



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

Korrelation von intraoperativer Morphologie und postoperativem Ergebnis bei durchgreifendem Makulaforamen – eine iOCT-gestützte Analyse

Julia Sabina Klein

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

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 09.07.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.11.2019 angenommen.

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	II
II	Abbildungsverzeichnis	IV
III	Tabellenverzeichnis	V
IV	Abkürzungsverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
1.1	Durchgreifendes Makulaforamen.....	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathogenese	1
1.1.3	Diagnostik.....	4
1.2	Historische Entwicklung der intraoperativen OCT.....	5
1.2.1	Time-Domain OCT.....	5
1.2.2	Spectral-Domain OCT.....	6
1.2.3	Intraoperative OCT	7
1.3	Vorteile und Limitationen der intraoperativen OCT	8
1.4	Fragestellung der vorliegenden Arbeit.....	9
2	Patientenkollektiv und Methodik	11
2.1	Studientyp und Studiendesign	11
2.2	Patientenkollektiv	11
2.3	Methodik der Datenerhebung	12
2.3.1	Präoperative Daten.....	13
2.3.2	Intraoperative Daten	13
2.3.3	Postoperative Daten	17
2.4	Statistische Methoden	18
3	Ergebnisse	20
3.1	Präoperative Ergebnisse	20
3.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten	20
3.1.2	Präoperativer Visus und Linsenstatus.....	21
3.1.3	Ergebnisse der präoperativen SD-OCT-Analyse.....	23
3.2	Intraoperative Ergebnisse.....	25
3.2.1	Intraoperative Morphologie zu Beginn der OP.....	25
3.2.2	Verhalten des Makulaforamens während der OP.....	25
3.2.3	Verhalten des Makulaforamens nach Tamponade.....	27
3.3	Postoperative Ergebnisse.....	27

3.3.1	Verschlussrate	28
3.3.2	Postoperativer Visus und Linsenstatus	28
3.3.3	Integrität der äußeren Netzhautschichten	30
3.4	Korrelation intraoperativ und postoperativ	30
3.4.1	Korrelation von intraoperativer Morphologie und Visusergebnis.....	31
3.4.2	Korrelation von intraoperativer und postoperativer Morphologie	38
3.5	Patientenbeispiel	40
4	Diskussion.....	44
4.1	Diskussion der Methodik	44
4.1.1	Stärken der vorliegenden Arbeit.....	44
4.1.2	Limitationen und methodische Einschränkungen	45
4.1.3	Vergleich mit der Literatur	47
4.2	Diskussion der Ergebnisse	49
4.2.1	Mögliche Ursachen	50
4.2.2	Vergleich mit der Literatur	53
4.3	Ausblick.....	55
5	Zusammenfassung	57
6	Literaturverzeichnis	59
V	Danksagung	VII
VI	Eidesstattliche Erklärung	VIII

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Schema der Entstehung des Makulaforamens (Gaudric et al., 1999).	3
Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der Funktionsweise der OCT (Huang et al., 1991)6	6
Abbildung 2-1: Vorgehensweise beim ILM-Peeling (Brooks, 2000)	11
Abbildung 2-2: Makulaforamen vor Vitrektomie und Membranpeeling in der iSD-OCT.	15
Abbildung 2-3: Makulaforamen nach Vitrektomie und Membranpeeling in der iSD-OCT.	15
Abbildung 2-4: Makulaforamen nach Eingabe eines Luft-Gas-Gemisches in der iSD-OCT..	16
Abbildung 2-5: Vermessung von MHI und Apertur mit Hilfe der Software ImageJ.....	17
Abbildung 3-1: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt.....	21
Abbildung 3-2: Präoperativer Visus	22
Abbildung 3-3: Verteilung des präoperativen Linsenstatus	23
Abbildung 3-4: Verteilung der präoperativen Glaskörperadhäsion	24
Abbildung 3-5: Verteilung der präoperativen Makulaforamengröße	24
Abbildung 3-6: Veränderung der basalen Foramenbreite nach Vitrektomie	26
Abbildung 3-7: Visusverlauf prä- und postoperativ.....	29
Abbildung 3-8: Verteilung der Visusänderung bei der ersten postoperativen Kontrolle	29
Abbildung 3-9: Verteilung der Visusänderung bei der zweiten postoperativen Kontrolle	30
Abbildung 3-10: Korrelation von Visus nach 6 Monaten und Foramenbasis nach MP	33
Abbildung 3-11: Korrelation von Visus nach 6 Monaten und MHI nach MP	34
Abbildung 3-12: Korrelation von Visusverb. nach 6 Monaten und Apertur nach Vitrektomie .	37
Abbildung 3-13: Präoperative SD-OCT	41
Abbildung 3-14: Intraoperative OCT zu Beginn der Operation	42
Abbildung 3-15: intraoperative OCT nach Membranpeeling.	42
Abbildung 3-16: Postoperative SD-OCT	43
Abbildung 4-1: Inverted Flap Technologie	46
Abbildung 4-2: Verteilung des Linsenstatus mind. 6 Monate postoperativ	47

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Messbare Werte für Makulaforamen nach Eingabe der Tamponade	27
Tabelle 3-2: Korrelation von Visus (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie	31
Tabelle 3-3: Korrelation von Visus (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie.....	31
Tabelle 3-4: Korrelation von Visus (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling	32
Tabelle 3-5: Korrelation von Visus (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie.....	32
Tabelle 3-6: Korrelation von Visus (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie.....	32
Tabelle 3-7: Korrelation von Visus (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling	33
Tabelle 3-8: Unterschied der beiden Gruppen MHI<0,5 und MHI>0,5	35
Tabelle 3-9: Korrelation von Visusdifferenz (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie.....	35
Tabelle 3-10: Korrelation von Visusdifferenz (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie	35
Tabelle 3-11: Korrelation von Visusdifferenz (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling.....	36

Tabelle 3-12: Korrelation von Visusdifferenz (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie	36
Tabelle 3-13: Korrelation von Visusdifferenz (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie	36
Tabelle 3-14: Korrelation von Visusdifferenz (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling.....	37
Tabelle 3-15: Korrelation von postoperativer Integrität der ELM und intraoperativer Morphologie	38
Tabelle 3-16: Korrelation von postoperativer EZ-Integrität und intraoperativer Morphologie	39
Tabelle 3-17: Korrelation von postoperativer OS-Integrität und intraoperativer Morphologie	40
Tabelle 3-18: Intraoperative Messwerte des Patientenbeispiels	43

IV Abkürzungsverzeichnis

AD	Analog-Digital-Wandler
ad	anliegend (von lat. <i>adhaerere</i> = an etw. haften)
C ₃ F ₈	Octafluorpropan (Summenformel)
CR	Koeffizient der Reproduzierbarkeit (engl. <i>Coefficient of Repeatability</i>)
et al.	und andere (lat. <i>et alii</i>)
ELM	externe limitierende Membran
ERM	Epiretinale Membran
EZ	Ellipsoide Zone
FDA	Amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (engl. <i>Food and Drug Administration</i>)
HEYEX	Heidelberg Eye Explorer
HGA	Hintere Glaskörperabhebung
HH-OCT	Handgeführte OCT (engl. <i>handheld</i>)
HUD	In das Sichtfeld eingeblendete Anzeige (engl. <i>head-up display</i>)
ICG	Indocyaningrün
ILM	Innere limitierende Membran
iSD-OCT	Intraoperative SD-OCT
logMAR	Einheit für den Visus (engl. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>)
MF	Makulaforamen
MHI	Makulaforamenindex (von engl. <i>macular hole index</i>)
MI-OCT	In das Mikroskop integrierte OCT (engl. <i>microscope integrated</i>)
MM-OCT	Auf dem Mikroskop montierte OCT (engl. <i>microscope mounted</i>)
MP	Membranpeeling
NH	Netzhaut
OCT	Optische Kohärenztomographie (engl. <i>optical coherence tomography</i>)
OS	Äußere Segmente der Photorezeptoren (engl. <i>outer segments</i>)

RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SD-OCT	OCT, die auf der Spektralinterferometrie beruht (engl. <i>spectral domain</i>)
SF ₆	Schwefelhexafluorid (Summenformel)
SKK	Spearman-Korrelationskoeffizient
SLD	Superlumineszenzdiode
PZT	Piezoelektrischer Wandler (von engl. <i>piezoelectric transducer</i>)

1 Einleitung

1.1 Durchgreifendes Makulaforamen

Das durchgreifende Makulaforamen ist eine Erkrankung der zentralen Netzhaut und geht in der Regel mit einem deutlichen Visusverlust einher. Epidemiologische Grundlagen, Pathogenese und diagnostische Möglichkeiten sollen im Folgenden näher erläutert werden.

1.1.1 Epidemiologie

Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen haben in aller Regel eine schwere Sehbehinderung (Sebag, 1992) (Meuer et al., 2015) und erfahren damit eine enorme Beeinträchtigung der Lebensqualität (Knutson, Klein, Klein, Cruickshanks, & Lee, 2005). Je nach Studie sind in 12% (McCannel, Ensminger, Diehl, & Hodge, 2009), bzw. 13% (Lewis, Cohen, Smiddy, & Gass, 1996) der Fälle beide Augen betroffen, was zu einer noch erheblicheren Einschränkung führt. Obwohl die Angaben der Prävalenz lediglich von 0,007% bis 0,4% reichen (Xu et al., 2013) (Nangia, Jonas, Khare, & Lambat, 2012) (Meuer et al., 2015) und es damit eine eher seltene Erkrankung darstellt, gehört das durchgreifende Makulaforamen zu den häufigsten Indikationen für Operationen am hinteren Augenabschnitt (Ehlers, Goshe, et al., 2015). Die Inzidenz beträgt je nach Studie zwischen 4/100.000 (Darian-Smith, Howie, Allen, & Vote, 2016) und 9/100.000 (McCannel et al., 2009) pro Jahr und das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 69 Jahren (McCannel et al., 2009). Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten beträgt ungefähr 3:1 (McCannel et al., 2009), wobei bis zu 90% der durchgreifenden Makulaforamina idiopathisch bedingt sind (McCannel et al., 2009) (Darian-Smith et al., 2016).

1.1.2 Pathogenese

Das durchgreifende Makulaforamen ist durch einen zentralen Substanzdefekt der Retina im Bereich der Fovea charakterisiert, der durch alle Netzhautschichten, von der inneren limitierenden Membran (ILM) bis zum retinalen Pigmentepithel (RPE), reicht.

Es zeigt klassischerweise eine Sanduhrform mit abgerundeten Rändern. (Duker et al., 2013)

Mehrere verschiedene Aspekte scheinen maßgeblich für die Entstehung eines Makulaforamens verantwortlich zu sein. Zunächst geht man von einer erhöhten Vulnerabilität der inneren Netzhautschichten durch zystische Degeneration aus (Haouchine, Massin, & Gaudric, 2001) (Smiddy & Flynn, 2004). Des Weiteren scheinen proliferierende Gliazellen, sogenannte Müller-Stützzellen, zu einer abnormalen Anheftung der Netzhaut an den Glaskörper zu führen (Smiddy & Flynn, 2004) (Gass, 1999). Auf dem Boden dieser pathologischen Adhäsion führt die altersabhängige hintere Glaskörperabhebung (HGA) zu einer sogenannten vitreomakulären Traktion. Dabei handelt es sich um Zugkräfte auf die Makula in anterior-posteriorer Ausrichtung (M. W. Johnson, Van Newkirk, & Meyer, 2001). Die altersabhängige Glaskörperabhebung beginnt am hinteren Pol im peripheren Bereich der Makula, wie in Abbildung 1-1 beispielhaft dargestellt. Das Zentrum der Makula, die Fovea, bleibt zunächst mit dem Glaskörper verbunden. Hierdurch ergibt sich ein punktueller Zug in anterior-posteriorer Richtung auf die Fovea. Diese Zugkräfte scheinen die äußeren Netzhautschichten anzuheben und so intraretinale Zysten zu erzeugen. Man nimmt an, dass durch Abreißen des Zystendaches ein durchgreifendes Makulaforamen entsteht. (Gaudric et al., 1999)

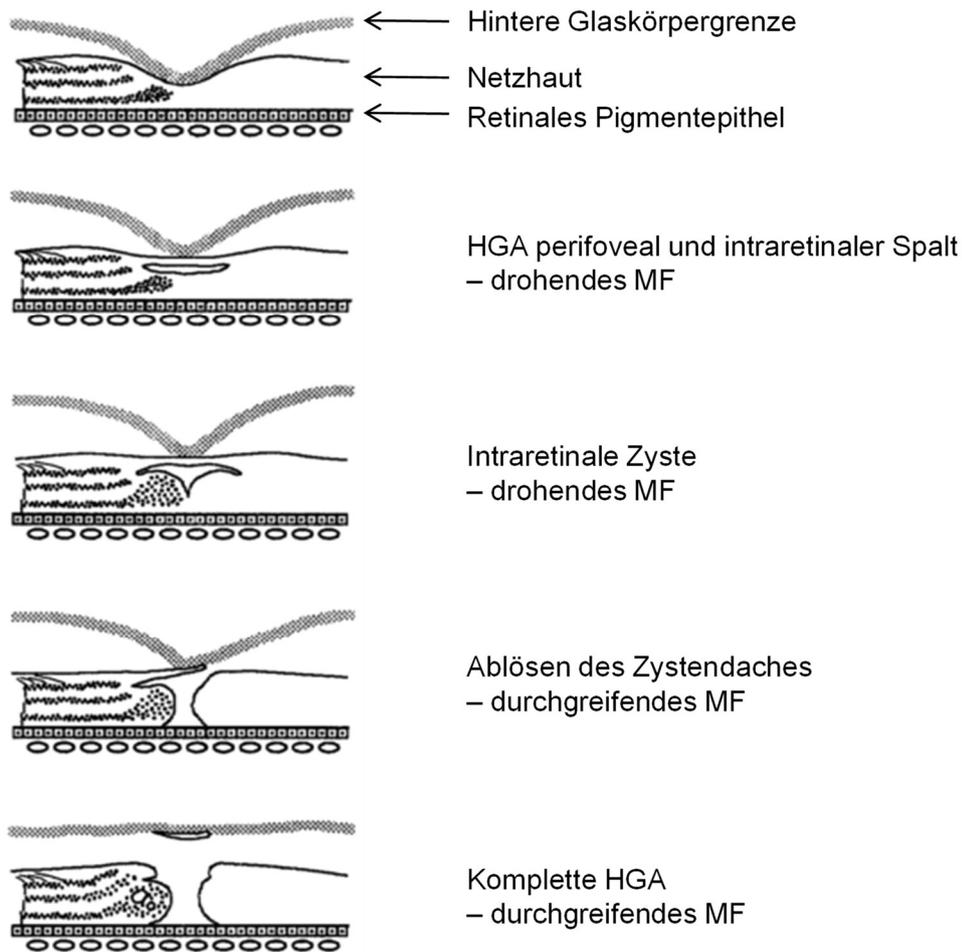


Abbildung 1-1: Schema der Entstehung des Makulaforamens nach (Gaudric et al., 1999). HGA=hintere Glaskörperabhebung, MF=Makulaforamen

Schließlich geht man von einem sekundären tangentialen Zug aus, der durch Kontraktion im Bereich der inneren limitierenden Membran (ILM) entsteht. Diese Kontraktion ist durch die Fähigkeit von Gliazellen zur Proliferation und Migration erklärbar. (Schubert, Kuang, Kang, Head, & Fischbarg, 1997) (Smiddy & Flynn, 2004)

Es besteht außerdem die Annahme, dass Zellen der äußeren Netzhautschichten zu den Rändern des Makulaforamens in die Nähe der ILM wandern und zur Entstehung eines Makulaforamens ohne vitreomakuläre Adhäsion beitragen können (Grinton, Sandinha, & Steel, 2015).

Historisch wurde das Makulaforamen anhand der klinischen Untersuchung in vier Stadien nach Gass und Johnson unterteilt. Stadium 1 beschrieb das *drohende*

Makulaforamen und konnte in ein Stadium 1a und in ein Stadium 1b unterteilt werden. Es zeigte sich eine voranschreitende Aufhebung der fovealen Senke bei anliegendem Glaskörper und ein ophthalmoskopisch sichtbarer gelber Punkt von 100-150 µm Durchmesser (Stadium 1a), bzw. ein gelber Ring (Stadium 1b). Beim Stadium 2 handelte es sich um das *frühe durchgreifende Makulaforamen* mit einem Durchmesser von bis zu 400 µm. Der hintere Glaskörper haftete noch teilweise an der fovealen Netzhaut. Betrag der Durchmesser mehr als 400 µm, war das Stadium 3 erreicht. Der hintere Glaskörper war hierbei von der Fovea abgelöst. Im letzten Stadium, dem Stadium 4, war der Glaskörper auch von der Papille abgelöst. Es zeigte sich ophthalmoskopisch der sogenannte Weiss-Ring. (Gass, 1988) (R. N. Johnson & Gass, 1988)

Dank der optischen Kohärenztomographie ist es heute möglich, eine präzise quantitative Größeneinteilung vorzunehmen. Die Vermessung erfolgt an der sogenannten Apertur, dem geringsten Durchmesser des Foramens, parallel zum RPE auf Höhe der mittleren Netzhautschichten gemessen. Als *klein* gilt dabei ein Makulaforamen mit einer Apertur von weniger als 250 µm, als *mittelgroß* bei einer Apertur von 250 µm bis 400 µm und als *groß* ab einer Apertur von mehr als 400 µm. Des Weiteren kann beurteilt werden, ob ein primäres Makulaforamen vorliegt, welches durch die oben genannte vitreomakuläre Traktion bedingt ist, oder ob ein sekundäres Makulaforamen vorliegt, welches durch andere Pathologien hervorgerufen wird. (Duker et al., 2013)

1.1.3 Diagnostik

Über die Funduskopie hinaus bot die Fluoreszein Angiographie eine der ersten Möglichkeiten, die anatomischen Besonderheiten beim Makulaforamen genauer darzustellen (Smiddy & Flynn, 2004). Allerdings zeigte sich sowohl bei diesem als auch bei anderen diagnostischen Verfahren, wie beispielsweise der Sonographie, ein erheblicher Nachteil. Drohende Makulaforamina und Frühstadien konnten nur schwer, bzw. gar nicht dargestellt werden. (Kokame, 1995)

Schließlich ergab sich Anfang der neunziger Jahre mit der optischen Kohärenztomographie (engl. *optical coherence tomography* = OCT) die Möglichkeit

der nicht-invasiven, berührungsfreien Schichtbilddarstellung der Netzhaut (Huang et al., 1991). Nun konnte zwischen durchgreifendem Makulaforamen, Schichtforamen, Pseudofovenen und Zysten eindeutig differenziert werden (Hee et al., 1995). Seit 2006 gilt die OCT als diagnostischer Versorgungsstandard in der Ophthalmologie (Fujimoto & Swanson, 2016).

1.2 Historische Entwicklung der intraoperativen OCT

In den letzten Jahrzehnten zeigte sich eine deutliche Weiterentwicklung der optischen Kohärenztomographie. Der folgende Abschnitt soll den Wandel dieser Technologie von der Erstbeschreibung bis zur heutigen Form darstellen.

1.2.1 Time-Domain OCT

Die optische Kohärenztomographie wurde erstmals 1991 durch Huang et al. als solche bezeichnet (Huang et al., 1991). Es handelt sich dabei um ein Verfahren zur Schnittbilddarstellung der Retina, dessen Funktionsweise mit der des Ultraschalls vergleichbar ist mit dem wichtigen Unterschied, dass an Stelle von Schallwellen optische Signale generiert und gemessen werden. Die Funktionsweise der OCT ist in Abbildung 1-2 dargestellt. Niedrig-kohärentes Licht der Wellenlänge 830nm aus einer Breitbandlichtquelle (Superlumineszenzdiode = SLD) wird über ein Spiegelsystem jeweils zur Hälfte in zwei Arme aufgeteilt (50/50), einen Referenz- (engl. *Reference*) und einen Proben- (engl. *Sample*) Arm. Das Licht wird zum einen an einem Referenzspiegel (Reference) mit bekannter Entfernung, zum anderen an der Netzhaut (Sample) reflektiert. Die Reflektionen beider Arme werden mittels einer Photodiode (engl. *Detector*) registriert. Nun wird ein Interferenzmuster durch einen Computer errechnet. Durch Versetzung des Referenz-Spiegels sind Messungen in der Längsachse möglich. Mehrere Scans in Längsausrichtung (sogenannte *A-Scans*) nebeneinander ergeben eine zweidimensionale Karte aus Reflektionen (sogenannter *B-Scan*). Der B-Scan ist vergleichbar mit dem *B-Mode* (von engl. *mode* = Modus, Verfahren) der Sonographie. Die Aufnahmedauer eines B-Scans aus 100 A-Scans dauerte damals noch einige Minuten. (Huang et al., 1991)

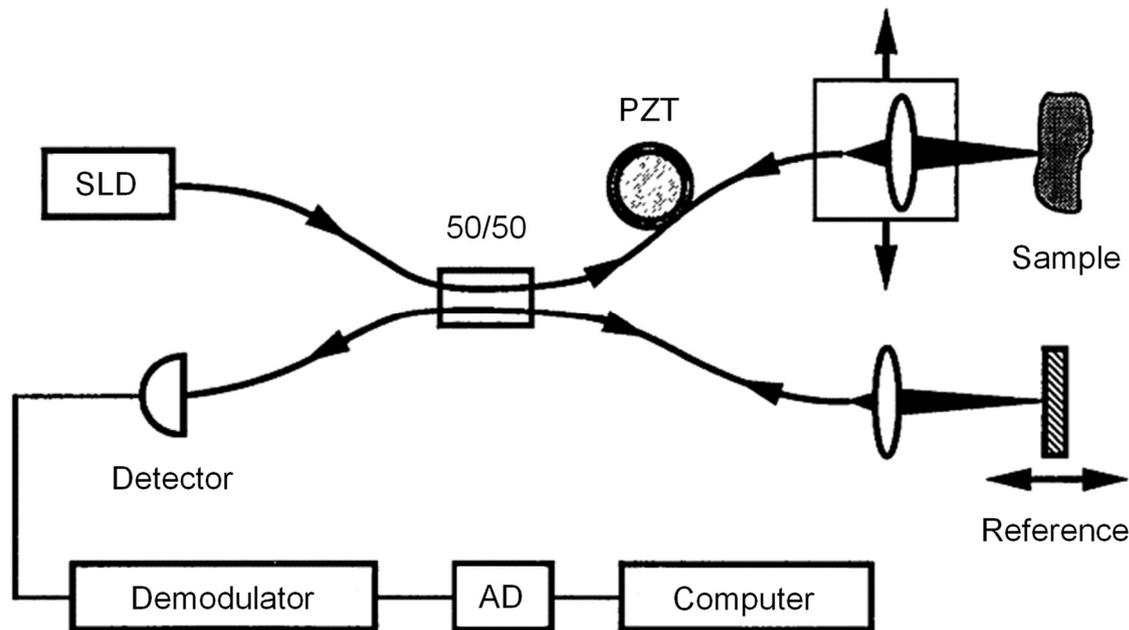


Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der Funktionsweise der OCT nach (Huang et al., 1991). SLD=Superlumineszenzdiode, PZT=Piezoelektrischer Wandler, AD=Analog-Digital-Wandler.

Die erste in vivo Bildgebung mittels OCT wurde durch Swanson et al. 1993 beschrieben. Die Autoren berichteten über eine viermal schnellere Scangeschwindigkeit, was sich durch Reduktion von Bewegungsartefakten positiv auf die Qualität der Bilder auswirkte. (Swanson et al., 1993)

Mitte der neunziger Jahre erschien das erste kommerzielle ophthalmologische OCT-Gerät durch Carl Zeiss Meditec (Dublin, Kalifornien) mit einer Scangeschwindigkeit von 400 A-Scans pro Sekunde (Hahn et al., 2011).

1.2.2 Spectral-Domain OCT

Die Weiterentwicklung der Technologie stellte die Entwicklung der sogenannten Spektralinterferometrie (engl. *spectral interferometry*) durch Fercher et al. 1995 dar. Bei dem als Spectral-Domain OCT (von engl. *spectral* = spektral und *domain* = Bereich; SD-OCT) bezeichneten Verfahren, wird wieder zusammengeführtes Licht aus Referenz- und Probenarm in einzelne Spektren aufgeteilt, detektiert und in ein Tiefenprofil umgewandelt (Nassif et al., 2004).

Die Möglichkeit der Eliminierung der mechanischen Verschiebung des Referenzarmes führte zu einer erheblichen Verminderung der Scandauer (Fercher, Hitzenberger, Kamp, & Elzaiat, 1995). Den derzeitigen Standard bilden Geräte, deren Aufnahmegeschwindigkeit zwischen 25.000 und 80.000 A-Scans pro Sekunde liegt (Fujimoto & Swanson, 2016).

Die erste in vivo SD-OCT-Bildgebung menschlicher Retina wurde durch Wojtkowski et al. 2002 beschrieben (Wojtkowski, Leitgeb, Kowalczyk, Bajraszewski, & Fercher, 2002). Die ersten SD-OCT-Aufnahmen in einer Geschwindigkeit, die eine Videodarstellung ermöglichen, beschrieben Nassif et al. 2004 (Nassif et al., 2004). Die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel (engl. *Food and Drug Administration* = FDA) genehmigte 2006 das erste kommerzielle SD-OCT-Gerät durch OptoVue (Fujimoto & Swanson, 2016). Seitdem stellt die hochauflösende SD-OCT den Goldstandard unter anderem in der Diagnostik von Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen dar (Hattenbach et al., 2016).

1.2.3 Intraoperative OCT

Die ersten Berichte über die intraoperative Verwendung der OCT leistete die Arbeitsgruppe um Gerd Geerling im Jahr 2005. Dabei wurden OCT-Aufnahmen des vorderen Augenabschnittes von einem nicht sterilen Assistenten durchgeführt und auf einem externen Monitor dargestellt (Geerling et al., 2005). Zwei Jahre später wurde ein tragbares OCT-Gerät (engl. *handheld OCT* = HH-OCT) durch die Firma Bioptigen (Inc., Research Triangle Park, NC, USA) entwickelt (Hahn et al., 2011). 2009 beschrieben Dayani et al. erstmals die Verwendung des tragbaren SD-OCT-Gerätes zur intraoperativen Darstellung der Makula. Das handgeführte SD-OCT-Gerät wurde durch den Operateur mit den Fingerspitzen auf der Stirn des Patienten stabilisiert. Neben der Unterbrechung der Operation zur Generierung von OCT-Bildern von jeweils 4 bis 5 Minuten waren unter anderem Bewegungsartefakte durch mangelnde Stabilisation zu kritisieren. (Dayani, Maldonado, Farsiu, & Toth, 2009)

Durch die Befestigung des SD-OCT-Gerätes auf dem Operationsmikroskop in den darauffolgenden Jahren konnte eine höhere Stabilität erzielt werden. Bei dem sogenannten MM-OCT (von engl. *Microscope Mounted Optical Coherence*

Tomography) (Tao, Ehlers, Toth, & Izatt, 2010) (Ray et al., 2011) (Ehlers et al., 2011) (Binder, Falkner-Radler, Hauger, Matz, & Glittenberg, 2011), später als MISD-OCT (von engl. *Microscope Integrated Optical Coherence Tomography*) bezeichnet (Hahn, Migacz, O'Connell, Izatt, & Toth, 2013) (Hahn, Migacz, O'Donnell, et al., 2013), wurde die OCT über ein Spiegelsystem in den Strahlengang des Mikroskops integriert. Trotz der kontaktfreien Bildgebungstechnologie stellte das Einführen eines nicht sterilen Gerätes in den Operationssaal eine potentielle Infektionsquelle dar (Ehlers, Dupps, et al., 2014). Die Operation musste zu diesem Zeitpunkt außerdem weiterhin für den Aufnahmevorgang unterbrochen werden, was eine Echtzeitdarstellung chirurgischer Manipulation unmöglich machte (Ehlers, Srivastava, et al., 2014; Ehlers, Tao, & Srivastava, 2014).

Die Ausstattung der intraoperativen OCT (iSD-OCT) mit einem sogenannten *Head[s]-Up Display* (HUD) zur simultanen Darstellung des Operationsfeldes und der OCT-Aufnahmen durch Ehlers et al. 2014 brachte wesentliche Vorteile. Zum einen befähigte eine Zielscheibe den Operateur zu präziser Definierung des gescannten Bereichs, zum anderen ermöglichten eingeblendete OCT-Aufnahmen die Visualisierung der chirurgischen Manipulation in Schnittbilddarstellung (Ehlers, Srivastava, et al., 2014). Dies führte teilweise sogar zur Anpassung der chirurgischen Strategie auf dem Boden der OCT-Daten (Ehlers, Dupps, et al., 2014) (M. M. Maier et al., 2018).

2014 wurde mit dem RESCAN 700 (Carl Zeiss Meditec, Germany) die vollständige Integrierung der OCT-Technologie in ein Operationsmikroskop gewährleistet. Der Platzbedarf konnte wesentlich reduziert werden und die Ergonomie durch Bedienung mittels Fußpedalen erheblich verbessert werden (Ehlers, Kaiser, & Srivastava, 2014). Mit einer Scangeschwindigkeit von 27.000 A-Sans pro Sekunde wurden OCT-Videoaufnahmen in Echtzeit generiert (Hattenbach et al., 2016). Verschiedene operative Schritte konnten somit besser überwacht werden, was zu einer erhöhten Sicherheit vor allem in der vitreomakulären Chirurgie führte (Stanzel et al., 2016).

1.3 Vorteile und Limitationen der intraoperativen OCT

Die größte Limitation der Bildqualität der iSD-OCT ergibt sich derzeit aus dem Fehlen eines geeigneten *Eye-Tracking-Systems* (engl. *eye* = Auge; *tracking* = das

Zielverfolgen) zur Reduktion von Bewegungsartefakten, wie es in hochauflösenden SD-OCT-Geräten bereits Standard ist. Außerdem ist nicht jedes iSD-OCT-Gerät mit allen konventionellen Operationsmikroskopen kombinierbar, da oft aktuelle Mikroskope desselben Herstellers nötig sind (Stanzel et al., 2016). Eine weitere Einschränkung stellen die derzeitigen Standardinstrumente dar, da sie meist zu einer vollständigen Verschattung im OCT-Bild führen. Eine mögliche Lösung wären hier Instrumente aus Polycarbonat, da diese nicht zu einer kompletten Verschattung des darunter liegenden Gewebes führen (Ehlers, Srivastava, et al., 2014).

Dennoch trägt die intraoperative OCT wesentlich zum Fortschritt der Ophthalmochirurgie bei. Die chirurgische Strategie kann durch Darstellung des Netzhautzustandes in Echtzeit nun individuell geplant und angepasst werden (Ehlers, Dupps, et al., 2014) (Ehlers, Goshe, et al., 2015) (M. M. Maier et al., 2018). In bis zu 40% der Fälle ergibt sich die Möglichkeit, das Membranpeeling (MP) ohne Anfärben der Netzhaut durchzuführen und die Vollständigkeit des Peeling-Vorganges zu überprüfen (Falkner-Radler, Glittenberg, Gabriel, & Binder, 2015) (Ehlers, Han, et al., 2015). Dies erhöht die Sicherheit für den Patienten ebenso, wie die Darstellung der Netzhaut-Instrument-Interaktion in Echtzeit, da hier zum Beispiel das Risiko iatrogenen Makulaforamina bei Lösung vitreomakulärer Traktionen gesenkt wird (Stanzel et al., 2016).

1.4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die OCT konnte in der Vergangenheit wesentlich dazu beitragen, prognostische Faktoren zu identifizieren, welche das postoperative visuelle Ergebnis in gewissem Maße vorhersagen lassen. Ebenso wie Alter des Patienten und präoperativer Visus scheint die präoperative Größe des Makulaforamens einen prognostischen Faktor für die postoperative Funktion der Fovea darzustellen. (Ullrich et al., 2002) (Gupta et al., 2009) (Michalewska, Michalewski, Cisiecki, Adelman, & Nawrocki, 2008)

Ullrich et al. untersuchten hierzu den geringsten Durchmesser und den Durchmesser des Makulaforamens auf Höhe des retinalen Pigmentepithels (RPE), der sogenannte *Base-Diameter* (engl. *base* = Basis; *diameter* = Durchmesser). Ein geringerer Durchmesser versprach dabei jeweils ein besseres Visusergebnis. (Ullrich et al., 2002)

Das präoperative Verhältnis von maximaler Foramenhöhe und Foramenbreite direkt über dem RPE, als Makulaforamenindex (engl. *macular-hole-index* = *MHI*) bezeichnet, scheint ebenfalls einen Einfluss auf den Visus zu haben. (Kusuhara et al., 2004)

Durch die Entwicklung der intraoperativen OCT gibt es nun die Möglichkeit, weitere – intraoperative – morphologische Faktoren zu identifizieren, welche auf das postoperative Ergebnis schließen lassen. Die Untersuchung der basalen Foramenbreite intraoperativ ergab bisher widersprüchliche Ergebnisse. Da sowohl von Zunahme (Ray et al., 2011) (Ehlers, Xu, Kaiser, Singh, & Srivastava, 2014) als auch von Abnahme (Dayani et al., 2009) (Hayashi et al., 2011) berichtet wurde, scheint diese Größe bisher keinen zuverlässigen intraoperativen prognostischen Faktor darzustellen. Die intraoperative Betrachtung des MHI wurde durch Dayani et al. 2009 beschrieben, allerdings wurden hierbei die Befunde einer sehr kleinen Gruppe von vier Patienten vermessen. (Dayani et al., 2009)

In der folgenden Arbeit soll der Zusammenhang zwischen intraoperativer Morphologie und postoperativem Ergebnis genauer untersucht werden. Im Zentrum steht dabei die Frage, welchen Wert die intraoperative OCT für die Prognose und den Visusverlauf von Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen hat.

2 Patientenkollektiv und Methodik

2.1 Studientyp und Studiendesign

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die intraoperative Morphologie von durchgreifenden Makulaforamina untersucht und mit dem postoperativen Ergebnis verglichen. Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen der intraoperativen Foramengröße und -morphologie und der postoperativen Funktion der Netzhaut darzustellen. Zu diesem Zweck wurde eine klinische, retrospektive Studie konzipiert.

2.2 Patientenkollektiv

Inhalt der Studie bildeten die Daten von 32 Augen von 32 Patienten. Alle Patienten wiesen am zu untersuchenden Auge ein durchgreifendes Makulaforamen auf, wobei jegliche zuvor durchgeführte Netzhautoperation als Ausschlusskriterium galt.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde vom selben Ophthalmochirurgen operiert. Es erfolgte eine standardisierte transkonjunktivale 23-Gauge Pars Plana Vitrektomie, Anfärben der ILM mit blauem Farbstoff (G-81005 Brilliant Peel ©; Fluoron, Geuder AG Heidelberg, Deutschland) und ein anschließendes ILM-Peeling (engl. *to peel* = etw. schälen). Der Ablauf des ILM-Peelings ist in Abbildung 2-1 beispielhaft dargestellt. Nach Färbung wird die ILM von der Netzhaut mit einer mikrochirurgischen Zange zirkulär bis zu den Gefäßbögen abgelöst.

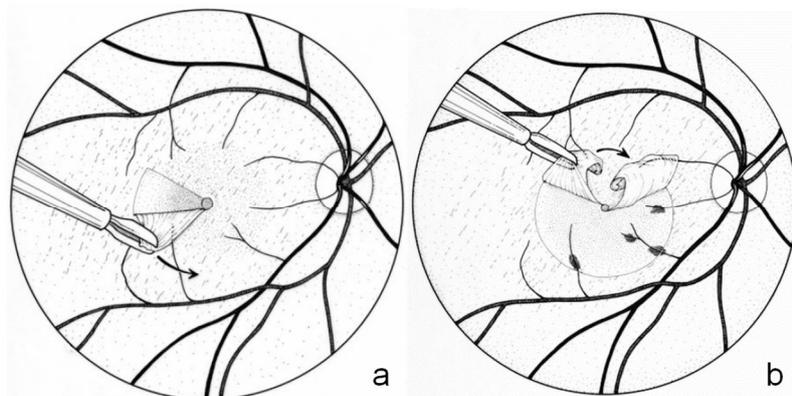


Abbildung 2-1: Vorgehensweise beim ILM-Peeling nach (Brooks, 2000)

Verwendet wurde das Operationsmikroskop *OPMI Lumera 700* mit der integrierten iSD-OCT *Rescan 700* von Carl Zeiss Meditec AG. Die integrierte OCT-Funktion beinhaltet eine SD-OCT mit einer Scangeschwindigkeit von 27.000 A-Scans pro Sekunde bei einer Wellenlänge von 840 nm. Die A-Scan-Tiefe beträgt 2,0 mm und die axiale Auflösung beträgt 5,5 μm . (Carl Zeiss Meditec AG)

OCT-Scans sowie Volumenscans, sogenannte *Cubes* (engl. *cube* = Würfel), wurden zu vier verschiedenen Zeitpunkten erstellt. Der erste Scan, bestehend aus einem OCT-Scan und einer Cube-Aufnahme, erfolgte nach der vorderen Vitrektomie. Es folgten die Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung sowie die Fortsetzung der Vitrektomie mit Entfernung des peripheren Glaskörpers. Nach diesem Schritt wurde der zweite Scan durchgeführt, wieder mit OCT- und Cube-Aufnahmen. Anschließend wurde unter Verwendung des Farbstoffes Brilliant Peel[©] die innere limitierende Membran (ILM) und, falls vorhanden, die epiretinale Membran (ERM) entfernt. Nach vollständigem Membranpeeling wurde dann der dritte Scan erhoben. Im Anschluss an den Austausch von Flüssigkeit gegen Gas (Octafluorpropan; Summenformel = C_3F_8 ; 12%) wurde der letzte Scan durchgeführt.

Bei jedem Patienten wurde sowohl prä- als auch postoperativ SD-OCT-Bildgebung durchgeführt und der bestkorrigierte Visus sowie der Linsenstatus erfasst. Die postoperative Kontrolle fand zu zwei Zeitpunkten statt. Die erste Untersuchung bezog sich auf den Zeitraum von 3 Wochen bis 3 Monaten postoperativ, die zweite Untersuchung auf den Zeitraum von 6 Monaten postoperativ oder länger.

2.3 Methodik der Datenerhebung

Die Ethikkommission der technischen Universität München hat den Antrag der vorliegenden Arbeit im August 2016 geprüft und erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

Die methodische Vorgehensweise der Erhebung sowohl präoperativer als auch intraoperativer und postoperativer Daten soll im Folgenden erläutert werden.

2.3.1 Präoperative Daten

Zunächst wurden die Patientenakten auf relevante persönliche Information wie Geburtsdatum und Geschlecht sowie auf den präoperativen bestkorrigierten Visus und den Linsenstatus hin untersucht und die entsprechenden Daten schriftlich in Tabellenform festgehalten.

Die präoperativ mittels Heidelberg SD-OCT angefertigte Bildgebung wurde in der Einstellung *White on Black* (engl. für *weiß auf schwarz*) der Software Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) über einen digitalen Archivzugang analysiert. Es wurden sowohl die Größe des durchgreifenden Makulaforamens als auch das Ausmaß einer hinteren Glaskörperabhebung und das Vorhandensein einer epiretinalen Gliose in Tabellenform notiert. Die Größe des Makulaforamens wurde dabei in Anlehnung an die Arbeit von Duker et al. (2013) zusätzlich in klein (<250 µm), mittel (250 – 400 µm) und groß (>400 µm) eingeteilt (Duker et al., 2013). Das Ausmaß der hinteren Glaskörperabhebung wurde nach dem Vorbild der Arbeit von Uchino et al. (2001) (Uchino, Uemura, & Ohba, 2001) wie folgt unterschieden:

- *ad* (von lat. *adhaerere* = an etw. haften): Im Scan ist keinerlei Ablösung des Glaskörpers zu sehen
- *Fovea und Papille ad*: Nur im Bereich der Fovea und der Papille ist eine Verbindung zwischen Glaskörper und Retina zu sehen
- *Papille ad*: Nur im Bereich der Papille ist eine Verbindung zwischen Glaskörper und Retina zu sehen
- *HGA* (hintere Glaskörperabhebung): Im Scan ist keinerlei Verbindung zwischen Glaskörper und Retina zu sehen

2.3.2 Intraoperative Daten

Zuerst wurden die Eckdaten Operationsdatum, Ausmaß des Membranpeelings (*nur ILM* oder *ERM+ILM*) und die Art der Tamponade (*Öl 2000* oder *C₃F₈ - 12%*) in der oben genannten Tabelle notiert.

Daraufhin wurden Echtzeit OCT-Daten in Form von Videoaufnahmen und Cubes zu standardisierten Zeitpunkten auf die Größe des Makulaforamens und dessen

Morphologie hin untersucht. Die Daten wurden in die zuvor genannte Tabelle mit eingefügt. Die Analysemethodik wird im Folgenden genauer beschrieben.

Operationsvideos

Zunächst wurde festgestellt, ob sich in den Videoaufnahmen der Echtzeit-OCT-Aufnahmen zu Beginn der Operation eine hintere Glaskörperabhebung zeigte. Es wurde dabei unterteilt in:

- *ad*: An mindestens einer Stelle im Bereich der Makula ist eine Anheftung des Glaskörpers sichtbar
- *HGA*: Im einsehbaren OCT-Feld zeigt sich eine vollständige Ablösung des Glaskörpers von der Retina, die hintere Glaskörpergrenze ist dabei im Scan erkennbar
- *nicht beurteilbar*: Im Scan ist die hintere Glaskörpergrenze nicht sichtbar

Eine genauere Unterteilung, wie bei den präoperativen Daten durchgeführt, war aufgrund der geringen Auflösung der iSD-OCT und des kleinen Bildausschnitts des iSD-OCT-Scans nicht möglich.

Das Vorhandensein einer epiretinalen Membran (ERM) wurde ebenfalls vermerkt. Zu den Zeitpunkten *vor Membranpeeling*, *nach Membranpeeling* und *nach Tamponade* wurde dann das Makulaforamen in der größten Ausdehnung dargestellt und als Screenshot festgehalten. Anschließend wurden die einzelnen Screenshots in direktem Vergleich gegenübergestellt. Dabei wurde auf eine Veränderung der Größe des Makulaforamens, definiert über die Apertur, vor und nach Membranpeeling sowie vor und nach Tamponade geachtet. Beispiele für die zuvor genannten Screenshots sind in Abbildung 2-2 bis 2-4 dargestellt.

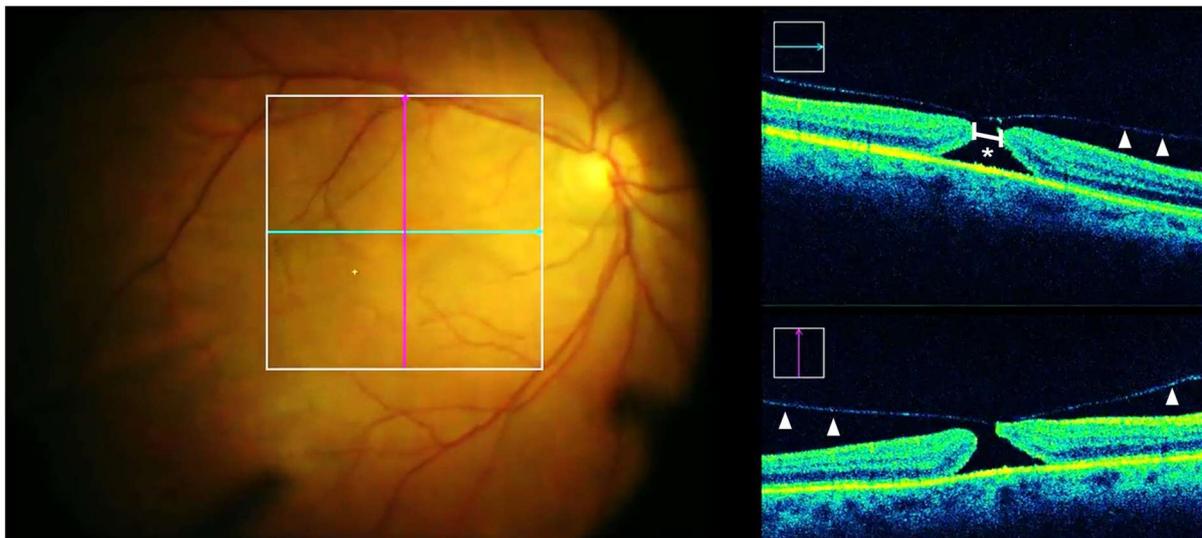


Abbildung 2-2: Makulaforamen vor Vitrektomie und Membranpeeling in der Echtzeit-iSD-OCT. Pfeilspitzen = hintere Glaskörpergrenze, Stern = Apertur

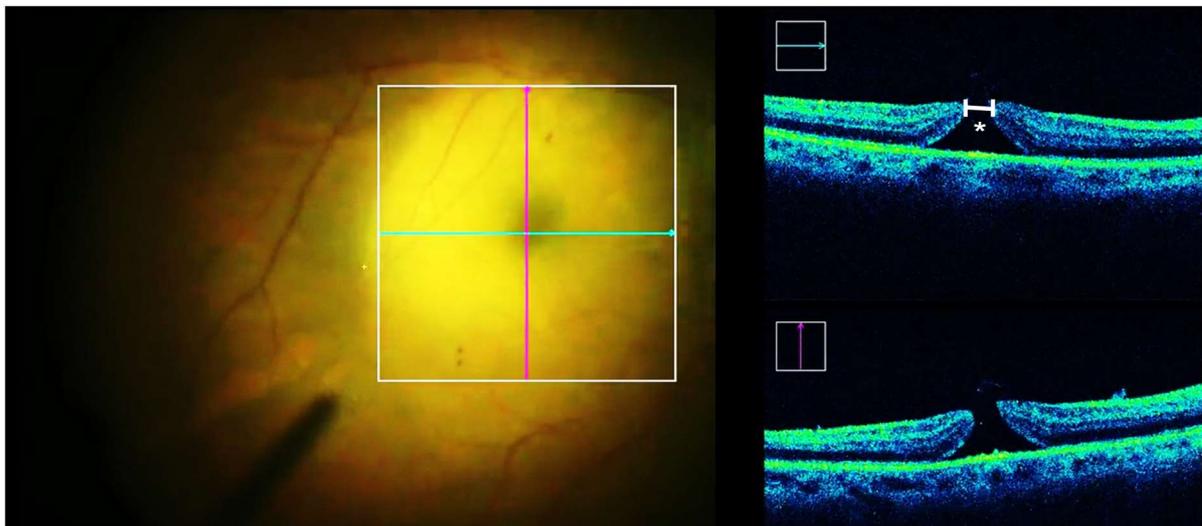


Abbildung 2-3: Makulaforamen nach Vitrektomie und Membranpeeling in der Echtzeit-iSD-OCT. Stern = Apertur. Die hintere Glaskörpergrenze ist nicht mehr zu sehen.

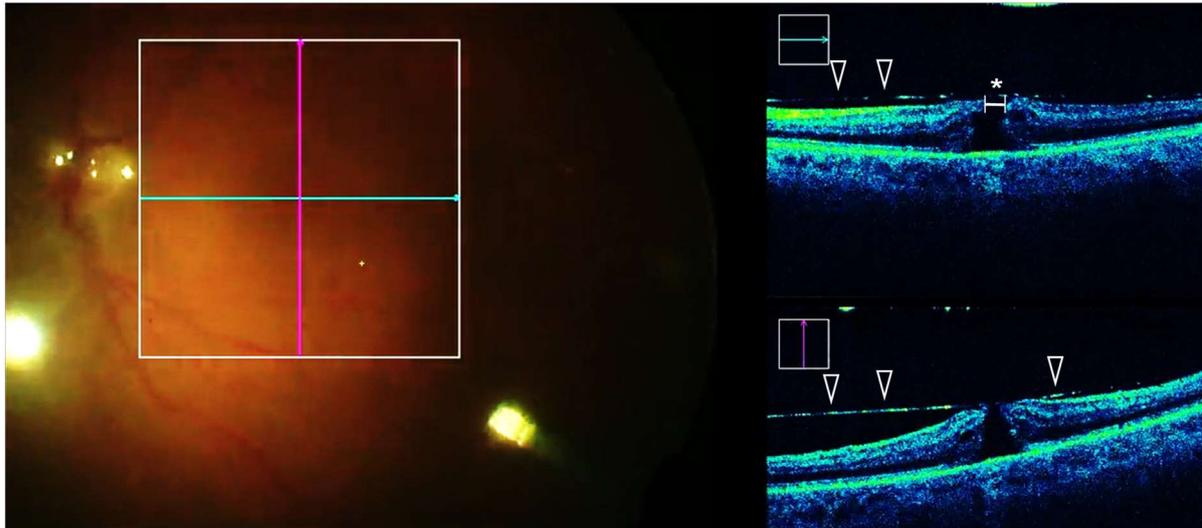


Abbildung 2-4: Makulaforamen nach Eingabe eines Luft-Gas-Gemisches (C3F8, 12%) in der Echtzeit-iSD-OCT. Pfeilspitzen = Grenze der Gas-Tamponade, Stern = Apertur.

Cubes

Mit Hilfe der Software *ImageJ* (freeware, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) wurden die Cubes dargestellt und vermessen. Dem Programm wurde zunächst eine Skalierung der Pixelgröße vorgegeben. Hierzu wurde das Seitenverhältnis r aus Pixelverhältnis und Scanlängenverhältnis in μm errechnet:

$$r = \frac{\text{Scanhöhe in } \mu\text{m}}{1024 \text{ Pixel}} \times \frac{512 \text{ Pixel}}{\text{Scanbreite in } \mu\text{m}}$$

Nach Eingabe der Skalierungsparameter konnten durch ein Messinstrument der Software die zuvor festgelegten Parameter in μm vermessen werden.

Als nächster Schritt wurde die Abbildung des Foramens in seiner größten Ausdehnung dargestellt. Anschließend wurden die Apertur, die basale Foramenbreite und die Netzhautdicke gemessen. Als Apertur galt hierbei der geringste Foramendurchmesser, parallel zum RPE gemessen (Duker et al., 2013). Die basale Foramenbreite bezog sich auf den maximalen Durchmesser des Makulaforamens direkt über dem RPE und die Netzhautdicke wurde als größte Foramenrandhöhe von vitreoretinaler Grenzfläche bis zum RPE definiert. Anschließend wurde der MHI wie folgt berechnet:

$$MHI = \frac{\text{Netzhautdicke}}{\text{basale Foramenbreite}}$$

Als Vorbild für diesen Index galt die Arbeit von Kusuhara et al. (2004) (Kusuhara et al., 2004).

Die Parameter zur Beschreibung der Netzhautmorphologie sind in Abbildung 2-5 veranschaulicht.

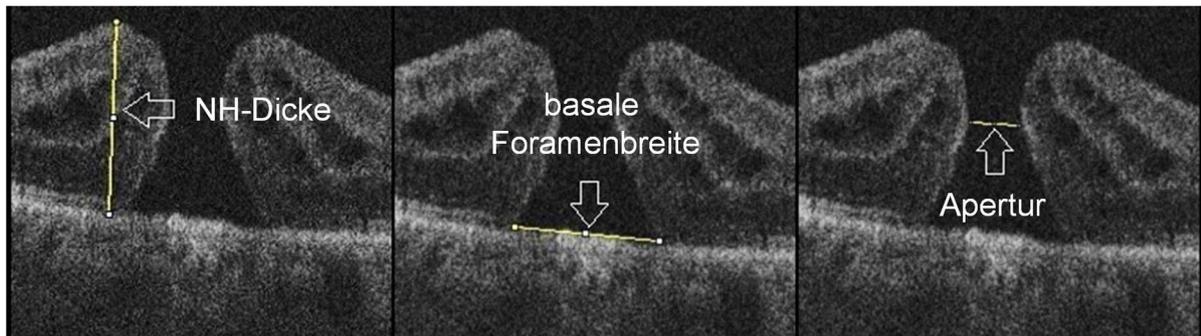


Abbildung 2-5: Vermessung von MHI (links und mittig) und Apertur (rechts) mit Hilfe der Software ImageJ

Alle Parameter (Apertur, Netzhautdicke, basale Foramenbreite, MHI) wurden in den intraoperativ aufgenommenen Cubes zu den Zeitpunkten *vor induzierter hinterer Glaskörperabhebung*, *vor Membranpeeling*, *nach Membranpeeling* und *nach Tamponade* gemessen. Um die Präzision dieser Messmethode abzuschätzen wurde der Koeffizient der Reproduzierbarkeit (engl. *Coefficient of Repeatability = CR*) berechnet, welcher als Maß für die Abweichung der wiederholten Messungen gilt. Hierzu wurde die gleiche Strecke in der Software *ImageJ* fünfmal gemessen und aus den Werten der Koeffizient wie folgt berechnet:

$$CR = 1,96 \times \sqrt{2 \times SD^2}$$

Es ergab sich eine Standardabweichung von $SD = 5 \mu\text{m}$ und ein CR von $13,9 \mu\text{m}$. Das bedeutet, dass 95% der wiederholten Messungen maximal einen Abstand von $\pm 13,9 \mu\text{m}$ haben. (Bland & Altman, 1986)

2.3.3 Postoperative Daten

Postoperativ wurden sowohl Visus als auch Linsenstatus, ein Verschluss des Makulaforamens und die Integrität der äußeren Netzhautschichten *externe*

limitierende Membran (ELM), *ellipsoide Zone* (EZ) und *Photorezeptoraußensegmente* (engl. *Outer Segments* = OS) betrachtet. (Staurenghi, Sadda, Chakravarthy, & Spaide, 2014)

Aus den Patientenakten ergaben sich Visus und Linsenstatus (Pseudophakie *vorhanden* oder *nicht vorhanden*). Diese Parameter wurden bei einer ersten Untersuchung im Zeitraum *3 Wochen bis 3 Monate postoperativ* sowie bei einer zweiten Untersuchung *6 Monate postoperativ oder länger* erhoben. Zur Untersuchung des Verschlusses des Makulaforamens und der Integrität der äußeren Netzhautschichten dienten SD-OCT-Aufnahmen, welche ebenfalls in der ersten postoperativen Untersuchung *3 Wochen bis 3 Monate postoperativ* erstellt wurden. Die OCT-Aufnahmen wurden in der Einstellung *White on Black* der Software Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) über einen digitalen Archivzugang betrachtet. Das Makulaforamen wurde als *geschlossen* definiert, wenn kein Defekt zu verzeichnen war, der durch alle Netzhautschichten reicht. Jede der drei Netzhautschichten ELM, EZ und OS galt nur dann als *intakt*, wenn sich in keinem der vorhandenen OCT-Scans eine Unterbrechung zeigte.

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software *IBM SPSS Statistics* Version 22. Das Signifikanzniveau wurde für einen p-Wert $p=0,05$ festgelegt. Prä- und postoperative Daten wurden mittels deskriptiver Statistiken analysiert. Der postoperative Visus wurde mit Hilfe des t-Test für verbundene Stichproben mit dem präoperativen Visus verglichen. Die intraoperativen Daten wurden gleichermaßen durch deskriptive Statistiken veranschaulicht. Die Veränderung von Apertur, Netzhautdicke, basaler Foramenbreite und MHI während der Operation wurde durch t-Test für verbundene Stichproben errechnet. Eine Ausnahme stellte die Veränderung des MHI nach induzierter hinterer Glaskörperabhebung dar. Aufgrund eines nicht normalverteilten Datensatzes wurde diese Variable durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet. Die Korrelation von intraoperativer Morphologie (Apertur, Netzhautdicke, basale Foramenbreite und MHI) und postoperativem Visus wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt. In Anlehnung an die

Arbeit von Kusuhara et al. 2004 wurde der MHI zusätzlich in zwei Gruppen unterteilt ($<0,5$ / $>0,5$) (Kusuhara et al., 2004). Der Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf den postoperativen Visus wurde durch den Mann-Whitney-U-Test analysiert. Der Zusammenhang von intraoperativer Morphologie und postoperativer Integrität der äußeren Netzhautschichten wurde gleichermaßen untersucht. Hierzu wurden wiederum zunächst zwei Gruppen gebildet (jeweilige Netzhautschicht *intakt* oder *defekt*) und der Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf die intraoperative Morphologie (Apertur, NH-Dicke, basale Foramenbreite und MHI) anschließend mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Mit gleicher Methodik wurde auch der Zusammenhang von postoperativer Integrität der äußeren Netzhautschichten und postoperativem Visus betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Ergebnisse

Die Ergebnisse der präoperativen Daten ergeben sich aus den persönlichen Daten der Patienten wie Geschlecht, Geburtsdatum und betroffenes Auge sowie aus den Daten der präoperativen Diagnostik. Diese umfasst Visuserhebung, Bestimmung des Linsenstatus und SD-OCT-Aufnahmen. Die mittlere Zeit zwischen der präoperativen Diagnostik und der Operation waren 30 Tage (SD = 3 Tage), wobei der kürzeste Zeitraum 1 Tag und der längste Zeitraum 100 Tage betrug.

3.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten

Aus dem Geburtsdatum und dem Datum der Operation wurde das Alter zum Operationszeitpunkt berechnet. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 69 Jahre (SD = 8,4 Jahre). Der jüngste Patient war dabei 45 Jahre alt, der älteste Patient war 85 Jahre alt. Die Altersverteilung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 3-1 graphisch dargestellt und beschreibt annähernd eine Normalverteilung nach Gauß. Insgesamt wurden 25 (78%) weibliche und 7 (22%) männliche Patienten eingeschlossen. Somit ergibt sich ein Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten von näherungsweise 4 : 1. Die Analyse dieser Arbeit bezog sich auf 13 (41%) linke und 19 (59%) rechte Augen.

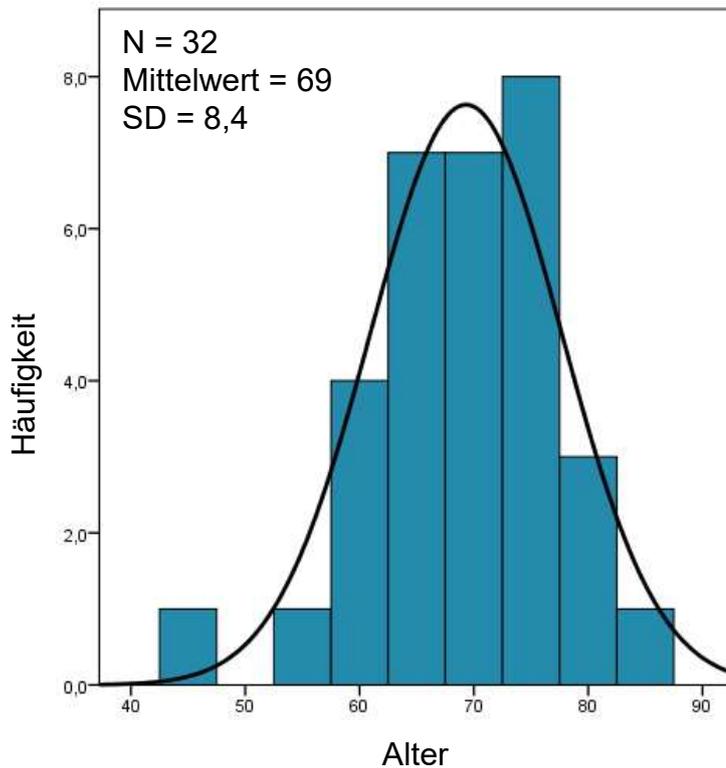


Abbildung 3-1: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt

3.1.2 Präoperativer Visus und Linsenstatus

In dieser Arbeit wird der Visus in logMAR (engl. *logarithm of the minimum angle of resolution*) umgerechnet angegeben. Der mittlere bestkorrigierte Visus betrug präoperativ 0,61 logMAR (SD = 0,25 logMAR), wobei der schlechteste Wert 1,2 logMAR und der beste Wert 0,2 logMAR betrug. Die Häufigkeitsverteilung der präoperativen Visuswerte ist in Abbildung 3-2 veranschaulicht.

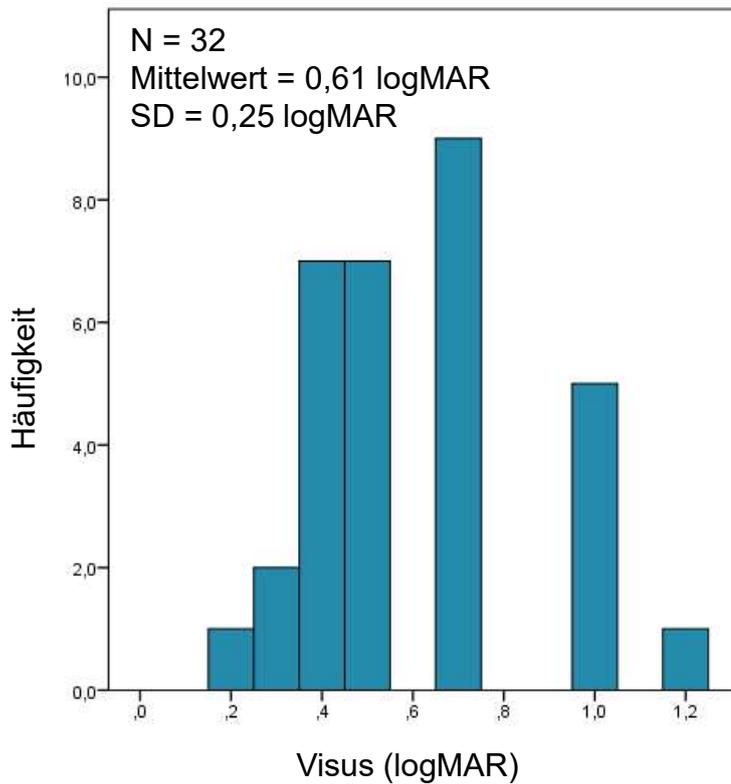


Abbildung 3-2: Präoperativer Visus

Bei 11 (34%) der 32 Patienten konnte zum Zeitpunkt der präoperativen Diagnostik am betroffenen Auge eine Pseudophakie (implantierte Kunstlinse nach Kataraktoperation) festgestellt werden. 21 (65%) Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt am betroffenen Auge keine Kataraktoperation. Der präoperative Linsenstatus ist in Abbildung 3-3 graphisch dargestellt.

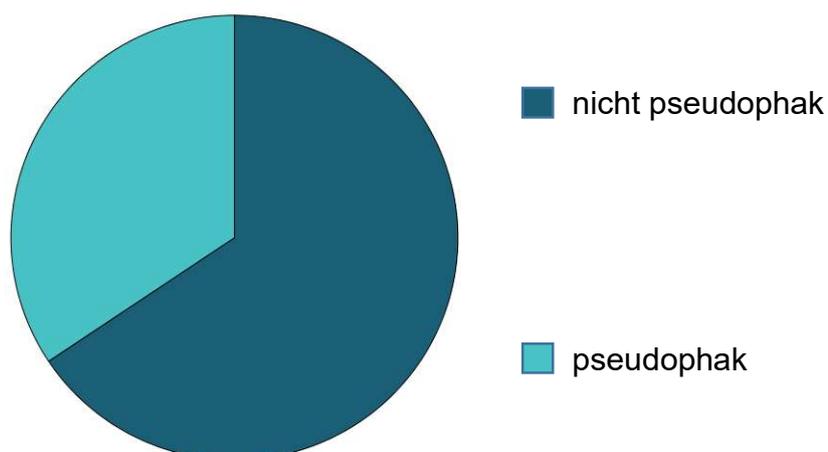


Abbildung 3-3: Verteilung des präoperativen Linsenstatus

3.1.3 Ergebnisse der präoperativen SD-OCT-Analyse

Bei 19 (59%) Patienten zeigte sich in der präoperativen SD-OCT-Aufnahme eine epiretinale Membran (ERM), bei 13 (41%) Patienten konnte diese präoperativ im Heidelberg SD-OCT nicht festgestellt werden. Die Evaluation der präoperativen Glaskörperadhäsion ist in Abbildung 3-4 dargestellt und ergab folgendes Ergebnis: 1 (3 %) Patient mit kompletter hinterer Glaskörperadhäsion, 7 (22%) Patienten mit Glaskörperadhäsion an Fovea und Papille, 12 (38%) Patienten mit Glaskörperadhäsion an der Papille und 11 (34%) Patienten mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung im sichtbaren Bildausschnitt. Bei 1 (3%) Patienten konnte die hintere Glaskörperadhäsion nicht ermittelt werden, da die hintere Glaskörpergrenze im Bildausschnitt des SD-OCT nicht zu sehen war. Somit bestand bei 20 (63%) Patienten eine Verbindung zwischen Glaskörper und Netzhaut.

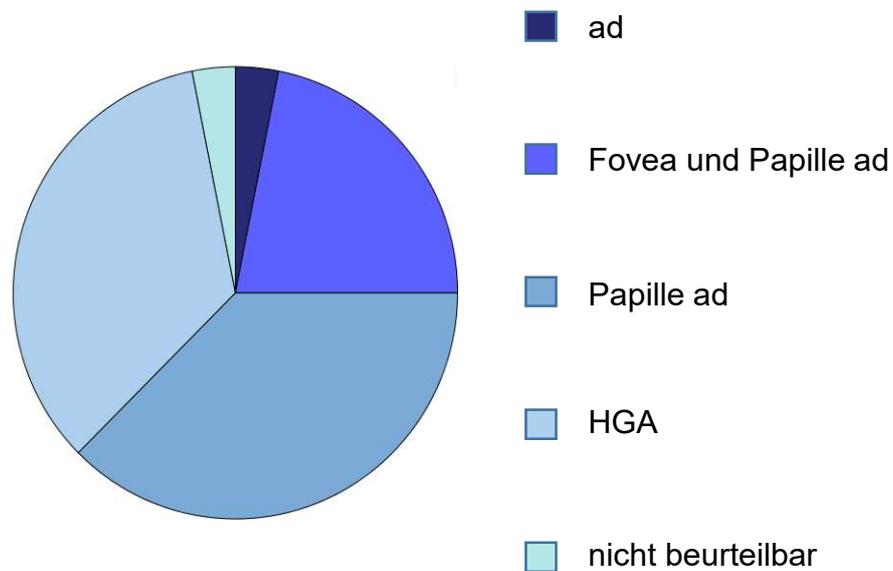


Abbildung 3-4: Verteilung der präoperativen Glaskörperadhäsion

Die präoperative Foramengröße wurde anhand der Apertur gemessen. Der Mittelwert der Apertur betrug 332,6 μm (SD=152,1 μm), wobei sich eine Spanne von 119-697 μm ergab. Die Einteilung der Foramengröße in klein (<250 μm), mittel (250 – 400 μm) und groß (>400 μm), in Anlehnung an die Arbeit von Duker et al. (2013) (Duker et al., 2013), ergab eine gleichmäßige Verteilung von jeweils ca. $\frac{1}{3}$ für jede der drei Kategorien und ist in Abbildung 3-5 veranschaulicht.

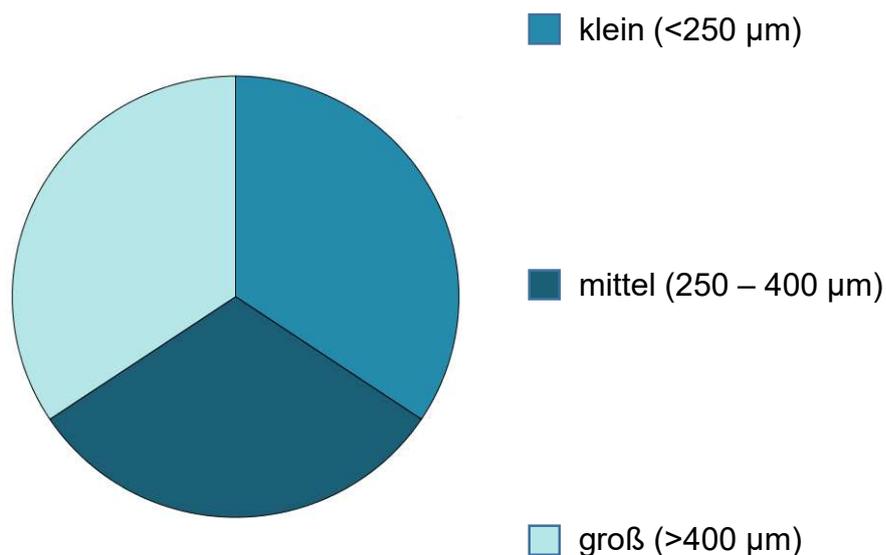


Abbildung 3-5: Verteilung der präoperativen Makulaforamengröße

Bei 11 (34%) Patienten lag ein *kleines* Foramen vor, bei 10 (31%) Patienten lag ein *mittelgroßes* Foramen vor und bei 11 (34%) Patienten lag ein *großes* Foramen vor. Dieser Einteilung folgend, kann also von einer gleichmäßigen Verteilung der präoperativen Foramengröße ausgegangen werden.

3.2 Intraoperative Ergebnisse

Die intraoperativen Resultate ergeben sich aus der Analyse des intraoperativ generierten Videomaterials (OCT-Aufnahmen in Echtzeit) sowie aus der Vermessung der intraoperativ angefertigten statischen Volumenscans (Cubes).

3.2.1 Intraoperative Morphologie zu Beginn der OP

Bei 16 (50%) Patienten konnte anhand der iSD-OCT eine ERM identifiziert werden. 10 (31%) Patienten wiesen eine hintere Glaskörperadhäsion an wenigstens einer Stelle auf, 8 (25%) Patienten zeigten eine komplette hintere Glaskörperabhebung, bei 14 (44%) Patienten war die hintere Glaskörpergrenze nicht sichtbar und die Glaskörperadhäsion somit nicht beurteilbar.

3.2.2 Verhalten des Makulaforamens während der OP

Nach Vitrektomie verkleinerte sich die Apertur im Mittel um $24,1 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 97,8 \mu\text{m}$; $p = 0,27$), die basale Foramenbreite vergrößerte sich im Mittel um $99,4 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 197,8 \mu\text{m}$; $p = 0,04$), die Netzhaut wurde im Mittel um $19,6 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 72,7 \mu\text{m}$; $p = 0,24$) dünner. Der MHI reduzierte sich nach Vitrektomie signifikant um einen Median von 0,45, bei einer Spanne von -1,7 bis +0,1 (keine Normalverteilung; Wilcoxon-Test; $p = 0,01$). Eine Reduzierung des MHI bedeutet, dass die Netzhautdicke in Relation zur Foramenbreite kleiner wird.

Es scheint also, dass die Netzhaut nach Vitrektomie flacher wird, wobei die Foramenbasis zunimmt. Dies könnte auf den nachlassenden vertikalen Zug des Glaskörpers zurückgeführt werden. Der nachlassende Zug durch den Glaskörper könnte zu einer Entspannung des Foramens führen, wodurch die Netzhaut flacher und

die Basis breiter wird. Die Zunahme der basalen Foramenbreite war statistisch signifikant und ist in Abbildung 3-6 veranschaulicht. Die Reduzierung des MHI war ebenfalls statistisch signifikant.

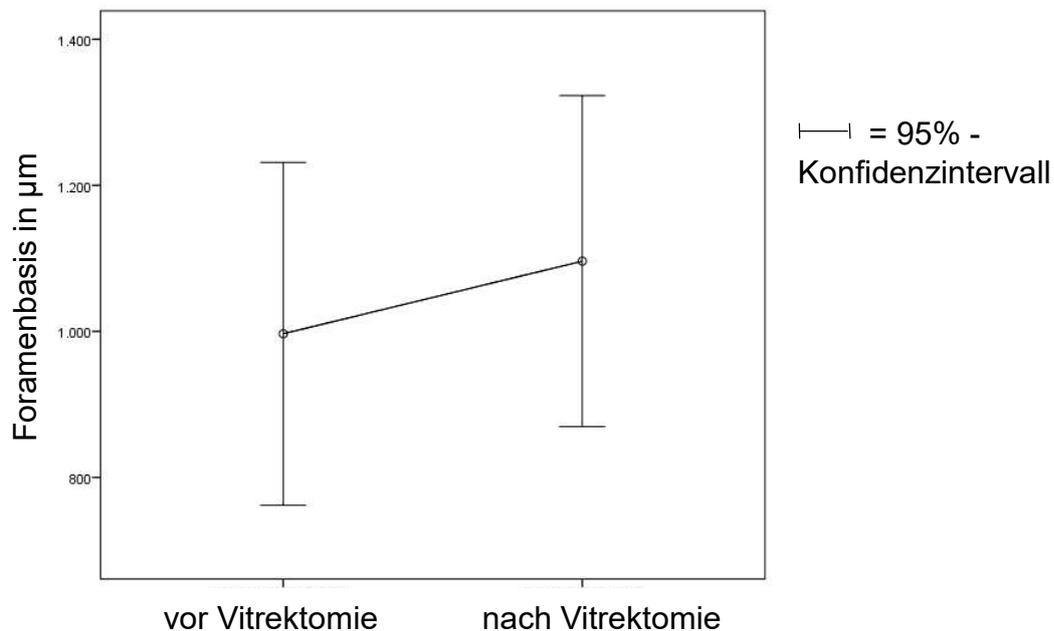


Abbildung 3-6: Veränderung der basalen Foramenbreite nach Vitrektomie

Nach Membranpeeling verkleinerte sich die Apertur im Mittel um $40,5 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 117,8 \mu\text{m}$; $p = 0,14$), die basale Foramenbreite verringerte sich im Mittel um $56,8 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 369,6 \mu\text{m}$; $p = 0,52$), die Netzhaut wurde im Mittel um $24,7 \mu\text{m}$ ($\text{SD} = 62,5 \mu\text{m}$; $p = 0,11$) dicker und der MHI stieg im Mittel um $0,02$ ($\text{SD} = 0,13$; $p = 0,53$) an. Ein Anstieg des MHI bedeutet, dass die Netzhautdicke in Relation zur Foramenbreite zunimmt.

In der Echtzeit-OCT wirkte die Apertur nach Membranpeeling subjektiv betrachtet bei 6 (19%) Patienten kleiner, bei 17 (53%) gleich groß und bei 8 (25%) Patienten größer. Bei einem Patienten (3%) konnte die Veränderung der Apertur aufgrund schlechter Bildqualität nicht beurteilt werden. Im Cube gemessen ergab sich folgende Verteilung: Apertur bei 57% kleiner und bei 43% größer. Die Diskrepanz der Ergebnisse der beiden Messmethoden ist dadurch zu erklären, dass die Auflösung des iSD-OCT-Bildmaterials für eine verlässliche subjektive Einschätzung nicht ausreichend ist und weist die Notwendigkeit eines Messinstrumentes hin.

3.2.3 Verhalten des Makulaforamens nach Tamponade

2 (6%) Patienten erhielten eine Tamponade in Form von Öl 2000 am Ende der Operation. Die restlichen 30 (94%) Patienten erhielten ein Luft-Gas-Gemisch (C₃F₈; 12%) als Tamponade.

Subjektiv erschien die Apertur nach Tamponade in der Echtzeit-OCT bei einem (3%) Patienten geschlossen, bei 13 (41%) Patienten kleiner, bei 9 (28%) Patienten gleich groß und bei 1 (3%) Patienten größer. Bei 8 (25%) Patienten konnte aufgrund zu geringer Bildqualität keine Aussage getroffen werden.

Die optischen Bedingungen, für welche die iSD-OCT konzipiert ist, ändern sich durch das Einbringen der Gas-Tamponade. Da der Lichtstrahl der OCT dadurch nicht auf die Netzhaut fokussieren kann, leidet die Bildqualität. (Eslami Abouzar Dr.)

Dies führte dazu, dass bei lediglich 7 (22%) Patienten ein Cube angefertigt werden konnte. Der nach Eingabe der Tamponade erhobene Datensatz wurde nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen, da sich aus der Analyse eines Patientenkollektivs von 7 Patienten keine sinnvollen Aussagen treffen lassen. Die durch Vermessung der 7 Cubes erhobenen Werte sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Messbare Werte für Makulaforamen nach Eingabe der Tamponade

n = 7	Mittelwert	Standartabweichung	Minimum	Maximum
Apertur	453,1 µm	268,9 µm	157,2 µm	816,7 µm
Basale Foramenbreite	1146,1 µm	572,9 µm	395,7 µm	2189,8 µm
Netzhautdicke	456,4 µm	85,7 µm	349,5 µm	624,1 µm
MHI	0,50	0,31	0,27	1,18

3.3 Postoperative Ergebnisse

Die Resultate der postoperativen Daten ergeben sich aus Operationsdatum, Datum der ersten postoperativen Kontrolle und Datum der zweiten postoperativen Kontrolle sowie aus den Daten der postoperativen Diagnostik. Diese umfasst Visuserhebung, Bestimmung des Linsenstatus und SD-OCT-Aufnahmen. Die mittlere Zeit zwischen

der Operation und der ersten postoperativen Kontrolle betrug 73 Tage (SD = 63 Tage), wobei der kürzeste Zeitraum 18 Tage und der längste Zeitraum 293 Tage betrug. Die mittlere Zeit zwischen der Operation und der zweiten postoperativen Kontrolle betrug 297 Tage, also 9,7 Monate (SD = 118 Tage) mit einem Minimum von 172 Tagen und einem Maximum von 657 Tagen.

3.3.1 Verschlussrate

Zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Kontrolle zeigte sich in der SD-OCT bei allen 32 (100%) Patienten ein verschlossenes Makulaforamen.

3.3.2 Postoperativer Visus und Linsenstatus

Der bestkorrigierte Visus lag zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Kontrolle im Mittel bei 0,45 logMAR (SD = 0,28 logMAR) mit einem schlechtesten Wert von 1,10 logMAR und einem besten Wert von 0,00 logMAR. Der Mittelwert für den bestkorrigierten Visus bei der zweiten postoperativen Kontrolle betrug 0,29 logMAR (SD = 0,21 logMAR) mit einer Spanne von 1,00-0,05 logMAR.

Der bestkorrigierte Visus war zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Kontrolle um 0,17 logMAR (SD = 0,28; $p < 0,01$) und zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Kontrolle um 0,33 logMAR (SD = 0,27; $p < 0,01$) besser als bei der präoperativen Untersuchung. Die Visusverbesserung ist für beide postoperativen Kontrollen statistisch signifikant und in Abbildung 3-7, Abbildung 3-8 sowie Abbildung 3-9 dargestellt.

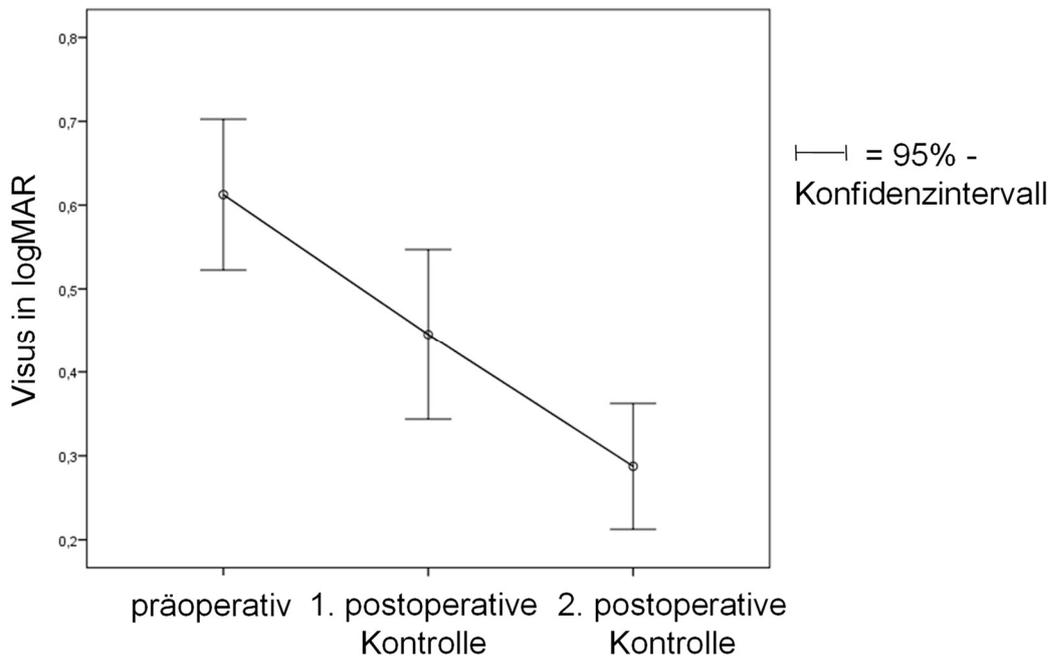


Abbildung 3-7: Visusverlauf prä- und postoperativ

Bei der ersten postoperativen Kontrolle zeigten 5 (16%) Patienten einen schlechteren, 7 (22%) Patienten einen gleich guten und 20 (62%) Patienten einen besser Visus als bei der präoperativen Diagnostik. Dabei waren 17 (53%) Patienten pseudophak.

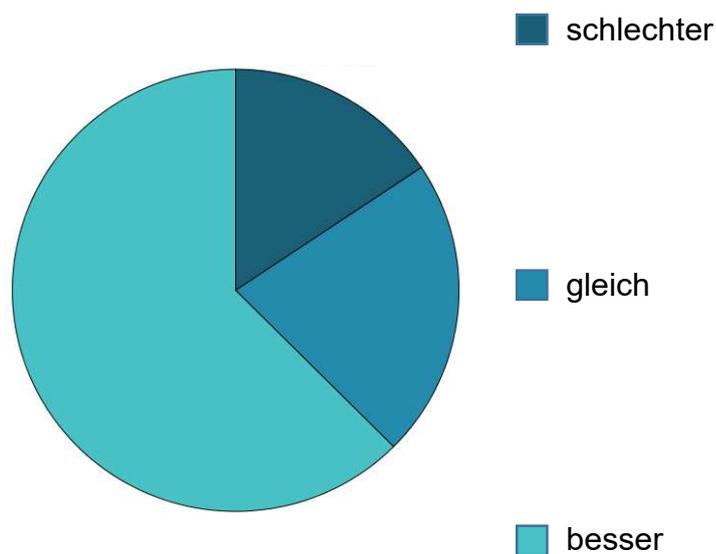


Abbildung 3-8: Verteilung der Visusänderung bei der ersten postoperativen Kontrolle

Bei der zweiten postoperativen Kontrolle wiesen 2 (6%) Patienten einen schlechteren, ein (3%) Patient einen gleich guten und 29 (91%) Patienten einen besseren Visus auf als präoperativ erhoben. Zu diesem Zeitpunkt waren 24 (75%) Patienten pseudophak.

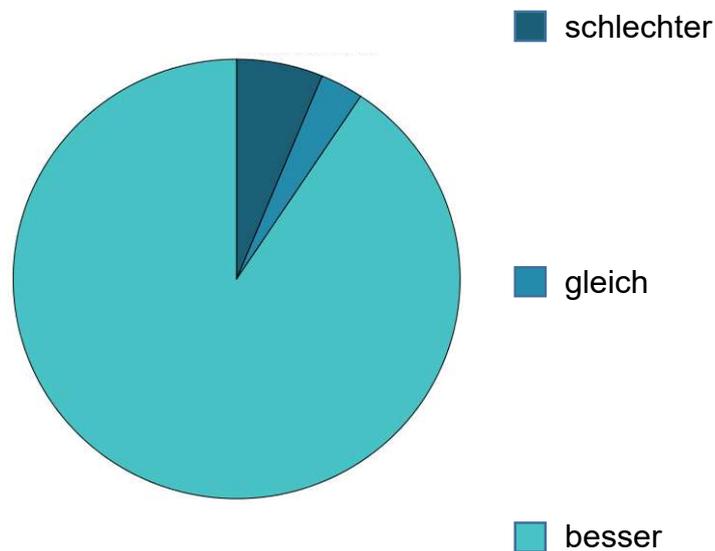


Abbildung 3-9: Verteilung der Visusänderung bei der zweiten postoperativen Kontrolle

3.3.3 Integrität der äußeren Netzhautschichten

Bei der ersten postoperativen Kontrolle wurde mit Hilfe der SD-OCT die Intaktheit der äußeren Netzhautschichten ELM, EZ und OS beurteilt. Es zeigte sich bei 19 (59%) Patienten eine intakte und bei 13 (41%) Patienten eine defekte ELM. Die EZ war bei 4 (12%) Patienten intakt und bei 28 (88%) Patienten defekt. Gleichermäßen verhielten sich die OS: bei 4 (12%) Patienten intakt, bei 28 (88%) Patienten defekt. Die ELM scheint somit diejenige der drei betrachteten Netzhautschichten zu sein, welche als erstes regeneriert ist.

3.4 Korrelation intraoperativ und postoperativ

Nach Analyse der intraoperativen Morphologie des Makulaforamens und deren Veränderung, soll im folgenden Abschnitt ein möglicher Zusammenhang zum postoperativen Ergebnis untersucht werden.

3.4.1 Korrelation von intraoperativer Morphologie und Visusergebnis

Die intraoperativen Morphologie (Apertur, basale Foramenbreite, Netzhautdicke, MHI) wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizient (SKK) mit dem postoperativen Visus verglichen. Für den SKK ergeben sich Werte zwischen -1 und 1. Ein Wert nahe 0 zeigt einen schwachen Zusammenhang, ein Wert nahe -1 bzw. 1 zeigt einen starken Zusammenhang. Negative Werte zeigen einen negativen Zusammenhang, positive Werte zeigen einen positiven Zusammenhang.

Beispielhaft ist die Korrelation von *Apertur nach Vitrektomie* und *Visus bei der ersten postoperativen Kontrolle* im Folgenden erläutert: Es zeigt sich ein schwach positiver Zusammenhang von SKK = +0,16. Dies sagt aus, dass eine größere Apertur nach Vitrektomie in Zusammenhang mit einem höheren Wert für den postoperativen Visus steht. Ein hoher Wert für den Visus in logMAR bedeutet eine schlechte Sehkraft.

Die Koeffizienten nach Spearman für die Korrelation von Visus bei der ersten postoperativen Kontrolle (im Mittel 73 Tage) und den entsprechenden Netzhautparametern sind in den Tabellen 3-2 bis 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-2: Korrelation von Visus (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,16	p=0,48
Visus – basale Foramenbreite	0,07	p=0,74
Visus – Netzhautdicke	0,17	p=0,44
Visus – MHI	0,08	p=0,73

Tabelle 3-3: Korrelation von Visus (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,28	p=0,19
Visus – basale Foramenbreite	0,06	p=0,79
Visus – Netzhautdicke	0,18	p=0,41
Visus – MHI	-0,08	p=0,72

Tabelle 3-4: Korrelation von Visus (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	-0,06	p=0,79
Visus – basale Foramenbreite	-0,09	p=0,68
Visus – Netzhautdicke	0,41	p=0,86
Visus – MHI	-0,07	p=0,73

Aufgrund der Tatsache, dass sich für die Korrelation von Visus nach im Mittel 73 Tagen und den morphologischen Parametern ausschließlich nicht signifikante, schwache Korrelationen ergeben, ist es nicht möglich eine klare Aussage über den Zusammenhang von intraoperativer Foramenmorphologie und postoperativem Visus bei der ersten postoperativen Kontrolle zu treffen.

Die Koeffizienten nach Spearman für die Korrelation zwischen dem Visus bei der zweiten postoperativen Kontrolle (im Mittel 297 Tage) und den Netzhautparametern sind in den Tabellen 3-5 bis 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-5: Korrelation von Visus (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	-0,34	p=0,11
Visus – basale Foramenbreite	-0,11	p=0,61
Visus – Netzhautdicke	0,26	p=0,24
Visus – MHI	0,20	p=0,35

Tabelle 3-6: Korrelation von Visus (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	-0,15	p=0,49
Visus – basale Foramenbreite	-0,16	p=0,48
Visus – Netzhautdicke	0,28	p=0,20
Visus – MHI	0,20	p=0,35

Tabelle 3-7: Korrelation von Visus (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	-0,25	p=0,26
Visus – basale Foramenbreite	-0,43	p=0,05
Visus – Netzhautdicke	0,14	p=0,53
Visus – MHI	0,50	p=0,02

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer breiten Foramenbasis nach Membranpeeling und einem guten postoperativen Visus. Es konnte hierfür ein mittelstarker Zusammenhang hergestellt werden (SKK = -0,43; p = 0,05), welcher in der Abbildung 3-10 dargestellt ist.

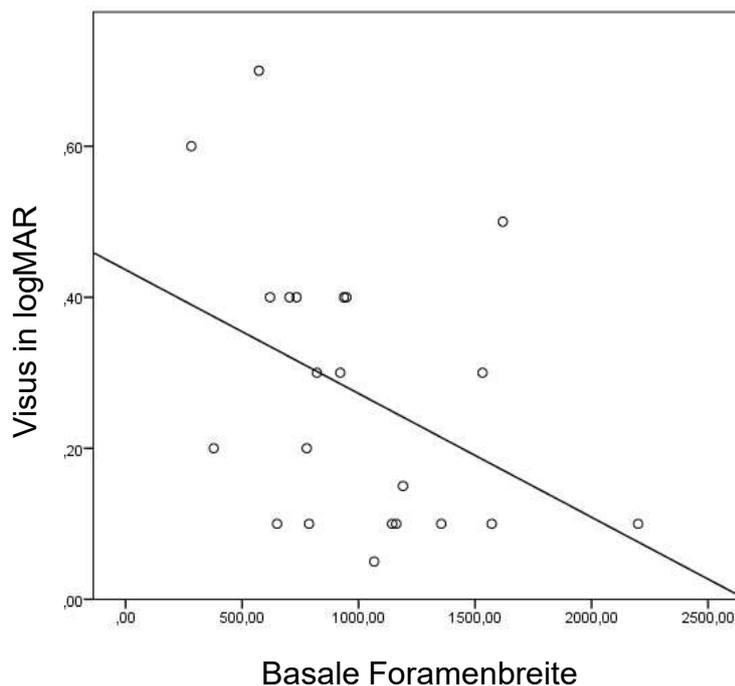


Abbildung 3-10: Korrelation von Visus nach mind. 6 Monaten und Foramenbasis nach MP

Für die Korrelation von MHI nach Membranpeeling und postoperativem Visus nach mindestens 6 Monaten zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es scheint ein mittelstarker, positiver Zusammenhang (SKK = 0,50; p = 0,02) zu existieren. Ein hoher MHI weist somit einen Zusammenhang zu einem schlechten

postoperativen Visus auf, bzw. es besteht ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen MHI nach Membranpeeling und einem guten postoperativen Visus. Diese Beobachtung wird in Abbildung 3-11 veranschaulicht.

Ein geringer MHI, also eine breite Basis in Relation zur Netzhautdicke, nach Membranpeeling scheint ein positiver prognostischer Marker zu sein.

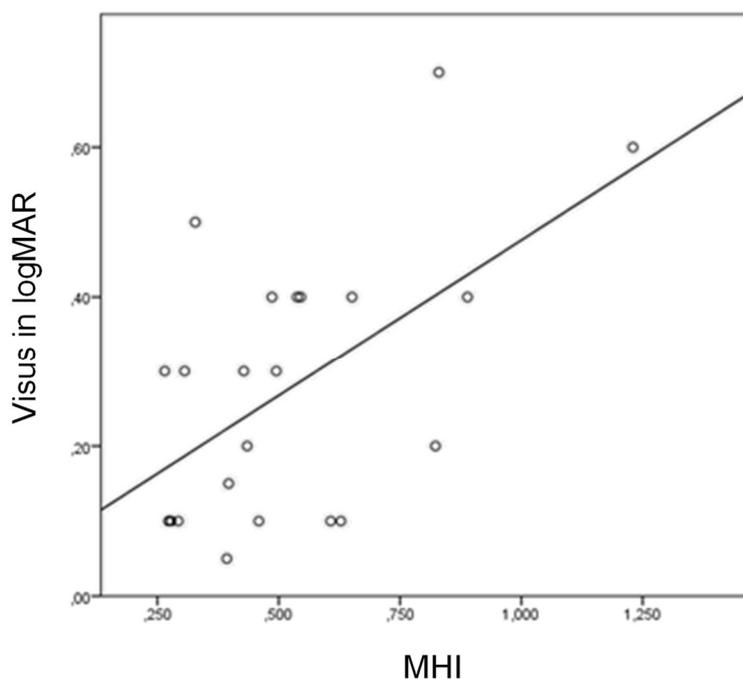


Abbildung 3-11: Korrelation von Visus nach mind. 6 Monaten und MHI nach Membranpeeling

Eine zusätzliche Unterteilung des MHI in zwei Gruppen ($<0,5$ / $>0,5$) erfolgte in Anlehnung an die Arbeit von Kusuhara et al. 2004 (Kusuhara et al., 2004). Der Unterschied der beiden Gruppen, bezogen auf den postoperativen Visus zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Kontrolle, wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Ein p-Wert $< 0,05$ würde einen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen anzeigen. Das Ergebnis des Gruppenvergleichs durch Mann-Whitney-U-Test bezogen auf den Visus bei der zweiten postoperativen Kontrolle ist in Tabelle 6-8 im Anhang dargestellt.

Für die beiden Gruppen $MHI < 0,5$ und $MHI > 0,5$ ergibt sich zu keinem Zeitpunkt der Operation ein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf den postoperativen Visus zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Kontrolle, wie in Tabelle 3-8 gezeigt.

Tabelle 3-8: Unterschied der beiden Gruppen MHI<0,5 und MHI>0,5 (Mann-Whitney-U-Test)

	Signifikanz
MHI vor Vitrektomie	p = 0,90
MHI nach Vitrektomie	p = 0,93
MHI nach Membranpeeling	p = 0,06

Neben dem absoluten Wert für den postoperativen Visus wurde auch die Differenz zwischen präoperativem und postoperativem Visus, also die Visusverbesserung, als Parameter für die Korrelation nach Spearman verwendet. Die Koeffizienten nach Spearman für die Korrelation zwischen der Visusverbesserung bei der ersten postoperativen Kontrolle und den Netzhautparametern sind in den Tabellen 3-9 bis 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-9: Korrelation von Visusdifferenz (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,03	p=0,89
Visus – basale Foramenbreite	0,17	p=0,43
Visus – Netzhautdicke	0,19	p=0,39
Visus – MHI	-0,24	p=0,27

Tabelle 3-10: Korrelation von Visusdifferenz (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,03	p=0,88
Visus – basale Foramenbreite	0,05	p=0,83
Visus – Netzhautdicke	0,13	p=0,57
Visus – MHI	-0,01	p=0,97

Tabelle 3-11: Korrelation von Visusdifferenz (erste postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,12	p=0,58
Visus – basale Foramenbreite	0,11	p=0,63
Visus – Netzhautdicke	0,06	p=0,79
Visus – MHI	0,09	p=0,70

Die Analyse der Visusdifferenz nach im Mittel 73 Tagen auf Zusammenhänge zur intraoperativen Netzhautmorphologie hin ergibt lediglich schwache, nicht statistisch signifikante Korrelationen. Es ist also nicht möglich einen realistischen Bezug von intraoperativer Morphologie zur Visusverbesserung nach im Mittel 73 Tagen herzustellen.

Die Koeffizienten nach Spearman für die Korrelation von Visusverbesserung bei der zweiten postoperativen Kontrolle und den Netzhautparametern sind in den Tabellen 3-12 bis 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-12: Korrelation von Visusdifferenz (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – vor Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,36	p=0,09
Visus – basale Foramenbreite	0,33	p=0,13
Visus – Netzhautdicke	0,28	p=0,20
Visus – MHI	-0,21	p=0,34

Tabelle 3-13: Korrelation von Visusdifferenz (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Vitrektomie

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,44	p=0,03
Visus – basale Foramenbreite	0,20	p=0,37
Visus – Netzhautdicke	0,23	p=0,30
Visus – MHI	-0,19	p=0,38

Tabelle 3-14: Korrelation von Visusdifferenz (zweite postoperative Kontrolle) und intraoperativer Morphologie – nach Membranpeeling

	Korrelationskoeffizient (Spearman)	Signifikanz
Visus – Apertur	0,38	p=0,07
Visus – basale Foramenbreite	0,30	p=0,17
Visus – Netzhautdicke	0,06	p=0,80
Visus – MHI	-0,36	p=0,09

Es zeigt sich eine mittelstarke, statistisch signifikante Korrelation zwischen einer breiten Apertur nach Vitrektomie und einer stärkeren Visusdifferenz zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Kontrolle (SKK = 0,44; $p = 0,03$). Eine breite Apertur nach Vitrektomie scheint somit in Zusammenhang mit einer deutlicheren Visusverbesserung zu stehen. Diese Beobachtung ist in Abbildung 3-12 dargestellt.

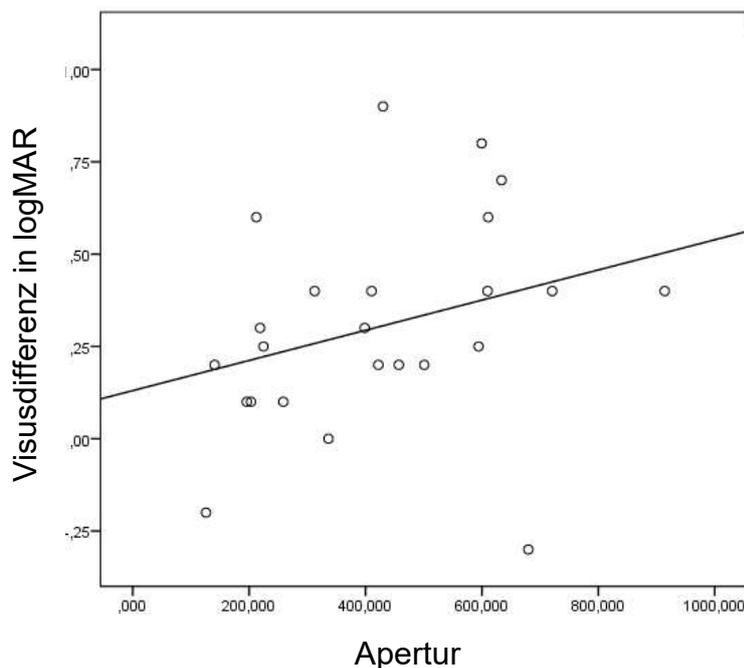


Abbildung 3-12: Korrelation von Visusverbesserung nach mind. 6 Monaten und Apertur nach Vitrektomie

Außerdem zeigt sich die Tendenz, dass eine breite Basis (SKK = 0,3; $p = 0,17$) sowie ein geringer MHI (SKK = -0,36; $p = 0,09$) nach Membranpeeling mit einer stärkeren Visusverbesserung in Zusammenhang steht.

3.4.2 Korrelation von intraoperativer und postoperativer Morphologie

Um die intraoperative Morphologie des Makulaforamens mit der postoperativen Integrität der äußeren Netzhautschichten zu vergleichen, wurden die Werte für Morphologie (Apertur, basale Foramenbreite, Netzhautdicke, MHI) in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem ob die jeweilige Netzhautschicht *intakt* oder *defekt* war. Anschließend wurde der Unterschied der beiden Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Ein Wert $p < 0,05$ bedeutet, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Gruppen gibt. Dies würde beispielsweise bedeuten, dass bei Patienten mit einer geringeren Apertur nach Vitrektomie eher die ELM postoperativ intakt ist als bei Patienten mit größerer Apertur, falls es hierfür einen Wert $p < 0,05$ gäbe. Die Resultate sind in den Tabellen 3-15 bis 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-15: Korrelation von postoperativer Integrität der ELM und intraoperativer Morphologie

<i>Gruppen: ELM intakt – defekt</i>	Signifikanz (Mann-Whitney-U)
Apertur vor Vitrektomie	p=0,66
Apertur nach Vitrektomie	p=0,93
Apertur nach Membranpeeling	p=0,56
Basale Foramenbreite vor Vitrektomie	p=1,00
Basale Foramenbreite nach Vitrektomie	p=0,80
Basale Foramenbreite nach Membranpeeling	p=0,65
Netzhautdicke vor Vitrektomie	p=0,13
Netzhautdicke nach Vitrektomie	p=0,25
Netzhautdicke nach Membranpeeling	p=0,54
MHI vor Vitrektomie	p=0,80
MHI nach Vitrektomie	p=0,49
MHI nach Membranpeeling	p=0,90

Tabelle 3-16: Korrelation von postoperativer Integrität der EZ und intraoperativer Morphologie

Gruppen: EZ intakt – defekt	Signifikanz (Mann-Whitney-U)
Apertur vor Vitrektomie	p=0,28
Apertur nach Vitrektomie	p=0,60
Apertur nach Membranpeeling	p=0,65
Basale Foramenbreite vor Vitrektomie	p=0,10
Basale Foramenbreite nach Vitrektomie	p=0,45
Basale Foramenbreite nach Membranpeeling	p=0,23
Netzhautdicke vor Vitrektomie	p=0,74
Netzhautdicke nach Vitrektomie	p=0,66
Netzhautdicke nach Membranpeeling	p=0,89
MHI vor Vitrektomie	p=0,10
MHI nach Vitrektomie	p=0,35
MHI nach Membranpeeling	p=0,08

Tabelle 3-17: Korrelation von postoperativer Integrität der OS und intraoperativer Morphologie

Gruppen: OS intakt – defekt	Signifikanz (Mann-Whitney-U)
Apertur vor Vitrektomie	p=0,93
Apertur nach Vitrektomie	p=0,57
Apertur nach Membranpeeling	p=0,58
Basale Foramenbreite vor Vitrektomie	p=0,58
Basale Foramenbreite nach Vitrektomie	p=0,78
Basale Foramenbreite nach Membranpeeling	p=0,96
Netzhautdicke vor Vitrektomie	p=0,24
Netzhautdicke nach Vitrektomie	p=0,20
Netzhautdicke nach Membranpeeling	p=0,53
MHI vor Vitrektomie	p=0,72
MHI nach Vitrektomie	p=0,97
MHI nach Membranpeeling	p=0,93

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit intakten Netzhautschichten postoperativ und der Gruppe mit defekten Netzhautschichten postoperativ bezüglich der intraoperativen Morphologie festgestellt werden. Es ist in dieser Arbeit also nicht möglich, einen intraoperativen prognostischen Marker zu identifizieren, der die Integrität der äußeren Netzhautschichten postoperativ vorhersagt.

3.5 Patientenbeispiel

Das Patientenbeispiel zeigt die OCT-Befunde des linken Auges einer 69-jährigen Patientin mit durchgreifendem Makulaforamen. Der Glaskörper ist präoperativ nicht vollständig von der Netzhaut abgehoben, wie in Abbildung 3-13 dargestellt. Es bestehen Adhäsionen im Bereich der Papille und der Fovea. Die präoperative Apertur beträgt 509 μm (gemessen mit der Software *Heidelberg Eye Explorer*). Es handelt sich

somit um ein *großes* Makulaforamen ($>400\ \mu\text{m}$). Eine epiretinale Membran ist präoperativ in der SD-OCT nicht festzustellen. Der präoperative Visus beträgt 1,0 logMAR und die Patientin ist pseudophak. Die Zeit zwischen präoperativer Diagnostik und Operation beträgt 21 Tage.

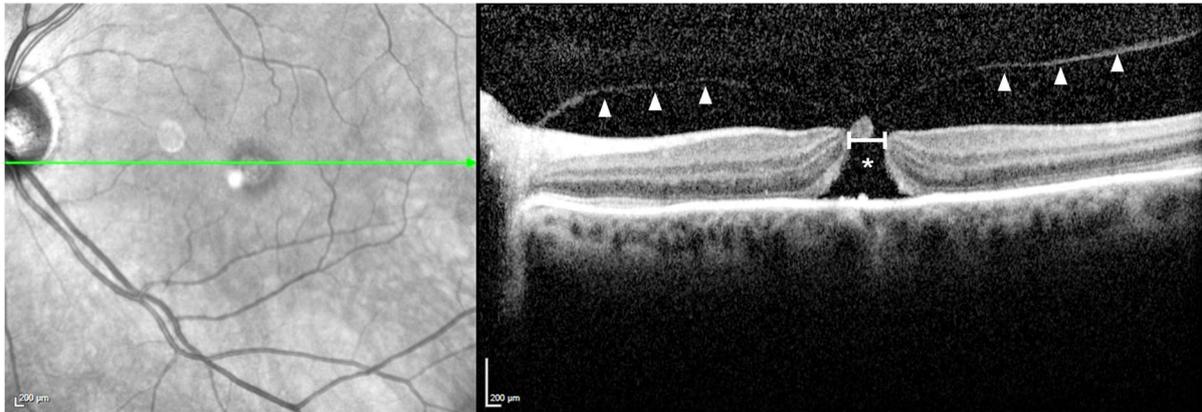


Abbildung 3-13: Präoperative SD-OCT. Pfeilspitzen = hintere Glaskörpergrenze, Stern = Apertur.

Die hintere Glaskörperadhäsion bestätigt sich in der iSD-OCT zu Beginn der Operation, siehe Abbildung 3-14. Eine epiretinale Membran ist auch in der iSD-OCT nicht festzustellen. Die intraoperative Situation nach Membranpeeling ist in Abbildung 3-15 dargestellt.

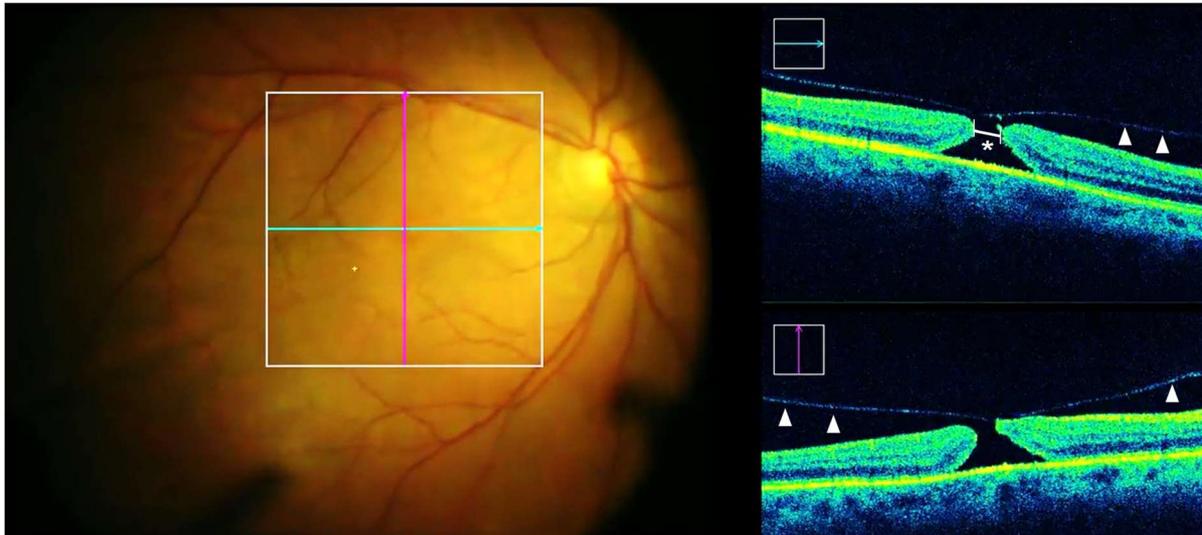


Abbildung 3-14: Intraoperative OCT zu Beginn der Operation. Pfeilspitzen = hintere Glaskörpergrenze, Stern = Apertur.

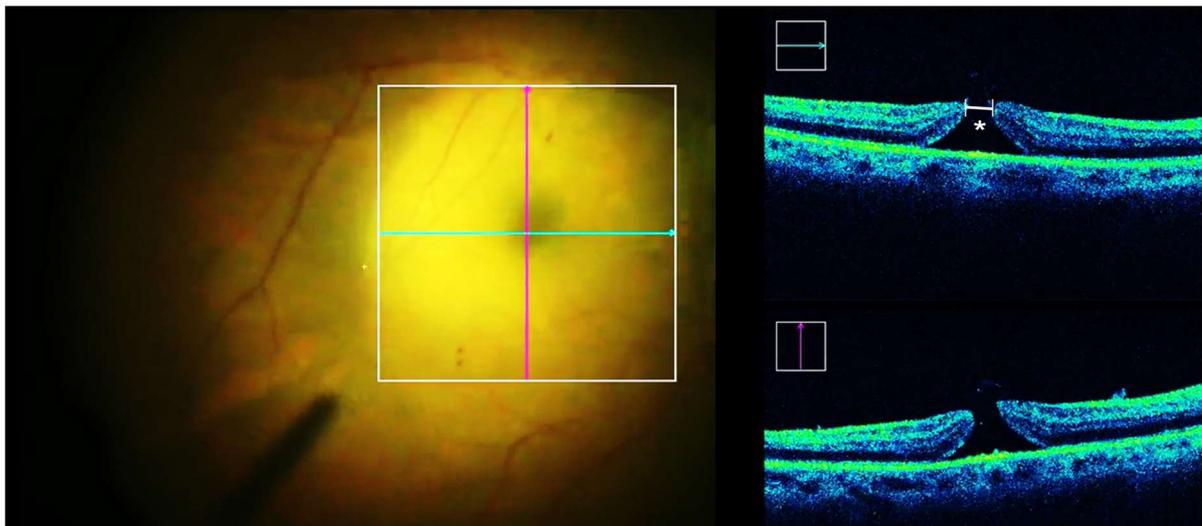


Abbildung 3-15: intraoperative OCT nach Membranpeeling. Stern = Apertur.

Alle intraoperativen Messwerte wurden im statischen Volumenscan (Cube) mit Hilfe der Software *ImageJ* vermessen und sind in Tabelle 3-18 zusammengefasst.

Tabelle 3-18: Intraoperative Messwerte des Patientenbeispiels

	vor Vitrektomie	nach Vitrektomie	nach Membranpeeling
Apertur	470 μm	430 μm	383 μm
Basale Foramenbreite	1342 μm	1337 μm	1354 μm
Netzhautdicke	422 μm	377 μm	397 μm
MHI	0,32	0,28	0,29

Die Apertur des Makulaforamens beträgt zu Beginn der Operation 470 μm . Es ist anzunehmen, dass die Differenz zwischen präoperativ und intraoperativ festgestellter Apertur auf technischer Messungenauigkeit unterschiedlicher Gerätetypen beruht.

Die Zeit bis zur ersten postoperativen Kontrolle betrug 61 Tage. Zu diesem Zeitpunkt zeigt sich ein geschlossenes Makulaforamen im SD-OCT, wie in Abbildung 3-16 gezeigt. Die externe limitierende Membran (ELM) ist in allen Scanschichten intakt. Die ellipsoide Zone (EZ) und die äußeren Segmente (OS) sind nicht in allen Scanschichten intakt.

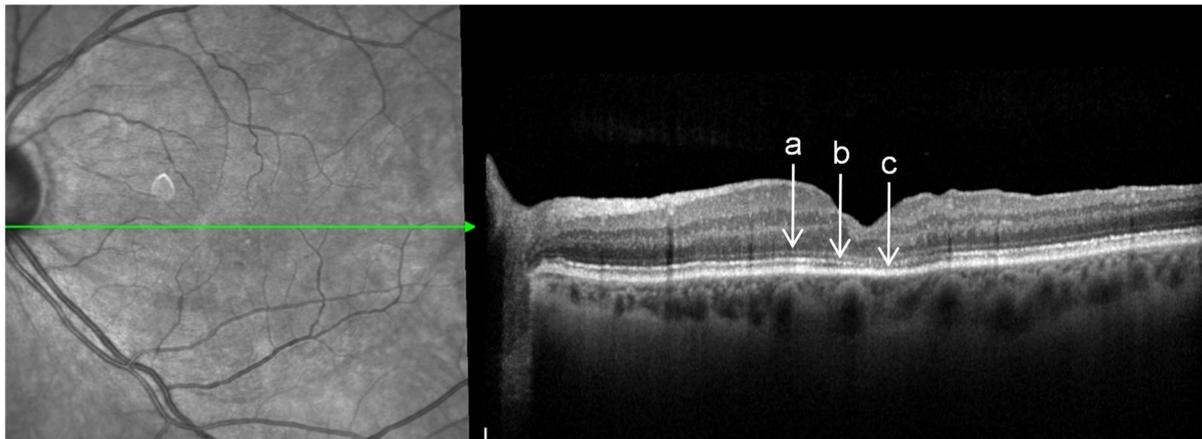


Abbildung 3-16: Postoperative SD-OCT. a = ELM, b = EZ, c = OS.

Der Visus 61 Tage nach der Operation beträgt 0,4 logMAR bei Pseudophakie. Zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Kontrolle (210 Tage nach der Operation) beträgt der Visus 0,1 logMAR bei Pseudophakie.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Die methodische Herangehensweise dieser Arbeit soll im Folgenden kritisch betrachtet und mit Methoden aus der aktuellen Literatur verglichen werden.

4.1.1 Stärken der vorliegenden Arbeit

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs dieser Arbeit beträgt 69 Jahre. Die Verteilung von weiblichen zu männlichen Patienten beträgt annähernd 4:1. Das allgemeine Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik des durchgreifenden Makulaforamens beträgt ebenfalls 69 Jahre und die Geschlechterverteilung wird mit 3:1 angegeben (McCannel et al., 2009). Ein repräsentatives Patientenkollektiv ist in dieser Arbeit somit anzunehmen.

Es zeigt sich in der vorliegenden Arbeit eine gleichmäßige Verteilung von kleinen, mittleren und großen Makulaforamina. Das Ergebnis wird somit nicht durch die Foramengröße verzerrt.

Ein weiterer Vorteil dieser Arbeit ist, dass die Morphologie des Makulaforamens intraoperativ sogar während chirurgischer Manipulation beobachtet werden konnte. In zahlreichen Arbeiten aus den letzten Jahren (u.a. (Gupta et al., 2009) (Hillenkamp et al., 2007) (Kusuhara et al., 2004) (Lahtela, Ylisoivio, Palosaari, & Hautala, 2015) (Ullrich et al., 2002)) wurde die Morphologie des Makulaforamens lediglich prä- und postoperativ analysiert.

Außerdem wurde das gesamte Patientenkollektiv von demselben Ophthalmochirurgen nach einem standardisierten Protokoll operiert. Die OCT-Diagnostik erfolgte intraoperativ ebenso zu standardisierten Zeitpunkten. Die vorliegende Arbeit erfolgte somit unter nachvollziehbaren Bedingungen und wird dadurch reproduzierbar.

Das verwendete iSD-OCT-Gerät (Lumera 700 OP-Mikroskop mit integrierter Rescan 700 iSD-OCT; Carl Zeiss Meditec AG) bot nicht die Möglichkeit, das Makulaforamen intraoperativ zu vermessen. Durch die Skalierung der Pixelgröße konnte die

intraoperative Morphologie des Makulaforamens postoperativ jedoch mit Hilfe der Software *ImageJ* genau vermessen werden.

4.1.2 Limitationen und methodische Einschränkungen

Das retrospektive Design der vorliegenden Arbeit lässt keine Aussagen über kausale Zusammenhänge zu. Es werden lediglich statistische Zusammenhänge beschrieben. Des Weiteren ist das Kollektiv von 32 Patienten möglicherweise zu klein um Aussagen für die Allgemeinheit treffen zu können. Die Ergebnisse müssen daher kritisch betrachtet und lediglich als Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang verstanden werden.

Aufgrund logistischer Schwierigkeiten fand die erste postoperative Kontrolle bei 5 (16%) der 32 Patienten extern statt. Die OCT Befunde wurden angefordert und nach der gleichen standardisierten Vorgehensweise ausgewertet wie der Rest des Patientenkollektivs.

Präoperativ wurde in der SD-OCT bei 19 (59%) Patienten eine ERM registriert, welche mit Hilfe der iSD-OCT intraoperativ nur bei 16 (50%) Patienten bestätigt werden konnte. Die Auflösung der iSD-OCT scheint somit nicht ausreichend genug, um epiretinale Membranen sicher identifizieren zu können.

6 der 32 Patienten wurden mit Hilfe der sogenannten *inverted Flap* Technologie (engl. für *invertierte Klappe*) operiert (M. Maier et al., 2018). Die Operationstechnik ist in Abbildung 4-1 veranschaulicht. Anstatt des kompletten Membranpeelings wird dabei eine kleine ILM-Klappe (von engl. *ILM-Flap*) belassen, die noch an den Rändern des Makulaforamens anhaftet. Dieser *ILM-Flap* wird dann umgedreht und mit der vitrealen Seite auf das Makulaforamen gelegt um dieses zu bedecken. (Michalewska, Michalewski, Adelman, & Nawrocki, 2010)

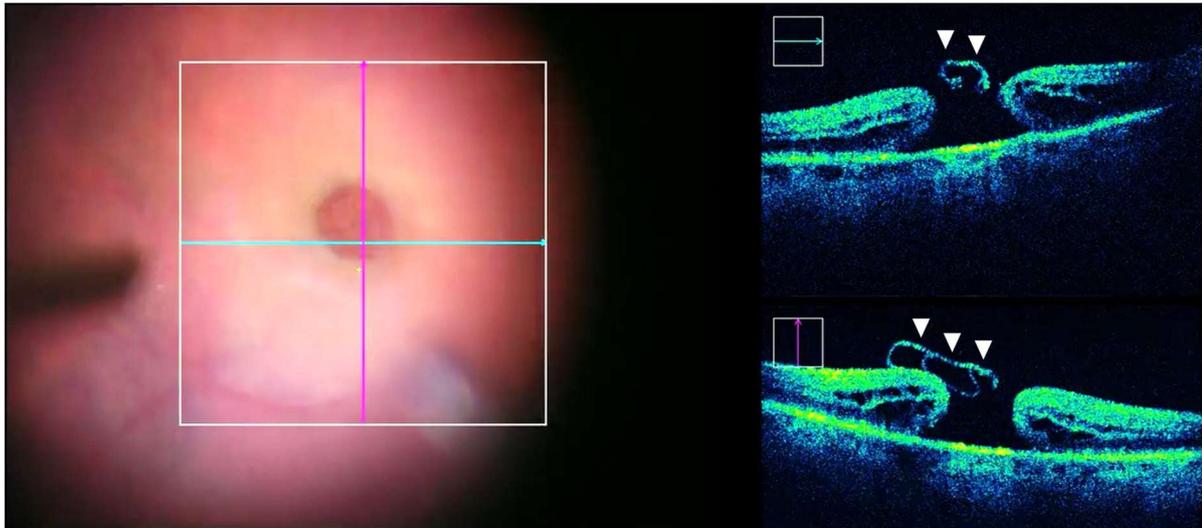


Abbildung 4-1: Inverted Flap Technologie, Pfeilspitzen = ILM-Flap

Es soll somit eine Brücke für die Migration von Müllerzellen entstehen, welche den Verschluss vor allem von großen Makulaforamina zu begünstigen scheint (Shiode et al., 2017) (M. Maier et al., 2018). Zu kritisieren ist, dass bei diesen 6 Patienten eine andere Operationstechnik angewandt wurde, als beim Rest des Patientenkollektivs. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Ziel dieser Arbeit die Beobachtung der Foramenmorphologie intraoperativ und die Korrelation dieser mit dem postoperativen Ergebnis ist. Das Einbringen des *ILM Flaps* in das Makulaforamen findet erst am Ende des Membranpeelings statt und ändert die Morphologie der Apertur des Foramens nicht. Des Weiteren beläuft sich die Verschlussrate in dieser Arbeit auf 100%, sodass kein Unterschied im postoperativen Ergebnis zwischen den beiden Operationstechniken in diesem Patientenkollektiv festzustellen ist. Ein Einfluss der *inverted Flap* Technologie auf das Ergebnis der Integrität der äußeren Netzhautschichten ist zu diskutieren.

Die Zeit bis zur ersten postoperativen Kontrolle überschritt bei 3 (9%) der 32 Patienten die zuvor veranschlagte Spanne von drei Wochen bis drei Monaten weit. Beim ersten Patienten betrug diese 322 Tage (ca. 11 Monate), beim zweiten 278 Tage (ca. 9 Monate) und beim dritten Patienten 139 Tage (ca. 5 Monate).

Die Integrität der äußeren Netzhautschichten ELM, EZ und OS wurde mit Hilfe der SD-OCT nur zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Kontrolle evaluiert. Da sich die

äußeren Netzhautschichten bis zu 12 Monate postoperativ regenerieren können (Michalewska, Michalewski, & Nawrocki, 2010), ist davon auszugehen, dass das Ergebnis der postoperativen OCT-Diagnostik in dieser Arbeit nicht den Endzustand der postoperativen Morphologie darstellt.

Zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Kontrolle hatten 8 (25%) Patienten noch keine Katarakt-Operation, siehe Abbildung 4-2. Unter dieser Erkenntnis muss diskutiert werden, ob das postoperative Visusergebnis möglicherweise negativ von der natürlichen Kataraktentwicklung der Patienten beeinflusst wird, da es sich um ein Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 69 Jahren handelt.

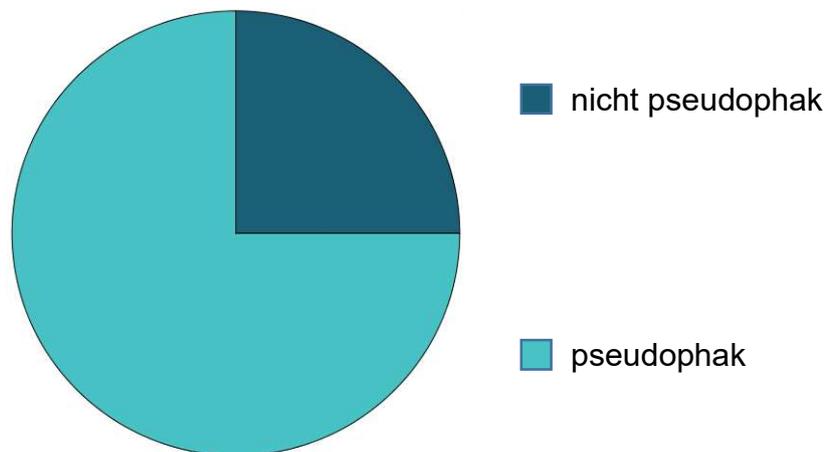


Abbildung 4-2: Verteilung des Linsenstatus mind. 6 Monate postoperativ

Des Weiteren darf nicht außer Acht gelassen werden, dass bei der OCT im Allgemeinen unterschiedliche Reflektionseigenschaften der jeweiligen Netzhautschichten gemessen werden. Eine morphologische Beurteilung der realen Netzhautschichten ist damit nicht möglich. Für die tatsächliche Morphologie müssen histologische Schnitte analysiert werden. (Huang et al., 1991)

4.1.3 Vergleich mit der Literatur

Zahlreiche Autoren haben in den letzten Jahren über intraoperative OCT bei Patienten mit Makulaforamen berichtet. Die Unterschiede in der Methodik zu der vorliegenden Arbeit sollen im Folgenden erläutert werden.

Vergleich mit (Dayani et al., 2009):

Dayani et al. beschrieben 2009 die intraoperative Bildgebung bei Patienten mit Makulaforamen. Allerdings handelte es sich hierbei um ein Kollektiv von lediglich 4 Patienten, im Vergleich zu 32 Patienten der vorliegenden Arbeit. Die 4 Patienten wurden mit einer handgeführten OCT (von engl. *handheld OCT*) untersucht. Eine reduzierte Bildqualität im Vergleich zur vorliegenden Arbeit durch mangelnde Stabilisierung aufgrund der handgeführten Technik ist ebenfalls zu diskutieren. Außerdem mussten zur Generierung des Bildmaterials Pausen während der Operation eingelegt werden. Eine kontinuierliche Beobachtung des Makulaforamens während chirurgischer Manipulation war nicht möglich.

Vergleich mit (Wykoff et al., 2010):

Ein Jahr später berichteten Wykoff et al. ebenfalls von intraoperativen Beobachtungen mit Hilfe der OCT. Es handelte sich dabei lediglich um eine Fallstudie eines Kindes mit traumatischem Makulaforamen. Es wurden, genau wie in der vorliegenden Arbeit, zum Zeitpunkt vor Membranpeeling und nach Membranpeeling OCT-Bilder generiert. Allerdings handelte es sich wiederum um ein handgeführtes OCT-Gerät, was ebenfalls zu Kritik an der Bildqualität führt.

Vergleich mit (Ehlers, Xu, et al., 2014):

Eine Studie mit einem größeren Patientenkollektiv veröffentlichte 2014 die Arbeitsgruppe um J. Ehlers. Untersucht wurden dabei 21 Augen mit Makulaforamen auf das Volumen, den minimalen Durchmesser, die Grundfläche und die Höhe des Makulaforamens hin. Es wurden neben Distanz- auch Volumenveränderungen berücksichtigt. Verwendung fand ein auf dem Operationsmikroskop angebrachtes OCT-Gerät (*MM-OCT*). Es ergaben sich durch verschiedene Operateure unterschiedliche Operationstechniken bezüglich des Membranpeelings und der Tamponade. Die ILM wurde mit Indocyaningrün (ICG) gefärbt. Da dieser Farbstoff in der Kritik steht, negative Effekte auf die Netzhaut zu haben, muss ein Unterschied der postoperativen Funktion der Netzhaut im Vergleich zur vorliegenden Arbeit diskutiert werden (Cheng, Yang, Ho, Hwang, & Cheng, 2005). Des Weiteren existierte kein einheitliches OCT-Scanschema. Der jeweilige Ophthalmochirurg veranlasste OCT-Scans nach Operationsschritten, welche ihm wichtig erschienen, sodass OCT-

Aufnahmen nach ILM-Peeling bei lediglich 19 Patienten und OCT-Aufnahmen nach Vitrektomie bei lediglich 5 Patienten angefertigt wurden.

Vergleich mit (Kusuhara et al., 2004):

2004 untersuchten Kusuhara et al. 30 Augen von 27 Patienten mit Makulaforamen. Die Patienten wurden wie folgt operiert: posteriore Vitrektomie, ILM Peeling nach ICG-Färbung, Gastamponade (Schwefelhexafluorid = SF₆; 20%). Prä- und postoperativ wurden unter anderem der minimale Durchmesser des Makulaforamens, die basale Foramenbreite, die Foramenhöhe und die Netzhautdicke mittels OCT gemessen. Aus diesen Daten wurde der MHI errechnet, wobei die Patienten in zwei Gruppen nach $MHI \geq 0,5$ oder $MHI < 0,5$ eingeteilt wurden. Für die Gruppenstärke ergaben sich Patientenzahlen von $n=8$ für $MHI \geq 0,5$ und $n=8$ für $MHI < 0,5$. Eine intraoperative Bestimmung des MHI fand nicht statt.

Vergleich mit (Lahtela et al., 2015):

Die Arbeitsgruppe um U. Lahtela untersuchte 2015 in einer prospektiven Interventionsstudie 20 Augen von Patienten mit Makulaforamen. Die Patienten wurden nach einem standardisierten Protokoll, bestehend aus 23-Gauge pars plana Vitrektomie, ILM-Peeling und Gastamponade operiert. Genauso wie in der vorliegenden Arbeit wurde unter anderem der MHI berechnet und dieser auf eine Korrelation mit dem postoperativen Ergebnis hin untersucht. Die Untersuchungen des MHI bezogen sich allerdings auf präoperative und nicht auf intraoperative Daten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden sollen Theorien zur Erklärung der vorliegenden Ergebnisse aufgestellt und erläutert werden. Die Ergebnisse sollen anschließend mit Resultaten aus der aktuellen Literatur verglichen werden.

4.2.1 Mögliche Ursachen

Beobachtungen nach Vitrektomie

Nach Vitrektomie zeigten sich eine Abflachung der Netzhaut, eine Zunahme der basalen Foramenbreite und eine Reduktion des MHI, was ebenfalls eine Verschmälerung der Netzhautdicke in Bezug auf die basale Foramenbreite beschreibt. Diese Beobachtung stützt die Theorie, dass zur Entstehung des Makulaforamens ein vertikaler Zug beiträgt, der die Netzhaut anhebt. Dieser Zug besteht in anterior-posteriorer Richtung durch Anheftung von Glaskörper und Netzhaut und könnte durch die Vitrektomie reduziert werden. Die Theorie der Entstehung des Makulaforamens aufgrund einer pathologischen hinteren Glaskörperabhebung formulierten bereits Gaudric et al. 1999 (Gaudric et al., 1999), Johnson et al. 2001 (M. W. Johnson et al., 2001) und Smiddy et al. 2004 (Smiddy & Flynn, 2004).

Im Gegensatz dazu konnten Philippakis et al. 2017 bei einem Kollektiv von 100 Patienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Stadium der hinteren Glaskörperabhebung und der Makulaforamengröße herstellen. Demnach wäre womöglich eher die Geschwindigkeit des Fortschreitens der hinteren Glaskörperabhebung und weniger das Stadium der Glaskörperabhebung an sich als Einflussfaktor auf die Entstehung des Makulaforamens anzusehen. (Philippakis et al., 2017)

Es zeigt sich außerdem, dass eine breite Apertur nach Vitrektomie mit einer stärkeren Visusverbesserung in Zusammenhang steht. Mit den Daten der vorliegenden Arbeit ist diese Beobachtung nicht zu erklären.

Beobachtungen nach Membranpeeling

Nach Membranpeeling konnte die Tendenz der Verringerung der Apertur sowie der basalen Foramenbreite beobachtet werden (keine Signifikanz). Auch Ehlers et al. zeigten 2019 eine verminderte Apertur nach Membranpeeling, jedoch lediglich bei großen Makulaforamina (Ehlers, Uchida, Srivastava, & Hu, 2019). Ein tangentialer Zug an der Netzhautoberfläche könnte die Ursache dafür sein, dass das Foramen zum einen an seiner Oberfläche in horizontaler Richtung auseinandergezogen wird, die

Netzhaut zum anderen in vertikaler Ebene gestreckt wird. Die Kontraktion der ILM könnte Ursache für diesen tangentialen Zug sein. Eine Reduktion des tangentialen Zugs durch die ILM nach Membranpeeling könnte die Verringerung der Apertur und der Foramenbasis erklären. Die Manipulation der Netzhautoberfläche durch das Membranpeeling könnte für die Zunahme der Netzhautdicke im Sinne einer Netzhautschwellung verantwortlich gemacht werden. Es ist allerdings zu diskutieren, ob eine Netzhautschwellung direkt nach Membranpeeling eintritt oder ob dies erst einige Tage postoperativ erfolgt. Ehlers et al. beobachteten 2015 in der prospektiven PIONEER Studie, dass die inneren Netzhautschichten direkt nach ILM-Peeling in ihrer Dicke abnahmen und sich eine Netzhautschwellung erst 1-10 Tage postoperativ zeigte, welche sich nach einem Monat allerdings wieder zurückbildete (Ehlers, Han, et al., 2015).

Diese Beobachtungen stützen die Theorie, dass zur Entstehung des Makulaforamens unter anderem ein tangentialer Zug durch Kontraktion der ILM verantwortlich ist (Gass, 2003), was die Grundlage für den Operationsschritt des ILM-Peelings darstellt. Einige Studien zeigen ebenfalls bereits den positiven Einfluss des Membranpeelings auf das postoperative Ergebnis und die Unbedenklichkeit des ILM-Peelings (Brooks, 2000) (Maier, Rass, Mueller, Feucht, & Lohmann, 2013) (Meng, Zhang, Ling, Cui, & Jin, 2011) (Lois et al., 2011) (Clark et al., 2012) (Obata et al., 2017). Die Veränderungen nach Membranpeeling sind nicht statistisch signifikant, daher kann lediglich eine Tendenz beschrieben werden.

Zusammenhänge zum postoperativen Ergebnis

In der vorliegenden Arbeit kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der postoperativ intakten ellipsoiden Zone und der Visusverbesserung hergestellt werden, wie es in anderen Studien beobachtet wurde (Bottoni et al., 2016) (Itoh, Inoue, Rii, Hiraoka, & Hirakata, 2012). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die postoperative SD-OCT-Diagnostik in der vorliegenden Arbeit lediglich während der ersten postoperativen Kontrolle (im Mittel 73 Tage postoperativ) analysiert wurde. Zu diesem Zeitpunkt konnte erst bei 14% der Patienten eine intakte ellipsoide Zone

festgestellt werden. Die Zahl der Patienten ist für ein statistisch signifikantes Ergebnis womöglich zu gering.

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer breiten Foramenbasis nach Membranpeeling und einem besseren postoperativen Visus. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen MHI nach Membranpeeling und einem besseren postoperativen Visus beobachtet. Ein niedriger MHI ergibt sich entweder aus einer breiten Foramenbasis in Bezug auf die Netzhautdicke oder aus einer flachen Netzhaut in Bezug auf die basale Foramenbreite. Diese Beobachtung könnte wie folgt erklärt werden: Eine große Differenz der Foramenbreite vor und nach Membranpeeling könnte Ausdruck eines zuvor bestehenden starken Zugs in vertikaler Ebene sein, da sich die Netzhaut nach Membranpeeling entspannt und die Foramenbreite dadurch zunimmt. Eine breite Foramenbasis nach Membranpeeling wäre somit Zeichen einer größeren Kräfte-Reduktion, welche in Zusammenhang mit einem besseren postoperativen Ergebnis steht. Es ist also womöglich weniger die absolute Foramenbreite nach Membranpeeling entscheidend, als vielmehr die Verringerung der zuvor auf das Foramen wirkenden Kräfte durch das Membranpeeling. Foramina, auf die präoperativ große Zugkräfte wirken, könnten also mehr von einer Operation profitieren als solche, auf die präoperativ nur geringe Zugkräfte wirken.

Eine weitere Erklärung für den beobachteten Zusammenhang könnte sein, dass eine breite Foramenbasis Ausdruck einer mobilisierten Netzhaut ist. Die Arbeitsgruppe um Carsten Meyer stellte 2017 einen Fall vor, bei dem der Verschluss eines großen, therapierefraktären Makulaforamens nach Injektion subretinaler Flüssigkeit beobachtet werden konnte. Die Autoren stellten die Theorie auf, dass die feste Adhäsion der Photorezeptoren am retinalen Pigmentepithel die Ursache für den ausbleibenden Verschluss des Makulaforamens dargestellt hatte. Durch die iatrogen erzeugte seröse neurosensorische Abhebung sei die Netzhaut sowohl von epiretinalen als auch von subretinalen Anhaftungen befreit und somit mobilisiert worden, sodass ein Verschluss des Makulaforamens gelang. (Meyer, Borny, & Horchi, 2017)

4.2.2 Vergleich mit der Literatur

Vergleich mit (Dayani et al., 2009):

In der Arbeit von Dayani et al. im Jahre 2009 stellte die Arbeitsgruppe eine Verringerung des minimalen Durchmessers, eine Abnahme der basalen Foramenbreite und eine Zunahme der Netzhautdicke nach Membranpeeling fest. Sowohl die Verringerung des minimalen Durchmessers (hier: *Apertur*) und der basalen Foramenbreite als auch die Zunahme der Netzhautdicke nach Membranpeeling konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

Vergleich mit (Wykoff et al., 2010):

Wykoff et al. beschrieben 2010 ein nahezu geschlossenes Makulaforamen nach Membranpeeling. Die Autoren führten diese Beobachtung auf einen zuvor bestehenden starken Zug in anterior-posteriorer Richtung durch die traumatische Pathogenese des Foramens zurück. Das Nachlassen dieses Zuges wäre möglicherweise für den direkten intraoperativen Verschluss verantwortlich. Auch wenn es sich bei der Fallstudie um eine andere Ursache für das Makulaforamen handelt, wird die in der vorliegenden Arbeit festgestellte Tendenz der Verschmälerung des Foramens nach Membranpeeling bestätigt.

Vergleich mit (Ehlers, Xu, et al., 2014):

Die Arbeitsgruppe um J. Ehlers beobachtete in ihrer Studie 2014 eine Vergrößerung des Foramenvolumens, der basalen Foramenfläche sowie der Apertur nach Membranpeeling. Die Deckfläche, begrenzt durch die lateralen Ränder des Daches des Makulaforamens, stellte sich nach Membranpeeling kleiner dar. Die Zunahme der basalen Foramenfläche steht im Gegensatz zu der Abnahme der basalen Foramenbreite, die in der vorliegenden Arbeit nach Membranpeeling festgestellt wurde. Das Verhalten der Apertur nach Membranpeeling ist in den beiden verglichenen Arbeiten ebenfalls unterschiedlich.

Vergleich mit (Kusuhara et al., 2004) und (Lahtela et al., 2015):

Kusuhara et al. stellten in ihrer Arbeit 2004 fest, dass die postoperative Visusverbesserung in der Gruppe mit einem $MHI > 0,5$ größer war als in der Patientengruppe mit $MHI < 0,5$ ($p = 0,03$; Mann-Whitney Test) (Kusuhara et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse beschrieb die Arbeitsgruppe um U. Lahtela. Das Patientenkollektiv wurde auf den präoperativen MHI hin untersucht und in zwei Gruppen eingeteilt ($MHI < 0,5$ / $MHI > 0,5$). Es zeigte sich ein Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf den postoperativen Visus. Die Gruppe mit einem präoperativen $MHI > 0,5$ wies dabei einen besseren postoperativen Visus auf als die Gruppe mit $MHI < 0,5$ ($p = 0,0048$; t-Test). (Lahtela et al., 2015) Die Beobachtungen beider Arbeiten sind statistisch signifikant (Kusuhara et al., 2004) (Lahtela et al., 2015). Allerdings ist die statistische Vorgehensweise (Mann-Whitney Test; t-Test) zu kritisieren. Durch Einteilung der Daten in zwei Gruppen ($MHI < 0,5$ / $MHI > 0,5$) und Vergleich der jeweiligen Mittelwerte kommt es zu einem Informationsverlust, da nicht jedem Patienten ein individueller MHI zugewiesen wird. In der vorliegenden Arbeit wurde beobachtet, dass ein größerer MHI nach Membranpeeling mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis in Zusammenhang steht (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,5; $p = 0,02$). Die Korrelation mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten ermöglicht eine statistische Untersuchung ohne Informationsverlust. Es gibt für jeden Patienten sowohl einen individuellen MHI als auch einen individuellen postoperativen Visus.

Es stellt sich die Frage, ob es tatsächlich einen Zusammenhang zwischen MHI und postoperativem Visus gibt. In der Annahme, dass die Beobachtungen beider Arbeiten nicht durch Zufall entstanden sind und dass ein realer Zusammenhang besteht, muss davon ausgegangen werden, dass sich der MHI nach Membranpeeling verändert. Der präoperative MHI hätte demnach eine andere prognostische Bedeutung als der intraoperative MHI nach Membranpeeling. Präoperativ wäre also ein großer MHI (Foramenbasis in Relation zu Netzhautdicke schmal) prognostisch günstig, wobei intraoperativ nach Membranpeeling ein kleiner MHI (Foramenbasis in Relation zu Netzhautdicke breit) als positiv anzusehen wäre. Wahrscheinlich ist nicht der absolute Wert des MHI entscheidend, sondern die Veränderung, welche das Nachlassen vertikaler Zugkräfte repräsentiert.

4.3 Ausblick

Fujimoto et al. wiesen 2016 auf das enorme Interesse der wissenschaftlichen Gemeinschaft an der OCT hin, indem sie den raschen Anstieg von Publikationen zu diesem Thema in den letzten Jahren aufzeigten (Fujimoto & Huang, 2016). Dieses Interesse wird in der Zukunft sogar noch zunehmen, da die iSD-OCT die innovative Möglichkeit bietet, die Morphologie der Netzhaut intraoperativ zu beobachten.

Mit Hilfe der iSD-OCT konnten in dieser Arbeit Veränderungen der Foramenmorphologie während der Operation visualisiert werden und Rückschlüsse auf prognostische Marker gezogen werden. Es sind allerdings weitere Studien erforderlich, um die Beobachtung der vorliegenden Arbeit zu erklären, dass scheinbar eine breite Apertur nach Vitrektomie in Zusammenhang mit einer stärkeren Visusverbesserung steht, sowie um Zusammenhänge zwischen der intraoperativen Morphologie und der postoperativen Integrität der äußeren Netzhautschichten aufdecken zu können.

Es ist ein in die iSD-OCT integriertes Messinstrument wünschenswert, welches die Vermessung mit Hilfe einer externen Software ersetzt und somit genauere Messwerte ermöglicht. Ein intraoperatives Messinstrument kann in Zukunft ebenso den Unterschied der Foramenmorphologie nach bestimmten Operationsschritten unmittelbar veranschaulichen. Somit werden Aussagen über das postoperative Ergebnis bereits während der Operation möglich.

Des Weiteren wäre es hilfreich, die Morphologie des Makulaforamens unter Gastamponade beurteilen zu können. Hierfür sind weitere Verbesserungen der iSD-OCT-Technologie notwendig.

Carrasco-Zevallos et al. zeigten 2016 bereits die intraoperative vierdimensionale Darstellung der Netzhautmorphologie mit Hilfe der in das Operationsmikroskop integrierten 4D OCT (engl. *four dimensional microscope integrated OCT = 4D MISD-OCT*). Die vier Dimensionen ergaben sich dabei zum einen aus den drei räumlichen Dimensionen in x-, y- und z-Achse sowie aus der Zeit als vierte Dimension. Dem Ophthalmochirurgen wurde dabei zusätzlich zum mikroskopischen Operationssitus

eine dreidimensionale Darstellung der OCT-Aufnahmen in Echtzeit eingeblendet. (Carrasco-Zevallos et al., 2016)

Möglicherweise ergeben sich aus dieser Technologie zukünftig weitere Hinweise auf den Zusammenhang der intraoperativen Morphologie des Makulaforamens und dem postoperativen funktionellen Ergebnis.

5 Zusammenfassung

Die Operation des Makulaforamens gehört zu den häufigsten Operationen am hinteren Augenpol (Ehlers, Goshe, et al., 2015) und führt mit Hilfe der iSD-OCT zu sehr guten Ergebnissen. Da die Pathogenese des durchgreifenden Makulaforamens noch nicht abschließend geklärt ist, bietet die iSD-OCT die Aussicht auf weitere Erklärungsmodelle.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die intraoperative Morphologie des Makulaforamens zu analysieren und diese auf mögliche Zusammenhänge zur postoperativen Funktion hin zu untersuchen.

Hierzu wurde die intraoperative Morphologie zunächst mit Hilfe von Echtzeit-OCT-Aufnahmen auf die Veränderung der Apertur nach Vitrektomie und nach Membranpeeling hin analysiert. Anschließend wurden die Apertur, die basale Foramenbreite, die Netzhautdicke im Bereich der Foramenränder sowie der MHI in statischen Volumenscans zu festgelegten Zeiten während der Operation vermessen. Diese Messwerte wurden dann mit dem postoperativen Visus und der Intaktheit der Netzhautschichten ELM, EZ und OS korreliert.

Es zeigte sich nach Vitrektomie eine Reduktion des MHI um einen Median von 0,05 mit einer Spanne von -1,7 bis +0,1 ($p = 0,01$) bei einer Vergrößerung der basalen Foramenbreite im Mittel um 99,4 μm ($\text{SD} = 197,8 \mu\text{m}$; $p = 0,04$). Das Makulaforamen wird somit nach Vitrektomie flacher und basal breiter, was auf einen nachlassenden Zug des Glaskörpers in vertikaler Richtung und damit auf eine Entspannung der Netzhaut hinweist. Es konnte ein mittelstarker Zusammenhang zwischen einem niedrigen MHI nach Membranpeeling und einem guten postoperativen Visus (Spearman-Korrelationskoeffizient = 0,50; $p = 0,02$) sowie ein mittelstarker Zusammenhang zwischen einer breiten Foramenbasis nach Membranpeeling und einem besseren postoperativen Visusergebnis (Spearman-Korrelationskoeffizient = -0,43; $p = 0,05$) hergestellt werden. Letzteres kann Ausdruck dafür sein, dass für ein gutes postoperatives Ergebnis vor allem die Reduktion von auf das Foramen wirkenden Kräften durch das Membranpeeling wichtig ist. Der postoperative Visus war mit einer Änderung um 0,17 logMAR ($\text{SD} = 0,28$; $p < 0,01$) nach einer mittleren Zeit von 73 Tagen und einer Änderung um 0,33 logMAR

(SD = 0,27; $p < 0,01$) nach einer mittleren Zeit von 297 Tagen statistisch signifikant besser.

Ein in die iSD-OCT integriertes Instrument zur intraoperativen Vermessung der Netzhautmorphologie sowie die Verbesserung der Darstellung der Netzhaut unter Gastamponade könnten zum weiteren Erkenntnisgewinn beitragen. Mit Hilfe der iSD-OCT wäre in Zukunft möglicherweise bereits intraoperativ eine Prognose über den postoperativen Verlauf zu stellen.

6 Literaturverzeichnis

- Binder, S., Falkner-Radler, C. I., Hauger, C., Matz, H., & Glittenberg, C. (2011). Feasibility of intrasurgical spectral-domain optical coherence tomography. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 31(7), 1332-1336. doi:10.1097/IAE.0b013e3182019c18
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307-310.
- Bottoni, F., Zanzottera, E., Carini, E., Cereda, M., Cigada, M., & Staurenghi, G. (2016). Re-accumulation of macular pigment after successful macular hole surgery. *The British journal of ophthalmology*, 100(5), 693-698. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307153
- Brooks, H. L., Jr. (2000). Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology*, 107(10), 1939-1948; discussion 1948-1939.
- N.N., Carl Zeiss Meditec AG, (November 11, 2017). OPMI Lumera 700 - Operationsmikroskope - Katarakt - Medizintechnik | ZEISS Deutschland [Webpage]. Retrieved from: <https://www.zeiss.de/meditec/produkte/ophthalmologie/katarakt/visualisierung/operationsmikroskope/opmi-lumera-700.html#technische-daten>
- Carrasco-Zevallos, O. M., Keller, B., Viehland, C., Shen, L., Waterman, G., Todorich, B., . . . Izatt, J. A. (2016). Live volumetric (4D) visualization and guidance of in vivo human ophthalmic surgery with intraoperative optical coherence tomography. *Scientific reports*, 6, 31689. doi:10.1038/srep31689
- Cheng, S. N., Yang, T. C., Ho, J. D., Hwang, J. F., & Cheng, C. K. (2005). Ocular toxicity of intravitreal indocyanine green. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 21(1), 85-93. doi:10.1089/jop.2005.21.85
- Clark, A., Balducci, N., Pichi, F., Veronese, C., Morara, M., Torrazza, C., & Ciardella, A. P. (2012). Swelling of the arcuate nerve fiber layer after internal limiting membrane peeling. *Retina*, 32(8), 1608-1613. doi:10.1097/IAE.0b013e3182437e86
- Darian-Smith, E., Howie, A. R., Allen, P. L., & Vote, B. J. (2016). Tasmanian macular hole study: whole population-based incidence of full thickness macular hole. *Clinical & experimental ophthalmology*. doi:10.1111/ceo.12801
- Dayani, P. N., Maldonado, R., Farsiu, S., & Toth, C. A. (2009). Intraoperative use of handheld spectral domain optical coherence tomography imaging in macular surgery. *Retina*, 29(10), 1457-1468. doi:10.1097/IAE.0b013e3181b266bc
- Duker, J. S., Kaiser, P. K., Binder, S., de Smet, M. D., Gaudric, A., Reichel, E., . . . Stalmans, P. (2013). The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 120(12), 2611-2619. doi:10.1016/j.ophtha.2013.07.042
- Ehlers, J. P., Dupps, W. J., Kaiser, P. K., Goshe, J., Singh, R. P., Petkovsek, D., & Srivastava, S. K. (2014). The Prospective Intraoperative and Perioperative Ophthalmic ImagiNg with Optical CoherEncE TomogRaphy (PIONEER) Study: 2-year results. *American journal of ophthalmology*, 158(5), 999-1007. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.034
- Ehlers, J. P., Goshe, J., Dupps, W. J., Kaiser, P. K., Singh, R. P., Gans, R., . . . Srivastava, S. K. (2015). Determination of feasibility and utility of microscope-integrated optical coherence tomography during ophthalmic surgery: the DISCOVER Study RESCAN Results. *JAMA Ophthalmology*, 133(10), 1124-1132. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.2376
- Ehlers, J. P., Han, J., Petkovsek, D., Kaiser, P. K., Singh, R. P., & Srivastava, S. K. (2015). Membrane Peeling-Induced Retinal Alterations on Intraoperative OCT in Vitreomacular Interface Disorders From the PIONEER Study. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(12), 7324-7330. doi:10.1167/iovs.15-17526

- Ehlers, J. P., Kaiser, P. K., & Srivastava, S. K. (2014). Intraoperative optical coherence tomography using the RESCAN 700: preliminary results from the DISCOVER study. *The British journal of ophthalmology*, *98*(10), 1329-1332. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305294
- Ehlers, J. P., Srivastava, S. K., Feiler, D., Noonan, A. I., Rollins, A. M., & Tao, Y. K. (2014). Integrative advances for OCT-guided ophthalmic surgery and intraoperative OCT: microscope integration, surgical instrumentation, and heads-up display surgeon feedback. *PLoS One*, *9*(8), e105224. doi:10.1371/journal.pone.0105224
- Ehlers, J. P., Tao, Y. K., Farsiu, S., Maldonado, R., Izatt, J. A., & Toth, C. A. (2011). Integration of a spectral domain optical coherence tomography system into a surgical microscope for intraoperative imaging. *Investigative ophthalmology & visual science*, *52*(6), 3153-3159. doi:10.1167/iops.10-6720
- Ehlers, J. P., Tao, Y. K., & Srivastava, S. K. (2014). The value of intraoperative optical coherence tomography imaging in vitreoretinal surgery. *Current opinion in ophthalmology*, *25*(3), 221-227. doi:10.1097/icu.0000000000000044
- Ehlers, J. P., Uchida, A., Srivastava, S. K., & Hu, M. (2019). Predictive Model for Macular Hole Closure Speed: Insights From Intraoperative Optical Coherence Tomography. *Translational vision science & technology*, *8*(1), 18. doi:10.1167/tvst.8.1.18
- Ehlers, J. P., Xu, D., Kaiser, P. K., Singh, R. P., & Srivastava, S. K. (2014). Intrasurgical dynamics of macular hole surgery: an assessment of surgery-induced ultrastructural alterations with intraoperative optical coherence tomography. *Retina*, *34*(2), 213-221. doi:10.1097/IAE.0b013e318297daf3
- Eslami, A., (Expertenkorrespondenz mit Herrn Dr. A. Eslami, Carl Zeiss Meditec AG [November 23, 2017]).
- Falkner-Radler, C. I., Glittenberg, C., Gabriel, M., & Binder, S. (2015). Intrasurgical microscope-integrated spectral domain optical coherence tomography-assisted membrane peeling. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, *35*(10), 2100-2106. doi:10.1097/iae.0000000000000596
- Fercher, A. F., Hitzenberger, C. K., Kamp, G., & Elzaiat, S. Y. (1995). Measurement of intraocular distances by backscattering spectral interferometry. *Optics Communications*, *117*(1-2), 43-48. doi:10.1016/0030-4018(95)00119-s
- Fujimoto, J., & Huang, D. (2016). Foreword: 25 Years of Optical Coherence Tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, *57*(9), OCTi-OCTii. doi:10.1167/iops.16-20269
- Fujimoto, J., & Swanson, E. (2016). The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, *57*(9), Oct1-oct13. doi:10.1167/iops.16-19963
- Gass, J. D. (1988). Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, *106*(5), 629-639.
- Gass, J. D. (1999). Muller 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. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, *117*(6), 821-823.
- Gass, J. D. (2003). Idiopathic senile macular hole: its early stages and pathogenesis. 1988. *Retina*, *23*(6 Suppl), 629-639.
- Gaudric, A., Haouchine, B., Massin, P., Paques, M., Blain, P., & Erginay, A. (1999). Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, *117*(6), 744-751.
- Geerling, G., Muller, M., Winter, C., Hoerauf, H., Oelckers, S., Laqua, H., & Birngruber, R. (2005). Intraoperative 2-dimensional optical coherence tomography as a new tool for anterior segment surgery. *Archives of Ophthalmology*, *123*(2), 253-257. doi:10.1001/archophth.123.2.253

- Grinton, M. E., Sandinha, M. T., & Steel, D. H. (2015). Photoreceptor Outer Segment on Internal Limiting Membrane after Macular Hole Surgery: Implications for Pathogenesis. *Case reports in ophthalmology*, 6(3), 339-344. doi:10.1159/000440647
- Gupta, B., Laidlaw, D. A., Williamson, T. H., Shah, S. P., Wong, R., & Wren, S. (2009). Predicting visual success in macular hole surgery. *The British journal of ophthalmology*, 93(11), 1488-1491. doi:10.1136/bjo.2008.153189
- Hahn, P., Migacz, J., O'Connell, R., Izatt, J. A., & Toth, C. A. (2013). Unprocessed real-time imaging of vitreoretinal surgical maneuvers using a microscope-integrated spectral-domain optical coherence tomography system. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 251(1), 213-220. doi:10.1007/s00417-012-2052-2
- Hahn, P., Migacz, J., O'Connell, R., Maldonado, R. S., Izatt, J. A., & Toth, C. A. (2011). The use of optical coherence tomography in intraoperative ophthalmic imaging. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging: the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*, 42 Suppl, S85-94. doi:10.3928/15428877-20110627-08
- Hahn, P., Migacz, J., O'Donnell, R., Day, S., Lee, A., Lin, P., . . . Toth, C. A. (2013). Preclinical evaluation and intraoperative human retinal imaging with a high-resolution microscope-integrated spectral domain optical coherence tomography device. *Retina*, 33(7), 1328-1337. doi:10.1097/IAE.0b013e3182831293
- Haouchine, B., Massin, P., & Gaudric, A. (2001). Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 108(1), 15-22.
- Hattenbach, L. O., Framme, C., Junker, B., Pielen, A., Agostini, H., & Maier, M. (2016). [Intraoperative real-time OCT in macular surgery]. *Ophthalmologie*, 113(8), 656-662. doi:10.1007/s00347-016-0297-6
- Hayashi, A., Yagou, T., Nakamura, T., Fujita, K., Oka, M., & Fuchizawa, C. (2011). Intraoperative changes in idiopathic macular holes by spectral-domain optical coherence tomography. *Case reports in ophthalmology*, 2(2), 149-154. doi:10.1159/000328752
- Hee, M. R., Puliafito, C. A., Wong, C., Duker, J. S., Reichel, E., Schuman, J. S., . . . Fujimoto, J. G. (1995). Optical coherence tomography of macular holes. *Ophthalmology*, 102(5), 748-756.
- Hillenkamp, J., Kraus, J., Framme, C., Jackson, T. L., Roeder, J., Gabel, V. P., & Sachs, H. G. (2007). Retreatment of full-thickness macular hole: predictive value of optical coherence tomography. *British Journal of Ophthalmology*, 91(11), 1445-1449. doi:10.1136/bjo.2007.115642
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., . . . et al. (1991). Optical coherence tomography. *Science*, 254(5035), 1178-1181.
- Itoh, Y., Inoue, M., Rii, T., Hiraoka, T., & Hirakata, A. (2012). Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *American journal of ophthalmology*, 153(1), 111-119.e111. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.039
- Johnson, M. W., Van Newkirk, M. R., & Meyer, K. A. (2001). Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 119(2), 215-222.
- Johnson, R. N., & Gass, J. D. (1988). Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation, and implications for surgical intervention. *Ophthalmology*, 95(7), 917-924.
- Knudtson, M. D., Klein, B. E., Klein, R., Cruickshanks, K. J., & Lee, K. E. (2005). Age-related eye disease, quality of life, and functional activity. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 123(6), 807-814. doi:10.1001/archophth.123.6.807
- Kokame, G. T. (1995). Clinical correlation of ultrasonographic findings in macular holes. *American journal of ophthalmology*, 119(4), 441-451.

- Kusuhara, S., Teraoka Escano, M. F., Fujii, S., Nakanishi, Y., Tamura, Y., Nagai, A., . . . Negi, A. (2004). Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *American journal of ophthalmology*, 138(5), 709-716. doi:10.1016/j.ajo.2004.04.063
- Lahtela, U., Ylisoivio, J., Palosaari, T., & Hautala, N. (2015). Early outcomes of macular hole surgery on visual acuity, retinal anatomy and vision-related quality of life. *Acta Ophthalmologica*, 93(5), e402-403. doi:10.1111/aos.12646
- Lewis, M. L., Cohen, S. M., Smiddy, W. E., & Gass, J. D. (1996). Bilaterality of idiopathic macular holes. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 234(4), 241-245.
- Lois, N., Burr, J., Norrie, J., Vale, L., Cook, J., McDonald, A., . . . McPherson, G. (2011). Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole: a pragmatic randomized controlled trial. *Investigative ophthalmology & visual science*, 52(3), 1586-1592. doi:10.1167/iovs.10-6287
- Maier, M., Bohnacker, S., Klein, J., Klaas, J., Feucht, N., Nasser, A., & Lohmann, C. P. (2018). [Vitrectomy and iOCT-assisted inverted ILM flap technique in patients with full thickness macular holes]. *Ophthalmologie*. doi:10.1007/s00347-018-0769-y
- Maier, M. M., Nasser, A., Framme, C., Bohnacker, S., Becker, M. D., Heinrich, D., . . . Hattenbach, L. O. (2018). [Intraoperative Optical Coherence Tomography in Vitreoretinal Surgery: Clinical Experiences and Future Developments]. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 235(9), 1028-1034. doi:10.1055/s-0043-106304
- Maier, M. M., Rass, S., Mueller, C., Feucht, N., & Lohmann, C. P. (2013). Transconjunctival Sutureless Pars Plana Vitrectomy and Brilliant Peel (BP)-Assisted ILM Peeling in Patients with Macular Holes. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 230(7), 701-706. doi:10.1055/s-0032-1328510
- McCannel, C. A., Ensminger, J. L., Diehl, N. N., & Hodge, D. N. (2009). Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*, 116(7), 1366-1369. doi:10.1016/j.ophtha.2009.01.052
- Meng, Q., Zhang, S., Ling, Y., Cui, D., & Jin, Y. (2011). Long-term anatomic and visual outcomes of initially closed macular holes. *American journal of ophthalmology*, 151(5), 896-900.e892. doi:10.1016/j.ajo.2010.11.006
- Meuer, S. M., Myers, C. E., Klein, B. E., Swift, M. K., Huang, Y., Gangaputra, S., . . . Klein, R. (2015). The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*, 122(4), 787-795. doi:10.1016/j.ophtha.2014.10.014
- Meyer, C. H., Borny, R., & Horchi, N. (2017). Subretinal fluid application to close a refractory full thickness macular hole. *International journal of retina and vitreous*, 3, 44. doi:10.1186/s40942-017-0094-7
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Adelman, R. A., & Nawrocki, J. (2010). Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*, 117(10), 2018-2025. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.011
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Cisiecki, S., Adelman, R., & Nawrocki, J. (2008). Correlation between foveal structure and visual outcome following macular hole surgery: a spectral optical coherence tomography study. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 246(6), 823-830. doi:10.1007/s00417-007-0764-5
- Michalewska, Z., Michalewski, J., & Nawrocki, J. (2010). Continuous changes in macular morphology after macular hole closure visualized with spectral optical coherence tomography. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 248(9), 1249-1255. doi:10.1007/s00417-010-1370-5
- Nangia, V., Jonas, J. B., Khare, A., & Lambat, S. (2012). Prevalence of macular holes in rural central India. The Central India Eye and Medical Study. *Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 250(7), 1105-1107. doi:10.1007/s00417-012-1933-8

- Nassif, N. A., Cense, B., Park, B. H., Pierce, M. C., Yun, S. H., Bouma, B. E., . . . de Boer, J. F. (2004). In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Optics Express*, *12*(3), 367-376. doi:10.1364/opex.12.000367
- Obata, S., Fujikawa, M., Iwasaki, K., Kakinoki, M., Sawada, O., Saishin, Y., . . . Ohji, M. (2017). Changes in Retinal Thickness after Vitrectomy for Epiretinal Membrane with and without Internal Limiting Membrane Peeling. *Ophthalmic research*, *57*(2), 135-140. doi:10.1159/000448956
- Philippakis, E., Amouyal, F., Couturier, A., Boulanger-Scemama, E., Gaudric, A., & Tadayoni, R. (2017). Size and vitreomacular attachment of primary full-thickness macular holes. *The British journal of ophthalmology*, *101*(7), 951-954. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309212
- Ray, R., Baranano, D. E., Fortun, J. A., Schwent, B. J., Cribbs, B. E., Bergstrom, C. S., . . . Srivastava, S. K. (2011). Intraoperative Microscope-Mounted Spectral Domain Optical Coherence Tomography for Evaluation of Retinal Anatomy during Macular Surgery. *Ophthalmology*, *118*(11), 2212-2217. doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.012
- Schubert, H. D., Kuang, K., Kang, F., Head, M. W., & Fischbarg, J. (1997). Macular holes: migratory gaps and vitreous as obstacles to glial closure. *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, *235*(8), 523-529.
- Sebag, J. (1992). Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye (London, England)*, *6* (Pt 6), 541-552. doi:10.1038/eye.1992.119
- Shiode, Y., Morizane, Y., Matoba, R., Hirano, M., Doi, S., Toshima, S., . . . Shiraga, F. (2017). The Role of Inverted Internal Limiting Membrane Flap in Macular Hole Closure. *Investigative ophthalmology & visual science*, *58*(11), 4847-4855. doi:10.1167/iovs.17-21756
- Smiddy, W. E., & Flynn, H. W., Jr. (2004). Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *American journal of ophthalmology*, *137*(3), 525-537. doi:10.1016/j.ajo.2003.12.011
- Stanzel, B. V., Gagalick, A., Brinkmann, C. K., Brinken, R., Herwig, M. C., & Holz, F. G. (2016). [Intraoperative OCT in ophthalmic microsurgery]. *Ophthalmologe*, *113*(5), 435-442. doi:10.1007/s00347-016-0250-8
- Staurengi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., & Spaide, R. F. (2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology*, *121*(8), 1572-1578. doi:10.1016/j.ophtha.2014.02.023
- Swanson, E. A., Izatt, J. A., Hee, M. R., Huang, D., Lin, C. P., Schuman, J. S., . . . Fujimoto, J. G. (1993). In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Optics letters*, *18*(21), 1864-1866.
- Tao, Y. K., Ehlers, J. P., Toth, C. A., & Izatt, J. A. (2010). Intraoperative spectral domain optical coherence tomography for vitreoretinal surgery. *Optics letters*, *35*(20), 3315-3317. doi:10.1364/ol.35.003315
- Uchino, E., Uemura, A., & Ohba, N. (2001). Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, *119*(10), 1475-1479.
- Ullrich, S., Haritoglou, C., Gass, C., Schaumberger, M., Ulbig, M. W., & Kampik, A. (2002). Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *The British journal of ophthalmology*, *86*(4), 390-393.
- Wojtkowski, M., Leitgeb, R., Kowalczyk, A., Bajraszewski, T., & Fercher, A. F. (2002). In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *Journal of biomedical optics*, *7*(3), 457-463. doi:10.1117/1.1482379
- Wykoff, C. C., Berrocal, A. M., Scheffler, A. C., Uhlhorn, S. R., Ruggieri, M., & Hess, D. (2010). Intraoperative OCT of a full-thickness macular hole before and after internal limiting membrane peeling. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging: the official journal of the*

- International Society for Imaging in the Eye*, 41(1), 7-11. doi:10.3928/15428877-20091230-01
- Xu, L., You, Q. S., Wang, Y. X., Liang, Q. F., Cui, T. T., Yang, X. H., . . . Jonas, J. B. (2013). Prevalence of macular holes as cause for visual impairment. The Beijing Eye Public Healthcare Project. *Acta Ophthalmologica*, 91(2), e157-158. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02573.x

V Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Mathias Maier für die Überlassung des bearbeiteten Themas, die freundliche und motivierende Unterstützung sowie die hilfreiche Beratung. Herrn PD Dr. med. Nikolaus Feucht danke ich für die Zusammenarbeit und die Betreuung. Herrn Prof. Dr. med. Dr. (Lond.) Chris P. Lohmann, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar, möchte ich für die Ermöglichung meiner Promotion danken.

Großer Dank gilt Frau Dr. med. Sabrina Bohnacker für die kollegiale Unterstützung und die Hilfsbereitschaft sowohl bei der Einarbeitung als auch bei vielen weiteren Fragestellungen und Problemen im Laufe der Promotion.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dipl.-Betriebswirt Virgilio Ricci für die IT-technische Unterstützung. Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanz für die Hilfe bei der Aktenbeschaffung und der digitalen Archivnutzung und dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie für die Hilfestellung bei der Planung der statistischen Auswertung möchte ich ebenfalls danken.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Freund, Martin Friedrich, für die liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Erstellung meiner Doktorarbeit.

VI Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit eidesstattlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in: (M. Maier et al., 2018)

München, den 20.05.2019

Julia Klein