

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

Makulaschichtforamen im Langzeitverlauf:
Analyse von epiretinalem Gewebe und retinalen Veränderungen
mittels hochauflösender optischer Kohärenztomographie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Viviane Lita
aus München
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ricarda Gisela Schumann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christos Haritoglou
Prof. Dr. Arnd Gandorfer

Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Denise Vogt

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung und Zielsetzung	1
2	Hintergrund	3
2.1	Grundlagen	3
2.1.1	Die Netzhaut	3
2.1.2	Glaskörper und vitreoretinale Grenzfläche	6
2.2	Optische Kohärenztomographie	8
2.2.1	Physikalische Grundlagen	9
2.2.2	Spectral Domain und En Face optische Kohärenztomographie	12
2.3	Makulaschichtforamen	14
2.3.1	Klassifikation und Klinik	14
2.3.2	Pathogenese	15
2.3.3	Epiretinales Gewebe	17
2.3.4	Therapie	20
3	Patienten und Methoden	22
3.1	Studiendesign	22
3.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	23
3.3	Analyse der Spectral Domain und En Face optischen Kohärenztomographie	24
3.4	Retrospektive Untersuchung klinischer Daten	29
3.5	Datenauswertung und statistische Verfahren	30
4	Ergebnisse	32
4.1	Demographische Daten	32
4.2	Bestkorrigierte Sehschärfe und Linsenstatus	32
4.3	Analyse der Spectral Domain optischen Kohärenztomographie - Befunde	33
4.3.1	Integrität äußerer Netzhautschichten	34
4.3.2	Zentrale retinale Dicke	35
4.3.3	Minimaler und maximaler horizontaler Lochdiameter	36
4.3.4	Epiretinales Gewebe	37
4.4	Korrelation morphologischer Parameter	39
4.5	Korrelationen funktioneller und morphologischer Parameter	42
4.6	Analyse der En Face optischen Kohärenztomographie	46

4.7	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4.8	Beispiele ausgewählter Patienten	52
5	Diskussion	58
5.1	Bestkorrigierte Sehschärfe und Linsenstatus	59
5.2	Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie	60
5.2.1	Integrität äußerer Netzhautschichten	60
5.2.2	Zentrale retinale Dicke	60
5.2.3	Minimaler und maximaler horizontaler Lochdurchmesser	61
5.2.4	Epiretinales Gewebe	62
5.3	Korrelation morphologischer Ergebnisse	66
5.4	Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse	67
5.5	Stärken und Limitationen der Studie	68
5.6	Diskussion der Therapieempfehlungen und der aktuellen opti- schen Kohärenztomographie Klassifikation	69
5.7	Schlussfolgerungen	71
6	Zusammenfassung	73
7	Literaturverzeichnis	76
8	Anhang	86
8.1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	86
8.2	Publikationen	91
8.3	Danksagung	92
8.4	Eidesstattliche Versicherung	93

Abkürzungsverzeichnis

BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (engl.: best corrected visual acuity)
CRT	Zentrale retinale Dicke (engl.: central retinal thickness)
cSLO	konfokale Scanning Laser Ophthalmoskopie (engl.: confocal scanning laser ophthalmoscopy)
ELM	Äußere Grenzmembran (engl.: external limiting membrane)
ERM	Epiretinale Membran (engl.: epiretinal membrane)
EZ	Ellipsoide Zone der Innensegmente (engl.: ellipsoid zone)
ILM	Innere Grenzmembran (engl.: internal limiting membrane)
IZ	Interdigitationszone der Photorezeptoren (engl.: interdigitation zone)
LHEP	Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (engl.: lamellar hole-associated epiretinal proliferation)
MSF	Makulaschichtforamen (engl.: LMH: lamellar macular hole)
NFL	Nervenfaserschicht (engl.: nerve fiber layer)
OCT	Optische Kohärenztomographie
SD-OCT	Spectral Domain optische Kohärenztomographie
TD-OCT	Time Domain optische Kohärenztomographie
n	Anzahl der Augen
r	Korrelationskoeffizient
p	Signifikanzwert

1 Einführung und Zielsetzung

Makulaschichtforamen betreffen die Stelle des schärfsten Sehens des menschlichen Auges und führen durch störendes Verzerrtsehen und Verlust der Sehschärfe zu schwerer Sehbehinderung und erheblichen Einschränkungen des Patienten im alltäglichen Leben. Sie gehören zu den nicht-vollständig durchgreifenden Makulaforamen und treten überwiegend im 6.-8. Lebensjahrzehnt auf (Sachsenweger und Klauf, 2003).

Die ophthalmologische Bildgebung hat in den letzten Jahren durch Weiterentwicklung der optischen Kohärenztomographie zu einer hochauflösenden zwei- und dreidimensionalen Schnittbildtechnik, mit der ein naturgetreues, millimetergenaues Abbild der Netzhaut erstellt werden kann, einen immensen Fortschritt erlebt. Die Spectral Domain optische Kohärenztomographie (engl.: „Spectral Domain Optical Coherence Tomography“, SD-OCT) erlaubt als nicht-invasives, berührungs- und strahlungsfreies Verfahren nicht nur eine genaue Darstellung retinaler Schichten der Makula, sondern ermöglicht auch durch Durchführung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen die Beurteilung kleinster morphologischer Veränderungen im klinischen Verlauf. Weltweit wird in der Augenheilkunde etwa jede Sekunde eine OCT-Aufnahme durchgeführt (Mogensen et al., 2014). Die OCT hat sich als junge Methode somit neben der Funduskopie zu einer unverzichtbaren Untersuchungsmethode des hinteren Augenabschnittes etabliert.

Mittels SD-OCT konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Formen epiretinalen Gewebes bei Augen mit Makulaschichtforamen auftreten (Parolini et al., 2011) (Schumann et al., 2015a) (Compera et al., 2015b). Neben den konventionellen, traktiven epiretinalen Membranen (engl.: epiretinal membrane, ERM), wie wir sie von Augen mit Macular pucker oder Pseudofoamen der Makula kennen, konnte bei Augen mit Makulaschichtforamen mehrheitlich hypodenses, homogenes, dichtes, atypisches Material nachgewiesen werden, welches in der SD-OCT der Netzhaut-oberfläche direkt auflagert ist und ohne Anzeichen von Traktion in Erscheinung tritt. Da für diese Form epiretinaler Proliferation bisher keine allgemeingültige Terminologie existierte, wurde der Begriff der „Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation“ (engl.: lamellar hole-associated epiretinal proliferation, LHEP) eingeführt (Pang et al., 2014).

Verschiedene, in der Vergangenheit durchgeführte Studien haben gezeigt,

dass Patienten mit Makulaschichtforamen und LHEP eine im Verlauf stabile bestkorrigierte Sehschärfe (engl.: best corrected visual acuity, BCVA) aufweisen (Bottoni et al., 2013) (Pang et al., 2014). Die Indikation zu einer Operation wird daher eher zurückhaltend gestellt. Außerdem weisen sie signifikant häufiger Defekte in der Photorezeptorschicht auf, was mit einer schlechteren BCVA assoziiert ist (Pang et al., 2015) (Schumann et al., 2015a) (Compera et al., 2015b). Trotzdem ist die Entwicklung und das Fortschreiten dieser speziellen Proliferation bislang nur unzureichend verstanden.

Bei einzelnen Patienten mit LHEP zeigte sich zuletzt eine Zunahme dieser Proliferation im Zeitverlauf und eine zusätzliche traktive ERM (Govetto et al., 2016) (Purtskhvanidze et al., 2018). Ziel dieser Arbeit war es deshalb, morphologische Veränderungen epiretinalen Gewebes sowie intraretinale Veränderungen bei Augen mit Makulaschichtforamen im Zeitverlauf mittels SD-OCT und En Face OCT zu untersuchen und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Dadurch sollten klinische Parameter mittels SD-OCT detektiert werden, die helfen könnten, individuelle Therapieempfehlungen auszusprechen.

Dafür wurden in diese konsekutive Studie 34 Augen von 31 Patienten eingeschlossen, welche ein Makulaschichtforamen mit LHEP aufwiesen. Es erfolgte die detaillierte Auswertung der Integrität äußerer Netzhautschichten, der zentralen retinalen Dicke (engl.: central retinal thickness, CRT), des minimalen und maximalen horizontalen Lochdiameters, der LHEP-Querschnittsfläche sowie des Vorkommens einer zusätzlichen traktiven ERM im Langzeitverlauf mittels hochauflösender SD-OCT und dreidimensionaler En Face OCT. Für die klinische Korrelation erfolgte die Auswertung der BCVA.

2 Hintergrund

2.1 Grundlagen

Das in der Außenwelt reflektierte Bild wird als Lichtimpuls durch Hornhaut, vordere Augenkammer, Pupille, Linse und Glaskörper zur Netzhaut geleitet. Hierbei bündelt die Augenlinse das Licht. Die Iris funktioniert als Blende, die sich je nach Intensität der Lichteinstrahlung enger zusammenzieht oder weitet. Diese funktionelle Einheit bildet den optischen Apparat (siehe Abb. 1).

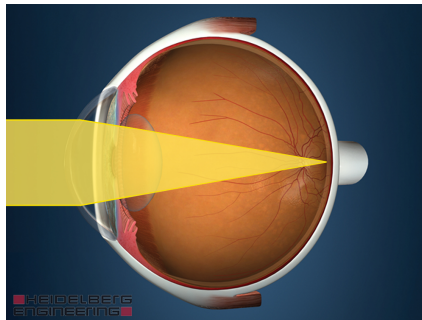


Abbildung 1: Bündelung der Lichtimpulse auf die Netzhaut (aus dem Fotoarchiv Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg)

Von der Netzhaut aus werden die gesammelten Lichtsignale an das Gehirn über Nervenzellen als elektrische Signale weitergeleitet und zu einem Bild verarbeitet.

2.1.1 Die Netzhaut

Die Netzhaut (engl.: retina, von lateinisch „rete“, das Netz) ist die innerste von drei übereinanderliegenden Schichten des Augapfels.

Den für uns Menschen bedeutendsten Teil bildet die Macula lutea, der gelbe Fleck.

Die Makula liegt als ovaler Bezirk im zentralen Teil der Netzhaut (siehe Abb. 2). In ihrer Mitte befindet sich die gefäßlose Netzhautgrube, die Fovea centralis retinae. Sie bildet als Stelle des schärfsten Sehens den Mittelpunkt der optischen Achse und

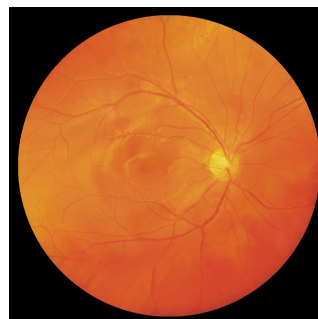


Abbildung 2: Augenhintergrund eines gesunden rechten Auges. Die Makula lutea liegt 3-4 mm temporal unterhalb der Papille (aus dem Archiv der Augenklinik LMU München)

liegt temporal sowie etwas unterhalb der Papille, dem Austrittes des Sehnerven (Nervus opticus). Ihr Durchmesser entspricht etwa einem Papillendurchmesser, ca. 1,5–1,9 mm (Kanski, 2008).

Die Netzhautgrube enthält eine besonders hohe Dichte an Zapfen (175 000 Zapfen pro mm²), die jeweils einzeln innerviert werden (Kellner und Wachtlin, 2008). Lichtempfindliche Stäbchen, die für das skotopische Sehen (Nacht- bzw. Dämmerungssehen) verantwortlich sind, finden sich nicht in der Fovea centralis. Dies erklärt die hohe Sehschärfe in diesem Bereich. Lichtmikroskopisch wurde der histologische Aufbau der Netzhaut bereits im 19. Jh. von dem Anatomen Heinrich Müller (1820-1864) und dem spanischen Mediziner Ramón y Cajal (1852-1934) beschrieben. Die Netzhaut ist nach Rohen etwa 0,10 - 0,56 mm dick, je nach anatomischer Lokalisation (Naumann et al., 1997) (Bergua, 2017). Am dünnsten ist sie in der Mitte der Fovea centralis und am dicksten im Bereich des Sehnervenkopfes.

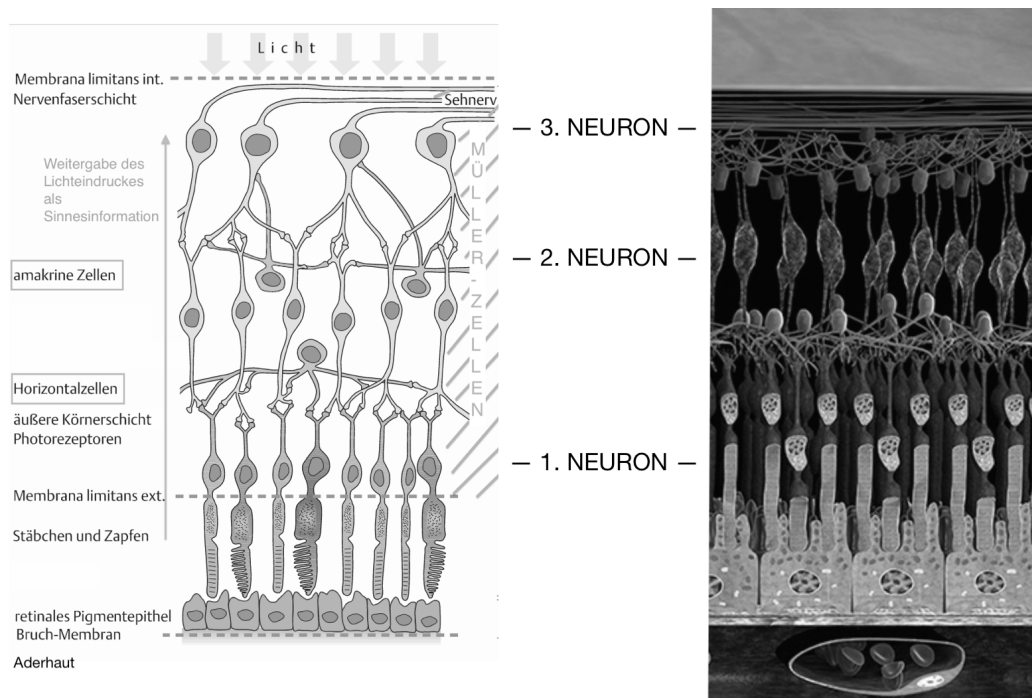


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Lichtweges und die rückläufige Weitergabe der Sinnesinformation über die einzelnen Neurone bis zur Bündelung des Sehnerven; linkes Schema modifiziert nach (Lang und Esser, 2014) und rechtes Schema mit freundlicher Genehmigung der Bayer AG

Insgesamt können zehn miteinander verbundene Schichten der Netzhaut unterschieden werden (Lang und Esser, 2014) (siehe Abb. 3). Ganz innen, dem Glaskörper zugewandt, befindet sich die innere Grenzmembran, die mem-

brana limitans interna (engl.: inner limiting membrane, ILM). Sie trennt die Netzhaut vom Glaskörper und wird durch radiäre Fortsätze spezieller Neurogliazellen, den Müllerzellen gebildet. Diese bilden auch die Membrana limitans externa (engl.: external limiting membrane, ELM), die von den Photorezeptoren durchbrochen wird. Die äußerste Netzhautschicht wird durch das retinale Pigmentepithel gebildet, ein stark pigmentiertes, einschichtig-kubisches Epithel, das der Aderhaut fest anliegt. Das retinale Pigmentepithel ist mit der sog. Bruch-Membran verbunden, welche die Retina von der Aderhaut trennt.

Dazwischen liegen die drei hintereinander geschalteten Neurone der Netzhaut. Das erste Neuron der Sehbahn wird von den Photorezeptoren, den Stäbchen und Zapfen gebildet, welche embryologisch bedingt in den äußeren Netzhautschichten liegen.

Das zweite Neuron der Netzhaut wird durch die bipolaren -, das dritte Neuron durch die Ganglienzellen gebildet. Zusätzlich bestehen zahlreiche Querverbindungen über Horizontal- und amakrine Zellen. Dadurch ist eine detaillierte Modulation der aufgenommenen Signale möglich. Die Axone der Ganglienzellen vereinigen sich an der Papille und bilden den Sehnerven, den Nervus opticus, der den zuvor generierten Sinneseindruck zum Gehirn leitet.

Photorezeptoren

Die Stäbchen und Zapfen bestehen jeweils aus einem Innen- und einem Außenglied, welche untereinander durch eine schmale zytoplasmatische Brücke (Zilium) verbunden werden (siehe Abb. 4). Das Außenglied bildet den lichtempfindlichen Teil, wohingegen das Innenglied für die zelleigene Energiegewinnung zuständig ist. Das Endstück der Photorezeptorzelle umfasst die äußere plexiforme Schicht und dient der Weiterleitung des elektrischen Si-

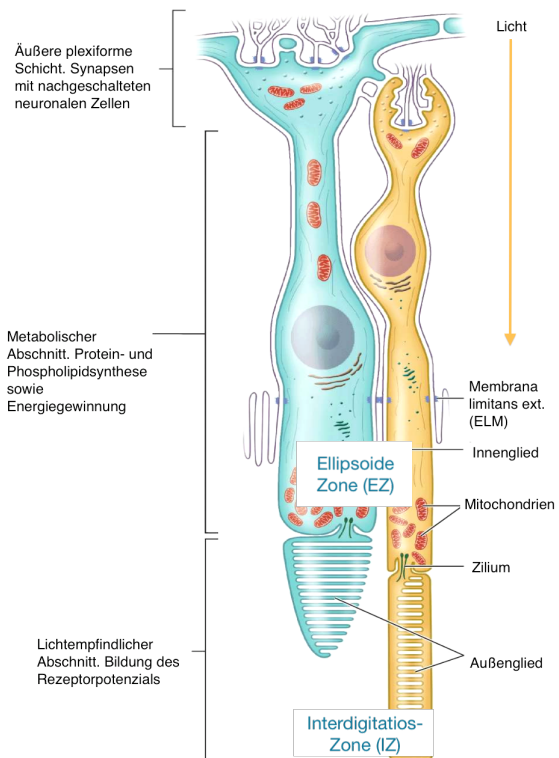


Abbildung 4: Aufbau von Zapfen (links) und Stäbchen (rechts). Modifiziert nach (Mescher et al., 2013)

gnals, welches durch Umwandlungsprozesse aus dem Lichtreiz entstanden ist.

Die ellipsoide Zone (EZ) und die Interdigitationszone (IZ) der Photorezeptoren spielen vor allem in der OCT-Diagnostik eine große Rolle, da sich diese als hyperreflektive Linie getrennt gut darstellen lassen (siehe Abschnitt 3.3).

2.1.2 Glaskörper und vitreoretinale Grenzfläche

Der Glaskörper ist gefäßlos und versorgt sich durch Diffusion, um seine eigene optische Transparenz zu gewährleisten. Er hält den intraokulären Druck aufrecht und bildet die wichtigste Barriere zwischen vorderer Augenkammer und Netzhaut.

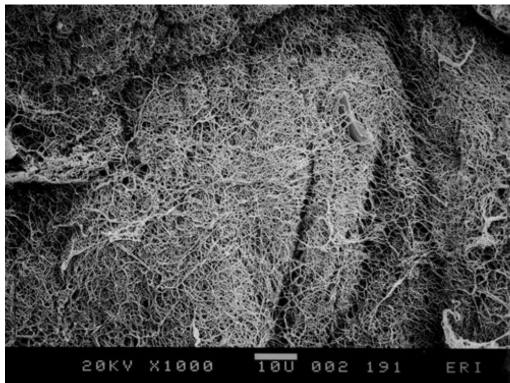


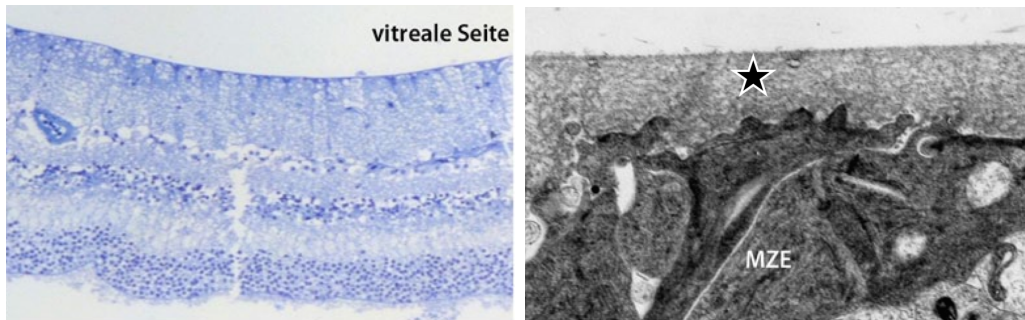
Abbildung 5: Elektronenmikroskopische Darstellung der Glaskörperrinde nach Entfernung der Netzhaut. Die Kollagenfibrillen sind an dieser Stelle besonders dicht gepackt. Nach (Halfter et al., 2014)

Als transparente, extrazelluläre Matrix setzt sich der Glaskörper zu 98 % aus flüssigen Bestandteilen (überwiegend Wasser) zusammen. Die verbleibenden 2 % werden durch Glykosaminoglykane und unlösliche Proteine gebildet. Die wichtigste Komponente der Glykosaminoglykane ist die Hyaluronsäure. Das bedeutsamste, unlösliche Protein stellt das Kollagen dar (Bishop, 2009). Die charakteristische gelartige Konsistenz erhält der Glaskörper

durch ein dichtes Netzwerk an Kollagenfasern, die durch komplexe Verbindungen miteinander verknüpft sind (Augustin et al., 2001).

Der äußere Abschnitt des Glaskörpers zur Netzhaut hin wird als Glaskörperrinde bezeichnet. Hier sind die charakteristischen Kollagenverbindungen besonders dicht angeordnet (Sebag, 2014), siehe auch Abb. 5. Daneben enthält die Glaskörperrinde einzelne Zellen wie Hyalozyten und Fibroblasten (Bishop, 2009) und hat eine Dicke von ca. 100 μm (Augustin, 2007).

Die Glaskörperrinde grenzt an die ILM, welche durch verzweigte Fortsätze der Müllerzellen gebildet wird. Elektronenmikroskopisch zeigt die ILM eine der Netzhaut zugewandte unregelmäßige, gewellte Seite und eine zum Glaskörper



(a) Lichtmikroskopische Darstellung, Vergrößerung 100:1

(b) Transmissionselektronenmikroskopische Darstellung, Vergrößerung 3600:1

Abbildung 6: Vitreoretinale Grenzfläche (VRGF) in (a) lichtmikroskopischer und (b) transmissionselektronenmikroskopischer Darstellung mit innerer Grenzmembran (ILM, Stern) und ihrer glatten, vitrealen und undulierten, retinalen Seite. Die ILM liegt der Nervenfaserschicht mit den Müller-Zell-Endplatten (MZE) auf. Nach (Schumann et al., 2015b)

hin gerichtete glatte Seite (siehe Abb. 6). In der Literatur herrscht Uneinigkeit bezüglich der Dicke der ILM. Mittels Transmissions- und Rasterkraftmikroskopie konnte zuletzt gezeigt werden, dass die Dicke im Nanometerbereich liegt und sich diese je nach anatomischer Lokalisation unterscheidet. Foveal scheint sie am dünnsten zu sein; nach parafoveal nimmt die Dicke zu (Schumann, 2015) (Sebag, 2015). Auch mit zunehmendem Alter nimmt die Dicke zu, da die Struktur der ILM über die Zeit molekularen Veränderungen unterliegt (Candiello et al., 2010) (siehe auch 2.3.2). Histologisch besteht die ILM aus einem dichten Geflecht verschiedener Kollagenarten und Mukopolysacchariden.

Darüber hinaus existiert eine feste Verbindung zwischen ILM und Glaskörper, die durch die Bindungsproteine Laminin und Fibronectin aufrechterhalten wird (Kampik und Grehn, 2008). Diese Bindungsproteine interagieren mit den Kollagenfasern und der Hyaluronsäure des Glaskörpers. Im schmalen Bereich der Glaskörperbasis strahlen Kollagenfasern radiär in die ILM ein, wohingegen in den verbleibenden, breiten Abschnitten des Glaskörpers das Kollagen parallel zur ILM angeordnet ist.

Der Begriff der vitreoretinalen Grenzfläche, auch vitreoretinales Interface genannt, wurde durch Heegaard geprägt (Heegaard, 1997). Diese Grenzfläche besteht sowohl aus Elementen des Glaskörpers als auch der ILM und bildet damit eine eigene Matrix, der eine elementare Bedeutung in der Entstehung von vitreoretinalen Erkrankungen zukommt.

2.2 Optische Kohärenztomographie

Die Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) in den 90er Jahren hat die ophthalmologische Diagnostik revolutioniert (siehe Abb. 7). Die OCT ist ein bildgebendes Verfahren, welches hochauflösende zwei- und dreidimensionale Schnittbilder (Tomographien) der Netzhaut erzeugen kann. Durch die Weiterentwicklung zu einem hochauflösenden Verfahren (Fujimoto et al., 2015) (Adhi und Duker, 2013), kommt die OCT in der Augenheilkunde mittlerweile seit Jahren routinemäßig zum Einsatz (Fujimoto und Drexler, 2008). Aber nicht nur in der Augenheilkunde, sondern auch in verschiedenen anderen Fachbereichen wie der Dermatologie, Pulmologie, Zahnheilkunde, Kardiologie, Urologie, Onkologie und Angiologie spielt die OCT eine tragende Rolle in der Diagnostik von Erkrankungen. Und auch in naher Zukunft wird der Einsatz der OCT in der Augenheilkunde weiter an Bedeutung gewinnen. Neueste Entwicklungen ermöglichen, dass sich die OCT auch intraoperativ in den Strahlengang von Operationsmikroskopen integrieren lässt (Stanzel et al., 2016). Das sog. iOCT (engl.: „intraoperative optical coherence tomography“) steht kurz vor der breiten Markteinführung (2018) und wird somit die Qualität von ophthalmologischen Operationen nachhaltig verbessern können.

Bereits im Jahr 1988 wurden erste eindimensionale ophthalmologische Messungen zur Ermittlung der Bulbuslänge durch Fercher et al. durchgeführt (Fercher et al., 1988). Die erste Darstellung von zweidimensionalen Aufnahmen der menschlichen Netzhaut gelang etwas später durch Huang et al. (Huang et al., 1991). An der Weiterentwicklung der OCT war und ist auch weiterhin die Arbeitsgruppe um Prof. James G. Fujimoto am Massachusetts Institute of Technology maßgeblich beteiligt (Fujimoto und Drexler, 2008).

OCT-Aufnahmen werden *in vivo* und in Echtzeit durchgeführt. Zudem



Abbildung 7: OCT-Einheit 2016. Aus dem Fotoarchiv Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg

ist das Verfahren durch seine Berührungslosigkeit zum Auge nicht invasiv und schnell durchführbar. Eine Pupillenerweiterung (Mydriasis), wie sie bei der Augenspiegelung (Ophthalmoskopie) erforderlich ist, ist für die Durchführung von OCT Untersuchungen nicht zwingend notwendig. Diese Vorteile werden auch von den Patienten sehr geschätzt. Allerdings kann die OCT die Ophthalmoskopie keinesfalls ersetzen. Mittels konventioneller Ophthalmoskopie muss weiterhin die gesamte Netzhaut inklusive Peripherie untersucht werden. Zur Diagnostik sowie zur Durchführung quantitativer Messungen von Erkrankungen der Makula und der vitreoretinalen Grenzfläche ist die OCT jedoch mittlerweile unentbehrlich (Izatt und Choma, 2008) (Lang, 2015).

2.2.1 Physikalische Grundlagen

Das technische Prinzip der OCT ist vergleichbar mit dem der Sonografie. Jedoch wird die Netzhaut anstelle von Schallwellen mittels infraroten und kohärenten Laserlicht mit einer Wellenlänge von 800-1400 nm bestrahlt. Da biologisches Gewebe nicht homogen aufgebaut ist, sondern verschiedene Dichtegrade aufweist, unterscheidet es sich in den einzelnen Brechungsindices. So kommt es, dass vor allem an den Grenzflächen verschiedener Gewebe eine Reflexion auftritt (Steiner, 2013). Die Netzhaut eignet sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Zellschichtung besonders gut für diese Form der bildlichen Darstellung. Die somit erzeugten OCT-Aufnahmen ähneln einem histologischen Schnitt, so dass die verschiedenen Retinaschichten einzeln beurteilt werden können (siehe Abb. 8).

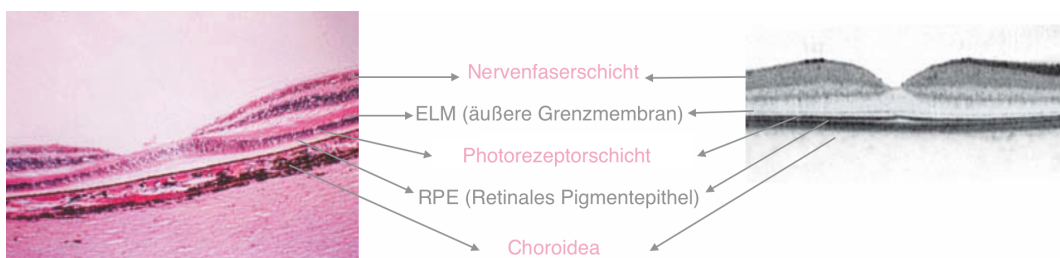


Abbildung 8: Makula Normalbefund. Histologisches Bild (links) und optischer Kohärenztomographie Befund (rechts) gegenübergestellt. Beschriftet dargestellt sind die wichtigsten Strukturen. Modifiziert nach (Lang und Esser, 2014)

Der Begriff der „Kohärenz“ wird für Lichtwellen benutzt, die in ihrer Ausrichtung und Phase exakt übereinstimmen, also die gleiche Wellenlänge, -ausbreitung, -richtung und zeitliche Phase aufweisen. Folglich sind die einzeln abgegebenen Lichtwellen in ihren physikalischen Eigenschaften identisch.

Laserlicht erfüllt diese Eigenschaft, da das Licht im Laser über mehrere zwischengeschaltete Spiegel exakt gebündelt wird.

Der Begriff „Interferenz“ beschreibt einen Zustand, in dem sich mehrere Einzelwellen überlagern. Durch die miteinander interferierenden Einzelwellen entstehen räumliche und zeitliche Intensitätsvariationen, sogenannte Interferenzmuster. Da nur kohärente Wellen einen so stabilen Verlauf haben, dass Interferenz beobachtet werden kann (Litfin, 2004), können die so erzeugten Interferenzmuster technisch genutzt werden, um räumliche Abstände und Flächenformen präzise zu berechnen und auszuwerten.

Die OCT basiert auf den Grundprinzipien eines Interferometers, der sogenannten „Michelson-Interferometrie“ (Michelson, 1961).

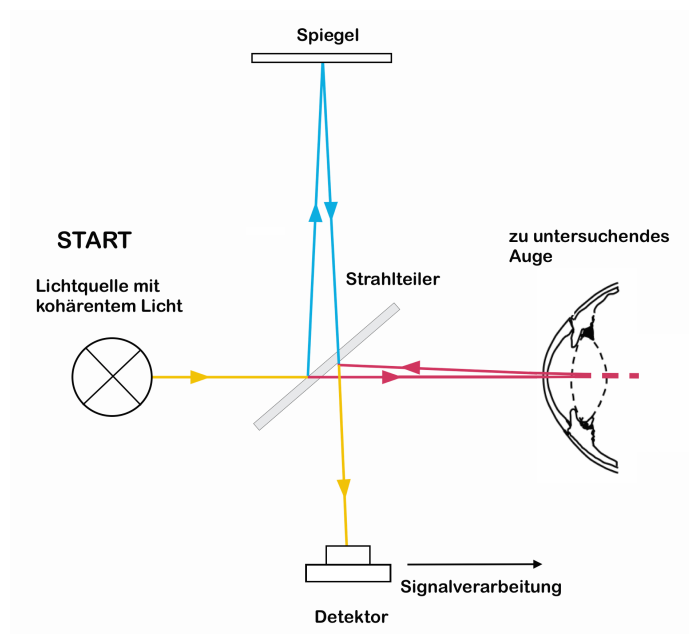


Abbildung 9: Schemazeichnung über das Grundprinzip der Interferometrie

Das abgegebene Laserlicht (siehe Abb. 9) trifft als erstes auf einen Strahlteiler. Hierbei handelt es sich um einen halbdurchlässigen Spiegel, der die eine Hälfte der Lichtwellen durchlässt und die andere Hälfte reflektiert. Folglich wird nur ein Teil des Lichtes auf die Netzhaut projiziert. Der andere Teil trifft auf einen voll-reflektierenden Spiegel (Referenzspiegel). Das von der Netzhaut reflektierte Licht wird auf den Strahlteiler zurückgeleitet. Von diesem wird erneut eine Hälfte des Lichts reflektiert (gelber Pfeil nach unten) und die andere Hälfte auf direktem Wege zur Lichtquelle zurückgeleitet (auf der Abbildung nicht dargestellt). Genau so verhält sich das reflektierte Licht des Referenzspie-

gels. Ein Teil wird auf direktem Wege zum Detektor gesandt und der andere Teil läuft zur Lichtquelle zurück (nicht dargestellt). Beide Lichtwege treffen sich in dem hier mit einem gelben Pfeil dargestellten Pfad. Sie interferieren miteinander und werden mittels eines Detektors aufgezeichnet und anschließend ausgewertet. Dadurch werden die abgegebenen räumlichen und zeitlichen Lichtsignale des von den Netzhautschichten reflektierten Lichtweges mit dem Lichtweg des Referenzspiegels (oberer Arm auf der Zeichnung, senkrechter Lichtweg vom Spiegel zum Detektor) verglichen (Meschede, 2008).

Aus dem Interferenzmuster von Netzhaut und Referenzsignal kann jedem untersuchten Punkt eine bestimmte Reflektivität und damit ein Tiefenwert zugeordnet werden. Einzelne Wellen werden bereits an der Oberfläche reflektiert und treffen so frühzeitig am Detektor ein, während andere einen längeren Zeitraum benötigen. Anhand verschiedener Reflexionsverhalten der retinalen Schichten und aus Messung des Zeitverzuges und des Intensitätsunterschiedes der reflektierten Lichtwellen wird schließlich ein Schnittbild der Netzhaut mittels einer speziellen Signalverarbeitungsvorrichtung errechnet (Izatt und Choma, 2008) (Dössel, 2016).

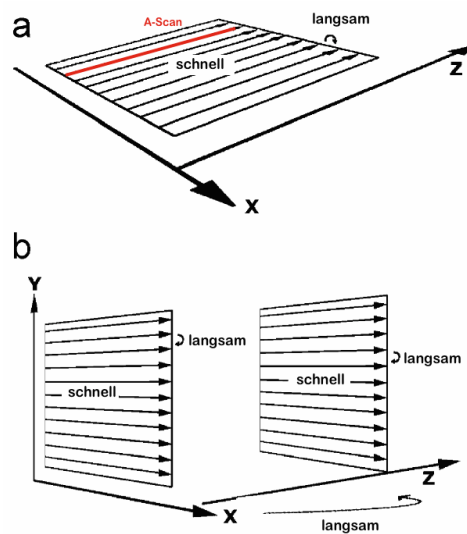


Abbildung 10: Schematische OCT-Scanprotokolle. Dargestellt wird in a) die Erzeugung eines longitudinalen B-Scans, zusammengesetzt aus mehreren A-Scans (rote Linie) und b) die Erzeugung eines dreidimensionalen C-Scans, zusammengesetzt aus aneinanderreihenden B-Scans. Modifiziert nach (van Velthoven et al., 2007)

Ein zweidimensionales Schnittbild (B-Scan) wird mittels Addition multipler Punktscans (A-Scans) durch Abfahren des Lichtstrahls entlang einer Geraden (Raster) generiert (Huang et al., 1991). Daraus lassen sich sowohl in

transversaler als auch in axialer Richtung strukturelle Gewebesinformationen erkennen. Axial kennzeichnet die Richtung des einfallenden Strahls, woraus sich auch die Bezeichnung „A-Scan“ ableitet. Der Name B-Scan steht für „Brightness“ und bezeichnet das helligkeitscodierte Graustufenbild (siehe Abb. 10a).

2.2.2 Spectral Domain und En Face optische Kohärenztomographie

Das Grundprinzip zur Erzeugung der B-Scans wird Time Domain OCT (TD-OCT) genannt (Dössel, 2016). Der Name ist auf das zeitabhängige Aufnahmeverfahren zurückzuführen. Die Abhängigkeit von der Zeit weist jedoch eine große Schwäche auf. Da die Daten Pixel für Pixel entlang des A-Scans zusammengetragen werden müssen, ist die Bilderhebung verhältnismäßig langsam und die Bildqualität eingeschränkt (van Velthoven et al., 2007). Zudem führen Augenbewegungen zu deutlichen Artefakten im Bild.

Als Antwort auf die eingeschränkte Geschwindigkeit entstand die Fourier Domain OCT, welche das gesamte optische Signal zeitgleich und nicht zeitabhängig misst (Fujimoto und Drexler, 2008). Das zugrunde liegende mathematische Prinzip ist die Fourier-Transformation, welche an dieser Stelle nicht näher erläutert werden soll.

Die weiterentwickelte Spectral Domain OCT (SD-OCT) ist eine Variante bzw. Unterform der Fourier Domain OCT. Die reflektierten Lichtstrahlen werden ebenfalls zeitgleich detektiert, jedoch wird bei der SD-OCT Licht verschiedener (spektraler) Wellenlängen verwendet und die Reflexion wird mit einem sogenannten Spektrometer aufgezeichnet (Dössel, 2016). Die spektrale Zerlegung des Lichts hat den Vorteil, dass jede einzelne Lichtfrequenz eine andere Gewebetiefe erreicht und dadurch unterschiedlichen Bereichen der Netzhaut zugeordnet werden kann. Auch werden die axiale Auflösung und Eindringtiefe durch Verwendung eines breitbandigen Lichtspektrums verbessert. Je länger die Wellenlänge des Lichts ist, desto besser ist auch die Eindringtiefe in das Gewebe. Eine maximale Eindringtiefe von etwa 1-3 mm ist möglich (Sharma et al., 2008). Es wird kontinuierlich daran gearbeitet die maximale Eindringtiefe zu erhöhen, welche bislang eine Limitation der SD-OCT darstellt (Geitzenauer et al., 2011) (An et al., 2013).

Die SD-OCT zeichnet jedoch vor allem aus, dass die axiale von der transversalen Auflösung entkoppelt ist. Die axiale Auflösung wird von der spektralen Breite der Lichtquelle der SD-OCT bestimmt, die transversale Auflösung ist

hingegen von der numerischen Apertur der verwendeten Optik des konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskops abhängig. Bei einer numerischen Apertur von 0,1 (Dössel, 2016), kann je nach Wellenlänge eine transversale Auflösung von 5-20 μm erreicht werden. Die axiale Auflösung der SD-OCT beträgt derzeit 3-8 μm (Rougier et al., 2016). Das transversale und axiale Auflösungsvermögen werden fortlaufend optimiert.

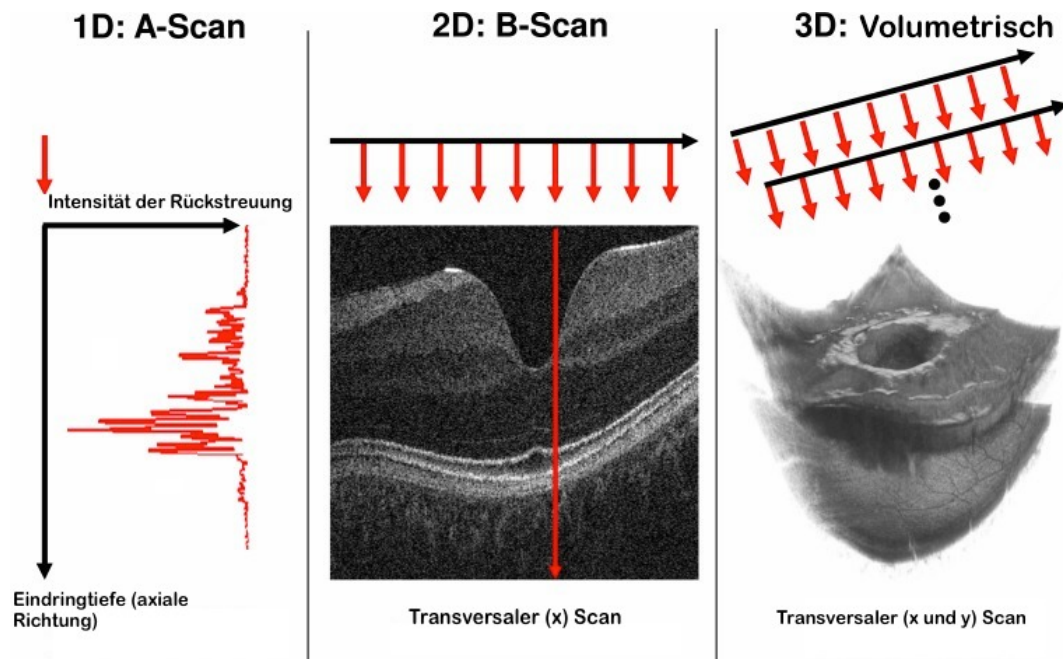


Abbildung 11: Schema der OCT-Scanning Methoden. Links: eindimensionale Messung (A-Scan). Mitte: zweidimensionales Bild (B-Scan). Das Bild wird in transversaler Richtung erfasst, während parallel A-Scans (rote Pfeile) in axialer Richtung laufen. Rechts: dreidimensionale Messung (volumetrischer C-Scan): A und B-Scans werden zu einem C-Scan mit Aufsicht auf die Netzhaut zusammengesetzt. Modifiziert nach (Kraus et al., 2012)

Durch Kombination der A- und B-Scans können mittels SD-OCT 3D-Aufnahmen, sogenannte C-Scans zusammengesetzt werden (siehe Abb. 10b und Abb. 11). Der C-Scan (auch En Face Scan) entsteht durch die Erzeugung eines Datenstapels aus mehreren B-Scans und stellt nicht nur eine Aufsicht auf die Netzhaut (en face) dar, sondern ermöglicht auch die Durchsicht der Retinaschichten in unterschiedlicher Tiefe (van Velthoven et al., 2007). Hierbei wird eine spezielle Hochgeschwindigkeits-OCT Technik genutzt, um Bewegungsartefakte zu vermindern und die Auflösung zu steigern (Srinivasan et al., 2008). Die detailgetreue Darstellung von Mikrostrukturen wird ebenfalls durch Einbau eines konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskops (cSLO) in die SD-OCT ermöglicht. Zur Errechnung der Bilder werden die Vorteile des cSLO und der SD-OCT miteinander gekoppelt (Rosen et al., 2009), so dass unter Ausnut-

zung der maximalen Auflösungsvermögen beider Verfahren eine noch höhere Gesamtauflösung erzielt werden kann.

Zur Reduktion von Bewegungsartefakten (z.B. Augenbewegungen des Patienten) verfügen moderne OCT Geräte außerdem über ein aktives Echtzeit-Eye Tracking System. Dieses folgt den Augenbewegungen des Patienten und korrigiert bei Bedarf die Position des Scanstrahles (Srinivasan et al., 2008). Ein weiterer Vorteil des Eye-Tracking-Systems ist die Möglichkeit Folgeaufnahmen an exakt der gleichen Netzhautstelle anzufertigen. Dadurch können Kontrolluntersuchungen über einen längeren Zeitraum präzise ermöglicht werden.

2.3 Makulaschichtforamen

Makulaschichtforamen (engl.: lamellar macular hole, LMH) gehören neben den Pseudoforamen der Makula zu den nicht-vollständig durchgreifenden Makulaforamen. Sie zählen übergeordnet neben dem vollständig durchgreifendem Makulaforamen, der epiretinalen Gliose, der vitreomakulären Adhäsion/Traktion und dem vitreomakulären Traktionssyndrom zu den traktiven Makulopathien. Pathogenetisch spielt bei der Gruppe der traktiven Makulopathien die inkomplette hintere Glaskörperabhebung eine entscheidende Rolle (siehe auch 2.3.2).

2.3.1 Klassifikation und Klinik

Ophthalmoskopisch wurde das Makulaschichtforamen im Jahre 1976 erstmals von Donald Gass als rötliche Läsion im Bereich der Fovea beschrieben (Gass, 1976).

Mit Einführung der OCT gelang Jahre später erstmalig eine Festlegung von Diagnosekriterien in Abgrenzung zum Pseudoforamen der Makula und zum vollständig durchgreifendem Makulaforamen. Haouchine et al. beschrieben Makulaschichtforamen als Defekte mit einer unregelmäßigen und dünnen zentralen fovealen Dicke bei normaler peripherer Netzhautdicke, einer irregulären fovealen Kontur, einer intraretinalen Spaltbildung sowie einer intakten Photorezeptorschicht (Haouchine et al., 2004). Eine Modifikation dieser Klassifikation erfolgte im Jahr 2006 durch Witkin und Kollegen (Witkin et al., 2006).

Mit der Weiterentwicklung zur hochauflösenden SD-OCT erfolgte durch die „International Vitreomacular Traction Study Group“ eine Aktualisierung

und Anpassung der bereits bestehenden Diagnosekriterien. Nach dieser derzeit noch gültigen Klassifikation sind Makulaschichtforamen gekennzeichnet durch (1) einen Defekt der inneren Fovea, (2) eine innere Spaltbildung (Schisis), (3) eine irreguläre foveale Kontur und (4) eine intakte Photorezeptorschicht (siehe Abb. 12).

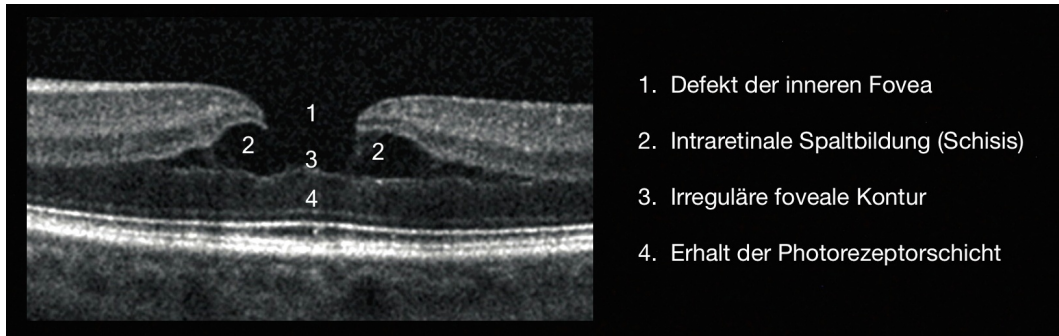


Abbildung 12: Makulaschichtforamen: Spectral Domain OCT Klassifikationskriterien der International Vitreomacular Traction Study Group. Modifiziert nach (Duker et al., 2013)

Darüber hinaus klassifizierten Govetto et al. Makulaschichtforamen je nach Morphologie des vorkommenden epiretinalen Gewebes in der SD-OCT in zwei Subgruppen: traktives und degeneratives Makulaschichtforamen (Govetto et al., 2016). Es sei jedoch angemerkt, dass diese Einteilung keine allgemeingültige Klassifikation aktueller Fachliteratur darstellt. Auch treten Mischformen auf, sodass eine klare Unterscheidung nicht immer eindeutig ist.

Klinisch sind die Patienten durch Visusminderung und Verzerrtsehen deutlich gestört, was zu einer erheblichen Einschränkung im Alltag führen kann.

Zudem soll erwähnt werden, dass neben der OCT auch die sogenannte Fundusautofluoreszenz (FAF) in der Diagnostik von nicht-vollständig durchgreifenden Makulaforamen eingesetzt werden kann. Sie eignet sich insbesondere für die Frühdetektion retinaler Veränderungen (Bottoni et al., 2008). Die FAF erfasst häufig retinale Veränderungen bevor eine klinische Manifestation oder morphologische Defekte in der OCT in Erscheinung treten. Eine Unterscheidung zwischen Makulaschichtforamen oder Pseudoforamen ist mithilfe der FAF jedoch kaum möglich.

2.3.2 Pathogenese

Die genaue Pathogenese von Makulaschichtforamen ist bis heute nicht vollständig bekannt. Die inkomplette hintere Glaskörperabhebung scheint jedoch

von großer Bedeutung zu sein.

Mit zunehmendem Alter unterliegt der Glaskörper des Auges einem physiologischen Veränderungsprozess. Ab dem 40. Lebensjahr verschiebt sich die Konsistenz des Glaskörpers von einer kompakten, gelartigen Masse zu einer flüssigeren Substanz. Dieser Vorgang der Glaskörperverflüssigung nennt sich Syneresis. Dies liegt zum einen daran, dass in der Embryonalzeit gitterförmig angelegte Kollagenfibrillen zunehmend brüchig werden und nicht mehr nachgebildet werden können. Zum anderen verflüssigt sich der Glaskörper durch die vermehrte Produktion von Hyaluronsäure. Folge davon ist eine langsame und kontinuierliche Abhebung des Glaskörpers von der Netzhautoberfläche. Im Alter von 70 Jahren zeigt sich bereits bei mind. 60 % der Menschen eine beginnende hintere Glaskörperabhebung (Uchino, 2001).

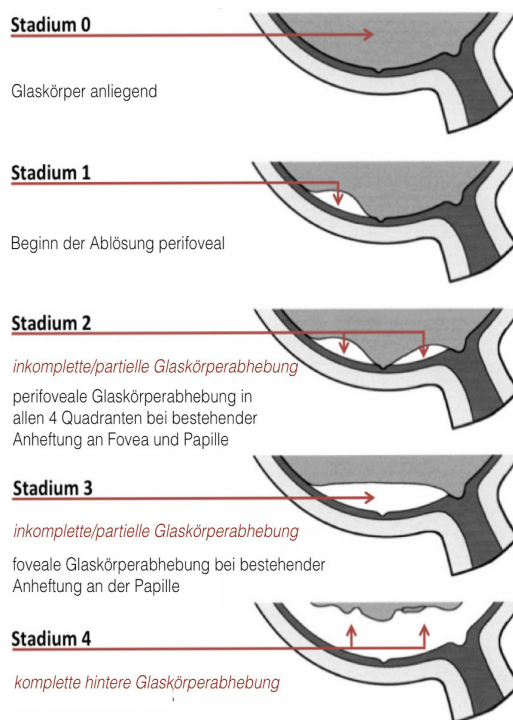


Abbildung 13: Stadien der altersbedingten hinteren Glaskörperabhebung. Modifiziert nach (Uchino, 2001)

Die physiologische Glaskörperabhebung durchläuft über viele Jahre verschiedene Stadien, die von Uchino et al. klassifiziert wurden (siehe Abb. 13). Ausgangspunkt stellt das Stadium 0 dar, bei dem der Glaskörper noch vollständig der Netzhaut anliegt. Im Stadium 1 beginnt die Ablösung perifoveal. Im Stadium 2 ist der Glaskörper in allen Quadranten abgehoben, eine Anheftung besteht nur noch an der Fovea und an der Papille. Man spricht von einer partiellen oder inkompletten hinteren Glaskörperabhebung. Im Stadium 3 ist der Glaskörper nur noch mit der Papille verbunden. Hat sich der Glaskörper vollständig von der Netzhaut gelöst, spricht man von einer kompletten hinteren Glaskörperabhebung, dem Stadium 4.

Voraussetzung für eine komplikationslose Abhebung ist neben der Syneresis eine ausreichende Lösung vitreoretinaler Verbindungen. Diese Prozesse laufen physiologischerweise simultan ab. Verflüssigt sich der Glaskörper jedoch bevor sich die bestehenden Adhärenzen zwischen Glaskörper und Netzhaut lö-

sen, kann dies zur Entstehung von vitreoretinalen Pathologien führen. Bei der inkompletten hinteren Glaskörperabhebung spielt die Spaltung der Glaskörperrinde (Vitreoschisis) und tangentielle Traktion eine entscheidende Rolle (Gupta et al., 2011). Abb. 14 gibt einen Überblick über die Pathogenese des Makulaschichtforamens und anderer traktiver Makulopathien.

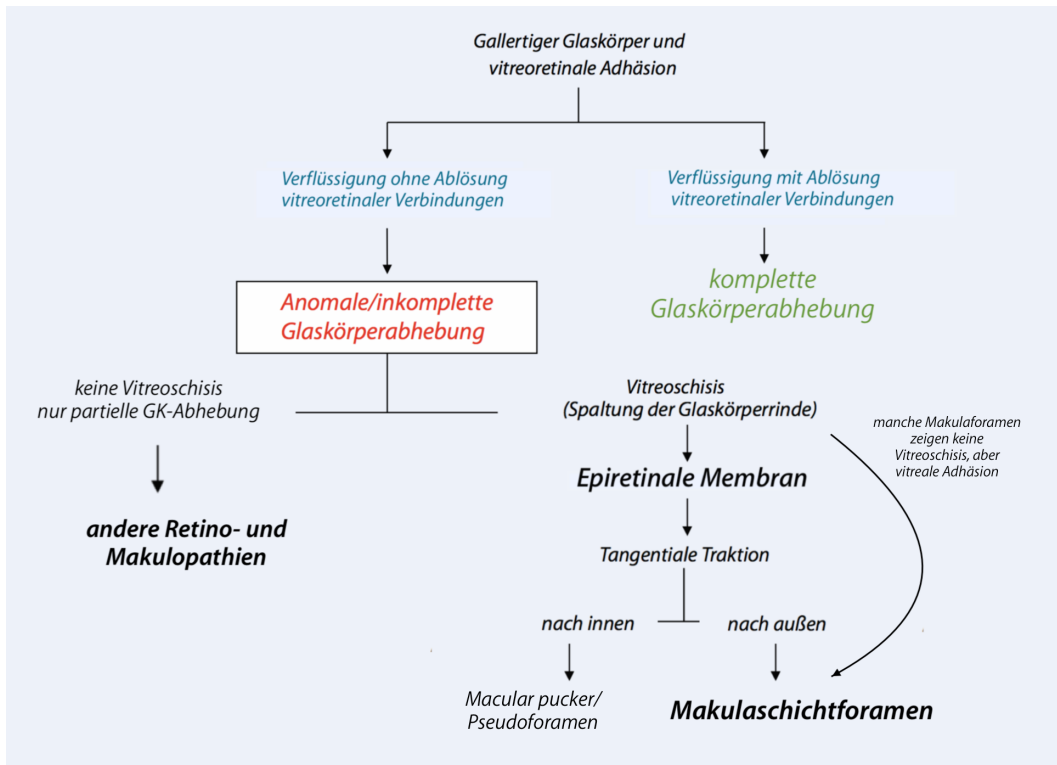


Abbildung 14: Überblick über die Entstehung verschiedener Makulopathien. Schematisches Diagramm, modifiziert nach (Sebag et al., 2014)

2.3.3 Epiretinales Gewebe

Mittels SD-OCT Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass epiretinales Gewebe entgegen früherer Vermutungen auch bei Augen mit Makulaschichtforamen vorkommt (Compera et al., 2015b). Hierbei wurden zwei unterschiedliche Formen von epiretinalen Gewebe beobachtet. Neben den konventionellen epiretinalen Membranen (ERM), wie sie auch bei Makular Pucker oder Pseudoforamen der Makula auftreten, kommt bei der Mehrzahl der Augen mit Makulaschichtforamen homogenes atypisches epiretinales Gewebe vor.

Epiretinale Membranen

Eine ERM bezeichnet eine avaskuläre zelluläre Proliferation auf der Netzhau-

toberfläche an der vitreoretinalen Grenzfläche im Makulabereich (Haritoglou et al., 2014).

Bei idiopathischen (primären) ERM stellt das Alter den bedeutsamsten Risikofaktor für dessen Entstehung dar, sodass diese insbesondere bei der älteren Bevölkerung beobachtet werden können. Eine sekundäre ERM kann nach ophthalmologischen Operationen und bei anderen Netzhauterkrankungen, wie beispielsweise der diabetischen Retinopathie entstehen (Ng et al., 2011). Die Lebenszeitprävalenz beträgt 12,1 %, ungeachtet, ob primäre oder sekundäre Ursachen in Frage kommen und um welche Unterform es sich handelt (Cheung et al., 2016). Insgesamt weisen fast 30 % aller über 45-Jährigen eine sichtbare ERM auf (Ng et al., 2011).

Die mildere Form einer ERM wird als Zellophanmakulopathie bezeichnet (Grehn, 2012) und zeigt sich in der Spaltlampenuntersuchung als transparente und leicht glitzernde Membran. Die fortgeschrittene Form wird „macular pucker“ (engl.: „pucker“, dt.: Runzel, tiefe Falte) genannt und geht mit einer erkennbaren Fältelung der Netzhaut einher. Sie übt eine deutlich sichtbare Traktion auf innere Netzhautschichten aus (Vergleich siehe Abb. 15).

Für den Patienten können verschiedene Symptome, je nach Lokalisation und Ausprägung vorkommen. Bei fortgeschrittenem Befund können ERM mit Einbußen in der Sehschärfe und störendem Verzerrtsehen (Metamorphopsien) einhergehen.

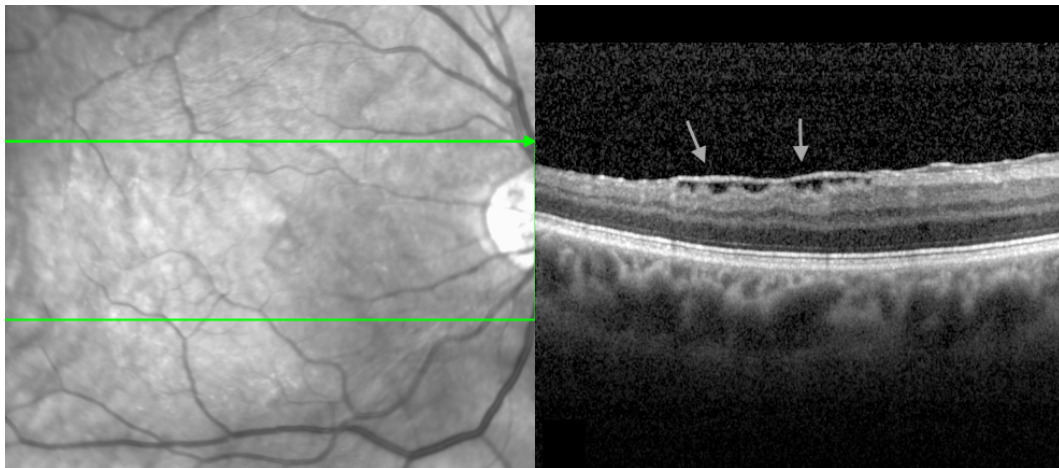


Abbildung 15: Perifoveale epiretinale Membran (ERM) bei einem Patienten mit Makulaschichtforamen (Makulaschichtforamen hier aufgrund des perifovealen Schnittes nicht dargestellt) anhand eines Beispielbefundes aus dem Patientenkollektiv

In der Pathogenese von ERM spielt die Vitreoschisis im Rahmen der in-

kompletten hinteren Glaskörperabhebung eine große Rolle. Es wird derzeit davon ausgegangen, dass verbleibende Glaskörperreste als Leitstruktur für neue Zellstrukturen dienen, die sowohl oberflächlich der ILM anliegen als auch unter der ILM, zwischen ILM und Nervenfaserschicht proliferieren können (Haritoglou, 2007). Die in Glaskörperkollagen eingebetteten Hyalozyten und Fibroblasten können sich mittels Ausschüttung von Wachstumsfaktoren in aktive Myofibroblasten transdifferenzieren. Diese aktiven α -smooth muscle actin (α -SMA) positiven Myofibroblasten sorgen schließlich durch kontraktile Aktinfilamente für eine Faltenbildung der Netzhaut (Zhao et al., 2013). ERM können einschichtig oder mehrschichtig proliferieren und der ILM entweder direkt aufliegen oder auf einer dazwischenliegenden Kollagenschicht wachsen (Haritoglou et al., 2014).

Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation

Neben den typisch traktiven ERM zeigt sich bei Makulaschichtforamen häufig auch homogenes atypisches epiretinales Gewebe. In der SD-OCT ist es als hypodenses, dicht der retinalen Nervenfaserschicht aufgelagertes membranartiges Material mittlerer Reflektivität erkennbar und weist kaum zelluläre kontraktile Komponenten auf (siehe Abb. 16).

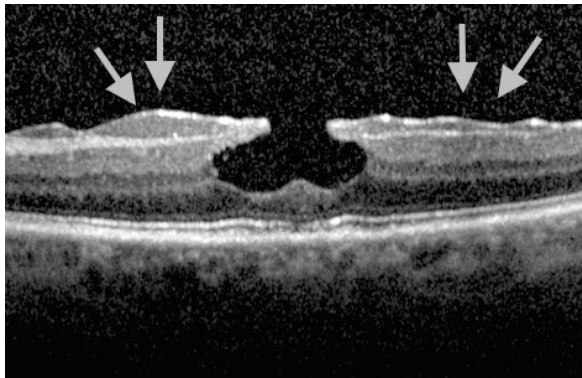


Abbildung 16: Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP) (Pfeile) eines Patienten mit Makulaschichtforamen, modifiziert aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der LMU München

Witkin et al. und Parolini et al. berichteten schon früh über das Vorkommen dieser „hochreflektiven Linie mit mäßig reflektierendem Material“ in der OCT (Witkin et al., 2006). Parolini et al. schlugen bereits 2011 nach ihren klinisch pathologischen Untersuchungen den Begriff der „dense membrane“ im Vergleich zur bereits bekannten „tractional membrane“ vor (Parolini et al., 2011). Sie beobachteten in ihrer Studie auch, dass Makulaschichtforamen mit „dichter Membran“

signifikant häufiger Defekte der äußeren Banden der Netzhaut (EZ und ELM) aufwiesen (Parolini et al., 2011). Bottoni et al. bezeichneten diese Form epiretinalen Gewebes als „dicker als bisher gewohnt“ (Bottoni et al., 2013). Auch

Schumann und Kollegen bestätigten diese Beobachtungen in einer retrospektiven Studie (Schumann et al., 2015a).

Da diese Form der epiretinalen Proliferation jedoch vor allem bei Makulaschichtforamen und nur sehr selten bei anderen traktiven Makulopathien vorkommt (Govetto et al., 2016) (Itoh et al., 2016), und bisher keine allgemein gebräuchliche Terminologie für dieses Gewebe existierte, wurde 2014 von Pang et al. der Begriff der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (engl.: lamellar hole-associated epiretinal proliferation, LHEP) eingeführt (Pang et al., 2014) (Pang et al., 2015).

Hinsichtlich der Entstehung der LHEP herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Zum einen zeigten korrelative fluoreszenz- und transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen, dass Hyalozyten, Gliazellen und Fibroblasten, die typischerweise in der Glaskörperinnenschicht vorkommen, vorherrschend auch in LHEP nachzuweisen sind und sich als dicht gepackte Zellen in einer Schicht aus Glaskörperkollagen darstellen (Compera et al., 2015b). In den Strängen des dichten Glaskörperkollagens fiel insbesondere das Vorkommen von periodisch quergebänderten, fibrillären Kollagen-Präzipitaten, das so genannte „fibrous long-spacing collagen“ auf. Dies könnte dafür sprechen, dass die inkomplette hintere Glaskörperabhebung pathogenetisch eine entscheidende Rolle spielt.

Daneben wird ein von Müllerzellen ausgehender Prozess diskutiert. Pang et al. beschrieben in immunzytochemischen Untersuchungen eine positive Reaktivität des Müllerzell-spezifischen Enzyms α -Glutamin Synthetase, wodurch sie ihre These stützen, dass Müllerzellen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese von LHEP spielen (Pang et al., 2015) (Pang et al., 2016).

Im Gegensatz zu klassischen ERM finden sich in LHEP keine traktiven α -SMA positiven Myofibroblasten.

2.3.4 Therapie

Der klinische Verlauf zeigt, dass die bestkorrigierte Sehschärfe von Patienten mit Makulaschichtforamen im Gegensatz zu anderen traktiven Makulopathien oft über einen längeren Zeitraum stabil bleibt (Theodossiadis et al., 2009). Zudem weisen Makulaschichtforamen häufig Defekte in den äußeren Netzhautschichten (EZ und ELM) auf. Dies bedingt meist einen schlechten Ausgangsvision, was als prognostisch ungünstiges Zeichen gilt. Folglich wird die Indikation

zur Operation bei Augen mit Makulaschichtforamen zurückhaltend gestellt. Bei deutlichem Visusverlust und stark ausgeprägten Metamorphopsien kann jedoch eine operative Therapie analog zu anderen traktiven Makulopathien mittels pars plana Vitrektomie und Peeling von ILM und epiretinalen Gewebe überlegt werden (Abb. 17). Ziel der Operation ist es, bestehende Traktionen zwischen Glaskörper und Netzhaut zu lösen, so dass eine Annäherung der Lochränder gelingen kann (Park et al., 1999).

Bei der pars plana Vitrektomie mit Peeling von ILM und epiretinalen Gewebe wird der Glaskörper in Lokalanästhesie mittels eines speziellen Saugschneidegerätes (Vitrektom) entfernt und eine vollständige hintere Glaskörperabhebung induziert. Im Anschluss erfolgt mittels feiner Pinzette das Peeling der ILM und des epiretinalen Gewebes. Dies kann mit oder ohne Verwendung eines Farbstoffes zur besseren Visualisierung erfolgen. Epiretinale Membranen sind kompakt und gut mit der Pinzette fassbar. Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferationen stellen sich hingegen gelblich, klebrig und sulzig-weich dar, was eine vollständige Entfernung häufig erschwert (Haritoglou und Schumann, 2017). Durch die Abtragung des epiretinalen Gewebes und der ILM soll ein erneutes Zellwachstum verhindert und die Rezidivrate gesenkt werden (Gandorfer et al., 2012). Schließlich wird der leere Glaskörperraum mit Ringerlösung, Luft oder Gas tamponiert. Postoperativ kann eine Kopftieflagerung für einige Tage erforderlich sein.

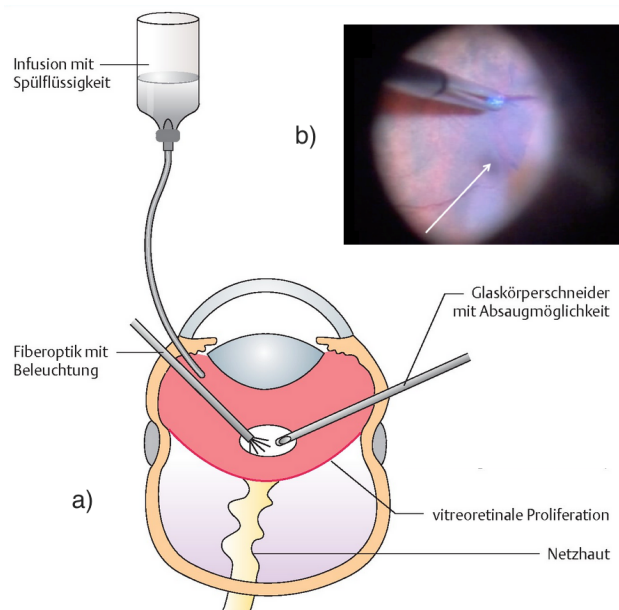


Abbildung 17: a) Vitrektomie nach (Sachsenweger und Klauß, 2003) mit b) Membranpeeling (intraoperative Sicht des Operateurs), aus dem Archiv der Augenklinik der LMU München

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine Analyse von Befunden der Spectral Domain optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) und der En Face optischen Kohärenztomographie (En Face OCT). Zur klinischen Korrelation wurden demographische Daten der Patienten sowie die bestkorrigierte Sehschärfe im Langzeitverlauf retrospektiv erhoben und mit den Ergebnissen der OCT-Befunde verglichen.

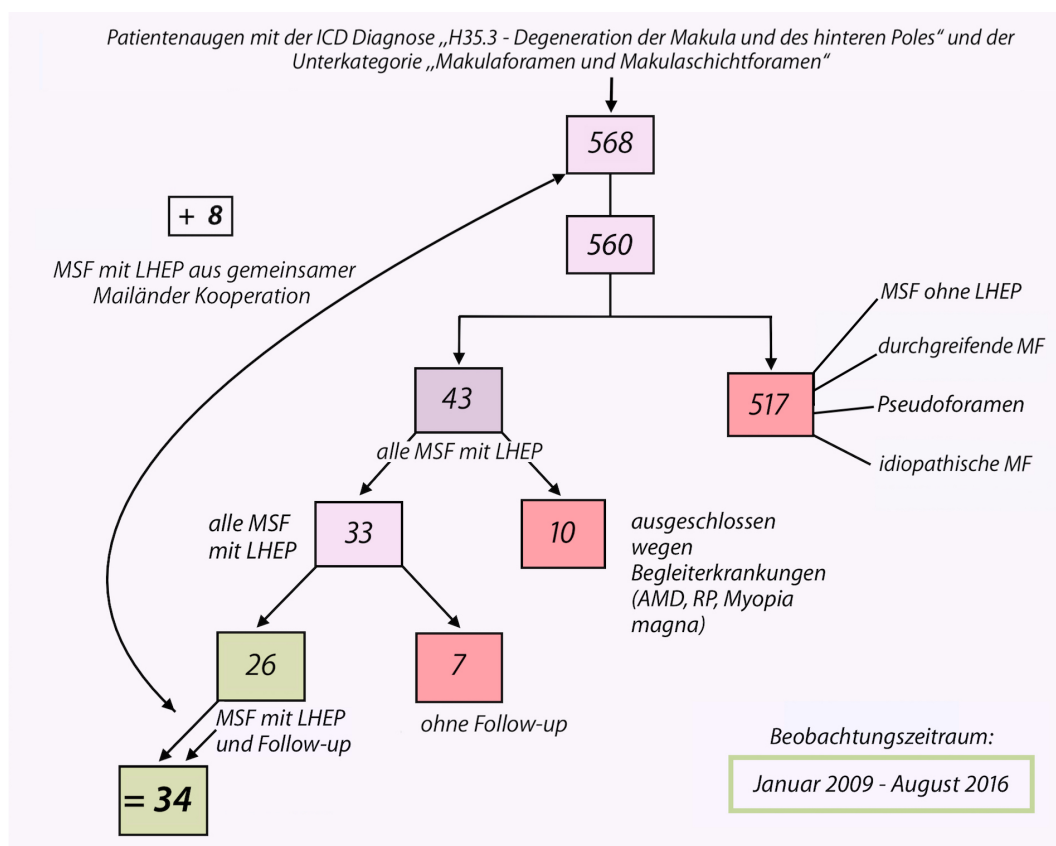


Abbildung 18: Ein- und Ausschlusskriterien, Diagramm des Studien-Prozederes und der Patientenauswahl

Von insgesamt 568 Augen wurden 34 Augen von 30 Patienten mit der Diagnose Makulaschichtforamen, die in der SD-OCT die Kriterien eines Makulaschichtforamens erfüllten und außerdem eine Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP) aufwiesen, eingeschlossen (siehe Abb. 18). Die Patienten wurden bisher nicht im Bereich der Netzhaut operiert und wiesen ein minimales Follow-up von 6 Monaten auf.

Hierzu wurden die SD-OCT Befunde von 560 Augen mit der ICD Diagnose „H35.3 - Degeneration der Makula und des hinteren Poles“ und der Unterkategorie „Makulaforamen“ (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification ICD-10-GM, Version 2017) analysiert. Die Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2009 bis August 2016 an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München untersucht. Eingeschlossen wurden zudem 8 Augen von 8 Patienten aus der gemeinsamen Kooperation mit der Universitätsklinik „Luigi Sacco“, Mailand, Italien, die ebenfalls die Einschlusskriterien erfüllten, sich im Zeitraum von Januar 2009 bis August 2016 vorstellten und von denen jeweilige SD-OCT Befunde sowie klinische Daten vorlagen.

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Diagnose Makulaschichtforamen wurde anhand der OCT-Kriterien nach Duker et al. gestellt (Duker et al., 2013). Nach Pang et al. wurde das Vorkommen von Makulaschichtforamen-assoziiertes epiretinale Proliferation (LHEP), welche sich als hypodenses, atypisches Material darstellt (Pang et al., 2014), ebenfalls in der SD- und En Face OCT beurteilt. Zudem wiesen eingeschlossene Patienten eine augenärztliche Untersuchung mit Erfassung von Visus und Linsenstatus sowie mindestens eine SD-OCT Untersuchung bei Erstvorstellung und jeder Kontrolluntersuchung auf. Das minimale Follow-up betrug 6 Monate. Waren bei einem Patienten beide Augen betroffen, so wurden diese jeweils getrennt untersucht und ausgewertet.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Makulaschichtforamen ohne LHEP, Patienten mit Pseudofoamen, durchgreifendem Makulaforamen oder anderen Makulopathien. In Abgrenzung zum Makulaschichtforamen weisen Pseudofoamen eine steile foveale Kontur, eine normale Foveadicke ohne Substanzverlust, eine erhöhte periphere Netzhautdicke, eine intakte Photorezeptorschicht sowie eine traktive epiretinale Membran (ERM) auf (Duker et al., 2013). Durchgreifende Makulaforamen zeigen einen vollständigen Defekt aller Netzhautschichten.

Begleiterkrankungen wie die altersbedingte Makuladegeneration (AMD), Retinitis pigmentosa (RP), Myopia magna oder Trauma in der Vorgeschichte führten zum Ausschluss aus der Studie. Ebenso ausgeschlossen wurden Pati-

enten, die an der Netzhaut operiert wurden, beispielsweise auch mittels pars plana Vitrektomie und Peeling von innerer Grenzmembran. Auch wurden Patienten mit der Diagnose Makulaschichtforamen mit LHEP ohne minimalem Follow-up von 6 Monaten ausgeschlossen.

3.3 Analyse der Spectral Domain und En Face optischen Kohärenztomographie

Das Vorkommen eines Makulaschichtforamen mit hypodenser, Makulaschichtforamen-assoziiertes epiretinale Proliferation (LHEP) wurde anhand von SD- und En Face OCT Aufnahmen beurteilt.

In der vorliegenden Studie wurde zur Diagnosestellung und Ausmessung der Makulaschichtforamen die auf 3 - 5 μm auflösende „Spectral Domain“ optische Kohärenztomographie (Spectralis HRT und OCT, SD-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Zusätzlich kam ein davon abgeleitetes Verfahren zum Einsatz, die sogenannte „En Face OCT“ Bildgebung („C-Scan OCT“), die ein dreidimensionales Bild der retinalen Schichten erzeugt. Die hohe Auflösung ermöglichte eine detailgetreue, exakte und dreidimensionale Darstellung charakteristischer anatomischer Gegebenheiten des Makulaschichtforamens.

Von den 34 eingeschlossenen Augen wurden insgesamt 169 Aufnahmen mit 10 873 Schnittbildern analysiert, davon 115 SD-OCT Aufnahmen mit 49 Schnittbildern pro Aufnahmedatum (5 635 Schnittbilder) und 54 En Face Aufnahmen mit 97 Schnittbildern pro Aufnahmedatum (5 238 Schnittbilder).

Bei allen 34 Augen wurden zugehörige SD-OCT Aufnahmen bei Erstvorstellung und jeder Kontrolluntersuchung, die im Abstand von mindestens 6, 12 und 18 Monaten erhoben wurden, analysiert. Bei 27 Augen lagen zusätzlich En Face OCT Aufnahmen vor, die ebenfalls ausgewertet wurden.

Aufbau der Netzhaut in der optischen Kohärenztomographie

In der SD-OCT stellt die innerste hyperreflektive Schicht der physiologischen Netzhaut die innere Grenzmembran, die ILM, dar. Es folgt die hyperreflektive Nervenfaserschicht (NFL) und die weiteren Nervenfaserschnitte und Nervenzellkörper in typischer Schichtung. Die äußere Grenzmembran (ELM) ist als dünne, zarte, hyperreflektive Struktur zu erkennen, die durch Zonulae ad-

herentes gebildet wird. Die darunterliegende, hyperreflektive Schicht stellt die ellipsoide Zone (EZ) der Innensegmente der Photorezeptoren dar. Die Interdigitationszone (IZ) zwischen Innen- und Außenglied folgt darunter (Abb. 19).

Die EZ entsteht durch Reflexion des Verbindungsziliums, welches äußeres und inneres Segment der Photorezeptoren zusammenhält (Landa et al., 2012). Es wird angenommen, dass die EZ den mitochondrienreichen Teil der Innensegmente darstellt (Tao et al., 2016), wohingegen die IZ am ehesten einer Verbindungsschicht zwischen den Außengliedern der Photorezeptoren und den apikalen Fortsätzen des darauffolgenden retinalen Pigmentepithels entspricht (Staurenghi et al., 2014). Die hyporeflektive Schicht zwischen EZ und IZ lässt manchmal auch Verzahnungen zwischen den äußeren Segmenten der Photorezeptoren und den apikalen Villi des retinalen Pigmentepithels erkennen (Rougier et al., 2016).

Die äußerste hyperreflektive Schicht der Netzhaut wird schließlich durch das retinale Pigmentepithel (RPE) gebildet.

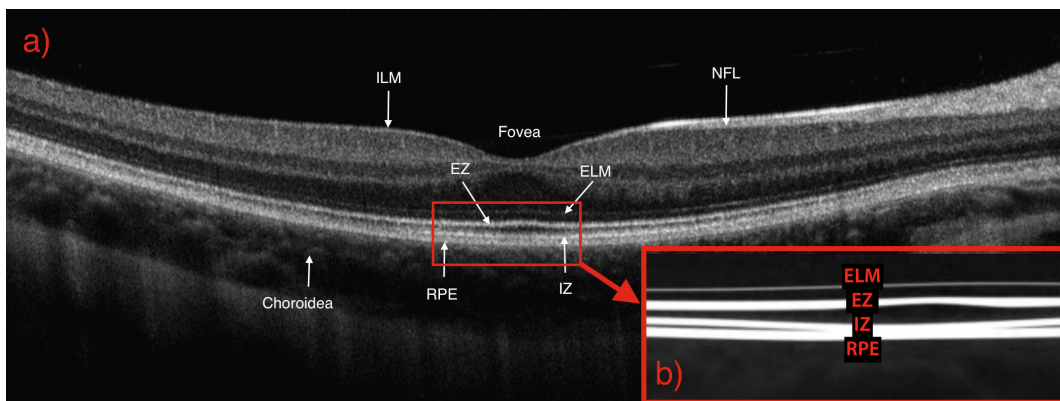


Abbildung 19: a) OCT Normalbefund. Modifiziert aus dem Archiv der Augenklinik der LMU München. b) Detail: äußere Banden der Retina mit äußerer Grenzmembran (ELM), ellipsoider Zone (EZ), Interdigitationszone (IZ) und retinalem Pigmentepithel (RPE). Modifiziert nach (Spaide und Curcio, 2011)

Makulaschichtforamen in der optischen Kohärenztomographie

Die Diagnose eines Makulaschichtforamens wurde nach den Kriterien nach Duker et al. gestellt (Duker et al., 2013). Demnach wiesen Makulaschichtforamen in unserer Studie (1) einen Defekt der inneren Fovea, (2) eine innere Spaltbildung (Schisis) und (3) eine irreguläre, foveale Kontur auf (siehe Abb. 20).

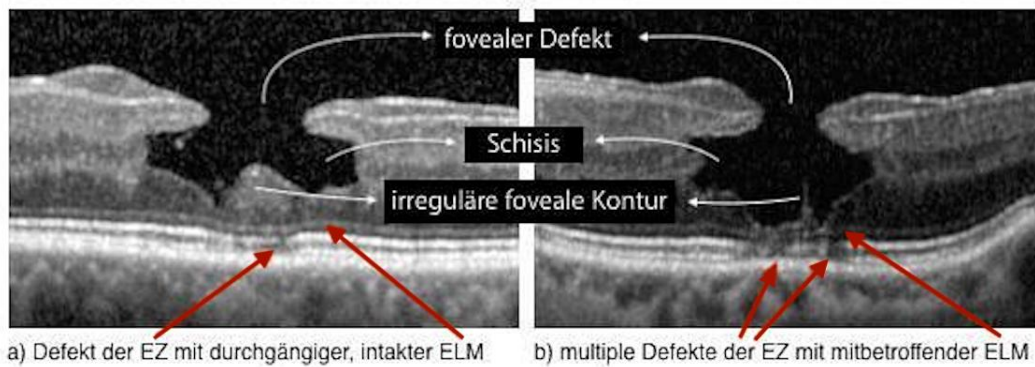


Abbildung 20: Unterschiedliche Stadien und Läsionsmuster der äußeren Banden der Retina bei Makulaschichtforamen zweier Patienten aus dem Studienkollektiv

Die SD-OCT-Aufnahmen wurden auf Integrität der Photorezeptorschicht und der äußeren Grenzmembran (ELM) geprüft. Bei Vorliegen eines Photorezeptorschichtdefekts wurde die Größe in Mikrometer ausgemessen.

Außerdem erfolgte die Bestimmung der zentralen retinalen Dicke (CRT) sowie des minimalen und maximalen Lochdiameters (siehe Abb. 21). Die CRT wurde an der dünnsten vertikalen Stelle zwischen retinalem Pigmentepithel und tiefster Einbuchtung des Makulaschichtforamens gemessen. Der minimale Lochdiameter befindet sich unmittelbar an der Lochöffnung im Bereich der inneren Grenzmembran (ILM) und bezeichnet die schmalste horizontale Stelle des Makulaforamens. Der maximale Lochdiameter liegt im Bereich der größten horizontalen Ausdehnung des Foramens im Bereich der Henle'schen Faserschicht.

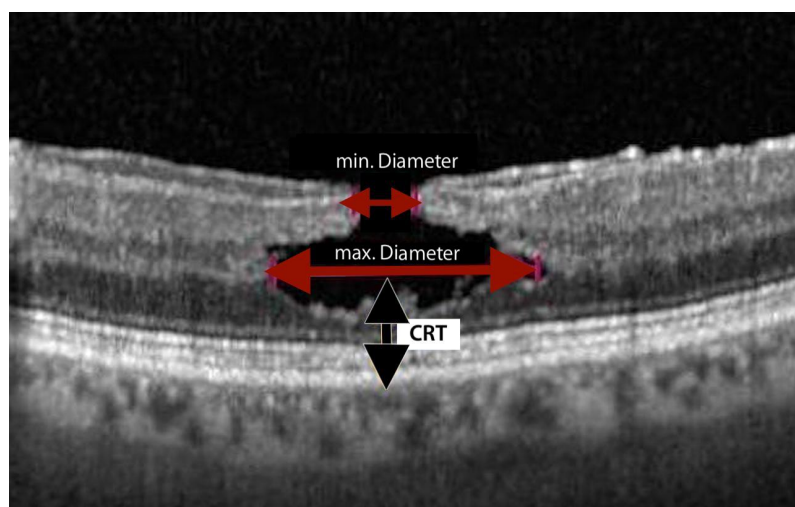


Abbildung 21: Minimaler und maximaler Lochdiameter sowie zentrale retinale Dicke (CRT) anhand eines Beispielbefundes aus dem Patientenkollektiv

Zusätzlich wurde der Glaskörperstatus (an der Netzhaut anliegend/partiell abgehoben/vollständig abgehoben) dokumentiert.

Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation und epiretinale Membranen

Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP) wurde nach Pang et al. als hypodenses, homogenes, dicht aufgelagertes Material auf der Netzhautoberfläche ohne zelluläre kontraktile Komponenten definiert (Pang et al., 2014) (Pang et al., 2015).

Die Querschnittsfläche der LHEP wurde von zwei unabhängigen, verblindeten Untersuchern in der SD-OCT zweidimensional beurteilt und wird im Folgenden als LHEP-Querschnittsfläche bezeichnet. In den Untersuchungen wurde die gesamte LHEP-Querschnittsfläche manuell mit dem Vermessungswerkzeug der Heidelberg Engineering Software in starker Vergrößerung im zentralen Foveaschnitt des Makulaforamens ausgemessen. Nach Jong et al. wurde bei Vorliegen von 25 SD-OCT Schnittbildern das zentrale, im Bereich der Fovea liegende, und das jeweils darüber- und darunterliegende Schnittbild zur Querschnittsflächenbestimmung verwendet (de Jong et al., 2016) (siehe Abb. 22). Bei Vorliegen von 49 Schnittbildern wurde ebenfalls das zentrale, im Bereich der Fovea liegende Bild sowie die jeweils zwei darüber- und darunterliegenden Schnittbilder verwendet. Schließlich wurde der Mittelwert aus der Summe der gemessenen Querschnittsflächenwerte pro Patientenvorstellung errechnet, um eine möglichst genaue Annäherung an die wahre Querschnittsfläche erreichen zu können. Dieses Vorgehen wurde bei allen vorliegenden SD-OCT Aufnahmen angewandt.

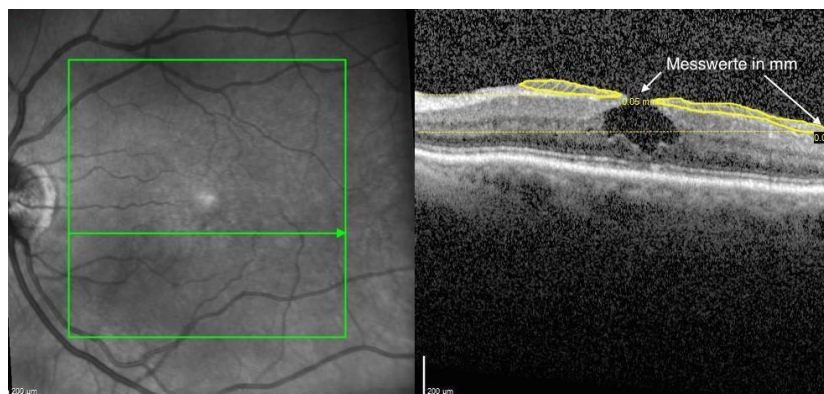


Abbildung 22: Messung der Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) und Addition beider Flächen lateral des Makulaschichtforamens anhand eines Befundes aus dem Patientenkollektiv nach (de Jong et al., 2016)

Neben Vorkommen einer LHEP wurde analysiert, ob zusätzlich eine para- oder perifoveale epiretinale Membran (ERM) vorlag (siehe Abb. 23). Man sprach von einer parafovealer Lage wenn die ERM innerhalb eines Abstandes von maximal 1500 μm zur Fovea vorlag. Als perifoveal angesiedelt galt sie, wenn sie außerhalb der Fovea im Abstand von mehr als 1500 μm lokalisiert war. Außerdem wurde untersucht, ob die ERM traktive Eigenschaften wie darunterliegende sichtbare Netzhautfalten vorwies.

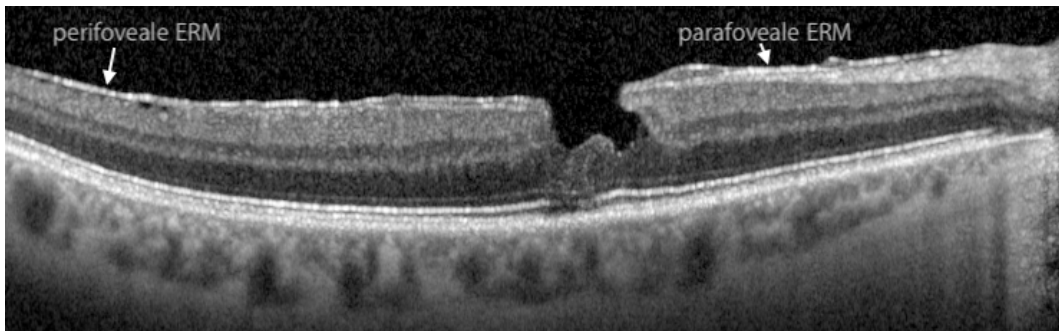


Abbildung 23: Para- und perifoveale Lokalisation epiretinaler Membranen (ERM) anhand eines Beispielbefundes aus dem Patientenkollektiv

Darstellung in der En Face optischen Kohärenztomographie

Mittels En Face Technik wurde unter Ausnutzung der dreidimensionalen Ansichten (Vergleich siehe Abb. 24 und 25) und Berechnungsmöglichkeiten die Flächenausdehnung des Photorezeptordefektes, des Makulalochs und der LHEP mit dem Vermessungswerkzeug der Heidelberg Engineering Software bestimmt sowie die Traktionseigenschaften der ERM beurteilt.

Dabei wurde zur Beurteilung stets die den größten Defekt zeigende Schnittführung gewählt und in Folgeaufnahmen beibehalten. Weitere Messungen wurden orientierend an der Erstmessung jeweils auf gleicher Ebene in gleicher Schnittführung vorgenommen.

Die ausgemessene Flächenausdehnung des Makulalochs wurde von der Gesamtflächenausdehnung des Makulaforamens, einschließlich zirkulär, angrenzender epiretinaler Proliferation subtrahiert, um die wahre räumliche Flächenausdehnung der LHEP bestimmen zu können.

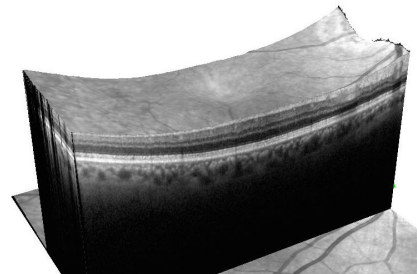


Abbildung 24: En Face OCT Aufsicht auf die physiologische Netzhaut

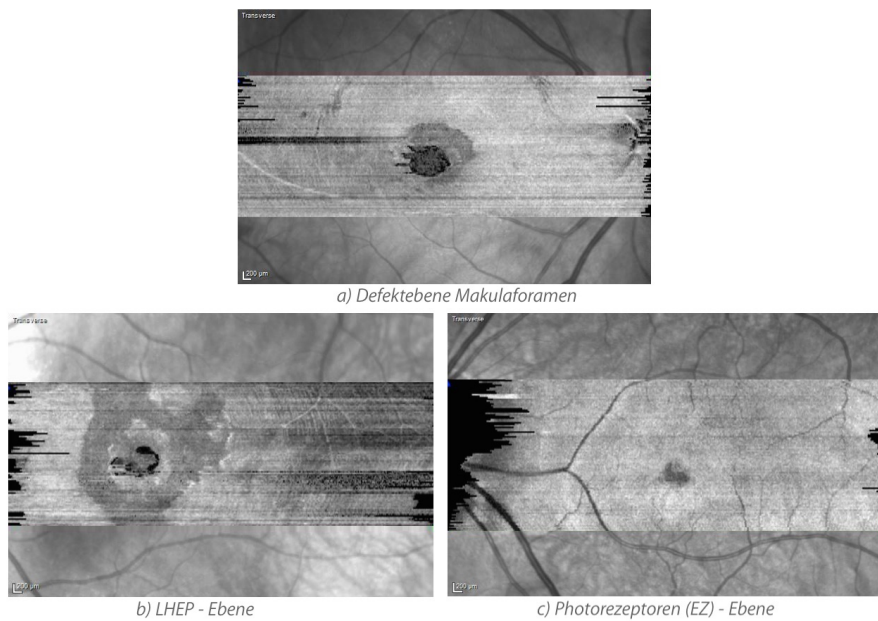


Abbildung 25: En Face - „Aufsichten“ auf den Makulaforamen-Befund verschiedener Patienten aus dem Studienkollektiv. Bei a) erfolgte die Ansicht in der Lochebene und zeigt den größten Defekt. Bei b) hingegen kommt die Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP) in ihrer größten Ausdehnung optimal zur Darstellung. Bei c) wird der Defekt der ellipsoiden Zone (EZ) in passender Ebene veranschaulicht.

3.4 Retrospektive Untersuchung klinischer Daten

Zur Erhebung klinischer Daten von Patienten mit Makulaschichtforamen und Makulaschichtforamen-assoziiierter epiretinale Proliferation wurden die Krankenakten, beginnend ab Erstdiagnosestellung eingesehen.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurde eine eigene, statistische Datenbank mit folgenden Parametern erstellt: Patient, codiert als ID-Nummer, Geschlecht (männlich/weiblich), Alter, betroffenes Auge (rechts/links), Linsenstatus (phak/pseudophak/aphak) und dazugehörige bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA). Bei Wiedervorstellung des Patienten wurde erneut dessen BCVA und der Linsenstatus überprüft und in die Datenbank samt Datum der Nachuntersuchung eingegeben. Hierbei wurden jedoch ausschließlich folgende Kontrollintervalle nach Erstdiagnose berücksichtigt: minimal 6 Monate, 12 Monate, 18 Monate und fortführend im Halbjahrestakt. Die minimale En Face OCT Nachbeobachtungszeit betrug ebenfalls 6 Monate nach Erstvorstellung. Unabhängig davon wurde bei allen Patienten das Datum der letzten dokumentierten Nachuntersuchung, inklusive der zu diesem Zeitpunkt erhobenen BCVA und des Linsenstatus in die Datenbank aufgenommen.

Bestkorrigierte Sehschärfe

Die Prüfung der Sehschärfe der Probanden erfolgte seitengetreunt mit optimaler Korrektur (cum correctione) und beruhte auf der Norm EN ISO 8596 (Europäisches Komitee für Normung, 1996). Die verwendeten Sehzeichen waren Zahlen, die in einer Entfernung von 5 Meter vor dem Auge des Patienten projiziert wurden. Bei fehlerfreier Erkennung von mindestens 60 % der aufgezeigten Zahlenwerte (mindestens 3 von 5 Zahlen), wurde die jeweilige Zahlenzeile als gültig gewertet.

Für die statistische Auswertung wurde jeder dezimale Visuswert in eine logarithmische, wissenschaftlich standardisierte „logMAR“- Skala umgewandelt (siehe Tab. 1).

MAR steht für „Minimum Angle of Resolution“ und wird in Bogenminuten definiert. Dabei handelt es sich um die minimalste noch unterscheidbare Lücke in der Messung nach Landolt. Nach Logarithmierung des MAR-Wertes entsteht ein mathematischer Wert, der präzise geometrische Darstellungen erlaubt (Bach und Kommerell, 1998).

Zur Analyse der Veränderung der Sehschärfe im Beobachtungszeitraum wurde die Differenz zwischen der bestkorrigierten, logarithmierten Sehschärfe bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung ermittelt und in Zeilen ausgedrückt.

Visus	
Dezimalskala	logMAR
0,05	1,3
0,08	1,1
0,1	1,0
0,125	0,9
0,16	0,8
0,2	0,7
0,25	0,6
0,33	0,5
0,4	0,4
0,5	0,3
0,63	0,2
0,8	0,1
1,0	0,0
1,25	-0,1
0,16	0,8

Tabelle 1: Sehschärfenumrechnung zwischen dezimalem System und logarithmischer Skala

3.5 Datenauswertung und statistische Verfahren

Die Analyse der Daten erfolgte mit der Beschreibung des Patientenkollektivs. Hierbei wurden funktionelle und klinische Daten, die bei der Vorstellung des Patienten erhoben wurden, mit morphologischen Merkmalen, die aus der SD-OCT und En face OCT entnommen wurden, korreliert. Beides wurde unab-

hängig voneinander erfasst, um eine objektive Befunderhebung sicherzustellen. Die BCVA, die Integrität der EZ und ELM, die CRT und der minimale und maximale Lochdiameter dienen als hypothetische Marker für die Progression des Makulaschichtforamen mit LHEP. Aufgeführt sind in dieser Arbeit ausschließlich Ergebnisse klinischer Relevanz.

Statistische Verfahren

Zur Auswertung der erhobenen Parameter wurde das Softwareprogramm „IBM® SPSS® Statistics 21“ (SPSS Inc., IBM Software Group, Chicago, IL, USA, 2012) verwendet. Der Median, der Mittelwert und die Standardabweichung dienen der Beschreibung von Häufigkeiten. Zur Abbildung von Häufigkeiten wurden in der deskriptiven Statistik Kreisdiagramme, Streudiagramme und Boxplots verwendet. Im Boxplot wurde der Median in der Mitte der einzelnen Balken dargestellt. Die obere Grenze der Box entsprach der 75. Perzentile und die untere Grenze entsprach der 25. Perzentile. Die Abgrenzungen außerhalb des Balkens entsprachen jeweils dem kleinsten und dem größten Messwert. Ausreißer ober- oder unterhalb davon wurden als Kreis, Extremwerte als Stern markiert.

Zur Signifikanzprüfung wurden unterschiedliche Tests angewandt. Zwei unabhängige, nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft. Handelte es sich um zwei verbundene Stichproben, wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Im exakten Test nach Fisher wurde eine nominalverteilte Variable mit einer oder mehreren metrischen Variablen auf Korrelation geprüft und mittels Kreuztabelle abgebildet.

Zur Korrelation metrischer Variablen wurde die Pearson- oder Spearman-Korrelation herangezogen. Die Pearson-Korrelation zeigt eine Korrelation bei normalverteilten Daten mit linearem Zusammenhang. Die Spearman-Korrelation beschreibt Zusammenhänge nicht zwingend linearer oder normalverteilter Variablen.

Außerdem diente der Konkordanz-Korrelationskoeffizient (CCC) als Maß für die Retest-Reliabilität bei OCT-Messungen, die von mehr als einem Untersucher parallel und unabhängig voneinander durchgeführt wurden.

Bei allen Tests wurde der p-Wert kleiner oder gleich 0,05 als statistisch signifikant deklariert.

4 Ergebnisse

In diese retrospektive Studie wurden 34 Augen von 30 Patienten mit Makulaschichtforamen und Makulaschichtforamen-assoziiertes epiretinale Proliferation (LHEP) eingeschlossen.

Für unsere Auswertung wurden ausschließlich Augen mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten eingeschlossen. Der Zeitraum der Nachbeobachtung lag im Median bei 52,0 Monaten (Mittelwert $40,5 \pm 26,2$ Monate). Der maximale Beobachtungszeitraum betrug 87 Monate.

4.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden 21 Augen (61,8 %) von 20 weiblichen und 13 Augen (38,2 %) von 10 männlichen Patienten eingeschlossen. Von den untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen waren 19 rechte (55,9 %) und 15 linke (44,1 %) Augen betroffen.

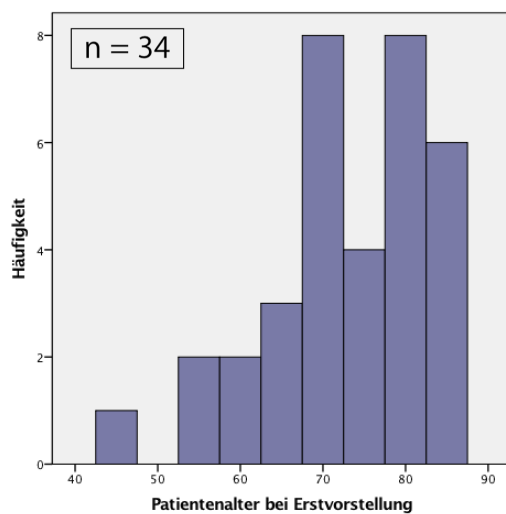


Abbildung 26: Altersverteilung der Patienten bei Erstvorstellung

Das Alter der 30 Patienten betrug bei Erstvorstellung im Median 73 Jahre (Mittelwert $72,8 \pm 9,7$ Jahre). Der jüngste Patient war bei Erstvorstellung 45 Jahre alt. Der älteste Patient war 86 Jahre alt. Bei der letzten Nachuntersuchung waren die Patienten im Median 77 Jahre alt (Mittelwert $75,5 \pm 10,1$ Jahre). Der jüngste Patient war 46 Jahre alt, der älteste war 91 Jahre alt. Die Altershäufigkeiten bei Erstvorstellung sind in Abbildung 26 dargestellt.

4.2 Bestkorrigierte Sehschärfe und Linsenstatus

Bei Erstvorstellung betrug die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) bei den 34 untersuchten Augen im Median 0,3 logMAR (Mittelwert: $0,30 \pm 0,16$ logMAR). Der maximal gemessene Visuswert betrug 0,0 logMAR; der minimale Wert 0,70 logMAR. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung betrug die

BCVA im Median 0,3 logMAR (Mittelwert $0,31 \pm 0,20$ logMAR). Der maximal gemessene Wert betrug 0,0 logMAR; der minimale Wert 0,8 logMAR.

Damit lag keine signifikante Veränderung der BCVA über den Beobachtungszeitraum vor (n = 34 Augen, Wilcoxon Test: p = 0,676, gepaarter Zweistichproben t-Test: p = 0,649), Vergleich siehe Abb. 27.

Von den 34 untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen mit LHEP waren bei Erstvorstellung 7 Augen (20,6 %) phak und 27 Augen (79,4 %) pseudophak. Bei einem Auge wurde im Studienverlauf eine Phakoemulsifikation mit Implantation einer Intraokularlinse durchgeführt. Über den Beobachtungszeitraum bestand bei der letzten Nachuntersuchung kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der BCVA zwischen phaken und pseudophaken Patienten (letzte Nachuntersuchung: n = 34 Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: p = 0,755).

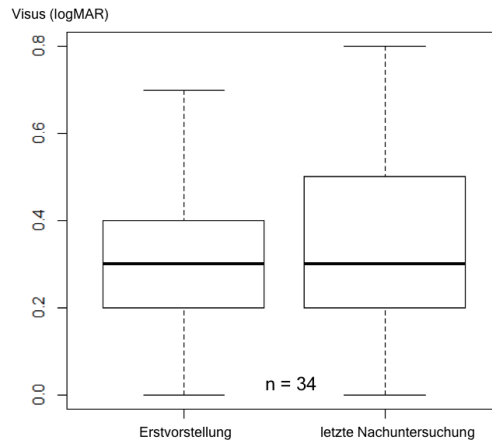


Abbildung 27: Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) gemessen in logMAR im Vergleich der Erstvorstellung und der letzten Nachuntersuchung

4.3 Analyse der Spectral Domain optischen Kohärenztomographie - Befunde

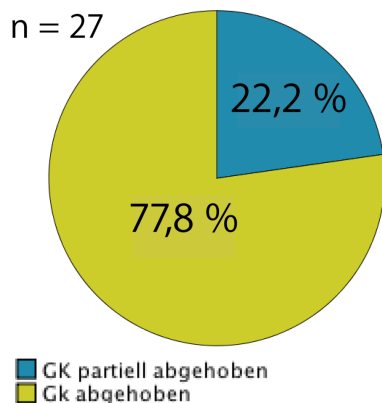


Abbildung 28: Glaskörperstatus. In der untersuchten Patientenstichprobe lag kein Glaskörper mehr vollständig der Netzhaut an.

Glaskörperstatus

Bei 27 Augen wurde der Glaskörperstatus bei Erstvorstellung in der SD-OCT erhoben (siehe Abb. 28). Bei 21 Augen (77,8 %) zeigte sich der Glaskörper vollständig abgehoben. Nur partiell abgehoben war der Glaskörper bei 6 Augen (22,2 %). Bei keinem Auge lag der Glaskörper noch vollständig der Netzhaut an. Der Glaskörperstatus blieb im Studienverlauf unverändert. Bei 7 der 34

Augen konnte keine Aussage zum Glaskörperstatus getroffen werden.

4.3.1 Integrität äußerer Netzhautschichten

Integrität der ellipsoiden Zone

Die ellipsoide Zone (EZ) lag bei Erstvorstellung bei 22 Augen (64,7 %) unterbrochen vor. Bei 12 Augen (35,3 %) konnte hingegen kein Defekt festgestellt werden. Bei der letzten Nachuntersuchung lag bei 29 Augen (85,3 %) ein Defekt der EZ vor. Bei 5 Augen (14,7 %) zeigte sich die EZ intakt. Der Unterschied zwischen dem Vorkommen eines Defektes der EZ bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung war statistisch signifikant ($n = 34$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,008$): Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Defekte der EZ im Zeitverlauf.

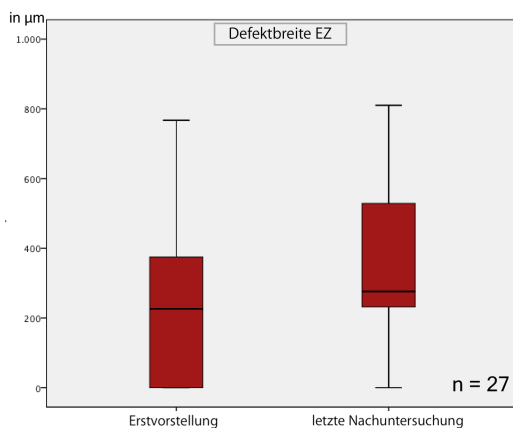


Abbildung 29: Defektbreite der ellipsoiden Zone (EZ) in μm im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung

größte Wert betrug $810 \mu\text{m}$.

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der horizontalen Defektbreite der EZ über die Zeit ($n = 27$ Augen, Wilcoxon Test, exakt: $p = 0,008$; gepaarter Zweistichproben t-Test $p = 0,006$), Vergleich siehe Abb. 29.

Defektbreite der ellipsoiden Zone

Die Defektbreite der ellipsoiden Zone (EZ) maß im Median bei Erstvorstellung $226 \mu\text{m}$ (Mittelwert: $250 \pm 241,9 \mu\text{m}$). Der kleinste gemessene Wert lag bei $<10 \mu\text{m}$, der größte gemessene Wert betrug $767 \mu\text{m}$.

Bei der letzten Nachuntersuchung betrug der horizontal gemessene Defekt der EZ im Median $276 \mu\text{m}$ (Mittelwert: $362,7 \pm 224,4 \mu\text{m}$). Der kleinste Wert blieb bei $<10 \mu\text{m}$, der

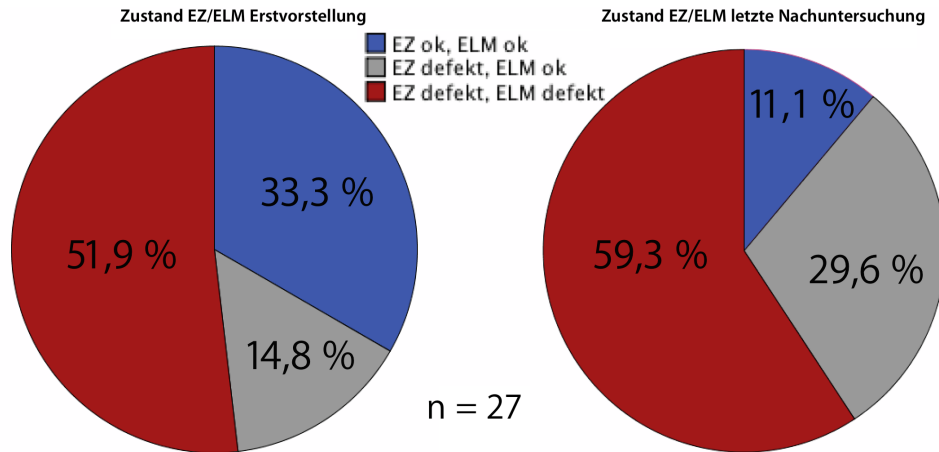


Abbildung 30: Verteilung der Defekte der ellipsoiden Zone (EZ) und kombinierter Defekte (EZ/ELM) bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung

Integrität der ellipsoiden Zone und der äußeren Grenzmembran

Bei 27 der 34 Augen wurde zusätzlich das Vorliegen von kombinierten Defekten der ellipsoiden Zone (EZ) und der äußeren Grenzmembran (ELM) ausgewertet (siehe auch Abb. 30).

Bei Erstvorstellung lagen 9 Augen (33,3 %) ohne Defekt der EZ und der ELM vor, 4 Augen (14,8 %) wiesen eine unterbrochene EZ, aber eine intakte ELM auf, und bei 14 Augen (51,9 %) lag ein kombinierter Defekt von EZ und ELM vor. Bei der letzten Nachuntersuchung lagen 3 Augen (11,1 %) ohne Defekt von EZ und ELM vor, 8 Augen (29,6 %) wiesen eine unterbrochene EZ, aber eine intakte ELM auf und bei 16 Augen (59,3 %) lag ein kombinierter Defekt von EZ und ELM vor. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zeigten sich tendenziell häufiger kombinierte Defekte der EZ und der ELM (n = 27 Augen, Wilcoxon Test: p = 0,074).

4.3.2 Zentrale retinale Dicke

Bei Erstvorstellung betrug die zentrale retinale Dicke (CRT) im Median 137 μm (Mittelwert: $140,8 \pm 28,5 \mu\text{m}$). Der kleinste gemessene Wert betrug 88 μm , der größte Wert 205 μm . Bei der letzten Nachuntersuchung betrug die CRT im Median 129,5 μm (Mittelwert $131,1 \pm 32,1 \mu\text{m}$). Der kleinste gemessene Wert betrug 63 μm , der größte Wert maß 201 μm .

Damit lag keine statistisch signifikante Abnahme der CRT über den Beobachtungszeitraum vor (n = 34 Augen, Wilcoxon Test: p = 0,077; gepaarter

Zweistichproben t-Test: $p = 0,0598$), Vergleich siehe Abb. 31.

4.3.3 Minimaler und maximaler horizontaler Lochdiameter

Der minimale horizontale Lochdiameter maß bei Erstvorstellung im Median $450 \mu\text{m}$ (Mittelwert: $463,0 \pm 123,6 \mu\text{m}$). Der kleinste gemessene Wert lag bei $232 \mu\text{m}$. Der größte Wert betrug $744 \mu\text{m}$.

Bei der letzten Nachuntersuchung betrug der minimale horizontale Lochdiameter im Median $501 \mu\text{m}$ (Mittelwert: $502,0 \pm 155,1 \mu\text{m}$). Der kleinste Wert maß $225 \mu\text{m}$, der größte Wert $830 \mu\text{m}$.

Es ließ sich eine signifikante Zunahme des minimalen Lochdiameters über die Zeit feststellen ($n = 34$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,023$, gepaarter Zweistichproben t-Test $p = 0,02$), Vergleich Abb. 32a.

Der maximale horizontale Lochdiameter maß bei Erstvorstellung im Median $744,5 \mu\text{m}$ (Mittelwert: $818,0 \pm 301,3 \mu\text{m}$). Der kleinste gemessene Wert lag bei $366 \mu\text{m}$. Der größte Wert betrug $1421 \mu\text{m}$.

Bei der letzten Nachuntersuchung betrug der maximale horizontale Lochdiameter im Median $1010 \mu\text{m}$ (Mittelwert: $1010,2 \pm 365,7 \mu\text{m}$). Der kleinste

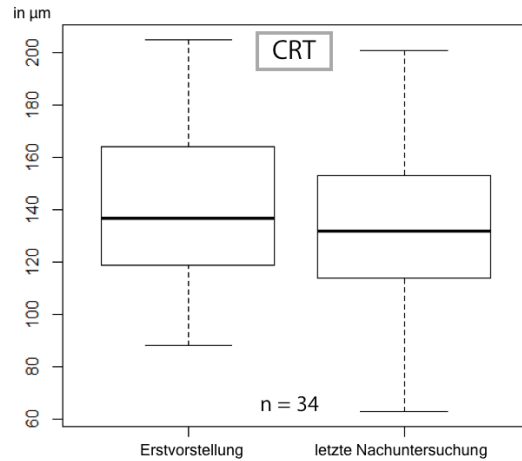


Abbildung 31: Zentrale retinale Dicke (CRT) im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung

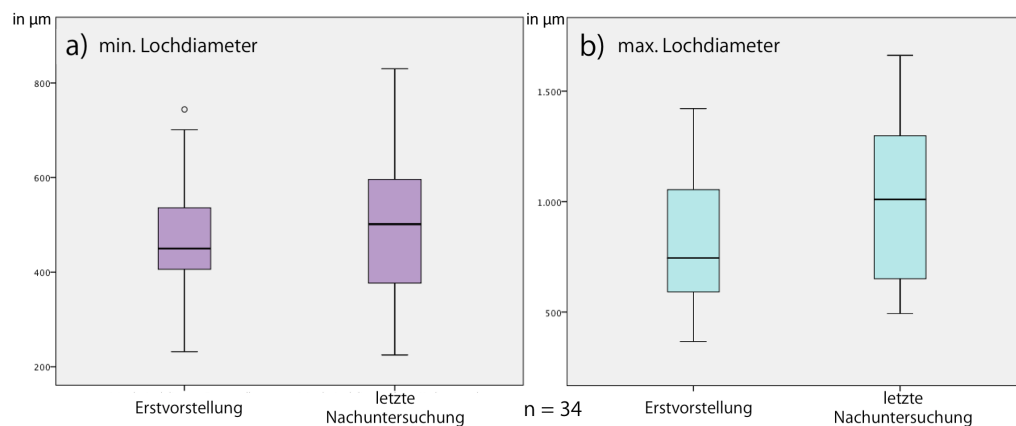


Abbildung 32: a) Minimaler horizontaler Lochdiameter und b) maximaler horizontaler Lochdiameter im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung

Wert maß 493 μm , der größte Wert 1662 μm .

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme des maximalen horizontalen Lochdiameter über die Zeit ($n = 34$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,00035$, exakt: $0,00016$; gepaarter Zweistichproben t-Test: $p = 0,000137$), Vergleich Abb. 32b.

4.3.4 Epiretinales Gewebe

Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation

Die Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) wurde wie in Abschnitt 3.3 beschrieben von zwei unabhängigen, verblindeten Netzhautexperten vermessen. Der Konkordanz-Korrelationskoeffizient betrug hierbei 0.97. Die Werte der beiden Untersucher wurden jeweils gemittelt.

Bei Erstuntersuchung lag die LHEP-Querschnittsfläche im Median bei $0,115 \text{ mm}^2$ (Mittelwert: $0,166 \pm 0,17 \text{ mm}^2$). Der kleinste Wert lag bei $0,01 \text{ mm}^2$, der größte Wert betrug $0,715 \text{ mm}^2$. Bei der letzten Nachuntersuchung betrug die LHEP-Querschnittsfläche im Median $0,21 \text{ mm}^2$ (Mittelwert: $0,26 \pm 0,24 \text{ mm}^2$). Der kleinste Wert betrug $0,02 \text{ mm}^2$, der größte Wert betrug $1,03 \text{ mm}^2$. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der LHEP-Querschnittsfläche im Zeitverlauf ($n = 34$ Augen, Wilcoxon Test: $p < 0,00001$; gepaarter Zweistichproben t-Test $p = 0,0017$), Vergleich siehe Abb. 33.

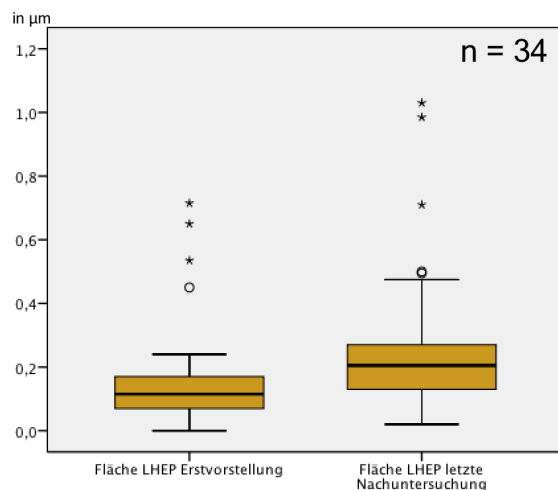


Abbildung 33: Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in mm^2 im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung

Epiretinale Membranen

Die ERM zeigte sich bei 15 Augen (44,1 %) der 34 Augen parafoveal, das heißt im Bereich der Fovea $<1500 \mu\text{m}$ angesiedelt. Bei 19 Augen (55,9 %) war sie außerhalb der Fovea im Abstand von mehr als $1500 \mu\text{m}$ lokalisiert (Abb. 34).

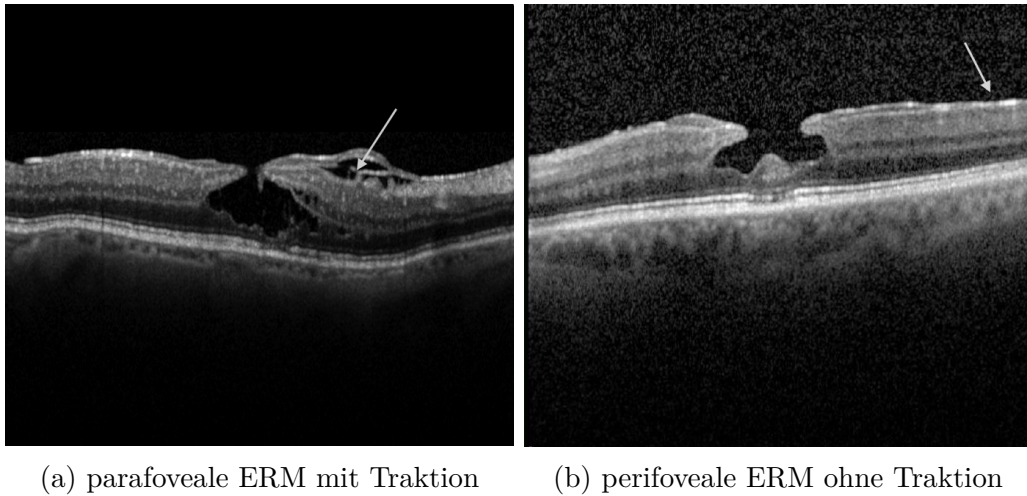


Abbildung 34: Darstellung zweier Makulaschichtforamen mit para- und perifovealer epiretinaler Membranen (ERM) mit (a) und ohne (b) sichtbare Traktion

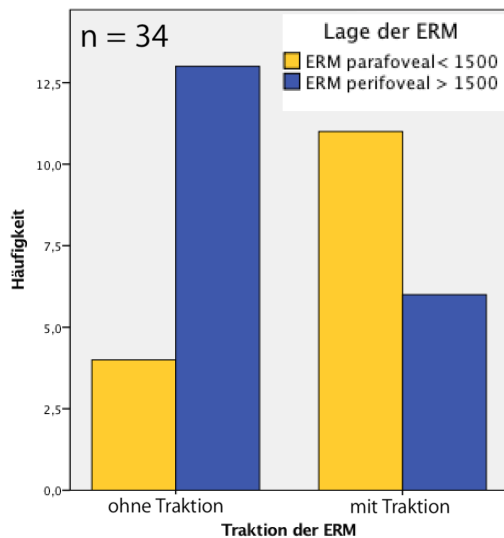


Abbildung 35: Zusammenhang zwischen Lage der traktiven epiretinalen Membran (ERM) und deren Traktionseigenschaften

Ingesamt zeigten 17 Augen (50 %) eine ERM mit Traktion. Die restlichen 17 Augen (50 %) zeigten keine sichtbaren Zeichen von Traktion (siehe Abb. 34). Von den 17 Augen mit traktiver ERM, lag die ERM bei 11 Augen (64,7 %) parafoveal vor. Bei 6 Augen (35,3 %) war sie außerhalb der Fovea lokalisiert.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Lage der ERM und traktiven Eigenschaften. Bei parafovealer Lage wies die ERM häufiger eine sichtbare Traktion auf (n = 34 Augen, exakter Test nach Fisher: $p = 0,018$ bei angenommenem einseitigen Zusammenhang), siehe auch Abb. 35.

(n = 34 Augen, exakter Test nach Fisher: $p = 0,018$ bei angenommenem einseitigen Zusammenhang), siehe auch Abb. 35.

4.4 Korrelation morphologischer Parameter

Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Defektes der ellipsoiden Zone und der zentralen retinalen Dicke

Geprüft wurde der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Defektes der ellipsoiden Zone (EZ) und der zentralen retinalen Dicke (CRT). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei Erstvorstellung ($n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,214$).

Bei der letzten dokumentierten Nachuntersuchung ließ sich jedoch ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines EZ-Defektes und der CRT nachweisen ($n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,015$): Bei Vorliegen eines EZ-Defektes zeigte sich eine deutlich dünnere CRT.

Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Defektes der ellipsoiden Zone und den horizontalen Lochdiametern

Untersucht wurde, ob das Vorliegen eines Defektes der EZ mit dem Auftreten eines großen minimalen oder maximalen horizontalen Lochdiameters korrelierte. Bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung wurde bezüglich eines Defektes der EZ und dem größtmöglichen, minimalen horizontalen Lochdiameters kein Unterschied festgestellt (Erstvorstellung: $n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,170$; letzte Nachuntersuchung: $n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,387$).

Bei Vorliegen eines EZ-Defektes und bei paralleler Betrachtung des maximalen horizontalen Lochdiameters zeigte sich bei Erstuntersuchung ebenfalls kein statistischer Zusammenhang ($n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,979$). Bei der letzten Nachuntersuchung hingegen bestand ein Unterschied hinsichtlich Vorliegen eines EZ-Defektes und Größe des maximalen horizontalen Lochdiameters ($n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,029$): Bei Vorliegen eines EZ-Defektes zeigte sich ein größerer horizontaler Lochdiameter.

Zusammenhang zwischen minimalem und maximalem horizontalen Lochdiameter

Ein großer minimaler horizontaler Lochdiameter ging in der Erstuntersuchung nicht mit einem großen maximalen horizontalen Lochdiameter einher. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($n = 34$ Augen, $p = 0,109$ nach

Spearman bei $r = 0,280$; $p = 0,024$ nach Pearson bei $r = 0,385$).

In der letzten Nachuntersuchung zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem minimalen horizontalen Lochdiameter und dem maximalen horizontalen Lochdiameter ($n = 34$ Augen, $p = 0,005$ nach Spearman bei $r = 0,474$; $p = 0,007$ nach Pearson bei $r = 0,457$).

Die Zunahme des minimalen horizontalen Lochdiameter korrelierte jedoch insgesamt nicht mit der Zunahme des maximalen horizontalen Lochdiameter ($n = 34$ Augen, $p = 0,380$ nach Spearman; $p = 0,415$ nach Pearson).

Zusammenhang zwischen Defektgröße der ellipsoiden Zone und Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation

Es wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Defektgröße der EZ und Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) bestand.

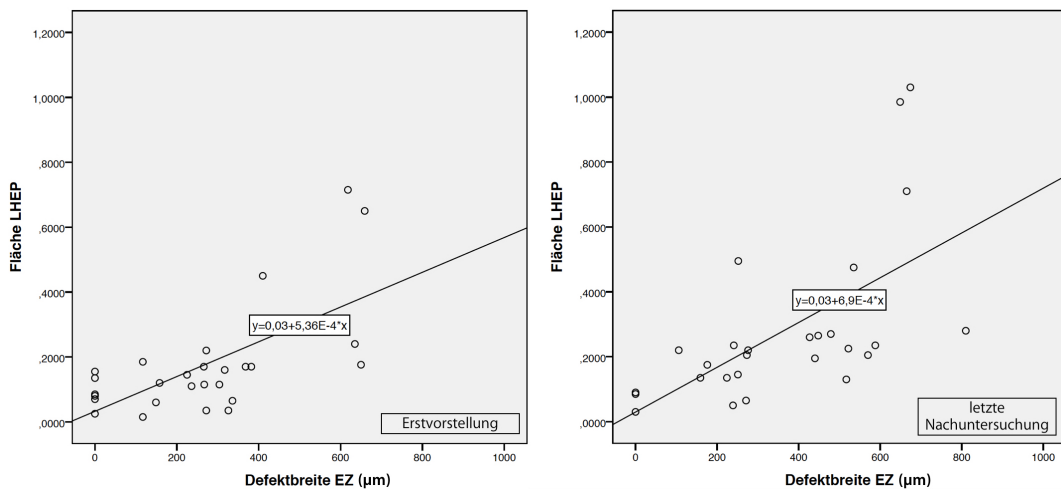


Abbildung 36: Korrelation von Defektbreite der ellipsoiden Zone (EZ) in μm (x-Achse) und LHEP-Querschnittsfläche in mm^2 (y-Achse) bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung

Sowohl bei Erstuntersuchung als auch zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung war ein signifikanter Zusammenhang zwischen Defektbreite der EZ in μm und LHEP-Querschnittsfläche in mm^2 festzustellen (Erstvorstellung: $n = 34$ Augen, $p = 0,000243$ in der Korrelation nach Pearson bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,650$ und $p = 0,001813$ in der Korrelation nach Spearman bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,572$; letzte Nachuntersuchung: $n = 34$ Augen, $p = 0,000792$ nach Pearson bei $r = 0,607$ und p

= 0,000020 nach Spearman bei $r = 0,723$). Es zeigte sich bei einem größeren Defekt der EZ eine größere LHEP-Querschnittsfläche bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (siehe Abb. 36)

Zusammenhang zwischen der zentralen retinalen Dicke und der Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation

Untersucht wurde, ob bei kleiner CRT eine größere Querschnittsfläche der LHEP vorlag. Es konnte weder bei der Erstuntersuchung noch bei der letzten Nachuntersuchung ein signifikanter Zusammenhang zwischen CRT und LHEP-Querschnittsfläche gefunden werden (Erstvorstellung: $n = 34$ Augen, $p = 0,365$ in der Korrelation nach Pearson und $p = 0,149$ in der Korrelation nach Spearman; letzte Nachuntersuchung: $n = 34$ Augen, $p = 0,988$ nach Pearson und $p = 0,080$ nach Spearman).

Zusammenhang zwischen den horizontalen Lochdiametern und der Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation

Untersucht wurde, ob sich bei größerem horizontalen Lochdiameter eine größere Querschnittsfläche der LHEP ergab.

Bei Erstvorstellung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des maximalen horizontalen Lochdiameters und der LHEP-Querschnittsfläche. In der letzten Nachuntersuchung hingegen war dieser Unterschied nicht mehr signifikant nachzuweisen (Erstvorstellung: $n = 34$ Augen, $p = 0,025$ in der Korrelation nach Spearman bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,384$; letzte Nachuntersuchung: $n = 34$ Augen, $p = 0,075$ nach Pearson bei $r = 0,309$ und $p = 0,140$ nach Spearman bei $r = 0,258$).

Bei 24 der 34 Augen (70,6 %) mit Makulaschichtforamen und LHEP war eine Vergrößerung des maximalen horizontalen Lochdiameters im Zeitverlauf festzustellen. Bei nur 3 der 34 Augen (8,8 %) zeigte sich ein unveränderter maximaler horizontaler Lochdiameter, wohingegen bei 7 Augen (20,6 %) eine Verkleinerung des maximalen horizontalen Lochdiameters auszumachen war. Von den 7 Augen, die eine Verkleinerung des maximalen horizontalen Lochdiameters zeigten, war jedoch bei 5 Augen (71,4 %) eine Zunahme der LHEP Querschnittsfläche zu verzeichnen.

Die Zunahme der LHEP-Querschnittsfläche korrelierte signifikant mit der Zunahme des maximalen horizontalen Lochdiameters in der SD-OCT (n = 34 Augen, p = 0,015 nach Pearson bei einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,417 und p = 0,040 nach Spearman bei einem Korrelationskoeffizienten von r = 0,335). Pro Mikrometer Zunahme des maximalen horizontalen Lochdiameters, kam es durchschnittlich zu einer Zunahme der LHEP-Querschnittsfläche um 0.00026 mm².

Bei Betrachtung der Größe des minimalen horizontalen Lochdiameters und der LHEP-Querschnittsfläche konnte weder bei Erstuntersuchung noch bei der letzten Nachuntersuchung ein Unterschied festgestellt werden (Erstvorstellung: n = 34 Augen, p = 0,437 in der Korrelation nach Pearson und p = 0,849 in der Korrelation nach Spearman; letzte Nachuntersuchung: n = 34 Augen, p = 0,235 nach Pearson und p = 0,171 nach Spearman).

Zusammenhang zwischen epiretinaler Membran und morphologischen Parametern

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vorkommen einer traktiven oder nicht-traktiven epiretinalen Membran (ERM) und Zunahme des minimalen und maximalen horizontalen Lochdiameters und/oder Abnahme der CRT festgestellt werden (n = 34 Augen, minimaler horizontaler Lochdiameter: Mann-Whitney-U-Test: p = 0.642; maximaler horizontaler Lochdiameter: Mann-Whitney-U-Test: p = 0.139; CRT: Mann-Whitney-U-Test: p = 0.436).

Das Vorkommen von Defekten der EZ korrelierte ebenfalls nicht mit dem Vorkommen einer traktiven oder nicht-traktiven ERM (n = 34 Augen, Mann-Whitney-U-Test: p = 0.627).

4.5 Korrelationen funktioneller und morphologischer Parameter

Zusammenhang zwischen Defekt der ellipsoiden Zone und bestkorrigierter Sehschärfe

Untersucht wurde, ob das Auftreten von Defekten der ellipsoiden Zone (EZ), die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) signifikant beeinflusste. Bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zeigte sich bei Vorhandensein eines EZ-Defekts eine tendenziell schlechtere BCVA (Erstvorstellung:

n= 34 Augen: BCVA im Median: 0,2 ohne EZ-Defekt; 0,35 mit Defekt; Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,092$; letzte Nachuntersuchung: BCVA im Median: 0,1 ohne EZ-Defekt; 0,3 mit Defekt, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,244$).

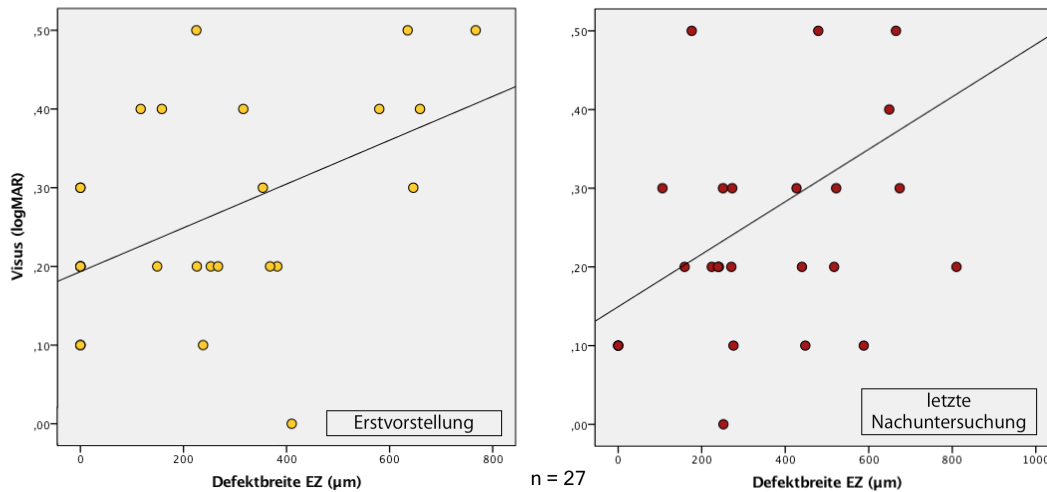


Abbildung 37: Korrelation von Defektbreite der ellipsoiden Zone (EZ) in μm (x-Achse) und der bestkorrigierten, logarithmierten Sehschärfe (y-Achse) bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung

Zudem zeigte sich sowohl bei Erstvorstellung als auch bei der letzten Nachuntersuchung ein signifikanter Zusammenhang zwischen der EZ-Defektbreite in μm und der BCVA (Erstvorstellung: $n = 27$ Augen, $p = 0,030$ in der Korrelation nach Spearman bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,419$; $p = 0,009$ in der Korrelation nach Pearson bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,494$; letzte Nachuntersuchung: $n = 27$ Augen, $p = 0,033$ nach Pearson bei $r = 0,412$ und $p = 0,037$ nach Spearman bei $r = 0,404$), siehe auch Abb. 37.

Zusammenhang zwischen zentraler retinaler Dicke und bestkorrigierter Sehschärfe

Es wurde geprüft, ob bei dünnerer zentralen retinalen Dicke (CRT) eine schlechtere BCVA vorlag.

Dabei konnte weder bei Erstvorstellung, noch zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der BCVA und der CRT festgestellt werden (Erstvorstellung: $n = 34$ Augen, $p = 0,53$ in der Korrelation nach Pearson, $p = 0,87$ in der Korrelation nach Spearman;

letzte Nachuntersuchung: $n = 34$ Augen, $p = 0,11$ nach Pearson, $p = 0,15$ nach Spearman).

Zusammenhang zwischen maximalem horizontalem Lochdiameter und bestkorrigierter Sehschärfe

Untersucht wurde, ob ein großer maximaler horizontaler Lochdiameter mit einer schlechteren BCVA einherging. Bei Erstvorstellung bestand kein statistischer Zusammenhang ($n = 34$ Augen, $p = 0,435$ nach Spearman bei $r = 0,138$). Bei der letzten Nachuntersuchung konnte jedoch ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

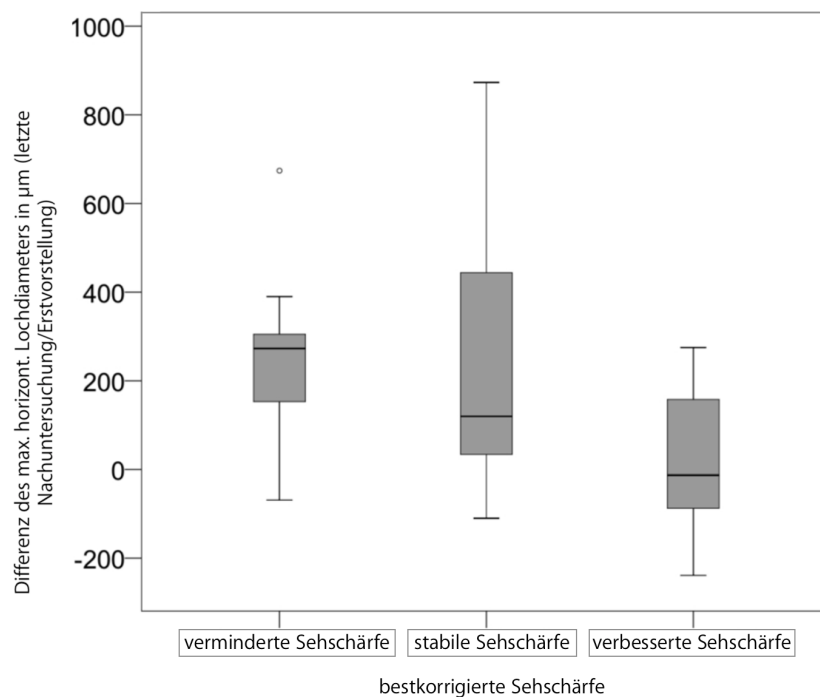


Abbildung 38: Korrelation der Differenz des maximalen horizontalen Lochdiameters (letzte Nachuntersuchung/Erstvorstellung) in Relation zur bestkorrigierten Sehschärfe

Abb. 38 zeigt den Zusammenhang zwischen der Größe des maximalen horizontalen Diameters und der BCVA über die Zeit. Die Patientenaugen wurden hierfür in drei Gruppen unterteilt: (1) Augen, die eine Verschlechterung der BCVA aufwiesen; (2) Augen mit einer stabilen Sehschärfe und (3) Augen, die eine verbesserte BCVA während des Untersuchungszeitraumes zeigten. Zur Korrelation wurde die Differenz zwischen dem maximalen horizontalen Lochdiameter bei der letzten Nachuntersuchung und bei Erstvorstellung gebildet. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zunahme des

maximalen horizontalen Lochdiameters und Abnahme der BCVA gefunden werden (Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,027$; Korrelation nach Spearman $p = 0,027$ bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,379$).

Zusammenhang zwischen Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation und bestkorrigierter Sehschärfe

Es wurde untersucht, ob bei größerer Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) eine schlechtere BCVA vorlag.

Dabei konnte weder bei Erstuntersuchung, noch bei der letzten Nachuntersuchung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der LHEP-Querschnittsfläche und der BCVA verzeichnet werden (Erstvorstellung: $n = 34$ Augen, $p = 0,65$ in der Korrelation nach Pearson und $p = 0,54$ in der Korrelation nach Spearman; letzte Nachuntersuchung: $n = 34$ Augen, $p = 0,42$ in der Korrelation nach Pearson und $p = 0,31$ in der Korrelation nach Spearman).

Es konnte auch im Verlauf kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Zunahme der LHEP-Querschnittsfläche und Veränderung der BCVA gefunden werden ($n = 34$ Augen, $p = 0,443$ nach Spearman bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,136$ bei und $p = 0,270$ nach Pearson bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,190$).

Zusammenhang zwischen epiretinaler Membran und bestkorrigierter Sehschärfe

Untersucht wurde, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen Eigenschaften der epiretinalen Membran (ERM) und der BCVA bestand. Es konnte weder bei Erstvorstellung, noch zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bei Vorliegen einer traktiven ERM eine schlechtere BCVA festgestellt werden ($n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,163$ in der Erstuntersuchung; $p = 0,146$ in der letzten Nachuntersuchung).

Auch wurde eruiert, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen Lage der ERM und BCVA bestand. Es zeigte sich bei Erstvorstellung ein signifikanter Unterschied bezüglich Lage der ERM und BCVA ($n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,026$). Bei parafovealer ERM bestand eine schlechtere BCVA. Bei der letzten Nachuntersuchung wurde kein Unterschied

festgestellt ($n = 34$ Augen, Mann-Whitney-U-Test, exakt: $p = 0,179$).

4.6 Analyse der En Face optischen Kohärenztomographie

Bei 22 der insgesamt 34 Patientenaugen lagen zusätzlich En Face OCT Aufnahmen vor, die ausgewertet wurden.

Flächenausdehnung des Makulalochs

Untersucht wurde, ob die Flächenausdehnung des Makulalochs (in mm^2) über den Beobachtungszeitraum zunahm. Bei Erstuntersuchung betrug die Flächenausdehnung im Mittel $0,265 \pm 0,125 \text{ mm}^2$. Der kleinste Wert lag bei $0,080 \text{ mm}^2$, der größte Wert bei $0,540 \text{ mm}^2$. Bei der letzten Nachuntersuchung betrug die Fläche im Mittel $0,320 \pm 0,131 \text{ mm}^2$. Der kleinste Wert lag bei $0,140 \text{ mm}^2$, der größte Wert bei $0,530 \text{ mm}^2$.

Es kam zu keiner statistisch signifikanten Zunahme der Flächenausdehnung des Makulalochs bei Vergleich der Erstuntersuchung und der darauffolgenden Zweit- und Drittuntersuchung sowie bei Vergleich der Erstuntersuchung mit der letzten durchgeführten Untersuchung im Abstand von mindestens 6 Monaten (Vergleich Erst- und Zweituntersuchung: $n = 22$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,652$; Vergleich Erst- und Drittuntersuchung: $n = 15$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,064$; Vergleich Erst- und letzte Nachuntersuchung: $n = 11$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,250$).

Flächenausdehnung des Defekts der ellipsoiden Zone

Es wurde geprüft, ob die Flächenausdehnung des Defekts der ellipsoiden Zone (EZ, in mm^2) über den Beobachtungszeitraum bei Makulaschichtforamen zunahm. Bei Erstuntersuchung betrug die Flächenausdehnung des Defekts der EZ im Mittel $0,216 \pm 0,158 \text{ mm}^2$. Der kleinste Wert lag bei $0,01 \text{ mm}^2$, der größte Wert bei $0,570 \text{ mm}^2$. Bei der letzten Nachuntersuchung betrug die Fläche im Mittel $0,222 \pm 0,129 \text{ mm}^2$. Der kleinste Wert lag bei $0,01 \text{ mm}^2$, der größte Wert bei $0,450 \text{ mm}^2$.

Hierbei kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme bei Vergleich der Erstuntersuchung und der folgenden Zweituntersuchung im Mindestabstand von 6 Monaten (Vergleich Erst- und Zweituntersuchung: $n = 22$ Augen,

Wilcoxon Test: $p = 0,021$). Bei Vergleich der Erstuntersuchung und der letzten Nachuntersuchung konnte kein Unterschied festgestellt werden (Vergleich Erst- und letzte Nachuntersuchung: $n = 15$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,189$).

Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation

Geprüft wurde, ob die Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP, in mm^2) über den Beobachtungszeitraum zunahm. Bei Erstuntersuchung betrug die Flächenausdehnung der LHEP im Median $3,155 \text{ mm}^2$ (Mittelwert $4,971 \pm 4,471 \text{ mm}^2$). Der kleinste Wert lag bei $0,41 \text{ mm}^2$, der größte Wert betrug $14,82 \text{ mm}^2$. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung betrug die Fläche im Median $5,00 \text{ mm}^2$ (Mittelwert $6,892 \pm 5,709 \text{ mm}^2$). Der kleinste Wert lag bei $1,40 \text{ mm}^2$, der größte Wert bei $16,74 \text{ mm}^2$.

Bei Vergleich der Erst- und der Zweituntersuchung konnte im Abstand von 6 Monaten kein Unterschied festgestellt werden (Vergleich Erst- und Zweituntersuchung: $n = 22$

Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,064$). Jedoch kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme der LHEP-Flächenausdehnung bei Vergleich der Erstuntersuchung und der letzten Nachuntersuchung (Vergleich Erst- und letzte Nachuntersuchung: $n = 15$ Augen, Wilcoxon Test: $p = 0,001$), siehe Abb. 39.

Besonderheiten

Fünf der 34 untersuchten Augen wiesen eine ungewöhnlich große Flächenausdehnung und Dicke von LHEP auf (siehe Abb. 40 und Ausreißer Abb. 39). Davon wiesen 2 der 5 Patientenaugen eine LHEP-Flächenausdehnung von über 9 mm^2 auf, 3 der 5 Augen wiesen sogar eine LHEP-Flächenausdehnung von über

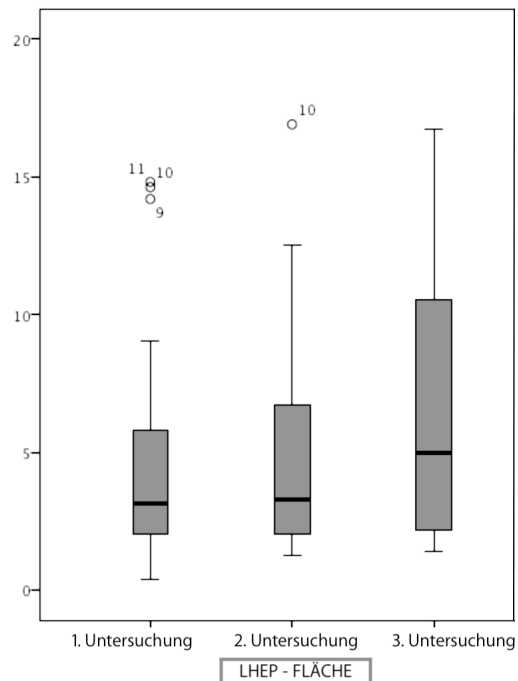


Abbildung 39: Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in mm^2 im Vergleich bei Erst-, Zweit- und Drittvorstellung

14 mm² auf. Bei allen 5 Augen mit ungewöhnlich großer Flächenausdehnung und Dicke von LHEP zeigte sich im Verlauf eine deutliche Verschlechterung der BCVA von mindestens einer bis zu maximal vier Zeilen auf der Visustafel nach Snellen. Anzumerken ist, dass die große Flächenausdehnung die Ausmessung bei den betroffenen Augen erschwerte, da die LHEP weit über einzelne Schnittebenen hinausging.

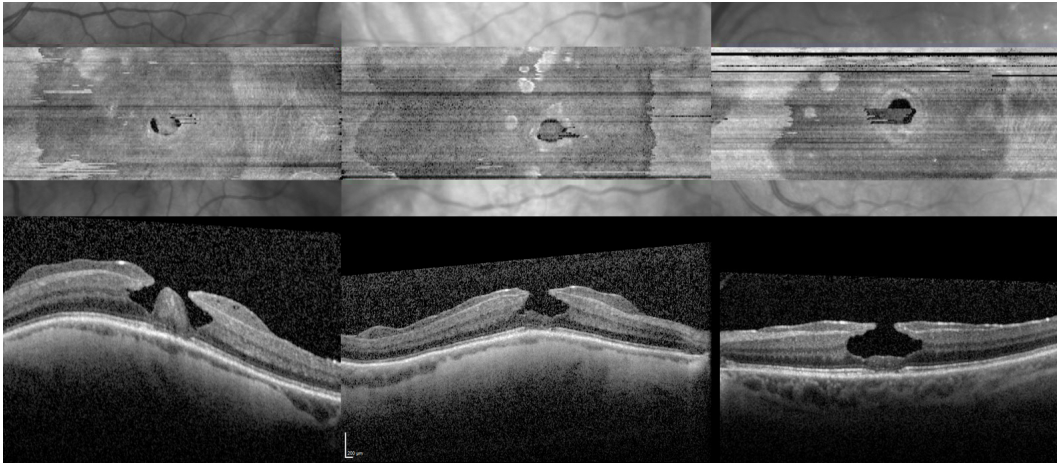


Abbildung 40: Drei Beispiele aus dem Patientenkollektiv mit besonders großer Flächenausdehnung und -dicke der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation

Zusammenhang zwischen der Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation und Fläche des Makulalochs

Es wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen der Flächenausdehnung der LHEP und Fläche des Makulalochs bestand.

Dabei konnte bei Erstuntersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Flächenausdehnung der LHEP und Fläche des Makulalochs festgestellt werden (Erstvorstellung: $n = 22$ Augen, $p = 0,79$ in der Korrelation nach Pearson und $p = 0,88$ in der Korrelation nach Spearman).

Auch im Verlauf wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderung der Flächenausdehnung der LHEP und Veränderung der Fläche des Makulalochs festgestellt ($n = 15$ Augen, $p = 0,44$ in der Korrelation nach Pearson und $p = 0,079$ in der Korrelation nach Spearman bei Vergleich der Dritt- und Erstuntersuchung).

Für alle weiteren Untersuchungen konnten aufgrund des fehlenden Follow-

up und der geringen Augenzahl keine validen Aussagen getroffen werden.

Zusammenhang zwischen der Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation und Fläche des Defekts der ellipsoiden Zone

Es wurde geprüft, ob ein Unterschied zwischen der Flächenausdehnung der LHEP und Fläche des EZ-Defektes bestand. Dabei konnte bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Erstvorstellung: $n = 22$ Augen, $p = 0,0001$ in der Korrelation nach Pearson bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,683$ und $p = 0,006$ in der Korrelation nach Spearman bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,570$, Vergleich siehe Abb. 41; letzte Nachuntersuchung: $n = 15$ Augen, $p = 0,000792$ nach Pearson bei $r = 0,607$ und $p = 0,000020$ nach Spearman bei $r = 0,723$).

Im Verlauf zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderung der Flächenausdehnung der LHEP und Veränderung der Fläche des EZ-Defektes ($n = 15$ Augen, $p = 0,39$ nach Pearson und $p = 0,54$ nach Spearman bei Vergleich der Erst- und Drittuntersuchung).

Für die darauffolgenden Untersuchungen konnten aufgrund des fehlenden Follow-up und der geringen Augenzahl keine Aussagen getroffen werden.

Als Besonderheit soll an dieser Stelle noch abschließend erwähnt werden, dass sich eines der 34 Studienaugen zu einem durchgreifenden Defekt der Makula entwickelte (siehe auch Kap. 4.8, Fallbeispiel 5).

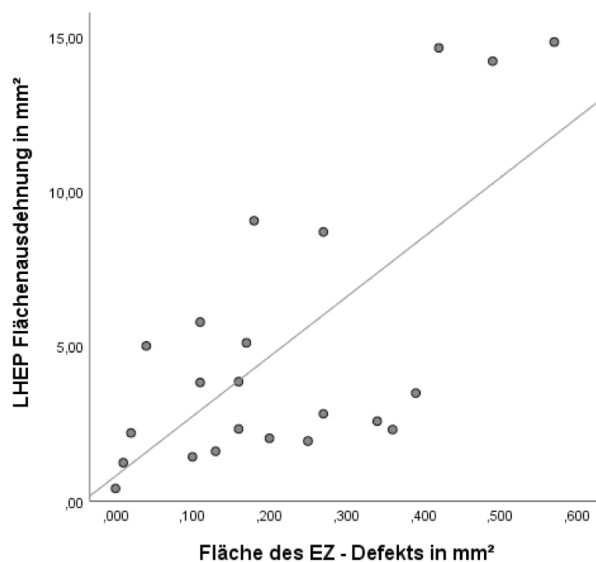


Abbildung 41: Korrelation von Defektfläche der ellipsoiden Zone (EZ) in mm² (x-Achse) und Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in mm² (y-Achse) bei Erstvorstellung

4.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

A: Deskriptive Statistik			p-Wert
Augenzahl		34	
Beobachtungszeitraum	(in Monaten)	40.5 ± 26.2 (6 - 87)	
Alter	(in Jahren)	76.5 ± 9.0 (57 - 91)	
Geschlecht	weiblich, (%)	21 (62)	
	männlich, (%)	13 (38)	
Linsenstatus	aphak, (%)	7 (21)	
	pseudophak, (%)	27 (79)	
BCVA (logMAR)	E.)	0.30 ± 0.16	
	L.)	0.32 ± 0.21	0.53
EZ - Defekte (%)	E.)	22 (65)	
	L.)	29 (85)	< 0.01*
EZ - Defekt (in µm)	E.)	250 ± 242	
	L.)	363 ± 224	< 0.01*
CRT (in µm)	E.)	141 ± 29	
	L.)	131 ± 32	0.07
min. horizontaler	E.)	463 ± 124	
Lochdiameter (in µm)	L.)	502 ± 155	< 0.03*
max. horizontaler	E.)	818 ± 301	
Lochdiameter (in µm)	L.)	1010 ± 366	< 0.01*
LHEP-Fläche (in mm ²)	E.)	0.166 ± 0.171	
	L.)	0.260 ± 0.240	< 0.01*

* = statistisch signifikantes Ergebnis bei Anwendung des Wilcoxon-Tests

B: Korrelation der wichtigsten Parameter

		max. horizont. Diameter	EZ-Defekt (in μm)	CRT	BCVA
EZ-Defekt (Ja/Nein)	E.)	0,98 [MW]		0,21 [MW]	n.s.
	L.)	0,03 [MW]*		0,02 [MW]*	
LHEP-Querschnittsfl.	E.)	0,03 [S]*	<0.01	n.s.	n.s.
	L.)	0,14 [S]	[S/P]*		
BCVA	E.)	0,44 [S]	<0.01 [P]*	n.s.	
	L.)	0,03 [S]*	0.03 [P]*	n.s.	

* = statistisch signifikantes Ergebnis

n.s. = keine signifikante Korrelation

E.)	Erstuntersuchung
L.)	Letzte Nachuntersuchung
[S]	Korrelation nach Spearman
[P]	Korrelation nach Pearson
[MW]	Mann-Whitney-U-Test
BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe
LHEP	Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation
CRT	Zentrale retinale Dicke
EZ	Ellipsoide Zone

Tabelle 2: Zusammenfassung der wichtigsten funktionellen und morphologischen Parameter der Studie und deren Korrelationen

4.8 Beispiele ausgewählter Patienten

Anhand einiger Beispiele ausgewählter Patientenaugen soll der Langzeitverlauf bei Makulaschichtforamen mit Makulaschichtforamen-assoziiierter epiretinaler Proliferation (LHEP) dargestellt werden.

Fallbeispiel 1

Beispiel eines rechten Auges eines 68-jährigen Patienten mit Makulaschichtforamen und Zunahme der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) (graue Pfeile) im Zeitverlauf (siehe Abb. 42).

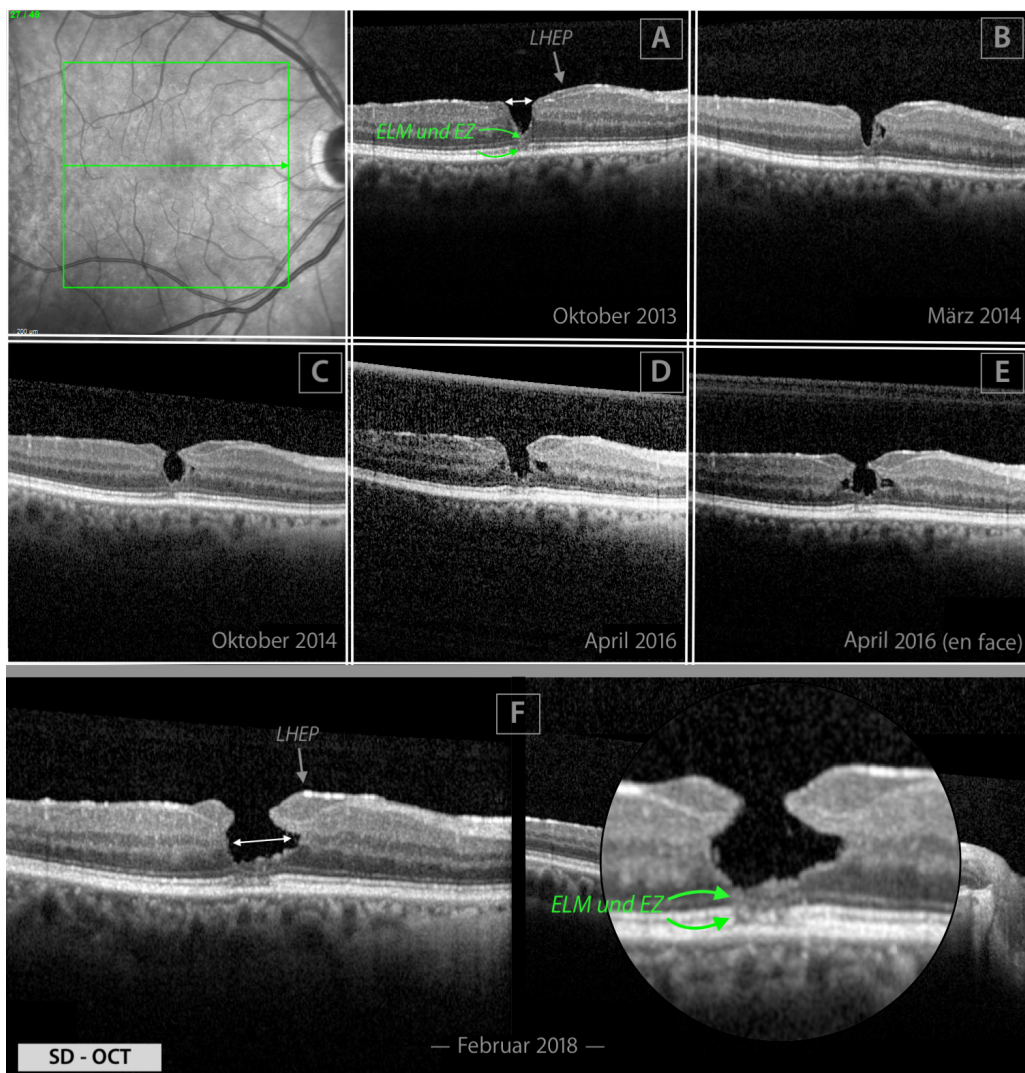


Abbildung 42: Beispielbefunde eines rechten Auges eines 68-jährigen Patienten mit Makulaschichtforamen und sichtbarer Zunahme der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in 6-monatigen Kontrollintervallen. (F) Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung des Patienten im Februar 2018 zeigte sich deutlich das Vorhandensein der LHEP (grauer Pfeil im linken Bild).

(A) Bei Erstvorstellung im Oktober 2013 zeigte sich ein Makulaschichtforamen, bei welchem LHEP (grauer Pfeil) im Randbereich des Defektes zu erkennen ist. Zudem bestand ein Defekt der ellipsoiden Zone (EZ) und der äußeren Grenzmembran (ELM) (grüne Pfeile). Die bestkorrigierte Sehschärfe betrug 0.2 logMAR. (B,C,D,E) Im Verlauf zeigte sich eine deutliche Zunahme der LHEP. Auch die Form des Makulaschichtforamens veränderte sich deutlich durch zunehmende Spaltbildung mit Verlust von Gewebe. (F) Bei der letzten Nachuntersuchung im Februar 2018 zeigte sich ein deutlicher fovealer Verlust von Gewebe (Doppelpfeil) bei jedoch weiterhin stabiler BCVA von 0.2 logMAR.

Fallbeispiel 2

Weiteres Beispiel eines linken Auges einer 59-jährigen Patientin mit Makulaschichtforamen und Zunahme der LHEP (graue Pfeile) im Zeitverlauf (siehe Abb. 43).

(A) Bei Erstvorstellung im Jahr 2013 war LHEP (grauer Pfeil) noch kaum erkennbar. Die ellipsoide Zone (EZ) und die äußere Grenzmembran (ELM) waren intakt, die BCVA betrug 0.3 logMAR. (B,C,D) Im Verlauf zeigte sich eine deutliche Zunahme der LHEP (grauer Pfeil). Der maximale horizontale Lochdiameter weitete sich sichtlich (weißer Doppelpfeil bei (A) und (E)). Die EZ und die ELM blieben jedoch weiterhin durchgängig und die BCVA betrug nach wie vor 0.3 logMAR. (E) Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung im Jahr 2018 lag die BCVA bei 0,2 logMAR. Auch in der En Face OCT (mittige Bildspalte) zeigte sich im Zeitverlauf eine Zunahme der LHEP, hier in passender Ebene als LHEP-Querschnittsfläche dargestellt .

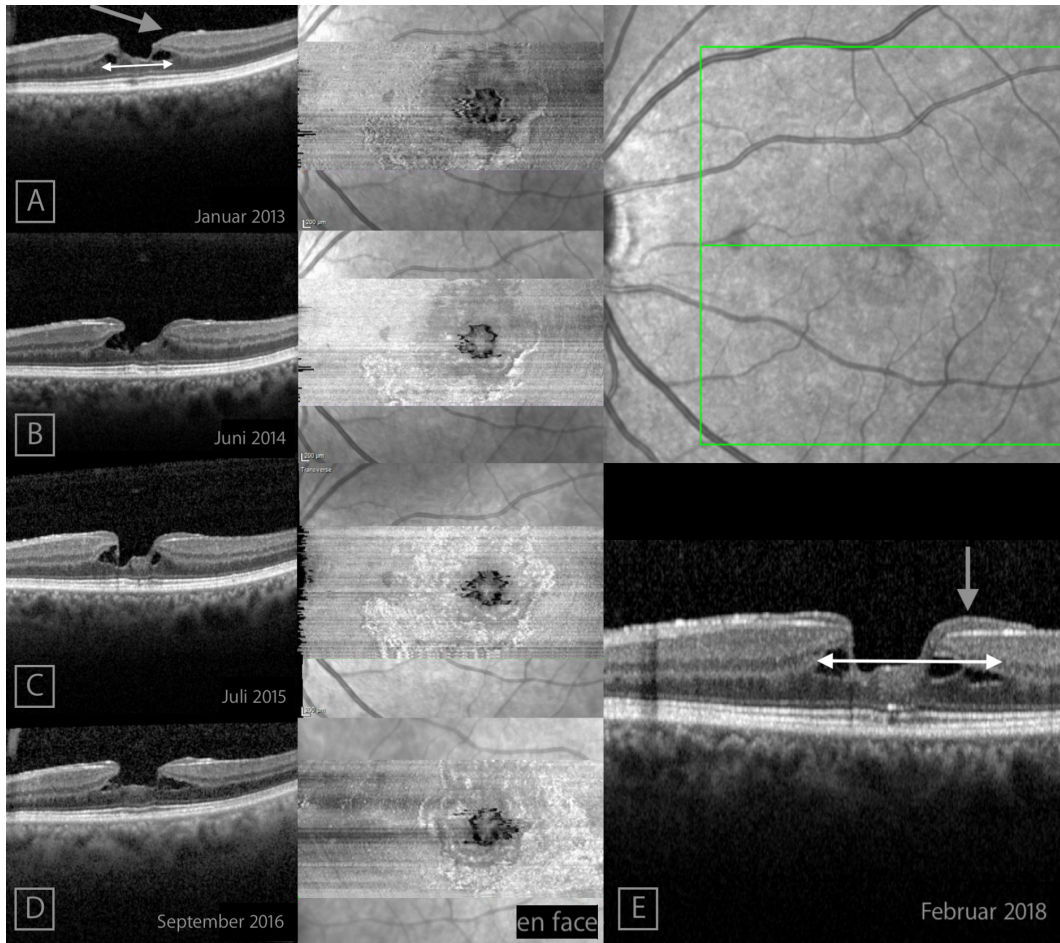


Abbildung 43: Beispielbefunde eines rechten Auges mit Makulaschichtforamen und Makulaschichtforamen-assoziiertes epiretinale Proliferation (LHEP) (graue Pfeile) einer 59-jährigen Patientin über den klinischen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. (A-D) Darstellung des Makulaschichtforamens mit LHEP in der SD-OCT. (E) Darstellung des Befundes zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Es zeigte sich sowohl in der SD-OCT als auch in der En Face OCT (mittige Darstellung der LHEP-Querschnittsfläche) eine Zunahme der Flächenausdehnung der LHEP.

Fallbeispiel 3

Beispiel eines rechten Auges eines 62-jährigen Patienten mit Makulaschichtforamen und LHEP. Es zeigte sich das Auftreten eines Defektes der ellipsoiden Zone (EZ) im Zeitverlauf (siehe Abb. 44).

(A) Bei Erstvorstellung im Jahr 2010 zeigten sich EZ und äußere Grenzmembran (ELM) intakt. Die BCVA betrug 0.3 logMAR. (B) Der Befund blieb im März 2013 stabil. (C) Im Jahr 2014 zeigte sich erstmals das Vorhandensein eines Defektes der EZ (grüner Pfeil). Zu erkennen ist, dass die Größe des EZ-Defektes (grüne Pfeile) über den Zeitverlauf (D) bis zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung (E) im Juli 2016 deutlich zunahm. Auch die LHEP (graue

Pfeile) zeigte sich im Zeitverlauf zunehmend. Die BCVA verschlechterte sich auf 0.5 logMAR.

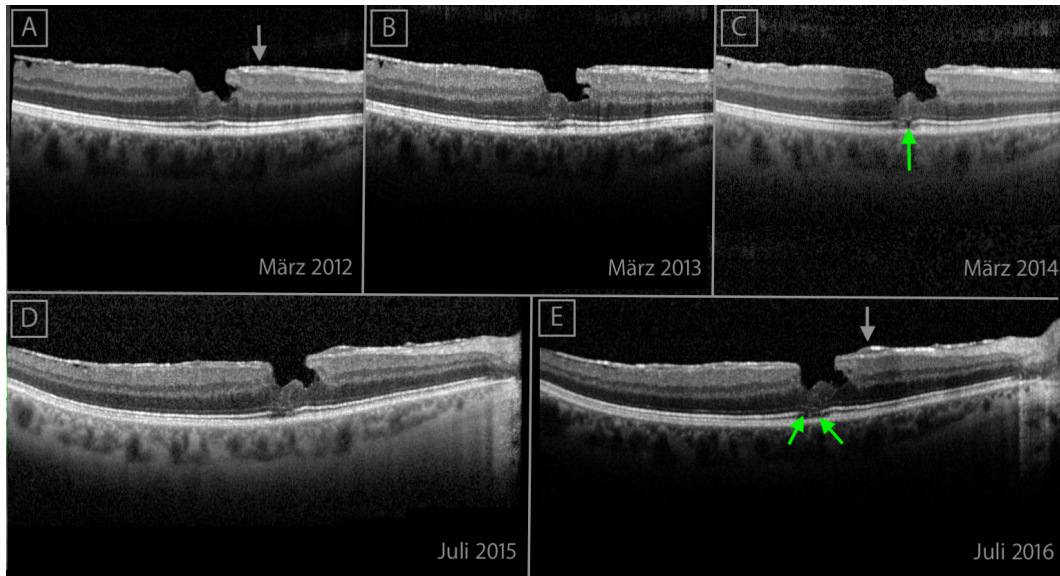


Abbildung 44: Beispielbefunde eines rechten Auges eines 62-jährigen Patienten mit sichtbarer Zunahme der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) (graue Pfeile) und Entstehung eines Defektes der ellipsoiden Zone (EZ) (grüne Pfeile).

Fallbeispiel 4

Beispiel eines rechten Auges einer 64-jährigen Patientin mit Makulaschichtforamen und wenig LHEP mit Zunahme der traktiven Kräfte (siehe Abb. 45).

(A, B) LHEP (graue Pfeile) zeigte sich bei Erstuntersuchung nur gering ausgeprägt im Randbereich des Makuladefekts. (C) Auffällig ist jedoch, dass über einen kurzen Zeitraum von bereits 6 Monaten von September 2014 bis März 2015 die parafoveale epiretinale Membran (ERM) (Sterne) in der SD-OCT deutlich an Traktion gewann. (D) Auch in der En Face OCT zeigten sich auf identischer Schnittelebene deutlich verstärkte Zugkräfte der ERM durch sichtbare Netzhautfalten (Stern). Die BCVA lag im März 2014 bei 0.2 logMAR und betrug ein Jahr später, im März 2015, 0.1 logMAR.

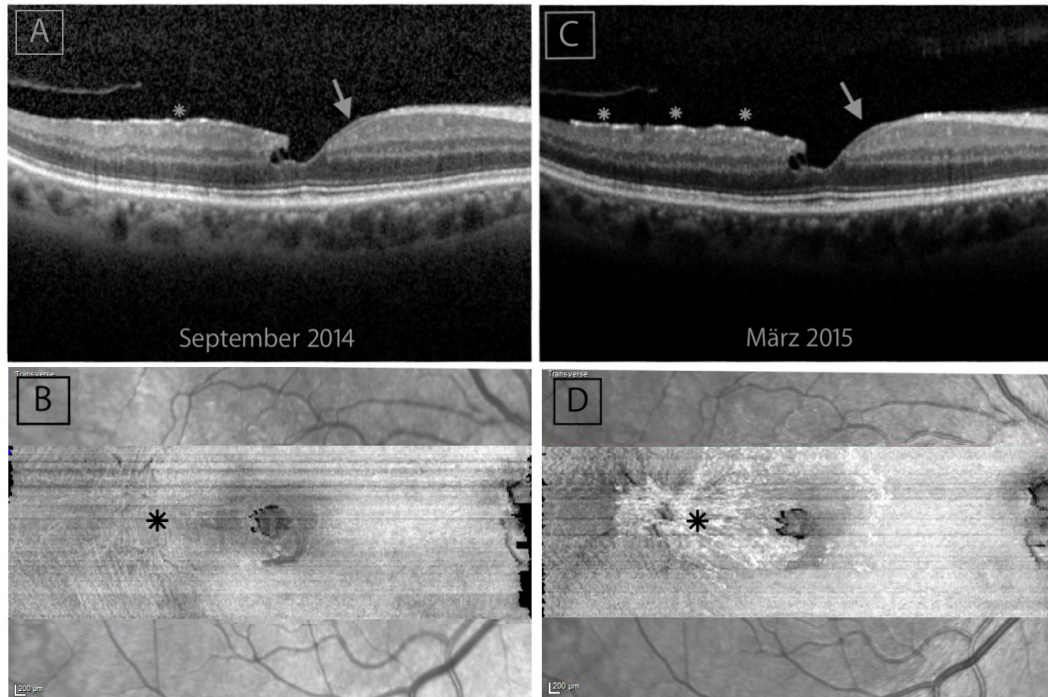


Abbildung 45: Beispielbefund des rechten Auges einer 64-jährigen Patientin mit Makulaschichtforamen und wenig Makulaschichtforamen-assoziiierter epiretinale Proliferation (LHEP) (graue Pfeile). Sowohl in der SD-OCT (A)(C) als auch in der En Face OCT (B)(D) zeigte sich eine deutliche Zunahme der Traktion der epiretinalen Membran (ERM) (Sterne).

Fallbeispiel 5

Darstellung des 8-jährigen Langzeitverlaufes eines 81-jährigen Patienten mit Makulaschichtforamen und LHEP am linken Auge (siehe Abb. 46).

(A) Bei Erstuntersuchung im Februar 2008 zeigte sich das Bild einer regelrechten Fovea ohne Defekt. Der Glaskörper lag vollständig der Netzhaut an, die BCVA betrug 0.0 logMAR. (B) Ein Jahr später zeigte sich eine inkomplette Glaskörperabhebung (Dreiecke) bei weiterhin intakter Fovea und unauffälliger BCVA. (C) Im Januar 2010 bildete sich erstmals ein Makulaschichtforamen, die BCVA verschlechterte sich auf 0.1 logMAR. Es zeigte sich zudem eine beginnende ERM, jedoch ohne Anzeichen von Traktion. (D) Sechs Monate später, im Juni 2010, zeigte sich erstmals LHEP (grauer Pfeil) im Bereich der Lochränder des Makulaschichtforamens. (E-G) Im Verlauf veränderte sich das Erscheinungsbild des Makulaschichtforamens: der minimale und maximale horizontale Lochdiameter weiteten sich sichtbar, die zentrale retinale Dicke nahm ab und die ellipsoide Zone (EZ) und äußere Grenzmembran (ELM) dünnten aus, bis sie schließlich unterbrochen vorlagen. Im März 2014 unterzog sich der Patient einer Phakoemulsifikation mit Implantation einer

künstlichen Intraokularlinse. Der Visus verbesserte sich von 0.3 logMAR auf 0.2 logMAR. (H, I) Einen Monat nach Kataraktoperation entwickelte sich jedoch ein vollständig durchgreifendes Makulaforamen, (J) welches begann sich spontan nach nur 4 Wochen postoperativ zu verschließen. (K) Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung im April 2016 zeigte sich erneut das Bild eines Makulaschichtforamens mit LHEP. Die BCVA betrug 0,1 logMAR.

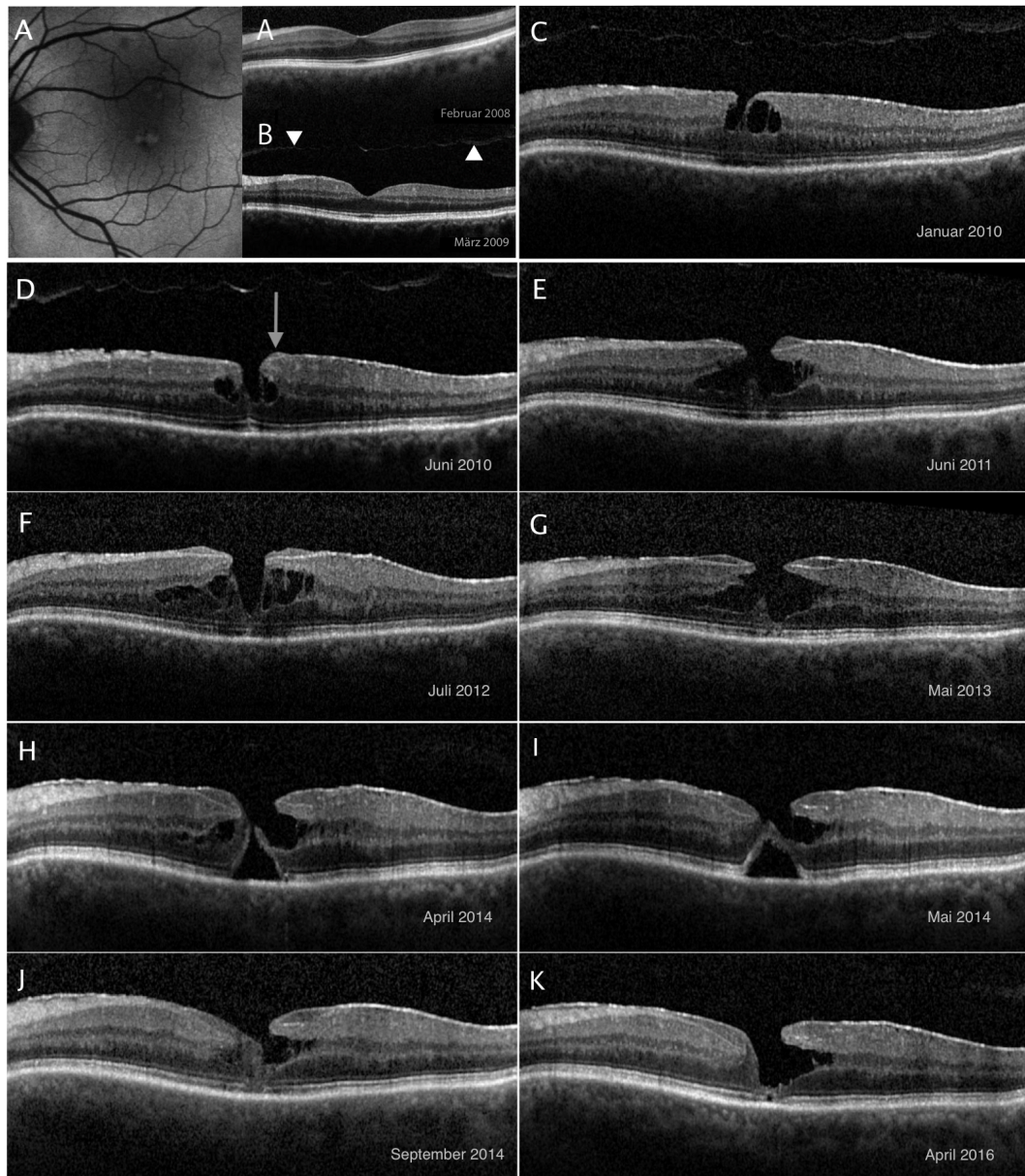


Abbildung 46: Beispiel des linken Auges eines 81-jährigen Patienten mit Entstehung eines Makulaschichtforamens mit Makulaschichtforamen-assoziiertes epiretinale Proliferation (LHEP) (grauer Pfeil). (H) Nach Kataraktoperation zeigte sich der Übergang in ein durchgreifendes Makulaforamen. (I-K) Vier Wochen postoperativ begann ein Spontanverschluss mit erneuter Ausbildung eines Makulaschichtforamens.

5 Diskussion

Die Einführung der hochauflösenden Spectral Domain- und En Face optischen Kohärenztomographie (OCT) erlaubt eine stetig verbesserte Darstellung morphologischer Details bei Makulaschichtforamen. Durch die Weiterentwicklung dieser Technologie ließ sich erst vor Kurzem feststellen, dass entgegen früherer Annahmen, Defekte der Photorezeptorschicht bei Makulaschichtforamen häufig auftreten (Witkin et al., 2006) (Duker et al., 2013) (Compera et al., 2015b). Zudem zeigte sich, dass Makulaschichtforamen mit dem Vorkommen epiretinaler Membranen (ERM) vergesellschaftet sind. Hierbei wurden zwei Formen epiretinalen Gewebes beobachtet: zum einen typisch traktive, hyperreflektive ERM, wie sie auch bei Macular pucker oder Pseudoforamen der Makula auftreten, und zum anderen auch atypisches, nicht-traktives epiretinales Gewebe, welches sich in der OCT homogen mit mittlerer Reflektivität darstellt (Pang et al., 2014) (Pang et al., 2015) (Compera et al., 2015b) (Schumann et al., 2015a). Da diese atypische Proliferation überwiegend bei Makulaschichtforamen auftritt und in der Literatur hierfür keine allgemein gebräuchliche Terminologie bestand, wurde der Begriff der „Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation“ (engl.: lamellar hole-associated epiretinal proliferation, LHEP) eingeführt (Pang et al., 2014).

Zuletzt durchgeführte Untersuchungen zeigten, dass bei Patienten mit LHEP signifikant häufiger Defekte der Photorezeptorschicht auftreten, was mit einer schlechteren Sehschärfe (BCVA) assoziiert ist (Pang et al., 2015) (Schumann et al., 2015a) (Compera et al., 2015b). Bei einzelnen Patienten mit LHEP wurde außerdem beobachtet, dass sich eine Zunahme der Proliferation im Zeitverlauf sowie eine zusätzliche traktive ERM zeigte (Govetto et al., 2016) (Purtskhvanidze et al., 2018).

Da Entwicklung und Fortschreiten dieses atypischen Gewebes bei Makulaschichtforamen bislang nur unzureichend verstanden sind, war das Ziel dieser Arbeit morphologische Veränderungen epiretinalen Gewebes sowie intraretinale Veränderungen im Langzeitverlauf mittels SD-OCT und En Face OCT zu untersuchen und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. In diesem Zusammenhang galt es zu evaluieren, ob im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen klinische Parameter in der SD-OCT detektiert werden können, die dazu beitragen könnten, individuelle Therapieempfehlungen auszusprechen.

5.1 Bestkorrigierte Sehschärfe und Linsenstatus

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass Makulaschichtforamen über Jahre eine stabile bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) aufweisen (Bottoni et al., 2013) (Compera et al., 2015b) (Itoh et al., 2016) (Govetto et al., 2016) (Zampedri et al., 2017). Auch in unserer Studie wurde über die mittlere Beobachtungsdauer von 40,5 Monaten keine signifikante Änderung der BCVA bei Makulaschichtforamen mit LHEP festgestellt.

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass sich morphologische Veränderungen in der SD-OCT oft vor dem Eintritt einer funktionellen Verschlechterung zeigen. Gestützt werden könnte die Vermutung durch die Tatsache, dass Patienten mit überdurchschnittlich dicker und ausgedehnter LHEP in unseren Untersuchungen ausschließlich eine Verschlechterung der BCVA von mindestens einer bis maximal 4 Zeilen (nach Snellen) aufwiesen. Unklar ist jedoch, ab welchem Ausmaß der LHEP und nach welcher Zeitdauer eine Veränderung der BCVA nachzuweisen ist.

Zu berücksichtigen gilt außerdem, dass ausschließlich nicht-vitrektomierte Patienten in diese Studie eingeschlossen und untersucht wurden. So kann davon ausgegangen werden, dass Patienten, die einen Abfall der BCVA im kurzen Kontrollintervall aufwiesen, eher zu einer operativen Therapie geraten wurde.

Da in unserer Analyse zwischen nicht-operierten phaken und kataraktoperierten pseudophaken Augen kein Unterschied bezüglich der BCVA bestand, ist eine zunehmende Linsentrübung bzw. eine Cataracta secundaria nach bereits erfolgter Kataraktoperation als visuseinschränkender Faktor neben dem Fortschreiten des Makulaschichtforamens mit LHEP eher zu vernachlässigen.

Auch ein Simpson-Paradoxon wäre nicht auszuschließen. Einzelne Patienten unserer Studie zeigten am betroffenen Auge einen Visusabfall, andere hingegen eine spontane Visusverbesserung, sodass eine Visusverschlechterung über das gesamte Kollektiv möglicherweise kaschiert wurde.

5.2 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie

5.2.1 Integrität äußerer Netzhautschichten

Entgegen früherer Annahmen konnte in den letzten Jahren wiederholt gezeigt werden, dass sich die Integrität der äußeren Netzhautschichten, wie der ellipsoiden Zone (EZ) und der äußeren Grenzmembran (ELM) bei der Mehrheit der Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP in der SD-OCT unterbrochen darstellt (Michalewska et al., 2012) (Parravano et al., 2013) (Compera et al., 2015b) (Schumann et al., 2015a) (Pang et al., 2015).

Angaben zum Vorkommen von Defekten der EZ schwanken in der Literatur zwischen 26 - 41 % der Augen mit Makulaschichtforamen (Reibaldi et al., 2012) (Parravano et al., 2013) (Schumann et al., 2015a). Bei zusätzlichem Vorkommen von LHEP zeigte sich sogar in bis zu 88 - 96 % der Augen ein Defekt der EZ (Pang et al., 2015) (Govetto et al., 2016) (Choi et al., 2017). Eine Mitbeteiligung der ELM konnte bei 11 - 51 % der untersuchten Makulaschichtforamen parallel zu einem EZ-Defekt festgestellt werden (Reibaldi et al., 2012) (Parravano et al., 2013) (Schumann et al., 2015a) (Zampedri et al., 2017). Es gilt jedoch anzumerken, dass die ELM als dünne, sehr zarte, hyperreflektive Struktur in der SD-OCT sehr schwierig zu beurteilen ist.

In unserer Studie zeigte sich bei Erstvorstellung bei 65 % der Augen und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bei 85 % aller Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP ein Defekt der EZ. Ein kombinierter Defekt von EZ und ELM lag bei Erstvorstellung bei 52 % der Augen und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bei 59 % aller Augen vor. Darüber hinaus nahm die ausgemessene Defektgröße der EZ im Zeitverlauf signifikant zu. Dies könnte die These stützen, dass es sich bei Makulaschichtforamen mit LHEP um einen langsam fortschreitenden Prozess handeln könnte, der bei längerem Fortbestehen zum Verlust der äußeren Netzhautschichten führt.

5.2.2 Zentrale retinale Dicke

Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine dünnere zentrale retinale Dicke (CRT) mit dem Vorkommen von LHEP bei Makulaschichtforamen assoziiert ist (Pang et al., 2015) (Lai et al., 2016). Auch Zampedri und Kollegen berichteten über eine statistisch signifikante Abnahme der CRT bei Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP im Zeitverlauf (Zampedri et al., 2017). Eine

Erklärung hierfür wäre, dass das Vorkommen von LHEP einen retinalen Substanzverlust verursachen könnte, der wiederum durch Mitbeteiligung äußerer Netzhautschichten zu einer Verschmälerung der CRT führen könnte.

In unseren Untersuchungen konnte jedoch keine statistisch signifikante Abnahme der CRT im Langzeitverlauf bei Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP dokumentiert werden. Auch Govetto und Kollegen stellten bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 34 Monaten keine statistisch signifikante Ausdünnung der CRT bei „degenerativen“ Makulaschichtforamen mit LHEP fest (Govetto et al., 2016). Dies könnte daran liegen, dass in den verschiedenen Studien unterschiedliche Stadien der Makulaschichtforamen mit LHEP erfasst wurden. Denkbar wäre, dass bei fortgeschrittenen Befunden bereits eine Ausdünnung der CRT stattgefunden hat, die nicht weiter fortschreitet und sich dadurch nicht signifikant reduziert messen lässt. Bei beginnendem Makulaschichtforamen könnte jedoch eine Abnahme der CRT zu beobachten sein, die zu signifikanten Messergebnissen führt.

Zudem wurden in unserer Studie ausschließlich nicht-operierte Patienten mit Makulaschichtforamen und LHEP untersucht. Dell’Omo und Kollegen postulierten in ihrer Studie, dass sie sich bei Makulaschichtforamen mit verminderter CRT häufiger für einen operativen Eingriff entschieden (Dell’Omo et al., 2017). Dies könnte ebenfalls die Diskrepanz der verschiedenen Ergebnisse erklären.

5.2.3 Minimaler und maximaler horizontaler Lochdurchmesser

Eine Zunahme des maximalen horizontalen Lochdiameters bei Makulaschichtforamen wurde bereits 2009 von Theodossiadis und Kollegen um 13.7 % über einen Zeitraum von 37 Monaten festgestellt (Theodossiadis et al., 2009). Diese Studie unterschied jedoch nicht zwischen unterschiedlichen Formen epiretinalen Gewebes. Neuere Studien berichten sowohl bei Makulaschichtforamen mit LHEP, als auch bei Makulaschichtforamen ohne LHEP über eine signifikante Zunahme des minimalen und maximalen horizontalen Lochdiameters (Pang et al., 2015) (Govetto et al., 2016) (Lai et al., 2016) (Choi et al., 2017) (Zampedi et al., 2017) (Purtskhvanidze et al., 2018).

Unsere Studie zeigte übereinstimmend dazu eine signifikante Zunahme des minimalen und maximalen horizontalen Lochdiameters bei Makulaschichtforamen mit LHEP. Im Beobachtungszeitraum über 40,5 Monate nahm der mini-

male horizontale Lochdiameter im Mittel um 8 %, der maximale horizontale Lochdiameter im Mittel um 23 % zu.

Hierbei scheint sich vor allem der maximale horizontale Lochdiameter, der sich deutlicher als der minimale horizontale Lochdiameter im Zeitverlauf signifikant verändert, als möglicher Parameter in der SD-OCT zu eignen, um als Maß für die intraretinale Spaltbildung des Makuladefekts das Krankheitsstadium und die Ausprägung des Makulaschichtforamens zu beurteilen.

5.2.4 Epiretinales Gewebe

Durch die Weiterentwicklung der OCT wurde in den letzten Jahren gezeigt, dass epiretinales Gewebe bei 30 - bis zuletzt 100 % aller Makulaschichtforamen vorkommt (Haouchine et al., 2004) (Witkin et al., 2006) (Parolini et al., 2011) (Bottoni et al., 2013) (Compera et al., 2015b) (Schumann, 2015). Aufgrund verbesserter Technologie und deutlich höherer Auflösung ist es möglich mit der hochauflösenden SD-OCT verschiedene Formen epiretinalen Gewebes zu detektieren. Neben den bereits bekannten epiretinalen Membranen (ERM) mit traktiven Eigenschaften, wurde bei der Mehrheit der Augen mit Makulaschichtforamen auch atypisches epiretinales Gewebe festgestellt, welches sich in der SD-OCT homogen und ohne Anhalt für Traktion zeigt.

Der kontinuierliche Anstieg lässt sich mit der Weiterentwicklung der OCT erklären. ERM können aufgrund der verbesserten Technologie und Auflösung leichter detektiert werden.

Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation

Zuletzt durchgeführte Studien zeigten, dass Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP) bei mindestens einem Drittel bis etwa der Hälfte aller Makulaschichtforamen vorkommt (Pang et al., 2014) (Itoh et al., 2016) (Zampedri et al., 2017) (Dell’Omo et al., 2017) (Purtskhvanidze et al., 2018). Zampedri et al. stellten ein Vorkommen bei 72 von 189 Augen (38 %) fest (Zampedri et al., 2017). Dell’Omo et al. beschrieben atypisches epiretinales Gewebe bei 49 % der insgesamt 84 untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen (Dell’Omo et al., 2017). Itoh und Kollegen berichteten sogar über ein Vorkommen bei 60 % der 272 untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen (Itoh et al., 2016). Auf ein ähnliches Ergebnis kamen erst kürzlich auch Purtskhvanidze und Kollegen. Sie stellten ein Vorkommen von LHEP bei 9 von 16 nicht

vitrektomierten Augen (56%) mit Makulaschichtforamen fest (Purtskhvanidze et al., 2018). Zur besseren Subgruppen-Analyse wurden in diese Studie deshalb nur Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP eingeschlossen.

Unsere Untersuchungen machen deutlich, dass LHEP bei Makulaschichtforamen über den Zeitverlauf zunimmt. Über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 41 Monaten nahm LHEP in unserer Studie sowohl bei Beurteilung in der SD-OCT, als auch in der En Face OCT signifikant an Dicke und Fläche zu. Die LHEP-Querschnittsfläche vergrößerte sich im Mittel um 57 % in der SD-OCT. Die Flächenausdehnung der LHEP nahm in der En Face OCT im Mittel um 39 % zu.

Auch Govetto und Kollegen stellten eine deutliche Größenzunahme der LHEP über einen Beobachtungszeitraum von 34 Monaten bei 46 Augen mit „degenerativem“ Makulaschichtforamen fest (Govetto et al., 2016). Ähnlich unserer Studie wurde hierfür die Dicke der LHEP in ihrer größten Ausdehnung im SD-OCT Scan ausgemessen. Die LHEP-Dicke nahm dabei durchschnittlich um 9 μm bei einem mittlerem Ausgangswert von 39,7 μm zu. Zuvor führten Itoh und Kollegen volumetrische Berechnungen mittels Cirrus Software (Zeiss) bei 162 Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP über einen mittleren Untersuchungszeitraum von 16,8 Monaten durch (Itoh et al., 2016). Sie zeigten nicht nur eine statistisch signifikante Zunahme der maximalen Dicke der LHEP im Mittel von 35,9 μm auf 43,0 μm , sondern auch der LHEP-Fläche von 0,043 mm^2 auf 0,053 mm^2 und des LHEP-Volumens von 0,44 mm^3 auf 0,61 mm^3 . Eine zuletzt durchgeführte Untersuchung stellte ebenfalls ein Wachstum der LHEP im Langzeitverlauf über 8 Jahre bei allen 9 untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP fest (Purtskhvanidze et al., 2018).

Die Ätiologie und Pathogenese der atypischen hyporeflektiven LHEP wird unterschiedlich diskutiert. Noch nicht geklärt ist auch, warum LHEP im Vergleich zu anderen traktiven Makulopathien, wie den vollständig durchgreifenden Makulaforamen oder den Pseudoforamen der Makula, insbesondere bei Makulaschichtforamen gehäuft auftritt.

Zum einen wird berichtet, dass es sich bei LHEP um Material bzw. Reste der Glaskörperrinde handeln könnte (Compera et al., 2015a) (Schumann et al., 2015a). Denkbar wäre, dass migrierende Zellen ohne kontraktile Eigenschaften durch die Glaskörperrinde hinein oder an dieser entlang auf der Netzhautoberfläche wachsen und dort zu proliferieren beginnen. Gestützt wird diese The-

se durch immunzytochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen, die demonstrierten, dass sich insbesondere Hyalozyten und Fibroblasten auf einem dicken Glaskörperkollagenstrang liegend bei Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP nachweisen ließen (Compera et al., 2015a) (Schumann et al., 2015a). Darüber hinaus zeigte sich in unserer Studie erstmals die de-novo Entstehung eines Makulaschichtforamens, welches nach inkompletter hinterer Glaskörperabhebung auftrat und im Verlauf LHEP entwickelte. Diese Beobachtung stützt ebenfalls die These, dass die Ausbildung von LHEP aufgrund des engen zeitlichen Auftretens nach inkompletter hinterer Glaskörperabhebung mit dieser in Zusammenhang zu stehen scheinen könnte.

Auf der anderen Seite wird angenommen, dass die Proliferation von Müllerzellen, welche aus mittleren und inneren Netzhautschichten durch die innere Grenzmembran einwandern, von entscheidender Bedeutung in der Pathogenese von LHEP zu sein scheint (Pang et al., 2014) (Pang et al., 2015). Zur Unterstützung eines Heilungsprozesses könnten Müllerzellen nach Entwicklung eines Makuladefekts zur Proliferation angeregt werden und dadurch in Richtung innerer Netzhautschichten wandern. Dies würde auch erklären, warum die operativ entfernte LHEP eines Auges mit Makulaschichtforamen in einem Einzelfallbericht von Pang und Kollegen eine deutlich positive Immunreaktivität für anti-Glutaminsynthetase, einem Gliazellmarker, aufwies (Pang et al., 2016).

Denkbar wäre auch eine gemischte Ätiologie und Pathogenese, die beide Theorien vereint. Möglicherweise könnten Zellen der Glaskörperrinde nach inkompletter hinterer Glaskörperabhebung auf der inneren Grenzmembran verbleiben und die Migration und Proliferation von Gliazellen induzieren (Sebag et al., 2007).

Zu erwähnen gilt noch, dass in unserer Studie in einem Fall ein Übergang in ein vollständig-durchgreifendes Makulaforamen mit LHEP beobachtet wurde. Da dies im engen zeitlichen Zusammenhang mit einer Kataraktoperation dokumentiert wurde, scheint der operative Eingriff als iatrogenen Auslöser wahrscheinlich. Auch Parolini und Kollegen stellten bei 3 von 19 operierten Augen mit Makulaschichtforamen einen Übergang in ein vollständig-durchgreifendes Makulaforamen als postoperative Komplikation fest, allerdings erfolgte dies nach Vitrektomie mit Peeling der inneren Grenzmembran und des epiretinalen Gewebes (Parolini et al., 2011). Lai und Kollegen berichteten ebenfalls über ähnliche Verläufe nach operativer Therapie (Lai et al., 2016).

In unserer Studie zeigte sich bei dem genannten Patientenauge postoperativ nach nur vier Wochen ein spontaner Verschluss des vollständig-durchgreifenden Makuladefekts. Möglicherweise könnten zelluläre Veränderungen, Umbau- oder Heilungsprozesse des epiretinalen Gewebes damit im Zusammenhang stehen.

Epiretinale Membranen

In unserer Studie fanden sich bei 100 % der untersuchten Augen mit LHEP zusätzliche, epiretinale Membranen (ERM). Diese lagen bei 44,1 % der Augen parafoveal in Foveanähe und bei 55,9 % perifoveal außerhalb der Fovea vor. Traktive Eigenschaften in Form von Netzhautfalten zeigten sich bei 50 % der Augen mit ERM, davon waren 64,7 % parafoveal und 35,3 % perifoveal lokalisiert. In unseren Untersuchungen zeichnete sich besonders die En Face OCT als geeignete Untersuchungsmethode zur Beurteilung epiretinaler Membranen aus. Mit Hilfe der En Face OCT konnten Veränderungen durch Traktion deutlich visualisiert werden.

In der Literatur schwanken die Angaben von zusätzlichen ERM bei Vorkommen von LHEP bei Makulaschichtforamen. Dell’Omo und Kollegen untersuchten 84 Augen mit Makulaschichtforamen und berichteten bei 36 % der Makulaschichtforamen mit LHEP über eine zusätzliche traktive ERM. Bei 13 % der Augen mit LHEP fanden sich keine zusätzlichen traktiven ERM. Die restlichen 51 % der Augen mit Makulaschichtforamen wiesen zwar eine traktive ERM, jedoch keine LHEP auf (Dell’Omo et al., 2017). Compera und Kollegen wiesen bei 46 % der 11 untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen zusätzliche Zeichen von Traktion in Assoziation mit LHEP nach (Compera et al., 2015b), wohingegen Govetto und Kollegen diese in nur 15 % von 102 untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP festmachten (Govetto et al., 2016).

Nach aktuellem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass jede Form epiretinalen Gewebes das Potenzial zur Transdifferenzierung zu Gewebe mit aktiv traktiven Eigenschaften besitzt (Schumann et al., 2017). Abhängig ist dies von der Transdifferenzierung epiretinaler Zellen im Gewebeverband. Transdifferenzieren migrierte Glaskörperzellen wie Hyalozyten oder migrierte Gliazellen wie Müllerzellen zu aktiven α -smooth muscle actin (α -SMA) positiven Myofibroblasten, entsteht eine dichte und fest gespannte ERM. In der SD-OCT zeigt sich das Bild eines straff gespannten hyperreflektiven Striches, der innere Netzhautschichten in Falten ziehen kann. Bleibt diese Transdifferenzierung jedoch

aus, verbleibt eine homogene Zellschicht proliferierender gleichförmiger epiretinaler Zellen. Diese in der SD-OCT hyporeflektive, homogene Schicht scheint die LHEP darzustellen. Erklärt werden könnte hierdurch, warum sich LHEP und ERM in unterschiedlicher Häufigkeit nebeneinander finden.

5.3 Korrelation morphologischer Ergebnisse

Die vorliegende Studie zeigt, dass das Vorkommen von Defekten der Photorezeptorschicht, respektive eines Defekts der EZ, mit einem größeren maximalen horizontalen Lochdiameter und einer dünneren CRT assoziiert ist. Dies steht im Einklang mit vorherigen Untersuchungen, wie zum Beispiel die von Zampredi und Kollegen (Zampredi et al., 2017). Auch Dell’Omo und Kollegen stellten eine positive Korrelation zwischen unterbrochenen äußeren Netzhautschichten und dünnerer CRT fest (Dell’Omo et al., 2017). Eine Erklärung hierfür wäre, dass der entstandene Makuladefekt zu einem retinalen Substanzverlust führt, der sich in einem größeren horizontalen Lochdiameter und einer dünneren CRT widerspiegelt und folglich Defekte äußerer Netzhautschichten verursacht.

Des Weiteren zeigte sich in unserer Studie bei über 70 % der untersuchten Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP eine Zunahme des maximalen horizontalen Lochdiameters, welcher signifikant mit der Zunahme der LHEP-Querschnittsfläche in der SD-OCT sowie der LHEP-Ausdehnung in der En Face OCT korrelierte. Auch Pang und Kollegen berichteten, dass das Vorkommen von LHEP mit größeren Diametern des Makuladefekts des Makulaschichtforamens einhergeht (Pang et al., 2014) (Pang et al., 2015). Dell’Omo et al. konnten diesen Zusammenhang hingegen nicht bestätigen (Dell’Omo et al., 2017). Pang und Kollegen präsentierten eine schmalere CRT bei Vorkommen von LHEP in ihrer Studie. In unseren Untersuchungen konnte jedoch kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen LHEP-Querschnittsfläche und CRT gefunden werden.

Unsere Analyse macht deutlich, dass die Defektbreite der EZ nicht nur mit dem Vorkommen von LHEP, sondern vielmehr mit der LHEP-Querschnittsfläche in der SD-OCT bzw. mit der Ausbreitung der LHEP in der En Face OCT signifikant korrelierte. Sowohl bei Erstdiagnose als auch zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung zeigte sich bei einer größeren Defektbreite der EZ eine größere LHEP-Querschnittsfläche bzw. größere Ausbreitung der LHEP. In bereits publizierten Studien konnte bisher ein signifikanter Zusammenhang zwischen Defektgröße der EZ und reinem Vorkommen von LHEP

gezeigt werden (Schumann et al., 2015a) (Choi et al., 2017) (Zampedri et al., 2017) (Purtskhvanidze et al., 2018).

Im Gegensatz dazu zeigte sich in unserer Analyse kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Auftreten einer zusätzlichen traktiven ERM und Vorkommen von Defekten der äußeren Netzhautschichten, wie der EZ. Auch konnte keine statistische Signifikanz zwischen Auftreten von traktiver ERM und maximalem/minimalem horizontalen Lochdiameter sowie der CRT nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls keine Korrelation nachweisen konnten: Dell’Omo und Kollegen fanden keine Korrelation zwischen einer zusätzlichen traktiven ERM und Größe der Lochdiameter in der OCT und in der Fundusautofluoreszenz (Dell’Omo et al., 2017). Die Arbeitsgruppe um Zampedri und Kollegen stellten Defekte äußerer Netzhautschichten seltener bei Makulaschichtforamen mit überwiegend traktiver Komponente oder bei Mischformen fest (Zampedri et al., 2017). Nach aktuellem Kenntnisstand liegen hierzu keine weiteren vergleichbaren Studien vor.

5.4 Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse

Bereits in früheren durchgeführten Studien konnte gezeigt werden, dass Defekte der Photorezeptorschicht die BCVA signifikant negativ beeinflussten (Clamp et al., 2014) (Schumann et al., 2015a) (Pang et al., 2015) (Compera et al., 2015b). Auch erst kürzlich wurde von Zampedri und Kollegen vorgestellt, dass morphologische Veränderungen äußerer Netzhautschichten innerhalb einer 2-jährigen Nachbeobachtungszeit mit schlechterer BCVA einhergingen (Zampedri et al., 2017). In unserer Studie fand sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen sowohl Größe des EZ-Defektes in der SD-OCT als auch Fläche des EZ-Defektes in der En Face OCT in Korrelation mit der BCVA.

Ein großer maximaler horizontaler Lochdiameter, das heißt eine ausgeprägte intraretinale Spaltbildung, bedingte eine schlechtere BCVA. Auch Pang und Kollegen sowie Govetto und Kollegen beobachteten diesen Zusammenhang (Pang et al., 2015) (Govetto et al., 2016). Dies erscheint schlüssig vor dem Hintergrund, dass ein größerer maximaler horizontaler Lochdiameter mit Defekten der EZ einhergeht.

In vorherigen Untersuchungen wurde dargelegt, dass Augen mit Makula-

schichtforamen und LHEP im Vergleich zu Augen mit Makulaschichtforamen ohne LHEP eine signifikant schlechtere BCVA aufweisen (Pang et al., 2015) (Schumann et al., 2015a) (Itoh et al., 2016). In unserer Studie fand sich jedoch kein statistischer Zusammenhang zwischen LHEP-Querschnittsfläche in der SD-OCT bzw. Ausbreitung von LHEP in der En Face OCT in Korrelation mit der BCVA. Hier gilt jedoch zu berücksichtigen, dass in dieser Studie nur nicht-operierte Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP eingeschlossen wurden. Ein starker subjektiver Leidensdruck, die Zunahme von Metamorphopsien, ein deutlicher Visusabfall oder eine BCVA von < 0.5 sind in der Augenklinik der Universität München jedoch Indikationen zur Vitrektomie mit Peeling von innerer Grenzmembran und epiretinalem Gewebe. Folglich könnte es sein, dass operierte Patienten mit Progression des Makuladefekts und LHEP nicht in diesen Berechnungen berücksichtigt wurden.

Auch das Vorkommen von traktiven ERM zusätzlich zu LHEP korrelierte nicht signifikant mit einer schlechteren BCVA. Einzig eine parafoveale Lage der traktiven ERM verschlechterte die BCVA signifikant bei der Erstuntersuchung unserer Studie. Auch in anderen Studien war das Vorkommen traktiver ERM bei Makulaschichtforamen nicht mit einer schlechteren BCVA assoziiert (Schumann et al., 2015a) (Govetto et al., 2016). Im Gegenteil, in der Studie von Zampedri und Kollegen beispielsweise ging das Vorkommen einer traktiven ERM sogar mit einer besseren BCVA einher (Zampedri et al., 2017).

5.5 Stärken und Limitationen der Studie

Eine besondere Stärke dieser Studie stellt die homogene Auswahl an Patientenaugen dar. In unseren Untersuchungen wurden ausschließlich Augen mit Makulaschichtforamen entsprechend der aktuellen Klassifikation nach Duker und Kollegen eingeschlossen, die LHEP den Kennzeichen nach Pang et al. in der SD-OCT aufwiesen (Duker et al., 2013) (Pang et al., 2014) (Pang et al., 2015). Auf diese Weise war es möglich zu zeigen, dass vor allem dieser Subtyp von Makulaschichtforamen bedeutsame morphologische Veränderungen über den Zeitverlauf aufweist.

Eine weitere Stärke dieser Studie ist das ausgesprochen lange Follow-up von im Mittel 40,5 Monaten (Median 52 Monate). So liefern unsere Untersuchungen wichtige Hinweise im Hinblick auf den langsamen Krankheitsverlauf von Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP.

Eine Limitation dieser Studie stellt die geringe Fallzahl dar, welche sich aus den strengen Einschlusskriterien ergibt. Die relativ geringe Anzahl von 34 Augen ist jedoch bei Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung und auch im Vergleich zur Fallzahl anderer Studien akzeptabel.

Ein weiterer Punkt ist, dass die unterschiedlichen morphologischen Parameter, wie der minimale und maximale horizontale Lochdiameter, die CRT sowie die LHEP-Querschnittsfläche und Ausbreitung der LHEP, sowohl in der SD-OCT als auch in der En Face OCT manuell ausgemessen wurden. Jedoch wurden die Messungen der LHEP-Querschnittsfläche von zwei unabhängigen, verblindeten Untersuchern vorgenommen und der Konkordanzkoeffizient zwischen beiden war sehr hoch.

Außerdem wurden nur nicht-vitrektomierte Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP in diese Studie eingeschlossen. Durch die bereits erwähnten Indikationen zur Vitrektomie mit Peeling innerer Grenzmembranen und epiretinalen Gewebes gilt es auch einen möglichen Selektionsbias zu berücksichtigen.

5.6 Diskussion der Therapieempfehlungen und der aktuellen optischen Kohärenztomographie Klassifikation

Da unterschiedliche Klassifikationen für die Diagnose nicht-vollständig durchgreifender Makuladefekte wie Makulaschichtforamen und Pseudoforamen der Makula existieren, bleibt auch die Empfehlung für einen operativen Eingriff umstritten. Einige Studien berichten über die funktionelle und morphologische Verbesserung durch Vitrektomie mit Peeling von innerer Grenzmembran und epiretinalen Gewebes bei Augen mit Makulaschichtforamen (Michalewska et al., 2010) (Casparis und Bovey, 2011) (Sanisoglu et al., 2013) (Lai et al., 2016). Auch Purtskhvanidze und Kollegen empfahlen ein operatives Vorgehen in bestimmten Fällen (Purtskhvanidze et al., 2018). Andere Studien kamen zu dem Schluss, dass ein chirurgischer Eingriff bei Makulaschichtforamen nicht empfohlen werden sollte, da die BCVA trotz morphologischer Verbesserungen postoperativ nicht entscheidend günstiger ausfällt (Bottoni et al., 2013) (Ko et al., 2017) (Dell’Omo et al., 2017).

Eine wichtige Indikation zur Operation ist neben der Berücksichtigung der BCVA und der subjektiven Beeinträchtigung des Patienten im Alltag unter anderem das Vorkommen von traktiven ERM, welche sich intraoperativ

effektiv entfernen lassen. Folglich kann es durch Lösung der Traktion zu einem Verschluss des Makuladefekts und zu einer Verbesserung der BCVA kommen (Purtskhvanidze et al., 2018) (Coassin et al., 2018) (Hirano et al., 2018). Die Entfernung von LHEP ist hingegen technisch herausfordernder, da sich diese Form von epiretinalem Gewebe durch ihre spezielle Beschaffenheit nur schwer mit dem Operationsbesteck greifen und damit entfernen lässt (Itoh et al., 2016) (Lai et al., 2016) (Haritoglou und Schumann, 2017). Zudem erscheint eine Aneinanderlagerung der Fovearänder durch die abgeflachte Fovea und die meist fortgeschrittene intraretinale Spaltbildung auch nach Entfernung sämtlichen epiretinalen Gewebes bei Makulaschichtforamen erschwert. Darüber hinaus wurde bereits in frühen Studien ein Zusammenhang zwischen der Integrität der Photorezeptorschicht und der BCVA nach Makulachirurgie gezeigt (Haritoglou, 2007) (Sun et al., 2013). Makulaschichtforamen mit LHEP zeigten häufiger Defekte der EZ, welche bereits präoperativ mit einer schlechteren BCVA assoziiert waren und sich postoperativ nur schwer und wenn dann meist erst nach längerer Zeit verschlossen (Haritoglou, 2007) (Lee et al., 2008) (Sun et al., 2013) (Lai et al., 2016) (Choi et al., 2017).

Die Darstellung neuer morphologischer Details mittels SD-OCT resultiert in einer Diskrepanz zwischen derzeitiger Definition von Makulaschichtforamen und daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen. Dies liegt nicht zuletzt daran, dass verschiedene Subformen als auch Mischformen von Makulaschichtforamen und Pseudoforamen der Makula im klinischen Alltag beobachtet und dadurch in verschiedenen Studien unterschiedlich beschrieben wurden. So kommt es, dass der Begriff der „intraretinalen Spaltbildung“ in der Literatur durch verschiedene Ausdrücke wie „intraretinal splitting“, „cystoid formation“, „lamellar cleavage“ oder „intraretinal dissection“ missverständlich verwendet wird. Hier gilt es zu unterscheiden: die intraretinale Spaltbildung mit Verlust von Gewebe betrifft meist alle inneren Netzhautschichten und ist ein Kennzeichen des klassischen Makulaschichtforamens, wohingegen die traktiv bedingte Foveoschisis charakteristischerweise nur auf der Ebene der Henle-Faserschicht zu sehen ist. Letztere kann auch mit einem mikrozystischen Makulaödem im Bereich der inneren Körnerschicht einhergehen. In diesem Zusammenhang gilt es zu erwähnen, dass die durch Traktion bedingte zystische Spaltbildung der sogenannten „traktiven“ Form von Makulaschichtforamen nicht mit der Spaltbildung eines klassischen Makulaschichtforamens verwechselt werden sollte (Gaudric et al., 2013). Zampedri und Kollegen schlugen kürzlich für diese Übergangs-

formen den Begriff des „V-förmigen Makulaschichtforamens“ vor (Zampedri et al., 2017).

Dies führt letztlich dazu, dass die aktuell vorliegenden Studien durch Verwendung unterschiedlicher Einteilungen, Klassifikationen und Subgruppenanalysen hinsichtlich operativer Erfolge schwierig zu vergleichen sind und sich daraus nicht immer übereinstimmende Therapieempfehlungen aussprechen lassen. Daraus ergibt sich, dass eine neue Klassifikation zur Identifizierung verschiedener Subgruppen von Augen mit nicht-vollständig durchgreifenden Makulaforamen erforderlich wird. Es ist zu überlegen, ob neben den bisher bekannten Entitäten „Pseudofoamen der Makula“ und „Makulaschichtforamen“ eine dritte Gruppe jene Augen zusammenfassen könnte, die entweder als „tractional lamellar macular hole“ von Govetto et al. oder als „macular pseudohole with stretched edges“ von Gaudric et al. oder als „v-shaped lamellar macular hole“ von Zampedri et al. bezeichnet werden (Govetto et al., 2016) (Gaudric et al., 2013) (Zampedri et al., 2017). Letzteren ist allen eine ERM gemeinsam, die in einer Foveoschisis resultiert.

Ziel wäre nicht nur Ärzten und Forschern eine einheitliche Sprache zu bieten, sondern auch prognostische Faktoren in der SD-OCT bestimmen zu können und chirurgische Therapieempfehlungen auszusprechen. Anders als klassische Makulaschichtforamen können nämlich Augen mit ERM und Foveoschisis wie auch Pseudofoamen der Makula von einem operativen Vorgehen profitieren. Aufgrund der meist intakten EZ lässt sich durch Lösung der Traktion mehrheitlich eine deutliche Verbesserung der BCVA erzielen.

Es werden weitere klinische und histopathologische Studien operierter und nicht-operierter Augen mit Makulaschichtforamen mit verschiedenen morphologischen Erscheinungsbildern und epiretinalem Gewebe notwendig sein, um diese Frage abschließend klären zu können.

5.7 Schlussfolgerungen

In dieser Studie wurden Makulaschichtforamen mit LHEP im Langzeitverlauf beobachtet und nach morphologischen Merkmalen mittels SD-OCT und En Face OCT untersucht. Zur klinischen Korrelation erfolgte zudem eine Beurteilung der BCVA.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigten, dass das Vorkommen von

LHEP mit funktionellen und morphologischen Veränderungen einhergeht. In unserer Studie korrelierte eine Zunahme der LHEP mit einer größeren intraretinalen Spaltbildung (entspricht dem maximalen horizontalen Lochdiameter) und Defekten der EZ, welche wiederum beide mit einer Verschlechterung der BCVA assoziiert waren. Auch wenn die BCVA meist über Jahre stabil bleibt, zeigten unsere Ergebnisse, dass morphologische Veränderungen bei Makulaschichtforamen mit LHEP im Zeitverlauf auftreten. Vor allem die Messung des maximalen horizontalen Lochdiameter könnte sich neben der BCVA und dem subjektiven Leidensdruck des Patienten als einfach und schnell zu messender morphologischer Parameter im klinischen Alltag für die Entwicklung und das Fortschreiten eines Makulaschichtforamen mit LHEP eignen. Dafür spricht vor allem, dass eine fortgeschrittene intraretinale Spaltbildung mit anderen morphologischen Parametern, wie einer dünneren CRT und einer großen LHEP-Querschnittsfläche in unserer Studie signifikant korrelierte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Makulaschichtforamen mit LHEP morphologische Veränderungen im Langzeitverlauf zeigten. Aufgrund variabler klinischer Verläufe scheint eine neue Klassifikation zur Identifizierung verschiedener Subgruppen von Augen mit nicht-vollständig durchgreifenden Makulaschichtforamen hilfreich, um prognostische Faktoren in der SD-OCT zu ermitteln und Patienten zu identifizieren, die von einer Vitrektomie mit Peeling von innerer Grenzmembran und epiretinalem Gewebe mehr profitieren könnten als andere.

6 Zusammenfassung

Makulaschichtforamen zählen zu den nicht vollständig-durchgreifenden Makuladefekten. Da diese Netzhauterkrankungen den Bereich des schärfsten Sehens betreffen, führen sie bei den Betroffenen durch störendes Verzerrtsehen und deutliche Visusminderung zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität.

Durch die Einführung und rasante Weiterentwicklung der optischen Kohärenztomographie (OCT) hat sich die ophthalmologische Bildgebung als nicht-invasives, berührungs- und strahlungsfreies Verfahren neben der Funduskopie in den letzten Jahren im klinischen Alltag etabliert. Die hochauflösende Spectral Domain OCT (SD-OCT) sowie En Face OCT erlauben als zwei- und dreidimensionale Schnittbildtechniken ein naturgetreues und millimetergenaues Abbild der Netzhaut und ermöglichen dadurch retinale Schichten der Makula im Detail zu beurteilen.

Mittels SD-OCT konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Formen epiretinalen Gewebes bei Augen mit Makulaschichtforamen vorkommen. Neben den traktiven epiretinalen Membranen (ERM) tritt bei der Mehrheit der Augen eine atypische hypodense homogene Proliferation auf, die ohne Anhalt einer Traktion scheint. Erst kürzlich wurde bekannt, dass dieses in der Literatur als Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (engl.: lamellar hole-associated epiretinal proliferation, LHEP) bezeichnete Gewebe signifikant häufiger mit Defekten der Photorezeptorschicht assoziiert ist, was folglich in einer schlechteren bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) resultiert. Zudem wurde bei einzelnen Augen von einer Zunahme dieser atypischen Proliferation im Zeitverlauf berichtet.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, morphologische Veränderungen epiretinalen Gewebes sowie intraretinale Veränderungen bei Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP im Langzeitverlauf mittels SD- und En Face OCT zu untersuchen und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. In diesem Zusammenhang galt es zu evaluieren, ob im Hinblick auf das therapeutische Vorgehen klinische Parameter in der SD-OCT detektiert werden können, die helfen könnten, individuelle Therapieempfehlungen auszusprechen.

In diese konsekutive Studie wurden 34 Augen von 30 Patienten eingeschlossen, die nach aktueller Klassifikation nach Duker und Kollegen ein Ma-

kulaschichtforamen sowie eine LHEP aufwiesen und im Zeitraum von August 2009 bis Januar 2016 an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München und an der Universitätsklinik „Luigi Sacco“, Mailand, Italien behandelt wurden. Analysiert wurden die SD- und En Face OCT Befunde in Bezug auf die Integrität äußerer Netzhautschichten, die zentrale retinale Dicke (CRT), den minimalen und maximalen horizontalen Lochdiameter sowie das Vorkommen epiretinalen Gewebes. Bei letzterem wurde die LHEP-Querschnittsfläche sowie das Auftreten einer zusätzlichen ERM beurteilt. Für die retrospektive Auswertung klinischer Daten wurden u.a. die BCVA und der Linsenstatus erhoben. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug dabei im Mittel 41 ± 26 Monate (6-87 Monate).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass das Vorkommen von LHEP mit funktionellen und morphologischen Veränderungen einhergeht. Mittels SD-OCT und En Face OCT korrelierte eine Zunahme von LHEP mit einer größeren intraretinalen Spaltbildung und Defekten in der ellipsoiden Zone der Photorezeptorschicht. Beides resultierte in einer Verschlechterung der BCVA. Das Vorkommen einer zusätzlichen traktiven ERM hingegen war nicht mit einer Verschlechterung der BCVA verbunden. Trotz stabiler BCVA zeigte unsere Analyse, dass morphologische Veränderungen bei Makulaschichtforamen mit LHEP im Langzeitverlauf auftreten. Vor allem die Messung des maximalen horizontalen Lochdiameter könnte sich neben der BCVA und dem subjektiven Leidensdruck des Patienten als einfach und schnell zu messender morphologischer Parameter im klinischen Alltag als Maß für die Entwicklung und das Fortschreiten eines Makulaschichtforamens mit LHEP eignen. Dafür spricht, dass ein großer maximaler horizontaler Lochdiameter, das heißt analog eine fortgeschrittene intraretinale Spaltbildung mit anderen morphologischen Parametern wie der CRT und der LHEP-Querschnittsfläche in unserer Studie signifikant korrelierte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in unserer Studie eine Zunahme von LHEP und intraretinale Veränderungen mit einer schlechteren BCVA bei Augen mit Makulaschichtforamen und LHEP im Langzeitverlauf signifikant korrelierten. Durch Weiterentwicklung der OCT wurden in den letzten Jahren Subgruppen von Makulaschichtforamen detektiert, die verschiedene Formen epiretinalen Gewebes und variable klinische Verläufe zeigen. Daraus ergibt sich eine Diskrepanz zwischen derzeitiger Definition von Makulaschichtforamen und den daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen. Vor diesem Hintergrund

erscheint eine neue Klassifikation zur Identifizierung verschiedener Subgruppen erforderlich, um prognostische Faktoren in der SD-OCT zu ermitteln und Patienten zu identifizieren, die von einer Vitrektomie mit Peeling von innerer Grenzmembran und epiretinalem Gewebe mehr profitieren als andere.

7 Literaturverzeichnis

Literatur

- Adhi, M. und Duker, J. S. (2013). Optical coherence tomography – current and future applications. *Current Opinion in Ophthalmology*, 24(3):213–221.
- An, L., Li, P., Lan, G., Malchow, D., und Wang, R. K. (2013). High-resolution 1050 nm Spectral Domain Retinal Optical Coherence Tomography at 120 kHz A-scan Rate with 6.1 mm Imaging Depth. *Biomedical Optics Express*, 4(2):245.
- Augustin, A. J. (2007). *Augenheilkunde : mit 144 Tabellen*. Springer, Berlin, 3., komple. Auflage.
- Augustin, A. J., Collins, J. F., und Krieglstein, G. K. (2001). *Augenheilkunde : mit 138 Tabellen*. Springer.
- Bach, M. und Kommerell, G. (1998). Sehschärfenbestimmung nach Europäischer Norm: wissenschaftliche Grundlagen und Möglichkeiten der automatischen Messung. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 212(4):190–195.
- Bergua, A. (2017). Retina. In *Das menschliche Auge in Zahlen*, Seiten 99–113. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Bishop, P. N. (2009). Vitreous as a substrate for vitreolysis. *Developments in ophthalmology*, 44:7–19.
- Bottoni, F., Carmassi, L., Cigada, M., Moschini, S., und Bergamini, F. (2008). Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes: is optical coherence tomography the “gold standard”? *British Journal of Ophthalmology*, 92(5):635–639.
- Bottoni, F., Deiro, A. P., Giani, A., Orini, C., Cigada, M., und Staurenghi, G. (2013). The natural history of lamellar macular holes: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 251(2):467–475.

- Candiello, J., Cole, G. J., und Halfter, W. (2010). Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biology*, 29(5):402–410.
- Casparis, H. und Bovey, E. H. (2011). Surgical treatment of lamellar macular hole associated with epimacular membrane. *Retina*, 31(9):1783–1790.
- Cheung, N., Tan, S.-P., Lee, S. Y., Cheung, G. C. M., Tan, G., Kumar, N., Cheng, C.-Y., und Wong, T. Y. (2016). Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore Epidemiology of Eye Disease study. *The British journal of ophthalmology*, Seiten 371–376.
- Choi, W. S., Merlau, D. J., und Chang, S. (2017). Vitrectomy for Macular Disorders Associated With Lamellar Macular Hole Epiretinal Proliferation. *Retina*, Seiten 7–10.
- Clamp, M. F., Wilkes, G., Leis, L. S., McDonald, H. R., Johnson, R. N., Jumper, J. M., Fu, A. D., Cunningham, E. T., Stewart, P. J., Haug, S. J., und Lujan, B. J. (2014). En face spectral domain optical coherence tomography analysis of lamellar macular holes. *Retina*, 34(7):1360–1366.
- Coassin, M., Mastrofilippo, V., Stewart, J., Fanti, A., Belpoliti, M., Cimino, L., Iovieno, A., und Fontana, L. (2018). Lamellar macular holes: surgical outcome of 106 patients with long-term follow-up. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*.
- Compera, D., Entchev, E., Haritoglou, C., Mayer, W. J., Hagenau, F., Ziada, J., Kampik, A., und Schumann, R. G. (2015a). Correlative Microscopy of Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation. *Journal of Ophthalmology*, 2015:1–8.
- Compera, D., Entchev, E., Haritoglou, C., Scheler, R., Mayer, W. J., Wolf, A., Kampik, A., und Schumann, R. G. (2015b). Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation in Comparison to Epiretinal Membranes of Macular Pseudoholes. *American Journal of Ophthalmology*, 160(2):373–384.e1.
- de Jong, J. H., van Zeeburg, E. J. T., Cereda, M. G., van Velthoven, M. E. J., Faridpooya, K., Vermeer, K. a., und van Meurs, J. C. (2016). Intravitreal versus Subretinal administration of recombinant tissue Plasminogen activator combined with gas for acute submacular hemorrhages due to

- age-related macular degeneration. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 36(5):914–25.
- Dell’Omo, R., Dell’Omo, E., Costagliola, C., und Costagliola, C. (2017). Role of Lamellar Hole–Associated Epiretinal Proliferation in Lamellar Macular Holes. *American Journal of Ophthalmology*.
- Dössel, O. (2016). Optische Kohärenztomographie OCT. In Dössel, O., Herausgeber, *Bildgebende Verfahren in der Medizin*, Seiten 471–484. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Duker, J. S., Kaiser, P. K., Binder, S., De Smet, M. D., Gaudric, A., Reichel, E., Sadda, S. R., Sebag, J., Spaide, R. F., und Stalmans, P. (2013). The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 120(12):2611–2619.
- Fercher, A. F., Mengedoht, K., und Werner, W. (1988). Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Optics Letters*, 13(3):186.
- Fujimoto, J. G. und Drexler, W. (2008). Introduction to Optical Coherence Tomography. In Greenbaum, E., Drexler, W., und Fujimoto, J. G., Herausgeber, *Optical Coherence Tomography - Technology and Applications*, Nummer 1 in Biological and Medical Physics, Biomedical Engineering, Seiten 1–40. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Fujimoto, J. G., Schmitt, J. M., Swanson, E. A., und Jang, I.-K. (2015). *The Development of OCT*, Seiten 1–21. Springer International Publishing, Cham.
- Gandorfer, A., Haritoglou, C., Scheler, R., Schumann, R., Zhao, F., und Kampik, A. (2012). Residual Cellular Proliferation on the Internal Limiting Membrane in Macular Pucker Surgery. *Retina*, 32(3):477–485.
- Gass (1976). Lamellar macular hole: A complication of cystoid macular edema after cataract extraction. *Archives of Ophthalmology*, 94(5):793–800.
- Gaudric, A., Aloulou, Y., Tadayoni, R., und Massin, P. (2013). Macular Pseudoholes With Lamellar Cleavage of Their Edge Remain Pseudoholes. *American Journal of Ophthalmology*, 155(4):733–742.e4.

- Geitzenauer, W., Hitzzenberger, C. K., und Schmidt-Erfurth, U. M. (2011). Retinal optical coherence tomography: past, present and future perspectives. *British Journal of Ophthalmology*, 95(2):171–177.
- Govetto, A., Dacquay, Y., Farajzadeh, M., Platner, E., Hirabayashi, K., Hoss-eini, H., Schwartz, S. D., und Hubschman, J.-P. (2016). Lamellar Macular Hole: Two Distinct Clinical Entities? *American Journal of Ophthalmology*, 164:99–109.
- Grehn, F. (2012). Glaskörper, Vitrektomie. In Grehn, F., Herausgeber, *Augenheilkunde*, Springer-Lehrbuch, Seiten 273–285. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Gupta, P., Yee, K. M. P., Garcia, P., Rosen, R. B., Parikh, J., Hageman, G. S., Sadun, A. A., und Sebag, J. (2011). Vitreoschisis in macular diseases. *British Journal of Ophthalmology*, 95(3):376–380.
- Halfter, W., Sebag, J., und Cunningham, E. T. (2014). Vitreoretinal interface and inner limiting membrane. In Sebag, J., Herausgeber, *Vitreous: In Health and Disease*, Seiten 165–191. Springer New York, New York, NY.
- Haouchine, B., Massin, P., Tadayoni, R., Erginay, A., und Gaudric, A. (2004). Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes by optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*, 138(5):732–739.
- Haritoglou, C. (2007). Glial Cell Proliferation Under the Internal Limiting Membrane in a Patient With Cellophane Maculopathy. *Archives of Ophthalmology*, 125(9):1301.
- Haritoglou, C. und Schumann, R. G. (2017). Indikation und chirurgisches Vorgehen bei Makulaschichtforamen und Pseudofoamen. *Der Ophthalmologe*, 114(12):1117–1121.
- Haritoglou, C., Schumann, R. G., und Wolf, A. (2014). Epiretinale Gliose. *Ophthalmologe*, 111(5):485–497.
- Heegaard, S. (1997). Morphology of the vitreoretinal border region. *Acta ophthalmologica Scandinavica. Supplement*, (222):1–31.

- Hirano, M., Morizane, Y., Kimura, S., Hosokawa, M., Shiode, Y., Doi, S., Toshima, S., Takahashi, K., Hosogi, M., Fujiwara, A., Takasu, I., Okanouchi, T., Kawabata, M., und Shiraga, F. (2018). Assessment of Lamellar Macular Hole and Macular Pseudohole With a Combination of En Face and Radial B-scan Optical Coherence Tomography Imaging. *American Journal of Ophthalmology*, 188:29–40.
- Huang, D., Swanson, E., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C., und Fujimoto, J. G. (1991). Optical Coherence Tomography. *Science*, 254(5035):1178–1181.
- Itoh, Y., Levison, A. L., Kaiser, P. K., Srivastava, S. K., Singh, R. P., und Ehlers, J. P. (2016). Prevalence and characteristics of hyporeflexive preretinal tissue in vitreomacular interface disorders. *The British journal of ophthalmology*, 100(3):399–404.
- Izatt, J. A. und Choma, M. A. (2008). Theory of Optical Coherence Tomography. *Optical Coherence Tomography: Technology and Applications*, Seiten 47–72.
- Kampik, A. und Grehn, F. (2008). *Augenärztliche Differenzialdiagnose*. Thieme, s.l., 1. auflage. Auflage.
- Kanski, J. (2008). *Klinische Ophthalmologie Lehrbuch und Atlas*. Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke, s.l., 7. aufl.. Auflage.
- Kellner, U. und Wachtlin, J. (2008). *Retina: Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. Thieme, s.l., 1. auflage. Auflage.
- Ko, J., Kim, G. A., Lee, S. C., Lee, J., Koh, H. J., Kim, S. S., Byeon, S. H., und Lee, C. S. (2017). Surgical outcomes of lamellar macular holes with and without lamellar hole-associated epiretinal proliferation. *Acta Ophthalmologica*, 95(3):e221–e226.
- Kraus, M. F., Potsaid, B., Mayer, M. A., Bock, R., Baumann, B., Liu, J. J., Hornegger, J., und Fujimoto, J. G. (2012). Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomedical Optics Express*, 3(6):1182.
- Lai, T.-T., Chen, S.-N., und Yang, C.-M. (2016). Epiretinal proliferation in lamellar macular holes and full-thickness macular holes: clinical and surgical

- findings. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254(4):629–638.
- Landa, G., Gentile, R. C., Garcia, P. M. T., Muldoon, T. O., und Rosen, R. B. (2012). External limiting membrane and visual outcome in macular hole repair: spectral domain OCT analysis. *Eye*, 26(1):61–69.
- Lang, G. E. (2015). Ophthalmoscopy in the era of optical coherence tomography (In German). *The Ophthalmologist: Journal of the German Society of Ophthalmology*, 112(9):791–800.
- Lang, G. K. und Esser, J. (2014). *Augenheilkunde*. Thieme, Stuttgart, 5., überar. Auflage.
- Lee, J. E., Lee, S. U., Jea, S. Y., Choi, H. Y., und Oum, B. S. (2008). Reorganization of photoreceptor layer on optical coherence tomography concurrent with visual improvement after macular hole surgery. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, 22(2):137–42.
- Litfin, G. (2004). *Technische Optik in der Praxis*. Springer, Dordrecht.
- Meschede, D. (2008). *Optik, Licht und Laser*, Band 1542. Vieweg+Teubner Verlag / GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden, Wiesbaden, 3., durchg. Auflage.
- Mescher, A. L., Preceded by: Mescher, A. L., und Junqueira, L. C. U. (2013). *Junqueira's basic histology : text and atlas*. McGraw-Hill Medical, New York, NY, 13. ed.. Auflage.
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Odrobina, D., und Nawrocki, J. (2012). Non-full-thickness macular holes reassessed with spectral domain optical coherence tomography. *Retina*, 32(5):922–929.
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Odrobina, D., Pikulski, Z., Cisiecki, S., Dziągielewski, K., und Nawrocki, J. (2010). Surgical treatment of lamellar macular holes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 248(10):1395–1400.
- Michelson, A. A. (1961). *Light waves and their uses*, Band 508 in *Decennial publications*. The University of Chicago Press.

- Mogensen, M., Themstrup, L., Banzhaf, C., Marschall, S., Andersen, P. E., und Jemec, G. B. E. (2014). Optical Coherence Tomography. *Skin Cancer*, 4(4):257–266.
- Naumann, G. O. H., Apple, D. J., Doerr, W., Uehlinger, E., und Seifert, G., Herausgeber (1997). *Pathologie des Auges: II*. Springer, Berlin, 2., völlig. Auflage.
- Ng, C. H., Cheung, N., Wang, J. J., Islam, A. F., Kawasaki, R., Meuer, S. M., Cotch, M. F., Klein, B. E., Klein, R., und Wong, T. Y. (2011). Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology*, 118(4):694–699.
- Pang, C. E., Maberley, D. A., Freund, K. B., White, V. A., Rasmussen, S., To, E., und Matsubara, J. A. (2016). Lamellar hole-associated epiretinal proliferation : A clinicopathologic correlation. *Retina*, 36(7):1408–1412.
- Pang, C. E., Spaide, R. F., und Freund, K. B. (2014). Epiretinal Proliferation Seen in Association With Lamellar Macular Holes. *Retina*, 34(8):1513–1523.
- Pang, C. E., Spaide, R. F., und Freund, K. B. (2015). Comparing Functional and Morphologic Characteristics of Lamellar Macular Holes With and Without Lamellar Hole-Associated Epiretinal Proliferation. *Retina*, 35(4):720–726.
- Park, D. W., Sipperley, J. O., Sneed, S. R., Dugel, P. U., und Jacobsen, J. (1999). Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology*, 106(7):1392–7; discussion 1397–8.
- Parolini, B., Schumann, R. G., Cereda, M. G., Haritoglou, C., und Pertile, G. (2011). Lamellar Macular Hole: A Clinicopathologic Correlation of Surgically Excised Epiretinal Membranes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(12):9074.
- Parravano, M., Oddone, F., Boccassini, B., Chiaravalloti, A., Scarinci, F., Sciamanna, M., Boninfante, A., Tedeschi, M., und Varano, M. (2013). Functional and structural assessment of lamellar macular holes. *British Journal of Ophthalmology*, 97(3):291–296.

- Purtskhvanidze, K., Balken, L., Hamann, T., Wöster, L., Burchard, C. V. D., Roider, J., und Treumer, F. (2018). Long-term follow-up of lamellar macular holes and pseudoholes over at least 5 years. Seiten 1067–1078.
- Reibaldi, M., Parravano, M., Varano, M., Longo, A., Avitabile, T., Uva, M. G., Zagari, M., Toro, M., Boscia, F., Boccassini, B., Chiaravalloti, A., Mariotti, C., und Reibaldi, A. (2012). Foveal Microstructure and Functional Parameters in Lamellar Macular Hole. *American Journal of Ophthalmology*, 154(6):974–980.e1.
- Rosen, R. B., Hathaway, M., Rogers, J., Pedro, J., Garcia, P., Laissue, P., Dobre, G. M., und Podoleanu, A. G. (2009). Multidimensional en-face OCT imaging of the retina. *Optics express*, 17(5):4112–4133.
- Rougier, M.-B., Delyfer, M.-N., und Korobelnik, J.-F. (2016). *Oct & Retina*. {Laboratoires Théa} and {Carl Zeiss Meditec France SAS}, Clermont-Ferrand and Marly-le-Roi.
- Sachsenweger, M. und Klauß, V. (2003). *Augenheilkunde*. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart, [online-au. Auflage.
- Sanisoglu, H., Elbay, A., Sevim, S., Celik, U., Aktas, F. B., und Durmus, E. (2013). Surgical therapy versus observation for lamellar macular hole: a retrospective comparison study. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 7:1843–8.
- Schumann, R. G. (2015). Glaskörper und vitreoretinale Grenzfläche: Teil 1: Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. *Z. prakt. Augenheilkd.*, Seiten 127–138.
- Schumann, R. G., Compera, D., Schaumberger, M. M., Wolf, A., Fazekas, C., Mayer, W. J., Kampik, A., und Haritoglou, C. (2015a). Epiretinal membrane characteristics correlate with photoreceptor layer defects in lamellar macular holes and macular pseudoholes. *Retina*, 35(4):727–735.
- Schumann, R. G., Gandorfer, A., Kampik, A., und Haritoglou, C. (2015b). Klinisch-pathologische Korrelationen an der vitreoretinalen Grenzfläche. *Ophthalmologe*, 112(1):20–28.
- Schumann, R. G., Vogt, D., Haritoglou, C., Hagenau, F., Siedlecki, J., Wolf, A., und Priglinger, S. G. (2017). Histopathologische Korrelation epireti-

- nalen Gewebes bei Schichtforamen und Pseudoforamen der Makula. *Der Ophthalmologe*, 114(12):1110–1116.
- Sebag, J., Herausgeber (2014). *Vitreous: In health and disease*. Springer, New York.
- Sebag, J. (2015). Die vitreoretinale Grenzfl e und ihre Rolle in der Pathogenese vitreomakulr Erkrankungen. *Ophthalmologe*, 112(1):10–19.
- Sebag, J., Gupta, P., Rosen, R. R., Garcia, P., und Sadun, A. A. (2007). Macular holes and macular pucker: the role of vitreoschisis as imaged by optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 105:121–9; discussion 129–31.
- Sebag, J., Niemeyer, M., und Koss, M. J. (2014). *III.B. Anomalous Posterior Vitreous Detachment and Vitreoschisis*, Seiten 241–263. Springer New York, New York, NY.
- Sharma, U., Chang, E. W., und Yun, S. H. (2008). Long-wavelength optical coherence tomography at 1.7 microm for enhanced imaging depth. *Optics express*, 16(24):19712–19723.
- Spaide, R. F. und Curcio, C. A. (2011). Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*, 31(8):1609–1619.
- Srinivasan, V. J., Adler, D. C., Chen, Y., Gorczynska, I., Huber, R., Duker, J. S., Schuman, J. S., und Fujimoto, J. G. (2008). Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 49(11):5103–5110.
- Stanzel, B. V., Gagalick, A., Brinkmann, C. K., Brinken, R., Herwig, M. C., und Holz, F. G. (2016). Intraoperative OCT in ophthalmic microsurgery. *Der Ophthalmologe*, 113(5):435–442.
- Staurenghi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R. F., und International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN • OCT) Panel (2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN • OCT consensus. *Ophthalmology*, 121(8):1572–8.

- Steiner, R. (2013). Laser-Gewebe-Wechselwirkungen. In Raulin, C. und Karsai, S., Herausgeber, *Lasertherapie der Haut*, Seiten 25–39. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Sun, J.-P., Chen, S.-N., Chuang, C.-C., Lin, C.-W., Lin, C.-J., Huang, J.-Y., Yang, C.-M., Chen, M.-S., und Yang, C.-H. (2013). Surgical treatment of lamellar macular hole secondary to epiretinal membrane. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 251(12):2681–2688.
- Tao, L. W., Wu, Z., Guymer, R. H., und Luu, C. D. (2016). Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 44(5):422–430.
- Theodossiadis, P. G., Grigoropoulos, V. G., Emfietzoglou, I., Nikolaidis, P., Vergados, I., Apostolopoulos, M., und Theodossiadis, G. P. (2009). Evolution of lamellar macular hole studied by optical coherence tomography. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 247(1):13–20.
- Uchino, E. (2001). Initial Stages of Posterior Vitreous Detachment in Healthy Eyes of Older Persons Evaluated by Optical Coherence Tomography. *Archives of Ophthalmology*, 119(10):1475.
- van Velthoven, M. E., Faber, D. J., Verbraak, F. D., van Leeuwen, T. G., und de Smet, M. D. (2007). Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26(1):57–77.
- Witkin, A. J., Ko, T. H., Fujimoto, J. G., Schuman, J. S., Bauman, C. R., Rogers, A. H., Reichel, E., und Duker, J. S. (2006). Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: An ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology*, 113(3):388–397.
- Zampedri, E., Romanelli, F., Semeraro, F., Parolini, B., und Frisina, R. (2017). Spectral-domain optical coherence tomography findings in idiopathic lamellar macular hole. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255(4):699–707.
- Zhao, F., Gandorfer, A., Haritoglou, C., Scheler, R., Schaumberger, M. M., Kampik, A., und Schumann, R. G. (2013). Epiretinal Cell Proliferation in

Macular Pucker and Vitreomacular Traction Syndrome. *Retina*, 33(1):77–88.

8 Anhang

8.1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Bündelung der Lichtimpulse auf die Netzhaut (aus dem Fotoarchiv Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg)	3
Abb. 2	Augenhintergrund eines gesunden rechten Auges. Die Makula lutea liegt 3-4 mm temporal unterhalb der Papille (aus dem Archiv der Augenlinik LMU München)	3
Abb. 3	Schematische Darstellung des Lichtweges und die rückläufige Weitergabe der Sinnesinformation über die einzelnen Neurone bis zur Bündelung des Sehnerven; linkes Schema modifiziert nach (Lang und Esser, 2014) und rechtes Schema mit freundlicher Genehmigung der Bayer AG	4
Abb. 4	Aufbau von Zapfen (links) und Stäbchen (rechts). Modifiziert nach (Mescher et al., 2013)	5
Abb. 5	Elektronenmikroskopische Darstellung der Glaskörperrinde nach Entfernung der Netzhaut. Die Kollagenfibrillen sind an dieser Stelle besonders dicht gepackt. Nach (Halfter et al., 2014)	6
Abb. 6	Vitreoretinale Grenzfläche (VRGF) in (a) lichtmikroskopischer und (b) transmissionselektronenmikroskopischer Darstellung mit innerer Grenzmembran (ILM, Stern) und ihrer glatten, vitrealen und undulierten, retinalen Seite. Die ILM liegt der Nervenfaserschicht mit den Müller-Zell-Endplatten (MZE) auf. Nach (Schumann et al., 2015b)	7
Abb. 7	OCT-Einheit 2016. Aus dem Fotoarchiv Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg	8
Abb. 8	Makula Normalbefund. Histologisches Bild (links) und optischer Kohärenztomographie Befund (rechts) gegenübergestellt. Beschriftet dargestellt sind die wichtigsten Strukturen. Modifiziert nach (Lang und Esser, 2014)	9

Abb. 9	Schemazeichnung über das Grundprinzip der Interferometrie .	10
Abb. 10	Schematische OCT-Scanprotokolle. Dargestellt wird in a) die Erzeugung eines longitudinalen B-Scans, zusammengesetzt aus mehreren A-Scans (rote Linie) und b) die Erzeugung eines dreidimensionalen C-Scans, zusammengesetzt aus aneinanderreihenden B-Scans. Modifiziert nach (van Velthoven et al., 2007)	11
Abb. 11	Schema der OCT-Scanning Methoden. Links: eindimensionale Messung (A-Scan). Mitte: zweidimensionales Bild (B-Scan). Das Bild wird in transversaler Richtung erfasst, während parallel A-Scans (rote Pfeile) in axialer Richtung laufen. Rechts: dreidimensionale Messung (volumetrischer C-Scan): A und B-Scans werden zu einem C-Scan mit Aufsicht auf die Netzhaut zusammengesetzt. Modifiziert nach (Kraus et al., 2012)	13
Abb. 12	Makulaschichtforamen: Spectral Domain OCT Klassifikationskriterien der International Vitreomacular Traction Study Group. Modifiziert nach (Duker et al., 2013)	15
Abb. 13	Stadien der altersbedingten hinteren Glaskörperabhebung. Modifiziert nach (Uchino, 2001)	16
Abb. 14	Überblick über die Entstehung verschiedener Makulopathien. Schematisches Diagramm, modifiziert nach (Sebag et al., 2014)	17
Abb. 15	Perifoveale epiretinale Membran (ERM) bei einem Patienten mit Makulaschichtforamen (Makulaschichtforamen hier aufgrund des perifovealen Schnittes nicht dargestellt) anhand eines Beispielbefundes aus dem Patientenkollektiv	18
Abb. 16	Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP) (Pfeile) eines Patienten mit Makulaschichtforamen, modifiziert aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der LMU München	19
Abb. 17	a) Vitrektomie nach (Sachsenweger und Klauß, 2003) mit b) Membranpeeling (intraoperative Sicht des Operateurs), aus dem Archiv der Augenklinik der LMU München	21
Abb. 18	Ein- und Ausschlusskriterien, Diagramm des Studien-Prozederes und der Patientenauswahl	22

Abb. 19	a) OCT Normalbefund. Modifiziert aus dem Archiv der Augenklinik der LMU München. b) Detail: äußere Banden der Retina mit äußerer Grenzmembran (ELM), ellipsoider Zone (EZ), Interdigitationszone (IZ) und retinalem Pigmentepithel (RPE). Modifiziert nach (Spaide und Curcio, 2011)	25
Abb. 20	Unterschiedliche Stadien und Läsionsmuster der äußeren Banden der Retina bei Makulaschichtforamen zweier Patienten aus dem Studienkollektiv	26
Abb. 21	Minimaler und maximaler Lochdiameter sowie zentrale retinale Dicke (CRT) anhand eines Beispielbefundes aus dem Patientenkollektiv	26
Abb. 22	Messung der Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Prolifertation (LHEP) und Addition beider Flächen lateral des Makulaschichtforamens anhand eines Befundes aus dem Patientenkollektiv nach (de Jong et al., 2016)	27
Abb. 23	Para- und perifoveale Lokalisation epiretinaler Membranen (ERM) anhand eines Beispielbefundes aus dem Patientenkollektiv	28
Abb. 24	En Face OCT Aufsicht auf die physiologische Netzhaut	28
Abb. 25	En Face - „Aufsichten“ auf den Makulaforamen-Befund verschiedener Patienten aus dem Studienkollektiv. Bei a) erfolgte die Ansicht in der Lochebene und zeigt den größten Defekt. Bei b) hingegen kommt die Makulaschichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP) in ihrer größten Ausdehnung optimal zur Darstellung. Bei c) wird der Defekt der ellipsoiden Zone (EZ) in passender Ebene veranschaulicht.	29
Abb. 26	Altersverteilung der Patienten bei Erstvorstellung	32
Abb. 27	Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) gemessen in logMAR im Vergleich der Erstvorstellung und der letzten Nachuntersuchung	33
Abb. 28	Glaskörperstatus. In der untersuchten Patientenstichprobe lag kein Glaskörper mehr vollständig der Netzhaut an.	33
Abb. 29	Defektbreite der ellipsoiden Zone (EZ) in μm im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung	34
Abb. 30	Verteilung der Defekte der ellipsoiden Zone (EZ) und kombinierter Defekte (EZ/ELM) bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung	35

Abb. 31	Zentrale retinale Dicke (CRT) im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung	36
Abb. 32	a) Minimaler horizontaler Lochdiameter und b) maximaler horizontaler Lochdiameter im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung	36
Abb. 33	Querschnittsfläche der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in mm^2 im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung	37
Abb. 34	Darstellung zweier Makulaschichtforamen mit para- und perifovealer epiretinaler Membranen (ERM) mit (a) und ohne (b) sichtbare Traktion	38
Abb. 35	Zusammenhang zwischen Lage der traktiven epiretinalen Membran (ERM) und deren Traktionseigenschaften	38
Abb. 36	Korrelation von Defektbreite der ellipsoiden Zone (EZ) in μm (x-Achse) und LHEP-Querschnittsfläche in mm^2 (y-Achse) bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung	40
Abb. 37	Korrelation von Defektbreite der ellipsoiden Zone (EZ) in μm (x-Achse) und der bestkorrigierten, logarithmierten Sehschärfe (y-Achse) bei Erstvorstellung und zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung	43
Abb. 38	Korrelation der Differenz des maximalen horizontalen Lochdiameter (letzte Nachuntersuchung/Erstvorstellung) in Relation zur bestkorrigierten Sehschärfe	44
Abb. 39	Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in mm^2 im Vergleich bei Erst-, Zweit- und Drittvorstellung	47
Abb. 40	Drei Beispiele aus dem Patientenkollektiv mit besonders großer Flächenausdehnung und -dicke der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation	48
Abb. 41	Korrelation von Defektfläche der ellipsoiden Zone (EZ) in mm^2 (x-Achse) und Flächenausdehnung der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in mm^2 (y-Achse) bei Erstvorstellung	49

Abb. 42	Beispielbefunde eines rechten Auges eines 68-jährigen Patienten mit Makulaschichtforamen und sichtbarer Zunahme der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) in 6-monatigen Kontrollintervallen. (F) Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung des Patienten im Februar 2018 zeigte sich deutlich das Vorhandensein der LHEP (grauer Pfeil im linken Bild).	52
Abb. 43	Beispielbefunde eines rechten Auges mit Makulaschichtforamen und Makulaschichtforamen-assoziiierter epiretinale Proliferation (LHEP) (graue Pfeile) einer 59-jährigen Patientin über den klinischen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. (A-D) Darstellung des Makulaschichtforamens mit LHEP in der SD-OCT. (E) Darstellung des Befundes zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung. Es zeigte sich sowohl in der SD-OCT als auch in der En Face OCT (mittige Darstellung der LHEP-Querschnittsfläche) eine Zunahme der Flächenausdehnung der LHEP.	54
Abb. 44	Beispielbefunde eines rechten Auges eines 62-jährigen Patienten mit sichtbarer Zunahme der Makulaschichtforamen-assoziierten epiretinalen Proliferation (LHEP) (graue Pfeile) und Entstehung eines Defektes der ellipsoiden Zone (EZ) (grüne Pfeile).	55
Abb. 45	Beispielbefund des rechten Auges einer 64-jährigen Patientin mit Makulaschichtforamen und wenig Makulaschichtforamen-assoziiierter epiretinale Proliferation (LHEP) (graue Pfeile). Sowohl in der SD-OCT (A)(C) als auch in der En Face OCT (B)(D) zeigte sich eine deutliche Zunahme der Traktion der epiretinalen Membran (ERM) (Sterne).	56
Abb. 46	Beispiel des linken Auges eines 81-jährigen Patienten mit Entstehung eines Makulaschichtforamens mit Makulaschichtforamen-assoziiierter epiretinale Proliferation (LHEP) (grauer Pfeil). (H) Nach Kataraktoperation zeigte sich der Übergang in ein durchgreifendes Makulaforamen. (I-K) Vier Wochen postoperativ begann ein Spontanverschluss mit erneuter Ausbildung eines Makulaschichtforamens. . . .	57

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Sehschärfeumrechnung zwischen dezimalem System und logarithmischer Skala	30
Tab. 2	Zusammenfassung der wichtigsten funktionellen und morphologischen Parameter der Studie und deren Korrelationen .	51

8.2 Publikationen

Originalartikel

Compera, D., Schumann, R. G., Cereda, M. G., Acquistapace, A., Lita, V., Priglinger, S. G. et al. (2017). Progression of lamellar hole-associated epiretinal proliferation and retinal changes during long-term follow-up. *British Journal of Ophthalmology* 2017, 25 May doi:10.1136/bjophthalmol-2016-310128

8.3 Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger bedanken, der es mir ermöglichte meine Doktorarbeit an der Augenklinik der LMU München durchzuführen.

Mein Dank gilt auch meiner Doktormutter Prof. Dr. med. Ricarda Schumann, die mir zu meinem Thema verhalf und deren konstruktive Kritik und scharfes Auge ich sehr zu schätzen wusste. Ich habe ihr wichtige Denkanstöße zu verdanken.

Meiner Betreuerin Dr. med. Denise Vogt möchte ich an dieser Stelle ausdrücklich für ihr umfassendes Engagement, ihre kostbare Zeit, ihre Expertise und Freude an der Materie danken. Sie stand mir jederzeit mit Zuversicht und Vertrauen zur Seite. Denise, Deine herzlichen Worte und Anmerkungen, aber auch Deine durchdachte Kritik haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. rer. biol. hum. Dipl. Phys. Markus Schaumberger aufrichtig für die Unterstützung und Geduld im Hinblick auf statistische Fragestellungen danken.

Darüber hinaus danke ich Renate Scheler und allen Mitarbeitern des Labors für vitreoretinale Pathologie und Elektronenmikroskopie, insbesondere auch meinen Mitdoktoranden für den guten kollegialen Austausch und das aufbauende Miteinander. Auch möchte ich allen weiteren Mitarbeitern der Augenklinik der LMU danken, die mir halfen diese Arbeit in die Tat umzusetzen.

Zu guter Letzt gilt mein besonderer Dank meinem Lebenspartner und meinen Eltern für ihre Geduld, ihre Ermutigungen und die stetige und sehr kostbare Begleitung während dieses ereignisreichen Lebensabschnitts. Auch danke ich meinen beiden Katzen, die mir beim Schreiben oft über viele Stunden hinweg nicht von der Seite wichen und immer wohlwollend auf meine Arbeit niederblickten.

- Ich danke meiner Familie aus vollem Herzen -

8.4 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Makulaschichtforamen im Langzeitverlauf: Analyse von epiretinalem Gewebe und retinalen Veränderungen mittels hochauflösender optischer Kohärenztomographie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung des akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 19.12.2018

Viviane Lita