

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

Makulopathie bei Grubenpapille

-

Morphologische Kriterien im SD-OCT

Klaus Richard Wehrmann

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. Priv.-Doz. Dr. Nikolaus Feucht

Die Dissertation wurde am 30.07.2018 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2018
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

- 1. Abstrakt Deutsch/Englisch**
- 2. Einleitung**
 - 2.1. Anatomie und Epidemiologie**
 - 2.2. Makulopathie bei Grubenpapille**
 - 2.3. Ursprung der subretinalen Flüssigkeit**
 - 2.4. Pathomechanismus der Makulopathie**
 - 2.5. Diagnostik der Grubenpapille**
 - 2.5.1. Klinische Untersuchung**
 - 2.5.2. Fundusfoto**
 - 2.5.3. Optische Kohärenz Tomographie**
 - 2.5.4. Autofluoreszenz**
 - 2.5.5. Sonographie**
 - 2.5.6. Fluoreszeinangiographie**
 - 2.6. Therapie der Makulopathie bei Grubenpapille**
 - 2.6.1. Konservative Therapie**
 - 2.6.2. Therapie mit Laserkoagulation**
 - 2.6.3. Operative Therapie**
 - 2.7. Fragestellung der Arbeit**
- 3. Patienten und Methoden**
 - 3.1. Studiendesign**
 - 3.2. Patienten**
 - 3.2.1. Patientenrekrutierung**
 - 3.2.2. Patientendaten**
 - 3.3. Untersuchungsablauf**
 - 3.3.1. Klinische Untersuchung**
 - 3.3.2. Fundusfoto**
 - 3.3.3. Optische Kohärenz Tomographie**
 - 3.3.4. Autofluoreszenz**
 - 3.3.5. Fluoreszeinangiographie**
 - 3.3.6. Software**

- 4. Ergebnisse**
 - 4.1. Überblick über die Befunde**
- 5. Diskussion**
 - 5.1. Ursprung der subretinalen Flüssigkeit und Einbeziehung der Ergebnisse**
 - 5.1.1. Die klassischen Theorien**
 - 5.1.2. Druckgradienten zwischen Intraokular- und Liquordruck**
 - 5.1.3. Einfluss des vitreoretinalen Übergangs**
 - 5.2. Therapie der Makulopathie unter Einbeziehung der Ergebnisse**
 - 5.3. Alternativen zur Diagnostik mit SD-OCT**
- 6. Zusammenfassung**
- 7. Literaturverzeichnis**
- 8. Abbildungsverzeichnis**
- 9. Abkürzungsverzeichnis**
- 10. Vorveröffentlichung**
- 11. Danksagung**

1. Abstrakt Deutsch

Hintergrund:

Bei der Grubenpapille handelt es sich um eine kongenitale Anomalie mit kolobomartiger Malformation des Sehnervenkopfes. Die Ursache der Makulopathie bei Grubenpapille wird kontrovers diskutiert.

Methodik:

An 12 Augen mit Grubenpapille wurden mittels SD-OCT der vitreopapilläre und der vitreomakuläre Übergang genau analysiert. Erfasst wurden die Kriterien: Verflüssigung der präpapillären Glaskörpers, papilläre Glaskörpertraktion, Diskontinuität des hyaloidalen Cortex sowie Kommunikationsräume zwischen Grube und retinalem Ödem.

Ergebnisse:

Kommunikationsräume zwischen Grube und retinalem Ödem konnten bei 8 von 12 Augen dargestellt werden. Bei 4 Augen zeigte sich eine papilläre Glaskörpertraktion, bei weiteren 4 eine Diskontinuität im hyaloidalen Cortex. 2 der 12 Patienten zeigten keine Makulopathie, bei diesen Patienten konnte eine Anlage des prämakulären Glaskörpers ohne Verflüssigung im SD-OCT nachgewiesen werden. Allerdings zeigten alle Patienten zu einem gewissen Grad Veränderungen des präpapillären oder prämakulären Glaskörpers.

Schlussfolgerung:

Die Ursache der Makulopathie bei Grubenpapille ist bisher nicht genau geklärt. Die hochauflösende OCT Bildgebung ermöglicht eine sehr detaillierte Beurteilung des vitreoretinalen Übergangs an Papille und Makula, ist jedoch bei begrenzter Eindringtiefe limitiert. Möglicherweise spielen mehrere Faktoren bei der Pathogenese der Makulopathie bei Grubenpapille eine Rolle. Alterationen des vitreopapillären Übergangs sowie Druckgradienten zwischen Liquor- und Intraokulardruck könnten entscheidende Faktoren sein.

Abstrakt Englisch

Purpose:

Optic pit is a congenital anomaly with malformation similar to coloboma of the optic disc. The cause of optic pit maculopathy is controversial. We used high resolution OCT to investigate changes in the vitreoretinal and vitreopapillary transition within optic pit eyes.

Methods:

The vitreoretinal and vitreopapillary transition of 12 eyes was accurately analyzed using SD-OCT. We registered the following criteria: liquefaction of prepapillary vitreous, papillary vitreous traction, discontinuity within the hyaloid cortex and communication spaces between pit and retinal edema.

Results:

Communication gaps between pit and retinal edema were identified in 8 eyes. 4 eyes had a papillary vitreous traction. 4 showed a discontinuity in the hyaloid cortex. 2 of the 12 patients showed no maculopathy in SD-OCT. Those patients had an adjacent macullary vitreous without premacullary liquefaction. However all eyes showed vitreous liquefaction at some stage premacullary or prepapillary.

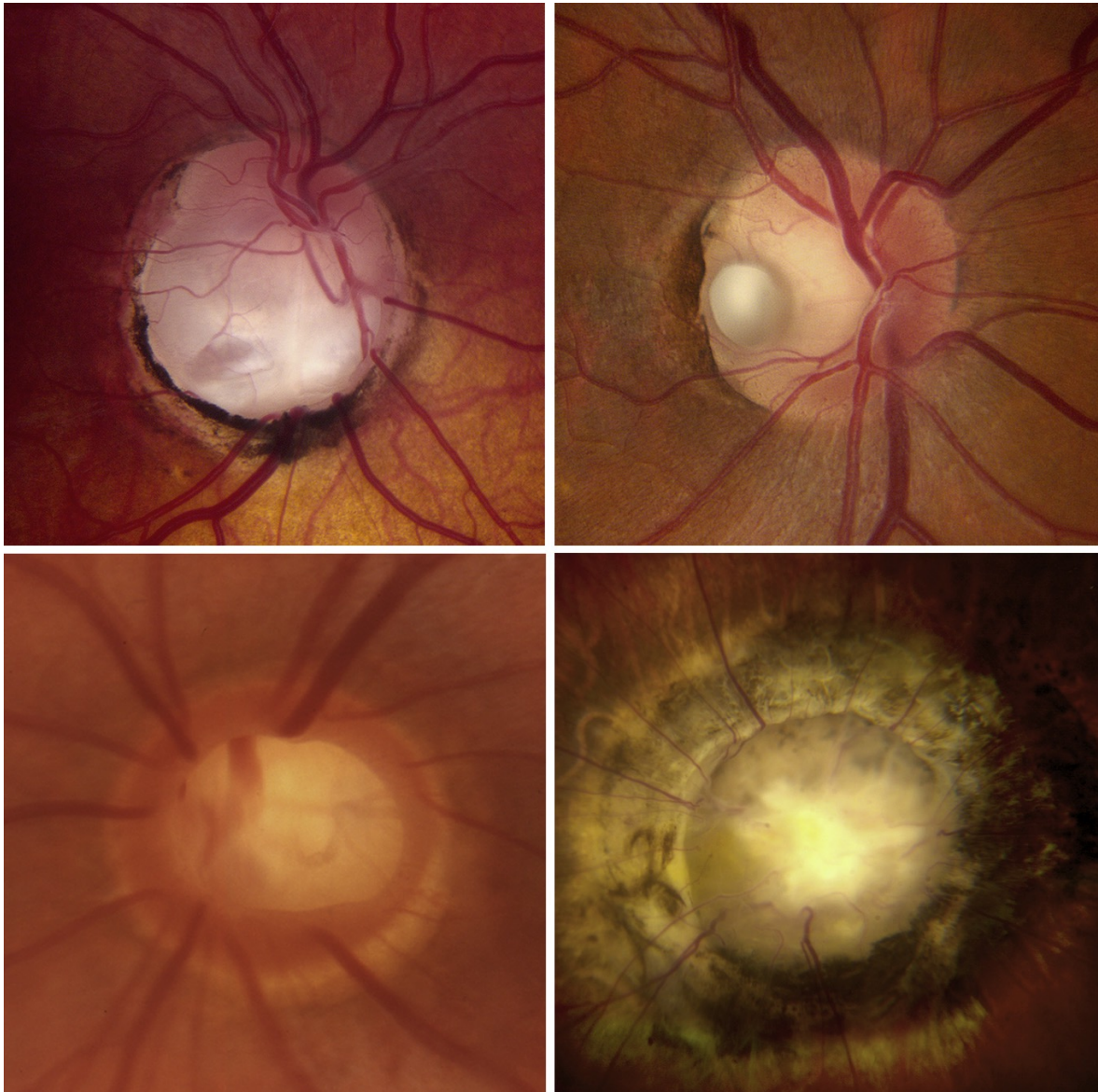
Conclusion:

Yet the cause of optic pit maculopathy is not clearly understood. High resolution OCT imaging provides a very detailed assessment of the vitreoretinal transition prepapillary and premacullary, however with limited penetration depth and analyzation of deeper lying structures. Our observations suggest that prepapillary liquefaction and pressure gradients within cerebrospinal and intraocular pressure could be key factors.

2. Einleitung

2.1. Anatomie und Epidemiologie der Grubenpapille

Die Grubenpapille (GP) ist eine seltene Anomalie des Sehnerven. Sie zählt neben dem Papillenkolobom, der Morning Glory Papille und der extrapapillären Kavitation zu den angeborenen Anomalien (Jain & Johnson, 2014). Im Gegensatz zum Papillenkolobom respektiert die Grubenpapille die physiologische Grenze der Papille und bildet darin eine hernienartige Ausstülpung (Ferry, 1963).



**Abbildung 2.1: Fotos verschiedener Papillenanomalien (Jain & Johnson, 2014):
(oben links) Papillenkolobom, (oben rechts) klassische Grubenpapille
(unten links) atypisches, zentrales Kolobom,
(unten rechts) Morning Glory Papille**

Grubenpapillen sind relativ selten, die Inzidenz liegt bei etwa 1:11000. Etwa 15% der Patienten sind beidseits betroffen (Georgalas, Ladas, Georgopoulos, & Petrou, 2011). Die Erkrankung tritt in der Regel spontan auf. Vereinzelt wurde bei mehrfach betroffenen Verwandten eine autosomale Vererbung vermutet. Bisher konnten aber keine assoziierten Gene gefunden werden (Moisseiev, Moisseiev, & Loewenstein, 2015). Bei Grubenpapillen finden sich normalerweise einzelne, runde Vertiefungen mit gräulichem Aspekt. In der Literatur sind aber auch Beschreibungen über gelbe und schwarze Gruben zu finden (Brodsky, 1994). Meistens sind diese temporal inferior innerhalb der Papille lokalisiert. Auch andere Positionen, wie im Zentrum, sind möglich (Theodossiadis, Panopoulos, Kollia, & Georgopoulos, 1992). Diese können mit glaukomatösen Veränderungen verwechselt werden. Selten finden sich auch Papillen mit mehreren Gruben (Brown, Shields, & Goldberg, 1980).

Histologisch ist die GP eine hernienartige Ausstülpung dysplastischer Retina die in eine kollagenreiche Exkavation durch die Lamina cibrosa bis in den Subarachnoidalraum reicht (Ferry, 1963). Diese Konfiguration ermöglicht eine Kommunikation der intraretinalen- mit den intrakraniellen Räumen. Dies ist auch bei anderen angeboren Anomalien des Sehnervs möglich (Jain & Johnson, 2014; Kranenburg, 1960).

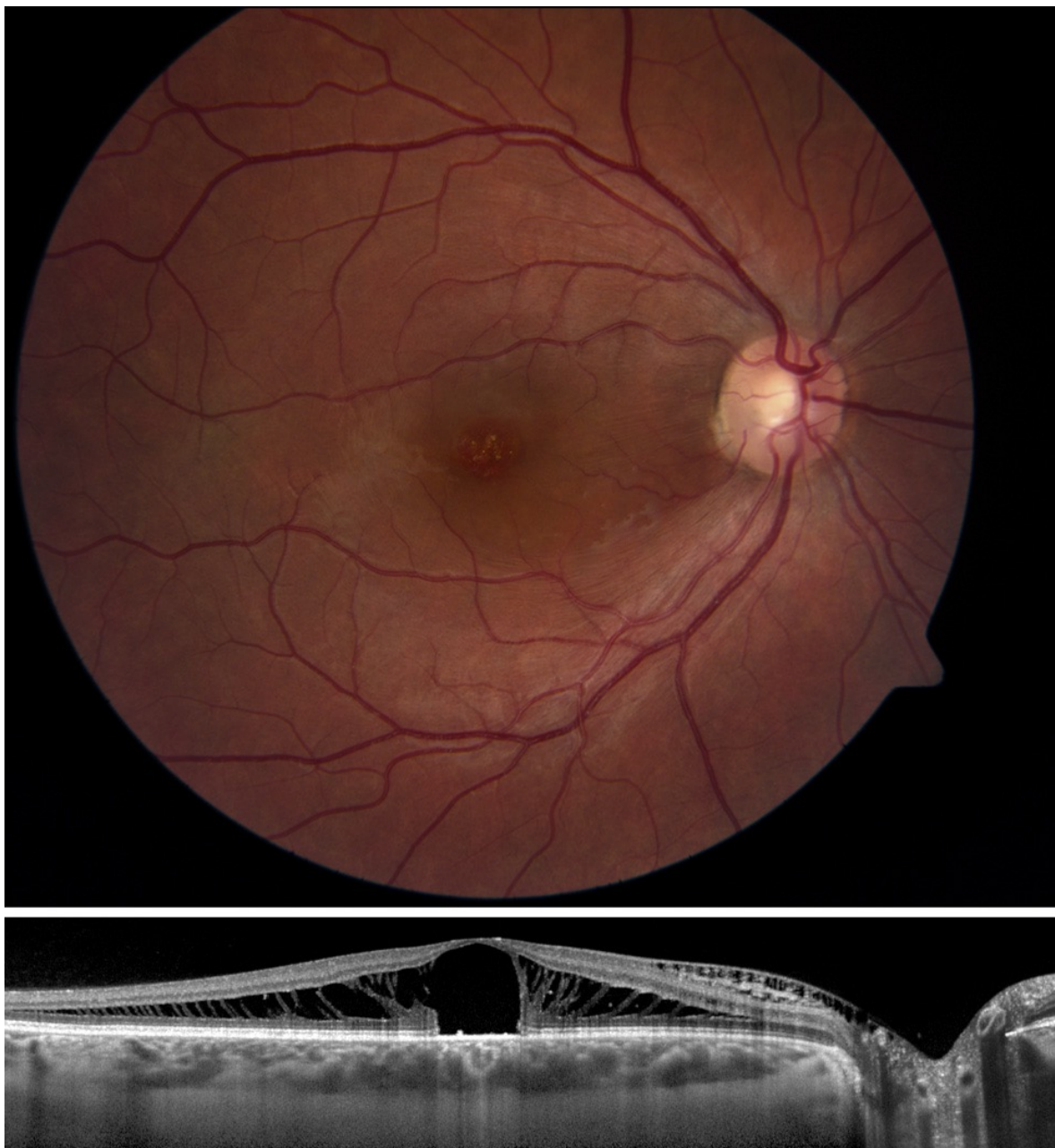
2.2. Makulopathie bei Grubenpapille

Die Grubenpapille an sich wird von den Betroffenen normalerweise nicht bemerkt, da die Funktion der Augen in der Regel normal ist. Daher ist die Grubenpapille häufig ein Zufallsbefund. Nur in der Gesichtsfelduntersuchung zeigt sich typischerweise ein vergrößerter blinder Fleck, es können aber auch bogenartige Defekte im betroffenen Quadranten auftreten (Moisseiev et al., 2015).

Symptome treten meist erst bei der mit Grubenpapille assoziierten Makulopathie auf. Diese ist gekennzeichnet durch Ansammlung intra- und subretinaler Flüssigkeit

an der Makula und Veränderungen des retinalen Pigmentepithels (Georgalas et al., 2011; Kranenburg, 1960).

Je nach Erhebung entwickeln zwischen 25-70% der Betroffenen im Laufe ihres Lebens eine Makulopathie bei Grubenpapille (MbGP) (Bonnet, 1991; Brown et al., 1980). Diese führt häufig zu einem deutlichen Visusabfall auf unter 0,3 oder schlechter (Kranenburg, 1960). Obwohl die Makulopathie bei Grubenpapille zu jeder Zeit im Laufe des Lebens auftreten kann, ist sie in der dritten und vierten



**Abbildung 2.2: Makulopathie bei Grubenpapille (Jain & Johnson, 2014):
(oben) Fundusfoto mit dezent ausgeprägter Grubenpapille sowie diffuser
Schwellung der Makula; (unten) SD-OCT mit Foramen der äußeren
Netzhautschichten und intraretinale Flüssigkeit zur Papille ziehend**

Lebensdekade am häufigsten (Brockhurst, 1975; Brodsky, 1994). Spontane Rückbildungen der Makulopathie bei Grubenpapille sind zwar beschrieben, aber sehr selten (Sugar, 1967; Yuen & Kaye, 2002). Die Herkunft der intra- und subretinalen Flüssigkeit wird kontrovers diskutiert und verschiedene Therapieansätze werden in der Literatur vorgeschlagen (Jain & Johnson, 2014; Moisseiev et al., 2015).

2.3. Ursprung der subretinalen Flüssigkeit (SRF)

Die Herkunft der SRF bei MbGP wird nach wie vor kontrovers diskutiert. In der Literatur werden vier mögliche Ursprungsorte beschrieben. Aktuelle Übersichtsarbeiten haben diese Theorien zusammengefasst (Jain & Johnson, 2014; Moisseiev et al., 2015).

Die erste Möglichkeit besagt, dass Flüssigkeit aus dem Glaskörper unter die Netzhaut fließt. Initial wurde angenommen, dass die Kommunikation dabei durch ein Makulaforamen besteht. Da Makulaforamina in Verbindung mit Grubenpapillen selten sind, ist diese Verbindung von Glaskörper zu subretinaler Flüssigkeit eher unwahrscheinlich (Sadun & Khaderi, 2013).

Als zweite mögliche Quelle der subretinalen Flüssigkeit gilt Liquor aus dem Subarachnoidalraum. Vorbeschriebene Untersuchungen mit SD-OCT und Swept Source OCT weisen auf direkte Verbindungen vom Subarachnoidalraum in den subretinalen Raum hin (Maertz et al., 2017). Die Beurteilbarkeit dieser Bilder ist aber bei limitierter Eindringtiefe des OCT reduziert. Ausserdem besteht keine zielführende Möglichkeit der Differenzierung der verschiedenen Flüssigkeiten im SD-OCT. Kuhn et al. konnten bei einem Patienten mit Z.n. Silikonöltamponade bei Netzhautablösung und Grubenpapille Silikonöl aus dem Glaskörperaum intrakraniell nachweisen (Kuhn, Kover, Szabo, & Mester, 2006).

Ferner konnte kürzlich im Rahmen einer klinischen Arbeit subretinale Flüssigkeit bei MbGP gewonnen werden, bei deren Analyse sich eine dem Liquor sehr ähnliche Zusammensetzung zeigte (Turkcuoglu & Taskapan, 2016).

Die dritte These geht von einem Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen der Grubenpapille unter die Netzhaut aus. Die Annahme beruht darauf, dass sich bei einigen GP-Patienten angiographisch eine späte Hyperfluoreszenz der Papille zeigt. Diese Möglichkeit scheint jedoch unwahrscheinlich, da eine Hyperfluoreszenz

der Papille selten in Verbindung mit subretinaler Flüssigkeit oder MbGP beschrieben wird (Gass, 1969; Gordon & Chatfield, 1969; Theodosiadis et al., 1999).

Als vierte Möglichkeit wird aus der Choroidea stammende Flüssigkeit diskutiert, welche durch die Bruchmembran und die peripapilläre Atrophie strömt (Wise, Dollery, & Henkind, 1971). Dieser Ursprung der Flüssigkeit ist aber nicht wahrscheinlich, da subretinale Flüssigkeit bei anderen Erkrankungen mit chorioretinaler Atrophie selten beschrieben wird (Brown et al., 1980; Sadun & Khaderi, 2013).

2.4. Pathomechanismus der Makulopathie

Unabhängig vom Ursprung der Flüssigkeit ist die von Lincoff et al. beschriebene Abfolge der Entstehung der MbGP allgemein akzeptiert (Jain & Johnson, 2014; Lincoff et al., 1988). Dabei tritt zunächst eine schisisartige Spaltung der inneren Netzhautschichten auf. Der Patient nimmt dabei ein diskretes Zentralskotom wahr. Danach entsteht ein Makulaschichtforamen der äußeren Netzhautschichten, und das Zentralskotom wird deutlicher. Flüssigkeit fließt aus den inneren Netzhautschichten durch das entstandene Foramen unter die Netzhaut und führt zur zentralen Netzhautabhebung. Dies konnte sowohl in verschiedenen klinischen OCT-Studien (Imamura, Zweifel, Fujiwara, Freund, & Spaide, 2010; Krivoy et al., 1996; Rutledge, Puliafito, Duker, Hee, & Cox, 1996) als auch bei unseren eigenen Fällen in verschiedenen Stadien gezeigt werden. Es gibt keine Berichte, dass isoliert subretinale Flüssigkeit bei MbGP auftritt, aber praktisch alle Berichte zeigen, dass zumindest Flüssigkeit in den inneren Schichten der Netzhaut vorliegt (Roy, Waanbah, Mathur, Raman, & Sharma, 2013). Daher ist davon auszugehen, dass die Flüssigkeit stets von den inneren Netzhautschichten nach aussen unter die Netzhaut wandert (Spaide, Fisher, Ober, & Stoller, 2006).

Auslösende Faktoren des oben genannten Prozesses sind nicht bekannt (Sadun & Khaderi, 2013). Die MbGP kann in allen Lebensdekaden auftreten, typischerweise aber in der dritten und vierten (Brockhurst, 1975; Brodsky, 1994). In dieser Zeit findet auch verstärkt die Glaskörperverflüssigung statt. Es liegt daher nahe, dass die Ablösung des hinteren Glaskörpers in Zusammenhang mit der Entwicklung einer MbGP steht. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei der Mehrzahl der MbGP Patienten bereits die hintere Glaskörperabhebung (HGA) stattgefunden hat, und bei Patienten ohne MbGP die HGA noch nicht begonnen hatte (Brown et al., 1980).

2.5. Diagnostik der Grubenpapille

Die Erstdiagnose der Grubenpapille ist häufig ein Zufallsbefund bei Routinekontrollen, da die Veränderungen an der Papille für den Patienten lange unbemerkt bleiben. Symptome zeigen sich häufig erst bei Ablösung der zentralen Netzhaut (Moisseiev et al., 2015).

2.5.1. Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung fällt funduskopisch an der Papille eine gräuliche, meist temporal unten gelegene Vertiefung auf (Kranenburg, 1960). Sollte bereits eine MbGP bestehen und die zentrale Netzhaut bereits abgehoben sein, kann eine Vorwölbung der Makula beobachtet werden. Die Netzhaut kann zur Papille ziehend leicht faltig gespannt imponieren.

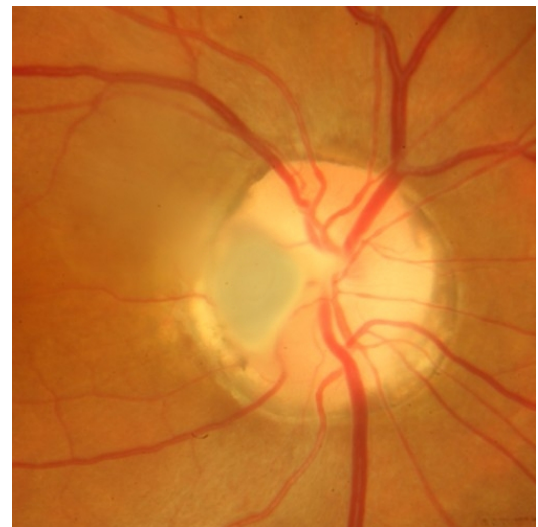


Abbildung 2.5.1: Papille mit temporaler Grube, Fundusfoto nativ

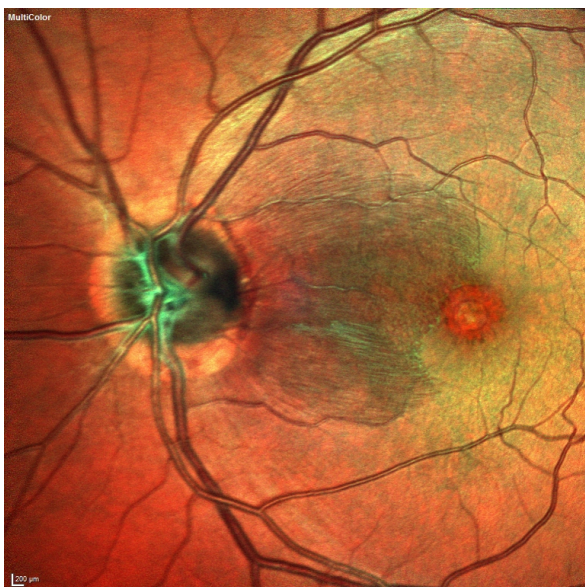


Abbildung 2.5.2: Multicolor Darstellung einer MbGP; die Grube imponiert am temporalen Papillenrand schwarz, die zentrale Netzhautabhebung stellt sich abgeschattet dar

2.5.2. Fundusfoto

In der klassischen Fundusfotographie zeigen sich die gleichen Veränderungen wie in der klinischen Untersuchung. Die Fundusfotographie dient daher hauptsächlich der Verlaufskontrolle sowie der Befunddokumentation. Alternativ zum klassischen Fundusfoto lassen sich Grube und zentrale Netzhautabhebung sehr gut im Multicolor Scanning Laser Ophthalmoscope (MC-SLO) darstellen (Heidelberg Engineering Spectralis).

2.5.3. Optische Kohärenz Tomographie

Die derzeit wohl detailreichste Darstellung der Grube ist in der SD-OCT möglich. Unter anderem lassen sich Ausmaß der Grube, Glaskörperanheftungen, subretinale Flüssigkeit und Abhebung der zentralen Netzhaut beurteilen. Die Beurteilung der Grube im OCT ist ein Hauptthema dieser Arbeit und wird in den folgenden Kapiteln näher beleuchtet.

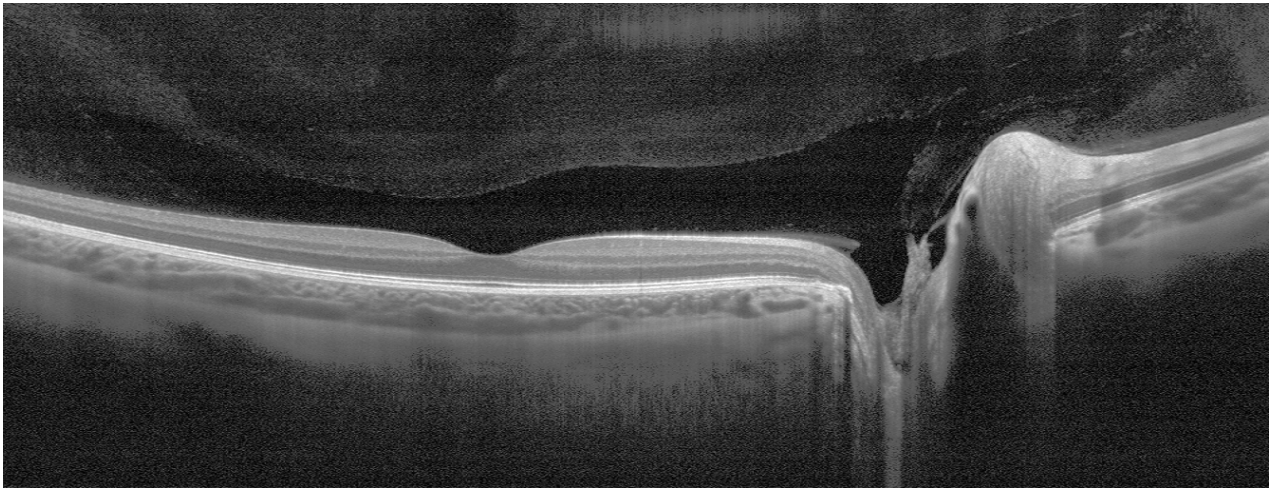


Abbildung 2.5.3: 55° SD-OCT durch Makula und Grubenpapille (Optovue Enhanced HD)

2.5.4. Autofluoreszenz

Die Fundusautofluoreszenz (FAF) zeigt bei MbGP eine zentrale Hyporeflektivität im Bereich der SRF. Aufgrund des inversen Makulaschichtforamens bei MbGP ist die Fovea hyperfluoreszent (siehe Abbildung 2.5.4).

Liegt lediglich eine Grubenpapille ohne Makulopathie vor, ist die FAF in der Regel weitestgehend unauffällig.

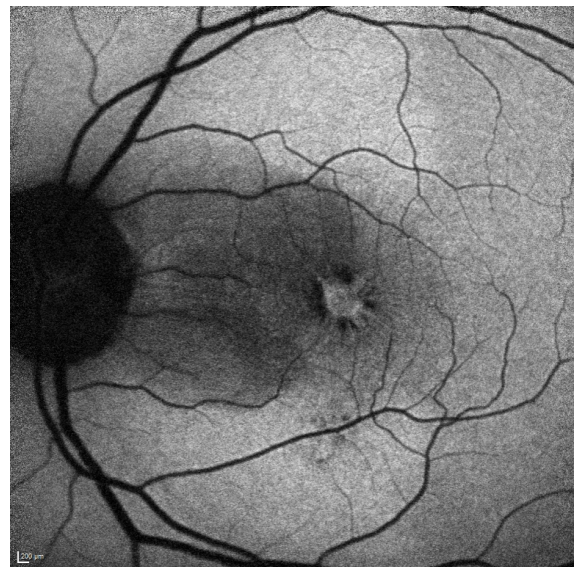


Abbildung 2.5.4: Autofluoreszenz bei MbGP

2.5.5. Sonographie

Sonographisch lässt sich bei MbGP die Abhebung der zentralen Netzhaut darstellen und vermessen. Dies kann als Verlaufspareter verwendet werden, wird heutzutage aber bei weitläufiger Verfügbarkeit des OCTs kaum angewendet. Intraoperativ findet die Sonographie bei submakulärer Plombenaufnähung Anwendung (Theodossiadis, Chatziralli, & Theodossiadis, 2015).

2.5.6. Fluoreszeinangiographie

Die Fluoreszeinangiographie (FLA) ist bei Patienten mit Grubenpapille weitestgehend unauffällig. In der Spätphase zeigt sich vereinzelt eine Hyperfluoreszenz der Papille, bedingt durch Atrophie im Bereich der Grube sowie Fensterdefekten (Theodossiadis et al., 1999). Bei vorhandener MbGP ist im Bereich der SRF eine Abschattung sichtbar. Die FLA ist daher zur Diagnostik der Grubenpapille eher fakultativ, kann aber bei MbGP zum Ausschluss einer anderen Genese der SRF differentialdiagnostisch hilfreich sein.

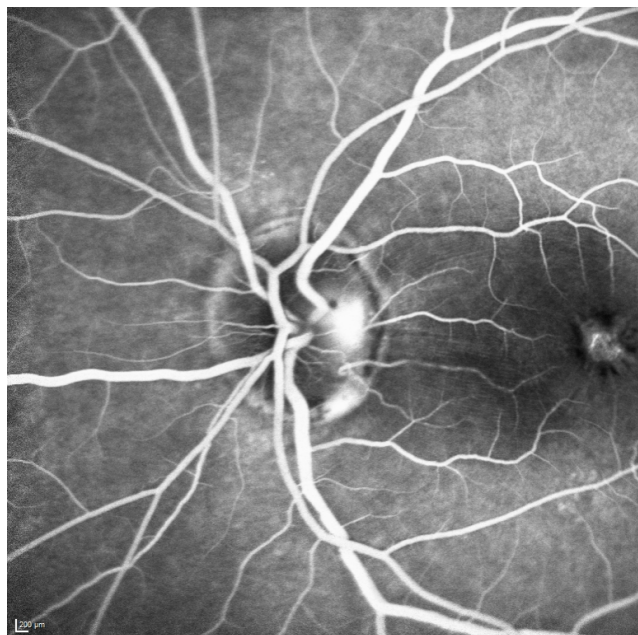


Abbildung 2.5.5: FLA bei Grubenpapille mit Hyperfluoreszenz der Grube in der Spätphase

2.6. Therapie der Makulopathie bei Grubenpapille

Aufgrund der nicht geklärten Pathogenese sind in der Literatur uneinheitliche therapeutische Konzepte beschrieben. In den einschlägigen Publikationen werden verschiedene Therapien mit gemischten Erfolgen genannt, ohne dass sich eine davon als Goldstandard etabliert hätte (Jain & Johnson, 2014; Moisseiev et al., 2015).

2.6.1. Konservative Therapie

Erste Therapieversuche sind mit oralen Steroiden beschrieben. Diese waren jedoch nicht effektiv und führten nur in einzelnen Fällen zum Erfolg. In der Regel kehrte die subretinale Flüssigkeit nach Absetzen der Steroidtherapie wieder zurück (Irvine, Crawford, & Sullivan, 1986). Daher wird die Steroidtherapie heute nicht mehr angewandt.

2.6.2. Therapie mit Laserkoagulation

Therapieversuche mit fokaler Xenon Laserkoagulation wurden bereits 1969 von Gass et al. beschrieben. Dabei versuchte man durch gezielte Lasereffekte rings um die Papille eine Narbenbildung zu induzieren, die als Barriere zwischen subretinalem Raum und Grube dient (Gass, 1969).

Später wurde diese Therapie ebenfalls mit dem Argon-Laser durchgeführt. Aufgrund der geringen Erfolgsquote und den teilweise resultierenden Gesichtsfelddefekten wird auch diese Therapieform nicht mehr empfohlen (Brockhurst, 1975; Mustonen & Varonen, 1972).

2.6.3. Operative Therapie

In der Literatur werden viele verschiedene operative Therapieformen bei MbGB beschrieben. Letztlich gibt es aufgrund der relativ geringen Fallzahl und der nicht sicher geklärten Pathogenese keine generellen Therapieempfehlungen (Jain & Johnson, 2014; Moisseiev et al., 2015).

Moderne Therapieansätze basieren in der Regel auf einer Pars plana Vitrektomie (PPV). Diese wird je nach Konzept gegebenenfalls um Endolaser, Peeling der Membrana limitans interna (ILM) und verschiedene Glaskörpertamponaden erweitert. Erwähnenswert ist die Arbeit von Ooto et al. welche bei relativ hoher Fallzahl von 18 Patienten mit PPV + intraretinaler Fenestration in allen Fällen einen Rückgang der SRF erreichte (Ooto, Mitra, Ridley, & Spaide, 2014). Durch die partielle Fenestration der Retina soll ein Ablauf der intra- und subretinalen Flüssigkeit in den Glaskörperraum entstehen. Da es sich aber auch hierbei nur um eine einzelne Fallserie handelt, müssen weitere Studien erfolgen, um die Effektivität zu sichern.

Quelle	Fallzahl	PPV Gauge	OP Technik	Ergebnisse	Anmerkungen	Komplikationen
Taiel-Sartral et al. 1996	10	20	PPV +Laser +Gas	90% Visusanstieg (Anstieg 6,7 Zeilen) 70% komplette Netzhautanlage 1 Rezidiv		keine
García-Arumí et al. 2004	11	20	PPV +PVD +Laser +Gas	82% Visusanstieg (Anstieg >2 Zeilen) 100% komplette Netzhautanlage 2 Rezidive		keine
Hirakata et al. 2005	11	20	PPV +PVD +Gas	64% Visusanstieg (Anstieg >2 Zeilen) 91% komplette Netzhautanlage	postuliert das intraoperativer Laser nicht unbedingt für Therapieerfolg nötig	bei einem Patient entwickelte sich ein inferotemporales Skotom bei einem Patient entwickelte sich ein Atrophie Areal in einem Fall intraoperativer Retinariss, versorgt mit Endolaser
Ghosh et al. 2008	7	20	PPV +PVD +Laser +Gas	57% Visusanstieg (Anstieg >2 Zeilen) 91% komplette Netzhautanlage 57% benötigten zweiten Eingriff	erfolgreiche Anwendung von Silikonöl in einem Fall bei Zweitversorgung	ein Patient mit postoperativem Tensionanstieg und Katarakt
Rizzo et al. 2012	10	23/25	PPV +PVD +ILMP +Laser +Gas	70% Visusanstieg (Anstieg >2 Zeilen) 50% komplette Netzhautanlage komplette		ein Patient mit postoperativem Makulaforamen

Hirakata et al. 2012	8	20/25	PPV +PVD (ohne Gas)	88% Visusanstieg 88% komplette Netzhautanlage		keine
Shukla et al. 2012	7	23	PPV +PVD +ILMP +Laser +Gas	86% Visusanstieg (Anstieg >2 Zeilen)		vier Patienten mit postoperativem Makulaforamen, nach drei Monaten bei drei Patienten zwei Patienten mit temporär erhöhtem Augeninnendruck ein Patient entwickelte eine Katarakt
Avci et al. 2013	13	23	PPV +PVD +Laser +Gas	85% Visusanstieg (Anstieg >2 Zeilen) 92% komplette Netzhautanlage	postuliert dass ILM-Peeling nicht relevant für Erfolgsquote	zwei Patienten entwickelten eine Katarakt
Gregory-Roberts et al. 2013	9	nicht bekannt	PPV +PVD +Gliagewebe Entfernung +Laser +Gas	89% komplette Netzhautanlage	höhere Quote der Netzhautanlage bei kompletter Entfernung des Gliagewebes	ein Patient entwickelte eine Katarakt
Ooto et al. 2014	18	25	PPV +intraretinale Fenestration	61% Visusanstieg (Anstieg >3 Zeilen) 94% komplette Netzhautanlage komplette		keine
Bottoni et al. 2018	11	nicht bekannt	PPV +PVD +Gas	82% Visusanstieg 80% komplette Netzhautanlage	komplette Resorption der SRF/ IRF im Mittel nach 14 Monaten	ein Patient mit Netzhautablösung

Tabelle 1: Übersichtstabelle zu den größeren Studien (Fallzahl >5) bei operativer Therapie mit PPV, zum Teil aus der englischen Originalarbeit von Moissev et al.

Abkürzungen:

PPV: Pars plana Vitrektomie

PVD: Posterior vitreous detachment (Entfernung der hinteren Glaskörpergrenzmembran)

Laser: Endolaserkoagulation temporal der Papille

Gas: Gastamponade

ILMP: Internal limiting membrane Peeling

Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die wichtigsten Publikationen zur PPV bei MbGP mit mehr als 5 Patienten: Neben den PPV Ansätzen ist die foveale Buckelchirurgie noch erwähnenswert. Dabei wird eine Plombe auf dem 6 - 12 Uhr Meridian aufgenäht und deltt so direkt die Makula. In einer Veröffentlichung zeigten etwa 85% der Paitenten einen signifikanten Visusanstieg sowie Rückgang der SRF. In den zehnjährigen Follow-up-Daten waren geringe Komplikationen registriert (Theodossiadis et al., 2015). Vermutlich aufgrund der komplexen OP Technik, u.a. mit intraoperativer Sonographie, konnte sich diese Technik bisher nicht durchsetzen (Moisseiev et al., 2015).

Alleinige intravitreale Gaseingabe wird heutzutage bei hoher Rezidivrate der MbGP nicht mehr empfohlen (Moisseiev et al., 2015).

2.7. Fragestellung der Arbeit

Ziel diese Arbeit war zunächst, ein für diese Erkrankung relativ großes Patientenkollektiv (n=12) systematisch mittels SD-OCT zu untersuchen, und dann nach objektiven Kriterien auszuwerten.

Anhand der Messungen soll dann ermittelt werden, inwiefern Veränderungen im OCT in Zusammenhang mit der Entwicklung einer MbGP stehen.

Ferner soll anhand aktueller Literatur und unserer Ergebnisse diskutiert werden, ob sich daraus Schlussfolgerungen auf die Pathogenese und Therapie der MbGP ziehen lassen.

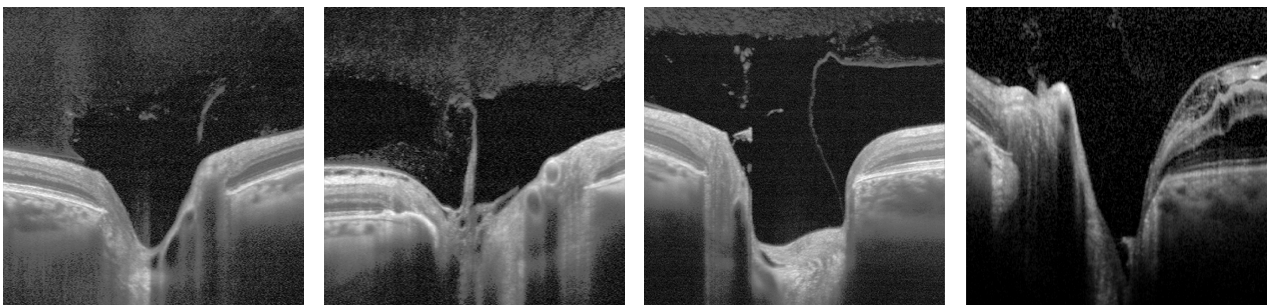
3. Patienten und Methoden

3.1. Studiendesign

Für diese Arbeit wurden Patienten mit bekannter (im Rahmen von Routinekontrollen) oder neu aufgetretener Grubenpapille (meist Zuweisung durch niedergelassene Kollegen) rekrutiert. Bei gesicherter Diagnose erfolgte dann neben der klinischen Untersuchung die Bildgebung mittels OCT. Es wurden Scans der Papille, der Makula sowie Weitwinkelscans des hinteren Pols angefertigt.

Diese Scans wurden dann anhand von 4 Kriterien ausgewertet:

1. **Kommunikation zwischen Grube und retinalem Ödem bzw. SRF/IRF**
2. **Papilläre Glaskörpertraktion**
3. **Diskontinuitäten im hyaloidalen Cortex**
4. **Präpapilläre Verflüssigung**



1.

2.

3.

4.

Abbildung 3.1: OCT Beispiele der 4 Kriterien

Diese Kriterien wurden gewählt, um relevante Veränderungen am vitreoretinalen Übergang sowie der inneren und äußeren Netzhautschichten möglichst komplett zu erfassen.

3.2. Patienten

3.2.1. Patientenrekrutierung

Die Patientenrekrutierung erfolgte von Mai 2015 bis Februar 2016. Als Patientenkollektiv dienten Patienten mit gesicherter Grubenpapille (n=26). Ausschlusskriterien waren zusätzliche Pathologien der Papille sowie Patienten mit Zustand nach rhegmatogener Netzhautablösung am betroffenen Auge. Aufgrund von fehlender Mobilität (n=1), fehlender Compliance bei der OCT-Untersuchung (n=1) oder Ablehnung einer Partizipation an der Untersuchung (n=1) schied ein Teil der Patienten aus.

Insgesamt wurden so im Rahmen dieser Arbeit 12 Augen von 11 Patienten (9 männlich, 3 weiblich) mit Grubenpapille untersucht.

3.2.2 Patientendaten

Demographische Daten:

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 39,6 Jahre.

Mit 7 Frauen und 4 Männern waren etwas mehr Frauen als Männer vertreten. In Anbetracht der relativ geringen Gesamtzahl der Patienten lässt dies sicher keine Rückschlüsse auf die generelle Geschlechterverteilung der Grubenpapille zu. Diese ist in der Literatur mit gleicher Verteilung zwischen Männern und Frauen angegeben.

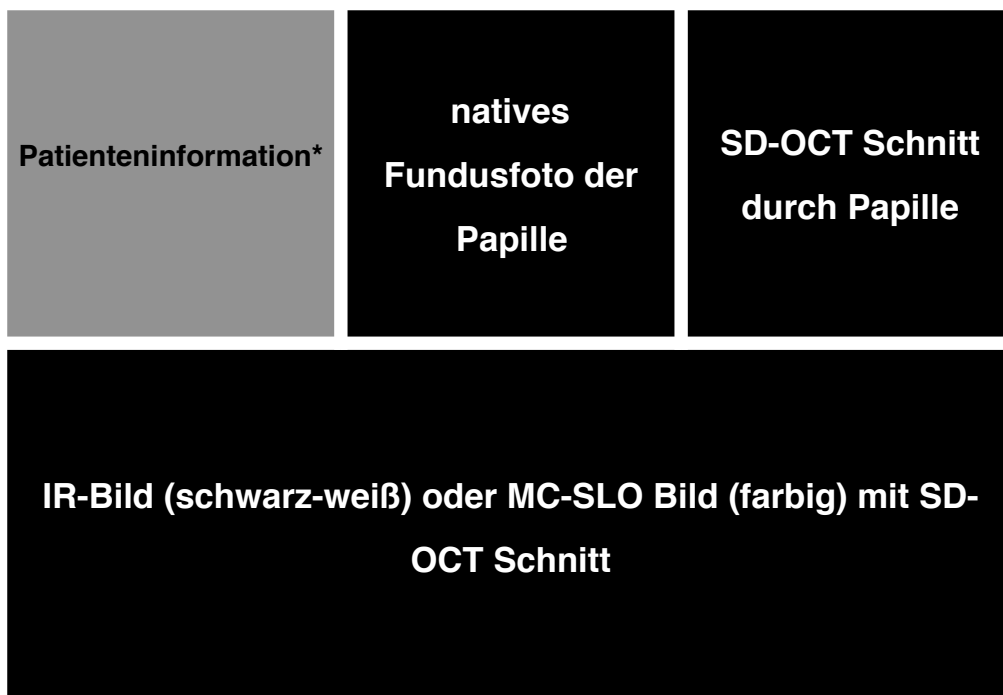
Die Aufteilung der Lateralität war nahezu identisch (6x rechtes Auge, 7x linkes Auge). Eine Patientin war bilateral betroffen (Patient 6).

Übersicht Bildgebung:

In den folgenden 12 Abbildungen findet sich eine Übersicht des Bildmaterials der untersuchten Patienten. Alle Bilder wurden in der Funktionsdiagnostik der Klinik für Augenheilkunde am Rechts der Isar, TUM, erstellt.

Auf den ausgewählten OCT-Schnitten sind unter Umständen nicht alle Kriterien der Auswertung direkt nachvollziehbar, da bei der Auswertung sämtliche Schnittbilder eines Volumenscans (bis zu 73 Einzelschnitte) herangezogen wurden.

Die Abbildungen sind nach folgendem Schema für alle 12 Patienten immer gleich aufgebaut:



*grüne Schrift: Kriterium liegt vor

rote Schrift: Kriterium liegt nicht vor

M: Mann

W: Frau

Patient 1: M, 49 Jahre

Kommunikation zwischen
Grube und Ödem

papilläre Glaskörpertraktion

Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex

präpapilläre Verflüssigung

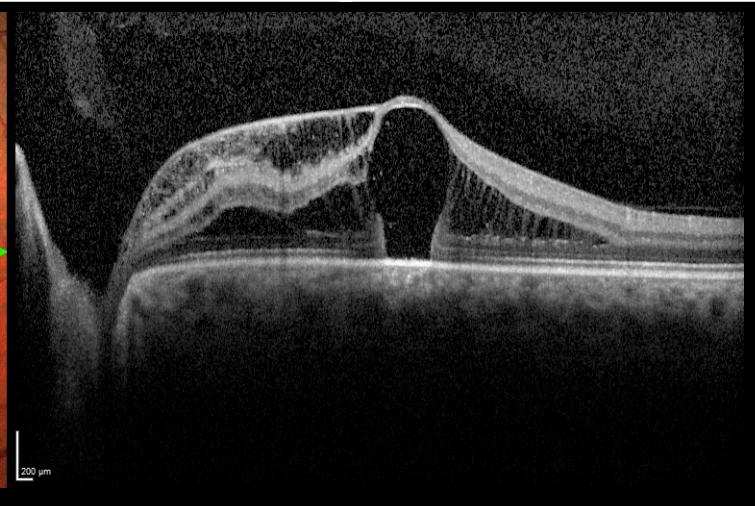
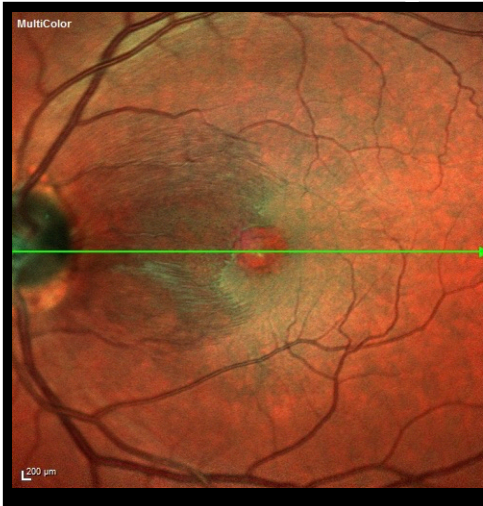
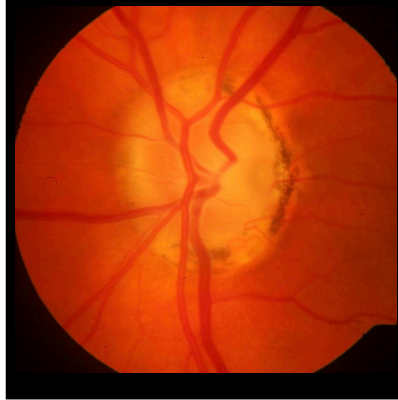


Abbildung 3.2.1

Patient 2, M, 40 Jahre

Kommunikation zwischen
Grube und Ödem

papilläre Glaskörpertraktion

Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex

präpapilläre Verflüssigung

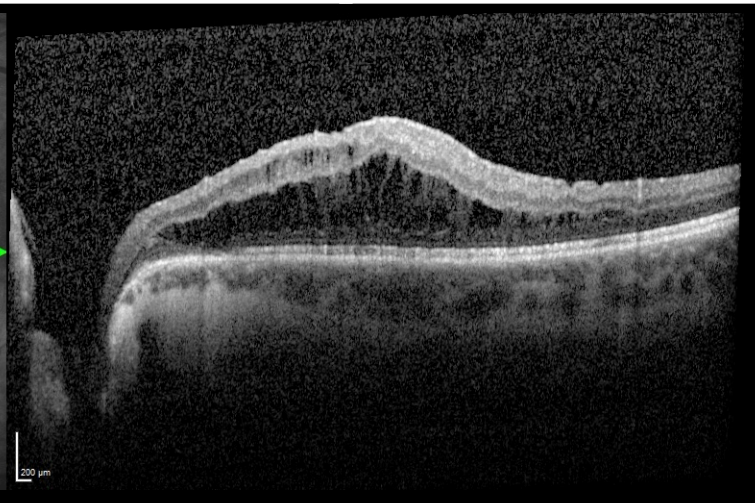
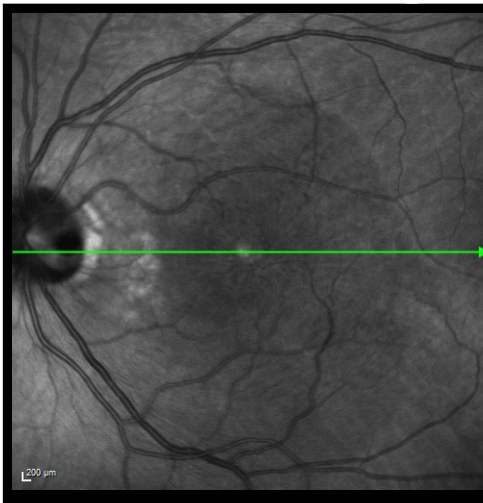
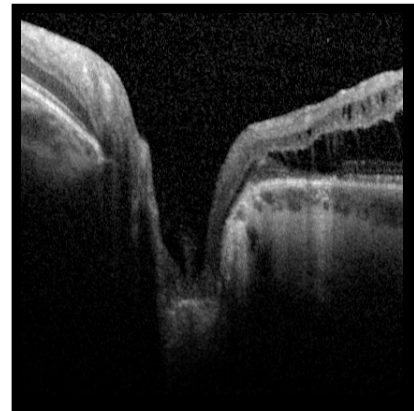
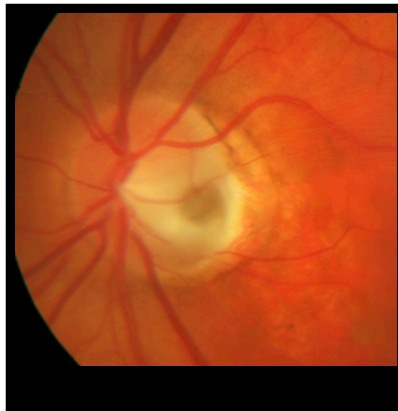


Abbildung 3.2.2

Patient 3: W, 28 Jahre

**Kommunikation zwischen
Grube und Ödem**

papilläre Glaskörpertraktion

**Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex**

präpapilläre Verflüssigung

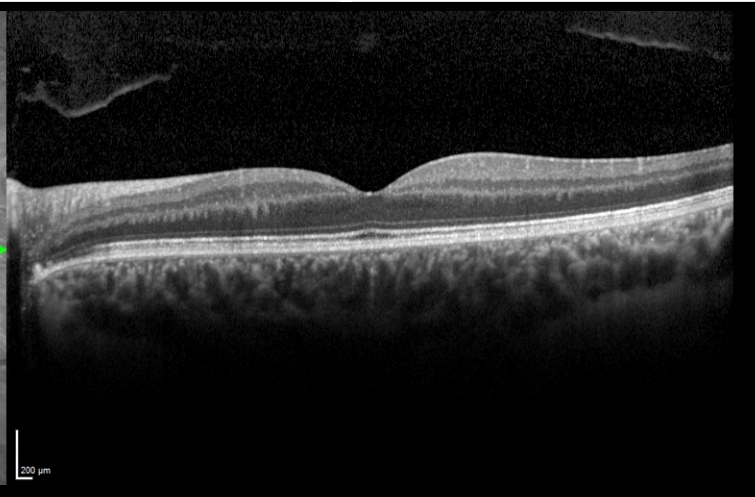
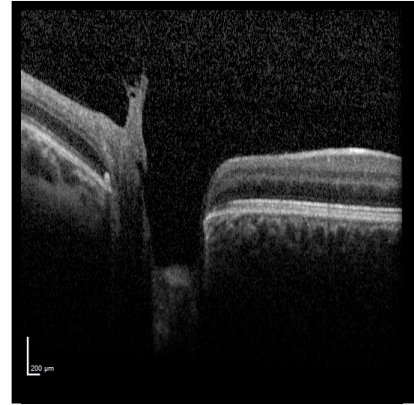
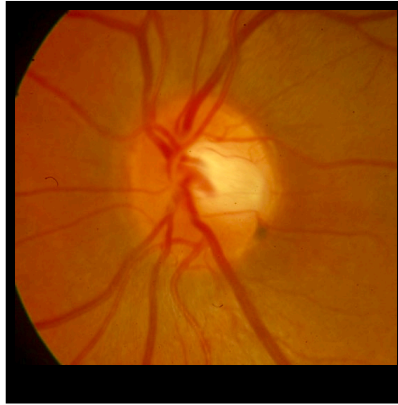


Abbildung 3.2.3

Patient 4: M, 31 Jahre

**Kommunikation zwischen
Grube und Ödem**

papilläre Glaskörpertraktion

**Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex**

präpapilläre Verflüssigung

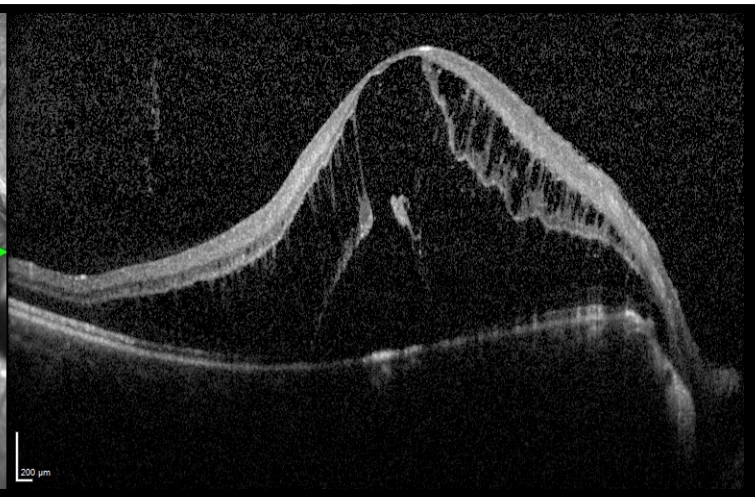
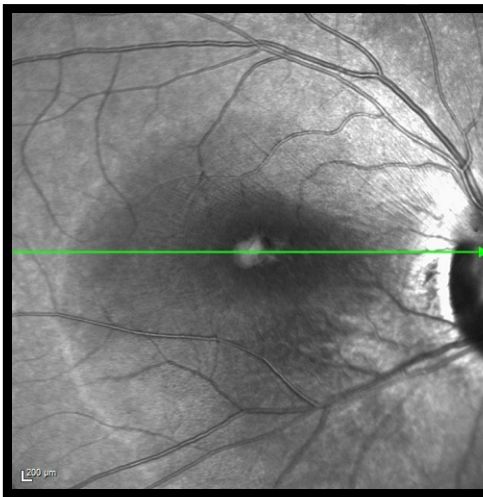
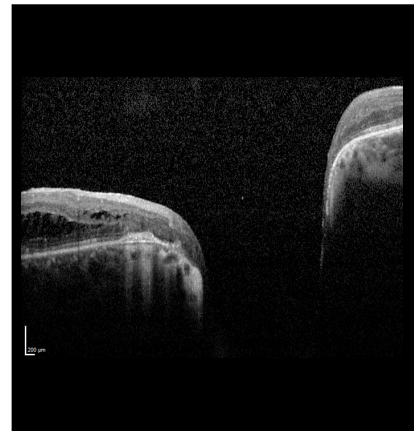
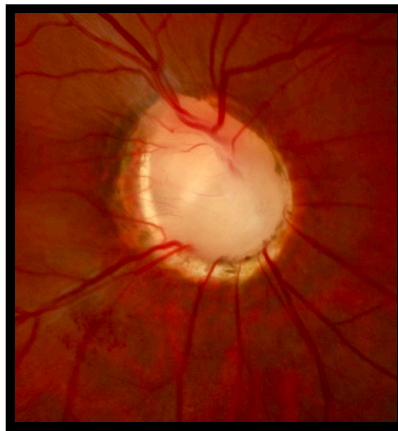


Abbildung 3.2.4

Patient 5: W, 43 Jahre

Kommunikation zwischen
Grube und Ödem

papilläre Glaskörpertraktion

Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex

präpapilläre Verflüssigung

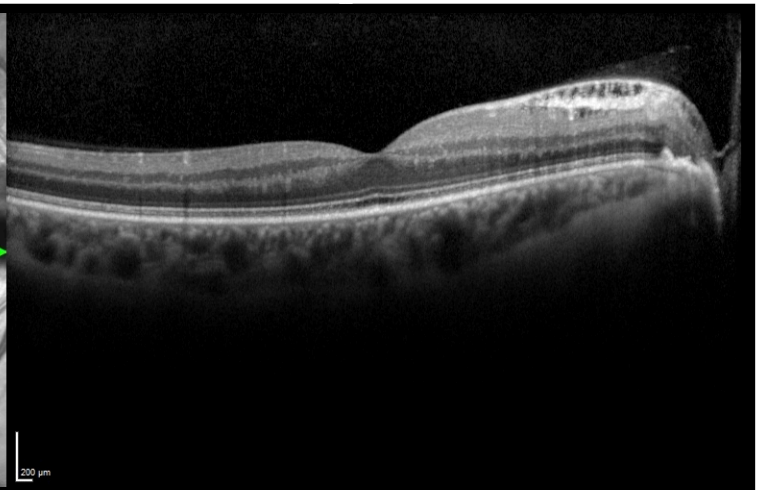
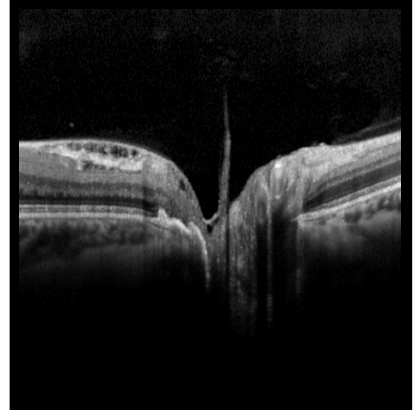


Abbildung 3.2.5

Patient 6 RA: W, 49 Jahre

Kommunikation zwischen
Grube und Ödem

papilläre Glaskörpertraktion

Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex

präpapilläre Verflüssigung

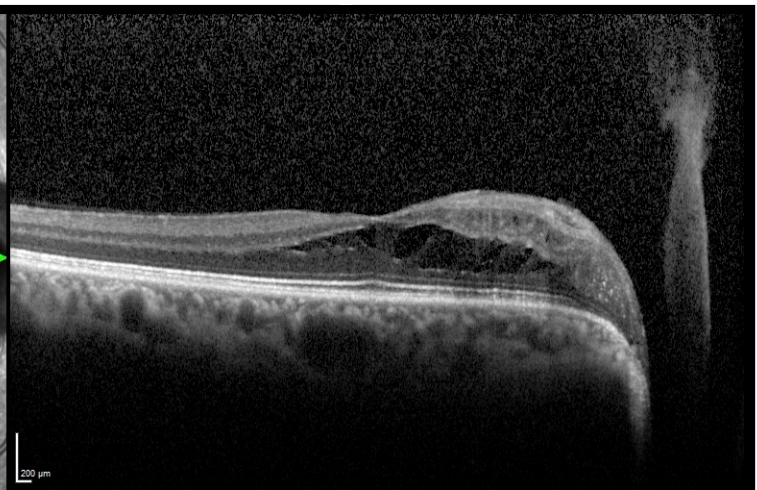
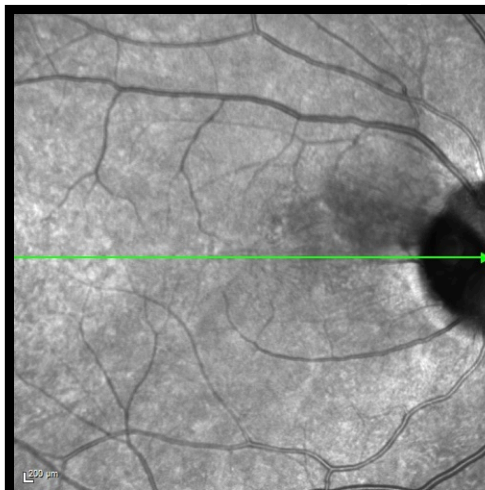
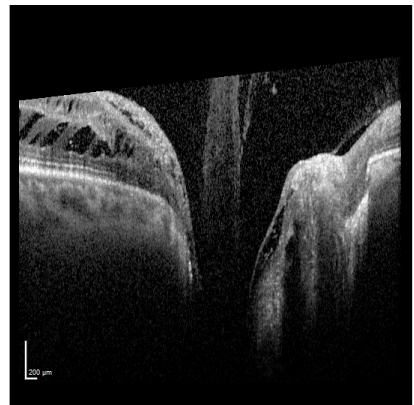
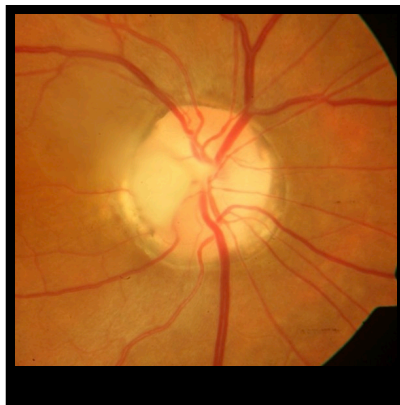


Abbildung 3.2.6

Patient 6 LA: W, 49 Jahre

**Kommunikation zwischen
Grube und Ödem**

papilläre Glaskörpertraktion

**Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex**

präpapilläre Verflüssigung

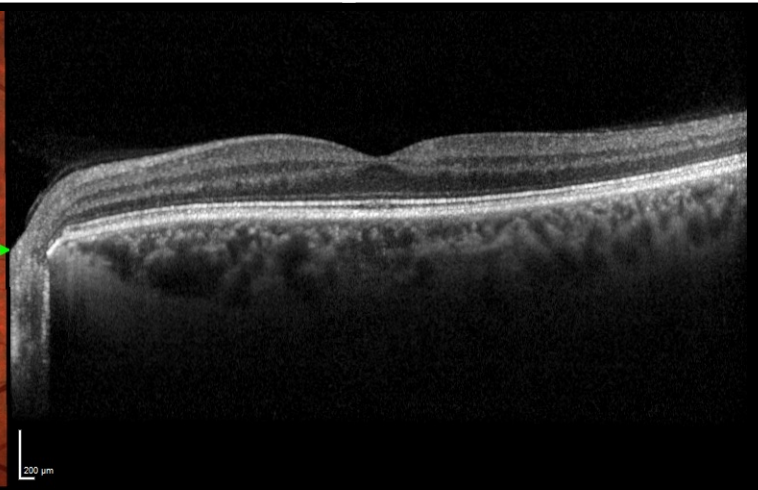
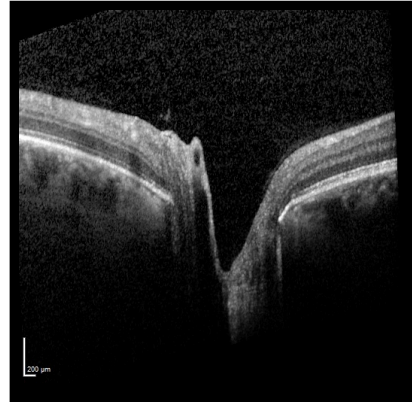


Abbildung 3.2.7

Patient 7: W, 16 Jahre

**Kommunikation zwischen
Grube und Ödem**

papilläre Glaskörpertraktion

**Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex**

präpapilläre Verflüssigung

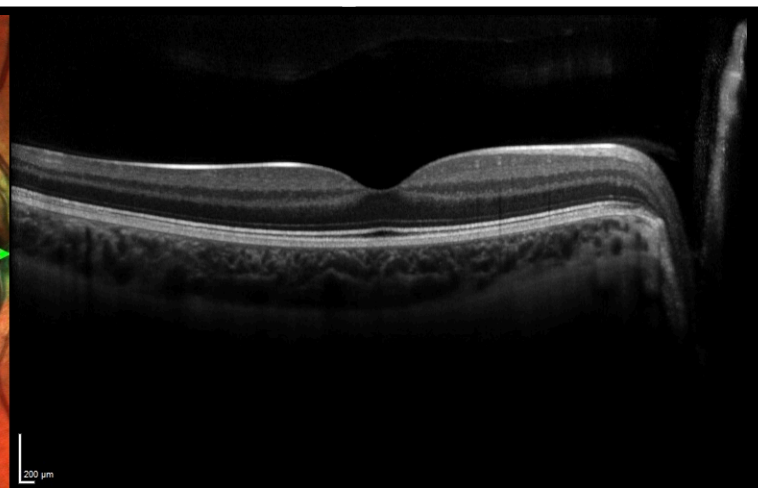
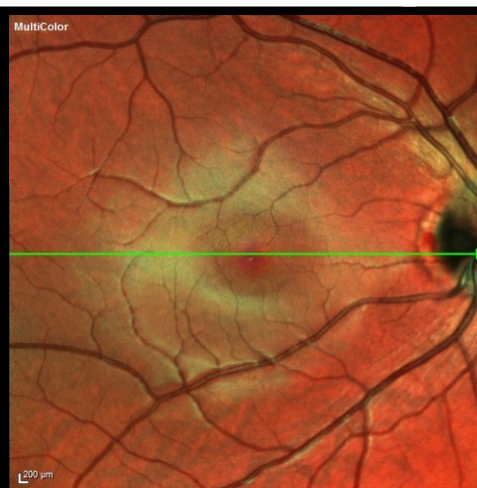
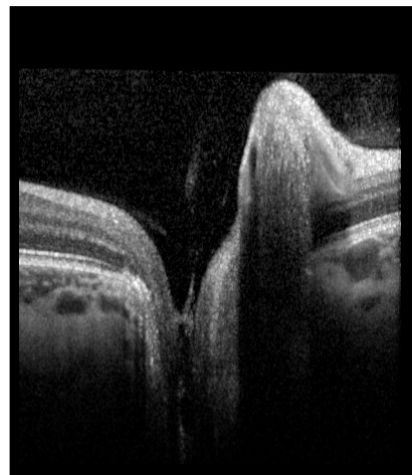
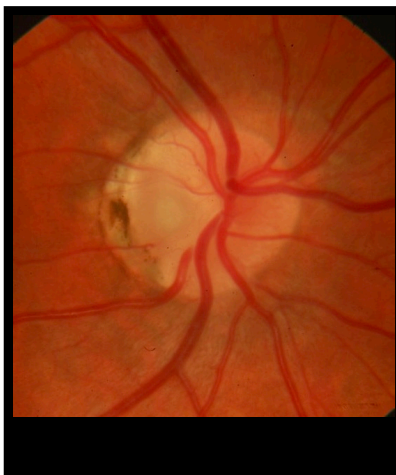


Abbildung 3.2.8

Patient 8: W, 25 Jahre

Kommunikation zwischen
Grube und Ödem

papilläre Glaskörpertraktion

Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex

präpapilläre Verflüssigung

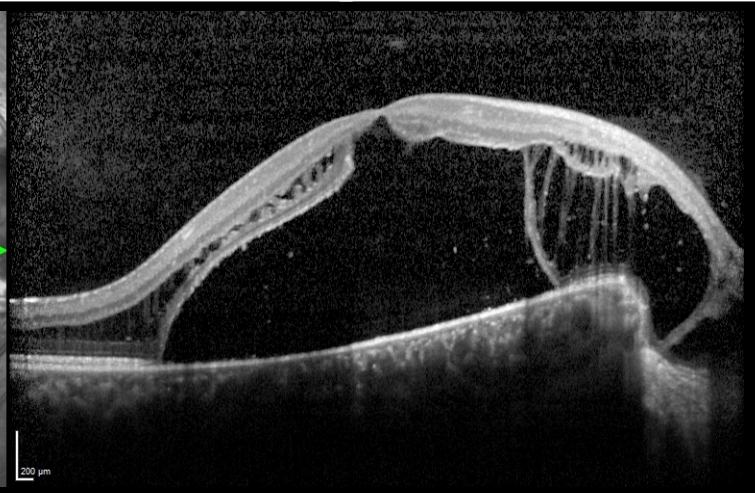


Abbildung 3.2.9

Patient 9: M, 32 Jahre

Kommunikation zwischen
Grube und Ödem

papilläre Glaskörpertraktion

Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex

präpapilläre Verflüssigung

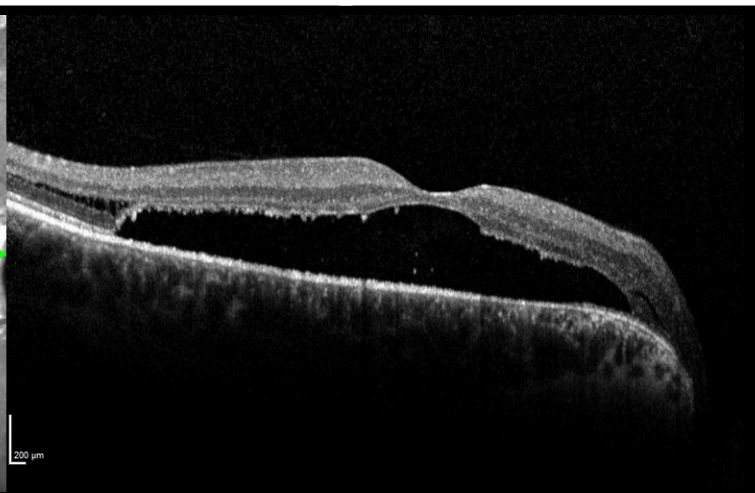
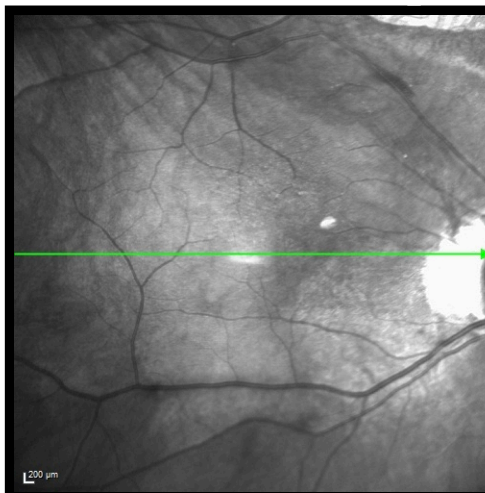
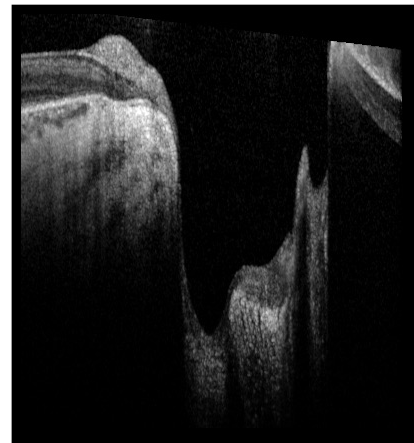


Abbildung 3.2.10

Patient 10: W, 50 Jahre

**Kommunikation zwischen
Grube und Ödem**

papilläre Glaskörpertraktion

**Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex**

präpapilläre Verflüssigung

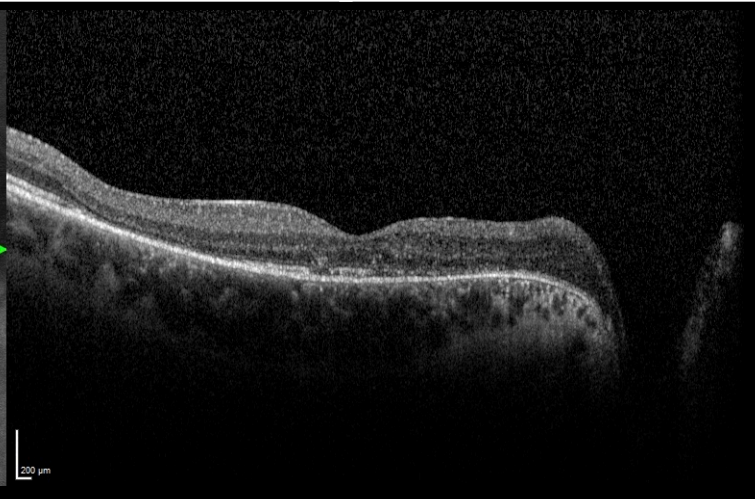
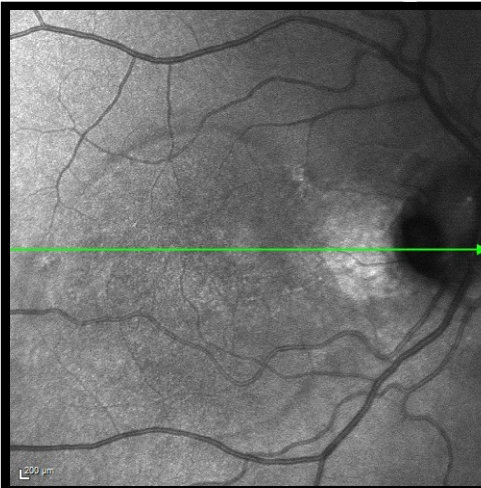
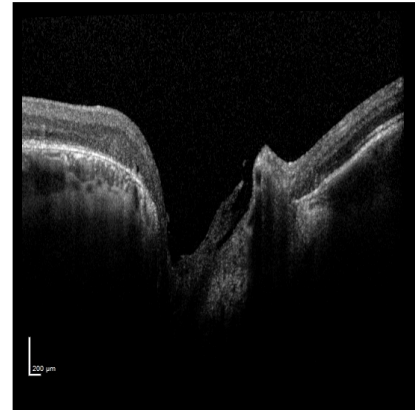
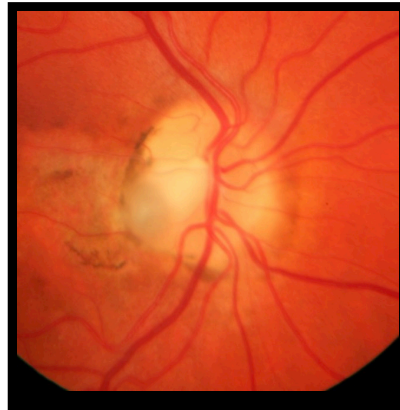


Abbildung 3.2.11

Patient 11: W, 73 Jahre

**Kommunikation zwischen
Grube und Ödem**

papilläre Glaskörpertraktion

**Diskontinuitäten im
hyaloidalen Cortex**

präpapilläre Verflüssigung

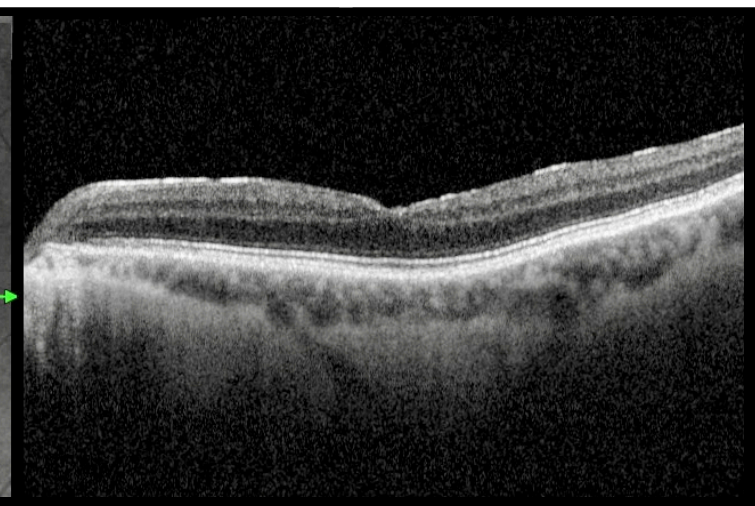
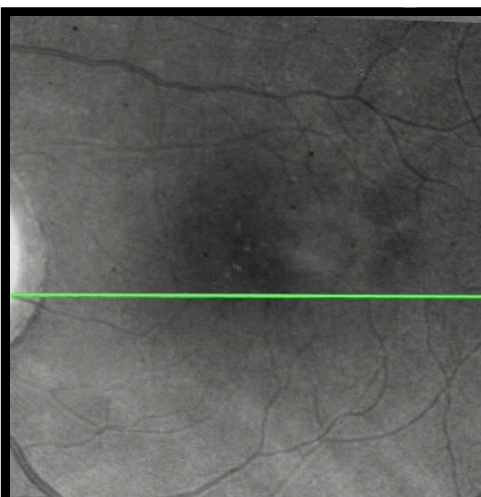
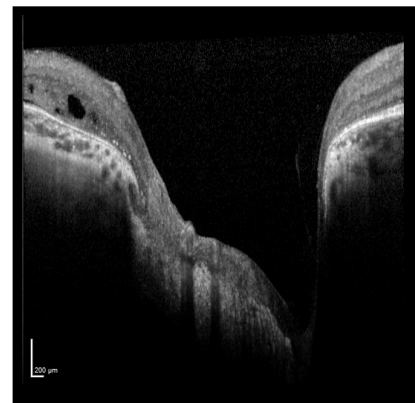
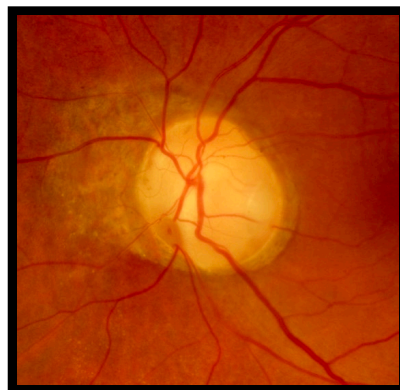


Abbildung 3.2.12

3.3. Untersuchungsablauf

3.3.1. Klinische Untersuchung

Klinisch wurden der korrigierte Visus, der Augeninnendruck, Befunde des vorderen Augenabschnitts sowie der Netzhaut erhoben.

3.3.2. Fundusfoto

Das Fundusphoto wurde mit der Funduskamera Visucam FF450 der Firma Zeiss (Jena, Deutschland) erstellt. Es wurden 55° Übersichtsfotos (Makula und Papille) sowie Detailfotos der Papille (20° Bildwinkel) erstellt.

3.3.3. OCT

Mittels des Spectral Domain OCT (Spectralis) der Firma Heidelberg Engineering (HE) wurde von jedem Patienten ein Einzelschnitt (30°, 100 Bilder Mittelung), sowie ein Volumenscan (30°x15°, 19 Scans, 9 Bilder Mittelung, Scanlinienabstand 240 μm) des papillomakulären Bündels angefertigt. Dies diente zur vollständigen Erfassung dieses Bereiches, sodass keine diagnostische Lücke im Bereich zwischen Makula- und Papillen OCT bestand. Dies war besonders wichtig, um etwaige Kommunikationsräume intraretinaler Flüssigkeit zwischen Papille und Makula zu erfassen. Sobald diese im Rahmen der Untersuchung gesichtet waren, wurden, soweit möglich, zusätzliche hochauflösende Scans dieser Bereiche aufgenommen.

Des Weiteren wurde ein Volumenscan der Papille angefertigt (15°x15°, 73 Scans, 7 Bilder Mittelung, Scanlinienabstand 60 μm), um vitreopapilläre Traktionen genau evaluieren zu können.

Mit dem Optovue Avanti XR wurde ein hochauflösender Weitwinkelscan (55°, 120 Bilder Mittelung) durch Papille und Makula aufgenommen.

Die OCT-Aufnahmen besitzen eine axiale Auflösung von 3,87 μm und transversal von 11,25 μm , bei einer Scanrate von 40000 A-Scans beim Gerät der Firma

Heidelberg Engineering; 80000 A-Scans beim Gerät der Firma Optovue. Beide Geräte besitzen eine Eye tracking Software, die Bewegungsartefakte relativ zuverlässig vermeiden.

3.3.4. Autofluoreszenz

Die Autofluoreszenz wurde ebenfalls mittels HE Spectralis erstellt.

3.3.5. Fluoreszeinangiographie

Fakultativ erfolgte vereinzelt zusätzlich eine Fluoreszeinangiographie. Diese wurde mit dem HRA Modus des HE Spectralis erstellt. Nach der Fluoreszeininjektion wurden in den ersten zwei Minuten wiederholt Bilder angefertigt, sowie erneut nach 5 Minuten, um arterielle, venöse sowie die Rückbildungsphase abzubilden.

3.3.6. Software

Die Auswertung von Fundusphoto, OCT, Fundusautofluoreszenz sowie FLA erfolgte mittels digitalem Archivzugang zum Heidelberg Eye Explorer (HEYEX). Die Widefield OCT-Aufnahmen wurden mithilfe der Optovue Avanti XR Software ausgewertet.

Die Aufnahmen wurden aus den entsprechenden Programmen der Hersteller im JPEG-Format exportiert und für den Bildteil dieser Arbeit teilweise mit Pixelmator (Pixelmator Team Ltd.) nachbearbeitet. Es erfolgte keine Veränderung/Retouchierung des Bildinhalts, sondern lediglich Zuschnitt etwaiger Ränder und vereinzelt Helligkeits- und/oder Kontrastanpassungen.

4. Ergebnisse

4.1. Überblick der Befunde

Patient, Geschlecht	Alter	Auge	Kommunikation zwischen Grube und Ödem	papilläre Glaskörpertraktion	Diskontinuitäten im hyaloidalen Cortex	präpapilläre Verflüssigung	Visus korrigiert
Patient 1, M	49	LA	X	-	-	X	0,5
Patient 2, M	40	LA	X	X	X	X	HBW
Patient 3, W	28	LA	-	-	X	X	1,0
Patient 4, M	31	RA	X	-	-	X	0,1
Patient 5, W	43	RA	X	X	X	X	1,0
Patient 6, W	49	RA	X	X	-	X	0,6
		LA	-	-	-	X	1,0
Patient 7, W	16	RA	-	X	-	X	1,0
Patient 8, W	25	RA	X	-	X	X	HBW
Patient 9, M	32	RA	X	-	-	X	0,3
Patient 10, W	50	RA	X	-	-	X	0,2
Patient 11, W	73	LA	-	-	-	X	1,0

Tabelle 2: Übersicht der Patienten mit Makulopathie bei Grubenpapille

M: männlich

W: weiblich

X: Merkmal vorhanden

-: Merkmal nicht vorhanden

HBW: Handbewegung

LA: linkes Auge

RA: rechtes Auge

Acht der zwölf untersuchten Patienten zeigten eine präpapilläre Verflüssigung des Glaskörpers. Bei vier Augen zeigte sich eine papilläre Glaskörpertraktion, bei weiteren vier eine Diskontinuität im hyaloidalen Cortex. Kommunikationsräume zwischen Grube und retinalem Ödem konnten bei sieben von zwölf Augen dargestellt werden. Zwei der zwölf Patienten zeigten keine Makulopathie, bei diesen Patienten konnte aber auch eine Verflüssigung des präpapillären Glaskörpers im SD-OCT nachgewiesen werden.

5. Diskussion

5.1. Ursprung der subretinalen Flüssigkeit unter Einbeziehung der Ergebnisse

In der Literatur werden viele Theorien zur Herkunft der SRF bei MbGB beschrieben. Speziell vier davon werden in Übersichtsarbeiten immer wieder diskutiert (Jain & Johnson, 2014). Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit, konnten zu den einzelnen Theorien folgende Rückschlüsse gezogen werden:

5.1.1. Die klassischen Theorien

Die historisch gesehen erste Theorie nimmt an, dass Flüssigkeit durch ein Foramen der Makula unter die zentrale Netzhaut fließt (Sugar, 1967). Dies konnte durch OCT Aufnahmen bereits widerlegt werden und gilt daher als überholt (Sadun & Khaderi, 2013).

In unseren Untersuchungen zeigte kein Auge ein durchgreifendes Makulaforamen, oder andere Defekte, durch welche Flüssigkeit direkt im Bereich der Makula unter die Netzhaut hätte fließen können. Da der OCT Scanlinienabstand sehr klein gewählt wurde, ist auch nicht von kleineren Defekten auszugehen, die zwischen dem Zeilensprung des Volumenscans liegen könnten.

Wie zu erwarten, widersprechen unsere Ergebnisse dieser Theorie.

Eine andere Theorie geht von einem Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen der Grubenpapille unter die Netzhaut aus (Gass, 1969). Die Annahme beruht darauf, dass sich bei einigen GP-Patienten angiographisch eine späte Hyperfluoreszenz der Papille zeigt. Diese Möglichkeit scheint jedoch unwahrscheinlich, da eine Hyperfluoreszenz der Papille nur sporadisch in Verbindung mit subretinaler Flüssigkeit oder MbGP beschrieben wird, und in vielen Fällen mit nachgewiesener MbGP nicht auftritt (Gordon & Chatfield, 1969; Theodossiadis et al., 1999).

In unseren Untersuchungen wurde die FLA nicht standardmäßig durchgeführt. Wurde dennoch eine FLA durchgeführt, zeigte sich in diesen Fällen nur vereinzelt papilläre Hyperfluoreszenz und/oder Leckage, sodass diese Theorie von unseren Ergebnissen nicht gestützt wird.

Als weitere Möglichkeit wird aus der Choroidea stammende Flüssigkeit diskutiert, welche durch die Bruchmembran und die peripapilläre Atrophie strömt (Wise et al., 1971). Dieser Ursprung der Flüssigkeit ist aber nicht wahrscheinlich, da subretinale Flüssigkeit bei anderen Erkrankungen mit chorioretinaler Atrophie selten beschrieben wird (Brown et al., 1980; Sadun & Khaderi, 2013).

Keiner unserer Patienten zeigte eine ausgeprägte parapapilläre Atrophie. Auch Patienten mit ausgeprägter zentraler Netzhautabhebung bei MbGP zeigten keine ausgeprägte peripapilläre Atrophie. Unsere Ergebnisse sprechen gegen diese Theorie.

5.1.2. Druckgradienten zwischen Intraokular- und Liquordruck

Die derzeit am meisten diskutierte Theorie besagt, dass Flüssigkeit aus dem Liquorraum durch die Grube unter die Netzhaut fließt (Jain & Johnson, 2014). Wie dies im Detail geschieht, unterliegt allerdings weiträumiger Diskussion.

Dass Druckgradienten zwischen CSF und IOD eine wichtige Rolle bei der Flussrichtung zwischen intrakraniell und intraokular spielen, wurde bereits mehrfach suggeriert. In der Literatur finden sich sowohl Belege für einen möglichen Flüssigkeitsaustausch von intrakraniell nach intraokular (Turkcuoglu & Taskapan, 2016), als auch in die andere Richtung (Dithmar, Schuett, Voelcker, & Holz, 2004; Salam, Khan-Lim, & Luff, 2008).

Dithmar et al. beschrieben, dass nach Eingabe von Silikonöl, bei operativer Versorgung einer MbGP, dieses später im Liquor nachgewiesen wurde (Dithmar et al., 2004). Es ist daher anzunehmen, dass die Passage in dieser Richtung prinzipiell für verschiedene Flüssigkeiten möglich ist, zumal der Abfluss von

Silikonölbläschen nach kranial aufgrund der hohen Oberflächenspannung schwieriger sein müsste als der von typischen physiologischen Flüssigkeiten.

Der Fluss von kranial nach intraokular wurde bereits theoretisch vielfach nahegelegt (Jain & Johnson, 2014), und unsere Beobachtungen bestätigten dies insofern, dass eine junge Patientin (aus dieser Studie, Patient 8) mit nachweislich gesteigertem Liquordruck bereits früh (im Alter von 24 Jahren) an MbGP erkrankte. Eine neuere Arbeit von Türkcigoglu et al. zeigte zudem, dass in einem SRF-Aspirat bei MbGP eine ähnliche Zusammensetzung gefunden wurde, welche physiologisch nur im Liquor vorkommt (Turkcuoglu & Taskapan, 2016).

Es ist daher davon auszugehen, dass die Passage von Flüssigkeiten zwischen Liquorraum und intraokularem Raum durch die Grube in nicht näher bekannter Form in beiden Richtungen grundsätzlich möglich ist.

Der hierzu von Jain et al. postulierte Ventilmechanismus scheint plausibel (Jain & Johnson, 2014), erklärt aber nicht, warum die MbGP typischerweise erst in der vierten Lebensdekade auftritt.

Unsere Ergebnisse bei Patient 8 lassen vermuten, dass eine chronische Dysbalance zwischen CSF und IOD ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer MbGP spielt (Patient 8 mit nachweislich gesteigertem intrakraniell Druck und frühem Erkrankungsalter).

5.1.3. Einfluss des vitreoretinalen Übergangs

Vor dem Hintergrund des sonst üblichen Erkrankungsalters sollte auch ein genauerer Blick auf den vitreoretinalen Übergang geworfen werden:

In der Literatur wird vorgeschlagen, dass der Glaskörper eher in die Grube gezogen wird, als dass er Zug ausübt (Friberg & McLellan, 1992; Hirakata et al., 2005). Diese Behauptung ist insofern kritisch zu werten, dass Material, welches in die Grube gezogen wird, diese letztlich verschließen müsste und die Gewebedichte

erhöht. Dadurch sollte theoretisch Flüssigkeitsfluss durch die Grube eher unterdrückt werden als diesen zu steigern.

Unsere Beobachtungen lassen vorsichtig darauf schließen, dass ein sich ablösender Glaskörper Traktion auf die Grube ausübt und so die Passage von Flüssigkeiten erleichtert. Wie dies im Detail geschieht, ist spekulativ. Vorstellbar wäre, dass papilläre Traktion die Gewebedichte im Bereich der Grube verringert und so die Flüssigkeitspassage erleichtert.

Abbildung 5.1 versucht theoretisch zu erklären, warum bei vorhandener Glaskörpertraktion an der Papille eine MbGP begünstigt werden könnte:

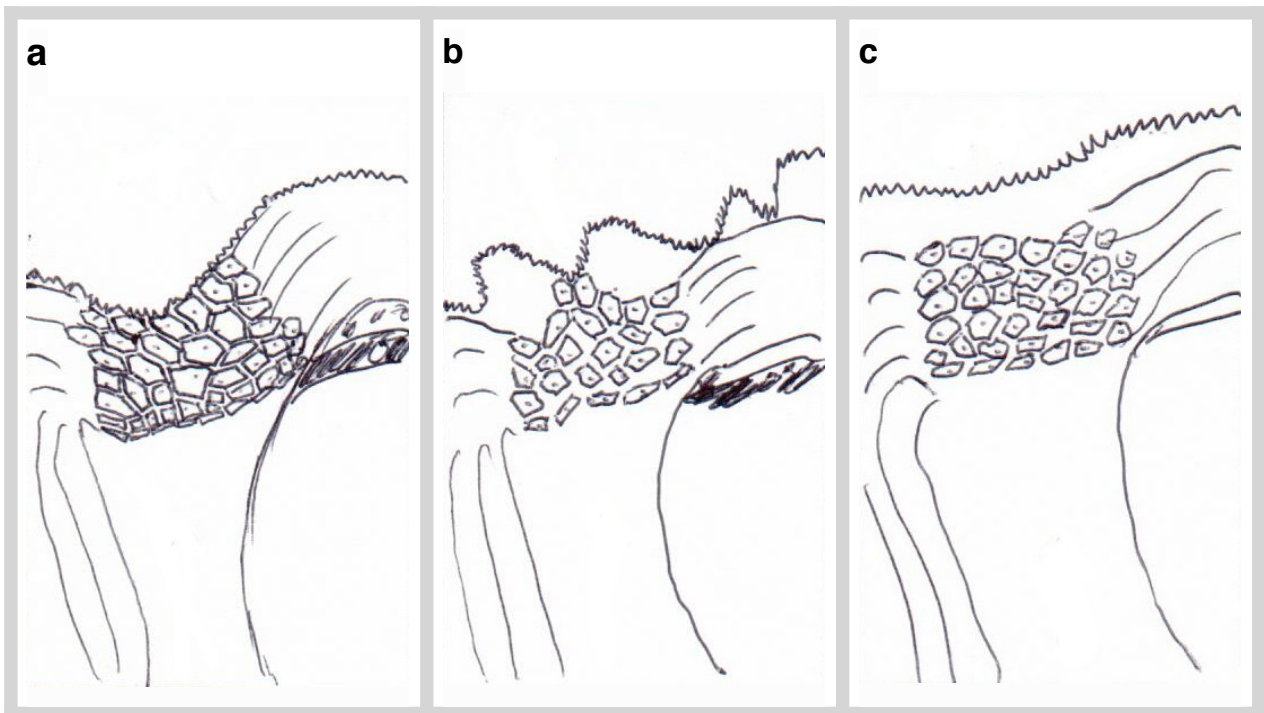


Abbildung 5.1

a: schematische Darstellung der Papille mit anliegendem Glaskörper

b: schematische Darstellung der Papille mit Glaskörpertraktion

c. schematische Darstellung der Papille bei Z.n. Glaskörperablösung oder PPV

Abbildung 5.1a zeigt schematisch und stark vereinfacht einen Normalbefund des vitreoretinalen Übergangs der Papille. Die hintere Glaskörpergrenze (dargestellt durch die gezackte Linie) liegt an, das Gewebe ist auf zellulärerer Ebene normal

konfiguriert. Dieser Zustand ist exemplarisch für die ersten 3 Lebensdekaden, vor Beginn der hinteren Glaskörperabhebung.

Abbildung 5.1b soll den vitreoretinalen Übergang an der Papille zum Zeitpunkt einer inkompletten hinteren Glaskörperabhebung darstellen. Der Glaskörper haftet noch vereinzelt an der Netzhaut an und übt dort Zug aus (wie häufig im OCT sichtbar). Dadurch wird im Bereich des Glaskörperzugs das darunter liegende Gewebe gedehnt. Bei reduzierter Gewebedichte und eventuell aufgrund der Traktion auftretender intrazellulärer Spaltbildung könnte der Flüssigkeitsfluss durch das dünne Gewebe der Grube erleichtert werden. Dieser theoretische Pathomechanismus wäre eine mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten der MbGP im Zeitraum der physiologischen Glaskörperabhebung. Ausserdem wurde bei unseren Patienten mit GP gehäuft eine teils deutlich ausgeprägte Glaskörpertraktion gefunden (exemplarisch Abbildung 3.6, Patient 6). Dies könnte eine MbGP zusätzlich begünstigen.

Abbildung 5.1c stellt schlussendlich den Zustand nach stattgefundener hinterer Glaskörperabhebung oder PPV dar. Nach Wegfallen der Traktion am papillären Gewebe reduzieren sich etwaige intrazelluläre Spalten, und die Gewebekonfiguration nähert sich wieder der Ausgangslage aus Abbildung 5.1a. Dies würde den Erfolg einer alleinigen PPV erklären (durch die Entfernung des Glaskörpers entfällt auch der Zug am Gewebe der Grube). In der Literatur werden vereinzelt Spontanremissionen der MbGP beschrieben. Die Spontanremission könnte durch die physiologische hintere Glaskörperabhebung begünstigt sein, da im Falle der kompletten Ablösung des Glaskörpers an der Papille auch hier analog zur PPV der Zug am Gewebe der Grube entfällt.

5.2. Therapie der Makulopathie unter Einbeziehung der Ergebnisse

Die Therapie bei MbGP ist in der Literatur umstritten. Übersichtsarbeiten, wie die relativ aktuelle Arbeit von Moissev et al. empfehlen neben einer PPV die milde Laserkoagulation peripapillär (Moisseiev et al., 2015). Dies soll durch Vernarbung und der konsekutiven Gewebeverdichtung den Flüssigkeitsfluss erschweren.

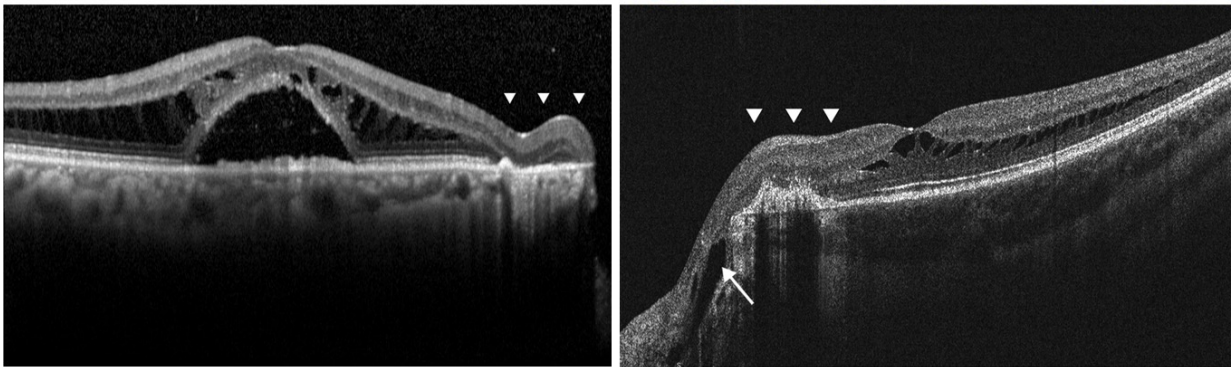


Abbildung 5.2.1 (Jain & Johnson, 2014): OCT bei Z.n. PPV und peripapillärer Laserkoagulation (weiße Pfeile)

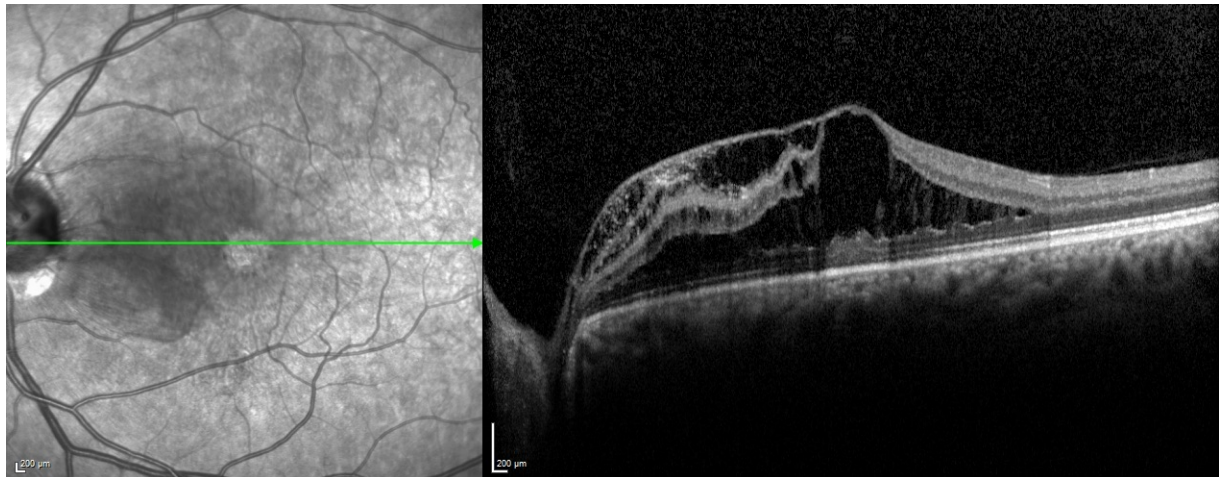
Die eingangs erwähnte Technik von Ooto et al. mit intraretinaler Fenestration sollte beobachtet werden und auch in Erwägung gezogen werden für den Fall, dass sich bei höherer Fallzahl diese Ergebnisse bestätigen (Ooto et al., 2014).

In unserem Haus wurde bei Patient 1 eine PPV mit Tamponade der Grube durch autologes Material durchgeführt (OCT Befunde prae- und postoperativ siehe Abbildung 5.2). Dabei wird neben einer Pars Plana Vitrektomie ein ILM-Flap präpariert. Dieser wird nicht abgesaugt, sondern bleibt an einer juxtapapillären Gewebebrücke verbunden und wird als Konvolut in die Grube eingebracht, wodurch etwaige Öffnungen verschlossen werden sollen. Zusätzlich soll der Druck im anliegenden Gewebe steigen und Flüssigkeitspassagen erschweren.

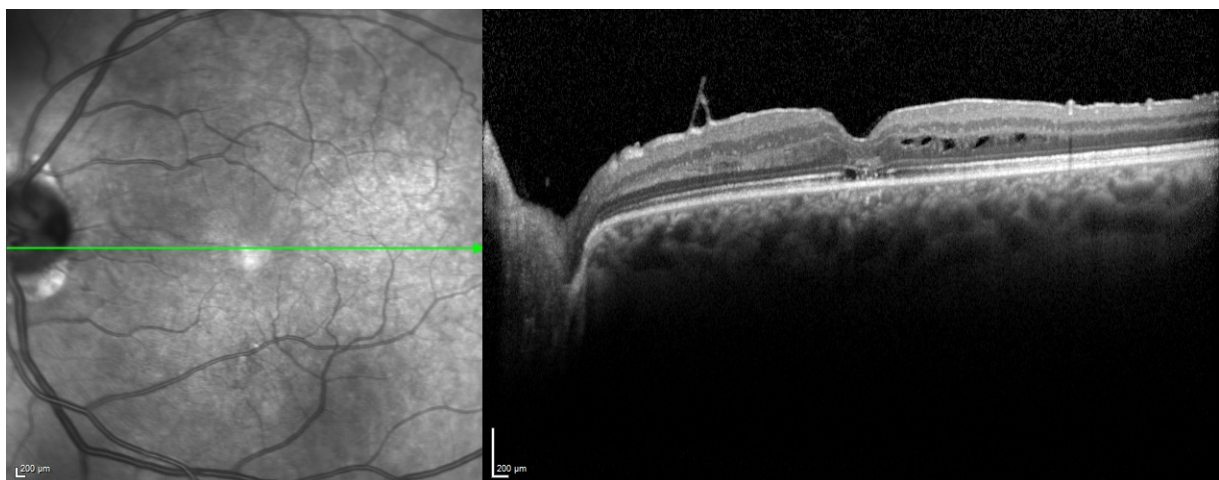
In den bisher dokumentierten Fällen reichte dies aus, um einen dauerhaften Rückgang der SRF zu erwirken (Mohammed & Pai, 2013).

Die zusätzliche peripapilläre Laserkoagulation, mit den damit verbundenen Risiken von Gesichtsfeldausfällen, konnte so vermieden werden.

Abbildung 5.2a zeigt den praeoperativen OCT Befund, der Visus betrug 0,3 dezimal. In Abbildung 5.2b sieht man den deutlichen Rückgang der SRF und nur noch wenig IRF. Der Visus beträgt seitdem 0,6 dezimal.



a: Patient 1 OCT Makula praeoperativ



b: Patient 1 OCT postoperativ (Z.n. PPV + ILM inverted Flap)

Abbildung 5.2.2

5.3. Alternativen zur Diagnostik mit SD-OCT

In dieser Arbeit wurde das SD-OCT zur Beurteilung der Grube und des Glaskörpers verwendet. Bei der Beurteilung des Glaskörperzustandes präpapillär und prämakulär, ist das SD-OCT nach derzeitigem Stand der Technik hierfür optimal.

Zur Beurteilung tieferliegender Schichten oder Räume in der Grube, ist das SD-OCT mit einer verwertbaren Eindringtiefe von ca. 400 μm leider limitiert.

Andere Verfahren, wie Sonographie, sind aber durch die vielfach schlechtere Auflösung zur Erfassung der Kriterien dieser Arbeit ungeeignet.

In Zukunft könnte die Diagnostik mit Weiterentwicklungen des OCTs (z.B. Swept source OCT) und somit gesteigerter Eindringtiefe und dreidimensionaler Rekonstruktion der Grube noch mehr Erkenntnisse bringen (Maertz et al., 2018).

Auch neuere Verfahren wie die OCT-Angiographie (OCT-A) scheinen zur Beurteilung der Flüssigkeitsströme bei MbGP ungeeignet. Eine dreidimensionale Flussdarstellung, wie sie die OCT-A bietet, wäre wünschenswert zur Beurteilung der GP, ist aber prinzipbedingt (nach derzeitigem Stand) nicht möglich. Die Flussgeschwindigkeit von Flüssigkeiten in der Grube ist höchst wahrscheinlich zu langsam. OCT-angiographisch sind Kavernen mit reduzierter Flussgeschwindigkeit, wie sie z.B. bei makulären Teleangiektasien vorkommen, nicht darstellbar.

Ausserdem fehlt im physiologischen Liquor der korpuskuläre Anteil des Blutes, der für den Bewegungskontrast sorgt, welcher die Gefäßdarstellung in der OCT-A überhaupt erst ermöglicht.

Histologische Untersuchungen post mortem wären als zusätzliche Information hilfreich, wurden in der Literatur aber nur vereinzelt beschrieben. Berichte zu Augen mit GP, die aus anderen Gründen enukleiert werden mussten und somit zur histologischen Aufarbeitung zur Verfügung stünden, liegen nicht vor.

6. Zusammenfassung

Die hochauflösende OCT Bildgebung ermöglicht eine sehr detaillierte Beurteilung des vitreoretinalen Übergangs an Papille und Makula, des retinalen Gewebes mit etwaigen Flüssigkeitseinlagerungen sowie der anterioren Papille. Limitierend ist die relativ geringe Eindringtiefe, die es leider nicht ermöglicht, die gesamte Pathologie vor allem im Bereich der Papille darzustellen. Detaillierte Bildgebung tieferliegender Strukturen und Flüssigkeitsdifferenzierung sind technisch derzeit nicht möglich.

Die Ursache der Makulopathie bei Grubenpapille ist höchstwahrscheinlich multifaktoriell. Neben den vorbeschriebenen Druckgradienten zwischen Liquor- und Intraokulardruck deuten unsere Beobachtungen darauf hin, dass auch Alterationen am vitreoretinalen Übergang eine Rolle bei der Entwicklung einer MbGP spielen. Praktisch alle Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, zeigten, unabhängig von ihrem Alter, zu einem gewissen Grad Veränderungen des Glaskörpers und des vitreoretinalen Übergangs.

7. Literaturverzeichnis

- Avci, R., Yilmaz, S., Inan, U. U., Kaderli, B., Kurt, M., Yalcinbayir, O., Yildiz, M., & Yucel, A. (2013). Long-term outcomes of pars plana vitrectomy without internal limiting membrane peeling for optic disc pit maculopathy. *Eye (Lond)*, *27*(12), 1359-1367. doi:10.1038/eye.2013.172
- Bonnet, M. (1991). Serous macular detachment associated with optic nerve pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *229*(6), 526-532.
- Bottoni, F., Cereda, M., Secondi, R., Bochicchio, S., & Staurenghi, G. (2018). Vitrectomy for optic disc pit maculopathy: a long-term follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *256*(4), 675-682. doi:10.1007/s00417-018-3925-9
- Brockhurst, R. J. (1975). Optic pits and posterior retinal detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc*, *73*, 264-291.
- Brodsky, M. C. (1994). Congenital optic disk anomalies. *Surv Ophthalmol*, *39*(2), 89-112.
- Brown, G. C., Shields, J. A., & Goldberg, R. E. (1980). Congenital pits of the optic nerve head. II. Clinical studies in humans. *Ophthalmology*, *87*(1), 51-65.
- Dithmar, S., Schuett, F., Voelcker, H. E., & Holz, F. G. (2004). Delayed sequential occurrence of perfluorodecalin and silicone oil in the subretinal space following retinal detachment surgery in the presence of an optic disc pit. *Arch Ophthalmol*, *122*(3), 409-411. doi:10.1001/archophth.122.3.409
- Ferry, A. P. (1963). Macular detachment associated with congenital pit of the optic nerve head. Pathologic findings in tow cases simulating malignant melanoma of the choroid. *Arch Ophthalmol*, *70*, 346-357.
- Friberg, T. R., & McLellan, T. G. (1992). Vitreous pulsations, relative hypotony, and retrobulbar cyst associated with a congenital optic pit. *Am J Ophthalmol*, *114*(6), 767-769.
- Garcia-Arumi, J., Guraya, B. C., Espax, A. B., Castillo, V. M., Ramsay, L. S., & Motta, R. M. (2004). Optical coherence tomography in optic pit maculopathy managed with vitrectomy-laser-gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *242*(10), 819-826. doi:10.1007/s00417-004-0897-8

Gass, J. D. (1969). Serous detachment of the macula. Secondary to congenital pit of the optic nervehead. *Am J Ophthalmol*, 67(6), 821-841.

Georgalas, I., Ladas, I., Georgopoulos, G., & Petrou, P. (2011). Optic disc pit: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249(8), 1113-1122. doi:10.1007/s00417-011-1698-5

Ghosh, Y. K., Banerjee, S., Konstantinidis, A., Athanasiadis, I., Kirkby, G. R., & Tyagi, A. K. (2008). Surgical management of optic disc pit associated maculopathy. *Eur J Ophthalmol*, 18(1), 142-146.

Gordon, R., & Chatfield, R. K. (1969). Pits in the optic disc associated with macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, 53(7), 481-489.

Gregory-Roberts, E. M., Mateo, C., Corcostegui, B., Schiff, W. M., Chang, L. K., Quiroz-Mercado, H., Park, S., & Chang, S. (2013). Optic disk pit morphology and retinal detachment: optical coherence tomography with intraoperative correlation. *Retina*, 33(2), 363-370. doi:10.1097/IAE.0b013e318263d0a6

Hirakata, A., Inoue, M., Hiraoka, T., & McCuen, B. W., 2nd. (2012). Vitrectomy without laser treatment or gas tamponade for macular detachment associated with an optic disc pit. *Ophthalmology*, 119(4), 810-818. doi:10.1016/j.optha.2011.09.026

Hirakata, A., Okada, A. A., & Hida, T. (2005). Long-term results of vitrectomy without laser treatment for macular detachment associated with an optic disc pit. *Ophthalmology*, 112(8), 1430-1435. doi:10.1016/j.optha.2005.02.013

Imamura, Y., Zweifel, S. A., Fujiwara, T., Freund, K. B., & Spaide, R. F. (2010). High-resolution optical coherence tomography findings in optic pit maculopathy. *Retina*, 30(7), 1104-1112. doi:10.1097/IAE.0b013e3181d87ecb

Irvine, A. R., Crawford, J. B., & Sullivan, J. H. (1986). The pathogenesis of retinal detachment with morning glory disc and optic pit. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 84, 280-292.

Jain, N., & Johnson, M. W. (2014). Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitory optic disc anomalies. *Am J Ophthalmol*, 158(3), 423-435. doi:10.1016/j.ajo.2014.06.001

Kranenburg, E. W. (1960). Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol*, *64*, 912-924.

Krivoy, D., Gentile, R., Liebmann, J. M., Stegman, Z., Rosen, R., Walsh, J. B., & Ritch, R. (1996). Imaging congenital optic disc pits and associated maculopathy using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, *114*(2), 165-170.

Kuhn, F., Kover, F., Szabo, I., & Mester, V. (2006). Intracranial migration of silicone oil from an eye with optic pit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *244*(10), 1360-1362. doi:10.1007/s00417-006-0267-9

Lincoff, H., Lopez, R., Kreissig, I., Yannuzzi, L., Cox, M., & Burton, T. (1988). Retinoschisis associated with optic nerve pits. *Arch Ophthalmol*, *106*(1), 61-67.

Maertz, J., Kolb, J. P., Klein, T., Mohler, K. J., Eibl, M., Wieser, W., Huber, R., Priglinger, S., & Wolf, A. (2018). Combined in-depth, 3D, en face imaging of the optic disc, optic disc pits and optic disc pit maculopathy using swept-source megahertz OCT at 1050 nm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *256*(2), 289-298. doi:10.1007/s00417-017-3857-9

Maertz, J., Mohler, K. J., Kolb, J. P., Kein, T., Neubauer, A., Kampik, A., Priglinger, S., Wieser, W., Huber, R., & Wolf, A. (2017). INTRAPAPILLARY PROLIFERATION IN OPTIC DISK PITS: Clinical Findings and Time-Related Changes. *Retina*, *37*(5), 906-914. doi:10.1097/iae.0000000000001260

Mohammed, O. A., & Pai, A. (2013). Inverted autologous internal limiting membrane for management of optic disc pit with macular detachment. *Middle East Afr J Ophthalmol*, *20*(4), 357-359. doi:10.4103/0974-9233.120008

Moisseiev, E., Moisseiev, J., & Loewenstein, A. (2015). Optic disc pit maculopathy: when and how to treat? A review of the pathogenesis and treatment options. *Int J Retina Vitreous*, *1*, 13. doi:10.1186/s40942-015-0013-8

Mustonen, E., & Varonen, T. (1972). Congenital pit of the optic nerve head associated with serous detachment of the macula. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, *50*(5), 689-698.

Ooto, S., Mitra, R. A., Ridley, M. E., & Spaide, R. F. (2014). Vitrectomy with inner retinal fenestration for optic disc pit maculopathy. *Ophthalmology*, *121*(9), 1727-1733. doi:10.1016/j.opthta.2014.04.006

Rizzo, S., Belting, C., Genovesi-Ebert, F., Di Bartolo, E., Cresti, F., Cinelli, L., & Allegrini, L. (2012). Optic disc pit maculopathy: the value of small-gauge vitrectomy, peeling, laser treatment, and gas tamponade. *Eur J Ophthalmol*, *22*(4), 620-625. doi:10.5301/ejo.5000083

Roy, R., Waanbah, A. D., Mathur, G., Raman, R., & Sharma, T. (2013). Optical coherence tomography characteristics in eyes with optic pit maculopathy. *Retina*, *33*(4), 771-775. doi:10.1097/IAE.0b013e31826f5234

Rutledge, B. K., Puliafito, C. A., Duker, J. S., Hee, M. R., & Cox, M. S. (1996). Optical coherence tomography of macular lesions associated with optic nerve head pits. *Ophthalmology*, *103*(7), 1047-1053.

Sadun, A., & Khaderi, K. (2013). Optic disc anomalies, pits, and associated serous macular detachment. *Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P (Hrsg) Retina* (Vol. 5, pp. 1583-1588): Elsevier Health Sciences London.

Salam, A., Khan-Lim, D., & Luff, A. J. (2008). Superior retinal detachment in an oil-filled eye with a colobomatous optic disc. *Retin Cases Brief Rep*, *2*(2), 124-125. doi: 10.1097/ICB.0b013e3180338f0f

Shukla, D., Kalliath, J., Tandon, M., & Vijayakumar, B. (2012). Vitrectomy for optic disk pit with macular schisis and outer retinal dehiscence. *Retina*, *32*(7), 1337-1342. doi:10.1097/IAE.0b013e318235d8fc

Spaide, R. F., Fisher, Y., Ober, M., & Stoller, G. (2006). Surgical hypothesis: inner retinal fenestration as a treatment for optic disc pit maculopathy. *Retina*, *26*(1), 89-91.

Sugar, H. S. (1967). Congenital pits in the optic disc and their equivalents (congenital colobomas and colobomalike excavations) associated with submacular fluid. *Am J Ophthalmol*, *63*(2), 298-307.

- Taiel-Sartral, M., Mimoun, G., Glacet-Bernard, A., Delayre, T., & Coscas, G. (1996). [Vitreotomy-laser-gas for treating optic disk pits complicated by serous macular detachment]. *J Fr Ophthalmol*, *19*(10), 603-609.
- Theodossiadis, G. P., Chatziralli, I. P., & Theodossiadis, P. G. (2015). Macular buckling in optic disc pit maculopathy in association with the origin of macular elevation: 13-year mean postoperative results. *Eur J Ophthalmol*, *25*(3), 241-248. doi:10.5301/ejo.5000553
- Theodossiadis, G. P., Ladas, I. D., Panagiotidis, D. N., Kollia, A. C., Voudouri, A. N., & Theodossiadis, P. G. (1999). Fluorescein and indocyanine green angiographic findings in congenital optic disk pit associated with macular detachment. *Retina*, *19*(1), 6-11.
- Theodossiadis, G. P., Panopoulos, M., Kollia, A. K., & Georgopoulos, G. (1992). Long-term study of patients with congenital pit of the optic nerve and persistent macular detachment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, *70*(4), 495-505.
- Turkcuoglu, P., & Taskapan, C. (2016). The Origin of Subretinal Fluid in Optic Disc Pit Maculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, *47*(3), 294-298. doi: 10.3928/23258160-20160229-15
- Wise, G., Dollery, C., & Henkind, P. (1971). *The retinal circulation*: Harper & Row, New York.
- Yuen, C. H., & Kaye, S. B. (2002). Spontaneous resolution of serous maculopathy associated with optic disc pit in a child: a case report. *J aapos*, *6*(5), 330-331.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Fundus Fotos verschiedener Papillenanomalien, aus: Jain, N. and M. W. Johnson (2014). "Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitory optic disc anomalies." Am J Ophthalmol 158(3): 423-435.

Abbildung 2.2: Makulopathie bei Grubenpapille, aus: Jain, N. and M. W. Johnson (2014). "Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitory optic disc anomalies." Am J Ophthalmol 158(3): 423-435.

Abbildung 2.5.1: Papille mit temporaler Grube, Fundusfoto nativ

Abbildung 2.5.2: Multicolor Darstellung einer MbGP; die Grube imponiert am temporalen Papillenrand schwarz, die zentrale Netzhautabhebung stellt sich abgeschattet dar

Abbildung 2.5.3: 55° SD-OCT durch Makula und Grubenpapille (Optovue Enhanced HD)

Abbildung 2.5.4: Autofluoreszenz bei MbGP

Abbildung 2.5.5: FLA bei Grubenpapille mit Hyperfluoreszenz der Grube in der Spätphase

Abbildung 3.1: OCT Beispiele der 4 Kriterien

Abbildung 3.2.1 bis 3.2.12: Übersicht der jeweiligen Bildgebung zu jedem Patienten dieser Studie

Abbildung 5.1: Schematische Darstellung der hinteren Glaskörperablösung sowie Skizzierung des darunterliegenden Gewebes

Abbildung 5.2.1: OCT bei Z.n. PPV und peripapillärer Laserkoagulation, aus: Moisseiev, E., et al. (2015). "Optic disc pit maculopathy: when and how to treat? A review of the pathogenesis and treatment options." Int J Retina Vitreous 1: 13.

Abbildung 5.2.2: OCT prae- und postoperativ von Patient 1

Sofern nicht anders angegeben wurden die Abbildungen im Rahmen dieser Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar erstellt.

9. Abkürzungsverzeichnis

FAF	Fundusautofluoreszenz
FLA	Fluoreszein-Angiographie
GP	Grubenpapille
HBW	Handbewegung
HE	Heidelberg Engineering
HGA	hinten Glaskörperabhebung
ILM	Membrana limitans interna
ILMP	Peeling der Membrana limitans interna
IRF	intraretinale Flüssigkeit
LA	linkes Auge
M	männlich
MbGP	Makulopathie bei Grubenpapille
MC-SLO	Multi Color Slit Lamp Ophthalmoscope
OCT	Optical Coherence Tomography
OCT-A	Optical Coherence Tomography Angiography
PPV	Pars Plana Vitrektomie
PVD	posterior vitreous Detachment
RA	rechtes Auge
SD-OCT	Spectral Domain Optical Coherence Tomography
SLO	Slit Lamp Ophthalmoscope
SRF	subretinale Flüssigkeit
W	weiblich

10. Vorveröffentlichung

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht worden:

Wehrmann K., Stumpfe S., Pettenkofer M., Lohmann C.P., Maier M. (2018).
Makulopathie bei Grubenpapille - Morphologische Kriterien im SD-OCT
Ophthalmologe. 2018 Mar;115(3):216-221. doi: 10.1007/s00347-017-0490-2

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Mathias Maier, der mich im Rahmen meiner Arbeit zu jeder Zeit tatkräftig unterstützt hat. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Chris P. Lohmann, dem Direktor der Augenklinik, für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Auch meiner Mentorin Frau Dr. Stephanie Stumpfe sowie Herrn PD Dr. Nikolaus Feucht möchte ich für ihren Einsatz danken.

Speziell möchte ich mich bei Herrn Roman Miedl für die brillanten Bilder sowie für die Ausbildung in der ophthalmologischen Bildgebung bedanken.