurde am SDOCT evaluiert und in μm analog wie bei der präoperativen Datenerhebung vermessen. Bei Vorhandensein mehrerer Defekte wurden diese addiert. Ebenfalls wurde anhand des ersten postoperativen SDOCT-Bildes die vollständige Entfernung der ILM beurteilt. Bei jedem postoperativen SDOCT-Bild wurde weiterhin die Oberflächenbeschaffenheit nach ILM-Peeling semiquantitativ bestimmt. Hierbei wurden die Aufnahmen anhand der Rauigkeit der Oberfläche nach den Graden 0 (glatte Oberfläche), 1 (raue Oberfläche) und 2 (sehr raue Oberfläche) ausgewertet. Die

Anzahl der Kerben wurde bei jeder postoperativen Aufnahme in einem einzelnen Schnitt bestimmt. In der zeitlich späteren Aufnahme beim selben Patienten wurde zur Bestimmung der Kerbenanzahl jeweils der dazu korrespondierende Schnitt gesucht. Teilweise war die Zuordnung der Schnitte jedoch nicht ganz eindeutig. Es wurde allerdings versucht, den jeweils subjektiv am besten korrespondierenden Schnitt zur Voraufnahme in die Datenerhebung miteinzubeziehen. Die tiefste Kerbe wurde jeweils im selben Bild wie die Kerbenanzahl bestimmt. Dies erfolgte ebenfalls mit der mobilen Maßangabe, analog wie in der präoperativen Bildauswertung beschrieben, in μm .

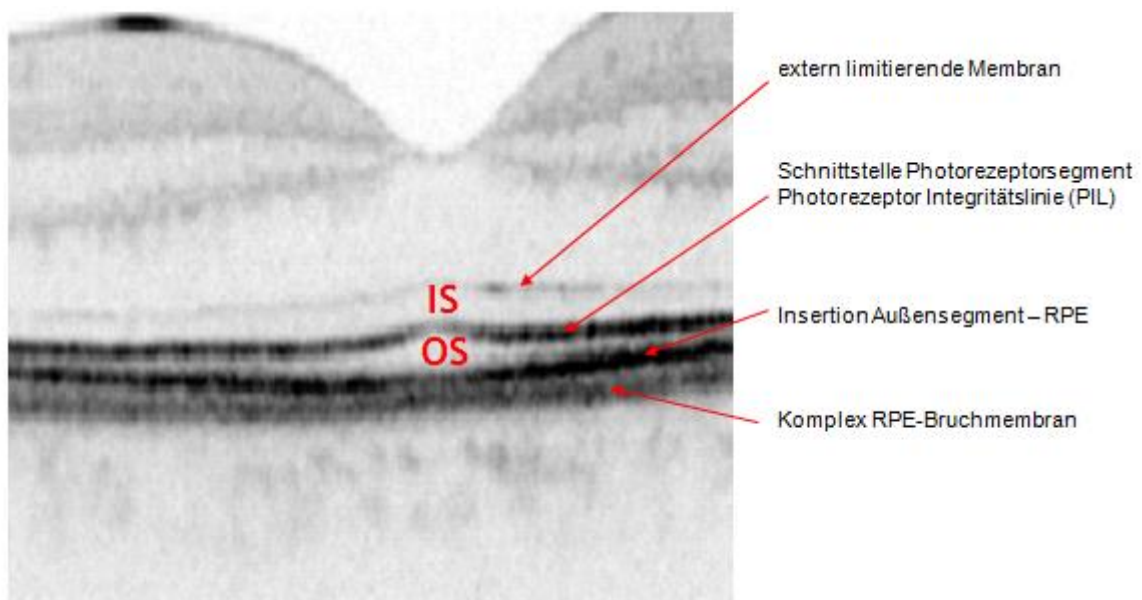


Abb. 6: SD-OCT Bild, vergrößerter Ausschnitt der einzelnen retinalen Schichten. (IS) Photorezeptorinnensegment, (OS) Photorezeptoraußensegment.

2.3.2 Operationstechnik

Die Operation wurde bei allen Patienten vom selben Operateur in standardisierter transkonjunktivaler trokargeführter 3-Port 23-G Pars Plana Vitrektomie (MIVS) durchgeführt. Im Rahmen der 23-G Vitrektomie wurde bei Patienten mit noch anliegender Glaskörpergrenzmembran eine Glaskörperabhebung induziert. Für das Anfärben und anschließende Peeling der ILM wurde zur besseren Sichtbarkeit bei allen Patienten Brilliant Blau verwendet. Das ILM-Peeling wurde großflächig bis an die temporalen Gefäßbögen

durchgeführt. Nach Dellen der Peripherie zum Ausschluss von peripheren Netzhautforamina wurden nach Eingabe von Gas (C3F8/Luft-Gemisch, 12%) bei einem intraokulären Druck von 15 mmHg die Trokare entfernt. Die Patienten wurden instruiert für 3 Tage Kopftief- oder Bauchlage einzuhalten.

3. Ergebnisse

3.1 Präoperative Datenerhebung

Die präoperativen Daten bestehen zum einen aus den persönlichen Daten der Patienten, zum anderen aus den Voruntersuchungen im Rahmen der präoperativen Diagnostik.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

In der präoperativen Datenerhebung wurden unter anderem das Geburtsdatum der Patienten sowie das Operationsdatum vermerkt. Daraus wurde das jeweilige Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation errechnet. Das mittlere Patientenalter bei Operation betrug 68 Jahre +/- 6,84 Jahre mit einer Spanne von 54 - 84 Jahren. 4 (9,75%) der Patienten waren zum definierten Zeitpunkt unter 60 Jahre alt.

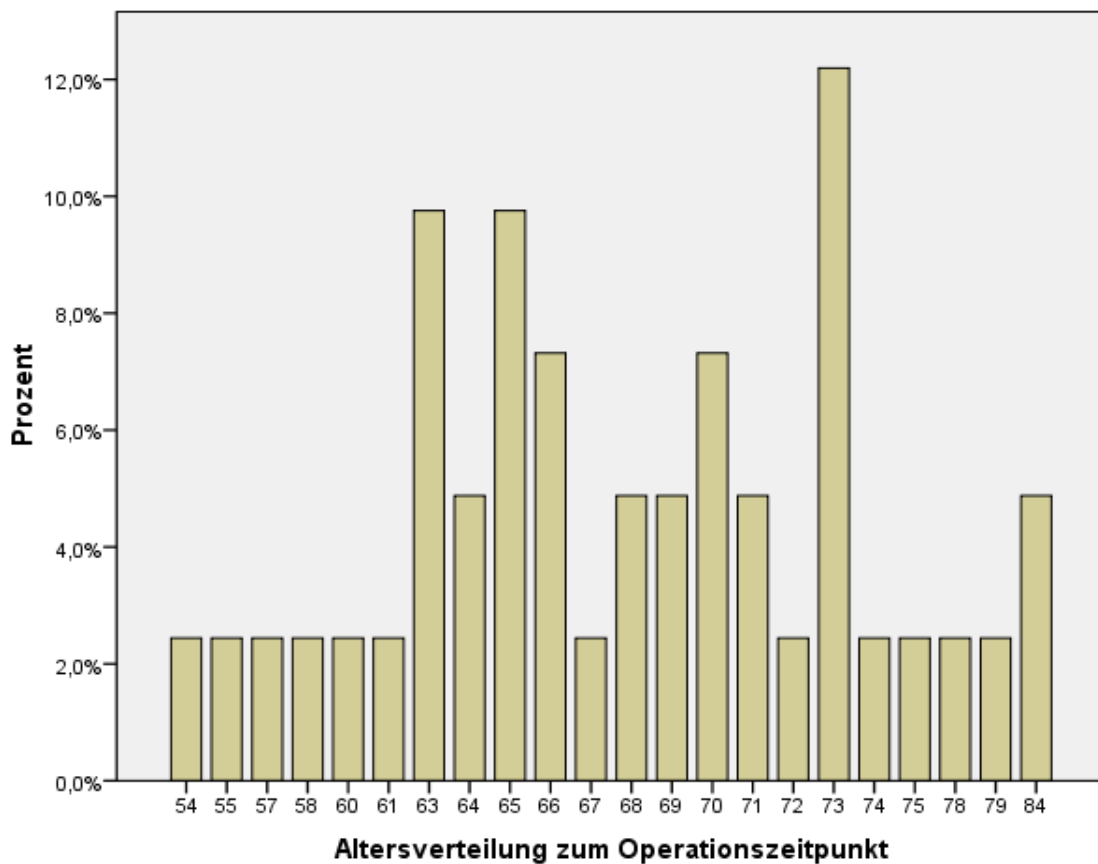


Abb. 7: Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt

Insgesamt waren 26 (63%) der Patienten weiblich und 15 (37%) der Patienten männlich. 15 rechte Augen und 26 linke Augen wurden eingeschlossen.

3.1.2 Präoperativer Visus

Bei jedem der 41 Patienten wurde der präoperativ bestkorrigierte Visus am zu operierenden Auge bestimmt. Der Visus wurde zur besseren Vergleichbarkeit auch in logMAR (in Klammern) angegeben. Der mittlere bestkorrigierte Visus präoperativ (n=41) betrug 0,2 mit einer Standardabweichung von 0,1 (0,77 LogMar mit SD=0,26) mit einer Visusspanne von 0,05 bis 0,4.

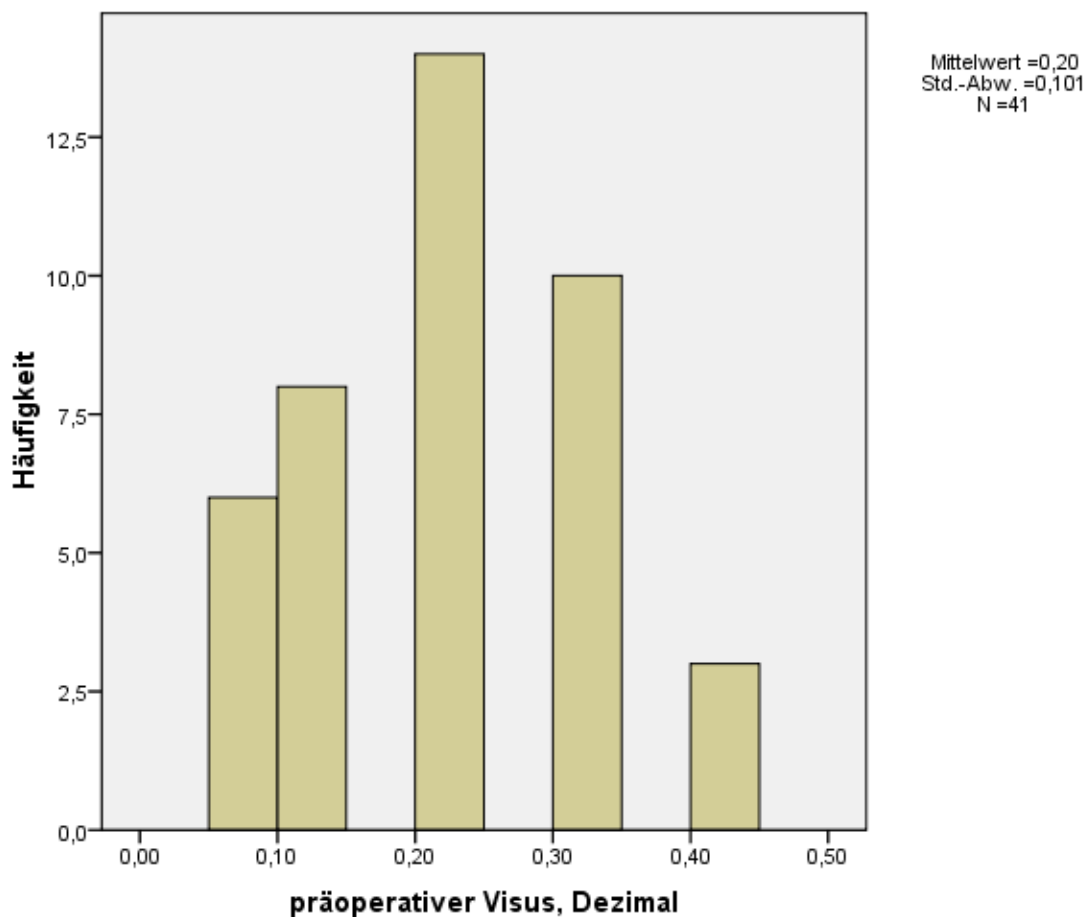


Abb. 8: Präoperativer Visus, Dezimal

3.1.3 Evaluation der präoperativen OCT-Aufnahmen

Der Mittelwert der Foramenbasis betrug 737 μm (SD=285,5) mit einer Spannweite von 229 μm - 1355 μm . Der Foramendurchmesser wurde mit 354,78 μm gemittelt (SD=172,7) und ging von 83 μm - 821 μm . Die Höhe der Makulaforamina war im Mittel 430 μm (SD= 62,2) von 270 μm - 550 μm . Der Defekt im Inner/Outer-Segment lag im Mittelwert bei 1072,3 μm (SD=346,32) von 348 μm - 1702 μm .

Intraretinale Veränderungen konnten bei 40 von 41 Patienten (97,6%), Glaskörperadhäsionen bei 14 von 41 Patienten (34,1%) und subretinale Veränderungen bei 7 von 41 Patienten gefunden werden (17,1%).

3.2 Postoperative Datenerhebung

3.2.1 Verschlussrate

Die Verschlussrate wurde mithilfe des SDOCTs frühestens ein Monat postoperativ bestimmt. Ein Foramen galt dann als verschlossen, wenn kein Netzhautdefekt im SDOCT-Scan mehr vorhanden war.

Bei 36 Patienten konnte der Foramenverschluss nach Ablauf von einem Monat, bei 5 Patienten nach Ablauf von 3 Monaten am SDOCT beurteilt werden. Diese 5 Patienten nahmen den Kontrolltermin nach dem ersten postoperativen Monat nicht wahr. Insgesamt wurden 39 von 41 Makulaforamina verschlossen (95,1%).

Verschlussrate der Makulaforamina

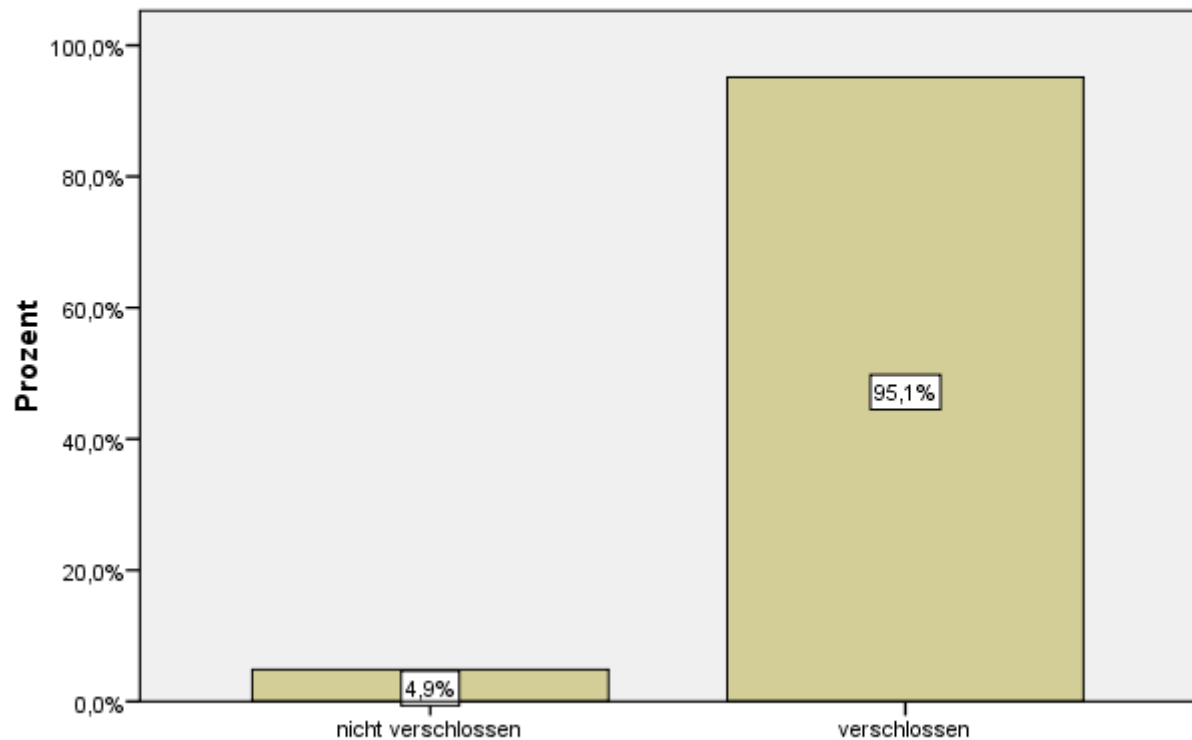


Abb. 9: Verschlussrate der Makulaforamina

3.2.2 Postoperativer Visus

Postoperativ lag der mittlere bestkorrigierte Visus nach 1 Monat (n=36) bei 0,4 mit SD=0,2 (0,46 logMAR mit SD=0,27), nach 3 Monaten (n=25) bei 0,44 mit SD=0,2 (0,41 logMAR mit SD=0,23) und nach 6 Monaten (n=24) bei 0,58 mit SD=0,22 (0,28 logMAR mit SD= 0,21). Jeder postoperativ erhobene bestkorrigierte Visus war signifikant ($p < 0,05$) besser als der bestkorrigierte Ausgangsvisus.

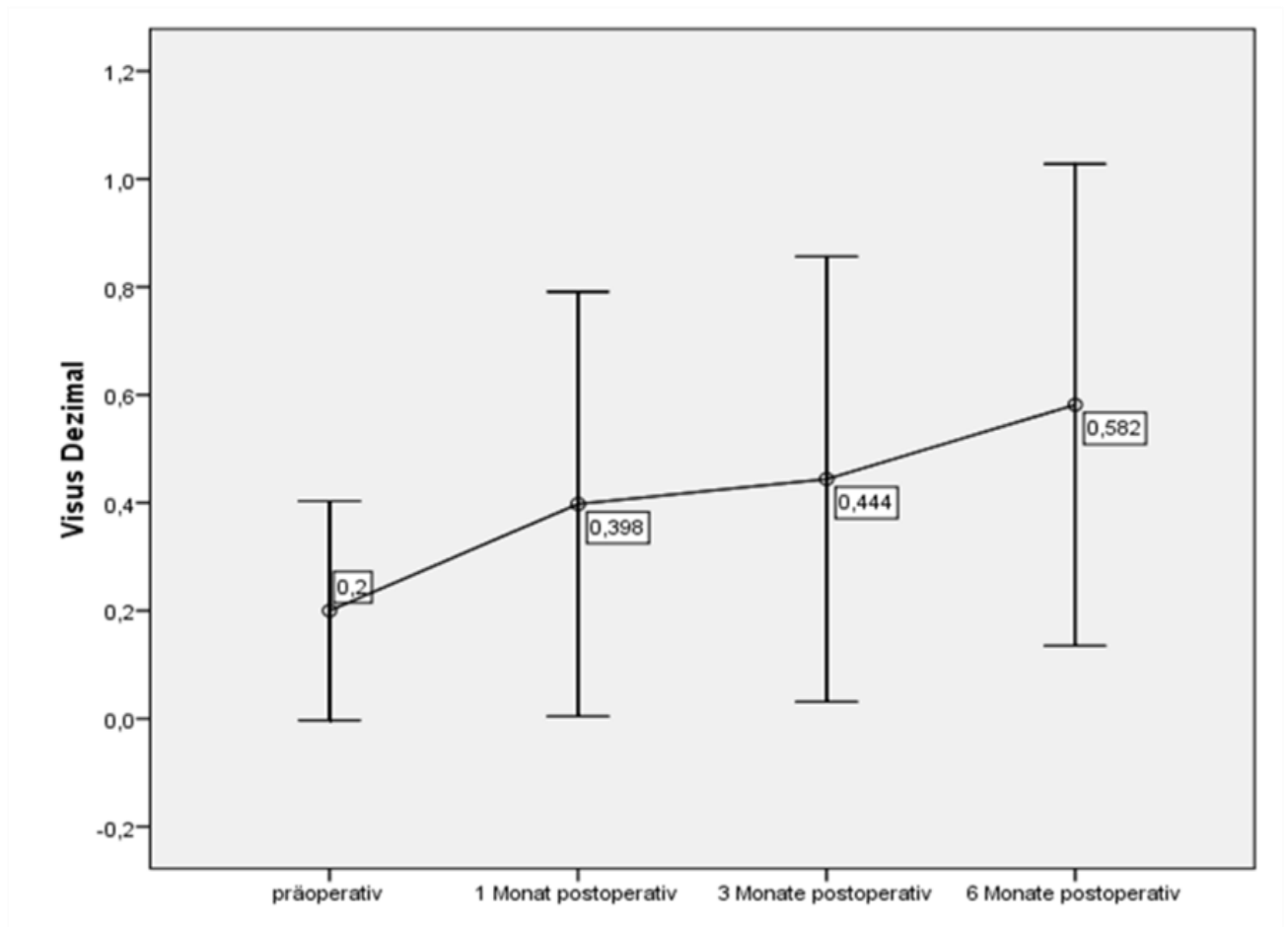


Abb. 10: Postoperativer Visusanstieg im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten

Die Visusverbesserung von präoperativ zu 1 Monat postoperativ (n=36) betrug 0,19 mit SD=0,2 und $p < 0,05$ (-0,29 logMAR mit SD=0,32, $p < 0,05$). Die Visusverbesserung 1 Monat postoperativ zu 3 Monaten postoperativ (n=20) betrug im Mittel 0,11 und war mit einer SD=0,19 (-0,13 logMAR, SD=0,26, $p < 0,05$) ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Von 3 zu 6 Monaten postoperativ (n=17) betrug die signifikante Visusverbesserung ($p < 0,05$) durchschnittlich 0,12 mit einer SD=0,18 (-0,11logMAR, SD=0,22, $p = 0,051$).

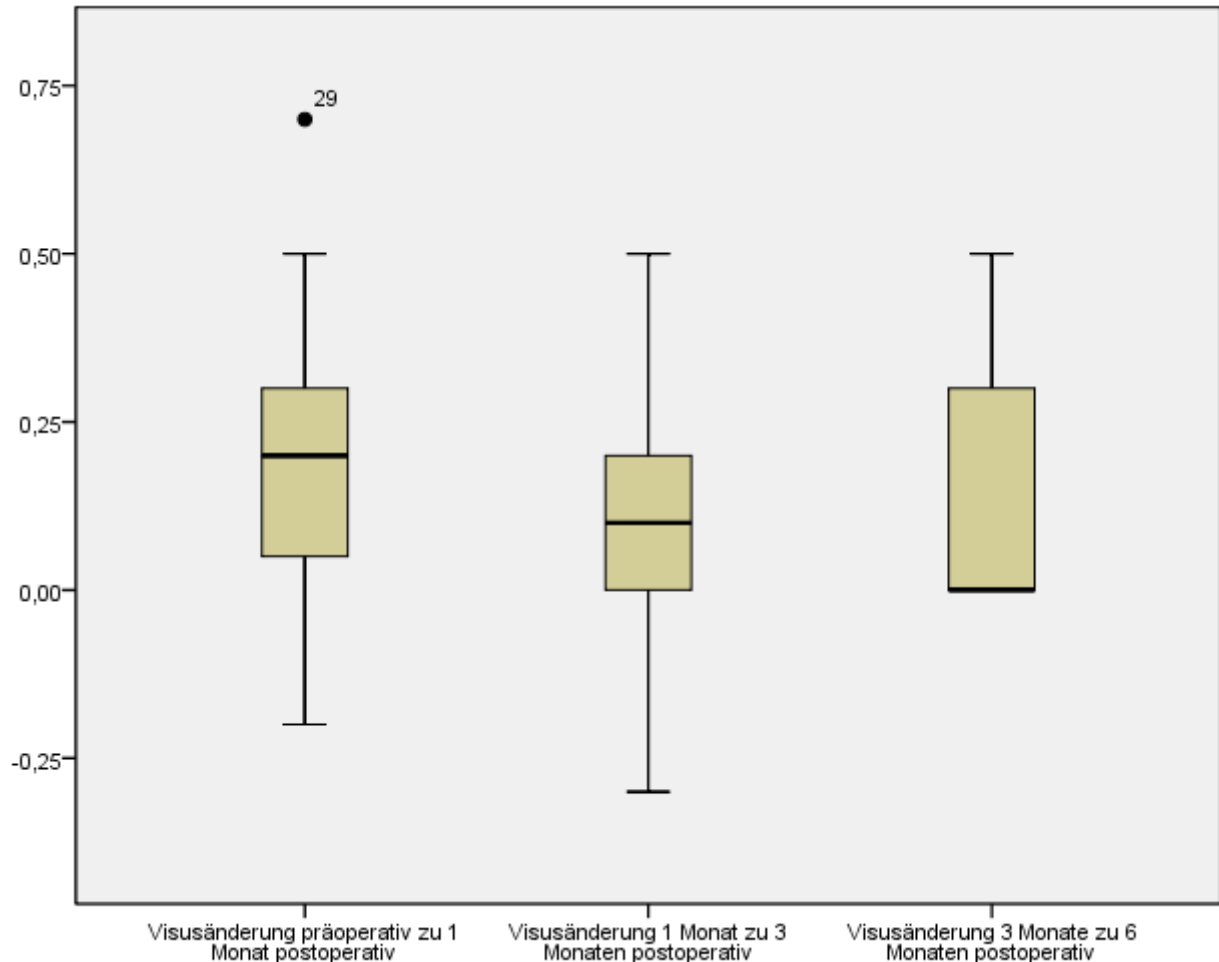


Abb. 11: Visusveränderungen

3.2.3 IS/OS-Integrität und bestkorrigierter Visus

Es wurde präoperativ sowie 6 Monate postoperativ der bestkorrigierte Visus mit der Größe des IS/OS-Defekts, beziehungsweise mit der mikrostrukturellen IS/OS-Integrität korreliert.

Präoperativ zeigte sich hierbei eine signifikante schwache Korrelation ($r=0,41$; $p < 0,05$). Nach dem postoperativen Zeitraum von 6 Monaten konnte keine signifikante Korrelation zwischen bestkorrigiertem Visus und mikrostrukturellen IS/OS-Integrität festgestellt werden ($p=0,4$). Eine weitere Aufteilung dieser Patientengruppe findet sich in 3.2.6 (Pseudophakie).

3.2.4 Retinale Oberflächenbeschaffenheit nach ILM-Peeling

Bei n=38 Patienten stand ein postoperatives SDOCT-Bild zu Auswertung der Oberflächenbeschaffenheit zur Verfügung. Hierbei wurden die Aufnahmen anhand der Rauigkeit der Oberfläche nach den Graden 0 (glatte Oberfläche), 1 (raue Oberfläche) und 2 (sehr raue Oberfläche) ausgewertet.

Die Kerbtiefe konnte erst ab 9 μm bestimmt werden. Eine Ausmessung kleinerer Kerben war technisch nicht möglich, da:

- der bewegliche Cursor zum Ausmessen von Abständen unter 9 μm nicht einzustellen ist. An beiden Enden sind Pfeilsitze befindlich, welche eine nicht zu verändernde Länge an und für sich besitzen.
- eine mehrmalige Vergrößerung zur genauen Bestimmung der Kerben notwendig ist. Diese ist unter einer gewissen μm -Zahl durch die Pixelung des SDOCT-Bildes nicht mehr eindeutig.

Nach dem ersten postoperativen Monat (n=30) betrug die semiquantitativ bestimmte Oberflächenrauigkeit 0,57 (SD=0,50).

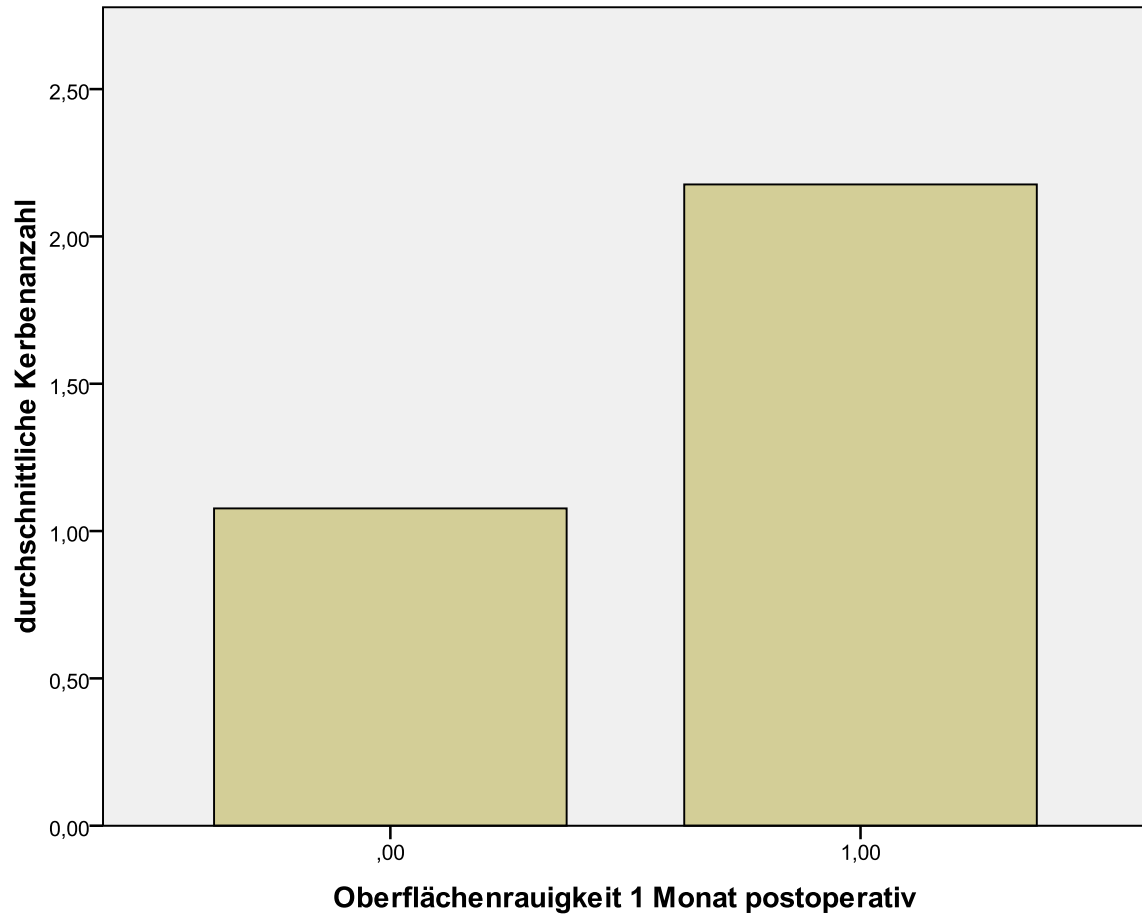


Abb. 12: Oberflächenrauigkeit und Kerbenanzahl 1 Monat postoperativ

Nach dem dritten postoperativen Monat (n=20) konnte die Oberflächenrauigkeit mit 1,05 (SD=0,69) und nach dem sechsten Monat (n=18) mit 1,33 (SD=0,49) bestimmt werden. Diese Ergebnisse waren jeweils signifikant ($p < 0,05$).

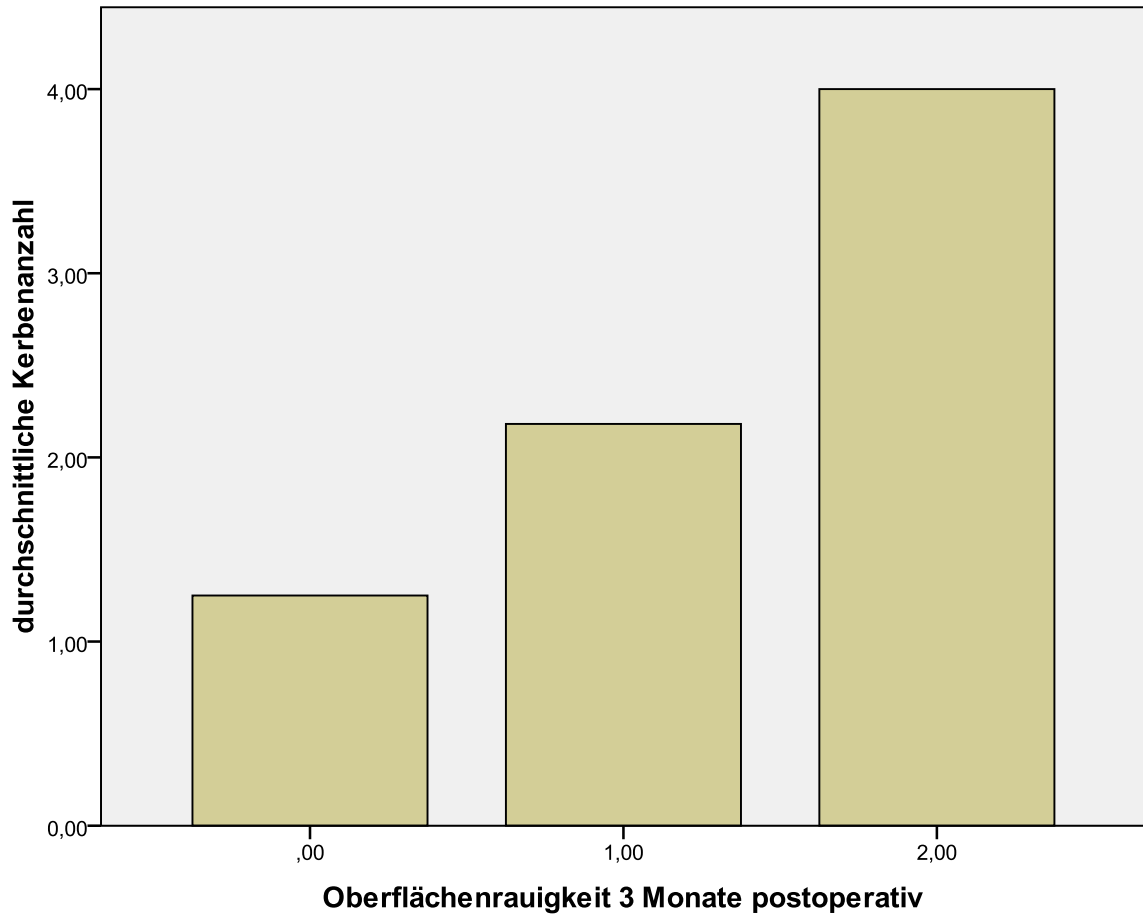


Abb. 13: Oberflächenrauigkeit und Kerbenanzahl 3 Monate postoperativ

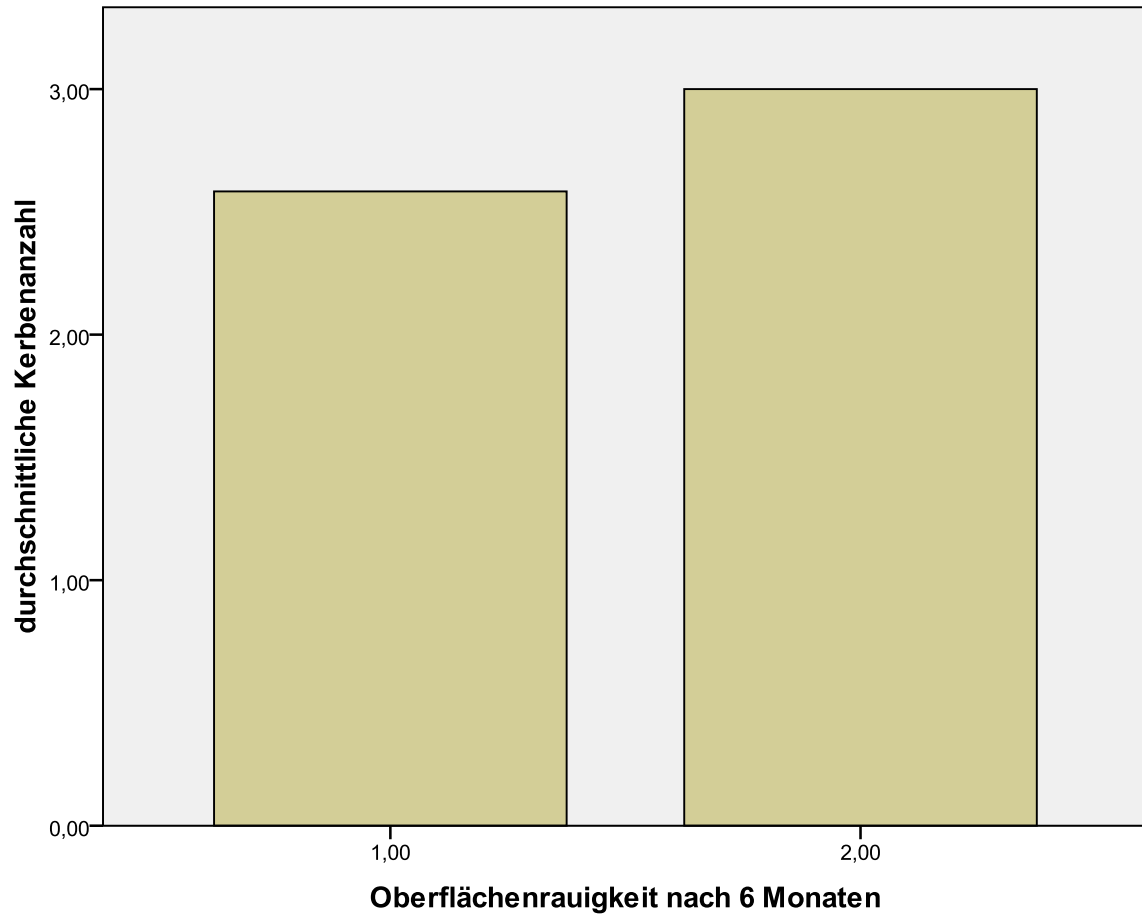


Abb. 14: Oberflächenrauigkeit und Kerbenanzahl 6 Monate postoperativ

Weiterhin wurde bei denselben Patienten die Kerbenanzahl sowie jeweils im gleichen Schnitt die tiefste Kerbe bestimmt. Nach dem ersten postoperativen Monat (n=30) konnte die Kerbenanzahl mit 1,7 (SD=1,44) und die tiefste Kerbe im Durchschnitt mit 28,63 μm (SD=30,65) bestimmt werden. Nach dem dritten postoperativen Monat (n=20) konnte die Kerbenanzahl im Durchschnitt mit 2,45 (SD=1,99), sowie die tiefste Kerbe im Mittel mit 27,56 μm (SD=25,05) ausgemessen werden. Nach 6 postoperativen Monaten (n=18) wurde die Kerbenanzahl durchschnittlich mit 2,72 (SD=1,64) und die Kerbentiefe im Mittel mit 33,5 μm bestimmt. Alle Ergebnisse waren jeweils signifikant ($p < 0,05$). Der Unterschied der Vertiefung der Kerben im Verlauf konnte zwischen dem ersten und dritten postoperativen Monat (n=15) mit 3,27 μm und zwischen dem dritten und sechsten postoperativen Monat (n=11) mit 6,81 μm angegeben werden. Der Unterschied in der Kerbenvertiefung betrug zwischen

dem ersten und sechsten postoperativen Monat (n=14) 3,92 μm . Diese Ergebnisse waren allerdings nicht signifikant ($p>0,05$).

Die durchschnittliche Kerbtiefe, Kerbenanzahl und Oberflächenrauigkeit wurde mit dem jeweiligen bestkorrigierten Visus nach einem, drei und sechs Monaten postoperativ korreliert. Es zeigte sich allerdings keine signifikante Korrelation.

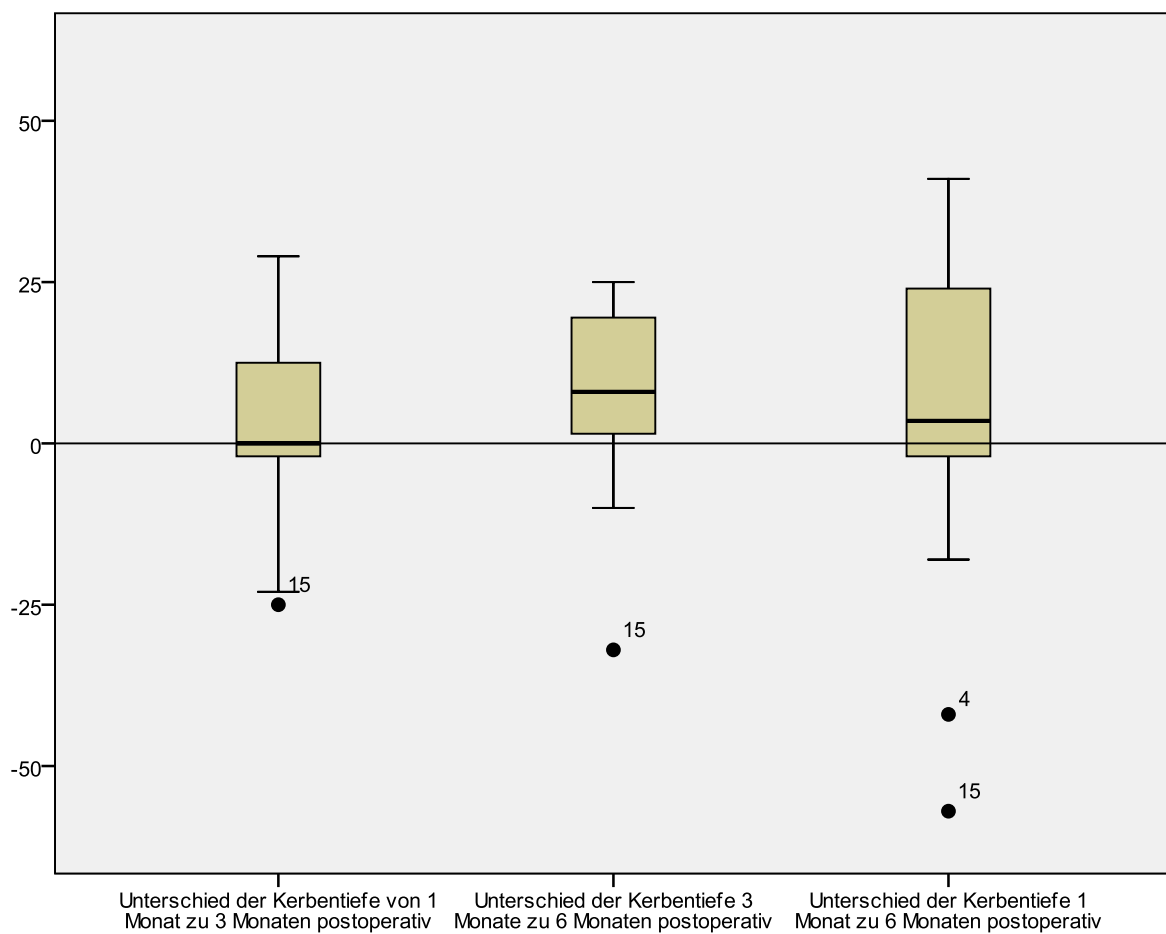


Abb. 15: Zunahme der Kerbtiefe in μm im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten

3.2.5 Netzhautdicke

An den postoperativen SDOCT Bildern wurde die Netzhautdicke bestimmt. Am bereits beschriebenen SDOCT ist es möglich, die Netzhautdicke automatisch über die gesamte Abbildung darstellen zu lassen. Hierbei zeigt sich jeweils eine schematische Projektion der Netzhautoberfläche in Form einer Linie. Parafoveal rechts und links im Bild, am jeweils höchsten Punkt in der grafischen Netzhautabbildung wurde mit dem beweglichen Pfeil an die gewünschte Stelle in der Abbildung gefahren. Die beiden Netzhautdicken wurden in einer Tabelle vermerkt und der Mittelwert wurde bestimmt.

Nach dem 1. Monat (n=30) postoperativ konnte die durchschnittliche Netzhautdicke mit 347,93 μm (SD=20,6) bestimmt werden. Nach 3 Monaten (n=20) zeigte sich eine Verringerung der Netzhautdicke auf 341,78 μm (SD=33,65) im Mittel und nach 6 Monaten (n=18) auf durchschnittlich 335,5 μm (SD=23,58). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p < 0,05$).

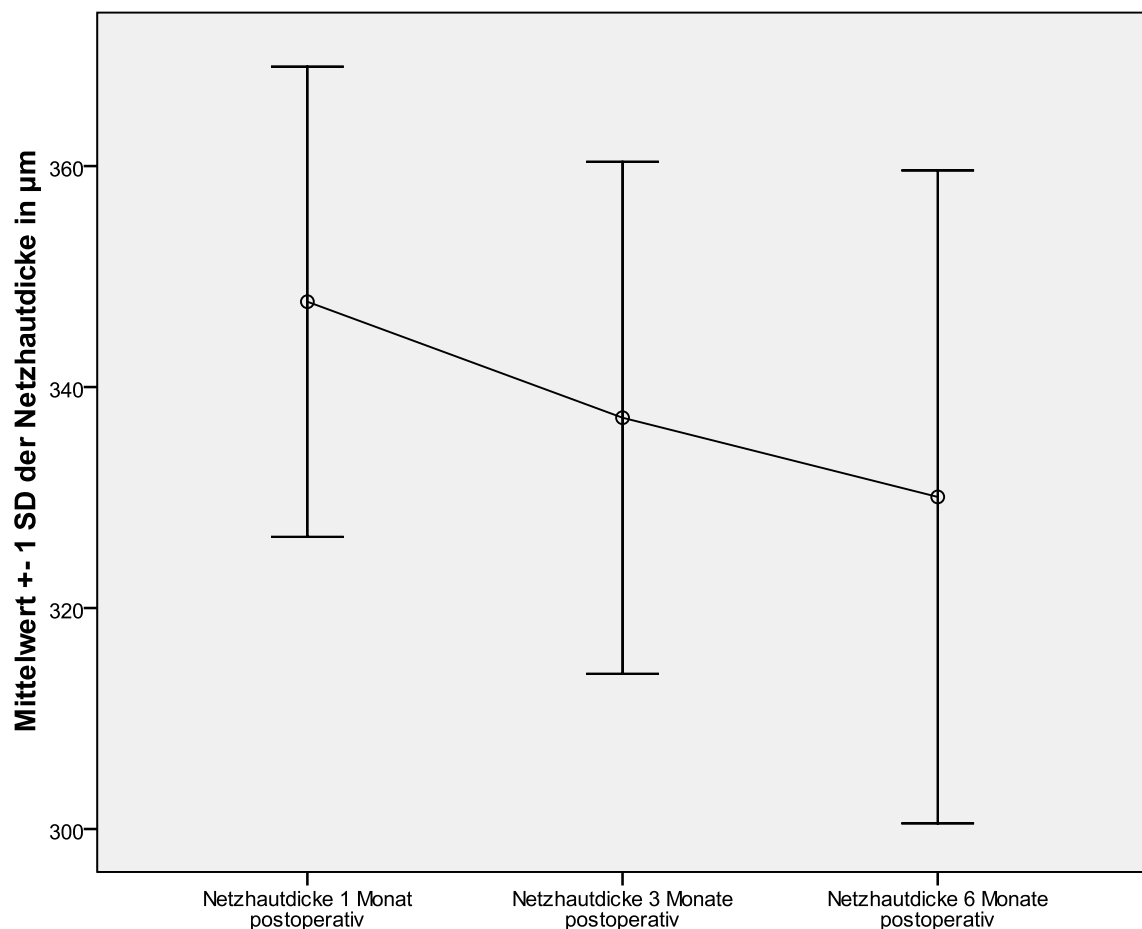


Abb. 16: Abnahme der Netzhautdicke über den postoperativen Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten

3.2.6 Pseudophakie

14 Patienten waren vor Durchführung der standardisierten 23-G Pars Plana Vitrektomie bei Makulaforamen bereits pseudophak. 4 Patienten wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes, 1 vor Erhebung des 3-Monatsvisus und 3 vor Erhebung des 6-Monatsvisus pseudophak. Insgesamt wurden 4 Patienten außerhalb des Beobachtungszeitraumes, nämlich zwei nach 7 Monaten, einer nach 8 Monaten sowie der letzte nach 11 Monaten postoperativ pseudophak.

Statistisch lässt sich diese Konstellation in folgende Gruppen einteilen:

0 = Patienten, die keine Kataraktoperation erhalten haben (blaue Gruppe)

1 = Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten oder zuvor eine Kataraktoperation erhalten haben (grüne Gruppe)

2 = Patienten, die außerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten eine Kataraktoperation erhalten haben (beige Gruppe)

Für die Patientengruppe (blaue Gruppe), die keine Kataraktoperation erhalten hat (n=19, beziehungsweise n=11 für die Visuserhebung nach 6 Monaten), kann eine Korrelation von -0,53 ($p > 0,05$) zwischen IS/OS-Integrität und postoperativ nach 6 Monaten bestkorrigiertem Visus bestimmt werden.

Betrachtet man ausschließlich die Patientengruppe (grüne Gruppe), die bereits vor Pars Plana Vitrektomie pseudophak gewesen ist (n=14, beziehungsweise n=7 für die Visuserhebung nach 6 Monaten) und die Patientengruppe, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes pseudophak wurde (n=4), erhält man eine Korrelation von -0,654 ($p > 0,05$). Für die Patientengruppe (beige Gruppe), die außerhalb des Beobachtungszeitraumes pseudophak wurde (n=4), erhält man in der 6-Monats Kontrolle eine Korrelation von -0,258 ($p > 0,05$).

Im Streudiagramm lässt sich nach Aufteilung der Patienten in die jeweiligen Untergruppen erkennen, dass in der Patientengruppe 1 (grüne Gruppe) die höchste Korrelation zwischen der IS/OS-Integrität und dem bestkorrigierten Visus nach 6 Monaten besteht.

Bei statistischer Miteinbeziehung der 4 außerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten pseudophaken Patienten mit jeweils neuem, bestkorrigiertem Visus und neuen SDOCT-Bildern in die Gesamtgruppe, findet sich eine signifikante ($p < 0,05$) positive Korrelation von 0,612 zwischen der IS/OS-Integrität und dem bestkorrigierten Visus.

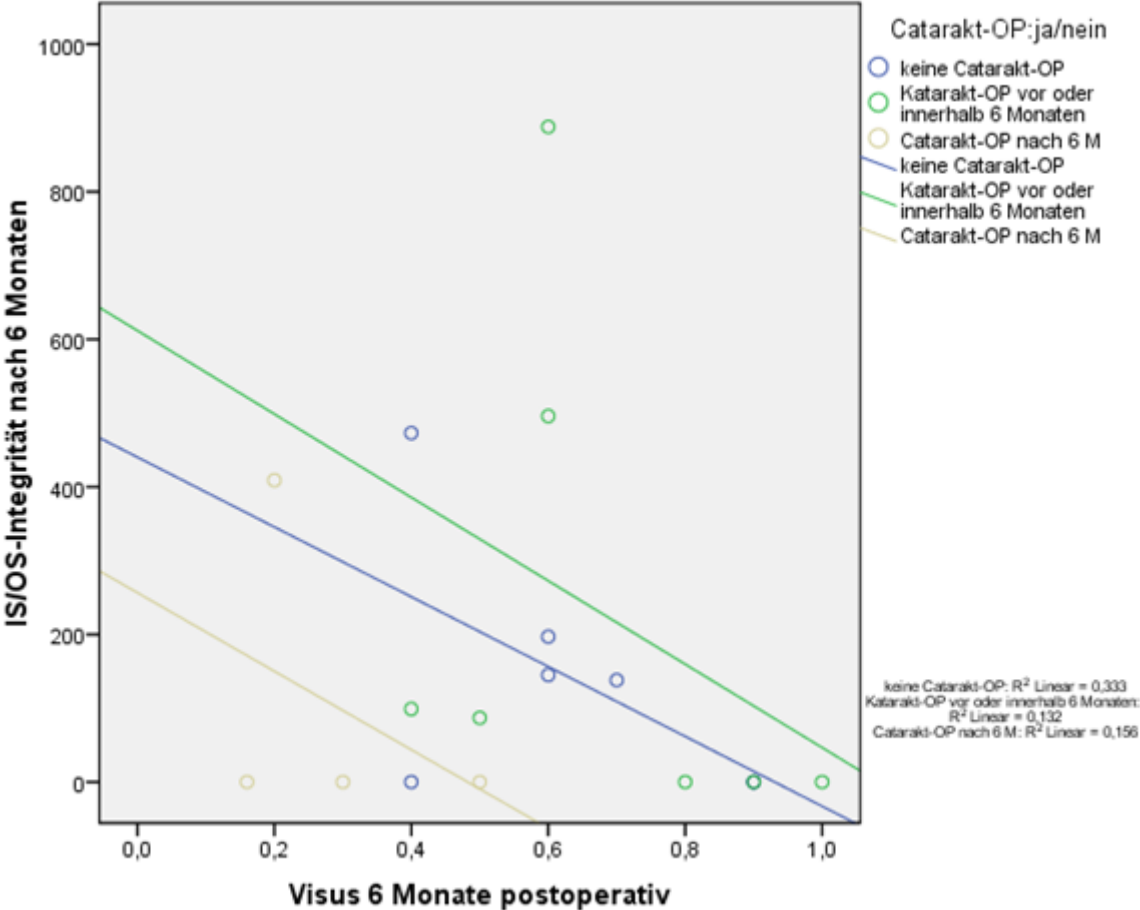


Abb. 17: IS/OS Integrität und Visusanstieg der unterschiedlichen Gruppen

3.3 Patientenbeispiele, Darstellung des IS/OS-Defekts

Dargestellt sind jeweils Patienten mit Markierung (Pfeile) des IS/OS Defekts (Abb. 18 a,b bis 20 a,b). Gezeigt wird jeweils das präoperative und das postoperative SDOCT-Bild vom selben Patienten nach 6 Monaten.

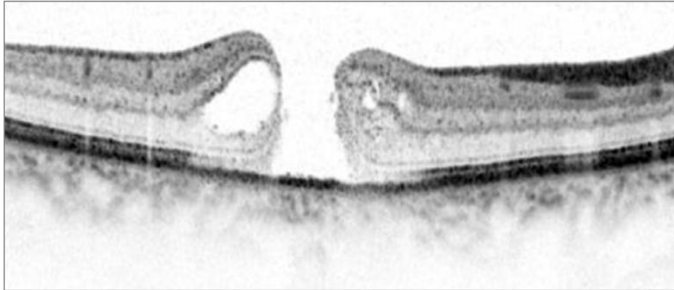


Abb. 18 a: Patient mit Makulaforamen Grad IV präoperativ. Visus präoperativ: 0,3.

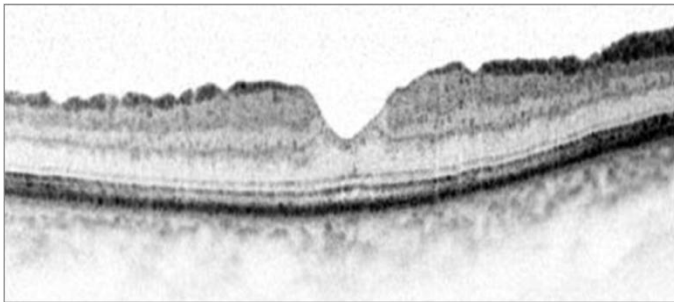


Abb. 18 b: Patient ohne postoperativen IS/OS-Defekt Visus postoperativ 1,0.

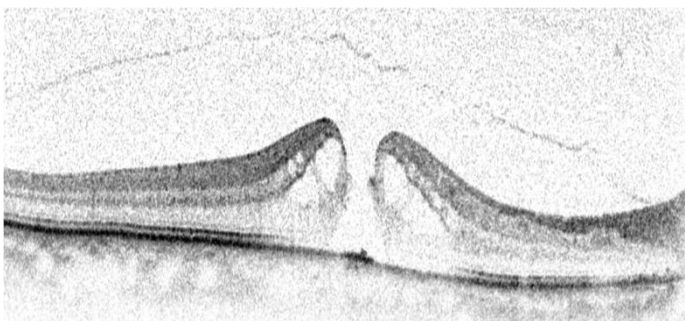


Abb. 19 a: Patient mit Makulaforamen Grad III, präoperativer Visus: 0,2

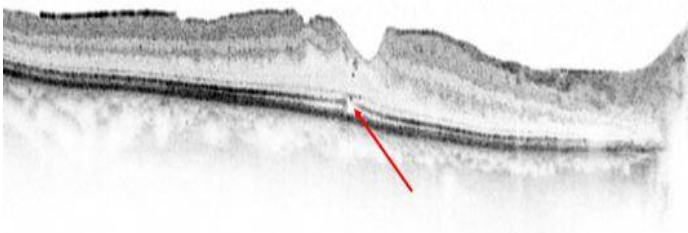


Abb. 19 b: Patient mit Makulaforamen zentralem IS/OS-Defekt (*Pfeil*), Visus postoperativ: 0,4

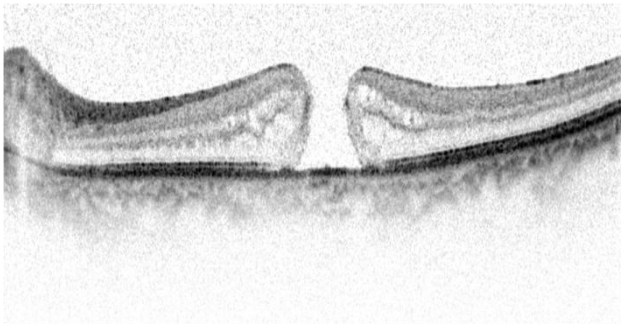


Abb. 20 a: Patient mit Makulaforamen Grad IV, präoperativer Visus 0,2

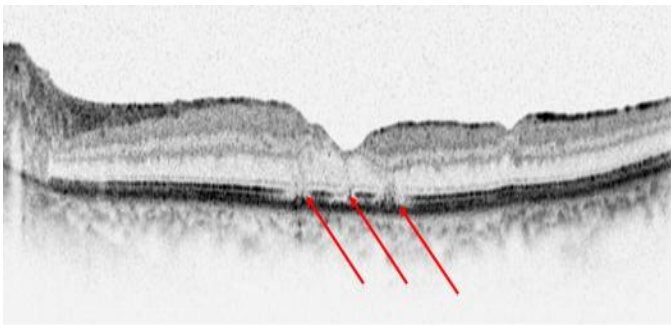


Abb. 20 b: Patient mit mehreren IS/OS-Defekten (*Pfeile*). Visus postoperativ: 0,6

3.4 Patientenbeispiele, Darstellung der Oberflächenrauigkeit

Dargestellt sind jeweils SDOCT-Bilder in konsekutiven Untersuchungen. Es ist immer derselbe Scan, oder der jeweils am besten korrespondierende Scan dargestellt.

Abb. 21 a,b: Patientenbeispiel nach einem und nach 6 Monaten postoperativ. Es wurde derselbe Scan verwendet.

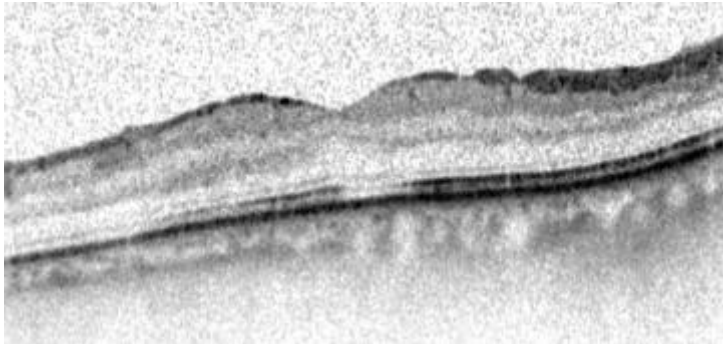


Abb. 21 a: SDOCT-Bild 1 Monat postoperativ. Anzahl an Kerben: 2, Oberflächenrauigkeit: 1 (leicht rau)

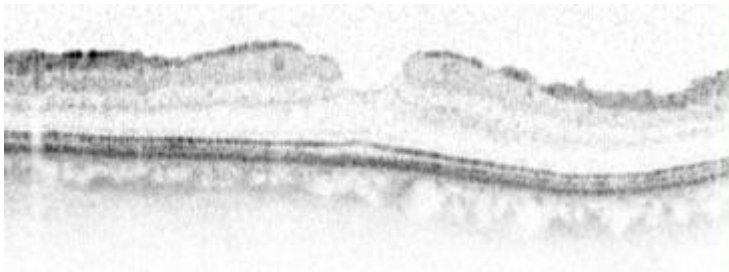


Abb. 21 b: SDOCT-Bild 6 Monate postoperativ. Anzahl an Kerben: 4, Oberflächenrauigkeit: 2 (rau). Es zeigt sich im Vergleich zur Voraufnahme eine unruhigere retinale Oberfläche.

Abb. 22 a,b: Patientenbeispiel nach 3 und 6 Monaten postoperativ. Es wurde derselbe Scan verwendet.

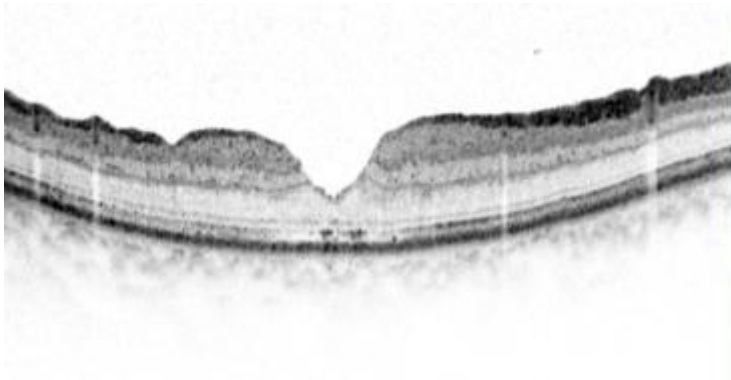


Abb 22 a: SDOCT-Bild 3 Monate postoperativ. Anzahl an Kerben: 4, Oberflächenrauigkeit: 2 (rau).

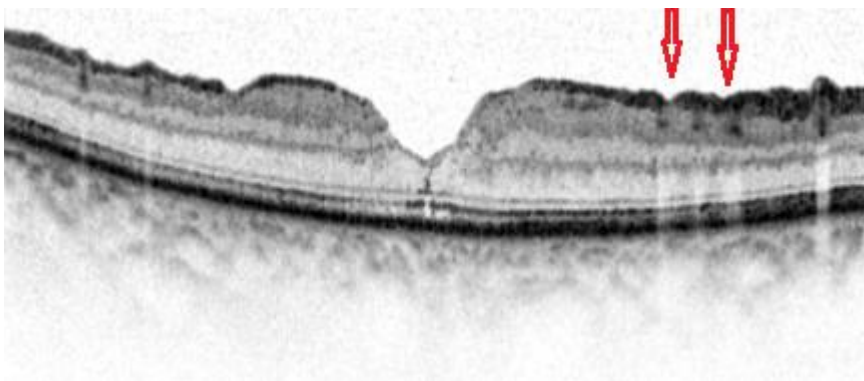


Abb. 22 b: SDOCT-Bild 6 Monate postoperativ. Anzahl an Kerben: 6, Oberflächenrauigkeit: 2 (rau). Es zeigt sich im Vergleich zur Voraufnahme eine Zunahme der Kerben (*Pfeile*).

4. Diskussion

4.1 23-G Vitrektomie

Seit der Einführung der nahtlosen, transkonjunktivalen, mikroinzisionalen Vitrektomietechnik durch Chen im Jahre 1996 [13] hat sie sich mittlerweile zum Standardverfahren bei der elektiven Makulachirurgie entwickelt. Fujii und Kollegen [30] schlugen 2002 eine Modifizierung der bisher üblichen 20-G Vitrektomieinstrumentarien vor, was zu den kleineren 25-G Instrumenten und somit zu kleineren Inzisionen führte. 2005 wurde von Eckardt [21] die nahtlose, transkonjunktivale 23-G Vitrektomie eingeführt. Diese, auch in der vorliegenden Patientengruppe verwendete Technik stellt ein sehr schonendes operatives Verfahren mit eher sehr geringen Komplikationsquoten dar [43]. Durch die etwas größeren Apparate der 23-G im Vergleich zur 25-G Variante, haben die Instrumente eine geringere Flexibilität [43]. Dies ermöglicht dem Operateur die Vitrektomie auch in der Peripherie vollständig durchzuführen [43]. Insbesondere die postoperative Rate von Netzhautforamina und Netzhautablösungen ist gegenüber der konventionellen 20-G Vitrektomie deutlich reduziert [77]. Als weitere intra- und postoperative Vorteile der 23-G Vitrektomie wären die verringerte Operationszeit, eine geringere postoperative Entzündungsrate und weniger Schmerzen zu nennen [43]. Hikichi und Kollegen verglichen retrospektiv 100 Patienten, welche entweder mit 20-G oder mit 23-G Vitrektomie bei Makulaforamen operiert wurden [43]. Die Visusverbesserung in der Patientengruppe nach 23-G Vitrektomie ist im Vergleich zur 20-G Vitrektomie nach 1 Monat und nach 3 Monaten postoperativ größer. Auch der postoperative Visus selbst ist nach 1 und 3 Monaten in der 23-G Patientengruppe höher. Nach einem Jahr postoperativ gleichen sich die Visusergebnisse in beiden Patientengruppen allerdings an [43]. In Studien [76,3] konnte hauptsächlich nach 20-G Vitrektomie ein iatrogen induzierter Astigmatismus, vor allem in den ersten Wochen postoperativ nachgewiesen werden. Wobei kein Unterschied bei der Astigmatismusedwicklung zwischen einfacher Pars Plana Vitrektomie oder kombiniert mit Phakoemulsifikation besteht [114]. Nach 23-G Vitrektomie konnte entweder kein signifikanter Astigmatismus [56], oder ein deutlich geringerer [43] im Vergleich zur 20-G Vitrektomie festgestellt werden, der sich weiterhin auch schneller stabilisiert [76].

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Kontrollgruppe aus dem im Klinikum rechts der Isar vorhandenen Patientenkollektiv erstellt werden, da ansonsten auf ein deutlich älteres

Patientengut hätte zurückgegriffen werden müssen. Dieses wurde allerdings im Gegensatz zum vorliegenden mit 20-G Vitrektomie operativ versorgt. Aus den oben dargelegten Gründen wäre somit ein Vergleich nicht möglich gewesen, da ein potentieller Visusunterschied nicht eindeutig dem anderen Vitalfarbstoff zugeordnet hätte werden können, sondern möglicherweise auch aus der anderen Operationsmethode resultiert hätte.

4.2 Kataraktentwicklung

In der vorliegenden Arbeit konnte innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten keine signifikante Korrelation zwischen der mikrostrukturellen IS/OS-Integrität und dem bestkorrigierten postoperativen Visus bestimmt werden. Bei weiterer Untergliederung der Patientengruppen konnte der Bias „Linsentrübung“ identifiziert werden. Es zeigte sich, dass vor allem jene Patientengruppe eine höhere Korrelation aufwies, in der dieser Faktor durch vorhergehenden Einsatz einer Kunstlinse nicht bestand. Allerdings konnte nach dieser Auffächerung, die sich erst im Laufe der Auswertung als sinnvoll ergeben hat, keine Signifikanz erzielt werden, da hierfür die Patientengruppe (n=11) wohl zu klein gewesen ist.

Kataraktentwicklung nach standardisierter 23-G Pars Plana Vitrektomie ist eine bekannte Komplikation und wird je nach Studie mit 75% [84] bis 96% [74] angegeben. Ebenfalls führt häufig eine Progression der Linsentrübung innerhalb der folgenden zwei Jahre nach Makulaforamenchirurgie zur Kataraktextraktion [59]. Zeitweise wurde vermutet, dass eine frühe Kataraktoperation zu einer erneuten Foramenbildung über die Entstehung eines zystischen Makulaödems führen könnte [6]. Allerdings konnte dies auch in einer kürzlich veröffentlichten Studie [68] nicht bestätigt werden.

4.2.1 Phako-Vitrektomie

Einige Studien schlagen vor, eher der kombinierten Methode des Kunstlinseneinsatzes bei Makulaforamenchirurgie, der Phako-Vitrektomie den Vorzug zu geben, da hiermit eine schnellere Visusverbesserung erzielt werden kann [74,82]. Weiterhin besteht durch die Phako-Vitrektomie nicht mehr die Gefahr, die Linse während der Entfernung des anterioren Glaskörpers zu verletzen [62,102]. Es wird angenommen, dass es möglich ist, die Vitrektomie

auf diese Weise vollständiger durchzuführen, und dass dadurch mehr Gas zur Tamponade eingegeben werden kann, was weiterhin eventuell durch eine längere Tamponadendauer die Verschlussrate der Makulaforamina erhöht [101]. Andere Studien berichten jedoch, dass weniger die Dauer der Tamponade als vielmehr die Größe der Gasblase in den ersten 8 bis 10 Tagen entscheidend ist [74]. Außerdem wäre mit der Phako-Vitrektomie nur eine einzige Operation notwendig, was unter anderem auch einen potentiellen Sparfaktor für das Gesundheitssystem darstellt [43,74].

Das ILM-Peeling in der Makulaforamenchirurgie ist eine technisch sehr anspruchsvolle Aufgabe. Durch eine bereits intraoperativ vorhandene Linsentrübung wird das Peelen der ILM wahrscheinlich erschwert [74].

Allerdings wurde in einer Studie auch auf die leicht erhöhte Inflamationsrate bei Phako-Vitrektomie hingewiesen [62], die zwar in anderen Studien teilweise auch vorhanden war, aber statistisch nicht signifikant gewesen ist [102]. Als weitere Nachteile der Phako-Vitrektomie wären beispielsweise eine verlängerte Operationszeit, Verlust der kornealen Transparenz durch Hornhautödem und Descement-Falten [102] zu nennen. Potentielle intraoperative Komplikationen bei Phako-Vitrektomie beinhalten weiterhin Blutungen in der vorderen Kammer, dislozierte Kernfragmente und Instabilitäten der Kataraktoperationswunde [12]. Als postoperative unerwünschte Ereignisse der kombinierten Methode wären Neovaskularisationen der Iris, Neovaskularisationsglaukom [86], wiederkehrende Ablatio retinae und persistierende postoperative Entzündungen [12] sowie ein erhöhter intraokulärer Druck [102] zu nennen.

4.2.2 Zeitlich versetzte Kataraktextraktion

Bei einer zeitlich versetzten Kataraktextraktion muss bedacht werden, dass sich die Operation durch die Vitrektomie technisch anspruchsvoller gestalten kann [74,12]. Durch den Verlust des Gegendrucks durch den Glaskörper kann es zu einer instabilen Tiefe der vorderen Kammer und einer variablen Pupillengröße [91] sowie zu instabilen Zonulafasern [12] mit einem somit verminderten Linsensupport [102] kommen. Dadurch ist bei Aspiration des kortikalen Materials eine erhebliche Kapselbewegung möglich [102,12,91]. Eine solche

Beweglichkeit erhöht das Risiko von posterioren Kapselrissen oder Dehiszenz der Zonulafasern, wodurch das Einsetzen der Kunstlinse verhindert werden könnte [12].

Insgesamt zeigen sich aber keine großen Unterschiede zwischen der kombinierten und der zeitlich versetzten Methode [102]. Im Vergleich der aktuellen Literatur sind der kombinierte Einsatz einer Kunstlinse bei Makulaforamenchirurgie, die Phako-Vitrektomie [82,62,17,100] und das zeitlich versetzte Vorgehen jeweils sichere und effektive Möglichkeiten, Katarakt und Makulaforamina zu therapieren [74,102].

Es wird angenommen, dass die Kataraktentwicklung in der vorliegenden Patientengruppe zu einer Verschleierung der Korrelation von bestkorrigiertem postoperativen Visus nach 6 Monaten und der IS/OS-Integrität geführt hat. Die postoperative Visusverbesserung nach 1, 3 und 6 Monaten könnte zudem im Vergleich zur eigentlich möglichen Sehkraft anhand des therapierten Makulaforamens ebenfalls zu niedrig ausgefallen sein.

Eine größere Patientengruppe, die entweder zum Operationszeitpunkt bereits pseudophak gewesen ist oder während der 23-G Pars Plana Vitrektomie pseudophak wird, könnte wahrscheinlich zu einer signifikanten Korrelation führen.

4.3 ILM-Peeling mit Vitalfarbstoffen

Die ILM ist die innerste Schicht der Retina und Teil der vitreoretinalen Grenzfläche [8]. Morphologisch gesehen, ist die ILM die Basalmembran der Müllerzellen [65] und unter anderem durch die Nähe zur Plasmamembran der Müllerzellen [1] wird angenommen, dass die ILM aus Zellfortsätzen der Müllerzellen entstammt [29]. Sie spielt in der Integrität und Stabilität der Retina eine entscheidende Rolle [65]. Die ILM kompensiert beispielsweise Kräfte, die zwischen dem Glaskörper und der retinalen Oberfläche entstehen [8]. Durch ein Ungleichgewicht der auf die Basalmembran einwirkenden Kräfte, wie beispielsweise durch Zugkräfte besteht die Möglichkeit ihrer Zerstörung. Insbesondere kann hierdurch die Entstehung von Makulaforamina begünstigt werden [5]. Der Goldstandard in der Therapie von Makulaforamina ist die Pars Plana Vitrektomie mit ILM-Peeling [8,41]. In einer multizentrischen, randomisierten Studie [64] konnte gezeigt werden, dass selektives ILM-Peeling um das Makulaforamen im Gegensatz zur Gruppe ohne ILM-Peeling zu einer deutlich

erhöhten Verschlussrate führt (84% mit ILM-Peeling vs. 48% ohne ILM-Peeling) führt. Trotz den besseren anatomischen Ergebnissen und der geringeren Reoperationsrate (12% mit ILM-Peeling vs. 48% ohne ILM-Peeling) ist der Effekt des ILM-Peelings auf die Visusergebnisse nicht signifikant [64].

Interessant zu wissen ist auch, dass Peeling keinen Kostenfaktor im Vergleich zum Nicht-Peeling darstellt [99].

Die Bedeutung der ILM in der Makulachirurgie wurde von Kampik und Kollegen bereits in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts erkannt [52]. Aus histologischen Untersuchungen in ihrer Studie zur Entfernung epiretinaler Membranen ging hervor, dass die ILM häufig akzidentiell in Fragmenten der präparierten epiretinalen Membranen mit entfernt wurde. Zu funktionellen Einschränkungen in der operierten Patientengruppe kam es jedoch nicht [52]. Weiterführende Studien zur Bedeutung der ILM in der Makulaforamenchirurgie konnten jedoch erst nach Weiterentwicklung der Pars Plana Vitrektomie von R. Machemer [66] durch Kelly und Wendel 1991 [55] begonnen werden. Über die geplante ILM-Entfernung wurde 1997 von Morris und Kollegen bei Patienten mit Terson-Syndrom [73] berichtet und auf die Therapie anderer traktiver Makulaerkrankungen übertragen [39].

ILM-Peeling ist technisch sehr anspruchsvoll, da die ILM von der Nervenfaserschicht der Retina und vom hinteren Glaskörper eindeutig identifiziert und sorgfältig abpräpariert werden muss. Komplikationen wie retinale Blutungen, Netzhautrisse oder Schädigung des retinalen Pigmentepithels sind vor allem zu Beginn der Lernkurve relevant [39]. Kleinere retinale Ödembildung, parazentrale und meist asymptomatische Skotome können als generelle Komplikationen genannt werden [1].

4.3.1 Vitalfarbstoffe, Brilliant Blau

Sogar für den geübten Chirurgen stellt sich das Peeling der halbtransparenten ILM technisch als sehr anspruchsvoll dar. Die explizite Ausdehnung der ILM ist nicht immer genau festzulegen. Durch Vitalfarbstoffe kann die Entfernung der Membran leichter, schneller und sicherer gestaltet werden. Die operative Zeit wird verkürzt, und das mechanische Trauma der Retina reduziert [1]. Anfangs wurden ILM-Peelings ohne Vitalfarbstoffe durchgeführt.

Die tatsächliche Histologie der entfernten Gewebe konnte nur in vitro per Elektronenmikroskop geklärt werden. Inzwischen kann auf eine Vielzahl unterschiedlicher Färbestoffe speziell für das Anfärben der ILM zugegriffen werden. Eine angefärbte ILM ist leichter, kontrollierter und eventuell auch kompletter zu entfernen. Manipulationen und mechanische Schäden an der Netzhautoberfläche werden so reduziert [1,39,80]. Wichtig dabei ist, dass der verwendete Vitalfarbstoff gute Färbereigenschaften besitzt und ebenso gut gewebeverträglich ist.

Zum Anfärben und anschließenden Peeling der ILM können unterschiedliche Farbstoffe wie zum Beispiel Indocyaningrün (ICG), Infracyaningrün (IfCG), Trypan Blau (TB) und Brilliant Blau (BB) verwendet werden [84]. ICG ist der erste im klinischen Alltag verwendete Farbstoff, als dessen Vorteile vor allem die sehr gute und selektive Anfärbung der ILM zu nennen sind [78], wobei inzwischen unterschiedliche Studien zur Toxizität von ICG veröffentlicht wurden [1,28,81]. Die häufigsten postoperativen unerwünschten Wirkungen von ICG nach ILM-Peeling waren Defekte des retinalen Pigmentepithels (RPE), Gesichtsfelddefekte und Atrophie des Sehnervs [28].

Alternativ wird inzwischen auch immer häufiger Brilliant Blau zum Anfärben der ILM verwendet.

4.3.2 Indocyaningrün (ICG)

ICG, entwickelt in den Kodak Research Laboratories, existiert als erster klinisch verwendeter Farbstoff schon seit 1956. Es wurde für eine Reihe unterschiedlicher Fragestellungen wie beispielsweise zur Messung der hepatischen Durchblutung oder der Auswurfleistung des Herzens verwendet [78]. In der Augenheilkunde wurde ICG zuerst im Jahre 1970 zur Angiographie herangezogen [58]. Es scheint jedoch, dass ICG im Glaskörperraum eine längere Halbwertszeit als im Plasma besitzt, da ICG dort aufgrund der deutlich geringeren Auswaschrates länger verbleiben kann [45]. Obschon die Clearance im Plasma, abhängig von der Leberfunktion, bis zu 10 Stunden betragen kann [9].

Unter Anfärbung mit ICG entwickelt die ILM eine vermehrte biochemische Steifigkeit, die das anschließende Peeling erleichtert [110]. Dieser Effekt beruht auf Kollagenvernetzungen über photosensibilisierende Eigenschaften von ICG [110].

Schon kurz nach Anwendungsbeginn von ICG zum Peeling der ILM wurden kontroverse Diskussionen über die mögliche Toxizität geführt [38]. Wesentliche Gründe für die Verunsicherung waren ein relativ hoher postoperativer Anteil an Gesichtsfelddefekten (30%), eine Verschlechterung der funktionellen Ergebnisse [38] sowie Defekte des retinalen Pigmentepithels (RPE) und Atrophie des Sehnervs [28].

In Zellkulturen wurde humanes RPE für 20 Minuten einer Dosierung von 1mg/ml ICG ausgesetzt [90]. Es resultierte eine verminderte mitochondriale Enzymaktivität [92] sowie in weiteren in vitro Studien dosisabhängig Zellschäden, Zelltod und Apoptose [112,46,79].

Studien über die Phototoxizität von ICG führten weiterhin zu einer kritischeren Betrachtung des häufig verwendeten Vitalfarbstoffes. Nach Weißlichtbestrahlung vorinkubierter humaner RPE-Zellen mit verschiedenen Dosierungen von ICG [46] konnte eine Zunahme von oxidativem Stress und gesteigerter Zellalterung beobachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass ICG unter Lichteinfluss freie Sauerstoffradikale produziert, die hauptsächlich das ICG-Molekül selbst oxidieren und zu seiner Dekomposition führen [22]. Bei Anwesenheit von RPE-Zellen in vitro konnte in derselben Versuchsgruppe eine deutlich erhöhte Zellzerstörung bei Zugabe von oxidiertem ICG nachgewiesen werden.

In Tierversuchen mit ICG [23] wurden vor allem in hoher Dosierung von ICG retinale Strukturen stark geschädigt. Funktionelle Schäden fanden sich selbst in niedrigster Dosis, allerdings ohne morphologische Veränderungen.

Eine Möglichkeit, die Toxizität zu vermindern, ist die Verwendung kleinerer Dosen ICG von 0,5 mg/ml oder geringerer Osmolaritäten von <290mOsm. Allerdings wurden darunter schlechtere funktionelle Ergebnisse bei gleichen anatomischen Ergebnissen erreicht [81].

4.3.3 Brilliant Blau

Brilliant Blau (BB) ist ein blauer Farbstoff, der zuerst in der Proteinelektrophorese verwendet wurde, da er nicht-spezifisch an beinahe alle Proteine bindet [1]. Er wird als Färbemittel zur selektiven intraokularen Anfärbung der ILM verwendet. Der Farbstoff der Lösung ist Brilliant Blau und besteht chemisch aus Triphenylmethan. Über die Einführung von Brilliant Blau in die operative Augenheilkunde wurde zuerst von Enaida und Kollegen in einer prospektiven klinischen Studie von 2006 berichtet [24]. In der ersten, präklinischen Studie von Enaida und Kollegen wurde vermutet, dass Brilliant Blau bei gleicher Funktionalität zu weniger unerwünschten Wirkungen durch geringere Toxizität führt [25]. Bei Tierversuchen mit BB [103] konnten keine toxischen Nebenwirkungen festgestellt werden. In einer neueren Studie [114] konnte allerdings eine dosis- und einwirkungsabhängige Toxizität von BB konstatiert werden. Hierzu muss jedoch ergänzt werden, dass keine statistisch signifikante Toxizität in den klinisch üblich verwendeten Konzentration von BB für die Anfärbung der ILM während Makulaforamenchirurgie gefunden werden konnte [114]. Weiterhin ist BB kein fluoreszierender Farbstoff, was seine Phototoxizität im Vergleich zu ICG weiterhin minimiert [84].

Durch die geringeren Färbereigenschaften im Vergleich zu ICG kann unter BB die ILM weniger stark angefärbt werden [41]. Die Anfärbung mit BB bietet aber in der Regel dennoch ausreichende Färbereigenschaften zur Darstellung der ILM auch bei geringer Konzentration [25] und ermöglicht aufgrund der wahrscheinlich fehlenden Toxizität im klinischen Bereich die Möglichkeit nachzufärben und eventuell Reste der ILM zu detektieren (double-stain). Diese Technik bietet den großen Vorteil der Erfolgskontrolle bei adhärenter ILM. Ist die ILM komplett entfernt, so fehlt die Schiene für eine erneute Gliosebildung [60], das heißt ein Glioserezidiv scheint ausgeschlossen [87].

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Anfärbung der ILM Brilliant Blau verwendet. In der Patientengruppe mit BB als Farbstoff konnten im postoperativen Zeitraum von 6 Monaten ebenfalls deutliche Visusverbesserungen erhoben werden (siehe 3.2.2). Auch die Foramenverschlussrate war mit 95,1% sehr zufriedenstellend.

4.4 IS/OS-Integrität

Obwohl anatomischer Erfolg in Form von verschlossenen Makulaforamina in ungefähr 90% aller Fälle zu verzeichnen ist, variiert die Visusverbesserung, also der funktionelle Erfolg. Schon Studien zur Makulaforamenchirurgie, die mit TDOCTs durchgeführt wurden, vermuteten dass Unterschiede in der Visusverbesserung mit der Morphologie der Fovea und Photorezeptordefekten zu tun haben könnten [69,104]. Allerdings war die Auflösung dieser Geräte zu gering, um exakte Aussagen über die verschiedenen Photorezeptorschichten zu treffen. Erst durch die Entwicklung des SDOCTs ist es möglich, den zeitlichen Ablauf der anatomischen Rekonstruktion in vivo nachzuvollziehen und die klinische Bedeutung der sich dabei ergebenden unterschiedlichen morphologischen Veränderungen zu verstehen [71]. Die Reflektivität der äußeren Netzhautschichten gibt Aufschluss über die visuelle Funktion. Insbesondere die Membrana Limitans Externa (ELM), Innensegment (IS) und Außensegment (OS) der Photorezeptoren zeigten in Studien eine gute Korrelation mit den Visusergebnissen [48,70,75,106].

Studien zeigten, dass eine schlechtere IS/OS Integrität mit einer schlechteren Visusprognose einhergeht [85,89,48,49]. Einige Autoren betrachten die IS/OS-Integrität von unterschiedlichen Ausgangspunkten. Baba et al [4] stellten fest, dass der Visus bei Patienten mit normaler anatomischer IS/OS Integrität signifikant besser ist, als bei den anderen Patienten. In anderen Studien wurde die Defektgröße der IS/OS-Integrität bestimmt [75,11,14] und festgestellt, dass ein größerer Defekt mit einer schlechteren Visusprognose assoziiert ist. Es wird angenommen, dass die Durchgängigkeit der IS/OS-Integrität mit einer guten Wiederherstellung der Photorezeptorschicht einhergeht [88].

Michalewska und Kollegen stellten fest [72], dass Photorezeptordefekte sich über die Zeit verkleinern. In ihrer Studie von 71 Augen hatten 93% nach der ersten postoperativen Woche, allerdings nur noch 29,5% nach 12 Monaten Photorezeptordefekte. Auch persistierende Defekte, die über mehrere Messungen vorhanden waren, verkleinerten sich in der Patientengruppe. Die Gruppe vermutet, dass es möglich sei, dass Photorezeptorzellen in einer Flüssigkeitsmanschette intakt bleiben [72]. Dieser Annahme nach, ist die Photorezeptorlinie postoperativ zwar durchgängig, aber die Zellen selbst angeschwollen und daher im frühen postoperativen SDOCT Bild nicht darstellbar. In ihrer Studie argumentieren sie mit den Ergebnissen der Gruppe um Sikorski, welche sich mit dem White-Dot Syndrom,

spezieller dem Multiple-Evanescent-White-Dot-Syndrom (MEWDS) beschäftigt hat [90]. Sobald die Photorezeptorschicht ihre ursprüngliche Form zurückerlangt hat, würde sie im SDOCT wieder sichtbar werden. Es wird angenommen, dass die Regeneration der IS/OS-Integrität durch die Gliosebildung der Müllerzellen, induziert durch ILM-Peeling ausgelöst wird [72,7]. Die anschwellenden Gliazellen bringen die Photorezeptoren in eine neue Position, von welcher ausgehend sie regenerieren. Ein weiterer Faktor zur Bestimmung der Photorezeptorreflektivität, beziehungsweise der IS/OS-Integrität im SDOCT ist die postoperative Flüssigkeitsansammlung (Ödem) [75].

In der vorliegenden Arbeit konnte zwar keine signifikante Korrelation zwischen der mikrostrukturellen Integrität der IS/OS postoperativ und dem bestkorrigierten Visus innerhalb des Beobachtungszeitraumes festgestellt werden, wohl aber fand sich bei allen Patienten mit einem guten Visus (0,7 bis 1,0) nach 6 Monaten eine vollständige Integrität der IS/OS. Weiterhin wurde allerdings auch bei Patienten mit schlechterem postoperativen Visus (0,2 bis 0,5) nach der gleichen Zeit eine vollständige Wiederherstellung beobachtet. Diese Patienten hatten jedoch weitere visusbeeinträchtigende Erkrankungen wie beispielsweise Katarakt.

4.5 Retinale Oberflächenbeschaffenheit nach ILM-Peeling

In der vorliegenden Patientengruppe fand sich über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten eine statistisch signifikante Zunahme der retinalen Oberflächenrauigkeit. Die Parameter zur Bestimmung der Oberflächenkontur, also Kerbenanzahl, Kerbentiefe und der subjektiv bestimmte Parameter Oberflächenrauigkeit wurden im Ergebnisteil als Grafiken beschrieben. Hierbei konnte dargestellt werden, dass jeweils bei Zunahme der Oberflächenrauigkeit, welcher als subjektiver Parameter semiquantitativ bestimmt wurde, auch eine Zunahme der durchschnittlichen Kerbenanzahl vorlag. Eine subjektiv glatt bestimmte Oberfläche zeigte im SDOCT eine geringere oder gar keine Kerbenanzahl im Vergleich zu rauer bestimmten retinalen Oberflächen. Es zeigte sich weiterhin, dass die Zunahme der retinalen Oberflächenrauigkeit nach ILM-Peeling zumindest in der vorliegenden Patientengruppe nur sehr eingeschränkt mit einer weiteren Vertiefung der vorhandenen Kerben in der retinalen Oberfläche einhergehen. So konnte die

durchschnittliche Kerbentiefe nach einem Monat mit 28,63 μm und nach 3 Monaten mit 27,56 μm angegeben werden. Erst nach 6 Monaten konnte eine durchschnittliche Vertiefung von 33,5 μm erreicht werden. In der Abbildung 15 wird erkenntlich, dass eine Zunahme der Kerbentiefe innerhalb der ersten drei Monate innerhalb des Patientenkollektivs nicht nachgewiesen werden konnte. Allerdings zeigt sich ein Unterschied in der Kerbentiefe von 3 zu 6 Monaten, sowie von 1 zu 6 Monaten postoperativ, wobei eine statistische Signifikanz, vielleicht durch die daraus entstandenen kleinen Fallzahlen nicht nachgewiesen werden konnte. Es ist auch durchaus möglich, dass sich diese Angaben im Bereich der Messungengenauigkeit befinden, da der exakte Schnittvergleich nicht immer einfach gegeben war. Es wurde zwar versucht, den äquivalenten Schnitt zur Voraufnahme im Stern auszusuchen, jedoch schon kleine Abweichungen in der Bildgebung könnten die Kerbenaufnahme verändern und somit die exakte Kerbentiefe verfälschen.

Interessant war auch, dass die retinale Oberflächenbeschaffenheit keine Korrelation zum postoperativ bestkorrigierten Visus aufwies. Im Ergebnisteil konnte eine Verringerung der Netzhautdicke von 347,93 μm nach dem ersten postoperativen Monat zu 341,78 μm nach dem dritten und 335,5 μm nach dem sechsten postoperativen Monat festgestellt werden. Diese Beobachtung bestätigt wahrscheinlich die Erhebung zur retinalen Oberflächenbeschaffenheit. Die Netzhautdicke nahm postoperativ bis zum 6. Monat ab, dies spricht für einen Rückgang der Netzhautschwellung, und eine Zunahme der Kerbentiefe und Rauigkeit. Durch eine aufgeraute Oberfläche mit Kerbenbildung nach ILM-Peeling kann auch eine geringere Netzhautdicke bestimmt werden.

Wie weiter oben beschrieben ist die ILM die Basalmembran der Müllerzellen. Eine Entfernung der ILM im Rahmen der Makulaforamenchirurgie kann mechanische Schäden an den Müllerzellen bedingen [98,63]. Durch Verlust dieses Stützgerüsts könnte die Abweichung der normalen retinalen Kontur vielleicht bedingt werden.

Es finden sich in der aktuellen Literatur allerdings keine konkreten Hinweise auf dieses Phänomen, da erst durch die Weiterentwicklung des SDOCTs solch genaue Aufnahmen der retinalen Oberfläche möglich geworden sind.

4.6 Vergleichsgruppe in der Literatur

Wie bereits weiter oben erläutert, war die Erstellung einer Vergleichsgruppe aus dem zur Verfügung stehenden Patientengut nicht möglich. Allerdings wurde von Sanisoglu et al [84] 2011 eine vergleichbare Patientengruppe verwendet. Von 2007 bis 2009 wurden 50 Augen von insgesamt 48 Patienten über einen retrospektiven Beobachtungszeitraum von insgesamt 6 Monaten postoperativ untersucht. Die spezielle Untersuchung der Makula fand wie in der vorliegenden Arbeit präoperativ, sowie in den postoperativen Nachkontrollen nach 1, 3 und 6 Monaten mittels SDOCT-Bildgebung und durch Erhebung des bestkorrigierten Visus statt. Alle Patienten wurden ebenfalls mit 23-G Pars Plana Vitrektomie und Brilliant Blau assistiertem ILM-Peeling operiert.

Die Geschlechtsverteilung in der vorliegenden Arbeit (63% weiblich und 37% männlich) war ebenfalls der Patientengruppe von Sanisoglu (66% weiblich und 34% männlich) vergleichbar. Es waren 38% der Augen in der Vergleichsgruppe und 34% der Augen in der vorliegenden Arbeit präoperativ pseudophak. Die Verschlussrate betrug bei Sanisoglu 92% und ist somit mit der in der vorliegenden Arbeit (95%) vergleichbar.

Der präoperative Visus bei Sanisoglu war mit 0,71 logMAR vergleichbar mit dem in der vorliegenden Arbeit (hier 0,77 logMAR). Auch der Visusanstieg war über den Nachbeobachtungszeitraum nach 3 Monaten mit 0,48 logMAR (hier 0,44 logMAR) und nach 6 Monaten 0,52 logMAR (hier 0,58 logMAR) vergleichbar. Allerdings schloss Sanisoglu die Visuswerte im postoperativen Nachbeobachtungszeitraum im ersten Monat von der statistischen Auswertung mit der Begründung aus, dass durch die Gastamponade kein signifikanter Visusanstieg erwartet werden könnte. In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings eine signifikante Verbesserung des Visus im ersten postoperativen Monat festgestellt werden (siehe 3.2.2).

Bei 22 Patienten wurde nach 6 Monaten eine Kataraktoperation durchgeführt, wobei sich hier der Visus erneut verbesserte. Wie in der vorliegenden Arbeit gibt Sanisoglu die Kataraktentwicklung postoperativ als eine der häufigsten Komplikationen nach Makulaforamenchirurgie mit 74% an.

5. Zusammenfassung

Die transkonjunktivale nahtlose Pars Plana Vitrektomie mit Brilliant Blau (BB)- assistiertem ILM Peeling ist bei Patienten mit Makulaforamen eine sehr sichere Operationsmethode. Sie führt zu guten funktionellen und anatomischen Ergebnissen. Im Beobachtungszeitraum der vorliegenden Arbeit konnte eine Zunahme des Visus in der Patientengruppe nach Makulaforamenchirurgie beobachtet werden. Die mikrostrukturelle Integrität des IS/OS-Segments der Netzhaut lässt sich mittels SDOCT gut beurteilen, und ist ein wichtiger prädiktiver Parameter für die Visusentwicklung nach Makulaforamenchirurgie. Die Rauigkeit der retinalen Oberfläche nimmt in der Zeit nach ILM-Peeling zu, und die Netzhautdicke ab.

6. Literatur

- [1] Abdelkader E, Lois N. Internal limiting membrane peeling in vitreo-retinal surgery. *Surv Ophthalmol.* 53 (2008) 368-96
- [2] Altaweel M, Ip M. Macular hole: improved understanding of pathogenesis, staging, and management based on optical coherence tomography. *Semin Ophthalmol.* 18 (2003) 58-66
- [3] Avitabile T, Castiglione F, Bonfiglio V, Castiglione F. Transconjunctival sutureless 25-gauge versus 20-gauge standard vitrectomy: correlation between corneal topography and ultrasound biomicroscopy measurements of sclerotomy sites. *Cornea.* 29 (2010) 19-25
- [4] Baba T, Yamamoto S, Arai M, Arai E, Sugawara T, Mitamura Y, Mizunoya S. Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair. *Retina.* 28 (2008) 453-8
- [5] Bainbridge J, Herbert E, Gregor Z. Macular holes: vitreoretinal relationships and surgical approaches. *Eye (Lond).* 22 (2008) 1301-9
- [6] Bhatnagar P, Kaiser PK, Smith SD, Meisler DM, Lewis H, Sears JE. Reopening of previously closed macular holes after cataract extraction. *Am J Ophthalmol.* 144 (2007) 252-9
- [7] Bottoni F, De Angelis S, Luccarelli S, Cigada M, Staurenghi G. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after surgical repair: a spectral-domain optical coherence
- [8] Brockmann T, Steger C, Westermann M, Nietzsche S, Koenigsdoerffer E, Strobel J, Dawczynski J. Ultrastructure of the membrana limitans interna after dye-assisted membrane peeling. *Ophthalmologica.* 226 (2011) 228-33
- [9] Burns E, Triger DR, Tucker GT, Bax ND. Indocyanine green elimination in patients with liver disease and in normal subjects. *Clin Sci (Lond).* 80 (1991) 155-60
- [10] Chandra A, Charteris DG, Yorston D. Posturing after macular hole surgery: a review. *Ophthalmologica.* 226 (2011) Suppl 1:3-9
- [11] Chang LK, Koizumi H, Spaide RF. Disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction in eyes with macular holes. *Retina.* 28 (2008) 969-75

- [12] Chaudhry NA, Cohen KA, Flynn HW Jr, Murray TG. Combined pars plana vitrectomy and lens management in complex vitreoretinal disease. *Semin Ophthalmol.* 18 (2003) 132-41
- [13] Chen JC. Sutureless pars plana vitrectomy through self-sealing sclerotomies. *Arch Ophthalmol.* 114 (1996) 1273-5
- [14] Christensen UC, Krøyer K, Sander B, Larsen M, Henning V, Villumsen J, la Cour M. Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 93 (2009) 1005-15
- [15] Ciulla TA, Topping TM. Surgical treatment of a macular hole secondary to accidental laser burn. *Arch Ophthalmol.* 115 (1997) 929–930
- [16] Crossland M, Rubin G. The Amsler chart: absence of evidence is not evidence of absence. *Br J Ophthalmol.* 91 (2007) 391-3
- [17] Demetriades AM, Gottsch JD, Thomsen R, Azab A, Stark WJ, Campochiaro PA, de Juan E Jr, Haller JA. Combined phacoemulsification, intraocular lens implantation, and vitrectomy for eyes with coexisting cataract and vitreoretinal pathology. *Am J Ophthalmol.* 135 (2003) 291-6
- [18] Denniston A, Murray P. *Oxford Handbook of Ophthalmology.* 2. Auflage. Oxford University Press, 2009. Seite 24
- [19] De Schweinitz GE. Concerning certain non-traumatic perforations of the macula lutea. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 19 (1904) 228–237
tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52 (2011) 4439-46
- [20] Dithmar S. Makulaforamen. Überblick und aktuelle chirurgische Konzepte. *Ophthalmologie.* 102 (2005) 191-206
- [21] Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. *Retina.* 25 (2005) 208 –211
- [22] Engel E, Schraml R, Maisch T, Kobuch K, König B, Szeimies RM, Hillenkamp J, Bäuml W, Vasold R. Light-induced decomposition of indocyanine green. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49 (2008) 1777-83

- [23] Enaida H, Sakamoto T, Hisatomi T, Goto Y, Ishibashi T. Morphological and functional damage of the retina caused by intravitreal indocyanine green in rat eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 240 (2002) 209-13
- [24] Enaida H, Hisatomi T, Goto Y, Hata Y, Ueno A, Miura M, Kubota T, Ishibashi T. Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intravitreal brilliant blue G. *Retina* 26 (2006) 623– 630
- [25] Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, Kubota T, Ishibashi T. Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina.* 26 (2006) 631-6
- [26] Ezra E, Munro PM, Charteris DG, Aylward WG, Luthert PJ, Gregor ZJ. Macular hole opercula. Ultrastructural features and clinicopathological correlation. *Arch Ophthalmol.* 115 (1997) 1381-7
- [27] Ezra E. Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol.* 85 (2001) 102-8
- [28] Farah ME, Maia M, Rodrigues EB. Dyes in ocular surgery: principles for use in chromovitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 148 (2009) 332-40
- [29] Fine BS. Limiting membranes of the sensory retina and pigment epithelium. An electron microscopic study. *Arch Ophthalmol.* 66 (1961) 847-60
- [30] Fujii GY, De Juan E Jr, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS, Awh C, Ng E, Barnes A, Wu SL, Sommerville DN. A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology.* 109 (2002) 1807-12
- [31] Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, Schuman JS. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52 (2011) 2425-36
- [32] Gass JD. Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol.* 106 (1988) 629-39
- [33] Gass JD. Das altersabhängige, idiopathische Makulaforamen. *Ophthalmologe.* 92 (1995) 617-625

- [34] Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *Am J Ophthalmol.* 119 (1995) 752–759
- [35] Gass JD. Müller cell cone, an overlooked part of the anatomy of the fovea centralis: hypotheses concerning its role in the pathogenesis of macular hole and foveomacular retinoschisis. *Arch Ophthalmol.* 117 (1999) 821-3
- [36] Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 117 (1999) 744-51
- [37] Gentile RC, Landa G, Pons ME, Elliott D, Rosen RB. Macular hole formation, progression, and surgical repair: case series of serial optical coherence tomography and time lapse morphing video study. *BMC Ophthalmol.* (2010) 10:24
- [38] Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol.* 134 (2002) 836-41
- [39] Haritoglou C, Kampik A. Färbetechniken in der Makulachirurgie. *Ophthalmologe* 103 (2006) 927–934
- [40] Hassenstein A, Scholz F, Richard G. OCT bei Makulaforamen. *Ophthalmologe.* 101 (2004) 777-784
- [41] Henrich PB, Priglinger SG, Haritoglou C et al. Quantification of Contrast Recognizability during Brilliant Blue G- and Indocyanine Green-Assisted Chromovitrectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52 (2011) 4345-9
- [42] Hikichi T, Yoshida A, Akiba J, Trempe CL. Natural outcome of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. *Br J Ophthalmol.* 79 (1995) 517–520
- [43] Hikichi T, Kosaka S, Takami K, Ariga H, Ohtsuka H, Higuchi M, Matsushita T, Matsushita R. 23- and 20-gauge vitrectomy with air tamponade with combined phacoemulsification for idiopathic macular hole: a single-surgeon study. *Am J Ophthalmol.* 152 (2011) 114-121.e1
- [44] Ho AC, Guyer DR, Fine SL. Macular hole. *Surv Ophthalmol.* 42 (1998) 393-419

- [45] Ho JD, Tsai RJ, Chen SN, Chen HC. Cytotoxicity of indocyanine green on retinal pigment epithelium: implications for macular hole surgery. *Arch Ophthalmol*. 121 (2003) 1423-9
- [46] Hsu SL, Kao YH, Wu WC. Effect of indocyanine green on the growth and viability of cultured human retinal pigment epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 20 (2004) 353-62
- [47] Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA. Optical coherence tomography. *Science*. 254 (1991) 1178-81
- [48] Inoue M, Watanabe Y, Arakawa A, Sato S, Kobayashi S, Kadonosono K. Spectral-domain optical coherence tomography images of inner/outer segment junctions and macular hole surgery outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 247 (2009) 325-30
- [49] Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A. Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 153 (2012) 111-119.e1
- [50] Johnson RN, Gass JDM. Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation and implications for surgical intervention. *Ophthalmology*. 95 (1988) 917-24
- [51] Jorge R, Costa RA, Cardillo JA, Uno F, Bonomo PP, Farah ME. Optical coherence tomography evaluation of idiopathic macular hole treatment by gas-assisted posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 142 (2006) 869-71
- [52] Kampik A, Green WR, Michels RG, Nase PK. Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol*. 90 (1980) 797-809
- [53] Kanski Jack. Altersabhängiges Makulaloch in: Kanski Jack J. *Klinische Ophthalmologie und Atlas 5 Auflage* (2008), München, Urban Fischer Verlag
- [54] Kernt M, Hirneiss C, Wolf A, Liegl R, Rueping J, Neubauer A, Alge C, Ulbig M, Gandorfer A, Kampik A, Haritoglou C. Indocyanine green increases light-induced oxidative stress, senescence, and matrix metalloproteinases 1 and 3 in human RPE cells. *Acta Ophthalmol*. 90 (2012) 571-9
- [55] Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol*. 109(1991) 654-9

- [56] Kim YK, Hyon JY, Woo SJ, Park KH, Yu YS, Chung H. Surgically induced astigmatism after 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. *Eye (Lond)*. 24 (2010) 799-804
- [57] Ko TH, Fujimoto JG, Duker JS, Paunescu LA, Drexler W, Baumal CR, Puliafito CA, Reichel E, Rogers AH, Schuman JS. Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology*. 111 (2004) 2033-43
- [58] Kogure K, David NJ, Yamanouchi U, Choromokos E. Infrared absorption angiography of the fundus circulation. *Arch Ophthalmol*. 83 (1970) 209-14
- [59] Kusuhara S, Teraoka Escaño MF, Fujii S, Nakanishi Y, Tamura Y, Nagai A, Yamamoto H, Tsukahara Y, Negi A. Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol*. 138 (2004) 709-16
- [60] Kwok AK, Lai TY, Yuen KS, Tam BS, Wong VW. Macular hole surgery with or without indocyanine green stained internal limiting membrane peeling. *Clin Experiment Ophthalmol*. 31 (2003) 470-5
- [61] La Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 80 (2002) 579-87
- [62] Lahey JM, Francis RR, Fong DS, Kearney JJ, Tanaka S. Combining phacoemulsification with vitrectomy for treatment of macular holes. *Br J Ophthalmol*. 86 (2002) 876-8
- [63] Lee JW, Kim IT. Outcomes of idiopathic macular epiretinal membrane removal with and without internal limiting membrane peeling: a comparative study. *Jpn J Ophthalmol*. 54 (2010) 129-34
- [64] Lois N, Burr J, Norrie J, Vale L, Cook J, McDonald A, Boachie C, Ternent L, McPherson G; Full-thickness Macular Hole and Internal Limiting Membrane Peeling Study (FILMS) Group. Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole: a pragmatic randomized controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 52 (2011) 1586-92

- [65] Lundkvist A, Reichenbach A, Betsholtz C, Carmeliet P, Wolburg H, Pekny M. Under stress, the absence of intermediate filaments from Müller cells in the retina has structural and functional consequences. *J Cell Sci.* 117 (2004) 3481-8
- [66] Machemer R, Parel JM, Buettner H. A new concept for vitreous surgery. I. Instrumentation. *Am J Ophthalmol.* 73 (1972) 1-7
- [67] McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology.* 116 (2009) 1366-9
- [68] Meng Q, Zhang S, Ling Y, Cui D, Jin Y. Long-term anatomic and visual outcomes of initially closed macular holes. *Am J Ophthalmol.* 151 (2011) 896-900.e2
- [69] Mester U, Becker M. Prognostic factors in surgery of macular holes. *Ophthalmologe.* 95 (1998) 158-62
- [70] Michalewska Z, Michalewski J, Cisiecki S, Adelman R, Nawrocki J. Correlation between foveal structure and visual outcome following macular hole surgery: a spectral optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 246 (2008) 823-30
- [71] Michalewska Z, Michalewski J, Sikorski BL, Kałuzny JJ, Wojtkowski M, Adelman RA, Nawrocki J. A study of macular hole formation by serial spectral optical coherence tomography. *Clin Experiment Ophthalmol.* 37 (2009) 373-83
- [72] Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J. Continuous changes in macular morphology after macular hole closure visualized with spectral optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 248 (2010) 1249-55
- [73] Morris R, Kuhn F, Witherspoon CD, Mester V, Dooner J. Hemorrhagic macular cysts in Terson's syndrome and its implications for macular surgery. *Dev Ophthalmol.* 29 (1997) 44-54
- [74] Muselier A, Dugas B, Burelle X, Passemard M, Hubert I, Mathieu B, Berrod JP, Bron AM, Creuzot-Garcher C. Macular hole surgery and cataract extraction: combined vs consecutive surgery. *Am J Ophthalmol.* 150 (2010) 387-91

- [75] Oh J, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Gregori G, Lujan B. Photoreceptor inner/outer segment defect imaging by spectral domain OCT and visual prognosis after macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51 (2010) 1651-8
- [76] Park DH, Shin JP, Kim SY. Surgically induced astigmatism in combined phacoemulsification and vitrectomy; 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus 20-gauge standard vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247 (2009) 1331-7
- [77] Recchia FM, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Ip MS. Small-gauge pars plana vitrectomy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 117 (2010) 1851-7
- [78] Remy M, Thaler S, Schumann RG, May CA, Fiedorowicz M, Schuettauf F, Grüterich M, Priglinger SG, Nentwich MM, Kampik A, Haritoglou C. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol.* 92 (2008) 1142-7
- [79] Rezai KA, Farrokh-Siar L, Ernest JT, van Seventer GA. Indocyanine green induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Am J Ophthalmol.* 137 (2004) 931-3
- [80] Rodrigues EB, Meyer CH, Farah ME, Kroll P. Intravitreal staining of the internal limiting membrane using indocyanine green in the treatment of macular holes. *Ophthalmologica.* 219 (2005) 251-62
- [81] Rodrigues EB, Meyer CH. Meta-analysis of chromovitrectomy with indocyanine green in macular hole surgery. *Ophthalmologica.* 222 (2008) 123-9
- [82] Rogers S, Madhusudhana KC, Kang HK, Luff AJ, Canning CR, Newsom RS. Combined phacovitrectomy for macular hole: long-term results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 38 (2007) 452-6
- [83] Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 37 (2009) 90-9
- [84] Sanisoglu H, Sevim MS, Aktas B, Sevim S, Nohutcu A. Outcomes of 23-gauge pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling with brilliant blue in macular hole. *Clin Ophthalmol.* 5 (2011) 1177-83

- [85] Sano M, Shimoda Y, Hashimoto H, Hirakata A. Restored photoreceptor outer segment and visual recovery after macular hole closure. *Am J Ophthalmol.* 147 (2009) 313-318.e1
- [86] Scharwey K, Pavlovic S, Jacobi KW. Combined clear corneal phacoemulsification, vitreoretinal surgery, and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 25 (1999) 693-8
- [87] Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology.* 116 (2009) 1370-6
- [88] Shimoda Y, Sano M, Hashimoto H, Yokota Y, Kishi S. Restoration of photoreceptor outer segment after vitrectomy for retinal detachment. *Am J Ophthalmol.* 149 (2010) 284-90
- [89] Shimozone M, Oishi A, Hata M, Kurimoto Y. Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 249 (2011) 1469-76
- [90] Sikorski BL, Wojtkowski M, Kaluzny JJ, Szkulmowski M, Kowalczyk A. Correlation of spectral optical coherence tomography with fluorescein and indocyanine green angiography in multiple evanescent white dot syndrome. *Br J Ophthalmol.* 92 (2008) 1552-7
- [91] Simcock PR, Scalia S. Phacovitrectomy without prone posture for full thickness macular holes. *Br J Ophthalmol.* 85 (2001) 1316-9
- [92] Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, Moriarty SE, Jiang S, Aaberg TM Jr, Aaberg TM Sr, Grossniklaus HE, Sternberg P Jr. Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 132 (2001) 433-5
- [93] Smiddy WE, Flynn HW Jr. Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol.* 137 (2004) 525-37
- [94] Solebo AL, Lange CA, Bunce C, Bainbridge JW. Face-down positioning or posturing after macular hole surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 (2011) 12:CD008228
- [95] Spaide RF. Closure of an outer lamellar macular hole by vitrectomy: hypothesis for one mechanism of macular hole formation. *Retina.* 20 (2000) 587-590

- [96] Takahashi A, Nagaoka T, Ishiko S, Kameyama D, Yoshida A. Foveal anatomic changes in a progressing stage 1 macular hole documented by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 117 (2010) 806-10
- [97] Tashimo A, Mitamura Y, Sekine N, Takeda M, Ohtsuka K. Rhegmatogenous retinal detachment after rupture of retinal arterial macroaneurysm. *Am J Ophthalmol*. 136 (2003) 549-51
- [98] Terasaki H, Miyake Y, Nomura R, Piao CH, Hori K, Niwa T, Kondo M. Focal macular ERGs in eyes after removal of macular ILM during macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 42 (2001) 229-34
- [99] Ternent L, Vale L, Boachie C, Burr JM, Lois N; for the Full-Thickness Macular Hole and Internal Limiting Membrane Peeling Study (FILMS) Group. Cost-effectiveness of internal limiting membrane peeling versus no peeling for patients with an idiopathic full-thickness macular hole: results from a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*. 96 (2012) 438-43
- [100] Theocharis IP, Alexandridou A, Gili NJ, Tomic Z. Combined phacoemulsification and pars plana vitrectomy for macular hole treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 83 (2005) 172-5
- [101] Thompson JT, Smiddy WE, Glaser BM, Sjaarda RN, Flynn HW Jr. Intraocular tamponade duration and success of macular hole surgery. *Retina*. 16 (1996)373-82
- [102] Treumer F, Bunse A, Rudolf M, Roider J. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation. Comparison of clinical complications in a combined versus two-step surgical approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 244 (2006) 808-15
- [103] Ueno A, Hisatomi T, Enaida H, Kagimoto T, Mochizuki Y, Goto Y, Kubota T, Hata Y, Ishibashi T. Biocompatibility of brilliant blue G in a rat model of subretinal injection. *Retina* 27 (2007) 499-504
- [104] Ullrich S, Haritoglou C, Gass C, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A. Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 86 (2002) 390-3
- [105] Villate N, Lee JE, Venkatraman A, Smiddy WE. Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes. *Am J Ophthalmol*. 139 (2005) 280-9

- [106] Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology*. 117 (2010) 1815-24
- [107] Watzke RC, Allen L. Subjective slitbeam sign for macular disease. *Am J Ophthalmol*. 68 (1969) 449-53
- [108] Wojtkowski M. High-speed optical coherence tomography: basics and applications. *Appl Opt*. 49 (2010) D30-61
- [109] Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica*. 224 (2010) 333-40
- [110] Wollensak G, Spoerl E, Wirbelauer C, Pham DT. Influence of indocyanine green staining on the biomechanical strength of porcine internal limiting membrane. *Ophthalmologica*. 218 (2004) 278-82
- [111] Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 39 (2005) S6-13
- [112] Yam HF, Kwok AK, Chan KP, Lai TY, Chu KY, Lam DS, Pang CP. Effect of indocyanine green and illumination on gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 44 (2003) 370-7
- [113] Yooh HS, Brooks HL Jr, Capone A Jr, L'Hernault NL, Grossniklaus HE. Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 122 (1996) 67-75
- [114] Yuen CY, Cheung BT, Tsang CW, Lam RF, Baig NB, Lam DS. Surgically induced astigmatism in phacoemulsification, pars plana vitrectomy, and combined phacoemulsification and vitrectomy: a comparative study. *Eye (Lond)*. 23 (2009) 576-80
- [115] Yuen D, Gonder J, Proulx A, Liu H, Hutnik C. Comparison of the in vitro safety of intraocular dyes using two retinal cell lines: a focus on brilliant blue G and indocyanine green. *Am J Ophthalmol*. 147 (2009) 251-259.e2

7. Appendix

7.1 Abkürzungsverzeichnis

BB	Brilliant Blau
ELM	External Limiting Membrane (Membrana Limitans Externa)
ICG	Indocyaningrün
ILM	Internal Limiting Membrane (Membrana Limitans Interna)
IS/OS	Inner Segment/Outer Segment (Innensegment/Außensegment)
MIVS	Microincision Vitrectomy Surgery
MEWDS	Multiple-Evanescent-White-Dot-Syndrom
RPE	Retinales Pigmentepithel
SDOCT	Spectral Domain Optical Coherence Tomography
TDOCT	Time Domain Optical Coherence Tomography
OCT	Optical Coherence Tomography

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: (aus Dithmar 2005): Pathomechanismus der Entstehung eines Makulaforamens nach Gass.

Abbildung 2: (aus Takahashi et al, 2010): Makulaforamen im Stadium 1a.

Abbildung 3: (aus Takahashi et al, 2010): SDOCT-Bild 11 Wochen nach Abb.2.

Abbildung 4: (aus Takahashi et al, 2010): SDOCT-Bild 30 Wochen nach Abb. 2.

Abbildung 5: Patientenbeispiel. Makulaforamen Grad III mit hyperreflektivem Operkulum.

Abbildung 6: SDOCT-Bild, vergrößerter Ausschnitt der einzelnen retinalen Schichten. (IS) Photorezeptorinnensegment, (OS) Photorezeptoraußensegment.

Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten zum Operationszeitpunkt

Abbildung 8: Präoperativer Visus, Dezimal

Abbildung 9: Verschlussrate der Makulaforamina

Abbildung 10: Postoperativer Visusanstieg im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten

Abbildung 11: Visusveränderungen

Abbildung 12: Oberflächenrauigkeit und Kerbenanzahl 1 Monat postoperativ

Abbildung 13: Oberflächenrauigkeit und Kerbenanzahl 3 Monate postoperativ

Abbildung 14: Oberflächenrauigkeit und Kerbenanzahl 6 Monate postoperativ

Abbildung 15: Zunahme der Kerbtiefe in μm im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten

Abbildung 16: Abnahme der Netzhautdicke über den postoperativen
Nachbeobachtungszeitraum von 6 Monaten

Abbildung 17: IS/OS Integrität und Visusanstieg der unterschiedlichen Gruppen

Abbildung 18 a: Patient mit Makulaforamen Grad IV präoperativ. Visus präoperativ: 0,3.

Abbildung 18 b: Patient ohne postoperativen IS/OS-Defekt Visus postoperativ 1,0.

Abbildung 19 a: Patient mit Makulaforamen Grad III, präoperativer Visus: 0,2

Abbildung 19 b: Patient mit Makulaforamen zentralem IS/OS-Defekt (*Pfeil*), Visus
postoperativ: 0,4

Abbildung 20 a: Patient mit Makulaforamen Grad IV, präoperativer Visus 0,2

Abbildung 20 b: Patient mit mehreren IS/OS-Defekten (*Pfeile*). Visus postoperativ: 0,6

Abbildung 21 a: SDOCT-Bild 1 Monat postoperativ. Anzahl an Kerben: 2,
Oberflächenrauigkeit: 1 (leicht rau)

Abbildung 21 b: SDOCT-Bild 6 Monate postoperativ. Anzahl an Kerben: 4,
Oberflächenrauigkeit: 2 (rau). Es zeigt sich im Vergleich zur Voraufnahme
eine unruhigere retinale Oberfläche.

Abbildung 22 a: SDOCT-Bild 3 Monate postoperativ. Anzahl an Kerben: 4,
Oberflächenrauigkeit: 2 (rau).

Abbildung 22 b: 22 b: SDOCT-Bild 6 Monate postoperativ. Anzahl an Kerben: 6,
Oberflächenrauigkeit: 2 (rau). Es zeigt sich im Vergleich zur
Voraufnahme eine Zunahme der Kerben (*Pfeile*).

8. Danksagung

Bedanken möchte ich mich vor allem bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Maier für die Überlassung des bearbeiteten Themas und die hilfreiche und freundliche Unterstützung, kontinuierliche Beratung, sowie zügige Bearbeitung aller damit verbundenen Themen. Den Herren Doktores Rass und Feucht für die sehr gute Einarbeitung in die speziellen Aufgabenbereiche und die genaue Fragestellung. Herrn Prof. Dr. Dr. Lohmann, dem Direktor der Augenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München für die Ermöglichung meiner Promotion.

Dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie an der Technischen Universität München, hierbei Frau Dipl.-Stat. Wolf im Besonderen. Der Lehrstuhlkoordinatorin, Frau Dipl.-Pädagogin Söder, für die freundliche und hilfreiche Korrespondenz. Dem ehemaligen Betriebswirt der Augenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Herrn Dipl.-Betriebswirt Ricci für die Hilfe bei der Erarbeitung der Patientenlisten.

Mein weiterer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanz für schnelle Terminvergaben und Hilfe bei der Aktenbeschaffung sowie den Medizinisch-technischen Assistenten für die Erläuterung des SDOCT- und der digitalen Archivnutzung.

Ganz besonders danken möchte ich auch meinen lieben Eltern und meinem Freund, Patrick Hautsch, für die jahrelange Unterstützung während meines Studiums sowie der Erstellung und Ausarbeitung meiner Doktorarbeit und auch danach.