

**Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. F. Grehn**

**Ergebnisse der Pars plana Vitrektomie bei Makulaforamen:
Vergleich von einfacher Vitrektomie vs. Peeling der Membrana limitans interna
mit und ohne Eingabe von Indocyaningrün.**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Frauke Carola Janzen
aus Hamburg.**

Würzburg, November 2006

Referent: Priv.-Doz. Dr. W. Schrader

Koreferent: Prof. Dr. G. Geerling

Dekan: Prof.Dr.M.Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2007

Die Promovendin ist Ärztin.

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Anatomie und Physiologie der Netzhaut.....	1
1.1.1.	Schichtenaufbau der Netzhaut	2
1.1.2.	Makula lutea	3
1.1.3.	Funktionelle Leistungen des Visuellen Systems.....	3
1.1.4.	Phototransduktion und Reizleitung	4
1.1.5.	Adaptation.....	5
1.1.6.	Sehschärfe.....	6
1.1.7.	Gesichtsfeld	6
1.1.8.	Farbensehen.....	7
1.2.	Pathogenese, Klinik und Stadieneinteilung des idiopathischen Makulaloches.....	7
1.3.	Überblick über die therapeutischen Ansätze bei der Behandlung des primären Makulaloches	10
1.4.	Fragestellung der Arbeit.....	15
2.	Operative Methoden	17
2.1.	Operationsverfahren	17
2.2.	Intra-, postoperative Tamponaden.....	20
3.	Patienten	22
3.1.	Auswahlkriterien, Datenerhebung und Auswertung.....	22
3.1.1.	Patientenauswahl	22
3.1.2.	Präoperative Untersuchung	23
3.1.3.	Postoperative Untersuchung.....	23
3.2.	Einteilung der Gruppen	24
3.2.1.	Ausschlussgründe.....	24
3.2.2.	Ausschluss wegen unzureichender Nachbeobachtung	26
3.2.3.	Eingeschlossene Patienten.....	26

4.	Ergebnisse	28
4.1.	Biographische Daten	28
4.2.	Präoperativer Ausgangsbefund	32
4.2.1.	Stadienverteilung der Foramina	32
4.2.2.	Begleitende Erkrankungen.....	33
4.3.	Vergleich der anatomischen Ergebnisse	36
4.4.	Vergleich der funktionellen Ergebnisse	40
4.5.	Postoperativer Verlauf	44
4.6.	Einfluss des Alters des Foramens auf anatomische und funktionelle Ergebnisse.....	48
4.7.	Gesichtsfeldausfälle	58
4.8.	Reoperationen	72
5.	Diskussion	79
6.	Zusammenfassung.....	99
7.	Literaturverzeichnis	I

1. Einleitung

1.1. Anatomie und Physiologie der Netzhaut

Die Netzhaut ist die anatomische Struktur, die die eigentliche Funktion des Auges, nämlich das Sehen ermöglicht.

Lichtquanten, die durch den dioptischen Apparat des Auges auf die Netzhaut treffen, werden in den Photorezeptoren in elektrische Signale umgewandelt. Bereits auf retinaler Ebene erfolgt nun eine erste Modulation und Weiterverarbeitung der Informationen, die dann über das Corpus geniculatum laterale (Umschaltung auf das vierte Neuron) zur primären Sehrinde im okzipitalen Cortex geleitet werden. Hier entsteht durch die Integration verschiedener Einzelaspekte die visuelle Wahrnehmung.

Rein anatomisch gliedert sich die Netzhaut in eine pars caeca, die im Bereich der Ora serrata in die mehrschichtige pars optica übergeht.

Die pars optica ist aus zwei Funktionseinheiten, nämlich der pars pigmentosa und der pars nervosa aufgebaut. Das Stratum pigmentosum entspricht dem einschichtigen Pigmentepithel, das lediglich im Bereich der Ora serrata und der Papilla n. optici mit der darunter liegenden pars nervosa verwachsen ist.

Ansonsten besteht zwischen diesen beiden Anteilen der Netzhaut ein Spaltraum, der einerseits durch den Quellungsdruk des Glaskörpers, andererseits durch kontinuierliche Drainage des retinalen Pigmentepithels verringert wird und dadurch zu einer Adhäsion der Schichten führt.

Darüber hinaus besitzt die pars pigmentosa physikalische (Diffusionsbarriere, Blut-Retina-Schranke), optische (Lichtabsorption) und metabolische (Abbau der Außensegmente, Vitamin-A-Stoffwechsel) Funktionen.

1.1.1. Schichtenaufbau der Netzhaut

In der pars nervosa lassen sich lichtmikroskopisch neun Schichten differenzieren.

Dabei wird die äußerste, dem retinalen Pigmentepithel zugewandte Schicht von den Außensegmenten der Photorezeptoren gebildet, bei denen sich Stäbchen und Zapfen unterscheiden lassen.

Darüber liegt die Membrana limitans externa, die den äußeren Schlussleisten der Müller'schen Stützzellen entspricht. Bei diesen Zellen handelt es sich um spezielle Gliazellen, die neben einer Verankerung der Netzhaut beteiligt sind an der Ionenverteilung während des Erregungsprozesses.

Die darauf folgende äußere Körnerschicht enthält die Kerne der Rezeptorzellen.

Die vierte histologisch abgrenzbare Schicht wird als äußere plexiforme Schicht bezeichnet. Hier verlaufen die Axone der Horizontalzellen, Bipolarzellen und der Rezeptorzellen.

Die Kerne der Amakrinen Zellen, der Müller-Stützzellen, der Horizontalzellen und der Bipolarzellen bilden die so genannte innere Körnerschicht.

Die sechste retinale Schicht besteht aus den synaptischen Verknüpfungen der Amakrinen Zellen, Bipolarzellen und Ganglienzellen und wird entsprechend als innere plexiforme Schicht bezeichnet.

Die hier auffolgende Ganglienzellschicht enthält die nach ihnen benannten Ganglienzellen, die peripher ein bis zwei Lagen ausbilden, zentral jedoch im Randwall der Fovea in sechs bis acht Lagen übereinander liegen.

Ihre 1,1 Millionen Axone bilden die Nervenfaserschicht und vereinigen sich in der Papilla nervi optici zum N. opticus, der durch die Lamina cribrosa der Sklera hindurchtritt. Erst nach diesem Durchtritt kommt es zur Bildung einer Myelinscheide um die Axone. Der Grund hierfür ist die höhere Transparenz der Netzhaut bei fehlender Myelinisierung. Diese ist notwendig, da das Licht um auf die Sinneszellen zu treffen, zunächst sämtliche darüber liegende Netzhautschichten durchdringen muss.

Die Grenze zum Glaskörper wird von der Membrana limitans interna gebildet, die der Basalmembran der Müller'schen Zellen entspricht.

1.1.2. Makula lutea

Eine charakteristische, jedoch vom beschriebenen histologischen Aufbau abweichende Anatomie zeigt sich im Bereich der Makula lutea.

Dieser querovale, gelbe Fleck liegt 5° temporal der optischen Achse und besitzt eine zentrale Einbuchtung, die entsprechend als Fovea centralis bezeichnet wird.

Das darüberliegende Netzhautgewebe wird zur Seite verdrängt und bildet den parafovealen Randwall. Hierdurch wird einerseits eine Streuung des Lichtes vermieden, andererseits die Absorption maximal gesteigert.

Die Fovea centralis kennzeichnet mit einem Durchmesser von nur 1,5 mm die Stelle des schärfsten Sehens und enthält ausschließlich Zapfen.

Die gelbliche Färbung, die sich bei der ophthalmoskopischen Untersuchung zeigt, entsteht durch das Xantophyll, das in Ganglienzellen und Bipolarzellen enthalten ist.

1.1.3. Funktionelle Leistungen des Visuellen Systems

Die Gesamtheit der funktionellen Leistungen des visuellen Systems wird als Sehvermögen bezeichnet und umfasst:

- die Adaptationsfähigkeit
- das Auflösungsvermögen (Sehschärfe)
- die Wahrnehmung des Umfeldes (Gesichtsfeld)
- und das Farbsehen.

Die Grundlage für diese Fähigkeiten bestehen in der Aufnahme und der Verarbeitung von Lichtreizen durch die Rezeptorzellen.

Der Mensch verfügt über 6,5 Millionen Zapfen (Photopisches Sehen) und 120 Millionen Stäbchen (Skotopisches Sehen).

Die Zahl und die Art der Photorezeptoren differiert in den einzelnen topographischen Regionen der Netzhaut.

Die höchste Zapfendichte findet sich im Bereich der Fovea centralis. Die Stäbchenverteilung zeigt ein Maximum bei 30° rings um die Fovea, die nach peripher hin kontinuierlich abnimmt.

Beide Rezeptortypen verfügen über Sehpigmente, die allerdings unterschiedliche Absorptionsmaxima aufweisen.

Das Rhodopsin der Stäbchen absorbiert vorwiegend kurzwelliges Licht im Wellenlängenbereich von 500 nm.

Das durchschnittliche Absorptionsmaximum der Zapfen liegt bei 555 nm. Dabei werden drei Zapfenopsine (Rot 565 nm, Grün 535 nm, Blau 420 nm) unterschieden, die die Grundlage für das Farbsehen darstellen.

1.1.4. Phototransduktion und Reizleitung

Beim Phototransduktionsprozess bewirken Lichtquanten die Stereoisomerisation von der 11-cis zur All-trans-Form.

Es folgt eine Kaskade chemischer Reaktionen mit hoher Verstärkerfunktion, die letztendlich die Permeabilität der äußeren Rezeptormembran für Natrium-, und Calciumionen vermindert.

So führt im Gegensatz zu allen anderen Rezeptoren die Erregung durch den ädaquaten Reiz beim Photorezeptor zu einer Hyperpolarisation (von -30 mV auf -70 mV bei maximaler Reizung).

Als Folge wird vermindert Transmitter (Glutamat) an den Synapsen der Photorezeptoren abgegeben.

Die direkte neuronale Übertragung des Rezeptorpotentials auf Bipolarzellen und Ganglienzellen wird durch vorwiegend hemmende Einflüsse der Horizontalzellen und Amakrinen Zellen moduliert.

Diese interneuronale Verschaltung ist verantwortlich für die Ausbildung der rezeptiven Felder. Als rezeptives Feld eines Neurons wird derjenige Bereich der Netzhaut bezeichnet, von dem aus seine Aktivität beeinflusst werden kann.

Die Größe eines rezeptiven Feldes ist nicht konstant.

Im Aufbau unterscheidet man zwischen dem Zentrum und der Peripherie des Feldes.

Die Belichtung des Zentrums eines rezeptiven Feldes führt gleichzeitig zu einer Erregung (Depolarisation) der On-Bipolarzelle bzw. On-Ganglienzelle und einer Hyperpolarisation der Off-Zellen.

Entsprechend führt die Belichtung der Peripherie zu einer Senkung der Aktionspotentialfrequenz der On-Ganglienzelle.

Entgegengesetzte Verhältnisse zeigen sich bei den Off-Bipolarzellen bzw. Off-Ganglienzellen, wo die Belichtung der Peripherie des rezeptiven Feldes die Voraussetzung für eine Erregung der Zellen bildet.

Die Codierung der Reizstärke erfolgt zunächst über die Amplitude des Potentials, erst in den Ganglienzellen (3. Neuron) entstehen Aktionspotentiale, deren Frequenz bestimmt wird von der Reizintensität und die in die primäre Sehrinde im Bereich des Okzipitalpolles weitergeleitet werden.

Wie bereits dargestellt ist dieser Transduktionsprozess die Voraussetzung für die höheren funktionellen Leistungen des Sehens.

Diese umfassen die Adaptation, das Auflösungsvermögen, die Wahrnehmung des Umfeldes und das Farbsehen.

1.1.5. Adaptation

Unter Adaptation versteht man die Fähigkeit des Auges sich an verschiedene Beleuchtungsintensitäten anzupassen.

Während die Helladaptation innerhalb weniger Sekunden erfolgt ist, verläuft die Dunkeladaptation zweiphasig.

In der ersten etwa fünfminütigen Phase erfolgt eine weitgehende Anpassung, die jedoch vollständig abgeschlossen erst nach etwa 40-45 Minuten ist.

Die Mechanismen der Adaptation umfassen die Pupillenreaktion, zur Regulation des Lichteinfalls, die Sensorempfindlichkeit, deren Anpassung chemisch erfolgt (bei Dunkelheit liegen die Sehpigmente in sehr hoher Konzentration vor), die räumliche und zeitliche Summation.

Unter räumlicher Summation versteht man die Vergrößerung des rezeptiven Feldes bei geringer Beleuchtungsintensität, durch das zwar die Anzahl der Rezeptoren, die auf ein Neuron wirken, erhöht wird, gleichzeitig jedoch auch die Kontrastierung verloren geht, sich also die Sehschärfe vermindert.

Bei der zeitlichen Summation können unterschwellige Reize durch Reizverlängerung überschwellig werden und ein Aktionspotential auslösen.

1.1.6. Sehschärfe

Die Sehschärfe ist der Kehrwert des räumlichen Auflösungsvermögens des Auges in Winkelminuten und eine Funktion der Netzhautmitte.

Sie korreliert mit der Rezeptordichte und der rezeptiven Feldgröße in der Netzhaut.

Die Zapfendichte ist maximal in der Fovea centralis. Zusätzlich bestehen in diesem Bereich besondere neuronale Verschaltungsmechanismen.

Die in der Netzhautperipherie nachweisbare Signalkonvergenz ist aufgehoben. Vielmehr ist jede Sinneszelle der Fovea centralis mit nur einer einzigen Bipolarzelle bzw. Ganglienzelle verbunden.

Hierdurch erhöht sich das optische Auflösungsvermögen.

Auch die kontrastverstärkende Wirkung kleiner, antagonistisch organisierter rezeptiver Felder ist maßgeblich beteiligt an der zu erreichenden Sehschärfe.

Demnach ist das Auflösungsvermögen vom retinalen Ort und von der Adaptation abhängig.

1.1.7. Gesichtsfeld

Als Gesichtsfeld bezeichnet man den Ausschnitt der Umwelt, den ein unbewegtes Auge bei fixiertem Kopf wahrnimmt.

Die Prüfung des Gesichtsfeldes erfolgt durch die kinetische oder statische Perimetrie.

Dabei müssen Marken unterschiedlicher Intensität, bzw. solche die von peripher in das Sehzentrum des Patienten verlagert werden, erkannt werden.

Der Patient gibt dabei jedes Mal an, wann die Marke in seinem Gesichtsfeld erscheint oder innerhalb desselben verschwindet.

Ein physiologisches Skotom 15° temporal, das bei binokularem Sehen kompensiert wird, entspricht der nasalen Retinaunterbrechung an der Papilla n. optici.

Pathologische Skotome können ihre Ursache im optischen Apparat, in der Netzhaut oder entlang der Sehbahn haben.

1.1.8. Farbsehen

Die Fähigkeit zur Farbunterscheidung ist eine Leistung des Zapfenapparates. Wie bereits beschrieben, existieren drei Zapfenopsine mit unterschiedlichen Absorptionsmaxima (Rot 565 nm, Grün 535 nm, Blau 420 nm). Auch für das Farbsehen wird die Organisation der Netzhaut in rezeptive Felder angenommen, durch die die Gegenfarben berücksichtigt werden. So können nicht nur sämtliche Grundfarben (Rot, Grün, Blau) erkannt werden, sondern auch zahllose Komplementärfarben.

1.2. Pathogenese, Klinik und Stadieneinteilung des idiopathischen Makulaloches

Die erste korrekte anatomische Beschreibung eines Makulaforamens erfolgte durch H.D. Noyes im Jahre 1871 (Noyes, 1871).

Demnach handelt es sich bei einem Makulaloch um einen umschriebenen, runden bis ovalen wie ausgestanzt erscheinenden Netzhautdefekt.

Definitionsgemäß ist die Kontinuität der sensorischen Netzhaut vollständig unterbrochen und das retinale Pigmentepithel liegt frei vor.

Die Entwicklung eines Makulaforamens kann durch primäre oder sekundäre Ursachen bedingt sein. Als sekundär wird das Foramen bezeichnet, wenn es in Folge anderer okulärer Erkrankungen auftritt.

Nur 15% der Lochbildungen der Makula sind u.a. traumatisch bedingt oder Folge hoher Myopie und damit als sekundär entstandene Foramen zu bezeichnen.

In 83% der Fälle handelt es sich um ein primäres oder idiopathisches Makulaforamen (Reese et al, 1967; Mc. Donnell et al., 1982).

Die Inzidenz wird mit 3,3 Fällen auf 1.000 Menschen > 55 Jahre beziffert (Freeman, 1993).

Typischerweise handelt es sich bei den Betroffenen vorwiegend um Frauen in der sechsten Lebensdekade (Mc. Donnell et al., 1982).

In 10% der Fälle tritt ein Makulaforamen beidseitig auf (Aaberg et al., 1970).

Risikofaktoren, die die Entwicklung eines Makulaloches begünstigen, sind noch nicht hinreichend untersucht.

Im Rahmen der 1994 veröffentlichten Eye Disease Case Control Study (EDCCS) wurde lediglich eine erhöhte Fibrinogenplasmakonzentration ($\geq 2,95$ g/l) und ein bestehendes Glaukom des Patienten als statistisch signifikante Faktoren gewertet (Eye Disease Case Control Study Group, 1994).

Im Verlauf der letzten fünfzig Jahre entwickelte sich ein komplett neues Verständnis für die Pathogenese des idiopathischen Makulaforamens.

Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieb Kuhnt die erste primäre Lochbildung der Makula als eine „eigentümliche Veränderung der Netzhaut ad maculam“ (Kuhnt, 1900).

Er führte diese auf den Verlust von retinalem Gewebe zurück.

Jene Vorstellung beherrschte das wissenschaftliche Denken bis in die fünfziger Jahre hinein.

Zu diesem Zeitpunkt entwickelten sich neue Theorien zur Genese des Makulaloches.

Vor allem histopathologische Studien, die Entwicklung der optischen Kohärenztomographie und die Tatsache, dass eine hintere Glaskörperabhebung vor der Lochbildung schützt (Trempe et al., 1986), führten dazu, dass die vitreoretinale Adhärenz als wesentlicher Faktor für die Entstehung eines Makulaforamens angesehen wurde.

Die Erkrankung beginnt in einem Alter, wo sich der Glaskörper normalerweise spontan von der Netzhaut ablöst.

Bei diesen Patienten scheint es jedoch - nach heutigem Kenntnisstand - zu einer incompletten, parafovealen Abhebung und Schrumpfung der verbliebenen hinteren Glaskörpergrenzmembran zu kommen, die dann durch tangentialen Zug zunächst zur Anhebung und letztendlich zum Einreißen der Fovea führt.

Entsprechend dieser 1988 von Gass und Johnson aufgestellten Hypothese erfolgt die Klassifikation der Makulaforamina in ein Stadium 1 bis 4 (Johnson, Gass, 1988).

Bei einem Stadium 1 Foramen handelt es sich um ein noch nicht durchgreifendes Foramen. Die klinische Unterscheidung zu differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen, wie cystoidem Makulaödem, Solar-Retinopathie, zentralen Drusen oder zentral seröser Chorioretinopathie ist oftmals schwierig.

Heute ist für eine solche Fragestellung die optische Kohärenztomographie ein hilfreiches diagnostisches Werkzeug geworden.

In der funduskopischen Untersuchung unterscheidet man zwischen einem gelben Punkt mit einem ungefähren Durchmesser von 100-200 μm (Stadium 1a) und einem gelben Ring (Stadium 1b). Der Übergang ist nach Gass pathognomonisch für das Makulaforamen.

Klinisch zeigt sich in diesem Stadium der Erkrankung die obligate Trias aus Fehlen der fovealen Depression, anliegender hinterer Glaskörpergrenzmembran und fovealem gelben Fleck. Dieser entsteht durch das in den Photorezeptoren enthaltene Xantophyll, das durch die Anhebung vermehrt sichtbar wird.

Als Folge radiärer Retraktion der Rezeptoren entwickelt sich hieraus dann das im Stadium 1b erkennbare Ringphänomen.

In der Hälfte der Fälle kommt es in diesem Stadium zu einer Regression des Foramens (Naumann, 1997), wobei die beschriebenen Veränderungen nahezu vollständig reversibel sind.

Bei den übrigen zeigt sich eine Progredienz der Erkrankung in ein Stadium 2.

Der Klassifikation nach handelt es sich hierbei um ein sämtliche Netzhautschichten erfassendes Foramen mit einem Durchmesser von $\leq 400 \mu\text{m}$. Die in diesem Stadium der Erkrankung auftretenden Veränderungen sind bereits irreversibel.

In der Regel entwickelt sich ein Makulaforamen Stadium 2 in einem Zeitraum von wenigen Monaten weiter zu einem Stadium 3 Foramen, welches definitionsgemäß einen Durchmesser von $\geq 400 \mu\text{m}$ besitzt. Neben elevierten Foramenrändern lässt sich bei einem Makulaloch im Stadium 3 eine partielle hintere Glaskörperabhebung nachweisen, die bei einer Progression in ein Stadium 4 Foramen als komplette hintere Glaskörperabhebung imponiert.

In 75% der Fälle ist klinisch eine Verdichtung über dem Foramen erkennbar, die der hinteren Glaskörpergrenzmembran anhaftet (Gass, 1988).

Man vermutete zunächst, dass es sich dabei um das retinale Gewebe handelte, welches im Lochbereich fehlte und bezeichnete das Phänomen als Operculum.

Erst histologische Untersuchungen von Madreperla im Jahre 1995 widerlegten diese Annahme und zeigten, dass es sich bei der Gewebsverdichtung um eine Ansammlung von Astrozyten und Müller-Gliazellen handelt, die heute folgerichtig als Pseudo-Operculum bezeichnet wird (Madreperla et al., 1995).

Hieraus ergibt sich auch die Erklärung für den funktionellen Erfolg nach Vitrektomie.

In der klinischen Symptomatik bieten die Patienten Metamorphopsien sowie Zentralskotome. Letztere sind jedoch häufig nur sehr schwierig darzustellen.

Das für den Patienten im Vordergrund stehende Symptom ist die langsam progrediente Sehverschlechterung.

Der durchschnittliche Visus bei Patienten mit Stadium 1 Foramen liegt zwischen 0,3 und 0,8.

Bei einem Makulaloch im Stadium 2 sinkt er auf Werte von 0,2 - 0,4 ab. Bei fortschreitender Erkrankung (Stadium 3 / Stadium 4) zeigt sich eine mittlere Sehschärfe von 0,1. Diese führt bei vielen Betroffenen zur Aufgabe von Lesen, Autofahren und Schreiben, mit daraus resultierender Hilflosigkeit und Isolierung. Für viele Patienten bedeutete deshalb die Diagnose eines Makulaforamens den Verlust eines bisher selbständigen Lebens.

1.3. Überblick über die therapeutischen Ansätze bei der Behandlung des primären Makulaloches

Im Jahr 1989 auf dem Netzhaut-Symposium in Squaw Valley wurde zum ersten Mal über die Glaskörperchirurgie im Zusammenhang mit dem idiopathischen Makulaforamen berichtet.

Dieser Ansatz revolutionierte das Denken der Menschen, die die primäre Lochbildung der Makula bis zu diesem Zeitpunkt als eine außerordentlich seltene und nicht therapierbare medizinische Erkrankung eingestuft hatten.

Der Gedanke, dass die Vitrektomie vorteilhaft sein könnte für Patienten mit idiopathischem Makulaloch, konnte sich nur entwickeln, weil ein Jahr zuvor von Gass eine neue Theorie zur Entstehung der Erkrankung aufgestellt worden war. In seiner 1988 publi-

zierten Arbeit ging er erstmalig davon aus, dass der Glaskörper eine wesentliche Rolle bei der Lochbildung spielt (Gass, 1988).

Dieses Umdenken bildete den Grundstein für die dramatische Wandlung hin zu einer chirurgisch therapierbaren Erkrankung - durch die Entfernung des Glaskörpers und die Minimierung seiner Zugwirkung auf den fovealen Netzhautbereich.

Als Begründer der Makulalochchirurgie gelten N.Kelly und R.Wendel. Sie veröffentlichten im Jahr 1991 die ersten Ergebnisse.

Ihr operatives Vorgehen umfasste die geschlossene Pars-Plana-Vitrektomie, die Ablösung der hinteren Glaskörpergrenzmembran, die Entfernung von epiretinalen Membranen und den Flüssigkeits-Luft-Austausch.

Diese chirurgische Technik führte in 58% der Fälle zu einem anatomischen Verschluss des Foramens. Hieraus resultierte bei 42% der Patienten eine verbesserte Sehschärfe (Kelly, Wendel, 1991).

Trotz ihrer Ergebnisse, die sich durch die 1993 veröffentlichte Studie nicht nur bestätigten, sondern sogar verbesserten, blieb zunächst eine gewisse Skepsis gegenüber dem von ihnen postulierten Behandlungskonzept. Immerhin hatte es sich jahrzehntelang um eine nicht zu therapierende Erkrankung gehandelt.

Wesentliche Fortschritte wurden in diesem Punkt durch Freeman erzielt, der die Studiengruppe Makulaforamen initiierte.

Sie konnten durch verschiedene prospektive, randomisierte und kontrollierte klinische Studien den Vorteil der chirurgischen Intervention gegenüber der einfachen Beobachtung beim Makulaforamen nachweisen (Kim et al., 1996; Kim et al., 1995; Freeman et al., 1997).

Mitte der neunziger Jahre wurde die konventionelle von Kelly und Wendel begründete chirurgische Technik modifiziert.

Thomas A. Rice entfernte 1995 erstmals die Membrana limitans interna bei Patienten mit primärem Makulaforamen (Rice TA, 1995). Die Folge waren signifikante Steigerungen sowohl der anatomischen als auch der funktionellen Erfolgsraten (Mester, Kuhn, 2000; Brooks, 2000).

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Vergrößerung des Foramens auf die tangentielle Zugwirkung der Membrana limitans interna zurückzuführen ist (Gordon et al., 1995).

Nach der heutigen Auffassung also ist der Beginn der Erkrankung auf den tangentialen Zug der anheftenden Glaskörpergrenzmembran zurückzuführen, die anschließende Lochvergrößerung jedoch durch proliferierende kontraktile Zellen induziert, die die Membrana limitans interna als Gerüst nutzen (Yoon et al., 1996).

Basierend auf dieser Annahme, ist es nachvollziehbar, dass sich durch die Entfernung der Membrana limitans interna verbesserte Resultate ergaben.

Zeitgleich entwickelten sich andere Therapieansätze, die die Pars-Plana-Vitrektomie kombinierten mit einer adjuvanten, pharmakologischen Therapie.

Voraussetzung hierfür waren die von Madreperla 1994 und 1995 publizierte histopathologischen Studien.

Sie demonstrierten, dass eine Anlage der Lochränder vorwiegend auf die Operation zurückzuführen sei, der persistierende Gewebsdefekt jedoch durch die Proliferation von Gliazellen verschlossen wird (Madreperla et al., 1994; 1995).

Diese Ergebnisse führten zu dem Gedanken, durch gezielte, pharmakologische Therapie das Wachstum der Gliazellen zu stimulieren.

Um Substanzen mit solchen Fähigkeiten zu isolieren und zu entwickeln, war das fortgeschrittene Verständnis auf dem Gebiet der Zellbiologie und des Wundheilungsprozesses eine wesentliche Voraussetzung (Lynch et al., 1989).

Als adjuvante Therapeutika wurden im Bereich der Makulalochchirurgie letztendlich das TGF- β 2, autologes Serum und autologes Plättchenkonzentrat verwendet.

Bereits 1986 konnte Ignatz eine stimulierende Wirkung von TGF- β 2 auf die Kollagen-, und Glycoproteinsynthese nachweisen, sowie die Induktion von Zellproliferation und Migration, beides Faktoren, die die Wundheilung beschleunigen und verbessern können (Ignatz, Massague, 1986).

Die durch TGF- β 2 bedingte höhere Effizienz der retinalen Wundheilung, konnte durch experimentelle Studien am Tier bestätigt werden (Smiddy et al., 1989).

Bei der Übertragung auf den Menschen ergab sich jedoch in einer prospektiven, randomisierten, Doppelblind-, und placebokontrollierten, klinischen Studie kein Nutzen (Glaser et al., 1992).

Auch das Aufbringen von autologem Serum sollte, durch die darin enthaltenen Wachstumsfaktoren, zu einem beschleunigten retinalen Wundheilungsprozess führen (Campochiaro et al., 1984).

Wiederum konnten experimentelle Tierstudien, bei denen entweder autologes Serum oder Placebo auf eine Retinotomie appliziert wurde, eine höhere Verschlussrate bei den mit autologem Serum behandelten Tieren zeigen.

Der anfängliche Enthusiasmus ließ schnell nach, als sich die Ergebnisse für den Menschen nicht bestätigten (Wells, Gregor, 1996; Melberg, Meredith, 1996).

Die Stimulation der Wundheilung durch die Verwendung von autologem Plättchenkonzentrat ist vermutlich durch α -Granula der Thrombozyten bedingt, die verschiedene Wachstumsfaktoren, unter anderem TGF- β 2 enthalten (Korobelnik et al., 1996).

Schlussfolgernd scheinen kostenintensive adjuvante Therapien bei der erfolgreichen Behandlung des idiopathischen Makulaforamens nicht notwendig zu sein, wenn es möglich ist, die Membrana limitans interna komplett zu entfernen.

Gerade diese Entfernung gestaltet sich jedoch aufgrund der geringen Dicke (0,02 μ m) und der Transparenz der Membran häufig -selbst für erfahrene retinale Chirurgen- als technisch außerordentlich schwierig.

So ist es intraoperativ oft unmöglich die Ausdehnung der Membran, bzw. die Grenze zwischen dem bereits gepeelten und nicht gepeelten Gebiet zu erkennen, infolgedessen es zum Persistieren von Anteilen der Membrana limitans interna kommen kann, die gleichzeitig die Ursache für ein schlechteres anatomisches und funktionelles Ergebnis darstellen.

Es konnte nämlich mittlerweile nachgewiesen werden, dass die Voraussetzung für hervorragende anatomische und funktionelle Ergebnisse auf dem Gebiet der Makulalochirurgie die vollständige Entfernung der Membrana limitans interna im parafovealen Bereich ist (Mester, Kuhn, 2000; Brooks, 2000; Haritoglou et al., 2002).

Die Konsequenz aus dieser Beobachtung war, dass jedes Verfahren, das das Abschälen der Membran erleichtert, mit einer weiteren Optimierung der Ergebnisse assoziiert sein müsste.

Deswegen ist es nicht verwunderlich, dass die im Jahr 2000 von Kadonosono entwickelte Methode der Anfärbung der Membrana limitans interna mit dem Farbstoff Indocyaningrün so eine schnelle und massive Verbreitung erfuhr (Kadonosono et al., 2000).

Indocyaningrün ist in der Ophthalmologie ein bekanntes und bewährtes Hilfsmittel bei der Anfärbung intraokularer Strukturen.

So wird es seit 1970 in der Angiographie für die Darstellung des choroidalen Gefäßsystems genutzt.

In den letzten Jahren wurde es jedoch auch zunehmend zur Anfärbung der vorderen Linsenkapsel in der Kataraktchirurgie eingesetzt (Mc.Enerney, Peyman, 1978; Horiguchi et al., 1998).

Für beide Verwendungszwecke konnte eine Toxizität des Farbstoffes ausgeschlossen werden. Diese Beobachtung wird mit der Applikationsform des Indocyaningrün erklärt, das nach intravenöser Injektion zu 98 % an Plasmaproteine gebunden ist und durch diese Bindung gehindert wird, das Gefäßsystem zu verlassen und im Gewebe zu akkumulieren. Darüber hinaus ist durch die Verteilung des Farbstoffes im Blutvolumen und den geringen Anteil des Herzzeitvolumens, das letztendlich für die Durchblutung des Augapfels zur Verfügung steht, die messbare Konzentration von Indocyaningrün äußerst gering (Baker, 1966; Fox, Wood, 1960).

Diese lange und sichere Geschichte des Farbstoffes in der Ophthalmologie mag mitverantwortlich sein, für die schnelle Verbreitung des Indocyaningrün auf dem Gebiet der Makulalochirurgie.

Durch das Einbringen weniger Tropfen des hydrophilen Farbstoffes kann eine zart grüne Färbung der Membran erzielt werden, durch die eine Abgrenzung zur darunterliegenden Netzhaut ermöglicht wird, was mit zwei wesentlichen Vorteilen assoziiert ist.

Zunächst konnte durch die Sichtbarmachung der Membran die Inzidenz von operativ bedingten Netzhautverletzungen gesenkt werden, zum anderen konnte eine wesentliche Reduktion der Operationszeiten erzielt werden (Da Mata et al., 2001).

Der Nutzen einer kürzeren Operationsdauer besteht in der daraus resultierenden kürzeren Lichtexposition der Netzhaut.

Eine zu lange Lichtexposition der Netzhaut durch die intraoperative Beleuchtung wird als Ursache von Veränderungen am retinalen Pigmentepithel angesehen (Fuller et al., 1978; Michels, Sternberg, 1990; Poliner, Tornambe. 1992; Banker et al., 1997).

Die Folgen einer solchen morphologisch sichtbaren Änderung korrelieren mit schlechten funktionellen Ergebnissen.

Die Verwendung von Indocyaningrün implizierte demnach die berechtigte Hoffnung auf verbesserte anatomische und funktionelle Resultate bei Patienten mit idiopathischem Makulaforamen.

In jüngster Zeit wird der Gebrauch des Farbstoffes jedoch intensiv kontrovers diskutiert. Negative Effekte des Indocyaningrün werden vorrangig von der Arbeitsgruppe um Gandorfer in München beschrieben.

Sie berichten in Langzeitverläufen über eine Minderung der zentralen Sehschärfe bei Patienten, bei denen intraoperativ Indocyaningrün appliziert wurde.

Gleichzeitig beobachten sie eine zunehmende Inzidenz von Gesichtsfeldausfällen, die ebenfalls mit dem Farbstoff assoziiert sein soll (Gass, 2003; Haritoglou et al., 2002).

Es wurden deshalb in dieser Arbeit funktionelle und anatomische Ergebnisse nach Makulalochchirurgie mit Abschälen der Membrana limitans interna mit und ohne Indocyaningrün verglichen.

1.4. Fragestellung der Arbeit

Vorrangiges Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, einen Einfluss des Farbstoffes Indocyaningrün auf die retinale Funktion auszuschließen oder nachzuweisen.

Dafür war die Untersuchung folgender Fragen notwendig:

- 1.) Welche Unterschiede ergaben sich im anatomischen und funktionellem Ergebnis nach der Operation, die mit / ohne Indocyaningrün durchgeführt wurde?
- 2.) Welchen Einfluss hat das Alter des Foramens auf die postoperativen Ergebnisse?
- 3.) Wie verändert sich der Visuswert nach Anwendung von Indocyaningrün?
- 4.) Kann die Anzahl der Operationen bis zum anatomischen Verschluss des Foramens durch die Anwendung von Indocyaningrün minimiert werden?
- 5.) Besitzt Indocyaningrün eine toxische Wirkung auf die inneren retinalen Schichten? Wie oft, und wenn ja, wie schnell nach der Operation traten Gesichtsfeldausfälle auf? Wie viele waren davon mit Indocyaningrün behandelt worden?

2. Operative Methoden

2.1. Operationsverfahren

Bei allen in die Studie aufgenommenen Patienten wurde eine geschlossene Pars-Plana-Vitrektomie durchgeführt, wie sie Anfang der siebziger Jahre von Machemer und Mitarbeitern eingeführt wurde.

Dabei erfolgten sämtliche Operationen, auch notwendige Revitrektomien ausschließlich durch einen Operateur (W.S.). Hierdurch konnte eine mögliche, durch den Operateur induzierte Variabilität in den Ergebnissen vermieden werden.

Im folgenden Abschnitt soll das Grundprinzip der chirurgisch anspruchsvollen Vitrektomie erläutert werden.

Nach der Desinfektion der Lider erfolgt das Einsetzen des Lidsperrers. Die nachfolgende Abpräparation der Bindehaut erfolgt mittels Schere und Pinzette im entsprechenden Quadranten kurz hinter dem Limbus, wobei ein 2 mm breiter Konjunktivalrand zum leichteren Verschluss der Bindehaut erhalten wird.

Der intraokulare Zugang wird über die Pars Plana des Ziliarkörpers ermöglicht.

Bei phaken Augen beträgt der Abstand zum Limbus 3,5 - 4 mm.

Insgesamt werden drei Sklerotomien mit einer Öffnungsbreite von 0,9 mm gesetzt.

Diese erlauben eine Trennung von Infusionskanüle mit physiologischer Salzlösung zur Aufrechterhaltung des intraokularen Druckes während der Operation und Arbeitskanälen, durch die verschiedene mikrochirurgische Instrumente in den Glaskörperraum eingeführt werden können.

Ein Vorteil dieser "three port" Pars-Plana-Vitrektomie ist die Möglichkeit des Instrumentenwechsels, ohne das sich daraus erhebliche Druckschwankungen im Auge ergeben.

Vor der Durchführung der Sklerotomien werden innerhalb des Gebietes episklerale Gewebe sorgfältig exzidiert und dort verlaufende Gefäße diathermisch koaguliert. Unter mikroskopischer Kontrolle wird die Lage der Sklerotomie mit dem Zirkel in 4 mm Entfernung vom Limbus abgemessen.

Auf diesen Punkt der Lederhaut wird eine mikrovitreoretinale Lanze aufgesetzt, deren Spitze auf das Zentrum des Glaskörperperraumes gerichtet sein soll. Mittels Druck wird die Pars Plana, die Glaskörperbasis und der vordere Glaskörper durchstoßen und die Lanze daraufhin langsam zurückgezogen.

Die schlitzförmige Sklerotomie wird erweitert und ermöglicht dadurch das Einbringen der Infusionskanüle und der Arbeitsgeräte, die durch chirurgische Nähte in ihrer Position fixiert werden.

Gleichzeitig wird durch das enge Umschließen der intraokularen Instrumente eine Hypotonie des Augapfels, sowie der Luftaustritt während des Flüssigkeits-Luft-Austausches verhindert.

Mit Hilfe des Vitrektoms - eines kombinierten Saug-Schneide-Gerätes - wird dann der Glaskörper möglichst vollständig entfernt, wobei zunächst eine ausgiebige vordere Vitrektomie erfolgt.

Bei der Erweiterung des Hohlraumes nach hinten tritt der Punkt ein, an dem der Schneidekopf des Gerätes nicht mehr gesehen werden kann. Bei einem linsenhaltigen Auge liegt dieser Punkt ungefähr im Äquatorbereich. Deshalb werden prinzipiell zur Fokussierung im hinteren Glaskörperraum Linsen zwischen Mikroskop und Hornhaut eingesetzt.

Dabei wird grundsätzlich zwischen Kontakt und so genannten Nicht-Kontakt-Systemen wie dem BIOM unterschieden. Dieses binokulare, indirekte Ophthalmomikroskop wurde von Spitznas im Jahre 1987 entwickelt. Ein solches Gerät wird in der Universitätsaugenklinik Würzburg zusammen mit einem SDI (Stereo-Diagonal-Inverter) im Bereich der vitreoretinalen Chirurgie eingesetzt.

Die Funktion dieses Systems besteht darin, das primär seitenverkehrte, auf dem Kopf stehende Bild wieder aufzurichten.

Das Komplettieren der Vitrektomie in der Tiefe des Auges erfordert ebenfalls eine spezielle Beleuchtungsquelle. Die hier eingesetzte endoskopische Beleuchtung vermeidet nicht nur störende Reflexe, sondern erweitert auch das ausgeleuchtete Feld erheblich.

Bei Annäherung an die Netzhaut ist die Schneideöffnung des Vitrektoms nach vorne zu halten, um die vorzeitige Penetration des kortikalen Glaskörpers zu verhindern.

Eine verbesserte optische Kontrolle und damit sicherere Entfernung des Glaskörpers kann ebenfalls durch die axiale Eindellung der Glaskörperbasis nach innen erzielt werden.

Zu diesem Zeitpunkt der Operation wird auch eine Ablösung der hinteren Glaskörpergrenzmembran - sofern diese nicht bereits präoperativ bestanden hat - herbeigeführt.

Im nächsten Schritt erfolgt das Membran Peeling, bei dem mittels verschiedener mikrochirurgischer Instrumente die Membrana limitans interna und andere epiretinale Membranen dargestellt und wenn möglich in Rhexistechnik vollständig entfernt werden.

Im Jahr 2000 änderte sich das chirurgische Verfahren dahingehend, dass der Farbstoff Indocyaningrün an der Universitätsaugenklinik Würzburg in die Makulalochchirurgie eingeführt wurde.

Nach vorherigem Flüssigkeits-Luft-Austausch wurden wenige Tropfen verdünnten Indocyaningrün in den Glaskörperraum eingebracht.

Die Inkubationszeit war mit wenigen Sekunden bis maximal einer Minute relativ kurz, aber doch ausreichend, um eine zart grüne Färbung der Membrana limitans interna herbeizuführen und dadurch ihre chirurgische Entfernung zu erleichtern.

Bei vorbestehender Katarakt oder intraoperativ auftretender Linsentrübung wurde eine extrakapsuläre Operation mit Intraokularlinsenersatz durchgeführt.

In Abhängigkeit vom anatomischen Befund wurden unterschiedliche Tamponaden verwendet.

Der Verschluss von Sklerotomieöffnungen und Konjunktiven erfolgte durch Nähte mit Vicrylfäden.

Die postoperative Medikation umfasste 4 mg Dexamethason subkonjunktival, Refobacin-AS und Mydrial-Atropin-AS.

2.2. Intra-, postoperative Tamponaden

Der Einsatz von Tamponaden in der Ophthalmochirurgie erfolgt aufgrund des mechanischen Effektes, der in einer Fixierung der Netzhaut an dem retinalen Pigmentepithel besteht.

Die Entscheidung, welche der zur Verfügung stehenden Tamponaden letztendlich verwendet wird, trifft der Operateur während des Eingriffes, je nach zugrunde liegender Situation.

Prinzipiell unterscheidet man zwischen Tamponaden, die ausschließlich intraoperativ verwendet werden und solchen, die auch postoperativ im Auge des Patienten verbleiben. Zu den auch postoperativ im Auge verbleibenden Tamponaden zählt vor allem das Luft-SF₆-Gemisch. In dieser Studie wurde eine 20% Schwefelhexafluorid-Luft-Mischung verwendet. Dies entspricht der experimentell ermittelten, nicht ausdehnungsfähigen Konzentration des Gases.

Die Verwendung einer solchen Tamponade führt jedoch zu keiner langfristigen Fixierung der Netzhaut.

Die Substanz wird vielmehr im Laufe von ein bis zwei Wochen vollständig resorbiert und durch Kammerwasser ersetzt, so dass sich eine zweite Operation zur Entfernung des Gases erübrigt.

Das wesentliche Risiko bei der Verwendung von Schwefelhexafluorid besteht in der Expansion des Gases. Dabei diffundieren Gewebegase, vor allem Stickstoff aus der umgebenden Flüssigkeit in die intraokulare Gasblase hinein.

Diese Ausdehnung ist klinisch bedeutsam, da sie zu erhöhtem Augeninnendruck, Verschluss der A. ophthalmica und einer Verlegung des Kammerwinkels führen kann.

Voraussetzung für den Erfolg bei Anwendung eines Luft-SF₆-Gemisches ist die postoperative Bauchlagerung der Patienten, die in dieser Studie über einen Zeitraum von acht Tagen erfolgte.

Erstens kommt es hierdurch zum Aufsteigen der intraokulären Gasblase und dadurch zur bestmöglichen Fixierung der zentralen Netzhaut, zweitens wird der Kontakt von Gas und Linse, der durch Austrocknung zur Katarakt führen kann, vermindert.

Zu den langfristigen Tamponaden zählt das Silikonöl. Dieses wurde im Rahmen der Studie ausschließlich bei Patienten verwendet, bei denen es zu einem Wiederauftreten des Makulaforamens kam.

Silikonöl wird nicht resorbiert, so dass eine zweite Operation zur Entfernung unerlässlich war. Sie erfolgte in der Regel ein halbes Jahr nach Instillation des Öls.

Unerwünschte Wirkungen umfassen Sekundärglaukome, Keratopathien, Fremdkörperreaktionen, vor allem aber die Eintrübung der Linse.

Dies machte häufig eine Kataraktoperation mit Implantation einer Kunstlinse erforderlich, was aber aufgrund der guten Therapiemöglichkeit heutzutage kein visusgefährdendes Problem darstellt.

3. Patienten

3.1. Auswahlkriterien, Datenerhebung und Auswertung

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden sämtliche Patienten, die im Zeitraum vom 1.1.1996 bis zum 31.12.2001 an der Universitätsaugenklinik Würzburg wegen eines idiopathischen Maculaforamens operiert wurden, anhand der Operationsprotokolle ermittelt. Neben dem Operationszeitpunkt existierten weitere Auswahlkriterien.

3.1.1. Patientenauswahl

Bei der Lochbildung im Bereich der Makula musste es sich um eine idiopathische Pathogenese gehandelt haben.

Patienten, bei denen das Foramen sekundär als Folge einer ophthalmologischen Grunderkrankung entstanden war, wurden ebenso von der Studie ausgeschlossen, wie die Patienten, deren nachfolgende Vitrektomie nicht durch W.S. durchgeführt worden ist.

Dadurch, dass sämtliche Eingriffe ausschließlich durch einen Operateur erfolgten, konnte eine mögliche, durch den Operateur induzierte Variabilität ausgeschlossen werden.

Irrelevant war, ob die Glaskörperentfernung nur an einem Auge erfolgt ist, oder ob der Patient beidseitig vitrektomiert wurde, da beide Augen ein durchgreifendes Netzhautforamen aufwiesen.

Entsprechend wurden, wenn bei einem Patienten beide Augen operiert werden mussten, auch beide Augen in der Auswertung berücksichtigt.

Dies ist zulässig, da es sich nicht um eine systemische Erkrankung handelt, die mit einem erhöhten Risiko für beide Augen verbunden wäre, sondern um eine unabhängige und zufällig auftretende Pathologie der Makula.

Generell durfte es sich nur um ein die gesamten Netzhautschichten erfassendes Foramen handeln.

Ausgeschlossen wurden demnach Patienten mit Makulaschichtforamen, bei denen sich der Defekt auf die oberen retinalen Anteile begrenzte, sowie Patienten mit Pseudoforamen im Rahmen einer begleitenden epiretinalen Gliose.

Patienten mit Stadium 1 Foramen wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen und im Allgemeinen auch nicht operiert.

Sämtliche Patienten besaßen also ein Makulaloch Stadium 2-4 nach Gass.

Insgesamt sind 162 Patienten (167 Augen) nach diesen Einschlusskriterien operiert worden.

Bei 15 Patienten (16 Augen) erfolgte eine Nachbeobachtung über weniger als acht Monate. Diese wurden daher in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Somit wurden 147 Patientendaten (151 Augen) retrospektiv ausgewertet.

3.1.2. Präoperative Untersuchung

Die präoperative Untersuchung umfasste neben Eigen- und Familienanamnese die Bestimmung der Sehschärfe, die Messung des Augeninnendruckes mit dem Applanationsometer nach Goldmann, die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte an der Spaltlampe, sowie die binokulare, indirekte Ophthalmoskopie in medikamentöser Mydriasis.

Auch der Amsler-Gittertest und der Watzke-Allen-Test wurden zur Diagnosestellung verwendet.

Bei unklarem Befund oder zur Dokumentation auch postoperativ wurde eine OCT-Untersuchung, ein Fundusfoto oder eine Fluoreszenzangiographie angefertigt.

3.1.3. Postoperative Untersuchung

Insgesamt vier postoperative Kontrolluntersuchungen waren vorgesehen. Die Abstände zur Ausgangsoperation betrugen sechs Wochen (1. Kontrolle), drei Monate (2. Kontrolle), sechs Monate (3. Kontrolle), sowie mindestens ein Jahr oder mehr (4. Kontrolle).

Bei den postoperativen Untersuchungen wurden die Befunde erhoben, die bereits unter präoperativer Diagnostik beschrieben sind.

Zusätzlich wurde für jeden Patienten der Δ -Visuswert errechnet. Dieser Wert gibt an, wie sich der präoperative Visuswert zum zuletzt ermittelten Visuswert nach der Operation verhält.

Dabei wurden Patienten, deren Visus ohne Korrektur bestimmt wurde, von der Auswertung ausgeschlossen. Es wurden also lediglich Visuswerte verwendet, deren Bestimmung mit der Brille des Patienten, bzw. mit einer vom Augenarzt erstellten Korrektur erfolgt war.

Die Kontrolldaten wurden, soweit verfügbar, den Krankenakten entnommen. Fehlende Befunde wurden entweder telefonisch oder per Fax von Augenärzten eingeholt, die die weiterführende Behandlung der Patienten im Anschluss an den stationären Aufenthalt übernahmen.

Die gewonnenen Daten wurden mit dem statistischen Programm SPSS ausgewertet.

3.2. Einteilung der Gruppen

Im Verlauf dieser Studie soll der Einfluss des Farbstoffes Indocyaningrün auf das funktionelle und das anatomische Ergebnis ermittelt werden.

Dafür wurden innerhalb von fünf Jahren Vitrektomien an 193 Augen (184 Patienten) durchgeführt.

Im Vorfeld konnten bereits 26 Augen (22 Patienten) von der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden.

3.2.1. Ausschlussgründe

In sechs von diesen 26 Fällen (4 Patienten) erfolgte zwar auf die Diagnose eines idiopathischen Makulaforamens hin eine Vitrektomie, diese wurde jedoch von einem anderen Operateur als W.S. durchgeführt.

Die Exclusion der restlichen 20 Augen (18 Patienten) erfolgte aus verschiedenen Gründen.

Einen Überblick über die zum Ausschluss führenden Diagnosen liefert die Tabelle 1.

	Frauen	Männer	Gesamt
Z.n. VAV	2		2
Z.n. Ablatio	2		2
PDR	1	2	3
CMÖ	2		2
Schichtforamen	2	1	3
Pseudofoamen	2		2
Ablatio mit Makulabeteiligung	2		2
Peripherer Junius-Kuhnt		1	1
Leber'sche Miliaraneurysmen	1		1

Tabelle 1: Überblick über die zum Ausschluss führenden Diagnosen

Zwei Patientinnen mussten wegen Zustand nach Venenastverschluss, ebenfalls zwei Patientinnen wegen Zustand nach Ablatio von der Auswertung ausgeschlossen werden. Das gleichzeitige Bestehen einer proliferativen diabetischen Retinopathie führte zur Nichtberücksichtigung einer an beiden Augen erkrankten Patientin, sowie zweier männlicher Patienten. Auch hier waren in einem Fall beide Augen von der Erkrankung betroffen.

Zwei Frauen wurden wegen eines bereits präoperativ bestehenden cystoiden Makulaödems von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Ursächlich für die Entwicklung dieser Erkrankung war in einem Fall eine chronische Uveitis im anderen Fall ein vorangegangener Venenastverschluss.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden zwei Patientinnen, die eine zentrale Ablatio mit Makulabeteiligung aufwiesen.

Bei insgesamt fünf Patienten handelte es sich um ein nicht durchgreifendes Netzhautforamen.

Drei dieser Patienten (ein männlicher, zwei weibliche Patienten) wiesen ein auf die oberen retinalen Anteile begrenztes Schichtforamen auf, bei zwei Patientinnen kam es im Rahmen einer gleichzeitig bestehenden epiretinalen Gliose zum Auftreten eines Pseudofoamens.

Die Diagnose eines peripheren Junius-Kuhnt führte zum Ausschluss eines Patienten.

Außerdem wurde eine zum damaligen Zeitpunkt zehnjährige Patientin aufgrund einer retinohoroidalen Fehlbildung, der Leber'schen Miliaraneurysmenretinopathie in der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.2.2. Ausschluss wegen unzureichender Nachbeobachtung

Somit ständen Daten von 162 Patienten (167 Augen) für die statistische Analyse zur Verfügung.

Wiederum mussten jedoch 15 Patienten (16 Augen) ausgeschlossen werden, da die Nachbeobachtung nicht über die notwendigen acht Monate erfolgen konnte. Dieser Zeitrahmen war willkürlich festgelegt worden.

Die Gründe für die verkürzte Beobachtung der 15 Patienten sind im Folgenden dargestellt:

In sieben Fällen haben die Patienten aus nicht näher bekannten Gründen die postoperativen Kontrolluntersuchungen nicht wahrgenommen.

Obwohl drei dieser sieben Patienten sogar ein anatomisch verschlossenes Foramen gezeigt hatten.

In einem Fall führte die Aufnahme in ein Altenheim, zur Aufgabe regelmäßiger ophthalmologischer Untersuchungen.

Vier Patienten sind innerhalb der ersten acht Monate nach der Operation verstorben.

Des Weiteren mussten zwei Patientinnen ausgeschlossen werden, da infolge einer Praxisübernahme Vorbefunde der jeweiligen Patienten nicht mehr vorhanden waren.

Eine Patientin erlitt einen schweren Insult und brach daraufhin ihre augenärztliche Behandlung ab.

3.2.3. Eingeschlossene Patienten

Insgesamt konnten also 147 Patientendaten (151 Augen) ausgewertet werden.

Das grundsätzliche chirurgische Vorgehen - wie bereits unter 2.1. Operative Methoden beschrieben - hat sich innerhalb der Gruppen nicht unterschieden.

Die einzige Abweichung im operativen Vorgehen stellte die Verwendung des Farbstoffes Indocyaningrün zur Anfärbung der Membrana limitans interna dar. Ein Verfahren,

das seit Januar 2000 in der Universitätsaugenklinik Würzburg bei idiopathischem Makulaforamen angewandt wird.

Die erste Gruppe umfasst 46 Patienten (46 Augen). Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 31,3 % der Patienten (46 / 147 Patienten).

Innerhalb dieser Gruppe wurde die Membrana limitans interna nach vorheriger Anfärbung mit Indocyaningrün entfernt.

51 % der Patienten (75 / 147 Patienten) befinden sich in der zweiten Gruppe. Bei den 78 Augen dieser Patienten wurde die Membrana limitans interna entfernt, ohne dass diese vorher mit Indocyaningrün angefärbt worden ist.

Die dritte Gruppe umfasst 26 Patienten (27 Augen) und enthält damit 17,7 % der Patienten (26 / 147 Patienten).

Innerhalb dieses Patientenkollektives erfolgte ebenfalls keine Anfärbung mittels Indocyaningrün, allerdings konnte in dieser Gruppe die Membrana limitans interna auch nicht entfernt werden.

Ein Nichtentfernen der Membran bei gleichzeitiger Verwendung von Indocyaningrün trat in keinem Fall auf.

4. Ergebnisse

4.1. Biographische Daten

Insgesamt wurden 147 Patienten (151 Augen) in die Studie aufgenommen.

Es wurden 33 Männer (22,4 %) und 114 Frauen (77,6 %) operiert. Die Vitrektomien wurden an 84 rechten und 67 linken Augen durchgeführt.

Der Altersdurchschnitt (Median) aller Patienten betrug 68 Jahre ($\pm 7,2$; 42-84 Jahre). Die männlichen Patienten waren durchschnittlich 69 Jahre alt ($\pm 5,2$), die weiblichen wiesen einen Altersdurchschnitt von 68 Jahren ($\pm 7,6$) auf.

Bei der Altersverteilung aller Patienten zeigte sich, dass die Gruppe der 61-70 jährigen mit 51 % (75 / 147 Patienten) die Größte darstellt.

Patienten die jünger als 50 Jahre oder älter als 80 Jahre sind, bilden mit 2 % (3 / 147 Patienten) bzw. 3,4 % (5 / 147 Patienten) die kleinsten Altersgruppen (s. Tabelle 2).

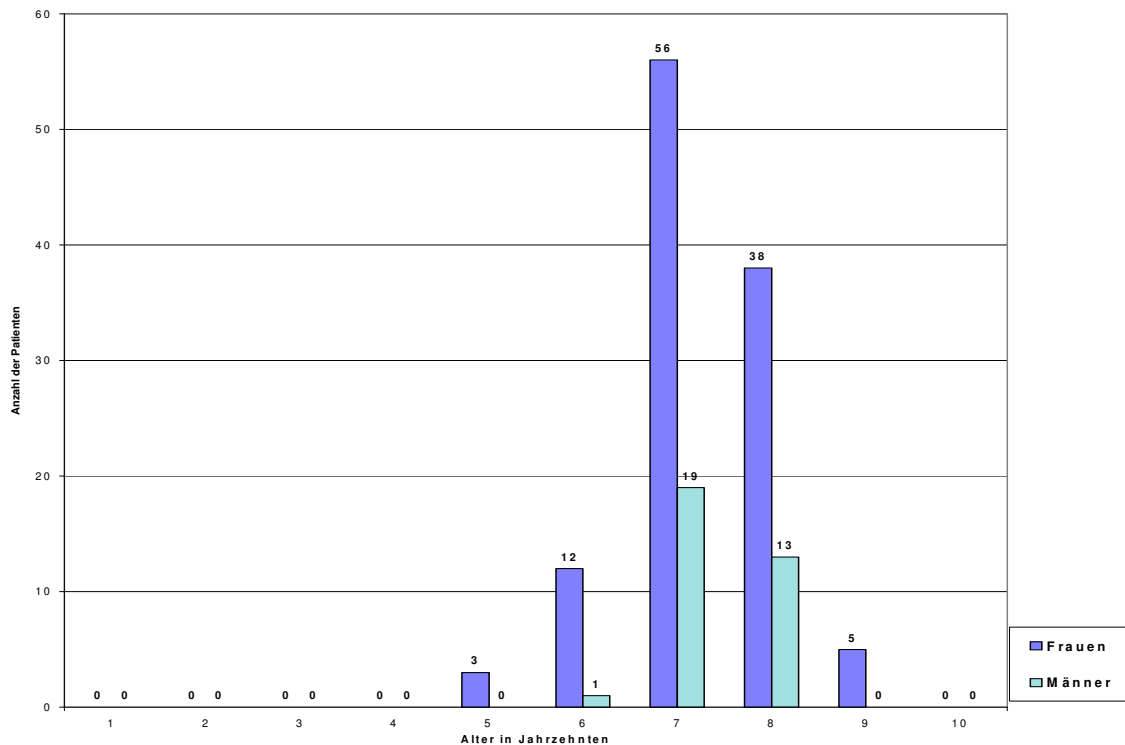


Tabelle 2 : Altersverteilung der Patienten

Für die Nachbeobachtung der Patienten ergab sich ein medianer Wert von 13 Monaten ($\pm 14,5$). Innerhalb der drei verschiedenen in die Studie aufgenommenen Gruppen zeigte sich folgende Verteilung:

Gruppe 1

Bei den 46 Patienten (46 Augen) dieser Gruppe wurde die Membrana limitans interna nach Anfärbung mit Indocyaningrün vollständig entfernt.

Es wurden 12 Männer und 34 Frauen operiert, was einem Verhältnis von 1: 2,8 entspricht.

Der Median des Lebensalters dieser Gruppe lag bei 68 Jahren ($\pm 5,6$; 53-84 Jahre). Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt (Median) 68,5 Jahre alt ($\pm 5,3$), die weiblichen 67,5 Jahre ($\pm 5,7$).

Der Nachbeobachtungszeitraum umfasste mindestens acht Monate. Im Durchschnitt erfolgte die klinische Kontrolle über 13 Monate ($\pm 3,2$; 8-26 Monate).

Insgesamt wurden 26 rechte und 20 linke Augen operiert. Bei sechs Patienten, jeweils drei weiblichen, drei männlichen Geschlechtes waren beide Augen von der Erkrankung betroffen.

Davon wurden jedoch nur zwei Patienten auch beidseitig operiert.

Zwei weitere Patienten besaßen ein sehr altes Foramen, bei dem die Abwägung von Nutzen der Operation und generellem Operationsrisiko zur Unterlassung der Vitrektomie führte.

Bei wiederum zwei Patienten handelte es sich um ein noch nicht durchgreifendes Netzhautforamen (Stadium 1) und damit um keine Operationsindikation.

Gruppe 2

Diese Gruppe umfasst 75 Patienten (78 Augen). Während der Operation wurde die Membrana limitans interna entfernt, ohne dass vorher eine Anfärbung mittels des Farbstoffes Indocyaningrün erfolgt war.

Auf diese Weise wurden 18 männliche und 57 weibliche Patienten operiert. Das entspricht einem Verhältnis von 1: 3,17.

Der Altersdurchschnitt (Median) innerhalb dieser Gruppe betrug 68,5 Jahre ($\pm 7,2$; 42-83 Jahre). Bei den männlichen Patienten lag er bei 69 Jahren ($\pm 4,8$), bei den weiblichen bei 68 Jahren ($\pm 7,8$).

Auch innerhalb dieser Gruppe betrug der Nachbeobachtungszeitraum mindestens acht Monate. Durchschnittlich erfolgte die Beobachtung über 14,5 Monate ($\pm 15,6$; 8-69 Monate). Insgesamt wurden 47 rechte und 31 linke Augen vitrektomiert.

Bei 13 Patienten (Acht Frauen, Fünf Männer) trat ein Makulaforamen beidseitig auf. Von diesen wurden sieben Patienten auch an beiden Augen operiert. Eine Vitrektomie wurde bei drei Patienten mit Makulaforamen Stadium 2 nicht durchgeführt, die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Bei einem Patienten handelte es sich um ein Stadium 1 Foramen, das keine Operationsindikation darstellt.

Einer Patientin wurde von einer Vitrektomie abgeraten, bei einem weiteren Patienten wurde die Operation von einem niedergelassenen Augenarzt empfohlen, der Patient hat sie jedoch nicht durchführen lassen.

Gruppe 3

Bei den 26 Patienten (27 Augen) dieser Gruppe wurde auf die Verwendung von Indocyaningrün ebenfalls verzichtet. Die Folge war das Verbleiben der Membrana limitans interna im Auge des Patienten.

Ein Nichtentfernen der Membran bei gleichzeitiger Verwendung von Indocyaningrün trat in keinem Fall auf.

Die Operation wurde bei drei Männern und 23 Frauen durchgeführt. Dies entspricht einem Verhältnis von 1: 7,6.

Der Median des Lebensalters dieser Gruppe lag bei 70 Jahren ($\pm 9,2$; 42-80 Jahre). Die männlichen Patienten waren durchschnittlich 73 Jahre alt ($\pm 4,2$), die weiblichen wiesen einen Altersdurchschnitt von 68,5 Jahren auf ($\pm 9,2$).

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug im Mittel 15 Monate ($\pm 18,5$; 9-71 Monate).

Die Operation wurde an 11 rechten und 16 linken Augen durchgeführt. In einem Fall trat das Makulaforamen beidseitig auf. Die Patientin wurde daraufhin auch an beiden Augen vitrektomiert.

Insgesamt zeigen sich innerhalb der drei in die Studie aufgenommenen Gruppen nur unwesentliche Alters-, und Geschlechtsunterschiede.

Allerdings weisen die zu vergleichenden Gruppen Differenzen bezüglich der Anzahl der Patienten auf.

So befinden sich von den 147 vitrektomierten Patienten 46 (31,3 %) in der ersten Gruppe (Membrana limitans interna ja / Indocyaningrün ja) und 75 (51 %) in der Gruppe 2 (Membrana limitans interna ja / Indocyaningrün nein).

Die dritte Gruppe (Membrana limitans interna nein / Indocyaningrün nein) umfasst mit 26 Patienten (17,7 %) den geringsten Patientenanteil.

Bezüglich des Beobachtungszeitraumes ergaben sich zwischen den Gruppen mit

13 Monaten ($\pm 3,2$) in der Gruppe 1, 14,5 Monaten ($\pm 15,6$) in der Gruppe 2 und 15 Monaten ($\pm 18,5$) in der Gruppe 3 keine wesentlichen Abweichungen, so dass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gegeben ist.

4.2. Präoperativer Ausgangsbefund

4.2.1. Stadienverteilung der Foramina

Die Einteilung der Makulalöcher in ein Stadium 1-4 erfolgte nach der von Gass und Johnson 1988 aufgestellten Klassifikation.

Sämtliche 147 Patienten (151 Augen), die im Rahmen dieser Studie vitrektomiert wurden, besaßen ein Makulaforamen Stadium 2-4.

Die genaue Verteilung der Stadien, bezogen auf die zu vergleichenden Gruppen ist in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Stadium des Foramens	Gruppe 1 (n=46)		Gruppe 2 (n=78)		Gruppe 3 (n=27)		Alle Gruppen (n=151)	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
2	16	34,8	30	38,4	13	48,2	59	39,1
3	28	60,9	36	46,2	11	40,7	75	49,6
4	2	4,3	12	15,4	3	11,1	17	11,3
Gesamt	46	100	78	100	27	100	151	100

Tabelle 3 : Stadienverteilung der Makulalöcher nach Gass (1988)

Auffallend ist der geringe prozentuale Anteil von Patienten mit Makulaforamen Stadium 4 innerhalb der ersten Gruppe 4,3 % (2 / 46 Augen).

In der zweiten und dritten Gruppe wurde bei 15,4 % (12 / 78 Augen) bzw. 11,1 % (3 / 27 Augen) der Patienten ein Makulaloch im Stadium 4 diagnostiziert.

Die Verteilung der Patienten mit Makulaforamen Stadium 2 ist bezogen auf die drei Gruppen vergleichbar. (34,8 % in Gruppe 1 vs. 38,4 % und 48,2 % in Gruppe 2 und Gruppe 3).

Mit 60,9 % (28 / 46 Augen) liegt der Anteil von Patienten mit Stadium 3 Foramen in der ersten Gruppe etwas höher. Im Vergleich hierzu besitzen lediglich 46,2 % der Patienten (36 / 78 Augen) der Gruppe 2 und 40,7 % der Patienten (11 / 27 Augen) der dritten Gruppe ein als Stadium 3 klassifiziertes Makulaloch.

Diese Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p = 0,222$).

4.2.2. Begleitende Erkrankungen

Im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse sind auch Begleiterkrankungen der Patienten, die einen Einfluss sowohl auf funktionelle als auch auf anatomische Resultate haben könnten, relevant.

Bei der präoperativen Untersuchung bestanden innerhalb des Patientenkollektives zum Teil Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Vorerkrankungen. Die Unterschiede sind in Tabelle 4 aufgelistet und werden in jeweils der Gruppe dargestellt, in der sie häufiger vorlagen.

präop. Erkrankungen	Gruppe1 (n=46)		Gruppe2 (n=78)		Gruppe3 (n=27)		Alle Gruppen (n=151)	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
Myopie	4	8,7	3	3,8	2	7,4	9	6
D.M. ohne PDR	2	4,3	4	5,1	3	11,1	9	6
AMD	2	4,3	5	6,4	1	3,7	8	5,3
Gliose	20	43,5	29	37,2	17	63	66	43,7
Glaukom	3	6,5	6	7,7	2	7,4	11	7,3
prim.	3	6,5	4	66,7	1	50	8	72,7
sek.			2	33,3	1	50	3	27,3
GK-Blutung			1	1,3			1	0,7
HH-Narben	1	2,2					1	0,7
OA	1	2,2					1	0,7
Begleit- ablatio	1	2,2			1	3,7	2	1,3

Tabelle 4: Überblick über die präoperativ bestandenen Erkrankungen in den Gruppen

Gruppe 1

Innerhalb dieser Gruppe waren myope Patienten häufiger. Insgesamt 8,7 % der Patienten (4 / 46 Augen) wiesen einen Wert von ≥ -6 dpt auf. In Gruppe 3 besaßen 7,4 % (2 / 27 Augen), innerhalb der zweiten Gruppe 3,8 % der Patienten (3 / 78 Augen) einen solch ausgeprägten Refraktionsfehler.

Eine präoperative Optikusatrophie wurde ausschließlich bei einem Patienten (2,2 %) dieser Gruppe diagnostiziert. Ursächlich war ein Kranyopharyngeom, welches zu einer massiven Druckatrophie im Bereich des Chiasma opticum geführt hatte.

Eine wesentliche Verbesserung des funktionellen Ergebnisses lässt sich bei diesem Patienten durch den chirurgischen Eingriff nicht mehr erreichen.

Ebenfalls erheblich eingeschränkt ist die Visusprognose einer Patientin (2,2 %) dieser Gruppe, bei der bereits präoperativ ausgeprägte Hornhautnarben beschrieben wurden.

Gruppe 2

Diese Gruppe wies mit 7,7 % (6 / 78 Augen) den größten Anteil von Patienten mit Glaukom auf.

In vier Fällen (66,7 %) handelte es sich um ein Glaucoma chronicum simplex, bei zwei Patienten (33,3 %) bestand ein sekundäres Glaukom.

Dabei handelte es sich in einem Fall um ein PEX-Glaukom, bei dem anderen Patienten waren neovaskulationsbedingte Verlegungen des Schlemm'schen Kanals verantwortlich für den intraokularen Druckanstieg.

Innerhalb der dritten Gruppe waren 7,4 % der Patienten (2 / 27 Augen) erkrankt, wobei ein Patient ein primäres Glaukom besaß. Bei dem anderen Patienten handelte es sich um ein sekundär entstandenes PEX-Glaukom.

Von den Patienten der ersten Gruppe waren 6,5 % (3 / 46 Augen) von dieser Erkrankung betroffen. In allen Fällen handelte es sich dabei um ein primäres Offenwinkelglaukom.

Etwas häufiger war eine altersabhängige Makuladegeneration. Insgesamt 6,4 % der Patienten (5 / 78 Augen) wurden durch diese zusätzliche Diagnose hinsichtlich einer Verbesserung ihrer Sehschärfe eingeschränkt.

In Gruppe 1 waren es 4,3 % (2 / 46 Augen), in der dritten Gruppe 3,7 % der Patienten (1 / 27 Augen).

Eine präoperative Glaskörperblutung bestand lediglich bei einer Patientin (1,3 %). Ursächlich war vermutlich eine akute, hintere Glaskörperabhebung.

Gruppe 3

Die Diagnose Makula Pucker wurde häufiger gestellt:

Insgesamt 63 % der Patienten (17 / 27 Augen) wiesen zusätzlich zu dem Makulaforamen epiretinale Membranen auf. In Gruppe 1 waren 43,5 % (20 / 46 Augen), in Gruppe 2 37,2 % der Patienten (29 / 78 Augen) von einer gleichzeitig bestehenden Gliose betroffen.

Das Auftreten eines Diabetes mellitus ohne gleichzeitige proliferative diabetische Retinopathie war mit 11,1 % der Patienten (3 / 27 Augen) etwas häufiger.

Diese Erkrankung besaßen noch 5,1 % der Patienten (4 / 78 Augen) der Gruppe 2 und 4,3 % der Patienten (2 / 46 Augen) der ersten Gruppe.

Bei jeweils einem Patienten der dritten (3,7 %) und der ersten Gruppe (2,2 %) bestand bei der Primärdiagnose des Makulaforamens eine begleitende, periphere Ablatio.

Für diese Patienten muss von einer eingeschränkten Visusprognose ausgegangen werden.

4.3. Vergleich der anatomischen Ergebnisse

Eine Operation galt als anatomisch erfolgreich, wenn es in direkter Folge zu einer Anlange, der vorher elevierten Lochränder gekommen war. Dabei wurde häufig auch eine Verkleinerung des ursprünglich sichtbaren Foramens beobachtet.

Allerdings war es für die Erfüllung der Definition einer anatomisch erfolgreichen Operation irrelevant, ob in der darauf folgenden ophthalmoskopischen Untersuchung das Foramen sichtbar oder nicht mehr nachzuweisen war.

Als Misserfolg wurde der chirurgische Eingriff hingegen gewertet, wenn die auf das Foramen wirkende Traktion nicht verringert werden konnte, so dass als Folge das Makulaloch nicht nur sichtbar, sondern die umgebenden Lochränder auch weiterhin eleviert blieben.

Einen Überblick über die anatomische Erfolgsrate in den einzelnen Gruppen nach Vitrektomie liefern die nachfolgenden Tabellen.

Stadium des Foramen	Anlage nach 1OP		Anlage insgesamt		elevierte Ränder			
	n=	%	n=	%	n=	%		
2	16	34,8	14	87,5	16	100		
3	28	60,9	21	75	26	92,9	2	7,1
4	2	4,3	2	100	2	100		
Gesamt	46	100	37	80,4	44	95,7	2	4,3

Tabelle 5: Übersicht über den anatomischen Erfolg nach Vitrektomie Gruppe 1

Innerhalb des Patientenkollektivs, in dem die Membrana limitans interna zur leichteren Entfernung vorher mit Indocyaningrün angefärbt worden ist, zeigte sich eine etwas höhere anatomische Erfolgsrate.

So konnten durch die erste Operation 37 der 46 operierten Makulaforamina (80,4 %) verschlossen werden.

Eine zweite Operation erfolgte bei acht der neun Patienten, bei denen die Lochränder über den gesamten postoperativen Untersuchungszeitraum im Bereich der Makula eleviert blieben.

Als intraokulare Tamponade wurde bei allen Patienten Silikonöl verwendet.

In sieben, der acht reoperierten Fälle waren die durchgeführten Operationen erfolgreich. Hieraus resultierte eine anatomische Verschlussrate von insgesamt 95,7 % (44 / 46 Augen).

Bei zwei Patienten mit Stadium 3 Foramen 4,3 % (2 / 46 Augen) war der operative Eingriff missglückt.

Hier bestanden auch im Rahmen der zuletzt durchgeführten Kontrolluntersuchung aufgeworfene Lochränder.

Ähnliche Resultate ergaben sich bei den Patienten, bei denen auf die Verwendung von Indocyaningrün zur Entfernung der Membrana limitans interna verzichtet wurde.

Stadium des Foramen	Anlage nach 1OP		Anlage insgesamt		elevierte Ränder			
	n=	%	n=	%	n=	%		
2	30	38,4	24	80	28	93,3	2	6,7
3	36	46,2	28	77,8	30	83,3	6	16,7
4	12	15,4	8	66,7	11	91,7	1	8,3
Gesamt	78	100	60	77	69	88,5	9	11,5

Tabelle 5: Übersicht über den anatomischen Erfolg nach Vitrektomie Gruppe 2

So konnten innerhalb der zweiten Gruppe mit einer Operation 60 / 78 Augen (77 %) erfolgreich operiert werden.

Von den insgesamt 18 Patienten, bei denen das Makulaforamen durch die erste Operation nicht verschlossen werden konnte, wurden 12 Patienten erneut operiert.

Als Tamponade wurde in sieben Fällen eine Schwefelhexafluorid-Luft-Mischung, bei den übrigen fünf Patienten Silikonöl verwendet.

Die Zweitoperationen waren in neun Fällen erfolgreich (6 / 7 mit SF₆ und 3 / 5 mit Silikonöl), woraus sich insgesamt eine anatomische Verschlussrate von 88,5 % (69 / 78 Augen) ergab.

Etwas höher liegt jedoch mit 11,5 % (9 / 78 Augen) der Anteil an Patienten, bei denen die Operation als Misserfolg gewertet werden muss, da auch zum Zeitpunkt der vierten Kontrolluntersuchung elevierte Lochränder im Makulabereich bestanden.

Innerhalb der dritten Gruppe, in der weder eine Abschälung der Membrana limitans interna gelang, noch der Farbstoff Indocyaningrün zur Anwendung kam, konnten durch die erste Operation 21 der 27 operierten Makulaforamen (77,8 %) verschlossen werden. Eine zweite Operation mit Instillation von Schwefelhexafluorid-Luft-Mischung erfolgte bei drei der sechs Patienten, bei denen im Anschluss an die erste Operation aufgeworfe-

ne Foramenränder diagnostiziert wurden, und infolgedessen die Operation als Misserfolg gewertet werden musste.

Die erneut durchgeführten Operationen waren in allen Fällen (3 / 3 Augen) erfolgreich. Hieraus resultierte eine anatomische Verschlussrate von insgesamt 88,9 % (24 / 27 Augen).

Bei 3 von 27 Augen (11,1 %) dieser Gruppe, ist im Rahmen der Operation keine Anlage der Lochränder gelungen.

Stadium des Foramen	Anlage nach 1OP		Anlage insgesamt		elevierte Ränder			
	n=	%	n=	%	n=	%		
2	13	48,2	11	84,6	12	92,3	1	7,7
3	11	40,7	8	72,7	9	81,8	2	18,2
4	3	11,1	2	66,7	3	100	0	0
Gesamt	27	100	21	77,8	24	88,9	3	11,1

Tabelle 5: Übersicht über den anatomischen Erfolg nach Vitrektomie Gruppe 3

Indocyaningrün erleichtert auf dem Gebiet der Makulalochchirurgie nachweislich das Abschälen der Membrana limitans interna.

Allerdings zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Verwendung des Farbstoffes und dem letztendlich erzielten anatomischen Erfolg (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,204$; Standardfehler 0,807).

So konnte ohne Indocyaningrün bei gleichzeitiger Entfernung der Membrana limitans interna ein Lochverschluss im Bereich der Makula in 88,5 % der Fälle (69 / 78 Augen) und in 88,9 % (24 / 27 Fällen) ohne Membranentfernung erzielt werden.

Unter Verwendung des Farbstoffes stieg der Anteil der anatomisch verschlossenen Foramen zwar auf 95,7 % (44 / 46 Augen), diese Verbesserung war allerdings statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p = 0,385$).

Auch bei der Beurteilung des Erfolges im Anschluss an die erste Operation ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen

(Chi-Quadrat-Test $p = 0,900$).

Überraschenderweise ließ sich in unserer Arbeit auch kein Zusammenhang nachweisen zwischen dem morphologisch geschlossenen Foramen, also dem anatomischen Erfolg der Operation und dem präoperativen Durchmesser des Makulaloches (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,451$; Standardfehler 0,413).

Konsequenterweise hätte ein größeres Foramen mit schlechteren anatomischen Ergebnissen korrelieren müssen.

Interessanterweise blieb auch das ILM-Peeling an sich ohne Einfluss auf die anatomischen Ergebnisse (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,998$; Standardfehler 0,712).

4.4. Vergleich der funktionellen Ergebnisse

In der nachfolgenden Auswertung wurden Patienten, deren Visus ohne Korrektur bestimmt worden ist, nicht berücksichtigt.

Es wurden also lediglich Visuswerte verwendet, deren Bestimmung mit der Brille des Patienten, bzw. mit einer vom Augenarzt erstellten Korrektur erfolgt war.

Bei der Berechnung der durchschnittlichen präoperativen Sehschärfe konnten demzufolge sechs Visuswerte der Gruppe 2 und zwei Visuswerte der Gruppe 3 nicht verwendet werden.

Die beste präoperative Sehschärfe zeigte sich mit 0,18 (LOGMAR -0,739; $\pm 0,2746$) bei den Patienten der dritten Gruppe, also bei denen, in deren Operation weder eine Farbstoffapplikation noch eine Membranentfernung erfolgt war.

Eine vergleichbare Sehschärfe ergab sich für die Patienten der Gruppe 1. Sie besaßen im Mittel einen Visus von 0,17 (LOGMAR - 0,765; $\pm 0,3083$).

Als signifikant schlechter erwies sich die durchschnittliche präoperative Sehschärfe innerhalb der Gruppe, in der die Membranentfernung ohne den Farbstoff erfolgt ist (ANOVA $p = 0,013$; F-Wert 4,486; LSD Gruppe 1 $p = 0,014$, Standardfehler 0,0565; LSD Gruppe 3 $p = 0,019$, Standardfehler 0,0695). Hier zeigte sich ein mittlerer Visus von 0,12 (LOGMAR - 0,905; $\pm 0,3018$).

Zur Beurteilung einer verbesserten, verschlechterten oder im Vergleich zum präoperativen Ausgangsbefund unveränderten zentralen Sehschärfe, wurde für jeden Patienten der Δ -Visuswert errechnet.

Dieser Wert erfasst das Verhältnis des präoperativen Visuswertes zum zuletzt ermittelten Visuswert nach der Operation.

Für eine Verbesserung der postoperativen Sehschärfe wurde ein Δ -Visuswert $\geq 2,0$ definiert. Zu einer Verschlechterung kam es bei einem Δ -Visuswert $\leq 0,5$.

Demzufolge wurde ein Δ -Visuswert zwischen 0,51 und 1,99 als unverändert gegenüber der präoperativen Sehschärfe interpretiert.

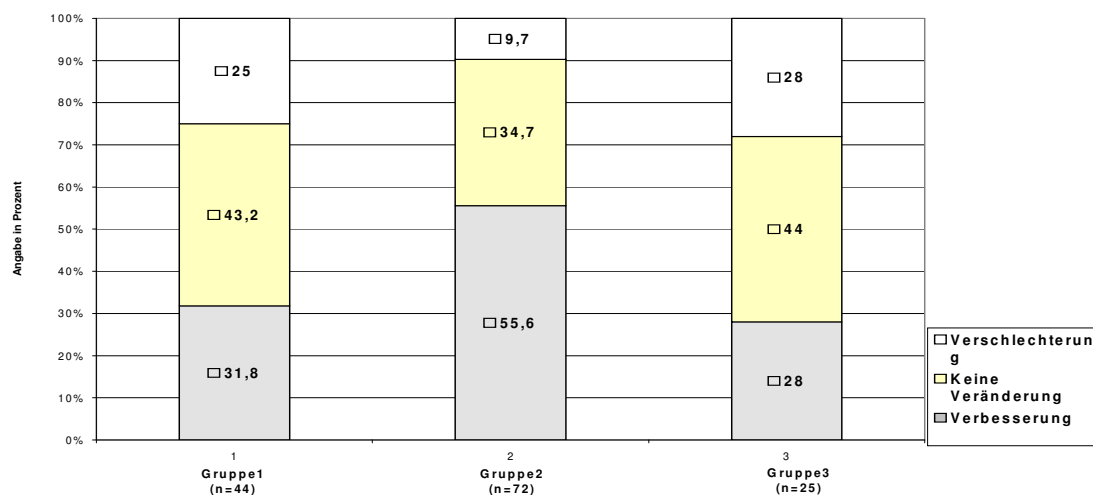


Tabelle 6 : Relative Visusentwicklung nach der vierten Kontrolluntersuchung

Basierend auf dieser Definition zeigte sich eine Visusverbesserung am Ende des Kontrollzeitraumes im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert signifikant häufiger bei den Patienten, bei denen zur Entfernung der Membrana limitans interna kein Indocyaningrün verwendet wurde.

Insgesamt wiesen 55,6 % aller Patienten (40 / 72 Augen) dieser Gruppe eine verbesserte Sehschärfe auf, gegenüber 31,8 % der Patienten der Gruppe 1 (14 / 44 Augen). Erwartungsgemäß zeigte sich die geringste funktionelle Verbesserung in der Gruppe, in der die Membrana limitans interna nicht entfernt wurde. Hier kam es lediglich in 28 % der Fälle (7 / 25 Augen) zu einem Anstieg der Sehschärfe.

Die Unterschiede erreichen das Niveau der statistischen Signifikanz (Chi-Quadrat-Test

p = 0,023), müssen aber im Zusammenhang gesehen werden mit der bereits präoperativ signifikant schlechteren Sehschärfe dieser Gruppe.

Im Rahmen der Auswertung konnten aufgrund fehlender Korrekturen der Refraktionsfehler der Patienten jeweils zwei Visuswerte in Gruppe 1 und Gruppe 3 und sechs Visuswerte in Gruppe 2 nicht berücksichtigt werden.

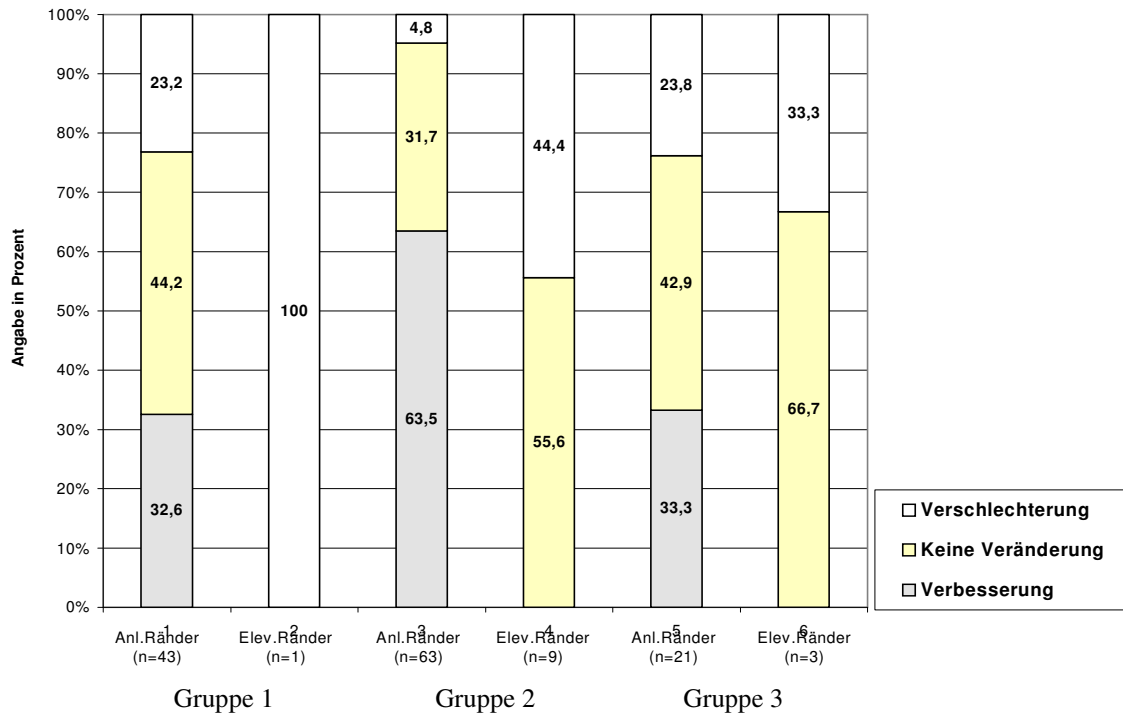


Tabelle 7 : Relative Visusentwicklung in Abhängigkeit vom anatomischen Ergebnis

Auffallend ist der Zusammenhang von anatomischer und funktioneller Erfolgsrate. So ist ein Anstieg der postoperativen Sehschärfe lediglich dann erfolgt, wenn die Lochränder des Foramens anliegend waren.

Insgesamt zeigten 63,5 % der Patienten in Gruppe 2 (40 / 63 Augen) mit anatomisch verschlossenem Foramen eine Visusverbesserung. In Gruppe 1 waren es 32,6 % der Patienten (14 / 43 Augen) innerhalb der dritten Gruppe zeigten 33,3 % der Patienten (7 / 21 Augen) eine Visusverbesserung bei anatomisch verschlossenem Foramen.

Eine Verbesserung der zentralen Sehschärfe bei gleichzeitig elevierten Lochrändern trat bei keinem Patienten auf (s. Tabelle 7).

Bei der Betrachtung der mittleren postoperativen Sehschärfe zeigte sich, innerhalb der beiden Gruppen, in denen ein Membran-Peeling erfolgt ist, mit 0,22 (Gruppe 1 LOGMAR -0,665; \pm 0,4181 / Gruppe 2 LOGMAR -0,649; \pm 0,4077) eine identische Sehschärfe, so dass das funktionelle Ergebnis durch die Applikation des Farbstoffes anscheinend nicht beeinträchtigt wird. Allerdings ergab sich auch, trotz der Tendenz zu besseren anatomischen Ergebnissen unter ICG keine Steigerung der postoperativen Sehschärfe.

Eine signifikante Reduktion der zentralen Sehschärfe zeigten lediglich die Patienten der Gruppe, in der die Entfernung der Membrana limitans interna nicht möglich gewesen ist (ANOVA $p = 0,033$; F-Wert 3,492; LSD Gruppe 1 $p = 0,029$, Standardfehler 0,1099; LSD Gruppe 2 $p = 0,011$, Standardfehler 0,1005).

Der Visus verschlechterte sich von präoperativ 0,18 (LOGMAR -0,739; \pm 0,2746) auf 0,12 (LOGMAR -0,907; \pm 0,5934) postoperativ.

Insgesamt ließ sich also lediglich für die komplette Entfernung der Membrana limitans interna ein Einfluß auf den funktionellen Erfolg nachweisen.

Aufgrund fehlender Refraktionskorrektur konnten zwei Visuswerte von Patienten der Gruppe 1 und der Visuswert eines Patienten der Gruppe 2 nicht verwendet werden.

Im Rahmen der Interpretation der funktionellen Resultate ist ebenfalls der Zustand der Linse zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zu berücksichtigen, für den sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben (Chi-Quadrat-Test $p = 0,122$).

Eine Übersicht gibt die nachfolgende Tabelle:

	Gruppe 1 (n=46)		Gruppe 2 (n=78)		Gruppe 3 (n=27)	
	n=	%	n=	%	n=	%
Linse klar prä./postop.	7	15,2	3	3,8	3	11,1
Katarakt	11	24	25	32,1	9	33,4
Pseudophak präop.	2	4,3	9	11,5	5	18,5
Pseudophak wäh- rend follow-up	26	56,5	41	52,6	10	37
Gesamt	46	100	78	100	27	100

Tabelle 8 : Postoperativer Linsenstatus aller Patienten

4.5. Postoperativer Verlauf

Die Prognose nach Vitrektomie bei idiopathischem Makulaforamen wird neben dem anatomischen Erfolg der Operation bestimmt durch das Auftreten von Komplikationen (s. Tabelle 9).

Diese umfassen zum einen die allgemein nach Pars-Plana-Vitrektomie zu beobachtenden Komplikationen, wie beispielsweise die Kataraktentwicklung, das Glaukom, die rhegmatogene Ablatio und das Auftreten einer Optikusatrophie, zum anderen die Komplikationen, die als spezifische Folgen nach der Behandlung eines Makulaforamens auftreten sollen.

Die häufigste Komplikation im Anschluss an die Operation stellte die Entwicklung einer Katarakt dar.

Von den insgesamt 151 vitrektomierten Augen entwickelten 62,3 % (94 Augen) im Rahmen der Nachbeobachtung eine einschränkende Linsentrübung, für die sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab

(Exakter Test nach Fisher $p = 0,266$).

Innerhalb der ersten Gruppe wurde bei 65,2 % (30 / 46 Augen) im postoperativen Verlauf eine Katarakt diagnostiziert.

Von diesen 30 Patienten zeigten 11 (36,7 %) zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung eine fortgeschrittene Katarakt, 19 Patienten (63,3 %) ließen im Anschluss an die Pars-Plana-Vitrektomie eine Kataraktoperation durchführen.

Bei der Betrachtung des zeitlichen Abstandes von der Vitrektomie bis zur Durchführung der Kataraktoperation, ergab sich, dass diese beim Großteil, nämlich 10 der insgesamt 19 Patienten (52,6 %) in einem Zeitraum von sechs bis 12 Monate nach dem Makulachirurgischen Eingriff erfolgte.

Innerhalb der ersten sechs Monate ließen vier der 19 Patienten (21,1 %), nach mehr als 12 Monaten weitere fünf Patienten (26,3 %) eine Kataraktoperation durchführen.

Innerhalb der Gruppen, in denen auf eine Verwendung des Farbstoffes verzichtet wurde, zeigen sich vergleichbare Resultate.

Insgesamt 51 der 78 Augen (65,4 %) der zweiten Gruppe entwickelten im Anschluss an die Entfernung des Glaskörpers eine Katarakt.

Von diesen 51 Patienten wurden 26 (51 %) an der fortgeschrittenen Linsentrübung operiert.

Im Gegensatz zu dem Kollektiv, in dem intraoperativ Indocyaningrün appliziert wurde, ließ die Mehrzahl der Patienten 57,7 % (15 / 26 Patienten) die Operation nach einem Zeitraum von mehr als 12 Monaten durchführen.

Im Zeitraum von sechs bis 12 Monaten erfolgte bei neun der 26 Patienten (34,6 %) eine Kataraktoperation, innerhalb der ersten sechs Monate ließen sich lediglich zwei Patienten (7,7 %) operieren.

Eine einschränkende Linsentrübung besaßen demnach zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung 25 der 51 Augen (49 %).

Innerhalb der dritten Gruppe waren mit 48,1 % der Patienten (13 / 27 Augen) etwas weniger von dieser Komplikation betroffen.

Insgesamt vier der 13 Patienten (30,8 %) ließen die progressive Kernturbung im Anschluss an die Pars-Plana-Vitrektomie operieren.

In der Hälfte der Fälle (2 / 4 Augen) wurde die Kataraktoperation zwischen sechs und 12 Monaten nach dem vitreoretinalen Eingriff durchgeführt.

Jeweils eine Operation erfolgte innerhalb der ersten sechs Monate, bzw. nach einem Zeitraum von mehr als 12 Monaten.

Eine das funktionelle Ergebnis beeinträchtigende Linsentrübung wiesen zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung 69,2 % der Patienten (9 / 13 Augen) auf.

Innerhalb der ersten Tage nach Vitrektomie zeigten 59,6 % der Patienten (90 / 151 Augen) einen intraokularen Druckanstieg.

Dieser wurde, wenn notwendig, durch die Gabe von Acetazolamid behandelt.

Eine chronische Druckerhöhung resultierte hieraus lediglich bei zwei Patientinnen der ersten Gruppe.

Diese entwickelten vermutlich als Folge einer Reoperation mit Silikonöl ein Sekundärglaukom.

Eine weitere Komplikation - von der insgesamt 8 % der Patienten (12 / 151 Augen) betroffen waren, - stellte das Auftreten einer rhegmatogenen Ablatio dar.

Der größte Patientenanteil fand sich in der dritten Gruppe.

Hier waren 11,1 % der Patienten (3 / 27 Augen) betroffen, eine Patientin entwickelte nach erfolgreicher Therapie ein Ablatiorezidiv.

Innerhalb der ersten Gruppe trat eine Netzhautablösung im postoperativen Verlauf bei 8,7 % der Patienten (4 / 46 Augen) auf, in der zweiten Gruppe waren 6,4 % der Patienten (5 / 78 Augen) von dieser Komplikation betroffen.

Die Unterschiede sind nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher $p = 0,785$).

Innerhalb solcher Patientenkollektive bleibt jedoch die Visusprognose -trotz operativer Wiederanlage der Netzhaut- erheblich eingeschränkt.

Andere Komplikationen traten außerordentlich selten auf und sind in ihrer genauen Verteilung der Tabelle 9 zu entnehmen.

So entwickelte sich eine postoperative Glaskörperblutung bei 2,6 % der Patienten (4 / 151 Augen). Ein cystoides Makulaödem im postoperativen Verlauf zeigten 2 % (3 / 151 Augen).

Bei 0,6 % lag die Häufigkeit für das Auftreten einer Vorderkammerblutung.

Komplikationen nach PPV	Gruppe1 (n=46)		Gruppe2 (n=78)		Gruppe3 (n=27)		Alle Gruppen (n=151)	
	n=	%	n=	%	N=	%	n=	%
Katarakt	30	65,2	51	65,4	13	48,1	94	62,3
p.o. Druckanstieg	25	54,3	49	62,8	16	59,3	90	59,6
Glaukom	2	4,3					2	1,3
Ablatio	4	8,7	5	6,4	3	11,1	12	8
GK-Blutung	2	4,3	1	1,3	1	3,7	4	2,6
CMÖ	1	2,2	1	1,3	1	3,7	3	2
VK-Blutung			1	1,3			1	0,6
Vergrössertes Foramen	3	6,5	2	2,6	1	3,7	6	4
Vernarbung	5	10,9	10	12,8	2	7,4	17	11,3
GF-Ausfälle	5	10,9	5	6,4	5	18,5	15	9,9

Tabelle 9 : Komplikationen nach Makulalochchirurgie

Die spezifischen im Zusammenhang mit der Makulalochchirurgie beobachteten Komplikationen umfassen die Vergrößerung des Foramens im Vergleich zum Ausgangsbefund, die Vernarbung im Bereich der Fovea centralis und das Auftreten von Gesichtsfeldausfällen.

Ein im Vergleich zum präoperativen Durchmesser des Foramens vergrößertes Makulaloch wiesen insgesamt 4 % der Patienten auf (6 / 151 Augen).

Dabei zeigten sich lediglich geringe Unterschiede bei der Verteilung der Patienten innerhalb des Untersuchungskollektivs.

Bei gleichzeitiger Verwendung von Indocyaningrün besaßen 6,5 % (3 / 46 Augen) im Anschluss an die Vitrektomie ein größeres Foramen.

Dieser Anteil sank innerhalb der dritten Gruppe auf 3,7 % (1 / 27 Augen).

In der zweiten Gruppe zeigte sich ein postoperativ vergrößertes Foramen lediglich noch in 2,6 % der Fälle (2 / 78 Augen).

Eine Narbenbildung im Bereich der Fovea centralis entwickelte sich während des Kontrollzeitraumes bei 11,3 % der Patienten (17 / 151 Augen).

Hinsichtlich der Verteilung der Patienten auf die zu vergleichenden Gruppen ergaben sich folgende Ergebnisse:

Bei Patienten der ersten Gruppe trat eine Vernarbung bei 10,9 % der Patienten auf (5 / 46 Augen). Innerhalb der zweiten Gruppe waren 12,8 % der Patienten (10 / 78 Augen) und innerhalb der dritten Gruppe 7,4 % der Patienten (2 / 27 Augen) von dieser Komplikation betroffen.

Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant (Exakter Test nach Fisher $p = 0,742$).

In insgesamt 9,9 % der Fälle (15 / 151 Augen) traten Parazentralskotome, bzw. zentrale Gesichtsfeldausfälle auf. Bei der prozentualen Verteilung innerhalb der zu vergleichenden Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (Exakter Test nach Fisher $p = 0,182$).

4.6. Einfluss des Alters des Foramens auf anatomische und funktionelle Ergebnisse

Unterschiedlichen Autoren zufolge wird auch im Rahmen dieser Arbeit ein Makulaforamen dann als alt eingestuft, wenn die Symptomatik des Patienten bis zur operativen Intervention über einen Zeitraum von sechs Monaten oder länger bestanden hat.

Dieser Definition nach besitzen 32,6 % der Gruppe 1 (15 / 46 Augen), 34,6 % der Gruppe 2 (27 / 78 Augen) und 29,6 % (8 / 27 Augen) der Gruppe 3 ein altes Makulaforamen, wobei die prozentuale Verteilung der Patienten auf die Gruppen einen Vergleich ermöglicht.

Gruppe 1 (n=46)	nach der 1 OP an- liegend		insgesamt anliegende Rän- der		insgesamt elevierte Ränder	
	n=	%	n=	%	n=	%
≥6 Mon. (n=15)	11	73,3	14	93,3	1	6,7
<6 Mon. (n=31)	26	83,9	30	96,8	1	3,2
Gruppe 2 (n=78)	n=	%	n=	%	n=	%
≥6 Mon. (n=27)	18	66,7	23	85,2	4	14,8
<6 Mon. (n=51)	42	82,4	46	90,2	5	9,8
Gruppe 3 (n=27)	n=	%	n=	%	n=	%
≥6 Mon. (n=8)	5	62,5	7	87,5	1	12,5
<6 Mon. (n=19)	16	84,2	17	89,5	2	10,5

Tabelle 10 : Übersicht über den anatomischen Erfolg nach Vitrektomie

Mit der ersten Operation konnte bei 83,9 % (26 / 31 Augen) und 73,3 % der Patienten (11 / 15 Augen) mit einer Symptomatik von weniger als sechs Monaten, bzw. ≥ 6 Monaten in Gruppe 1 ein anatomischer Verschluss des Foramens erzielt werden.

Bei vier Patienten mit definitionsgemäß altem Makulaforamen und fünf Patienten mit kurz dauernder Symptomatik konnte durch die Operation keine Anlage der Lochränder im Makulabereich erreicht werden.

Acht der neun Patienten unterzogen sich einer zweiten Operation mit Instillation von Silikonöl.

Dadurch konnten insgesamt 14 von 15 (93,3 %) alten Makulalöchern und 30 von 31 (96,8 %) erst kurzzeitig bestehenden Foramen verschlossen werden.

In der zweiten Gruppe konnten mit der ersten Operation 82,4 % (42 / 51 Augen) der Makulalöcher mit kurzdauernder Symptomatik verschlossen werden.

Bei Patienten mit altem Makulaforamen lag dieser Anteil lediglich bei 66,7 % (18 / 27 Augen).

Eine Elevation der Lochränder im Makulabereich bestand bei jeweils neun Patienten der beiden Gruppen.

Eine zweite Operation wurde bei sechs Patienten mit altem Makulaloch und sechs Patienten mit kurzdauernder Symptomatik durchgeführt.

Bei Patienten mit länger als sechs Monate bestehender Symptomatik wurde in vier Fällen eine Schwefelhexafluorid-Luft-Mischung und in zwei Fällen Silikonöl als intraokulare Tamponade verwendet.

Bei den sechs Patienten mit weniger als sechs Monaten andauernder Symptomatik wurde bei jeweils drei Patienten eine Schwefelhexafluorid-Luft-Mischung, bzw. eine intraokulare Ölinstillation vorgenommen.

Durch den zweiten operativen Eingriff wurde, bei einer Symptomatik von weniger als sechs Monaten in 90,2 % (46 / 51 Augen) eine Anlage der Lochränder erzielt.

Währte die Sehverschlechterung hingegen ≥ 6 Monate, sank die anatomische Erfolgsrate auf 85,2 % (23 / 27 Augen) ab.

Innerhalb der dritten Gruppe betrug das Verhältnis von anatomisch verschlossenem Foramen nach der ersten Operation 84,2 % (16 / 19 Augen) zu 62,5 % (5 / 8 Augen) bei Patienten mit einer weniger als sechs Monate andauernden Symptomatik, bzw. ≥ 6 Monate.

Eine zweite Operation wurde bei zwei Patienten mit länger als sechs Monaten bestehender Erkrankung und einem Patienten mit kurzer Krankheitssymptomatik durchgeführt.

In allen Fällen wurde eine Schwefelhexafluorid-Luft-Mischung als Tamponade verwendet.

Sämtliche Operationen waren erfolgreich, so dass letztendlich sieben von acht alten Makulalöchern (87,5 %) und 17 von 19 Foramen (89,5 %) mit kurzer Anamnesedauer anatomisch verschlossen werden konnten.

Je länger der Abstand zwischen dem Beginn der Symptomatik und der operativen Intervention war, desto geringer war der anatomische Erfolg im Anschluss an die erste Operation.

So zeigten sich in den zu vergleichenden Gruppen aufgeworfene Lochränder im Anschluss an die Operation vorrangig bei den Patienten, bei denen die Sehverschlechterung bereits über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bestanden hat.

Den geringsten Anteil an Patienten, bei denen durch die Operation kein anatomischer Verschluss des Foramens erzielt werden konnte, zeigte die Gruppe, in der der Farbstoff Indocyaningrün verwendet wurde. Hier wiesen lediglich 6,7 % der Patienten (1 / 15 Augen) auch zum Zeitpunkt der vierten Kontrolluntersuchung elevierte Lochränder auf. Bestand das Makulaforamen und die hierdurch hervorgerufene Symptomatik des Patienten hingegen weniger als sechs Monate, zeigte sich ein anatomischer Misserfolg lediglich noch bei 3,2 % der Patienten (1 / 31 Augen).

Dieser Anteil stieg in der zweiten Gruppe auf 9,8 % (5 / 51 Augen) und 14,8 % der Patienten (4 / 27 Augen), bei denen das Makulaforamen weniger als sechs Monate, bzw. ≥ 6 Monate bestanden hat.

In der Gruppe, in der weder Indocyaningrün verwendet wurde, noch eine Entfernung der Membrana limitans interna aus dem Auge erfolgt war, lag der Anteil an Patienten, bei denen sich auch durch eine Operation keine Anlage der Foramenränder erzielen ließ, höher. So zeigten 10,5 % (2 / 19 Augen) und 12,5 % der Patienten (1 / 8 Augen) mit einer weniger als sechs Monate andauernden Symptomatik, bzw. einem alten Makulaforamen auch zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung aufgeworfene Lochränder.

Der Zeitraum über den das Makulaloch im Auge des Patienten nachweisbar ist, besitzt einen signifikanten Einfluss auf den anatomischen Erfolg im Anschluss an die erste Operation (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,037$; Standardfehler 0,404).

So zeigen Patienten mit einer Krankheitsdauer von ≥ 6 Monaten eine Korrelation mit schlechteren anatomischen Ergebnissen.

In unserer Arbeit zeigte sich jedoch auch, dass der negative Einfluss, den die Krankheitsdauer nachweislich auf den anatomischen Erfolg der Operation besitzt, aufgehoben werden kann, durch die Anzahl der durchgeführten Operationen.

Entsprechend ließ sich nach mehreren Eingriffen keine signifikante Abhängigkeit mehr zwischen dem Zeitraum über den die Pathologie der Makula vorhanden gewesen ist und der anatomischen Erfolgsrate der Vitrektomie nachweisen (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,423$; Standardfehler $0,575$).

Im Folgenden soll der Einfluss der Krankheitsdauer auf die funktionellen Resultate nach Pars-Plana-Vitrektomie geprüft werden.

Bei der Berechnung der durchschnittlichen Sehschärfe vor der Operation wurden sechs Visuswerte der Gruppe 2 und zwei Visuswerte der dritten Gruppe nicht berücksichtigt, da keine Korrektur des Refraktionsfehlers erfolgt ist.

Die präoperative Sehschärfe war signifikant geringer bei den Patienten, bei denen die Symptomatik bereits über ein halbes Jahr bestanden hat (Univariate Varianzanalyse $p = 0,022$; F-Wert $14,352$).

So zeigte sich bei diesen Patienten vor der Operation innerhalb der ersten Gruppe eine durchschnittliche Sehschärfe von $0,13$ (LOGMAR $-0,877$; $\pm 0,3410$). In der dritten Gruppe lag der mittlere Wert des präoperativen Visus bei $0,16$ (LOGMAR $-0,792$; $\pm 0,2173$).

Erheblich reduziert war mit $0,09$ (LOGMAR $-1,035$; $\pm 0,2993$) die präoperative Sehschärfe in der zweiten Gruppe, für die sich jedoch keine Signifikanz zeigte (Univariate Varianzanalyse $p = 0,075$; F-Wert $12,400$).

Im Vergleich hierzu lag der präoperative Visuswert bei den Patienten, bei denen der Zeitraum von Beginn der Beschwerden bis zur operativen Korrektur weniger als sechs

Monate betragen hat signifikant höher (Univariate Varianzanalyse $p = 0,022$; F-Wert 14,352).

So wiesen Patienten der ersten und dritten Gruppe einen durchschnittlichen Visus von 0,19 auf (Gruppe 1 LOGMAR $- 0,711$; $\pm 0,2810$; Gruppe 3 LOGMAR $- 0,719$; $\pm 0,2971$), in der zweiten Gruppe war die mittlere Sehschärfe mit 0,15 (LOGMAR $- 0,836$; $\pm 0,2825$) geringer. Wiederum zeigte sich in der statistischen Analyse eine Tendenz zu reduzierten Visuswerten innerhalb dieser Gruppe, die jedoch nicht das Level der statistischen Signifikanz erreichte (Univariate Varianzanalyse $p = 0,075$; F-Wert 12,400).

Das funktionelle Ergebnis wird weiterhin unter dem Gesichtspunkt des relativen Verhaltens des präoperativen gegenüber dem postoperativen Visus bei Entlassung betrachtet. Das Kriterium dabei ist, ob sich eine Verbesserung, Verschlechterung oder keine Änderung ergeben hat. Der Einteilung zugrunde liegt der individuell errechnete Δ -Visuswert, für den bei einem Wert $\geq 2,0$ eine Verbesserung und bei einem Wert $\leq 0,5$ eine Verschlechterung der Sehschärfe angenommen wurde.

Dementsprechend zeigte sich bei Werten zwischen 0,51 und 1,99 keine Veränderung der postoperativen Sehschärfe im Vergleich zum präoperativ ermittelten Visus.

Überraschenderweise ergab sich hierbei, dass die Dauer der Erkrankung ohne signifikanten Einfluss auf den Effekt der Operation, also den Δ -Visuswert ist (Univariate Varianzanalyse $p = 0,256$; F-Wert 2,154).

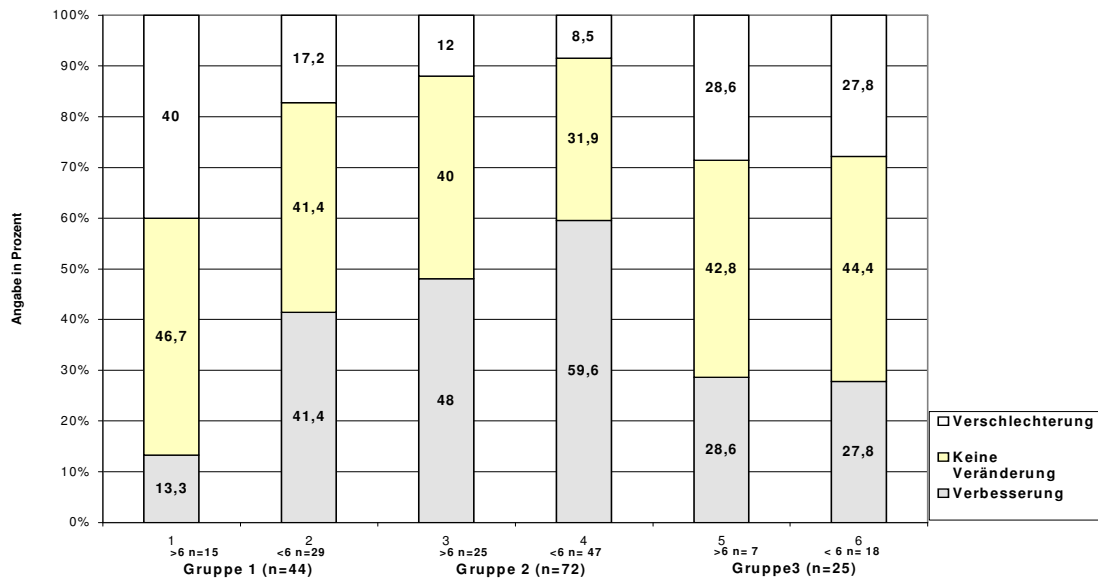


Tabelle 11 : Relative Visusentwicklung der Patienten zum Zeitpunkt der vierten Kontrolle

Eine verbesserte Sehschärfe ergab sich in der ersten Gruppe bei 41,4 % der Patienten (12 / 29 Augen), deren Symptomatik weniger als sechs Monate andauerte, bei den Patienten, bei denen das Makulaforamen länger als sechs Monate bestand, kam es lediglich in 13,3 % (2 / 15 Augen) zu einer Verbesserung.

In der zweiten Gruppe, in der auf die Verwendung des Farbstoffes verzichtet wurde, ergaben sich bezüglich einer Visusverbesserung vor allem bei den Patienten mit altem Makulaloch schlechtere Resultate. Wie aus Tabelle 11 ersichtlich, zeigte sich ein Visusanstieg bei 59,6 % (28 / 47 Augen) und 48 % der Patienten (12 / 25 Augen), deren Makulaforamen weniger, bzw. ≥ 6 Monate bestanden hat.

Innerhalb der dritten Gruppe trat eine Sehverbesserung mit 28,6 % (2 / 7 Augen) sogar etwas häufiger bei den Patienten auf, bei denen die Symptome länger als sechs Monate bestanden haben.

Währte die Symptomatik weniger als ein halbes Jahr zeigte sich bei 27,8 % der Patienten (5 / 18 Augen) eine Sehverbesserung.

Eine Verschlechterung des Visus in dieser Gruppe zeigten 27,8 % der Patienten (5 / 18 Augen), bei denen die Beschwerden weniger als sechs Monate bestanden hatten.

Zu einer verminderten Sehschärfe nach der Operation kam es bei Patienten mit länger-dauernder Symptomatik in 28,6 % der Fälle (2 / 7 Augen).

Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Gruppe entstand eine Reduktion der Sehschärfe ebenfalls vorrangig bei den Patienten, bei denen das Makulaforamen bereits sechs Monate oder länger in einer ophthalmoskopischen Untersuchung nachweisbar gewesen ist (Gruppe 1 40 % (6 / 15 Augen) Gruppe 2 12 % (3 / 25 Augen)).

Dabei lag der Anteil an Patienten, bei denen im Verlauf eine Sehverschlechterung aufgetreten war, unabhängig von der Dauer der Symptomatik in der Gruppe höher, in der zur Entfernung der Membrana limitans interna der Farbstoff Indocyaningrün verwendet worden ist (s. Tabelle 11).

Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Univariate Varianzanalyse $p = 0,156$; F-Wert 5,430).

Des Weiteren wurde die durchschnittliche postoperative Sehschärfe sowohl für Patienten mit altem Makulaforamen, als auch für Patienten mit kurzer Symptombdauer berechnet, und mit dem mittleren präoperativen Visuswert verglichen.

Aufgrund fehlender Refraktionskorrekturen konnten die Visuswerte von zwei Patienten der Gruppe 1 und einem Patienten der Gruppe 2 nicht verwendet werden.

Es zeigte sich in der ersten und zweiten Gruppe eine postoperativ verbesserte Sehschärfe vor allem bei den Patienten, bei denen die Symptomatik weniger als sechs Monate bestand. Der absolute postoperative Visus liegt mit 0,28 (LOGMAR $-0,550$; $\pm 0,3814$) in der Gruppe, in der Indocyaningrün zur Entfernung der Membrana limitans interna verwendet wurde, etwas höher, als bei den Patienten, bei denen zwar die Membrana limitans interna aus dem Auge entfernt wurde, jedoch dabei auf eine vorherige Anfärbung mit Indocyaningrün verzichtet wurde.

Hier beträgt die mittlere postoperative Sehschärfe 0,27 (LOGMAR $-0,576$; $\pm 0,3772$). Der Unterschied ist nicht signifikant (Univariate Varianzanalyse $p = 0,608$; F-Wert 0,645).

Der Visus stieg bei ILM-Peeling ohne ICG von präoperativ 0,15 (LOGMAR – 0,836; \pm 0,2825) auf postoperativ 0,27 (LOGMAR -0,576; \pm 0,3772).

Zum Vergleich hierzu in Gruppe 1 0,19 (LOGMAR – 0,711; \pm 0,2810) präoperativ auf durchschnittlich 0,28 (LOGMAR – 0,550; \pm 0,3814) postoperativ.

Wiederum war der Visusanstieg aufgrund der besseren präoperativen Sehschärfe innerhalb der Gruppe, in der der Farbstoff Indocyaningrün verwendet wurde, nicht so ausgeprägt, wie bei Patienten der Gruppe 2.

Eine erheblich schlechtere Sehschärfe wiesen postoperativ die Patienten der dritten Gruppe auf.

Lag der durchschnittliche Visus präoperativ bei 0,19 (LOGMAR – 0,719; \pm 0,2971), zeigte sich nach der vierten Kontrolle lediglich noch eine mittlere Sehschärfe von 0,11 (LOGMAR -0,957; \pm 0,6787).

Die durchschnittliche postoperative Sehschärfe hat sich innerhalb der drei Gruppen jedoch nicht signifikant unterschieden (Univariate Varianzanalyse $p = 0,608$; F-Wert 0,645).

Bestanden die Beschwerden der Patienten über einen Zeitraum von ≥ 6 Monaten, zeigten sich im Hinblick auf den Visusanstieg im Langzeitverlauf bessere Ergebnisse bei der Gruppe, bei der auf eine Anfärbung mit Indocyaningrün verzichtet wurde.

Die Patienten besaßen präoperativ eine mittlere Sehschärfe von 0,09 (LOGMAR – 1,035; \pm 0,2993), postoperativ hingegen 0,16 (LOGMAR -0,793; \pm 0,4342).

Innerhalb der ersten Gruppe zeigten sich bezüglich der durchschnittlichen prä-, und postoperativen Sehschärfe mit jeweils 0,13 (präop. LOGMAR -0,877; \pm 0,3410; postop. LOGMAR – 0,887; \pm 0,4069) identische Werte. Der Visusanstieg war jedoch wiederum durch die bessere präoperative Sehschärfe in dieser Gruppe (0,13 LOGMAR -0,877; \pm 0,3410 mit Indocyaningrün vs. 0,09 (LOGMAR – 1,035; \pm 0,2993) ohne Indocyaningrün) gemindert.

Innerhalb der dritten Gruppe konnte bei Patienten mit altem Makulaforamen durch den chirurgischen Eingriff immerhin eine Stabilisierung des Visuswertes erreicht werden (0,16 prä-, LOGMAR – 0,792; \pm 0,2173 und postoperativ LOGMAR – 0,790; \pm 0,3174).

Beim Vergleich der absoluten postoperativen Sehschärfe wiesen die drei Gruppen allerdings keine signifikanten Unterschiede auf (Univariate Varianzanalyse $p = 0,608$; F-Wert 0,645).

Die negative Korrelation von Sehschärfe und Krankheitsdauer, die beim Vergleich der durchschnittlichen präoperativen Visuswerte noch nachweisbar gewesen ist, zeigte sich im postoperativen Vergleich nicht mehr.

Entsprechend zeigte sich die durchschnittliche postoperative Sehschärfe unbeeinflusst vom Zeitraum den das Makulaforamen im Auge des Patienten nachweisbar gewesen ist (Univariate Varianzanalyse $p = 0,415$; F-Wert 0,999).

Zur Beurteilung der funktionellen Resultate ist der Linsenstatus der Patienten postoperativ zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung zu berücksichtigen.

Im exakten Test nach Fisher ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verteilung der Patienten mit Pseudophakie, Katarakt und natürlicher, klarer Augenlinse (Exakter Test nach Fisher $p = 0,120$).

Eine detaillierte Übersicht gibt die nachfolgende Tabelle.

	Linse klar		Katarakt		Pseu- dophak neu		Pseu- dophak		Gesamt	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
Gr.1										
≥6Mon(n=15)	3	20	6	40	5	33,3	1	6,7	15	100
<6Mon(n=31)	4	12,9	5	16,1	21	67,7	1	3,2	31	100
Gr. 2										
≥6Mon(n=27)	3	11,1	9	33,3	12	44,4	3	11,1	27	100
<6Mon(n=51)			16	31,4	29	56,9	6	11,8	51	100
Gr. 3										
≥6Mon(n=8)	2	25	3	37,5	3	37,5			8	100
<6Mon(n=19)	1	5,3	6	31,6	7	36,8	5	26,3	19	100

Tabelle 12: Postoperativer Linsenstatus der Patienten

4.7. Gesichtsfeldausfälle

Im Rahmen der Studie wurden 147 Patienten (151 Augen) mit idiopathischem Makulaforamen vitrektomiert.

Eine Gesichtsfelduntersuchung wurde im Verlauf der Erkrankung bei 15 Patienten (15 Augen) durchgeführt.

Die Ermittlung dieser 15 Patienten erfolgte anhand folgender Kriterien:

Alle Akten wurden daraufhin durchgesehen, ob Perimetriebefunde vorhanden waren, im postoperativen Verlauf Skotome erwähnt wurden, oder ob der Visus zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung $\leq 0,1$ war.

Diesen zugrunde gelegten Auswahlkriterien entsprachen in der ersten Gruppe 39,1 % (18 / 46 Patienten), in der zweiten Gruppe 25,3 % (19 / 75 Patienten) und innerhalb der dritten Gruppe 57,7 % (15 / 26 Patienten).

Tatsächlich durchgeführt wurde die Perimetrie bei einem weitaus geringeren Patientenanteil.

So konnten lediglich bei fünf von 18 ermittelten Patienten (27,8 %) der Gruppe 1, fünf von 19 Patienten (26,3 %) der Gruppe 2 und fünf von 15 Patienten (33,3 %) der Gruppe 3 Gesichtsfelder gefunden werden.

Im Rahmen der Studie wurde in der ersten Gruppe, in der Indocyaningrün zur leichteren Entfernung der Membrana limitans interna verwendet wurde, lediglich bei zwei von fünf Patienten, mit dokumentierten Gesichtsfeldausfällen ein Skotom unklarer Ätiologie gefunden.

Bei den übrigen drei Patienten konnten die Gesichtsfeldausfälle durch andere Erkrankungen hinreichend erklärt werden.

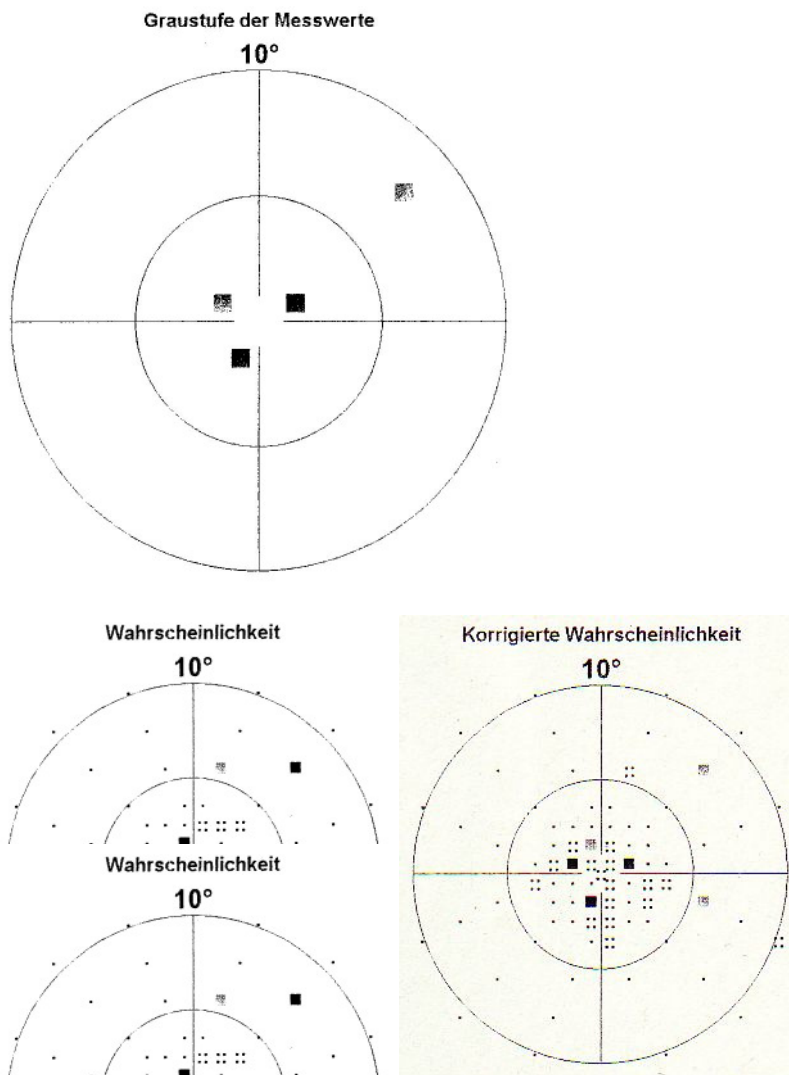
So bestand in einem dieser drei Fälle eine hochgradige, konzentrische Gesichtsfeldeinengung als Folge einer fortgeschrittenen Katarakt.

In den beiden übrigen Fällen waren sämtliche Untersuchungen zur Bestimmung des Gesichtsfeldes präoperativ durchgeführt worden, und infolgedessen eine Beurteilung postoperativer Skotome nicht möglich. Bei allen Patienten war der zuletzt ermittelte Visus $\leq 0,1$.

In dem einen Fall, in dem es postoperativ zum Auftreten von ätiologisch unklaren Skotomen kam, handelt es sich um eine myope, zum Zeitpunkt der Operation im November 2001 63-jährige Patientin (H.A.).

Die Vitrektomie erfolgte am rechten Auge. Definitionsgemäß handelte es sich um ein altes Makulaforamen im Stadium 3 nach Gass.

Präoperative Gesichtsfelder zum Vergleich liegen leider nicht vor. Zwei Monate nach dem chirurgischen Eingriff wurde die vorliegende Gesichtsfelduntersuchung bei der Patientin durchgeführt.



(H.A.-RA 10.01.2002)

Zu erkennen sind kleine, in den zentralen 5° liegende Parazentralskotome. Ein möglicher Zusammenhang mit Pars-Plana-Vitrektomie und Indocyaningrün-Eingabe oder Membrana limitans interna Entfernung ist dabei nicht auszuschließen.

Die Perimetrie des linken Auges war unauffällig.

Die Lochränder des Foramens waren anliegend, allerdings zeigte sich auch eine Vernarbung im Bereich der Makula lutea.

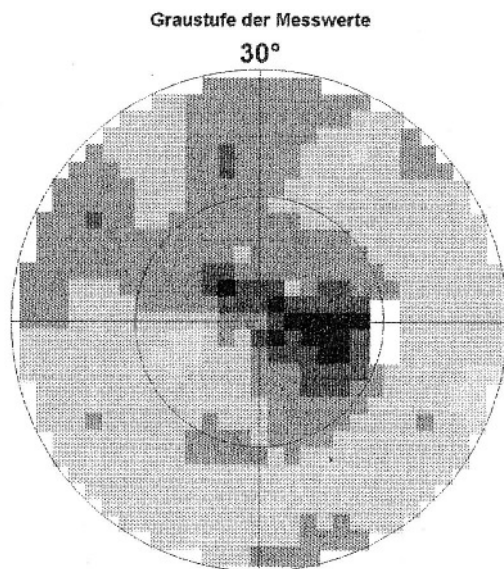
Der Visus zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchung war hierdurch nicht wesentlich gemindert. Er betrug mit Korrektur 0,4p.

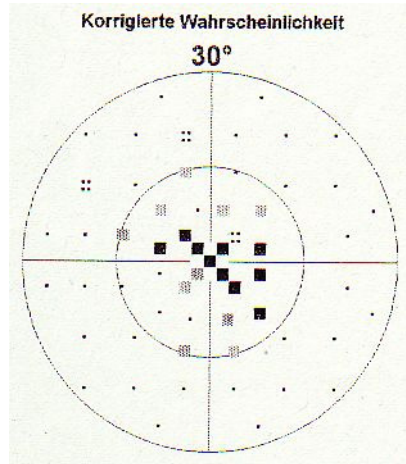
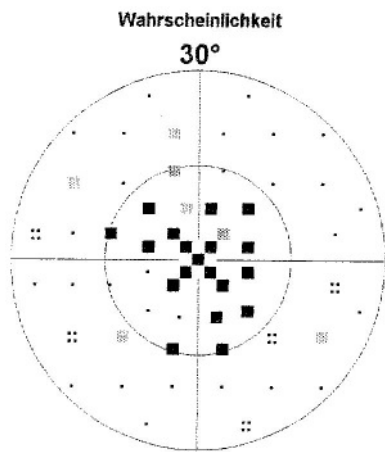
Im Vergleich zum präoperativ ermittelten Visus (0,5) zeigte sich zu diesem Zeitpunkt noch eine geringe Verschlechterung der Sehschärfe, bei der vierten Kontrolluntersuchung betrug der Visus jedoch 0,7-0,8p.

Eine Kataraktoperation des rechten Auges war im Jahr 1995 erfolgt. Es bestand also bereits zum Zeitpunkt der Vitrektomie eine Pseudophakie bei der Patientin.

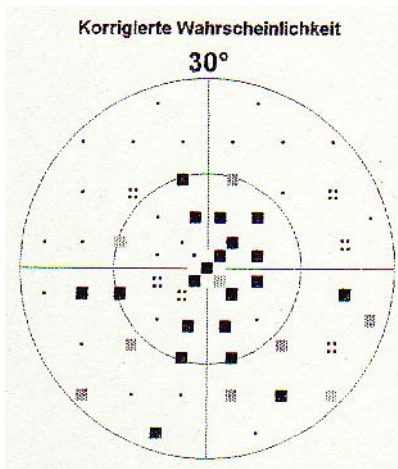
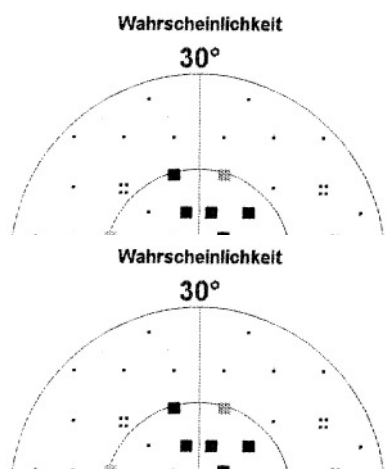
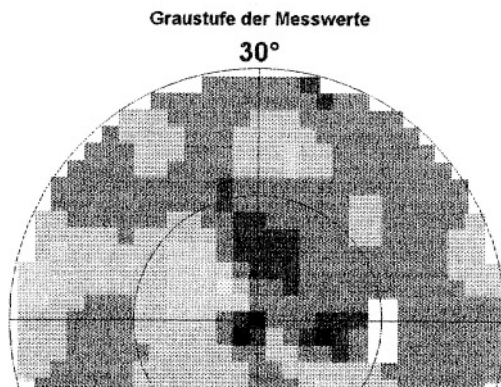
In dem anderen Fall handelt es sich um eine zum Operationszeitpunkt 69-jährige Patientin (B.M.), bei der die Vitrektomie im März 2001 am rechten Auge durchgeführt wurde. In der ophthalmoskopischen Untersuchung wurde das Makulaforamen als Stadium 3 klassifiziert.

Durch die Operation konnte der anatomische Verschluss des Foramens erreicht werden. Die Gesichtsfelduntersuchungen erfolgten ausschließlich postoperativ, im April 2001, Mai 2001, Dezember 2001 und April 2002.

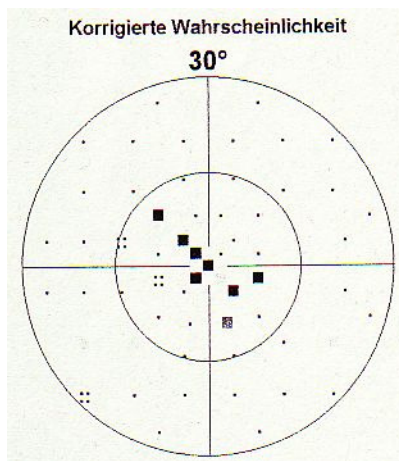
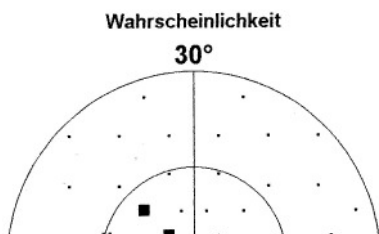
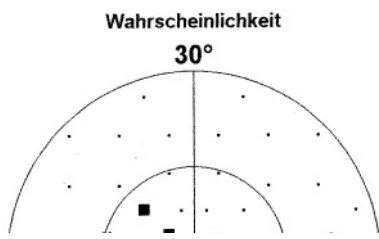
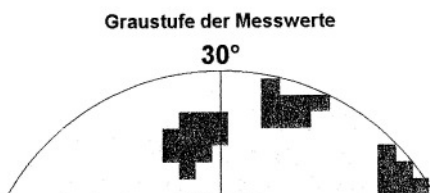
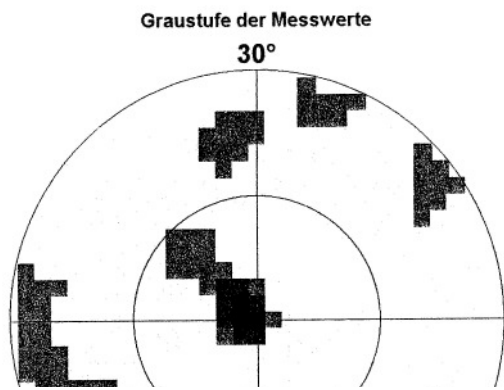




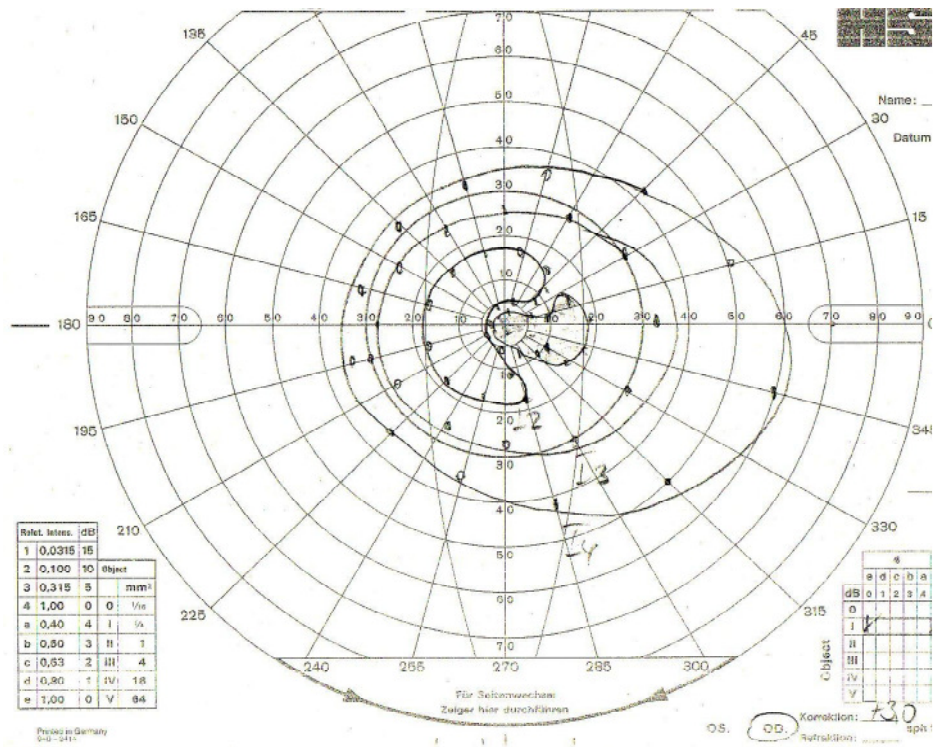
(B.M.-RA 05.04.2001)



(B.M.-RA08.05.2001)



(B.M.-RA 12.12.2001)



(B.M.-RA 25.04.2002)

Dabei können die Gesichtsfeldausfälle sowohl durch die Pars-Plana-Vitrektomie mit Indocyaningrün Eingabe und Membrana limitans interna Entfernung erklärt werden, als auch durch das gleichzeitig vorliegende primäre Offenwinkelglaukom.

Im April 2001 besaß die Patientin einen Visus von 0,3p. Trotz der Kataraktoperation im April 2002 betrug die Sehschärfe zum Zeitpunkt der vierten Kontrolluntersuchung im September 2002 lediglich 0,1.

Innerhalb der zweiten Gruppe, in der die Entfernung der Membrana limitans interna ohne eine vorherige Anfärbung erfolgt war, waren bei fünf Patienten Gesichtsfelduntersuchungen durchgeführt worden.

Bei vier von diesen fünf Patienten (80 %) konnten die Skotome auf bekannte Erkrankungen zurückgeführt werden.

In einem dieser vier Fälle konnte ein kleines Zentralskotom durch das Persistieren des Makulaloches erklärt werden, in einem weiteren Fall war der zentrale Gesichtsfeldausfall durch ein sehr altes Foramen, mit nur unvollständiger Regeneration nach Vitrektomie, bedingt.

Wiederum in zwei Fällen waren die Gesichtsfelduntersuchungen präoperativ durchgeführt worden, und demnach die Beurteilung postoperativer Skotome nicht möglich.

Der Visus aller Patienten war $\leq 0,1$.

Lediglich bei einer von fünf Patienten (20 %) könnten die aufgetretenen Parazentralskotome assoziiert sein, mit dem Peeling der Membrana limitans interna.

Möglicherweise ist jedoch auch das Persistieren des Makulaloches mitbeteiligt an den beobachteten Gesichtsfeldausfällen.

In dem Fall handelt es sich um eine weibliche Patientin (T.F.), die beidseits vitrektomiert wurde.

Die Operation fand am rechten Auge im November 1998 statt. Das linke Auge wurde genau ein Jahr später, nämlich im November 1999 operiert.

Die Patientin war zum Zeitpunkt der ersten Operation 66 Jahre alt.

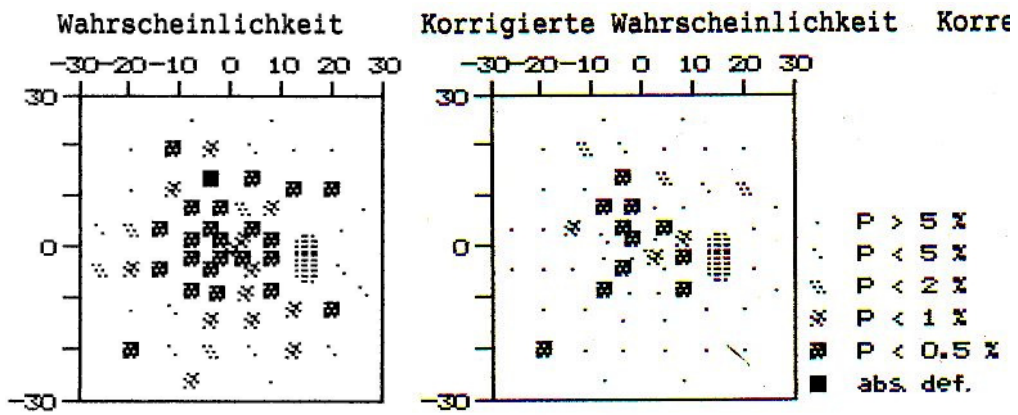
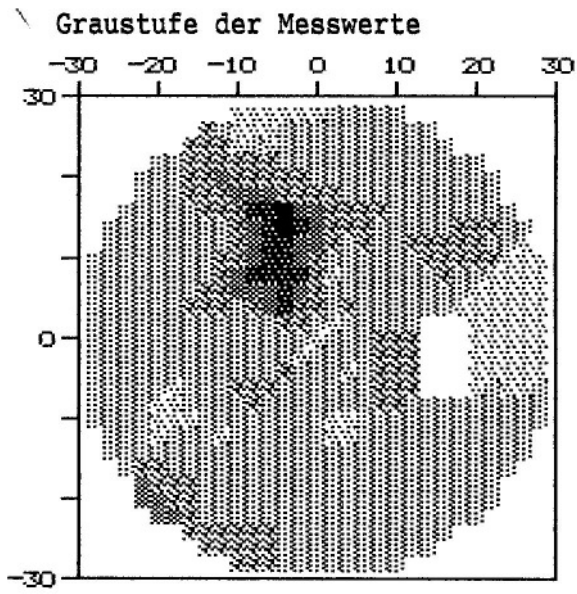
Am rechten Auge handelte es sich der Definition nach um ein altes Makulaforamen im Stadium 3, am linken Auge bestand ein Makulaloch im Stadium 2 nach Gass.

Direkt nach der Vitrektomie waren die Lochränder in beiden Augen eleviert. Am rechten Auge wurden erneute Operationen im Februar 1999 und im März 2000 durchgeführt, die letzte mit Silikonöl, durch die zunächst eine Anlage der Lochränder erreicht werden konnte.

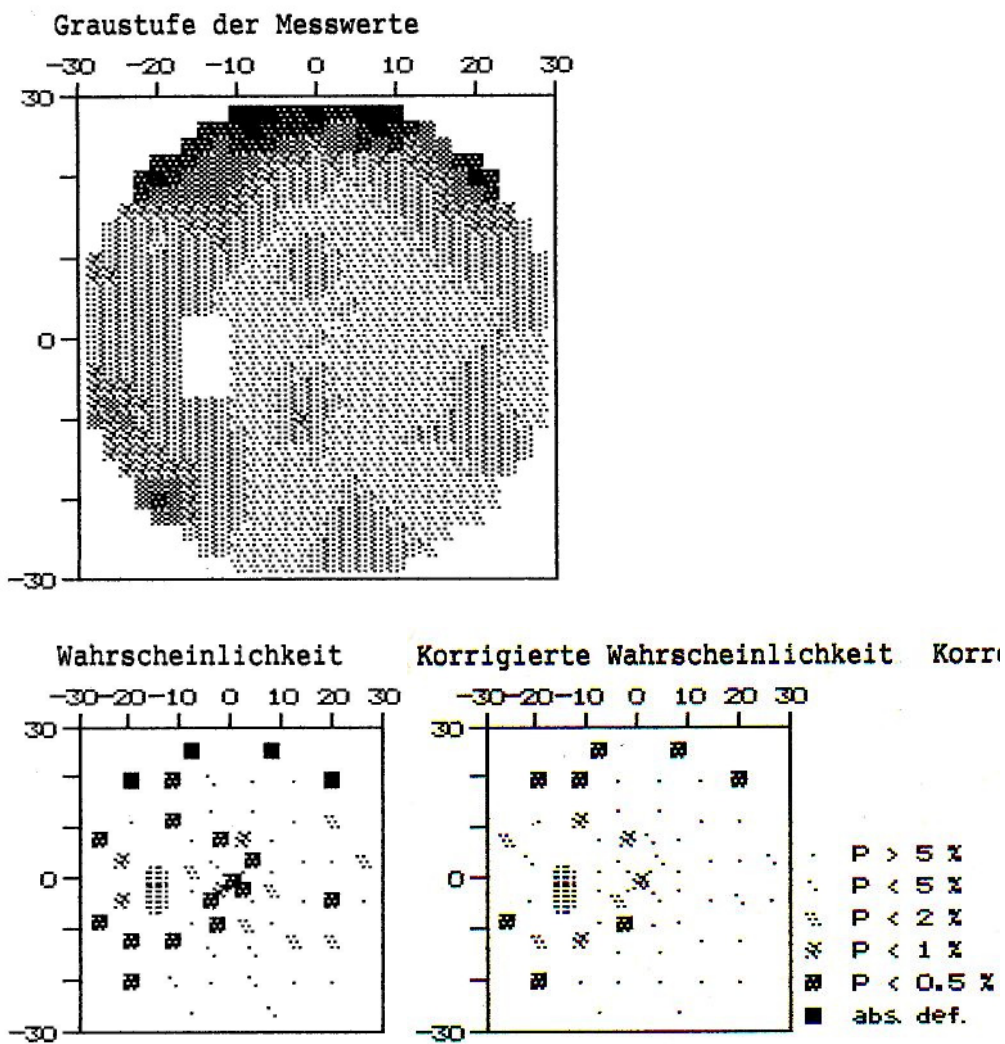
Im weiteren Verlauf entwickelte diese Patientin jedoch am rechten Auge eine zentrale, den Makulabereich erfassende Ablatio, die wiederum zu einer Aufwerfung der Lochränder führte.

Am linken Auge entwickelte sie eine progressive Kertrübung.

Die vorliegende Gesichtsfelduntersuchung war im November 2000 durchgeführt worden.



(T.F.- RA 24.11.2000)



(T.F.- LA 24.11.2000)

Zu diesem Zeitpunkt waren die Foramenränder bereits in beiden Augen eleviert. Die Sehschärfe der Patientin betrug beidseits 0,1. Im Vergleich zum präoperativen Visus (RA 0,1p; LA 0,2p) zeigte sich am rechten Auge ein stabiler Befund, während es am linken Auge sogar zu einer leichten Verschlechterung der Sehschärfe kam.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung besaß die Patientin an beiden Augen eine Katarakt. Bei der vierten Kontrolluntersuchung zeigte sich am linken Auge mit 0,1 ein unveränderter Visus, am rechten Auge kam es zu einer weiteren Verschlechterung. Die Sehschärfe betrug lediglich noch 0,05, trotz der Implantation einer künstlichen Linse im April 2001.

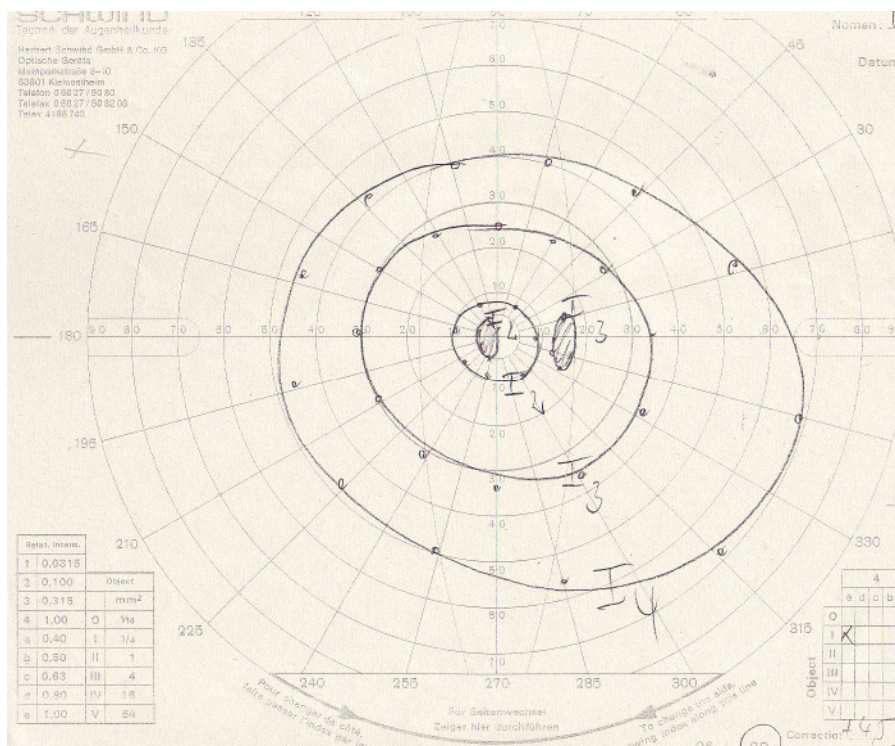
Innerhalb der dritten Gruppe, in der weder der Farbstoff Indocyaningrün verwendet worden ist, noch eine Entfernung der Membrana limitans interna gelang, wurden fünf Gesichtsfelduntersuchungen durchgeführt.

In zwei von fünf Fällen war die Goldmann-Perimetrie ausschließlich präoperativ erfolgt. Bei einem weiteren Patienten konnten die Gesichtsfeldausfälle auf eine bekannte Glaukomerkrankung zurückgeführt werden. In allen diesen Fällen war die Sehschärfe zum Zeitpunkt der letzten Kontrolle $\leq 0,1$.

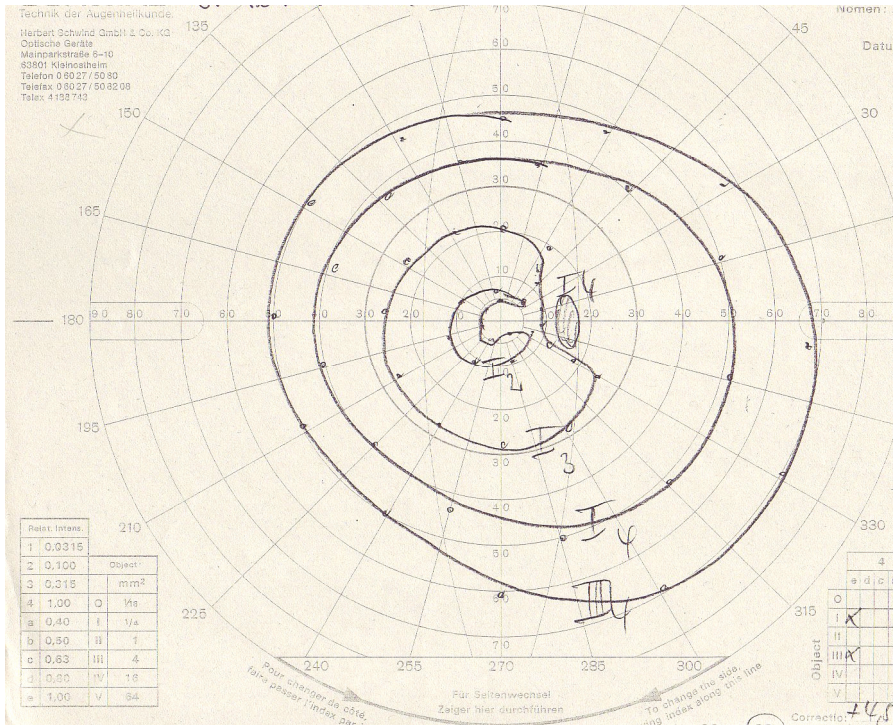
In den zwei übrigen Fällen konnte keine ätiologische Erklärung für die zentralen Skotome gefunden werden.

Dabei handelt es sich in einem dieser zwei Fälle um eine 75-jährige, weibliche Patientin (W.L.). Bei ihr wurde am rechten Auge ein Makulaforamen Stadium 3 nach Gass diagnostiziert, begleitet von einer die Makula umgebenden Netzhautablösung.

Die Vitrektomie wurde im April 1996 durchgeführt. Sowohl einen Monat vor der Operation, als auch einen Monat danach, waren Gesichtsfelduntersuchungen bei der Patientin erfolgt.



(W.L.- RA 12.03.1996)



(W.L.- RA 03.05.1996)

Im Anschluss an die Operation entwickelte sie ein Zentralskotom. Die Foramenränder waren zu diesem Zeitpunkt anliegend, der Visus betrug 0,1.

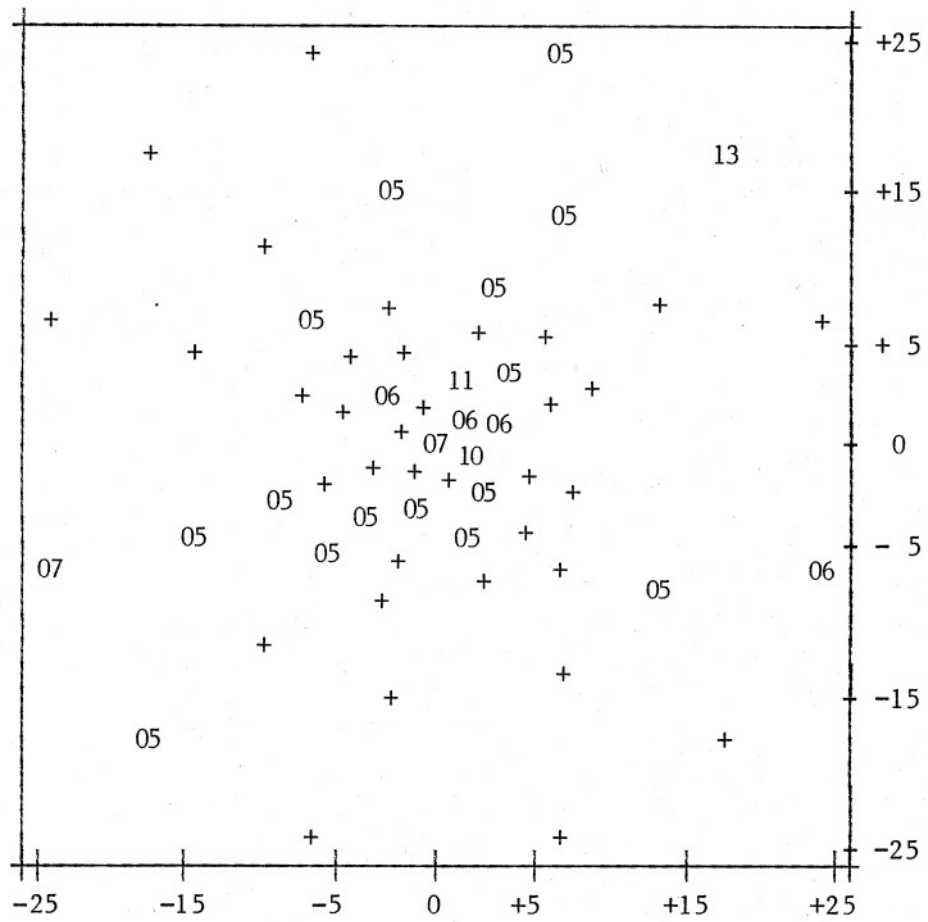
Die zu erreichende Sehschärfe war durch eine gleichzeitige Katarakt gemindert. Jedoch lag auch der präoperative Visus bereits bei 0,1.

Insgesamt zeigte sich bei der Patientin keine Veränderung im funktionellen Ergebnis durch die Operation.

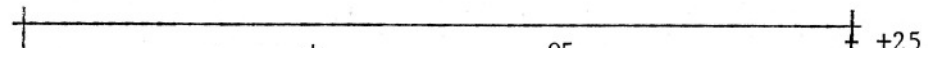
Vielmehr sank die Sehschärfe bei der vierten Kontrolle auf 0,005 ab.

In dem anderen Fall handelt es sich um eine myope, zum Zeitpunkt der Operation im März 1997 43-jährige Patientin (V.P.).

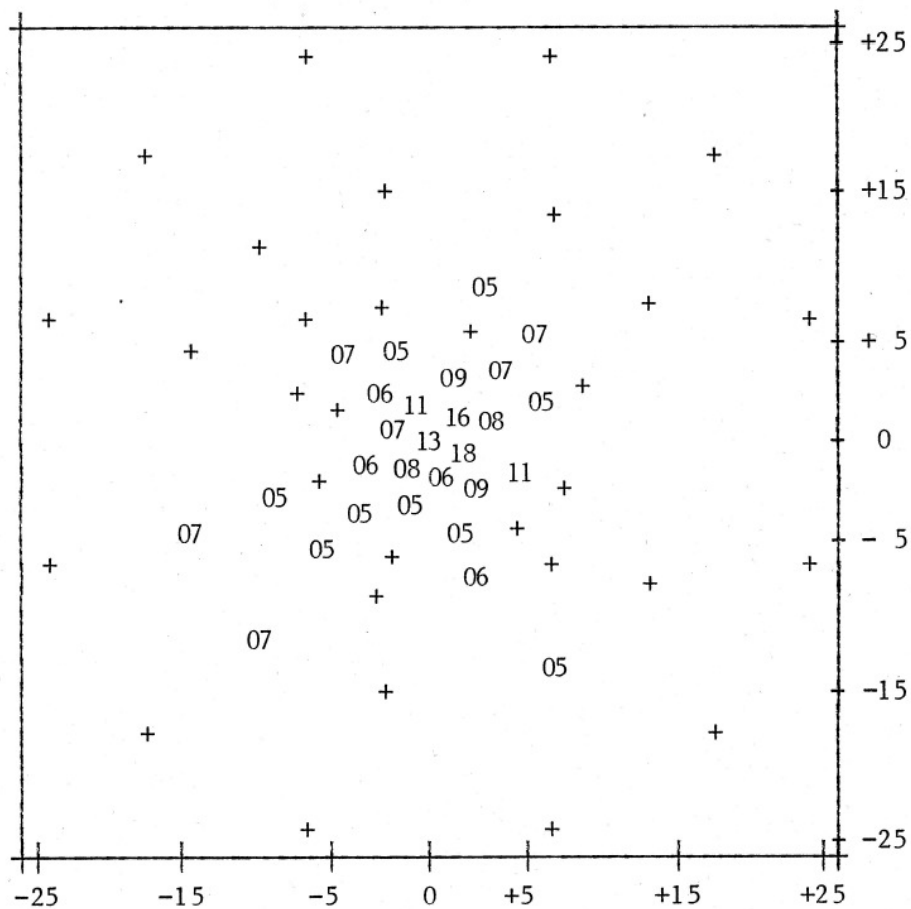
Die Vitrektomie erfolgte am rechten Auge. Die Gesichtsfelduntersuchungen wurden einen Tag vor der Operation, sowie einen Monat nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt.



	MS	MD	LV	CLV	Q	SF	RF
NORMAL		-2...+2	0...+6	0...+4	-3...+7	0...+2	



(V.P.- RA 05.03.1997)



	MS	MD	LV	CLV	Q'	SF	RF
NORMAL		-2...+2	0...+6	0...+4	-3...+7	0...+2	
PHASE 1	24.2	5.7	15.0		(6.0)		3

(V.P.- RA 08.04.1997)

Der postoperative Befund zeigte im Vergleich zum präoperativen Gesichtsfeld ein zunehmendes Zentralskotom, durch abgehobene Ränder des Makulaforamens mit umgebendem Ödem.

Der Visus zu diesem Zeitpunkt betrug 0,1.

Erst durch eine zweite Operation im Mai 1998 mit Schwefelhexafluorid-Luft-Tamponade, konnte das Makulaforamen anatomisch verschlossen werden.

Dies führte ebenfalls zu einem Visusanstieg. So betrug die Sehschärfe bei der letzten postoperativen Kontrolle 0,4.

Im Vergleich zum präoperativ ermittelten Visus (0,32p) zeigte sich jedoch nur eine geringe Verbesserung.

Die Patientin war im Mai 1998 an einer Katarakt operiert worden, so dass zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bereits eine Pseudophakie bestand.

Um einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von Indocyaningrün und dem Auftreten von Skotomen nachzuweisen, werden prospektive Studien notwendig sein, in denen prinzipiell vor und nach Makulalochchirurgie Gesichtsfelduntersuchungen der Patienten durchgeführt werden.

4.8. Reoperationen

Im Zeitraum vom 1.1.1996 bis zum 31.12.2001 wurden 23 Revitrektomien bei Patienten durchgeführt, bei denen sich mit der ersten Operation keine Anlage der Lochränder erreichen ließ.

Das durchschnittliche Lebensalter (Median) der Patienten beträgt 67 Jahre ($\pm 8,1$; 44-84 Jahre). Die postoperativen Kontrollen erfolgten über einen Zeitraum von 14 Monaten ($\pm 12,5$; 8-52 Monate).

Eine Übersicht über den Zeitpunkt der Reoperation liefert Tabelle 13.

Dabei wird deutlich, dass nahezu alle Patienten (78,3 %) die Revitrektomie innerhalb des ersten halben Jahres haben durchführen lassen.

	Innerhalb d. stat. Aufent- haltes	< 3 Mo- nate	3.-6. Mo- nate	6.-12. Monate	>12 Mo- nate	Gesamt
n=		7	11	1	4	23
%		30,4	47,8	4,3	17,4	100

Tabelle 13: Übersicht über den Zeitpunkt der Reoperation

Eine postoperative Tamponade mit Schwefelhexafluorid erfolgte bei 43,5 % der Patienten (10 / 23 Augen). Bei den Übrigen 56,5 % der Patienten (13 / 23 Augen) wurde die Fixierung der Netzhaut mit Silikonöl erreicht.

Diese Langzeittamponade besitzt den Vorteil, dass sie unabhängig von der Compliance des Patienten –eine mindestens achttägige Kopftieflage einzuhalten- zu einer Anlage der Netzhaut auf dem retinalen Pigmentepithel führt.

Das Einbringen von Silikonöl macht jedoch immer eine zweite Operation erforderlich, die durchschnittlich ein halbes Jahr nach der Instillation erfolgt und durch die das Öl aus dem Auge des Patienten wieder entfernt wird.

Im Hinblick auf die anatomischen Erfolgsraten sollten sich bessere Ergebnisse für die Patienten ergeben, bei denen zur intraokularen Tamponade Silikonöl verwendet wurde. Diese These basiert auf der Stadienverteilung der Makulalöcher. Ein Foramen mit einem Durchmesser von $\geq 400 \mu\text{m}$ (definitionsgemäß Stadium 4) besaßen ausschließlich Patienten des Kollektives, in dem eine Schwefelhexafluorid-Tamponade durchgeführt wurde. Solch großen Makulalöcher sind im Allgemeinen sehr viel schwieriger zu operieren.

Stadium d. Foramen	Ausgangs- kollektiv (n=151)		davon reope- riert		SF6 Tampo- nade (n=10)		Silikonöl Tamponade (n=13)	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
2	59	39,1	7	11,9	4	40	3	23,1
3	75	49,6	12	16	2	20	10	76,9
4	17	11,3	4	23,5	4	40		
Gesamt	151	100	23	51,4	10	100	13	100

Tabelle 14: Stadienverteilung der reoperierten Makulalöcher nach Gass

Trotzdem konnte eine Anlage der Lochränder bei Silikonöltamponade lediglich in 76,9 % der Fälle (10 / 13 Augen) erzielt werden. Im Vergleich hierzu lag die anatomische Verschlussrate bei Verwendung eines SF6-Gemisches bei 90 % (9 / 10 Augen). Der dargestellte Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p = 0,412$).

Eine Zusammenfassung des anatomischen Erfolges nach Revitrektomie liefert Tabelle 15.

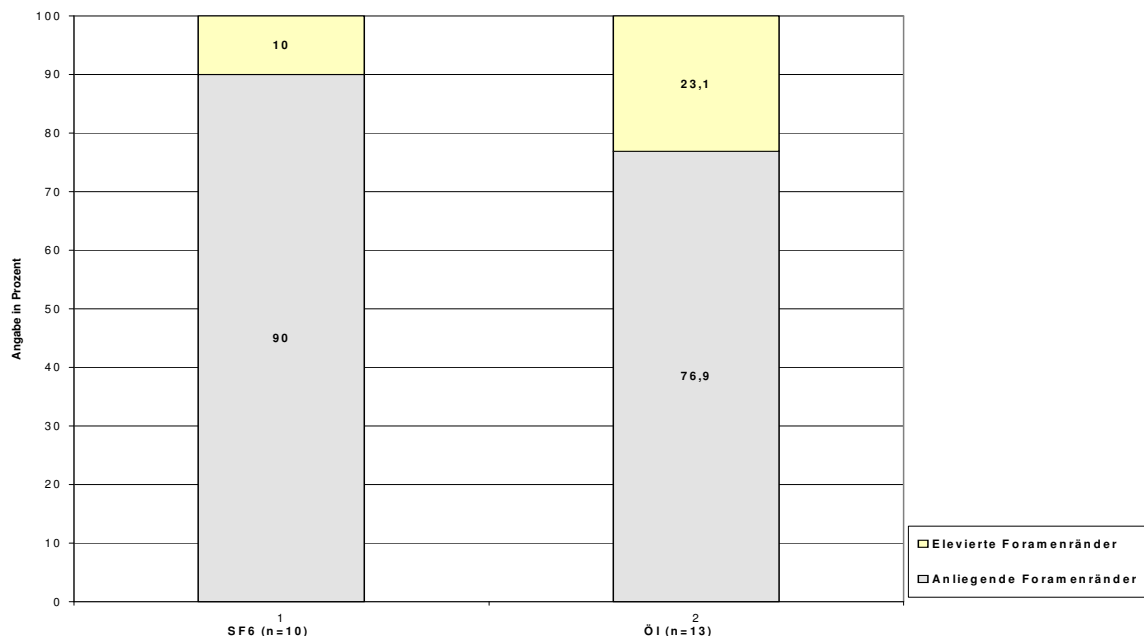


Tabelle 15: Übersicht über den anatomischen Erfolg bei Reoperation

Zur Überprüfung des funktionellen Ergebnisses wird zunächst der präoperative Visus innerhalb der zu vergleichenden Patientengruppen betrachtet, wobei ein Visuswert innerhalb des mit Silikonöl behandelten Patientenkollektives aufgrund fehlender Refraktionskorrektur nicht verwendet werden konnte.

Die durchschnittliche präoperative Sehschärfe lag mit 0,09 (LOGMAR -1,042; $\pm 0,2570$) etwas höher bei den Patienten, bei denen im Anschluss an die zweite Operation eine intraokulare Tamponade mit Schwefelhexafluorid durchgeführt worden ist.

Im Vergleich hierzu lag der mittlere Visus bei den Patienten, bei denen die Stabilisierung der Netzhaut durch Silikonöl erreicht wurde, präoperativ bei 0,06 (LOGMAR - 1,197; $\pm 0,1916$). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (ANOVA $p = 0,120$; F-Wert 2,641).

Die relative Entwicklung des präoperativen zum postoperativen Visus wird anhand des individuell errechneten Δ -Visuswert verdeutlicht (s. Tabelle 16).

Das Kriterium dabei ist, ob sich eine Verbesserung (Δ -Visuswert $\geq 2,0$), Verschlechterung (Δ -Visuswert $\leq 0,5$) oder keine Änderung (Δ -Visuswert 0,51-1,99) ergeben hat.

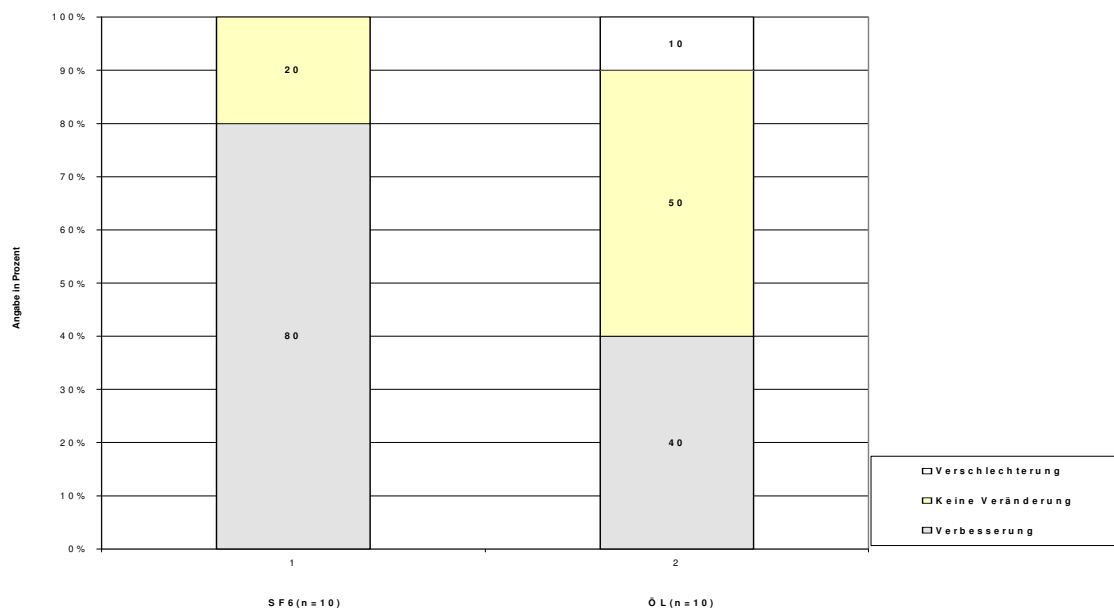


Tabelle 16: Relative Visusentwicklung bei Patienten mit Revitrektomie

Eine Verbesserung der zentralen Sehschärfe am Ende des Kontrollzeitraumes wiesen 80 % der Patienten (8 / 10 Augen) mit SF6-Tamponade auf.

Bei den Patienten, bei denen intraoperativ Silikonöl verwendet worden ist, zeigte sich eine verbesserte Sehschärfe bei 40 % der Patienten (4 / 10 Augen).

Zu einer Reduktion des Visus kam es bei 10 % der Patienten (1 / 10 Augen).

Bei Verwendung von Schwefelhexafluorid wurde bei keinem Patienten eine Verschlechterung der zentralen Sehschärfe festgestellt.

In der statistischen Auswertung konnten drei Visuswerte in der Patientengruppe mit Silikonölfüllung aufgrund fehlender Sehschwächenkorrektur nicht verwendet werden. Auf die Entwicklung der postoperativen Sehschärfe besitzt die verwendete Tamponade jedoch keinen signifikanten Einfluss (Chi-Quadrat-Test $p = 0,164$).

Die mittlere postoperative Sehschärfe betrug bei Verwendung von Schwefelhexafluorid 0,2 (LOGMAR -0,702; $\pm 0,3610$).

In der Patientengruppe, in der zur Fixierung der Netzhaut eine Silikonölfüllung benutzt worden ist, war der durchschnittliche postoperative Visus mit 0,09 (LOGMAR -1,030; $\pm 0,3615$) signifikant schlechter (ANOVA $p = 0,051$; F-Wert 4,322).

Hier konnten zwei Visuswerte wegen nicht durchgeführtem Refraktionsausgleich für die Auswertung nicht verwendet werden.

Obwohl innerhalb dieser Gruppe auch der präoperative Visus geringer war, konnte der größere Visusanstieg in der Gruppe verzeichnet werden, in der eine Schwefelhexafluoridmischung als Tamponade verwendet wurde. Hier ergab sich eine Verbesserung von präoperativ 0,09 (LOGMAR -1,042; $\pm 0,2570$) auf 0,2 (LOGMAR -0,702; $\pm 0,3610$) postoperativ. Im Vergleich hierzu stieg der Visus bei den Patienten mit Silikonölfüllung von präoperativ 0,06 (LOGMAR -1,197; $\pm 0,1916$) auf postoperativ 0,09 (LOGMAR -1,030; $\pm 0,3615$). Der dargestellte Unterschied zwischen den Gruppen in der postoperativ erreichten Sehschärfe ist statistisch signifikant (ANOVA $p = 0,051$; F-Wert 4,322).

Eine Erklärung für das signifikant schlechtere funktionelle Ergebnis der Patienten, die eine Öleingabe erhielten, ergibt sich daraus, dass eine Silikonöltamponade im Allgemeinen vor allem dann erfolgt, wenn eine komplizierte Ausgangssituation besteht. Darüber hinaus ergab sich in den Gruppen eine ungleiche Verteilung begleitender Erkrankungen, die die Visusprognose der Patienten zusätzlich erheblich begrenzen. Einen Überblick verschafft die nachfolgende Tabelle.

An- gabe n in %	GK- Blu- tung	OA	Abla- tio	AMD	My- opie	Glau- kom	ST P	HH- Nar- ben	Altes Fora- men
Öl	7,7	7,7	23,1	7,7	7,7	23,1	7,7	7,7	38,5
SF6	0	0	10	10	10	0	0	0	60

Tabelle 17: Begleiterkrankungen bei Patienten mit Revitrektomie

So kam es ausschließlich bei einem von 13 Patienten (7,7 %) mit Silikonöltamponade zu einer postoperativen Glaskörperblutung. Bei demselben Patienten entwickelte sich ebenfalls postoperativ eine das funktionelle Resultat einschränkende Optikusatrophie.

Netzhautablösungen wiesen während des Kontrollzeitraumes 23,1 % der Patienten (3 / 13 Augen) auf. In der Gruppe, in der eine Schwefelhexafluoridtamponade verwendet wurde, entwickelte sich eine postoperative Ablatio lediglich bei 10 % der Patienten (1 / 10 Augen).

Eine AMD trat jeweils bei einem Patienten der jeweiligen Gruppe auf.

Ebenfalls einschränkend bezüglich einer Verbesserung der Sehschärfe war das Auftreten eines Glaukoms. Diese Erkrankung trat ausschließlich bei Patienten auf, bei denen eine Silikonölfüllung des Auges erfolgt ist. Insgesamt waren 23,1 % der Patienten (3 / 13 Augen) betroffen. In sämtlichen Fällen handelte es sich um ein sekundäres Glaukom, das vermutlich als Komplikation der Ölfüllung selbst aufgetreten ist.

Eine Myopie zeigte sich bei jeweils einem Patienten der beiden Gruppen.

Sowohl das Vorliegen einer Stauungspapille als auch ausgeprägte Hornhautnarben –und damit eine reduzierte Visusprognose- ergaben sich ausschließlich bei jeweils einem Patienten mit Silikonöltamponade.

In der Hälfte der Fälle wurde eine Revitrektomie bei einem definitionsgemäß alten Makulaforamen durchgeführt (38,5 % der Patienten mit Silikonöltamponade (5 / 13 Augen) und 60 % der Patienten mit Sf6-Füllung (6 / 10 Augen)).

Für die Beurteilung der Visusentwicklung im Anschluss an die Operation, ist der Linsenstatus der Patienten zum Zeitpunkt der zuletzt durchgeführten Kontrolluntersuchung von Bedeutung. Eine Übersicht gibt die nachfolgende Tabelle. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat- Test $p = 0,484$).

	Linse klar		Katarakt		Pseudophak neu		Pseudophak		Gesamt	
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	N=	%
SF6 (n=10)	1	10	1	10	6	60	2	20	10	100
	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%	n=	%
Öl (n=13)	0	0	1	7,7	11	84,6	1	7,7	13	100

Tabelle 18: Überblick über den postoperativen Linsenstatus

5. Diskussion

Eine Metaanalyse der Literatur zeigt, dass mit einer chirurgischen Entfernung der Membrana limitans interna (ILM) anatomische Erfolgsraten von 96 % erzielt werden können.

Infolgedessen stellte sich auch eine funktionelle Verbesserung bei 81 % der Patienten ein (zitiert aus Mester, Kuhn, 2000).

Diese hervorragenden Resultate führten dazu, dass die vollständige Entfernung der Membran heutzutage zu einem anerkannten und weltweit angewandten Verfahren bei der Behandlung des primären Makulaloches avanciert ist.

Mit dem Ziel, die anatomischen und funktionellen Erfolgsraten weiter zu optimieren, wurden in den letzten Jahren unterschiedlichste Modifikationen der chirurgischen Technik erörtert.

Erfolgsversprechend erschien im Jahr 2000 die Einführung des Farbstoffes Indocyaningrün (ICG) in die Makulalochchirurgie (Kadonosono et al., 2000; Gandorfer et al., 2001).

Mit der erstmals möglichen intraoperativen Darstellung der ILM konnte ihre vollständige chirurgische Entfernung erheblich erleichtert werden.

Die Konsequenz hieraus bestand in einer Minimierung der intraoperativ verursachten Netzhautverletzungen und einer erheblichen Reduktion der Operationsdauer mit daraus resultierender kürzerer Lichtexposition der Netzhaut (Da Mata et al., 2001).

Diese wird für morphologische Veränderungen am retinalen Pigmentepithel verantwortlich gemacht, die mit schlechteren funktionellen Ergebnissen assoziiert sein sollen (Fuller et al., 1978; Michels, Sternberg, 1990; Poliner, Tornambe, 1992; Banker et al., 1997).

Die Einführung von ICG implizierte demnach die berechtigte Hoffnung auf signifikante Steigerungen der anatomischen und funktionellen Erfolgsraten.

Der anfängliche, durch den Farbstoff induzierte Enthusiasmus über das erheblich erleichterte operative Vorgehen drängte Befürchtungen hinsichtlich einer potentiellen Toxizität von ICG in den Hintergrund.

In jüngster Zeit werden jedoch immer häufiger negative Effekte des Farbstoffes auf die retinale Funktion beschrieben.

So berichten verschiedene Arbeiten über eine Minderung der zentralen Sehschärfe bei Patienten, bei denen intraoperativ ICG appliziert wurde.

Gleichzeitig wird über eine zunehmende Inzidenz von Gesichtsfeldausfällen berichtet, die ebenfalls mit dem Farbstoff assoziiert sein soll (Gass et al., 2003; Haritoglou et al., 2002; Gandorfer et al., 2001).

Den dargestellten Beobachtungen, bei deren Auftreten ein Zusammenhang mit ICG vermutet wird, liegen zahlreiche Erklärungstheorien zugrunde, von denen im Folgenden die vier relevanten erläutert werden sollen.

1). Einige Autoren favorisieren eine direkte Toxizität von ICG, da es im Bereich des Defektes der Netzhaut zu einer direkten Exposition mit freiliegenden Zellen des retinalen Pigmentepithels kommt.

Konzentrationsabhängige morphologische Änderungen dieser Zellen, die auf eine direkte toxische Wirkung des ICG schließen lassen, wurden bereits in verschiedenen experimentellen Studien beschrieben und werden für das schlechtere funktionelle Ergebnis verantwortlich gemacht (Lee et al., 2003; Ho et al., 2003; Gandorfer et al., 2003).

Im Gegensatz hierzu stehen allerdings die Ergebnisse von Wolf, der zwar ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Veränderungen am retinalen Pigmentepithel nach Applikation von ICG feststellte (10 / 37 Augen), jedoch trotzdem bei 70 % der betroffenen Patienten postoperativ eine Steigerung der zentralen Sehschärfe beobachtete (Wolf et al., 2003).

Um die Auftretenswahrscheinlichkeit von Veränderungen am retinalen Pigmentepithel zu reduzieren, werden in der Regel ausschließlich geringe Mengen niedrig konzentrierter Farbstoffes verwendet.

Auch die Inkubationszeiten sind mit wenigen Sekunden bis maximal einer Minute in den meisten Studien relativ kurz.

Verschiedene Autoren berichteten vor kurzem jedoch, dass ICG durch die Lochbildung im Bereich der Makula in den subretinalen Raum eindringen würde, und dort durch Bindung an Proteine bis zu acht Monaten nachweisbar gewesen wäre (Weinberger et al., 2001; Spaide, 2002).

Die Konsequenz aus dieser Beobachtung muss sein, dass selbst durch die geringen Konzentrationen des Farbstoffes, die während einer Operation verwendet werden, morphologische Veränderungen am retinalen Pigmentepithel induziert werden könnten, die dann ausschließlich durch die verlängerten Expositionszeiten zu erklären wären.

Diese Schlussfolgerung wird durch eine experimentelle Arbeit von Ho gestützt. Er beschreibt eine durch ICG induzierte Zeit-, und Dosisabhängige Zytotoxizität.

Die Inkubationszeiten der Zellen mit dem Farbstoff (5 min.-3 Stunden) wären, aufgrund des dargestellten Mechanismus durchaus als klinisch relevant einzustufen (Ho et al., 2003).

2). Einen weiteren interessanten Ansatz liefert die im Jahr 2002 veröffentlichte Studie von Stalmans, die die toxische Wirkung des ICG auf die unterschiedlichen Osmolaritäten der verwendeten Lösungen zurückführt und nicht auf den Farbstoff selbst.

Im Rahmen dieser experimentellen Arbeit wurde im Zusammenhang mit der Hypoosmolarität der ICG-Lösung eine signifikant gesteigerte Zelltodesrate beobachtet, die im Vergleich mit isoosmolaren Lösungen nicht aufgetreten war (Stalmans et al., 2002).

Vorangegangene Experimente von der Arbeitsgruppe um Stalmans zeigten bereits einen vermehrten Kalziueinstrom in die Zellen des retinalen Pigmentepithels, die mit hypoosmolaren Lösungen inkubiert wurden (Stalmans, Himpens, 1997).

3). Ein anderes von Gandorfer postuliertes Erklärungsmodell sieht die Ursache für das schlechtere funktionelle Ergebnis bei Verwendung von ICG darin, dass nicht selektiv die ILM angefärbt wird, sondern die Spaltungsebene in Richtung der inneren retinalen Schichten verschoben wird (Gandorfer et al., 2001).

Zur Unterstützung dieser Hypothese werden histopathologische Befunde herangezogen, in denen alle mit ICG angefärbten Anteile der ILM zusätzlich Plasmamembranen von Müllerzellen und andere nicht zu definierende Strukturen aufwiesen (Gandorfer et al., 2001; Haritoglou et al., 2002).

Bei fehlender Anfärbung waren diese morphologischen Korrelate nicht nachweisbar gewesen.

4). Eine weitere gängige Theorie geht von einer phototoxischen Wirkung des Farbstoffes aus. Ob durch ICG Energie in Wärme umgewandelt wird, die durch die Abgabe an das darunterliegende retinale Pigmentepithel zu thermisch bedingten Schädigungen führt, oder ob reaktive Zwischenprodukte, die bei der Absorption von Lichtquanten entstehen für die Veränderungen verantwortlich sind, ist bisher noch unklar (zitiert aus Gandorfer et al., 2003).

Unumstritten ist jedoch, dass sich mit der Einführung des Farbstoffes und der Darstellung der ILM das an sich äußerst komplizierte chirurgische Verfahren, das die vollständige Entfernung der Membran impliziert, für den Operateur selbst erheblich erleichtern ließ.

Die Konsequenz hieraus sind hervorragende anatomische Verschlussraten (Wolf et al., 2003; Kwok et al., 2001; Kadonosono et al., 2000; Haritoglou et al., 2002).

Im Rahmen unserer Arbeit zeigte sich durch die Verwendung von ICG jedoch nur ein geringer Unterschied im anatomischen Ergebnis.

So konnten mit Hilfe des Farbstoffes insgesamt 95,7 % der Makulalöcher (44 / 46 Augen) erfolgreich operiert werden.

Mit der ersten Operation wurde eine Anlage der Foramenränder bei 80,4 % der Patienten (37 / 46 Augen) erzielt.

Aber auch ohne die Verwendung von ICG bei der Entfernung der ILM ergab sich bei uns insgesamt eine anatomische Verschlussrate von 88,5 % (69 / 78 Augen).

77 % der Makulalöcher (60 / 78 Augen) konnten mit nur einer Operation verschlossen werden.

Diese nur geringe Abweichung der anatomischen Erfolgsrate (95,7 % mit ICG und 88,5 % ohne ICG) war statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test $p = 0,385$).

Sheidow konnte in seiner Arbeit ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich des anatomischen Erfolges durch die Verwendung oder Nichtverwendung von ICG feststellen.

So konnten mit dem Farbstoff 97,1 %, ohne die Applikation des Farbstoffes 97,7 % der Makulalöcher anatomisch verschlossen werden (Sheidow et al., 2003)

Im Allgemeinen gelten größere Makulalöcher operativ als schwieriger zu verschließen (Kang et al., 2000).

Demnach stellt auch der Durchmesser des Foramens einen wichtigen prädiktiven Wert für den Erfolg der nachfolgenden Operation dar (Ullrich et al., 2002).

Diesen Zusammenhang konnten wir in unserer Arbeit nicht bestätigen.

Entsprechend ließ sich keine relevante Abhängigkeit zwischen dem morphologisch geschlossenen Foramen –also dem anatomischen Erfolg- und dem Durchmesser des Makulaloches nachweisen (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,451$; Standardfehler $\pm 0,413$).

Überraschenderweise blieb auch die komplette Entfernung der Membrana limitans interna ohne Einfluss auf das anatomische Ergebnis (Binär log, Regressionsanalyse $p = 0,998$; Standardfehler 0,712).

Dass die Größe des Makulaloches vernachlässigbar ist, kann vielleicht durch die mittlerweile erheblich verbesserten operativen Methoden erklärt werden. Weshalb allerdings die Entfernung der Membrana limitans interna ohne Einfluß auf das anatomische Ergebnis blieb, ist unklar.

Eine besonders hohe Relevanz für den Patienten selbst besitzt die Anzahl der Operationen, denen er sich unterziehen muss, bis es zu einem anatomischen Verschluss des Makulaloches kommt, und sich in dessen Folge auch eine funktionelle Verbesserung einstellen kann.

Die These, dass sich mit der intraoperativen Verwendung von ICG die Anzahl der chirurgischen Eingriffe reduzieren ließe, konnte durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Grund für diese Vermutung war, dass die Voraussetzung für eine erfolgreiche Operation die vollständige Entfernung der ILM darstellt, die verschiedenen Studien zufolge, durch den Farbstoff nachweislich erleichtert wird (Kadonosono et al., 2000; Gandorfer et al., 2001).

Trotzdem konnte die Anzahl der durchgeführten Operationen durch ICG nicht wesentlich beeinflusst werden.

Die Patienten, bei denen die Membranentfernung nach vorheriger Anfärbung erfolgt ist, wurden durchschnittlich 1,17-mal operiert.

Wurde das Abschälen der ILM konventionell durchgeführt, ergab sich eine durchschnittliche OP-Anzahl von 1,16.

Diese Werte können als identisch betrachtet werden.

So einheitlich die anatomischen Erfolgsraten nach Applikation von ICG sind, so ausgeprägt ist die Diskrepanz hinsichtlich der funktionellen Ergebnisse in den Arbeiten.

Dies hat dazu geführt, dass kein anderer Schritt im operativen Vorgehen bei der Behandlung des primären Makulaloches so vehement diskutiert wird, wie die Verwendung von ICG.

Das größte Problem bei der Anwendung des Farbstoffes, auf das bereits Gandorfer hingewiesen hat, besteht darin, dass bis heute kein standardisiertes Verfahren für die Verwendung des Farbstoffes hinsichtlich der Konzentration, des pH-Wertes, der Verdünnung oder der Kontaktzeit mit dem Gewebe existiert (Gandorfer et al., 2001).

Allerdings können nur durch eine Standardisierung vergleichbare anatomische und vor allem funktionelle Ergebnisse erzielt werden, die die Entscheidung, ob ICG als ungefährlich für Patienten mit durchgreifendem Makulaloch eingestuft werden kann, ermöglichen würde.

Aus diesem Grund existieren zahlreiche, bezüglich der funktionellen Ergebnisse ausgesprochen konträre Arbeiten.

Wolf berichtet beispielsweise in nur 3 % über eine Minderung der zentralen Sehschärfe. Bei 62 % der Patienten zeigte sich postoperativ eine Visusverbesserung.

Entsprechend stieg der mittlere Visus von präoperativ 0,16 auf postoperativ 0,4 an.

Allerdings verwendete er eine modifizierte Technik bei der Applikation von ICG, indem er den Farbstoff nicht wie bislang üblich in ein luftgefülltes Auge, sondern in einen mit BSS angefüllten Augapfel eingab.

Hierdurch soll sich sowohl die Konzentration, als auch die Inkubationszeit des Farbstoffes reduzieren lassen, was eventuell dazu beitragen könnte, die toxischen und photodynamischen Effekte des Farbstoffes zu minimieren (Wolf et al., 2003).

Kadonosono applizierte ICG zusammen mit einem viskoelastischen Material zur Abdeckung des Makulabereiches und konnte sechs Monate nach dem operativen Eingriff bei 84 % der Patienten eine verbesserte Sehschärfe feststellen. Bei den übrigen 16 % der Patienten zeigte sich im Vergleich zum präoperativen Wert keine Veränderung (Kadonosono et al., 2000).

Ebenfalls über eine signifikante Visusverbesserung bei gleichzeitiger Verwendung von ICG berichtet Kwok, der bei 70 % seiner Patienten eine solche Steigerung diagnostizierte, bei den übrigen 30 % der Patienten konnte durch die Operation keine Änderung der Sehschärfe erreicht werden (Kwok et al., 2001).

Abschließend berichtet auch Da Mata in seiner Arbeit von hervorragenden funktionellen Ergebnissen. Die mittlere Sehschärfe verbesserte sich von präoperativ 0,1 auf postoperativ 0,3.

Entsprechend stellte er bei 96 % der mit ICG operierten Patienten eine Visusverbesserung fest, die übrigen 4 % der Patienten zeigten keine Änderung im funktionellen Ergebnis (Da Mata et al., 2001).

Allerdings wurde im Rahmen dieser Studie, entgegen der üblichen Definition eine Visussteigerung bereits bei der Zunahme um eine Zeile erzielt.

Eine Erklärung für diese, anderen Arbeiten widersprechenden Ergebnisse, ergibt sich zum einen durch die Modifikationen der chirurgischen Technik, zum anderen auch durch die z.T. relativ kurze Zeit der postoperativen Nachbeobachtung.

Diese umfasste bei Kwok einen Zeitraum von 3,6 Monaten, bei Da Mata sogar lediglich 123 Tage.

Darauf, dass sich ein Nachteil im funktionellen Ergebnis nach Gebrauch von ICG erst bei längerer Beobachtung einstellt, wurde bereits von Haritoglou hingewiesen (präsentiert auf dem ARVO Kongress 2003, Abstract # 2023).

Um eine solche einschränkende Aussagekraft der Ergebnisse zu vermeiden, erfolgte die Nachbeobachtung in unserer Arbeit über durchschnittlich (Median) 13 Monate ($\pm 14,5$; Gruppe 1 13 Monate [$\pm 3,2$], Gruppe 2 14,5 Monate [$\pm 15,6$]).

Insgesamt wurde das funktionelle Ergebnis der Patienten durch den Farbstoff nicht beeinträchtigt. Allerdings ergab sich auch, trotz der Tendenz zu besseren anatomischen Ergebnissen unter ICG keine Steigerung der postoperativen Sehschärfe.

Entsprechend zeigte sich eine signifikante Visusverbesserung bei 31,8 % der Patienten, bei denen die Applikation von ICG erfolgt war und bei 55,6 % der Patienten, bei denen die ILM auf konventionelle Art entfernt wurde.

Keine Änderung im funktionellen Ergebnis wurde bei 43,2 % der Patienten der Gruppe 1 und 34,7 % der Patienten der Gruppe 2 festgestellt.

Eine im Vergleich zum präoperativen Visus reduzierte Sehschärfe zeigten in der ICG-Gruppe 25 % der Patienten. Innerhalb der Gruppe, in der eine konventionelle Membranentfernung erfolgt war, wurde eine Minderung des Visus bei 9,7 % der Patienten registriert.

Diese Zahlen scheinen zunächst auf signifikant bessere Ergebnisse innerhalb des Patientenkollektives hinzuweisen, in dem auf die Verwendung des Farbstoffes verzichtet wurde (Chi-Quadrat-Test $p = 0,023$).

Deshalb ist es notwendig auch die durchschnittlichen prä-, und postoperativen Visuswerte zu berücksichtigen.

Dabei zeigt sich, dass die mittlere postoperative Sehschärfe mit 0,22 identisch ist (LSD $p = 0,858$; Standardfehler 0,0850).

Der geringere Visusanstieg innerhalb der ICG-Gruppe, der sich in den prozentualen Werten widerspiegelt, kann durch den signifikant besseren präoperativen Ausgangsvisus innerhalb dieses Kollektives (0,17 mit ICG vs. 0,12 ohne ICG) erklärt werden (ANOVA $p = 0,013$; F-Wert 4,486; LSD $p = 0,014$, Standardfehler 0,0565).

Das Visusanstiege signifikant häufiger bei schlechterem präoperativen Visus unabhängig vom Stadium des Makulaforamens zu beobachten sind, bestätigt sich durch eine in der Arbeit von Kang veröffentlichten Metaanalyse der Literatur (Kang et al., 2000).

Ein Einfluss auf den funktionellen Erfolg der Vitrektomie ließ sich lediglich für die komplette Entfernung der Membrana limitans interna nachweisen.

So war die durchschnittliche postoperative Sehschärfe bei den Patienten, bei denen weder eine Farbstoffapplikation noch eine Membranentfernung erfolgt ist mit 0,12 (LOGMAR – 0,907; $\pm 0,5934$) signifikant schlechter, als in den Gruppen, in denen die Membrana limitans interna entfernt werden konnte (ANOVA $p = 0,033$; F-Wert 3,492; LSD Gruppe 1 $p = 0,029$, Standardfehler 0,1099; LSD Gruppe 2 $p = 0,011$, Standardfehler 0,1005).

Damit stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu zahlreichen Arbeiten, die signifikant schlechtere funktionelle Ergebnisse unter der Verwendung von ICG beschreiben.

Engelbrecht berichtet beispielsweise unter ICG von einer Reduktion der zentralen Sehschärfe bei 12 der 21 operierten Patienten (57,1 %).

Eine Visusverbesserung stellte er lediglich bei fünf der Patienten fest (23,8 %). Bei den übrigen vier Patienten ergab sich durch den operativen Eingriff keine Veränderung der Sehschärfe.

Infolgedessen halbierte sich die mittlere Sehschärfe im Verlauf von präoperativ 0,1 auf postoperativ 0,05 (Engelbrecht et al., 2002).

Allerdings ergaben sich im Vergleich mit unserer Arbeit einige Unterschiede, die das schlechtere funktionelle Ergebnis erklären könnten.

So liegt der Anteil an Makulalöchern im Stadium 3 und 4 nach Gass bei 85,7 % (18 / 21 Augen). Im Rahmen unserer Arbeit betrug dieser Anteil innerhalb der ICG-Gruppe lediglich 65,2 % (30 / 46 Augen). Darüber hinaus wurden in vier Fällen Patienten mit Revitrektomien in die statistische Auswertung eingeschlossen, für die allgemein schlechtere funktionelle Ergebnisse zu erwarten sind.

Auch die Inkubationszeit des ICG während der Operation war im Vergleich mit unserer Arbeit (max. 1 min.) erheblich verlängert (30 s - max. 2 min. und 30 s).

Signifikant schlechtere funktionelle Ergebnisse, deren Auftreten als Folge des Farbstoffes interpretiert wird, wurden auch in den von Gass und Haritoglou publizierten Arbeiten beschrieben (Haritoglou et al., 2002; Gass et al., 2003).

So zeigte sich in der Arbeit von Gass präoperativ in allen Gruppen ein durchschnittlicher Visus von 0,2.

Postoperativ lag der mittlere Visus in den Gruppen, in denen eine konventionelle Membranentfernung vor und nach Einführung des Farbstoffes erfolgt war bei 0,5. Wurde intraoperativ hingegen ICG verwendet, betrug die mittlere Sehschärfe lediglich 0,25. Bezüglich einer Visusverbesserung zeigte sich in der Gruppe, in der die Membranentfernung vor Einführung des Farbstoffes erfolgt war, eine Steigerung um 4,5 Zeilen. Nach Einführung des Farbstoffes in die Makulalochchirurgie verbesserten sich die Patienten um durchschnittlich 5 Zeilen.

Bei gleichzeitiger Verwendung von ICG wiesen die Patienten lediglich eine mittlere Verbesserung von 1,5 Zeilen auf (Gass et al., 2003).

In Rahmen der Arbeit von Haritoglou wurden 20 Patienten mit idiopathischem Makulaforamen unter Verwendung von ICG und guten anatomischen Ergebnissen vitrektomiert. Im Gegensatz zu unserer Arbeit lag jedoch der Anteil an Makulaforamen im Stadium 3 oder 4 nach Gass wiederum signifikant höher (90 % vs. 65,2 % in unserer Arbeit), was das schlechtere funktionelle Ergebnis begründen könnte.

Der durchschnittliche präoperative Visus lag bei 0,16, der postoperative hingegen nur bei 0,1.

Eine Verbesserung der Sehschärfe trat demnach lediglich bei 45 % der Patienten auf (Haritoglou et al., 2002).

Diese Ergebnisse werden verglichen mit Daten von 105 Patienten, die ebenfalls aufgrund eines idiopathischen Makulaforamen vitrektomiert wurden, allerdings ohne gleichzeitige Verwendung von ICG.

Hier stieg der Visus von präoperativ 0,2 auf postoperativ 0,5. Eine Visussteigerung zeigte sich dementsprechend bei 95 % der Patienten (Haritoglou et al., 2001).

Weiterhin sollte mit unserer Arbeit überprüft werden, welchen Einfluss das Alter des Makulaforamens auf die anatomischen und die funktionellen Ergebnisse hat und ob sich diese, bei chronisch persistierenden Foramen durch die Verwendung von ICG verbessern lassen.

Im Allgemeinen gelten ältere Makulalöcher operativ als schwieriger zu verschließen und sind folglich assoziiert mit signifikant schlechteren postoperativen Ergebnissen (Roth et al., 1997; Kang et al., 2000).

Hierauf basierend ist die Möglichkeit einer anatomisch erfolgreichen Operation vor allem dann gegeben, wenn die durch die Erkrankung hervorgerufenen Symptome relativ kurz, d.h. weniger als sechs Monate bestanden haben.

Diese Beziehung zeigt sich allerdings nur dann statistisch signifikant wenn man die anatomischen Ergebnisse der Erstvitrektomien betrachtet (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,037$; Standardfehler 0,404).

So konnten von den Patienten mit definitionsgemäß altem Makulaforamen 73,3 % (11 / 15 Patienten) der ersten Gruppe und 66,7 % (18 / 27 Patienten) der zweiten Gruppe erfolgreich operiert werden.

Betrug das Intervall von Symptombeginn und operativer Intervention weniger als sechs Monate vergrößerte sich der Anteil der morphologisch verschlossenen Foramen auf 83,9 % (26 / 31 Augen) in der ersten Gruppe, bzw. 82,4 % (42 / 51 Augen) innerhalb der zweiten Gruppe.

Diese negative Korrelation von Krankheitsdauer und anatomischen Erfolg der Vitrektomie zeigte sich, wie bereits erwähnt nur bei der isolierten Betrachtung der Ergebnisse im Anschluss an die erste Operation.

Folglich lässt zwar das mehrfache Operieren der Patienten in beiden Gruppen noch eine Tendenz dahingehend erkennen, dass Makulalöcher mit kurzer Symptombdauer etwas besser zu verschließen sind, diese erreicht jedoch nicht mehr das Level der statistischen Signifikanz (Binär log. Regressionsanalyse $p = 0,423$; Standardfehler 0,575).

Entsprechend konnte unter Verwendung des Farbstoffes bei 93,3 % der Patienten (14 / 15 Augen) mit konventioneller Membranentfernung bei 85,2 % der Patienten (23 / 27 Augen) mit altem Makulaforamen ein morphologischer Verschluss erzielt werden. Währte die Symptomatik weniger als ein halbes Jahr, vergrößerte sich der Patientenanteil auf 96,8 % (30 / 31 Patienten) in der ersten Gruppe und 90,2 % (46 / 51 Patienten) innerhalb der zweiten Gruppe.

Prinzipiell sind große Makulalöcher aufgrund des erhöhten Durchmessers und dem dadurch hervorgerufenen größeren Defekt im Bereich der Makula lutea assoziiert mit einer geringeren, zentralen Sehschärfe (Kang et al., 2000).

Auch in unserer Arbeit war die präoperative Sehschärfe signifikant reduziert bei den Patienten, bei denen die Symptomatik bereits über ein halbes Jahr bestand (Univariate Varianzanalyse $p = 0,022$; F-Wert 14,352).

Entsprechend lag die präoperative Sehschärfe innerhalb des Patientenkollektives in dem eine Farbstoffapplikation erfolgt ist bei 0,19 (LOGMAR - 0,711; $\pm 0,2810$), wenn die Krankheitsdauer weniger als sechs Monate betrug bzw. bei 0,13 (LOGMAR - 0,877; $\pm 0,3410$) wenn es sich um ein altes Makulaforamen handelte.

In der Gruppe, in der auf die Verwendung von Indocyaningrün verzichtet wurde, lag die mittlere präoperative Sehschärfe bei 0,15 (LOGMAR - 0,836; $\pm 0,2825$) bzw. 0,09 (LOGMAR - 1,035; $\pm 0,2993$) für Patienten mit weniger bzw. länger als sechs Monate bestehender Symptomatik.

Die Unterschiede der durchschnittlichen präoperativen Visuswerte hinsichtlich der Gruppen waren nicht signifikant (Univariate Varianzanalyse $p = 0,075$; F-Wert 12,400).

Betrachtet man das funktionelle Ergebnis indem man die postoperativ erreichte Sehschärfe vergleicht, zeigt sich diese nicht beeinträchtigt durch die Verwendung von Indocyaningrün (Univariate Varianzanalyse $p = 0,608$; F-Wert 0,645).

Vielmehr ist der mittlere postoperative Visus bei den Patienten, bei denen die Symptomatik weniger als sechs Monate bestand zwischen den Gruppen nahezu identisch (ICG 0,28 [- 0,550; $\pm 0,3814$] vs. 0,27 [- 0,576; $\pm 0,372$]).

Auch bei einem alten Makulaforamen zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (ICG 0,13 [- 0,887; $\pm 0,4069$] vs. 0,16 [- 0,793; $\pm 0,4342$]). Überraschenderweise ließ sich für die Krankheitsdauer kein relevanter Einfluss mehr auf die postoperative Sehschärfe nachweisen (Univariate Varianzanalyse $p = 0,415$; F-Wert 0,999).

Die Komplikationen, die nach vitreoretinaler Chirurgie auftreten, können differenziert werden, in allgemein nach Pars-Plana-Vitrektomie auftretende Komplikationen und

solche, die relativ spezifisch im Anschluss an die chirurgische Behandlung von Makulaforamen zu beobachten sind.

Nach Glaskörperchirurgie stellt eine Katarakt in 13-95 % aller Fälle, die bei weitem am häufigsten auftretende Komplikation dar (Margherio et al., 1989; Smiddy et al., 1988; Jost et al., 1990; de Bustros, 1994; Glaser et al., 1992; Orellana, Liebermann, 1993; Wendel et al., 1993; Ryan, Gilbert, 1994; Ruby et al., 1994; Liggett et al., 1995; Pendergast, Mc. Cuen, 1996; Kim et al., 1996; Thompson et al., 1995).

Dabei korreliert die Entwicklung einer Linsentrübung positiv mit dem Alter des Patienten und dem Zeitraum über den die klinische Beobachtung erfolgt ist.

Das Risiko einer Katarakt ist natürlich ebenfalls in hohem Masse assoziiert mit der intraokular verwendeten Tamponade (Thompson et al., 1995; Cherfan et al., 1991).

Die genaue Ursache für die progressive Linsentrübung ist unbekannt. Eine gängige Hypothese geht von Änderungen im Stoffwechsel der Linse als Folge der Vitrektomie und der Gastamponade aus.

Im Rahmen unserer Arbeit lag die Inzidenz bei 62,3 % (94 / 151 Augen).

Innerhalb des Patientenkollektives, in dem zur Anfärbung ICG verwendet wurde, entwickelten 30 der 46 operierten Augen (65,2 %) eine einschränkende Linsentrübung.

Von den insgesamt 78 Augen, bei denen das Abschälen der Membran ohne Farbstoff durchgeführt worden ist, zeigten 51 Patienten (65,4 %) eine Kataraktentwicklung.

Innerhalb der Gruppe, in der weder ICG verwendet wurde, noch eine Entfernung der ILM erfolgt war, waren 48,1 % der Patienten (13 / 27 Augen) von dieser Komplikation betroffen, die jedoch aufgrund der unkomplizierten Therapie klinisch nicht mehr relevant sein sollte.

Erwartungsgemäß zeigt sich bei der Inzidenz dieser Komplikation keine Assoziation mit einer Verwendung von ICG während der Operation (Exakter Test nach Fisher $p = 0,266$).

Eine äußerst seltene, in weniger als 0,1 % der Fälle auftretende Komplikation ist die anteriore ischämische Optikusneuropathie (Pendergast, Mc. Cuen, 1996).

Dieses Krankheitsbild scheint mit einer direkten postoperativen Druckerhöhung des Auges assoziiert zu sein (Hayreh, 1980), die genaue Ursache ist jedoch unklar.

Obwohl im Rahmen unserer Studie 59,6 % der Patienten (90 / 151 Augen) unmittelbar nach der Operation einen erhöhten Augeninnendruck aufwiesen, entwickelte keiner der nachbeobachteten Patienten diese Komplikation.

Eine ebenfalls seltene Komplikation nach Vitrektomie ist der Arterienastverschluss (0,14 %; Wendel et al., 1993; Pendergast, Mc. Cuen, 1996) für den zwei Erklärungsmodelle existieren.

Das erste Modell stützt sich auf die Tatsache, dass das primäre Makulaforamen ein Krankheitsbild darstellt, das sich vorwiegend beim älteren Menschen manifestiert.

Innerhalb dieser Altersgruppe liegt das Risiko arteriosklerotischer Gefäßveränderungen generell höher. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit des thrombembolisch bedingten Gefäßverschlusses.

Eine andere Theorie geht davon aus, dass durch die Entfernung der Glaskörpermembran über den Gefäßen und durch die intraokulare Tamponade eine Entzündungsreaktion in den Gefäßen induziert wird, mit daraus resultierender Gefäßokklusion.

Ein Arterienastverschluß wurde im postoperativen Verlauf dieser Arbeit bei keinem der Patienten beobachtet.

In der Literatur wird die Inzidenz postoperativer choroidaler, neovaskulativer Membranen mit 0,1 % angegeben (Ryan, Gilbert, 1994).

Obwohl solche Veränderungen prinzipiell nach der chirurgischen Intervention im Bereich der Fovea denkbar wären, scheint diese Komplikation eher auf eine gleichzeitig bestehende altersabhängige Makuladegeneration hinzuweisen, welche, wie das idiopathische Makulaloch eine hohe Prävalenz bei Patienten in der sechsten Lebensdekade aufweist.

Von einer degenerativen Erkrankung im Makulabereich waren 5,3 % der Patienten (8 / 151 Augen) dieser Studie bereits präoperativ betroffen.

Wesentlich häufiger (4-39 %) entwickeln Patienten nach der Entfernung des Glaskörpers ein Glaukom (Ryan, Gilbert, 1994; Thompson et al., 1996; Pendergast, Mc.Cuen, 1996; Smiddy et al., 1993).

Im Rahmen unserer Arbeit trat diese Komplikation lediglich bei 1,3 % der Patienten (2 / 151 Augen) auf.

In beiden Fällen war eine zweite Operation mit Instillation von Silikonöl durchgeführt worden, auf die die Entwicklung dieser Komplikation zurückgeführt werden könnte.

Im Allgemeinen scheint die Ätiologie multifaktoriell bedingt zu sein.

Das Auftreten der Erkrankung zeigt einen Häufigkeitsgipfel innerhalb der ersten zwei Wochen nach Vitrektomie (Pendergast, Mc.Cuen, 1996; Thompson et al., 1996).

Verschiedenen Autoren zufolge (Smiddy et al., 1988; Smiddy et al., 1993; Wendel et al., 1993; Ryan, Gilbert, 1994; Ruby et al., 1994; Park et al., 1995) stellt auch das Auftreten von Netzhautrissen eine relativ häufige Komplikation dar (2-17 %).

In der Regel sind diese oft peripher lokalisierten Retinaeinrisse iatrogen bedingt. Bei Patienten mit primärer Lochbildung im Bereich der Makula wird für die erhöhte Inzidenz von Netzhautrissen eine ausgeprägte vitreoretinale Adhäsion verantwortlich gemacht.

Eine rhegmatogene Ablatio stellt dagegen eine relativ ungewöhnliche, aber ernsthafte Komplikation nach Makulalochchirurgie dar.

In der Literatur wird die Inzidenz mit 1-4 % angegeben (Margherio et al., 1989; de Bustros, 1994; Smiddy et al., 1993; Wendel et al., 1993; Pendergast, Mc.Cuen, 1996). Die Häufigkeit mit der eine Netzhautablösung bei Patienten unserer Studie auftrat, lag mit 8 % (12 / 151 Augen) etwas höher. Zwischen den zu vergleichenden Gruppen ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (Exakter Test nach Fisher $p = 0,785$). Innerhalb solcher Patientengruppen bleibt die Visusprognose -trotz operativer Wiederanlage der Netzhaut- eingeschränkt.

Bei der chirurgischen Therapie des idiopathischen Makulaforamens werden zusätzliche, spezifische Komplikationen wie beispielsweise Veränderungen am retinalen Pigmentepithel, Lochvergrößerungen, Vernarbungen und Gesichtsfeldausfälle beobachtet.

Mit der Einführung von ICG in die Makulalochchirurgie wurde das chirurgische Verfahren sicherer, die Inzidenz von operativ bedingten Netzhautverletzungen sank.

Eine denkbare Konsequenz dieser Beobachtungen wäre eine Reduktion von Vernarbungen im Bereich der Makula, die als spezifische postoperative Komplikation der Makulalochchirurgie auftreten können.

Trotzdem ergab sich in diesem Punkt kein signifikanter Unterschied durch die Verwendung von ICG (Exakter Test nach Fisher $p = 0,742$).

Eine Vernarbung trat bei fünf von 46 Patienten (10,9 %) mit Anfärbung der Membran auf und bei zehn von 78 Patienten (12,8 %), bei denen auf die Verwendung von ICG verzichtet wurde.

Innerhalb des Patientenkollektives, in dem weder ein Abschälen der ILM durchgeführt wurde, noch ICG zur Anwendung kam, wiesen 7,4 % der Patienten (2 / 27 Augen) eine Vernarbung im Bereich der Makula lutea auf.

Diese vergleichbare Inzidenz kann damit erklärt werden, dass auch innerhalb dieser Gruppe der Versuch gemacht wurde, die Membran zu entfernen.

Eine Vergrößerung von Makulalöchern wird im allgemeinen in 2-4 % der Fälle beobachtet (Kelly, Wendel, 1991; Park et al., 1995).

Basierend auf der These, dass die ILM ein Gerüst für kontraktile Zellen darstellt, deren Kontraktion verantwortlich ist für die Vergrößerung eines Makulaloches (Yoon et al., 1996), müsste eine komplette Entfernung dieser Struktur korrelieren mit einer geringeren Rate von postoperativ vergrößerten Löchern.

Insgesamt zeigten 4 % aller Patienten (6 / 151 Augen) ein im Anschluss an die Operation vergrößertes Makulaforamen.

Trotz Anfärbung mit ICG, durch die eine vollständige Abschälung der Membran nachweislich erleichtert wird, besaßen 6,5 % der Patienten (3 / 46 Augen) ein postoperativ vergrößertes Makulaloch.

In den zu vergleichenden Gruppen lag der Anteil von Patienten mit dieser Komplikation niedriger.

Bei konventioneller Entfernung der Membran bestand ein vergrößertes Foramen bei 2,6 % der Patienten (2 / 78 Augen).

Innerhalb des Patientenkollektives, in der keine Membranentfernung durchgeführt wurde, wiesen 3,7 % der Patienten (1 / 27 Augen) ein im Anschluss an die Operation vergrößertes Makulaloch auf.

Eine Erklärung für diese, den Erwartungen widersprechenden Ergebnisse existiert nicht.

Die tatsächliche Inzidenz von Veränderungen des retinalen Pigmentepithels ist außerordentlich schwer zu erfassen.

Der Grund hierfür liegt darin, dass von vielen Autoren solche Veränderungen erst dann als Komplikation angegeben werden, wenn die Sehschärfe des Patienten hierdurch beeinträchtigt ist.

Eine Metaanalyse der Literatur ergibt eine Inzidenz von 1,3 % für Veränderungen am Pigmentepithel bei gleichzeitig eingeschränktem Visus (Wendel et al., 1993; Liggett et al., 1995; Park et al., 1995; Poliner, Tornambe, 1992; Charles, 1993; Duker, 1993).

Wiederum existieren für diese Beobachtungen unterschiedliche Erklärungsmodelle. In jüngster Zeit werden solche Befunde vorrangig auf die intraoperative Verwendung von ICG zurückgeführt, wobei der genaue Mechanismus hierbei noch unklar ist.

Entsprechende morphologische Veränderungen des Pigmentepithels wurden jedoch auch bereits vor der Einführung von ICG in die Makulalochchirurgie beobachtet und schienen assoziiert mit der verlängerten Lichtexposition der Zellen während der Operation (Fuller et al., 1978; Michels, Sternberg, 1990; Poliner, Tornambe, 1992; Banker et al., 1997).

Nach ICG soll sich jedoch die Inzidenz solcher atrophischen Veränderungen signifikant erhöht haben (Engelbrecht et al., 2002; Wolf et al., 2003).

Die Beurteilung einer solchen Aussage ist außerordentlich schwierig, macht man sich bewußt, dass viele Untersucher in vorangegangenen Arbeiten solche Veränderungen nicht als Komplikation eingestuft haben, wenn nicht gleichzeitig eine Reduktion der Sehschärfe bei diesem Patienten bestanden hat.

Eine ebenfalls in der Literatur relativ häufig aufgeführte Komplikation sind mit einer Inzidenz von 7-16 % die Gesichtsfeldausfälle (Pendergast, Mc.Cuen, 1996; Mel-

berg, Thomas, 1995; Boldt et al., 1996; Kerrison et al., 1996; Hutton et al., 1996; Sjaarda et al., 1995).

Da diese Skotome vorwiegend temporal unten lokalisiert sind (Pendergast, Mc.Cuen, 1996; Boldt et al., 1996; Kerrison et al., 1996; Hutton et al., 1996) vermutete man die Erklärung in der Technik des Flüssigkeits-Luft-Austausches.

Dabei soll der nach superotemporal gerichtete Luftstrahl der inferotemporal liegenden Kanüle verantwortlich für die beschriebenen Gesichtsfeldausfälle sein (Welch, 1997). Gleichzeitig beeinflussen Faktoren wie nächtliche Hypotension, postoperative Bauchlagerung und ein erhöhter intraokularer Druck über eine Perfusionsreduktion des Auges, mit daraus resultierender Ischämie des N. opticus bzw. retinaler oder choroïdaler Bereiche der Netzhaut, die Auftretenswahrscheinlichkeit dieser Komplikation.

Die tatsächliche Ätiologie von Gesichtsfeldausfällen nach Makulalochchirurgie ist bis heute ungeklärt.

Bei ihrem Auftreten scheint es sich jedoch um eine spezifische Komplikation zu handeln.

Grund für diese Vermutung ist, dass eine Pars-Plana-Vitrektomie bei anderen im Bereich der Makula auftretenden Erkrankungen, wie beispielsweise Makula Pucker, nicht mit dem Auftreten von Skotomen korreliert.

Es müssen also zusätzliche Schritte in der Makulalochchirurgie für diese Komplikation verantwortlich sein.

Boldt ging deswegen 1996 davon aus, dass die Gesichtsfeldausfälle am ehesten assoziiert sind mit der mechanischen Schädigung bei der Ablösung der hinteren Glaskörpergrenzmembran von der Netzhaut (Boldt et al., 1996).

Außerdem soll der Farbstoff ICG in kausalem Zusammenhang stehen mit der in jüngster Zeit beschriebenen erhöhten Inzidenz von Skotomen (Gass et al., 2003; Haritoglou et al., 2001, 2002).

Die im Jahr 2003 von Gass publizierte Arbeit berichtet über postoperative Gesichtsfeldausfälle bei der Hälfte der Patienten (9 / 18 Augen), die mit ICG operiert worden sind. Innerhalb der Patientengruppe, in der eine konventionelle Entfernung der Membran durchgeführt worden ist, entwickelte kein Patient im Anschluss an den operativen Eingriff einen Gesichtsfeldausfall (Gass et al., 2003).

Auch Haritoglou beschreibt in seinen Arbeiten eine signifikante Steigerung dieser Komplikation bei Patienten, bei denen eine vorherige Anfärbung der ILM mit ICG erfolgt war.

So entwickelten sieben der 20 mit ICG operierten Patienten (35 %) postoperativ nasale Skotome (Haritoglou et al., 2002).

Zum Vergleich zieht er die Ergebnisse seiner im Jahr 2001 publizierten Arbeit heran, in der er die komplette Entfernung der ILM ohne die Applikation des Farbstoffes durchführte. Hier lag die Inzidenz postoperativer Gesichtsfeldausfälle bei weniger als 1 % (Haritoglou et al., 2001).

Die nach Applikation von ICG beobachteten Gesichtsfeldausfälle sind in der Regel zentral lokalisiert und asymptomatisch, so dass sie lediglich im Rahmen der Perimetrie zu detektieren sind.

Im Verlauf unserer Arbeit wurden die Patienten weder konkret nach Gesichtsfeldausfällen befragt, noch wurden vergleichende prä-, und postoperative Untersuchungen durchgeführt.

Vielmehr wurde eine perimetrische Untersuchung veranlasst, wenn der Patient über Probleme dieser Art berichtete, so dass die tatsächliche Inzidenz dieser Komplikation in unserer Studie nicht erfasst wurde.

Im postoperativen Verlauf wiesen deshalb insgesamt lediglich fünf von 151 operierten Patienten (3,3 %) mit dokumentierten Gesichtsfeldausfällen ein Skotom unklarer Ätiologie auf.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ließ sich dabei nicht ermitteln (Exakter Test nach Fisher $p = 0,182$).

Dabei zeigte sich der größte Patientenanteil innerhalb des Kollektives, in dem weder der Farbstoff verwendet wurde noch eine Entfernung der ILM von der Netzhautoberfläche erfolgt war.

Insgesamt besaßen 7,4 % der Patienten dieser Gruppe (2 / 27 Augen) ein Skotom, für das keine ursächliche Erklärung gefunden werden konnte.

In der Gruppe, in der ICG während der Operation verwendet worden ist, traten bei zwei von 46 operierten Augen (4,3 %) Skotome unklarer Ätiologie auf, die durch aus als Hinweis auf mögliche toxische, durch ICG induzierte Effekte gewertet werden könnten.

Der Visus dieser Patienten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung betrug 0,7-0,8p bzw. 0,1.

Beide Patienten waren pseudophak. Im ersten Fall zeigte sich trotz des Gesichtsfeldausfalles postoperativ eine verbesserte zentrale Sehschärfe, bei der zweiten Patientin hatte sich die Sehschärfe im Anschluss an die Operation reduziert, wobei diese Patientin zusätzlich ein POWG besaß, das ebenfalls als kausale Begründung für den schlechteren Visus gelten könnte.

Innerhalb des Patientenkollektives, in dem zwar eine Entfernung der Membran durchgeführt wurde, jedoch ohne die Verwendung von ICG zeigte sich eine geringere Inzidenz bezüglich dieser Komplikation.

Hier waren lediglich 1,3 % der Patienten (1 / 78 Augen) im postoperativen Verlauf von Gesichtsfeldausfällen unklarer Ursache betroffen.

Um die Hypothese, dass sich nach Einführung von ICG in die Makulalochchirurgie die Inzidenz dieser Komplikation signifikant erhöht hat zu bestätigen oder zu widerlegen, sollten grundsätzlich vor und nach Makulalochchirurgie Gesichtsfelduntersuchungen der Patienten veranlasst werden.

6. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 147 Patientendaten über einen Zeitraum von sechs Jahren analysiert (01.01.1996–31.12.2001).

Die Diagnose des idiopathischen Makulaforamens stellte dabei die Indikation für die Pars-Plana-Vitrektomie und den Versuch des ILM-Peelings dar.

Bei 26 Patienten (27 Augen) war eine Entfernung der Membrana limitans interna chirurgisch nicht möglich. In den beiden anderen Gruppen ist ein ILM-Peeling erfolgt. Bei 75 Patienten (78 Augen) konventionell, bei den übrigen 46 Patienten (46 Augen) nach vorheriger ICG-Färbung.

Anlass für die Durchführung der Arbeit waren Studien, die über ein schlechteres funktionelles Ergebnis sowie das signifikant häufigere Auftreten von Skotomen unter Verwendung von ICG berichteten (Gass, 2003; Haritoglou et al., 2002).

Postoperative Gesichtsfeldausfälle ohne passendes anatomisches Korrelat wiesen nach Färbung mit ICG lediglich 2 / 46 Augen auf, dagegen bei 1 / 78 Augen nach Vitrektomie mit ILM-Peeling ohne Einsatz von ICG, und bei 2 von 27 Augen bei denen kein ILM-Peeling vorgenommen wurde.

Um Aussagen über einen Zusammenhang zwischen der Verwendung des Farbstoffes und dem Auftreten von Skotomen nachzuweisen, werden prospektive Studien notwendig sein, in denen prinzipiell vor und nach Makulalochchirurgie Gesichtsfelduntersuchungen der Patienten durchgeführt werden. Da dies in unserer Arbeit nicht erfolgt ist, kann bezüglich der These, dass sich die Inzidenz von Gesichtsfeldausfällen unter ICG erhöht haben soll, aus unseren Daten keine verlässliche Schlussfolgerung gezogen werden. Die aufgetretenen Skotome können durch aus als toxische Wirkung von ICG gedeutet werden. Allerdings war die Sehschärfe lediglich bei einem der zwei betroffenen Patienten reduziert.

Betrachtet man den anatomischen Erfolg –also den morphologischen Verschluss des Makulaloches- im Anschluss an die Operation, zeigt sich tendenziell ein etwas besseres Ergebnis bei den Patienten, bei denen das ILM-Peeling unter Verwendung von ICG erfolgt ist. Dies erreicht jedoch nicht das Niveau der statistischen Signifikanz (Chi-Quadrat-Test $p = 0,385$).

So wiesen 95,7 % der Patienten dieser Gruppe zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung anliegende Foramenränder auf. Innerhalb der Gruppe, in der ein konventionelles Membran-Peeling durchgeführt wurde, zeigten 88,5 % der Patienten ein verschlossenes Makulaforamen.

Ohne ICG und ILM-Peeling wurden bei 88,9 % der Patienten anliegende Lochränder beobachtet.

Überraschenderweise blieb also die komplette chirurgische Entfernung der Membrana limitans interna in unserer Arbeit ebenfalls ohne signifikanten Einfluß auf das anatomische Ergebnis der Operation (Binär logistische Regressionsanalyse $p = 0,998$; Standardfehler 0,712).

Des Weiteren gelten im Allgemeinen größere Makulalöcher operativ als schwieriger zu verschließen (Kang et al., 2000), so dass folglich der präoperative Durchmesser des Foramens –also das Stadium– ein wichtiger Parameter für den Erfolg der chirurgischen Intervention darstellen müsste. Doch auch hier fand sich in unserer Arbeit kein relevanter Zusammenhang zwischen dem anatomischen Erfolg und dem Durchmesser des Makulaloches (Binär logistische Regressionsanalyse $p = 0,451$; Standardfehler 0,413).

Das funktionelle Ergebnis wird durch Indocyaningrün nicht beeinflusst, allerdings auch nicht signifikant verbessert, wie es vielleicht aufgrund der etwas höheren anatomischen Verschlussrate unter ICG zu erwarten gewesen wäre.

Die durchschnittliche postoperative Sehschärfe war bei Patienten mit ILM-Peeling unabhängig von der Verwendung des Farbstoffes Indocyaningrün identisch (0,22).

Einen signifikant schlechteren Visus besaßen mit durchschnittlich 0,12 lediglich die Patienten der Gruppe, in der weder ICG noch ein ILM-Peeling durchgeführt worden ist (Anova $p = 0,013$; F-Wert 3,492; LSD Gruppe 1 $p = 0,029$; Standardfehler 0,1099; LSD Gruppe 2 $p = 0,011$; Standardfehler 0,1005).

Für das funktionelle Ergebnis, das für den einzelnen Patienten das entscheidende Kriterium darstellt, um zwischen Erfolg und Misserfolg eines therapeutischen Konzeptes zu entscheiden, lässt sich also ein signifikanter Einfluss für das ILM-Peeling nachweisen,

während die Verwendung von ICG den funktionellen Erfolg weder positiv noch negativ zu beeinflussen scheint.

Eine Visusverdoppelung, und damit eine erhebliche funktionelle Verbesserung trat signifikant häufiger bei Patienten mit ILM-Peeling aber ohne Verwendung von ICG auf (Chi-Quadrat-Test $p = 0,023$).

So verbesserte sich die Sehschärfe bei 55,6 % der Patienten. Eine Visusverdoppelung zeigten nach ICG-Färbung 31,8 % der Patienten, dagegen lediglich 28 % der Patienten ohne ILM-Peeling und ohne Farbstoffverwendung.

Diese ausgeprägte Verbesserung der Sehschärfe muss allerdings im Zusammenhang mit den signifikant schlechteren präoperativen Visuswerten dieser Gruppe interpretiert werden. Patienten mit ILM-Peeling ohne ICG besaßen eine durchschnittliche Sehschärfe von 0,12, Patienten mit ILM-Peeling und ICG-Färbung 0,17 und Patienten bei denen weder eine Farbstoffapplikation noch ein Membran-Peeling durchgeführt wurde, zeigten eine mittlere Sehschärfe von 0,18 (ANOVA $p = 0,013$; F-Wert 4,486; LSD Gruppe 1 $p = 0,014$; Standardfehler 0,0565; LSD Gruppe 2 $p = 0,019$; Standardfehler 0,0695).

Das Visusanstiege signifikant häufiger bei schlechterem präoperativen Visus unabhängig vom Stadium des Makulaforamen zu beobachten sind, bestätigt sich durch eine in der Arbeit von Kang publizierte Metaanalyse der Literatur (Kang et al., 2000).

Der Zeitraum von Beginn der klinischen Symptomatik bis zur operativen Behandlung war in unserer Arbeit, sowohl bezogen auf das anatomische Ergebnis als auch auf den funktionellen Erfolg zu vernachlässigen.

Eine signifikante Verminderung der anatomischen Erfolgsrate zeigte sich bei Patienten mit altem Makulaforamen lediglich im Anschluss an die erste Operation (Binär logistische Regressionsanalyse $p = 0,037$; Standardfehler 0,404).

Ein mehrfaches Operieren der Patienten glich diese negative Korrelation vollständig aus (Binär logistische Regressionsanalyse $p = 0,423$; Standardfehler 0,575).

Wiederum zeigte sich insgesamt auch bei alten Makulalöchern nur eine Tendenz zu höheren anatomischen Verschlussraten unter Indocyaningrün (93,3 % der Patienten).

Erfolgte die Behandlung durch ein konventionelles Membran-Peeling besaßen 85,2 % der Patienten anliegende Foramenränder.

Aber auch ohne ILM-Peeling konnte das Makulaforamen bei 87,5 % der Patienten verschlossen werden.

Während die präoperative Sehschärfe noch signifikant schlechter war, bei Patienten mit altem Makulaloch (Univariate Varianzanalyse $p = 0,022$; F-Wert 14,352), zeigte sich beim Vergleich der durchschnittlichen postoperativen Sehschärfen kein Unterschied mehr zwischen den Patienten mit altem Makulaforamen oder erst kurzzeitig bestehender Veränderung (Univariate Varianzanalyse $p = 0,415$; F-Wert 0,999).

So besaßen Patienten mit altem Makulaforamen postoperativ einen durchschnittlichen Visus von 0,13 (ILM-Peeling und ICG), bzw. 0,16 für die Patienten der anderen beiden Gruppen.

Bestand die Erkrankung noch nicht länger als ein halbes Jahr, betrug die durchschnittliche Sehschärfe 0,28 (ILM-Peeling und ICG), 0,27 (konventionelles Peeling), bzw. 0,11 bei Patienten ohne Membranentfernung und ohne Farbstoffverwendung.

Vielleicht kann dieses Ergebnis zurückgeführt werden, auf die erheblich verbesserten chirurgischen Techniken.

Insgesamt ergibt sich für die Pars-Plana-Vitrektomie in Kombination mit ILM-Peeling gegenüber dem Vorgehen ohne Peeling ein leicht verbessertes funktionelles Ergebnis. Eine zusätzliche Anfärbung mit Indocyaningrün verbessert dagegen weder den anatomischen noch den funktionellen Erfolg.

Tendenziell scheinen die Ergebnisse ohne Indocyaningrün Anfärbung am Besten zu sein.

7. Literaturverzeichnis

Aaberg TM; Blair CJ; Gass JDM (1970)

Macular holes.

AM J Ophthalmol. 69: 555-562

ARVO Kongress 2003; Abstract # 2023

Baker KJ (1966)

Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1-lipoproteins.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 122: 957-963

Banker AS; Freeman WR; Jung WK; Munguia D; Azen SP; Group TVFMHS (1997)

Vision-threatening complications of surgery for full-thickness macular holes.

Ophthalmology 104 (9): 1442-1453

Boldt HC; Munden PM; Folk JC; Mehaffey MG (1996)

Visual field defects after macular hole surgery.

AM J Ophthalmol. 122: 371-381

Brooks HL Jr. (2000)

Macular hole surgery with and without inner limiting membrane peeling.

Ophthalmology 107: 1939-1949

Campochiaro PA; Jerdan JA; Glaser BM (1984)

Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelial cells.

Arch. Ophthalmol. 102: 1830-1933

Charles S (1993)

Retinal pigment epithelial abnormalities after macular hole surgery.

Retina 13: 176 (Letter)

Cherfan GM; Michels RG; de Bustros S, et al. (1991)

Nuclear sclerotic cataract after vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker.

AM J Ophthalmol. 111: 434-438

Collins JF; Augustin AJ (1997)

Augenheilkunde.

Springer Verlag

Da Mata AP; Burk SE; Riemann CD; Rosa RHJ; Snyder ME; Petersen ME; Foster RE (2001)

Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for macular hole repair.

Ophthalmology 108: 1187-1192

De Bustros S (1994)

Vitrectomy for prevention of macular holes. Results of a randomized multicenter clinical trial.

Ophthalmology 101: 1055-1060

Duker JS (1993)

Retinal pigment epitheliopathy after macular hole surgery.

Ophthalmology 100: 1604-1605 (Letter)

Engelbrecht NE; Freeman J; Sternberg Jr. P; Aaberg TM; Aaberg SR; Aaberg JR; Martin DF; Sippy BD (2002)

Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling.

AM J Ophthalmol. 133: 89-94

Eye Disease Case Control Study Group (1994)

Risk factors for idiopathic macular holes.

AM J Ophthalmol. 118: 754-761

Fox IJ; Wood EH (1960)

Indocyanine green: physical and physiologic properties.

Proc. Mayo. Clin. 35: 732-744

Freeman WR; Azen SP; Kim JW, et al. (1997)

The vitrectomy for macular hole study group.

Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. Results of a multicentered randomized clinical trial.

Arch. Ophthalmol. 115: 11-21

Fuller D; Macheimer R; Knighton RW (1978)

Retinal damage produced by intraocular fiber optic light.

AM J Ophthalmol. 85: 519-537

Gandorfer A; Haritoglou C; Gandorfer A; Kampik A (2003)

Retinal damage from indocyanine green in experimental macular surgery.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44(1): 316-323

Gandorfer A; Haritoglou C; Gass CA; Ulbig MW; Kampik A (2001)

Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage.

AM J Ophthalmol. 132: 431-433

Gandorfer A; Messmer EM; Ulbig MW; Kampik A (2001)

Indocyanine green selectively stains the internal limiting membrane.

AM J Ophthalmol. 131: 387-388

Gass CA; Haritoglou C; Schaumberger M; Kampik A (2003)

Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane.

Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 241(9): 716-720

Gass JDM (1988)

Idiopathic senile macular hole: it's early stages and pathogenesis.

Arch. Ophthalmol. 106: 629-637

Glaser BM; Michels RG; Kuppermann BD, et al. (1992)

Transforming growth-factor β 2 for the treatment of full-thickness macular holes. A prospective randomized study.

Ophthalmology 99: 1162-1173

Gordon LW; Glaser BM; Ie D; Thompson JT; Sjaarda RN (1995)

Full-thickness macular hole formation in eyes with a preexisting complete posterior vitreous detachment.

Ophthalmology 102: 1702-1705

Guyer DR; de Bustros S; Diener WM; Fine SL (1992)

Observations on patients with idiopathic macular holes and cysts.

Arch. Ophthalmol. 110: 1264-1268

Hansen L (1997)

Augenheilkunde systematisch.

Uni-Med Verlag AG

Haritoglou C; Gandorfer A; Gass CA; Schaumberger M; Ulbig MW; Kampik A (2002)

Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation.

AM J Ophthalmol. 134: 836-841

Haritoglou C; Gass CA; Schaumberger M; Ehrt O; Gandorfer A; Kampik A (2001)

Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery.

AM J Ophthalmol. 132: 363-368

Haritoglou C; Gass CA; Schaumberger M; Gandorfer A; Ulbig MW; Kampik A (2002)

Long-term follow up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling.

AM J Ophthalmol. 134: 661-666

Kusaka S; Oshita T; Ohji M; Tano Y (2003)

Reduction of the toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium during macular hole surgery.

Retina 23(5): 733-734

Hayreh SS (1980)

Anterior ischemic optic neuropathy: IV. Occurrence after cataract extraction.

Arch. Ophthalmol. 98: 1410-1416

Heilmann K; Paton D (1991)

Atlas der ophthalmoskopischen Operationen II

Technik und Komplikationen.

Thieme Verlag

Ho JD; Tsai RJF; Chen SN; Chen HC (2003)

Cytotoxicity of indocyanine green on retinal pigment epithelium.

Implications for macular hole surgery.

Arch. Ophthalmol. 121: 1423-1429

Horiguchi M; Miyake K; Ohta I; Ito Y (1998)

Staining of the lens capsule for circular continuous capsulorrhexis in eyes with white cataract.

Arch. Ophthalmol. 116: 535-537

Hutton WL; Fuller DG; Snyder WB (1996)

Visual field defects after macular hole surgery. A new finding.

Ophthalmology 103: 2152-2159

Ignotz RA; Massague J (1986)

Transforming growth factor β 2 stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix.

J Biol. Chem. 261: 4337-4345

Johnson RN; Gass JDM (1988)

Idiopathic macular holes. Observations, stages of formation and implications for surgical intervention.

Ophthalmology 95: 917-924

Jost BF; Hutton WL; Fuller DG, et al. (1990)

Vitreotomy in eyes at risk for macular hole formation.

Ophthalmology 97: 843-847

Kadonosono K; Itoh N; Uchio E; Nakamura S; Ohno S (2000)

Staining of the inner limiting membrane in macular hole surgery.

Arch. Ophthalmol. 118: 1116-1118

Kang HK; Chang AA; Beaumont PE (2000)

The macular hole: report of an Australian surgical series and meta-analysis of the literature.

Clin. Experiment. Ophthalmol. 28: 298-308

Kelly NE; Wendel RT (1991)

Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study.

Arch. Ophthalmol. 109: 654-659

Kerrison JB; Haller JA; Elman M; Miller NR (1996)

Visual field loss following vitreous surgery.

Arch. Ophthalmol. 114: 564-569

Kim JW; Freeman WR; Azen SP, et al. (1996)

The vitrectomy for macular hole study group.

Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes.

AM J Ophthalmol. 121: 605-614

Kim JW; Freeman WR; El-Haig W, et al. (1995)

The vitrectomy for macular hole study group.

Baseline characteristics, natural history and risk factors to progression in eyes with stage 2 macular hole. Results from a prospective randomized clinical trial.

Ophthalmology 102: 1818-1827

Klinke R; Silbernagel S (1996)

Lehrbuch der Physiologie.

Thieme Verlag

Korobelnik J; Hannouche D; Belayachi N; Branger M; Guez JET; Hoand-Xuan T (1996)

Autologous platelet concentrate as an adjunct in macular hole healing: a pilot study.

Ophthalmology 103: 590-594

Kuhnt H (1900)

Über eine eigentümliche Veränderung der Netzhaut ad maculam.

Z Augenheilk. 3: 105

Kwok AKH; Li WWY; Pang CP; Lai TYY; Yam GHF; Chan NR; Lam DSC (2001)

Indocyanine green staining and removal of internal limiting membrane in macular hole surgery: histology and outcome.

AM J Ophthalmol. 132: 178-183

Lee JE; Yoon TJ; Oum BS; Lee JS; Choi HY (2003)

Toxicity of indocyanine green injected into the subretinal space.

Subretinal toxicity of indocyanine green.

Retina 23: 675-681

Liggett PE; Skolik SA; Horio B (1995)

Human autologous serum for the treatment of full-thickness macular holes. A preliminary study.

Ophthalmology 102: 1071-1076

Lynch SE; Colvin RB, Antoniadis HN (1989)

Growth factors in wound healing. Single and synergistic effects on partial thickness porcine skin wounds.

J Clin. Invest. 84: 640-646

Madreperla SA; Brooks W; Mc. Cuen II (1999)

Macular hole: pathogenesis, diagnosis and treatment.

Butterworth-Heinemann

Madreperla SA; Geiger GL; Funata M; de la Cruz Z; Green WR (1994)

Clinicopathologic correlation of a macular hole treated by cortical vitreous peeling and gas tamponade.

Ophthalmology 101: 682-686

Madreperla SA; Mc. Cuen BW; Hickingbotham D; Green WR (1995)

Clinicopathologic correlation of surgically removed macular hole opercula.

AM J Ophthalmol. 120: 197-207

Margherio RR; Trese MT; Margherio AR; Cartright K (1989)

Surgical management of vitreomacular traction syndromes.

Ophthalmology 96: 1437-1445

Mc. Donnell PJ; Fine SL; Hillis AI (1982)

Clinical features of idiopathic macular cysts and holes.

AM J Ophthalmol. 93: 777-786

Mc. Enerney JK; Peyman GA (1978)

Indocyanine green: a new vital stain for use penetrating keratoplasty.

Arch. Ophthalmol. 1445-1447

Melberg N; Meredith T (1996)

Success with macular hole surgery.

Ophthalmology 103: 201

Melberg NS; Thomas MA (1995)

Visual field loss after pars-plana-vitrectomy with air/fluid exchange.

AM J Ophthalmol. 120: 386-388

Mester V; Kuhn F (2000)

Inner limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes.

AM J Ophthalmol. 129: 769-777

Michels M; Sternberg P Jr. (1990)

Operating microscope-induced retinal phototoxicity: pathophysiology, clinical manifestations and prevention.

Surv. Ophthalmol. 34: 237-252

Naumann GOH (1997)

Pathologie des Auges II

Springer Verlag

Noyes HD (1871)

Detachment of the retina with laceration at the macula lutea.

Trans. AM Ophthalmol. Soc. 1: 128-129

Orellana J; Liebermann RM (1993)

Stage III macular hole surgery.

BR J Ophthalmol. 77: 555-558

Park S; Marcus DM; Duker JS, et al. (1995)

Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole.

Ophthalmology 102: 775-781

Pendergast SD; Mc. Cuen BW (1996)

Visual field loss after macular hole surgery.

Ophthalmology 103: 1069-1077

Poliner LS; Tornambe PE (1992)

Retinal pigment epitheliopathy after macular hole surgery.

Ophthalmology 99: 1671-1677

Reese AB; Jones IS; Cooper WC (1967)

Macular changes secondary to vitreous traction.

AM J Ophthalmol. 64: 544-549

Rice TA (1995)

Internal limiting membrane removal in surgery for full-thickness macular holes.

Boston: Butterworth-Heinemann, 1999: 125-146

Roth DB; Smiddy WE; Feuer W (1997)

Vitreous surgery for chronic macular holes.

Ophthalmology 104: 2047-2052

Ruby AJ; Williams DF; Grand MG, et al. (1994)

Pars-plana-vitreotomy for treatment of stage 2 macular holes.

Arch. Ophthalmol. 112: 359-364

Ryan EH; Gilbert HD (1994)

Results of surgical treatment of recent-onset full-thickness idiopathic macular holes.

Arch. Ophthalmol. 112: 1545-1553

Sheidow TG; Blinder KJ; Holekamp N; Joseph D; Shah G; Grand MG; Thomas MA; Bakal J; Sharma S (2003)

Outcome results in macular hole surgery.

An evaluation of internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green.

Ophthalmology 110: 1697-1701

Sjaarda RN; Murphy RP; Rubin JS, et al. (1995)

Peripheral visual field loss following successful macular hole surgery (Abstract).

Ophthalmology 102 (suppl.): 91

Smiddy WE; Glaser BM; Green WR, et al. (1989)

TGF- β 2. A biologic chorioretinal glue.

Arch. Ophthalmol. 107: 577-580

Smiddy WE; Glaser BM; Thompson JT, et al. (1993)

TGF- β 2 significantly enhances the ability to flatten the rim of subretinal fluid surrounding macular holes. Preliminary anatomic results of a multicenter prospective randomized study.

Retina 13: 296-301

Smiddy WE; Michels RG; Glaser BM; de Bustros S (1988)

Vitreotomy for impending macular holes.

AM J Ophthalmol. 105: 371-376

Spaide RF (2002)

Persistent intraocular indocyanine green staining after macular hole surgery.

Retina 22: 637-639

Stalmans P; Himpens B (1997)

Confocal imaging of Ca²⁺ signalling in cultured rat retinal pigment epithelium cells during mechanical and pharmacological stimulation.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 38: 176-187

Stalmans P; Van Aken EH; Veckeneer M; Feron EJ; Stalmans I (2002)

Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent.

AM J Ophthalmol. 134: 282-285

Thompson JT; Glaser BM; Sjaarda RN; Murphy RP (1995)

Progression of nuclear sclerosis and longterm visual results of vitrectomy with TGF- β 2 for macular holes.

AM J Ophthalmol. 119: 48-54

Thompson JT; Sjaarda RN; Glaser BM; Murphy RP (1996)

Increased intraocular pressure after macular hole surgery.

AM J Ophthalmol. 121: 615-622

Trempe CL; Weiter JJ; Furukawa H (1986)

Fellow eyes in cases of macular hole.

Arch. Ophthalmol. 104: 93-95

Ullrich S; Haritoglou C; Schaumberger M; Ulbig MW; Kampik A (2002)

Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery.

BR J Ophthalmol. 86: 390-393

Weinberger AWA; Kirchoff B; Mazinani BE; Schrage NF (2001)

Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery.

Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 239: 388-390

Welch JC (1997)

Dehydration injury as a possible cause of visual defect after pars-plana-vitreotomy for macular hole.

AM J Ophthalmol. 124: 698-699

Wells J; Gregor J (1996)

Surgical treatment of full-thickness macular holes using autologous serum.

Eye 10: 593-599

Wendel RT; Patel AC; Kelly NE, et al. (1993)

Vitreous surgery for macular holes.

Ophthalmology 100: 1671-1676

Wolf S; Reichel MB; Wiedemann P; Schnurrbusch UEK (2003)

Clinical findings in macular hole surgery with indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane.

Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 241: 589-592

Yoon H; Brooks H; Capone A; L'Hernault N; Grossniklaus H (1996)

Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery.

AM J Ophthalmol. 122: 67-75

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name: Janzen
Vorname: Frauke Carola
Geburtsdatum: 01.09.1978
Geburtsort: Hamburg
Anschrift: Pappelstr. 125
28199 Bremen
e-mail Adresse: frauke.janzen@gmx.de
Familienstand: ledig

Schulbildung:

08/1985 – 07/1989 Grundschule in Hamburg-Rahlstedt
08/1989 – 06/1998 Gymnasium Rahlstedt
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

05/1999 – 11/2005	Julius-Maximilians-Universität Würzburg Studiengang: Humanmedizin
04/2001	Ärztliche Vorprüfung (Note: gut)
03/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
05/2002	Beginn der Dissertationsarbeit
08/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
10/2004 – 10/2005	Praktisches Jahr: Universitätsklinikum Würzburg
11/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: Sehr gut)

Famulaturen:

08/2001 – 09/2001	Marienkrankenhaus Hamburg, Gynäkologie
02/2002 – 03/2002	Praxisfamulatur, Innere Medizin
09/2002 – 10/2002	Universitätsklinik Würzburg, Ophthalmologie
08/2003 – 09/2003	Allgemeines Krankenhaus Wandsbek, Innere Medizin
02/2004 – 03/2004	Universitätsklinik Würzburg, Ophthalmologie

Berufliche Nebentätigkeiten:

05/1996 – 05/1998 Nachhilfeunterricht in Deutsch und Chemie
09/1998 – 04/1999 Marktforschung (z.B. Ethicon)
08/2001 – 09/2005 Bedienung in einem Studentencafe
02/2005 – 04/2005 Betreuung einer klinischen Studie im Rahmen des
Praktischen Jahres

Facharztausbildung:

Seit 01/06 Assistenzärztin im Fach Augenheilkunde:
Klinikum Bremen-Mitte.

Bremen, den 8. Juli 2007