

Aus dem Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Augenheilkunde
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. C. Cursiefen

**Retrospektive Analyse durchgreifender Makulaforamina unter besonderer
Berücksichtigung prädiktiver Parameter für den funktionalen und anatomischen
Operationserfolg bei durchgreifenden idiopathischen Makulaforamina**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Corinna von Goscinski
aus Bonn

promoviert am 01. Dezember 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Gereon R. Fink
1. Gutachter: Professorin Dr. med. F. Schaub
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. R. A. Widder

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

PD Dr. med. Friederike Schaub

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin / eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 24.02.2022

Unterschrift:



Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden im Rahmen der klinischen Routine-Behandlung im Zentrum für Augenheilkunde der Universität zu Köln erhoben.

Die systematische Erfassung, Selektion, Auswertung und Interpretation der projektbezogenen Daten erfolgten durch mich in Absprache und mit Unterstützung von PD Dr. med. Friederike Schaub.

Die in dieser Arbeit angegebenen Operationen wurden ohne meine maßgebliche Mitarbeit von den Mitarbeitern der Augenklinik der Universität zu Köln durchgeführt.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei PD. Dr. med. Friederike Schaub für ihre zuverlässige Unterstützung und das Vertrauen, das sie in mich gesetzt hat.

Ein weiterer Dank gilt meiner Familie, Carla und Ulli, die während der Promotionsachterbahn immer an meiner Seite waren und mich des Öfteren entbehren mussten und meinen Eltern, die gar nicht gewusst haben, dass sie mir hierfür den Rücken freigehalten haben. DANKE!

“Success is not final, failure not fatal; it is the
courage to continue that counts.”

Winston Churchill

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	8
2	Einleitung	9
2.1	Sehen	9
2.2	Das Auge.....	9
2.2.1	Die Retina	10
2.2.2	Die Makula	10
2.2.3	Die vitreoretinale Grenzfläche	11
2.3	Makulaforamina	12
2.3.1	Epidemiologie.....	13
2.3.2	Ätiologie und Pathogenese	14
2.3.3	Stadieneinteilung	15
2.3.4	Klinik.....	16
2.3.5	Diagnostik.....	16
2.3.6	Therapie	20
2.4	Studienziel.....	22
3	Material und Methoden.....	24
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	24
3.2	Datenerfassung und statistische Auswertung.....	24
3.3	Diagnosesicherung.....	27
3.4	SD-OCT Untersuchung:.....	27
3.4.1	Messung der Foramengröße	27
3.5	Visusbestimmung	28
3.6	Behandlung	28
3.6.1	Primäre Operationsverfahren	28
3.6.2	Postoperatives Management	29
3.7	Beurteilung des postoperativen Ergebnisses	30
3.7.1	Verschluss des Foramens	30
3.7.2	Postoperativer Visus	30
3.7.3	Komplikationen	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Teil 1: Gesamtkohorte Patientencharakteristika:	32
4.1.1	Verteilung der verschiedenen Entitäten	32
4.1.2	Epidemiologische Charakteristika	33
4.1.3	Okuläre Charakteristika.....	34
4.2	Teil 2: Durchgreifende idiopathische Makulaforamina	36
4.2.1	Epidemiologische Charakteristika	37
4.2.2	Präoperativer Status	38
4.2.3	Operationsverfahren.....	43
4.2.4	Multifaktorielle Betrachtung des Behandlungserfolgs idiopathischer Makulaforamina ...	44
5	Diskussion.....	56
5.1	Teil 1: Charakterisierung der Gesamtkohorte	56
5.2	Teil 2: Durchgreifende idiopathische Makulaforamina	58
5.2.1	Behandlungserfolg nach Verschlussrate	59

5.2.2	Operationsbezogene Komplikationen.....	64
5.2.3	Behandlungserfolg nach Visusveränderung.....	65
6	Zusammenfassung.....	66
7	Literatur	69
8	Anhang.....	79
8.1	Tabellenverzeichnis	79
8.2	Abbildungsverzeichnis	80
9	Lebenslauf	83

1 Abkürzungsverzeichnis

AMD: altersbedingte Makuladegeneration

AUC: Area Under The Curve

ILM: Membrana limitans interna

IMF: idiopathisches Makulaforamen

Max: Maximum

Min: Minimum

MW: Mittelwert

OR: Odds Ratio

p : p-Wert

r : Pearson-Korrelationskoeffizient

r_{MWU} : Effektstärke (Mann-Whitney-U-Test)

ROC: Receiver Operating Characteristics

RPE: Retinales Pigmentepithel

SD: Standardabweichung

SD-OCT: Spectral domain optische Kohärenztomographie

20g Vitrektomie: 20 Gauge Vitrektomie

23g Vitrektomie: 23 Gauge Vitrektomie

SF₆: Schwefelhexafluorid

C₃F₈: Octafluorpropan

C₂F₆: Hexafluoroethan

C₄F₈: Perfluorbutan

2 Einleitung

2.1 Sehen

„Mit der Sinneswahrnehmung beginnt alle Erkenntnis, wenn auch das Wesen der Dinge nur dem Denken sich enthüllt.“ (1) Mit der Bedeutung der Sinneswahrnehmung beschäftigte sich bereits der griechische Philosoph Aristoteles. Das Sehen liefert als eine unserer Sinneswahrnehmungen wertvolle Informationen über unsere Umgebung. Der Sehsinn liefert uns Informationen über Bewegung, Farbe, Licht und auch räumliche Wahrnehmung (2). Dabei spielt das Auge als zentrales Organ eine wesentliche Rolle.

2.2 Das Auge

Das menschliche Auge liegt eingebettet in die knöchernen Orbita. Es besteht aus dem Augapfel, Bulbus oculi, einem nahezu kugelförmiger Hohlkörper sowie den ihm zugehörigen Adnexen bestehend aus Bindehaut, Lidern mit Wimpern, Augenbrauen, Lidmuskeln, Tränendrüsen, den ableitenden Tränenwegen, sowie Gefäße, Nerven und Muskeln der Orbita (3). Die Wand des Bulbus besteht aus 3 Schichten. Die äußere Schicht des Augapfels bildet die dehnungsfeste Sklera, welche die Form des Bulbus aufrechterhält. Die mittlere Schicht stellt die Uvea dar, welche im vorderen Augenabschnitt Iris und Ziliarkörper, und im hinteren Augenabschnitt die Choroidea bildet. Die innere Schicht bildet die Netzhaut, Retina. Die Netzhaut enthält an ihrem hinteren Abschnitt lichtempfindliche Sinneszellen (4). Das Auge wird in einen vorderen und hinteren Abschnitt unterteilt. An den lichtbrechenden vorderen Abschnitt, der von der Hornhaut bis zur Regenbogenhaut und Linse reicht, schließt sich der hintere lichtwahrnehmende Abschnitt an. Der Bulbus ist mit dem transparenten Glaskörper, Corpus vitreum, gefüllt. Dieser besteht zu 98-99% aus Wasser (5).

2.2.1 Die Retina

Die Retina entsteht aus einer Ausstülpung des Vorderhirns, Prosenzephalon (6), und ist über den Sehnerv mit der Sehbahn verbunden. Sie stellt die anatomische Grundlage des Sehens dar, indem sie einfallendes Licht aufnimmt und in elektrische Impulse umwandelt (6). Die Retina besteht aus einer lichtunempfindlichen Pars caeca sowie einer lichtempfindlichen Pars optica (6). Histologisch sind folgende Netzhautschichten zu differenzieren (siehe auch Abbildung 1):Abbildung 1:

- 1) Innere Grenzmembran = inner limiting membran (ILM)
- 2) Nervenfaserschicht
- 3) Ganglienzellschicht
- 4) Innere plexiforme Schicht
- 5) Innere Körnerschicht
- 6) Äußere plexiforme Schicht
- 7) Äußere Körnerschicht
- 8) Äußere Grenzmembran
- 9) Innere und äußere Segmente von Stäbchen und Zapfen
- 10) Retinales Pigmentepithel (RPE)
- 11) Bruch-Membran

Retinales Pigmentepithel und die Bruch-Membran bilden die Pars caeca, während die Schichten 1 - 9 den photosensitiven Teil bilden. In der optischen Achse des menschlichen Auges befindet sich am Augenhintergrund die Makula (7).

2.2.2 Die Makula

Die Makula ist der Bereich der Netzhaut, welcher sich durch das Vorhandensein von gelbem Farbpigment auszeichnet, und deshalb auch als Makula lutea bezeichnet wird. Im Zentrum der Makula ist eine gefäßlose trichterförmige Einsenkung vorhanden, die Fovea centralis (6). Nicht nur aufgrund der Verlagerung der inneren Netzhautschichten und damit des direkten Zugangs des Lichtes zu den Photorezeptoren, sondern auch aufgrund der hier befindlichen Neuronenschaltung, handelt es sich bei der Fovea um

den Ort des schärfsten Sehens (4). Hier befinden sich nur Zapfen, welche jeweils mit nur einer Bipolarzelle verbunden sind. Erkrankungen der Makula stellen somit eine immense Bedrohung für die zentrale Sehschärfe dar (8).

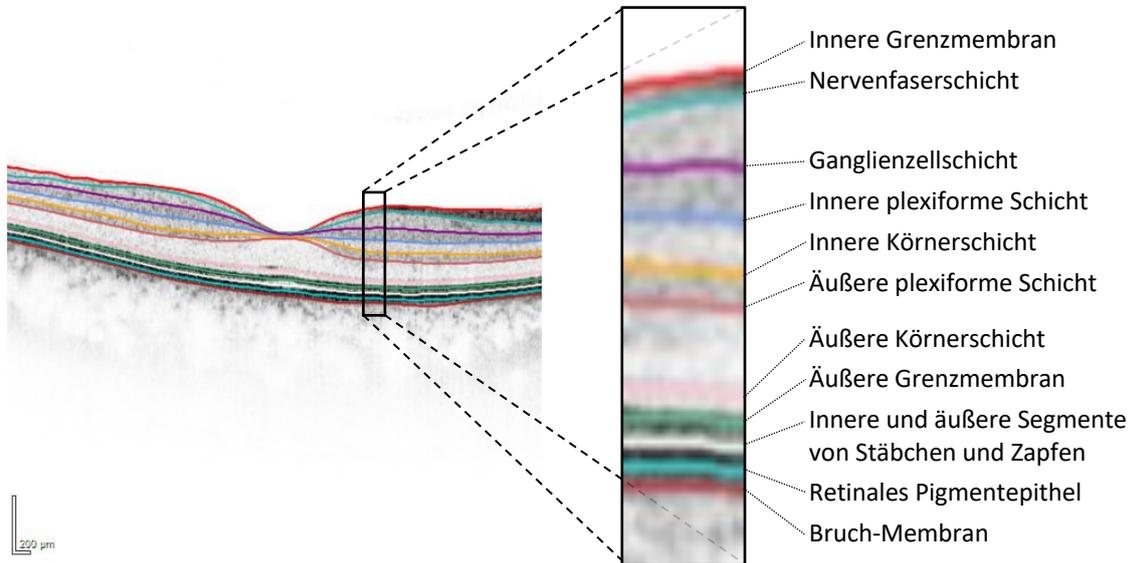


Abbildung 1: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) der gesunden Makula. Darstellung eines Querschnittes durch eine gesunde Netzhaut im Bereich der Makula mit Beschriftung der 11 Netzhautschichten.

2.2.3 Die vitreoretinale Grenzfläche

Die vitreoretinale Grenzfläche bezeichnet den Übergangsbereich von Netzhaut und Glaskörper. Er erstreckt sich von der inneren Grenzmembran der Retina bis hin zur posterioren Glaskörperinnenschicht, die auch als Glaskörpercortex bezeichnet wird. Hauptbestandteile des Glaskörpercortex sind neben Wasser lamellär angeordnete Kollagenfibrillen (9), sowie Hyaluronsäure (10). Die ILM entspricht der Basalmembran der Müller-Zellen (11) und liegt den neuroretinalen Netzhautschichten auf. Die ILM hat im Bereich der Fovea eine Dicke von ca. 100 nm, welche nach parafoveal zunimmt (12). Im Laufe des Lebens durchlaufen die Strukturen, welche die vitreoretinale Grenzfläche bilden, einen degenerativen Wandel. So wird die ILM zunehmend amorpher und nimmt an Dicke zu (13). Auch der Glaskörper unterliegt degenerativen Veränderungen. Neben einer zunehmenden Aggregation der Kollagenfibrillen, Syneresis genannt (14), kommt es zu einer Verflüssigung des gallertartigen Glaskörpers, der Synchisis. Der verflüssigte

Glaskörper sammelt sich im Zuge dieses Prozesses in lakunären Strukturen an (15). Im jugendlichen Alter stehen die Kollagenfibrillen des Glaskörpercortex in enger Verbindung zur ILM, vermittelt durch Proteoglykane. Diese Verbindung wird mit zunehmendem Alter schwächer (16). Folge der Veränderungen ist eine hintere Glaskörperabhebung, deren Inzidenz mit dem Alter zunimmt (15, 17, 18). Eine hintere Glaskörperabhebung bezeichnet die Ablösung des hinteren Glaskörpercortex von der ILM (19). Wenn mit der Verflüssigung des Glaskörpers eine ausreichende Lösung der Adhärenzen an der Netzhautoberfläche erfolgt, spricht man von einer unkomplizierten hinteren Glaskörperabhebung (20). Erfolgt die Lösung unvollständig, entstehen Traktionen im Bereich der vitreoretinalen Grenzfläche. In der Peripherie bestehen bei einer inkompletten Glaskörperabhebungen meist fokale Adhäsionen, während die Adhäsionen am hinteren Pol meist Makula, Sehnervenkopf und Blutgefäße umfassen (21). Bei einer inkompletten Glaskörperabhebung kann es so abhängig von der Lokalisation der bestehenden Traktionen zu unterschiedlichen Pathologien kommen. Fokale Traktionen in der Netzhautperipherie können als Konsequenz zu Netzhautforamina (22, 23), bis hin zu einer Netzhautablösung führen (19). Eine vitreomakuläre Traktion ist definiert als vitreomakuläre Adhäsion, welche zu morphologischen Veränderungen der darunter liegenden Netzhaut führt (24). Diese können ursächlich für die Entstehung von Makulaforamina, epiretinalen Membranen (25, 26) und Makulaödemen (27) sein.

Im Rahmen von Studien konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen inkompletter Glaskörperabhebung und Vorliegen einer exsudativen altersbedingten Makuladegeneration (AMD) festgestellt werden (28, 29).

2.3 Makulaforamina

Das Makulaforamen zählt zu den Erkrankungen der vitreoretinalen Grenzfläche. Unter einem durchgreifenden Makulaforamen versteht man einen Defekt im Bereich der Fovea, der alle neuroretinalen Schichten der Netzhaut betrifft, von der ILM bis zum RPE reichend (24).

Von diesem zu unterscheiden sind lamelläre Makulaforamina. Diese werden häufig auch als Makulaschichtforamina bezeichnet. Bei diesen sind die Photorezeptoren vom Defekt

ausgenommen, sodass nicht alle retinalen Schichten involviert sind (30). Weiterhin sind Pseudofoamina von durchgreifenden Makulafoamina abzugrenzen, welche funduskopisch einem durchgreifenden Foramen ähneln können. Eine epiretinale Membran mit zentraler Öffnung imitiert hierbei funduskopisch ein Foramen, ein Defekt der Neuroretina liegt jedoch nicht vor (24).

Man unterscheidet je nach Ätiologie des Foramens zwischen primären und sekundären Makulafoamina. Bei primären Makulafoamina wird angenommen, dass eine vitreomakuläre Traktion durch eine inkomplette Abhebung der hinteren Glaskörpergrenzmembran ursächlich für deren Entstehung - ohne das gleichzeitige Vorliegen anderer Pathologien, die zu der Entstehung beigetragen haben könnten (31, 32). Primäre Makulafoamina werden in der Literatur auch als idiopathische Makulafoamina (IMF) bezeichnet. Sekundären Makulafoamina hingegen liegen andere pathologische Entstehungsmechanismen zu Grunde, so können unter anderem hohe Myopie (33) sowie ein Trauma zu einem sekundären Makulaforamen führen (34). Des Weiteren werden sekundäre Makulafoamina im Zusammenhang mit makulärer Teleangiektasie (35), makulärer Retinoschisis (36), neovaskulärer altersabhängiger Makuladegeneration, Makroaneurysmata (37), oder mit operativen Traumata (38) sowie mit Makulaödem unterschiedlicher Genese beschrieben (39, 40).

Besteht nach operativer Versorgung weiterhin ein Makulaforamen so bezeichnet man dieses als persistierend (41).

2.3.1 Epidemiologie

Primäre Makulafoamina, die auch als idiopathische Makulafoamina bezeichnet werden, stellen mit über 90% die häufigste Entität der Makulafoamina dar (42). Sie treten vorwiegend in der fünften bis siebten Lebensdekade auf (43), wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (44-46). In etwa 75% der Patienten mit einem Makulaforamen sind weiblich (47-49). Die Prävalenz liegt bei 33 von 100.000 in der Altersgruppe über 55 Jahre (50). Ist bereits ein Auge an einem Makulaforamen erkrankt, liegt das Risiko innerhalb der nächsten 4 bis 6 Jahre an dem Partnerauge ein idiopathisches Makulaforamen zu entwickeln zwischen 7 und 15% (51, 52).

2.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese idiopathischer Makulaforamina ist bis heute nicht vollständig geklärt. In einem von Gass verfassten Paper aus dem Jahr 1988, welchem biomikroskopische Beobachtungen zugrunde lagen, postulierte dieser, dass eine tangentielle Traktion der Glaskörpergrenzmembran auf die Fovea ursächlich für die Entstehung eines IMF sei. So entstehe durch Verflüssigung des Glaskörpers im Rahmen von Alterungsprozessen ein prämakulärer optisch leerer Raum mit noch anliegender hinterer Glaskörpergrenzmembran. Diese würde eine tangentielle Traktion auf die Fovea ausüben (45).

Heute geht man aufgrund von Ergebnissen, die mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) gewonnen wurden, davon aus, dass primär eine anterior-posteriore Traktion ausgeübt wird. Kommt es zu einer Verflüssigung des Glaskörpers und zu einer Abnahme der vitreoretinalen Adhäsion, so löst sich meist der hintere Glaskörpercortex von der ILM. Erfolgt dies nur partiell, kommt es zu einer pathologischen Glaskörperadhärenz, welche einen anterior-posterioren Zug auf die Fovea ausübt. Als Folge entsteht ein intraretinaler Spaltraum und eine intraretinale Zyste bildet sich aus (53). Durch weiter bestehende anterior-posteriore Traktion entsteht ein Defekt in der Photorezeptorschicht und die inneren Netzhautschichten werden involviert, sodass ein durchgreifendes Makulaforamen entsteht (54). Während in den Anfangsstadien der hintere Glaskörpercortex noch nicht vollständig von der Makula gelöst ist, liegt in fortgeschrittenen Stadien meist eine vollständige hintere Glaskörperabhebung vor. Mit zunehmender Lochgröße ist in der OCT eine hyperreflektive Struktur vor dem Makulaforamen erkennbar. Dies entspricht dem abgehobenen verdichteten Glaskörper, in den verschiedene Zelltypen eingebettet sein können. Abhängig von der Art des enthaltenen Gewebes spricht man von Operkulum bei enthaltenem neuroretinalem Gewebe oder von Pseudooperkulum, wenn nur Gliazellen nachweisbar sind (55). Nach Einreißen der inneren Netzhautschichten kann es auf der Netzhautoberfläche zu einer Proliferation retinaler Zellen bzw. retinaler Pigmentepithelzellen kommen, welche eine epiretinale Membran bilden. Eine epiretinale Membran ist eine avaskuläre, zelluläre Proliferation auf der Netzhautoberfläche, welche vornehmlich im Bereich der Makula

entsteht (56). Durch Differenzierung der Zellen können Myofibroblasten entstehen, welche tangentielle Kräfte ausüben und zu einer Vergrößerung des Foramens führen (57).

2.3.3 Stadieneinteilung

Die International Vitreomacular Traction Study Group entwickelte 2013 eine auf der OCT basierende Klassifikation der durchgreifenden Makulaforamina, welche die von Gass entwickelte Klassifikation ablöste. Diese richtet sich sowohl nach der Lochgröße als auch nach der Glaskörpersituation und dem Entstehungsmechanismus (24). Gemessen wird die Lochgröße anhand des kleinsten horizontal gemessenen linearen Abstandes der den Rand des Foramens bildenden Strukturen in der OCT, wobei die ILM nicht berücksichtigt wird (21) (siehe Abbildung 6). Ein kleines durchgreifendes Makulaforamen wird definiert als ein Foramen, das 250 μm nicht überschreitet, ein mittleres liegt zwischen 250 μm -400 μm und ein großes Foramen ist definiert als größer als 400 μm . Neben der Lochgröße berücksichtigt die Klassifikation, ob eine vitreomakuläre Traktion vorhanden ist. Die Wahl der therapeutischen Intervention und dessen Erfolg hängt vom Vorliegen vitreomakulärer Traktionen und von der Lochgröße ab (24). Ein weiterer Aspekt, der zur genaueren Klassifizierung des durchgreifenden Makulaforamens beiträgt, ist die Ätiologie. So werden primäre von sekundären Foramina unterschieden. Liegt kein primäres, idiopathisches Foramen, sondern ein sekundäres vor, ist eine vitreomakuläre Traktion nicht ursächlich für dessen Entstehung (24).

Tabelle 1: Klassifikation der durchgreifenden Makulaforamina (modifiziert nach „The International Vitreomacular Traction Study Group“ (24))

Einteilung Durchgreifende Makulaforamina	Größe	Therapeutische Konsequenz
klein	< 250 µm	Optimale Größe zur Durchführung einer erfolgreichen pharmakologischen Vitreolyse bei Vorliegen einer vitreomakulären Traktion, sehr hohe Wahrscheinlichkeit eines Lochverschlusses durch Vitrektomie
mittel	250 µm bis 400 µm	hohe Wahrscheinlichkeit eines Lochverschlusses durch Vitrektomie
groß	>400 µm;	Leicht geringere Wahrscheinlichkeit eines Lochverschlusses durch Vitrektomie
Zusätzliche Aspekte zur Einteilung: <ul style="list-style-type: none"> • Glaskörperstatus: mit oder ohne vitreomakuläre Traktion • Ätiologie: primäres oder sekundäres durchgreifendes Foramen 		

2.3.4 Klinik

Patienten mit einem Makulaforamen klagen typischerweise über eine Verschlechterung der zentralen Sehschärfe, die meist nach mehreren Monaten mit Stabilisation der Lochgröße stagniert (58). Neben einem Zentralskotom, einem Ausfall bzw. einer Dämpfung des zentralen Gesichtsfeldes, können Metamorphopsien auftreten. Metamorphopsien sind Sehstörungen mit verzerrter Wahrnehmung des Gesehenen. Diese treten insbesondere bei ausgeprägter gleichzeitig bestehender epiretinaler Gliose oder beim Vorliegen eines Netzhautödems auf.

Ein Spontanverschluss eines durchgreifenden Makulaforamens ist möglich, geht jedoch nicht zwingend mit einer Verbesserung der zentralen Sehschärfe einher (59).

2.3.5 Diagnostik

2.3.5.1 Klinisch-funktionale Tests

Im Vordergrund bei der Diagnostik eines Makulaforamens steht zunächst neben der Anamnese die klinische Untersuchung inklusive der Erhebung eines bestkorrigierten

Nah- und Fernvisus. Einen Hinweis auf das Vorliegen von Metamorphopsien und Skotomen gibt der Amslergittertest. Bei diesem Test wird in Lesedistanz monokulär ein Punkt im Zentrum eines Rastergitters fixiert. Bei Pathologien der Makula wird das Rastergitter nicht vollständig oder verzerrt wahrgenommen (60). Abbildung 2 zeigt, wie sich Metamorphopsien im Amslergittertest beispielhaft darstellen könnten.

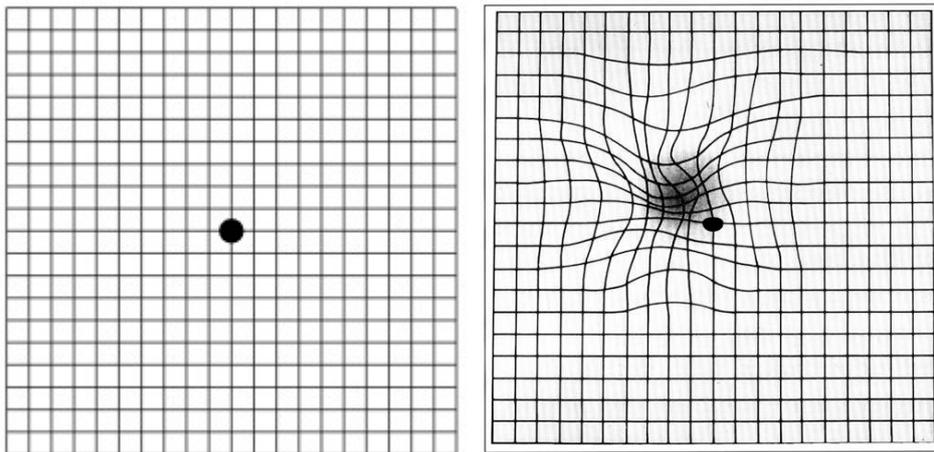


Abbildung 2: Amslergittertest Normalbefund versus pathologischer Befund. (links) Wahrnehmung des Amslergittertests bei Patienten ohne Erkrankung der Makula, (rechts) Illustration einer möglichen Wahrnehmung des Amslergittertests bei Patienten mit Erkrankungen der Makula mit Metamorphopsien und Skotom (Grafik erstellt vom National Eye Institute, National Institutes of Health, zur Verfügung gestellt unter „Public Domain“)

2.3.5.2 Biomikroskopische Untersuchung an der Spaltlampe

Besteht der Verdacht eines Makulaforamens, bietet die biomikroskopische Untersuchung mittels einer Spaltlampe eine diagnostische Möglichkeit. Hier präsentiert sich das Makulaforamen als meist kreisförmiger, roter Fleck mit gelben Pigmentierungen aufgrund der durch die neue Makulakonfiguration auseinandergewichenen Photorezeptoren. Begleitend ist häufig eine graue Manschette aufgrund von subretinaler Flüssigkeit zu sehen (61). Abbildung 3 zeigt einen entsprechenden Befund in Form einer Fundusfotografie.

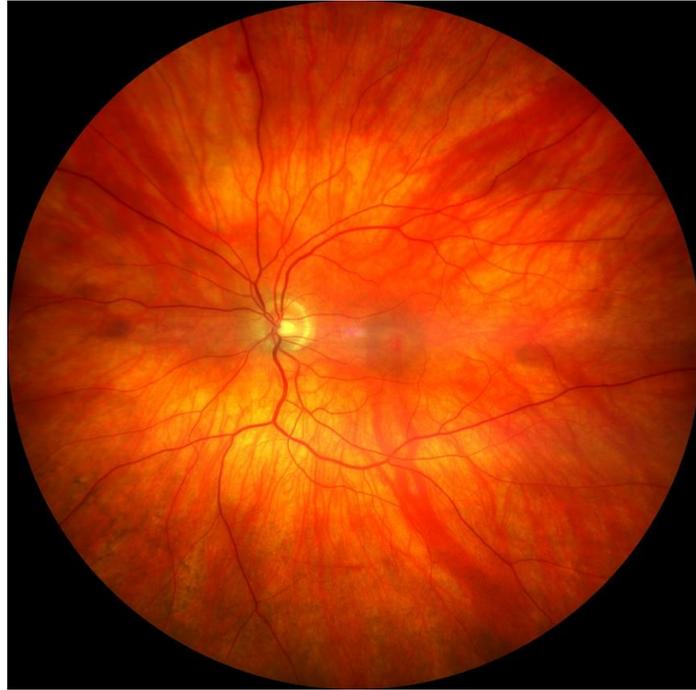


Abbildung 3: Fundusfotografie durchgreifendes Makulaforamen. Aufnahme des Fundus eines Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen.

Darüber hinaus kann der Watzke-Allen Tests einen Hinweis geben, ob ein Foramen oder Pseudofoamen vorliegt. Bei diesem Test wird ein Lichtspalt auf die Makula projiziert. Liegt ein Foramen vor, wird der Lichtstrahl als unterbrochen oder verdünnt wahrgenommen (62). Beim „Laser beam aiming test“ wird ebenfalls Licht definierter Größe, üblicherweise 50 μm , auf den Defekt projiziert, dieser wird im intakten Gewebe wahrgenommen, nicht aber im Bereich des Loches (63).

2.3.5.3 Bildgebende Verfahren

2.3.5.3.1 Autofluoreszenz und Fluoreszenzangiographie

Die Autofluoreszenz der Makula ist im Vergleich zur restlichen Retina normalerweise herabgesetzt durch Makulapigmente, die Xantophylle (vornehmlich Lutein und Zeaxanthin), welche die Autofluoreszenz der äußeren Netzhaut bzw. des RPEs reduzieren. Durch das Auseinanderweichen des Makulapigments bei Vorliegen eines Makulaforamens entsteht ein Fensterdefekt, folglich ist eine Autofluoreszenz des RPEs

im Bereich der Makula vorhanden (64). Ein Beispiel der Autofluoreszenz bei durchgreifendem Makulaforamen ist in Abbildung 4 zu sehen.

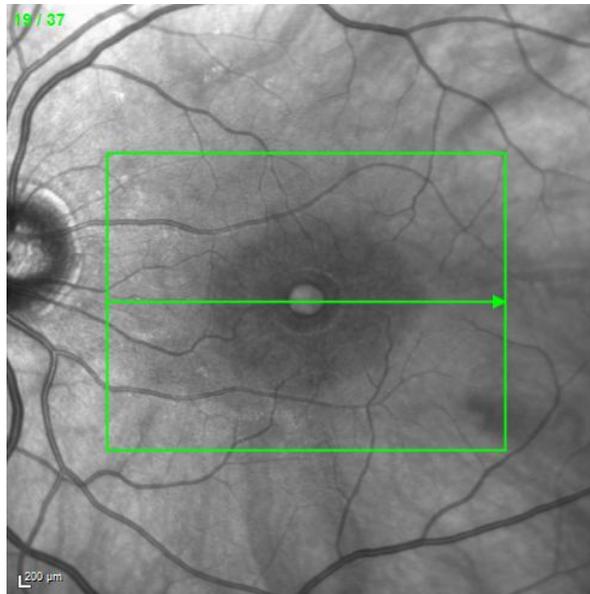


Abbildung 4: Autofluoreszenz der Makula bei durchgreifendem Makulaforamen. Autofluoreszenz der Makula bei Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen.

In der Fluoreszenzangiographie zeigt sich ein früher Fensterdefekt zum einen aufgrund der Verschiebung der Xantophylle und zum anderen aufgrund einer gegebenenfalls vorliegenden Atrophie des Retinalen Pigmentepithels. Subretinale Flüssigkeit, welche im Rahmen des IMF auftreten kann, kann sich in der Spätphase als hyperreflektiver Halo präsentieren (61).

2.3.5.3.2 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein hochauflösendes bildgebendes Verfahren, welches in-vivo unter Verwendung von Laserlicht im Nahinfrarotbereich nicht nur Informationen über intra- und subretinale Pathologien der Makula liefert, sondern mithilfe dessen ebenfalls die Foramengröße, das Vorliegen traktiver Membranen sowie der Glaskörperstatus visualisiert werden können. Ebenfalls wird es zur Diagnostik von Sehnervenerkrankungen genutzt. Sie ist ein nicht-invasives Verfahren, welches auf der optischen Interferometrie beruht und hochauflösende

Schnittbilder ermöglicht (65). Es stellt den Goldstandard in der Diagnostik vitreoretinaler Erkrankungen dar (66), auch die aktuell verwendete Stadieneinteilung der Makulaforamina erfolgt anhand der in der OCT gemessenen Lochgröße (24). Abbildung 5 zeigt ein Beispiel eines Makulaforamens in der OCT.

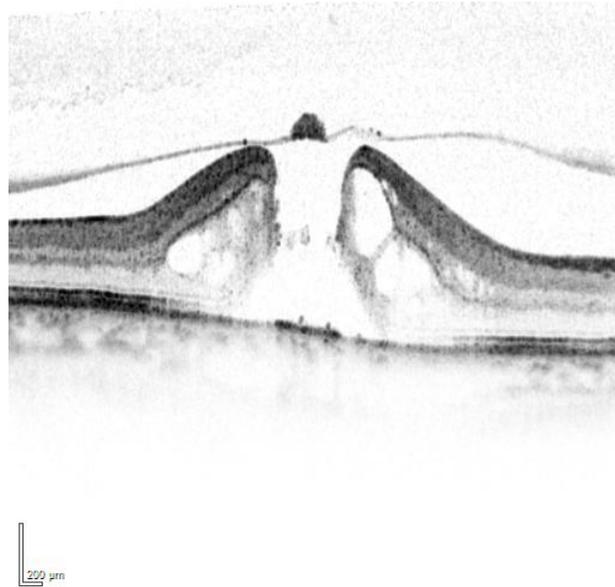


Abbildung 5: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) durchgreifendes Makulaforamen. Darstellung eines durchgreifenden Makulaforamens ohne vitreomakuläre Traktion mittels OCT.

2.3.6 Therapie

Ein spontaner Verschluss eines IMF ist möglich, jedoch selten (49, 59). Deshalb wurden im Laufe der Jahre diverse operative Techniken und Methoden entwickelt. Auf die bedeutendsten wird im Folgenden näher eingegangen.

2.3.6.1 Pars plana Vitrektomie

Idiopathische Makulaforamina galten bis Ende des 20. Jahrhunderts als nicht operabel. Kelly und Wendel beschrieben 1991 erstmalig die Vitrektomie als operative Methode zur Therapie von IMF's (47). Unter einer Vitrektomie versteht man die chirurgische Entfernung des Glaskörpers. Mittels eines Saug-Schneidegerätes, dem Cutter, welches über die pars plana 3,5 bis 4,0 mm hinter dem Limbus eingebracht wird, wird der

Glaskörper abgetragen, vitreomakuläre Traktionen gelöst und damit anterior-posterior wirkende Traktionen beseitigt. Durch die Vitrektomie mit anschließender Endotamponade mit Gas gelang es Kelly und Wendel eine anatomische Verschlussrate von 58% zu erzielen, von denen 73% eine Visusverbesserung erreichten (47). Mittlerweile stellt die pars plana Vitrektomie mit Endotamponade den Goldstandard in der Therapie durchgreifender Makulaforamina dar (67).

Meist erfolgt nach der Vitrektomie eine Endotamponade mit einem Luft-Gas-Gemisch. Üblicherweise werden neben Luft, Schwefelhexafluorid (SF_6), Octafluorpropan (C_3F_8), Hexafluoroethan (C_2F_6) und Perfluorbutan (C_4F_8) als Gase zur Endotamponade verwendet. Diese unterscheiden sich unter anderem in ihrer Verweildauer im Auge. Postoperativ erfolgt in der Regel eine sogenannte „Kopf-tief-Lagerung“, bei der der Patient mit Gesicht nach unten gelagert wird (68). Eine Alternative zur Gastamponade stellt eine Tamponade mit Silikonöl dar (69). Silikonöl tamponiert länger als Luft-Gas-Gemische, da das Silikonöl nicht vom Körper abgebaut werden kann. Die Wahl dieser Tamponade erfordert allerdings einen weiteren operativen Eingriff, bei dem das Silikonöl wieder aus dem Bulbus entfernt wird (70). Verwendet wird diese Technik vor allem bei persistierenden Makulaforamina (71) oder aber bei monokulären Patienten, da im Gegensatz zu einem Luft-Gas-Gemisch unmittelbar postoperativ eine bessere Sehschärfe erreicht wird. Ebenso kann diese Operationsmethode eine Alternative darstellen, wenn eine postoperative Kopftieflage mit „Gesicht unten“ nicht eingehalten werden kann (70).

Um tangential auf die Makula wirkende Kräfte durch epiretinale Membranen zu eliminieren, wird oftmals zusätzlich zur Vitrektomie ein ILM-Peeling durchgeführt (50, 72). Als Weiterentwicklung beschrieben Michalewski et al. 2010 erstmalig die invertierte ILM-Flap Technik zur Behandlung großer Makulaforamina ($> 400 \mu\text{m}$) (73). Die Technik basiert auf der Annahme, dass Müller-Zellfragmente, welche an der ILM anheften, Zytokine produzieren, die eine reparative Gliose induzieren und so den Lochverschluss fördern (74).

Besteht eine Trübung der Linse, Katarakt, so kann die Vitrektomie in Kombination mit einer Phakoemulsifikation und anschließender Implantation einer Kunstlinse erfolgen (75).

Trotz der Weiterentwicklung der Operationstechniken zur Sanierung idiopathischer Makulaforamina, erfolgt bei 5 - 20% kein vollständiger Verschluss des Foramens nach dem ersten operativen Eingriff (76-81). Bei therapierefraktären, persistierenden Makulaforamina werden verschiedene Operationstechniken beschrieben. Diese reichen von einer re-Vitrektomie mit Silikonöltamponade, über Vergrößerung des ILM-Peelings mit autologer ILM Transplantation, bis zur re-Vitrektomie mit Gastamponade und autologem Thrombozytenkonzentrat oder Vollblut (41, 82). Es ist möglich auch diese Operationen kombiniert, d.h. inklusive Kataraktoperation, durchzuführen (75).

2.3.6.2 Pharmakologische Vitreolyse

Bis 2013 stellte die operative Versorgung – in der Regel mittels pars plana Vitrektomie mit ILM-Peeling und Endotamponade – die einzige Therapieoption bei IMF dar. Mit der Zulassungsstudie MIVI-III von Ocriplasmin konnte die Wirksamkeit von Ocriplasmin (Jetrea®) zur Behandlung eines symptomatischen vitreomakulären Traktionssyndroms mit oder ohne assoziiertem Makulaforamen ($\leq 400 \mu\text{m}$) nachgewiesen werden (83). Der Mechanismus der Behandlung beruht auf der Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung durch proteolytische Vitreolyse nach intravitrealer Injektion von Ocriplasmin (83). Somit besteht, neben konventionell chirurgischen Methoden eine weitere Therapieoption für diese konkrete Zielgruppe zur Verfügung. Allerdings stellt diese Therapieoption aufgrund des kleinen Indikationsspektrums (obligate vitreomakuläre Traktion und Foramengröße $\leq 400 \mu\text{m}$) häufig keine Alternative zur chirurgischen Intervention dar (84). Da außerdem die erwartete Verschlussrate geringer ist (85), erfolgt nicht selten im zweiten Schritt eine chirurgische Behandlung des Makulaforamens (86).

2.4 Studienziel

Das durchgreifende Makulaforamen stellt eine seltene Erkrankung dar (87, 88). Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung eines umfangreichen Patientenkollektivs mit einem durchgreifenden Makulaforamen durch Sichtung der elektronischen Patientenakte und

der entsprechenden gespeicherten Schnittbilder der Makula, welche mittels OCT gewonnen wurden.

Im ersten Schritt sollte der Datenbestand retrospektiv hinsichtlich einer Vielzahl verschiedener Faktoren ausgewertet werden, um einen Überblick über die Gesamtverteilung zu erhalten. Aufgrund der großen betrachteten Zeitspanne und der hohen Fallzahlen, die am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln erreicht werden, wurde eine sehr hohe Anzahl von Datensätzen verglichen mit anderen Studien erwartet. Daher wurde davon ausgegangen, dass diese Auswertung einen umfassenden Blick auf die verschiedenen Entitäten des Makulaforamens in der Gesamtbevölkerung bieten wird. Faktoren, von denen a priori angenommen wurde, dass sie eine hohe Relevanz aufweisen könnten, waren unter anderem epidemiologische Daten, der Linsenstatus (phak/pseudophak), der präoperative Visus und die Foramengröße.

Im nächsten Schritt sollte der Fokus auf die Analyse von Fällen idiopathischer, durchgreifender Makulaforamina gelegt werden, welche am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln im oben genannten Zeitraum operiert wurden. Hier sollte die Identifikation relevanter Faktoren zur Erhöhung des Behandlungserfolgs im Vordergrund stehen. Der Behandlungserfolg wurde dabei anhand zweier Faktoren beurteilt. Aus Sicht des Operierten wurde angenommen, dass der postoperativ erzielte Visus das hauptsächlich entscheidende Merkmal ist, an dem der funktionelle Erfolg der Behandlung festgemacht wird. Auf der anderen Seite stellte die Rate der in Folge der Behandlung verschlossenen Makulaforamina ein objektives Maß für den anatomischen Behandlungserfolg dar. Um beide Blickwinkel ausreichend zu würdigen, wurde eine multifaktorielle Sicht auf den Behandlungserfolg angestrebt.

Die erhobenen Parameter sollten auf ihre Signifikanz hinsichtlich des Behandlungserfolgs untersucht werden. Unter anderem sollte untersucht werden, ob der Behandlungserfolg von epidemiologischen Daten sowie verschiedenen behandlungsspezifischen Daten wie z. B. der Operationsmethode, dem Linsenstatus, der Foramengröße oder der Symptombdauer abhängt.

Abschließend sollte eine statistische Betrachtung des Behandlungserfolgs erfolgen. Ziel dieses Vorgehens ist das Herausarbeiten prädiktiv relevanter Faktoren auf den Behandlungserfolg.

3 Material und Methoden

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Grundlage der Arbeit war eine retrospektive Analyse von Patientendaten, die in der Datenbank der Augenlinik des Universitätsklinikums Köln vorlagen. Diese Daten wurden von Patienten erhoben, die sich von März 2008 bis Juni 2019 an der Augenlinik der Universitätsklinik Köln zur operativen Intervention im Kontext der Behandlung eines Makulaforamens vorstellten. Dabei wurden 391 Makulaforamina in die Analyse mit einbezogen. Von diesen 391 Augen in der Gesamtkohorte lag bei 329 Augen ein idiopathisches, durchgreifendes Makulaforamen vor, bei dem eine operative Therapie erfolgte und keine Ausschlusskriterium vorhanden waren. Zu den Ausschlusskriterien zählten: Augen mit einer Myopie gleich oder höher als - 6 Dioptrien, das Vorliegen anderer therapiebedürftiger Makulopathien, die Anamnese einer Amotio bzw. eines okulären Traumas, das Vorliegen eines unkontrollierten Glaukoms, akute vaskuläre oder inflammatorische vitreoretinale Erkrankung, ein persistierendes Makulaforamen (ausgenommen Augen mit Jetrea Vorbehandlung) sowie eine Aphakie. Es wurden nur Augen in die Studie eingeschlossen, deren Diagnose mittels einer OCT Untersuchung bestätigt wurde und bei denen ausreichende Daten bezüglich des präoperativen Visus, der Operationstechnik sowie der operativen und postoperativen Komplikationen vorlagen.

Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der zuständigen Ethikkommission sowie auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes von 1983 und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

3.2 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die relevanten Daten wurden aus den elektronischen Patientenakten (vorliegend in ORBIS (Agfa HealthCare GmbH, Bonn) und CGM MEDISTAR (CompuGroup Medical Deutschland AG, Koblenz) entnommen. Zusätzliche Charakteristika der Makulaforamina

wurden aus den durchgeführten OCT-Untersuchungen (aufgenommen mit Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg) extrahiert. Zur statistischen Auswertung wurden die für diese Studie relevanten Datensätze in eine Datenbank übertragen, in der die Daten mithilfe der Software SPSS Statistics (Version 26.0.0, IBM, New York) ausgewertet wurden.

Angewandt wurden Methoden der deskriptiven Statistik wie Berechnung von arithmetischen oder geometrischen Mittelwerten und zugehörigen Standardabweichungen. In dieser Studie bezeichnet „Mittelwert“ immer den arithmetischen Mittelwert, außer im Kontext von Visuswerten. Aufgrund der logarithmischen Skalierung des Visus wird hier mit geometrischen Mittelwerten gearbeitet (89).

Um zu überprüfen, ob die Stichproben sich statistisch signifikant unterschieden, wurde in allen Fällen ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (90). Die Wahl fiel auf den Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrisches Gegenstück zum t-Test, da eine Normalverteilung der Daten in keinem Fall als Voraussetzungen zur Durchführung eines t-Test gegeben war. Das maßgebliche Signifikanz-Niveau wurde in dieser Arbeit auf 0,05 festgelegt. Es gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Abweichung zweier Mittelwerte durch zufällige Fluktuationen zustande gekommen ist. Aufgrund der großen Fallanzahl, die im Folgenden betrachtet wird, kann die asymptotische Signifikanz betrachtet werden. Somit kann zusätzlich zum erreichten Signifikanzniveau auch die berechnete Effektstärke in Form des Koeffizienten r_{MWU} berechnet werden (91). Dieser gibt im Bereich [0;1] die Stärke des beobachteten Effekts an. Aus dem Mann-Whitney-U-Test kann r_{MWU} direkt aus Z-Statistik Z und Stichprobenumfang N berechnet werden als

$$r_{MWU} = \frac{Z}{\sqrt{N}}$$

Im Allgemeinen (92) werden folgende Korrelationsstärken angenommen:

schwache Korrelation | r_{MWU} | $\approx 0,1$

moderate Korrelation | r_{MWU} | $\approx 0,3$

starke Korrelation | r_{MWU} | $\geq 0,5$

Somit wurde der Mann-Whitney-U-Test nicht nur genutzt, um zu beurteilen, ob der Unterschied zweier Stichproben statistisch signifikant war, sondern auch, um die Stärke der Abweichung abzuschätzen.

Nicht zu verwechseln ist dabei die Effektstärke r_{MWU} mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient r , der benutzt wurde, um die Stärke der linearen Korrelation zwischen zwei metrischen Variablen zu beurteilen.

Über die vorgestellte Methode zum Mittelwertvergleich hinaus wurde zur Beurteilung des Einflusses mehrere Variablen auf eine binär verteilte Variable (Ausprägungen 0, 1) eine logistische Regression durchgeführt. Bei dieser Analyse wird abweichend von einer linearen Regression nicht der zu erwartende Wert der abhängigen Variable abgeschätzt, sondern die Wahrscheinlichkeit, dass die Zielvariable den Werte 1 unter Berücksichtigung des Einflusses der unabhängigen Variablen annimmt. Um eine logistische Regression nutzen zu können, muss neben einem ausreichenden Stichprobenumfang auch gegeben sein, dass die unabhängigen Variablen untereinander nicht stark korreliert sein dürfen. Beide Kriterien wurden geprüft und waren erfüllt. Die Stärke des Einflusses einer im Rahmen der Regression als statistisch signifikant beurteilten Variable wird in Form der Odds-Ratio (OR) angegeben. Die Odds-Ratio gibt an, um welchen Faktor sich die relative Wahrscheinlichkeit, dass die Zielvariable den Wert 1 annimmt, ändert, wenn die zugehörige unabhängige Variable um eine Einheit erhöht wird und alle anderen unabhängigen Variablen unverändert bleiben. Dadurch konnte der Einfluss der einzelnen unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable im Rahmen der logistischen Regression quantifiziert werden. Zur Würdigung des potentiell komplexen Abhängigkeitsverhältnisses der abhängigen Variable von den verschiedenen Einflussfaktoren, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Als unabhängige Variablen werden die Größen genutzt, die sich im Rahmen der im Vorfeld durchgeführten Mann-Whitney-U Tests als statistisch signifikant hinsichtlich der zu prüfenden Zielvariable erwiesen haben.

Um die Klassifikationsqualität der logistischen Regression abzuschätzen, wurde zunächst die Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurve berechnet und anschließend die Area Under The Curve (AUC) bestimmt (93). Die ROC-Kurve zeigt die Sensitivität als Funktion von (1-Spezifität). Die Sensitivität gibt den Anteil an korrekt positiv klassifizierten Elementen an allen tatsächlich positiven Elementen an. Der Term

(1-Spezifität) gibt den Anteil der fälschlicherweise als positiv klassifizierten Elementen im Verhältnis zu allen korrekterweise als negativ zu klassifizierenden Elementen an. Die Fläche unter der so beschriebenen Kurve wird als AUC bezeichnet und gibt an, wie gut die Trennungsqualität der Klassifizierung ist. Genau genommen beschreibt der AUC-Wert die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig ausgewähltes positives Element mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auch als positiv klassifiziert wird als ein zufällig ausgewähltes negatives Element.

3.3 Diagnosesicherung

Neben der routinemäßigen Anamnese, sowie der klinischen ophthalmologischen Untersuchung an der Spaltlampe, erfolgte die Sicherung der Diagnose mittels OCT der Makula.

3.4 SD-OCT Untersuchung:

Bei allen eingeschlossenen Augen, wurde präoperativ mindestens eine Untersuchung der Makula mit einem SD-OCT (SPECTRALIS® HRA+OCT, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) fachgerecht durchgeführt. Hierfür wurde die Spectralis OCT Funktion des Gerätes verwendet. Alle Untersuchungen erfolgten nach einem standardisierten Protokoll des Geräteherstellers. Es wurde je Untersuchung eine Raster-Scan Aufnahme der Makula bestehend aus mindestens 37 B-Scans à 512 A-Scans in einem Scanwinkel von 30° x 20° vorgenommen.

3.4.1 Messung der Foramengröße

Die Foramengröße wurde gemäß der International Vitreomacular Traction Study Group durch Messung der engsten Stelle der Apertur in der Mitte der Netzhautschichten (minimum linear width) ermittelt (24). Die Messung der Größe des Makulaforamens erfolgte manuell mithilfe der Caliper Funktion der Software Heidelberger Eye Explorer und entspricht dem kleinsten horizontal gemessenen linearen Abstand der den Rand

des Foramens bildenden Strukturen in der optischen Kohärenztomographie. Abbildung 6 zeigt beispielhaft eine Messung der Foramengröße in der OCT.

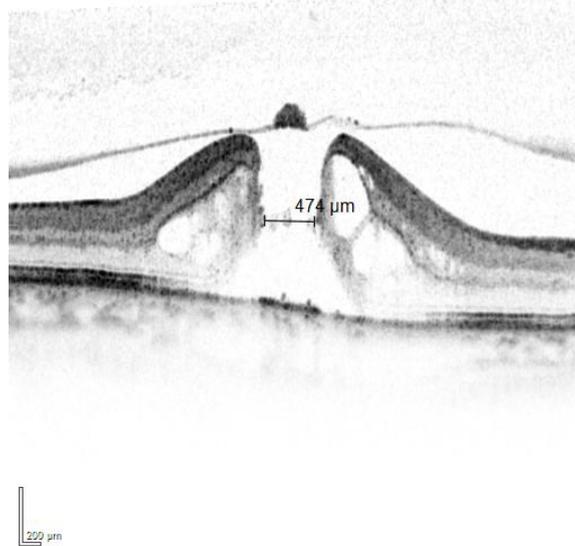


Abbildung 6: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) mit Messung der Foramengröße. Messung der Foramengröße (minimum linear width) mittels Caliper Funktion der Software Heidelberg Eye Explorer

3.5 Visusbestimmung

Die Prüfung des Visus erfolgte mit Hilfe von projizierten Sehzeichen (Optotypen) definierter Größe, Form, Helligkeit und Kontrast. In der Universitätsklinik Köln werden neben den für Gutachten gebräuchlichen Landoldtringen wegen der einfacheren Handhabung meist Zahlen als Sehzeichen zur Visusbestimmung im klinischen Alltag verwendet. Die Visuswerte wurden mit bestmöglicher Korrektur ermittelt und als Dezimalzahl in der elektronischen Patientenakte dokumentiert.

3.6 Behandlung

3.6.1 Primäre Operationsverfahren

In allen Fällen erfolgte entweder eine nahtfreie, transkonjunktivale 23 Gauge oder eine 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling. Die Endotamponade erfolgte mittels Gastamponade (SF₆ 20%), Siluron 2000 oder BSS, einer sterilen Kochsalzlösung. In einigen Fällen wurde eine ILM-Flap Technik angewandt. Alle Operationen wurden mit

einem RUCK-Operationssystem (Fritz Ruck Ophthalmologische Systeme GmbH, Frankfurt, Deutschland) durchgeführt. Für das ILM-Peeling wurde eine Peelingpinzette der Firma DORC und zum Färben Brilliant Peel (Geuder, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Der Färbevorgang dauerte ca. 10-20 s, konnte aber bei unzureichendem Färbeverhalten individuell angepasst werden.

In phaken Augen mit Katarakt erfolgte vor der Vitrektomie eine bimanuelle Phakoemulsifikation über einen Inzisionsschnitt von 2,8 mm in der Cornea mit Implantation einer im kapselsackfixierten Hinterkammerlinse. Bei Vorliegen von Netzhautforamina oder Degenerationsarealen wurde während der Operation eine Laserretinopexie oder Exo-Kryotherapie durchgeführt.

3.6.2 Postoperatives Management

Alle Operationen erfolgten im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes. Nach der Operation mit einem Luft-Gas-Gemisch mit SF₆ (20%) wurden die Operierten angewiesen eine Kopf-Tief-Haltung mit Gesicht nach unten für mindestens 7 Tage einzunehmen. Die Operierten wurden angewiesen auf einen Aufenthalt über 1500 m Höhe über dem Meeresspiegel zu verzichten, solange eine Tamponade mit einem Luft-Gas-Gemisch vorliegt. Bei den Patienten erfolgte regulär dreimal täglich eine Augendruckkontrolle z.B. mittels Rebound-Tonometrie (icare) sowie mindestens einmal täglich eine Visus- und Spaltlampenkontrolle.

Postoperativ wurde bei allen Personen eine lokale antibiotische und steroidhaltige, antiinflammatorische Therapie appliziert, welche im Verlauf über 2-3 Wochen durch den niedergelassenen Ophthalmologen ausgeschlichen wurde. Im Falle einer Salben- bzw. Konservierungsmittelunverträglichkeit erfolgte eine unkonservierte Tropftherapie. Es wurde darauf hingewiesen eine Sportkarenz von zwei bis drei Wochen einzuhalten.

3.7 Beurteilung des postoperativen Ergebnisses

Kontrolliert wurde der Verschluss des durchgreifenden idiopathischen Makulaforamens nach durchgeführter Operation mittels SD-OCT Untersuchung. Die erste Untersuchung erfolgte in der Regel nach 6-8 Wochen postoperativ.

3.7.1 Verschluss des Foramens

Der Lochverschluss wurde als Anlage der Lochränder aneinander in der SD-OCT Untersuchung definiert. Abbildung 7 veranschaulicht beispielhaft die prä- und postoperative OCT bei komplettem Foramenverschluss.

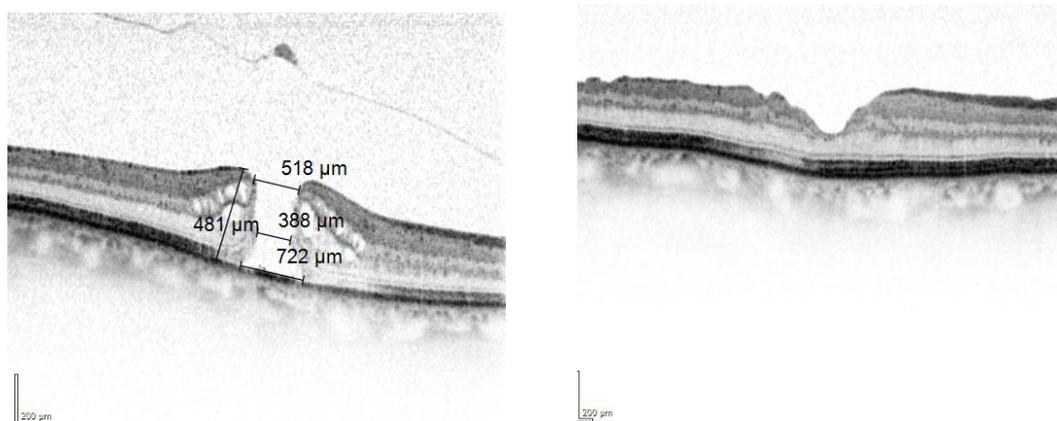


Abbildung 7: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) prä- und postoperativ. Präoperativ durchgeführte OCT bei durchgreifendem Makulaforamen (links) und postoperativ durchgeführte OCT bei komplettem Foramenverschluss (rechts).

3.7.2 Postoperativer Visus

Der bestkorrigierte postoperative Visus wurde aus den postoperativen Visiteinträgen entnommen. Eingegangen in die Berechnungen ist der beste bestkorrigierte postoperative Visus, der bis zu einem Jahr und nach einem Jahr nach stattgefundener Operation in der elektronischen Patientenakte dokumentiert wurde.

3.7.3 Komplikationen

Aus der elektronischen Patientenakte und den vorhandenen postoperativ erfolgten SD-OCT Untersuchungen wurden intra- und postoperative Komplikationen zur Analyse extrahiert. Hierzu zählen eine postoperative Endophthalmitis, postoperative Netzhautablösungen und Defekte in der ellipsoiden Zone der Photorezeptorschicht.

4 Ergebnisse

4.1 Teil 1:

Gesamtkohorte Patientencharakteristika:

4.1.1 Verteilung der verschiedenen Entitäten

Es wurden die Daten von 391 Augen in die Studie inkludiert. Die Makulaforamina gehörten verschiedenen Entitäten an. Abbildung 8 zeigt die Verteilung der verschiedenen Entitäten. Von den 391 erfassten Fällen war bei 349 ein idiopathisches, durchgreifendes Makulaforamen vorhanden. Dies entspricht 89,3% aller erfassten Fälle. Bei 15 (3,8%) Fällen lag ein Makulaforamen nach Amotio vor, bei 12 (3,1%) war bereits eine operative Intervention vor der initialen Vorstellung in der Augenklinik des Universitätsklinikums Köln erfolgt, somit sind diese den persistierenden Makulaforamina zuzuordnen. Es lagen 5 (1,3%) myope Makulaforamina, 4 (1%) traumatische und 3 (0,8%) Makulaforamina bei Sprungtuchamotio vor. Drei Fälle konnten den bereits genannten Gruppen nicht zugeordnet werden, da aufgrund multipler Voroperationen und Vorerkrankungen keine eindeutige Klassifizierung erfolgen konnte.

Entitäten

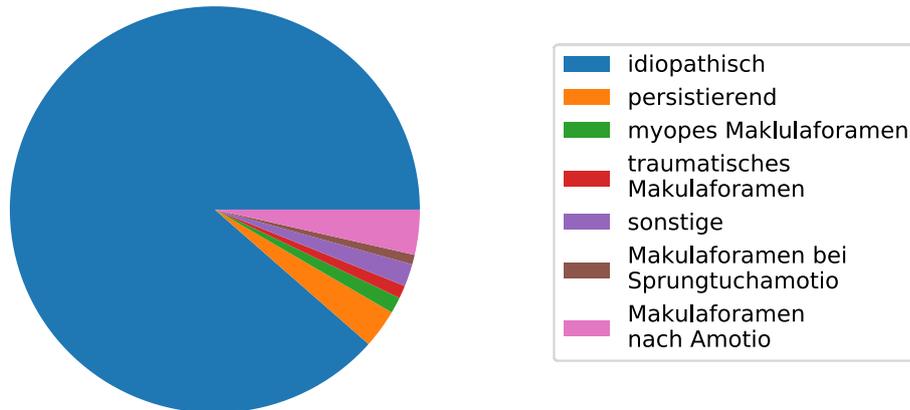


Abbildung 8: Verteilung der verschiedenen Entitäten. Anteil der verschiedenen Entitäten der Makulaforamina in dieser Studie

4.1.2 Epidemiologische Charakteristika

4.1.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Alters- und Geschlechterverteilung aller Entitäten der Gesamtkohorte. Das Durchschnittsalter aller in dem Zeitraum erfassten Fälle betrug $66,7 \pm 9,8$ Jahre, wobei die Altersspanne 5 bis 89 Jahre betrug. Die Mehrzahl der erfassten Fälle waren weiblichen Geschlechts (68,5%), dies entspricht 267 von insgesamt 391 Fällen. In der Gruppe der idiopathischen Makulaforamina lag das arithmetische Mittel bei $67,6 \pm 8,4$ Jahren die Altersspanne betrug 38-89 Jahre. Davon waren 69,3% weiblich. Bei den Makulaforamina nach Amotio betrug das Durchschnittsalter $61,5 \pm 7,8$ Jahre, wobei das jüngste Alter 47, das älteste 74 Jahre war. 46,7% der erfassten Fälle in dieser Gruppe waren weiblichen Geschlechts. Bei den persistierenden Makulaforamina lag das Durchschnittsalter bei $67,0 \pm 9,4$ Jahren, die Altersspanne reichte von 45 bis 78 Jahre. Die Mehrzahl der Fälle mit persistierendem Makulaforamen war weiblichen Geschlechts (75,0%). Bei den Makulaforamina bei Sprungtuchamotio war das Durchschnittsalter der erfassten Fälle $60,7 \pm 2,1$ Jahre, die Altersspanne reichte von 59 bis 63 Jahren. Alle erfassten Fälle waren weiblichen

Geschlechts. In der Gruppe der myopen Makulaforamina war eine breitere Altersverteilung mit einer Standardabweichung von 16,1 zu verzeichnen. Des Weiteren lag hier das Durchschnittsalter mit 57,0 Jahren unter dem der vorher genannten Gruppen, die Altersspanne reichte von 42 bis 78 Jahren. Achtzig Prozent der Fälle waren weiblich. Ebenfalls eine breitere Altersverteilung zeigte sich in der Gruppe der traumatischen Makulaforamina mit einer Standardabweichung von 16,3. Das Durchschnittsalter lag unter dem der anderen Gruppen bei 16,3 Jahren, die Altersspanne betrug 5 bis 35 Jahre. In dieser Gruppe war im Gegensatz zu den vorher genannten die Mehrzahl der Fälle männlichen Geschlechts (75,0%).

Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung der Gesamtkohorte. Die Geschlechterverteilung ist sowohl absolut als auch relativ zur Gesamtkohorte ausgewiesen. Zusätzlich sind der Mittelwert des Alters (MW) sowie die Standardabweichung (SD) und das Alter der jüngsten (Min) und der ältesten Patienten (Max) pro Entität aufgeführt.

Entität	Geschlecht		Alter in Jahren			
	männlich	weiblich	MW	SD	Min	Max
idiopathisch	107 (30,7%)	242 (69,3%)	67,6	8,4	38	89
persistierend	3 (25,0%)	9 (75,0%)	67,0	9,4	45	78
Myopes Makulaforamen	1 (20,0%)	4 (80,0%)	57,0	16,1	42	78
Traumatisches Makulaforamen	3 (75,0%)	1 (25,0%)	16,3	16,3	5	35
sonstiges	2 (66,7%)	1 (33,3%)	69,3	14,1	56	84
Sprungtuchamotio	0 (0,0%)	3 (100,0%)	60,7	2,1	59	63
Makulaforamen nach Amotio	8 (53,3%)	7 (46,7%)	61,5	7,8	47	74

4.1.3 Okuläre Charakteristika

Nach Analyse der epidemiologischen Merkmale der einzelnen Entitäten der Gesamtkohorte, erfolgte nun die Analyse okulärer Merkmale, d.h. des Linsenstatus und der Foramengröße der verschiedenen Entitäten. Aufgrund stellenweise lückenhafter Dokumentation konnte nicht in jedem Fall ein entsprechendes Merkmal zugewiesen werden. Das erklärt Abweichungen der Summe der relativen Häufigkeiten von 100%.

4.1.3.1 Linsenstatus

In der Gesamtkohorte waren die Mehrzahl der Fälle mit 72,3% (282 Fälle) phak, d.h. mit noch natürlicher, kristalliner Linse. 27,7% waren pseudophak, bei dieser Gruppe wurde bereits vor dem Zeitpunkt der Erfassung eine Kunstlinse implantiert. Ein Patient war aphak. In der Gruppe der idiopathischen Makulaforamina waren 75,4% phak (24,6% pseudophak), in der Gruppe der Makulaforamina nach Amotio retinae waren 46,7% phak (46,7% pseudophak), ein Patient war aphak, bei den persistierenden Makulaforamina waren 33,3% phak (66,7% pseudophak). In der Gruppe der myopen Makulaforamina lag der Anteil der Phaken bei 60% (40% pseudophak), in der Gruppe der Makulaforamina bei Sprungtuchamotio lag der Anteil der Phaken bei 33,3%, 66,7% waren pseudophak.

4.1.3.2 Foramengröße

Die Foramengröße wurde gemäß der International Vitreomacular Traction Study Group durch Messung der engsten Stelle der Apertur in der Mitte der Netzhautschichten ermittelt (24). Abbildung 9 veranschaulicht die Verteilung der verschiedenen Foramengrößen aufgeschlüsselt nach Entität. Die durchschnittliche Größe des Foramens betrug in der Gesamtkohorte $349 \pm 175 \mu\text{m}$, die Spanne betrug 29 bis $1077 \mu\text{m}$, wobei 36,8% der Foramina größer als $400 \mu\text{m}$ waren. Bei den idiopathischen Makulaforamina lag die durchschnittliche Foramengröße bei $339 \pm 168 \mu\text{m}$ (Spanne 29 - $928 \mu\text{m}$), 34,1% der Foramina waren größer als $400 \mu\text{m}$. Die durchschnittliche Foramengröße der Makulaforamina nach Amotio retinae war $373 \pm 168 \mu\text{m}$ (Spanne 108 - $611 \mu\text{m}$), 60% waren größer als $400 \mu\text{m}$. In der Gruppe der myopen Makulaforamina betrug der Durchschnitt $335 \pm 164 \mu\text{m}$ (Spanne 184 - $568 \mu\text{m}$), 40% waren größer als $400 \mu\text{m}$. Bei den Makulaforamina nach Sprungtuchamotio lag die durchschnittliche Foramengröße bei $321 \pm 0 \mu\text{m}$.

Größere durchschnittliche Foramengrößen zeigten sich bei den persistierenden Makulaforamina und den traumatischen Makulaforamina. Die durchschnittliche Foramengröße der persistierenden Makulaforamina lag bei $565 \pm 176 \mu\text{m}$ (Spanne 133 - $816 \mu\text{m}$). Bei 91,7% der Fälle war das Foramen größer als $400 \mu\text{m}$. Bei den

traumatischen Makulaforamina wurde eine durchschnittliche Foramengröße von $706 \pm 328 \mu\text{m}$ gemessen (Spanne 455 - 1077 μm), 75% der Foramina waren größer als 400 μm .

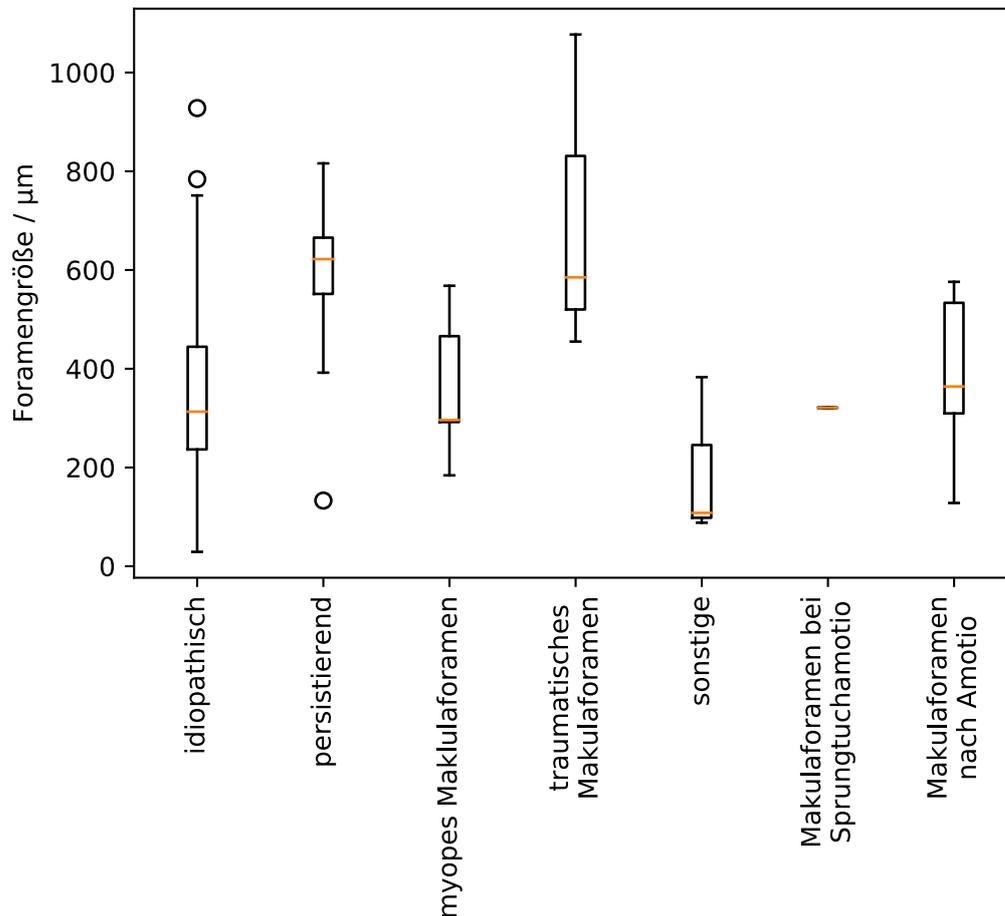


Abbildung 9: Verteilung der gemessenen Lochgrößen (in μm) aufgeschlüsselt nach Entität. Die orange Linie gibt den Median (Q2) der Verteilung an. Die Begrenzung der Kästen gibt das erste (unten, Q1) und dritte (oben, Q3) Quartil an. Die kreisförmigen Symbole kennzeichnen Ausreißer, die unterhalb von $Q1-1,5 (Q3-Q1)$ und oberhalb von $Q3+1,5 (Q3-Q1)$ liegen.

4.2 Teil 2:

Durchgreifende idiopathische Makulaforamina

Von den 391 untersuchten Makulaforamina, die sich von März 2008 bis Juni 2019 vorstellten, wurden 349 als durchgreifende idiopathische Makulaforamina klassifiziert.

Von diesen konnten nach Ausschluss der Kontraindikationen 329 in die Analyse eingeschlossen werden. Zunächst soll diese Untergruppe statistisch näher charakterisiert werden.

4.2.1 Epidemiologische Charakteristika

4.2.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Wie in Abbildung 10 zu sehen, waren 228 Fälle weiblichen Geschlechts, dies entspricht 69,3% der untersuchten Kohorte. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation lag bei $67,6 \pm 8,4$ Jahren. Das niedrigste Alter lag bei 38 Jahren, das höchste bei 89 Jahren. Abbildung 11 zeigt die Altersstruktur der Patienten.

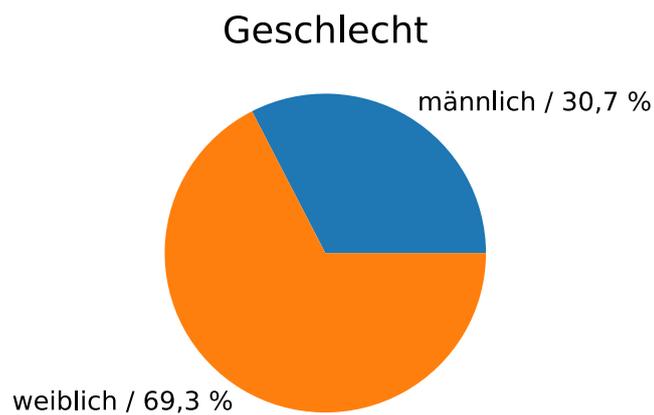


Abbildung 10: Geschlechterverteilung eingeschlossene, durchgreifende idiopathische Makulaforamina. (orange) Anteil der weiblichen Patientinnen, (blau) Anteil der männlichen Patienten.

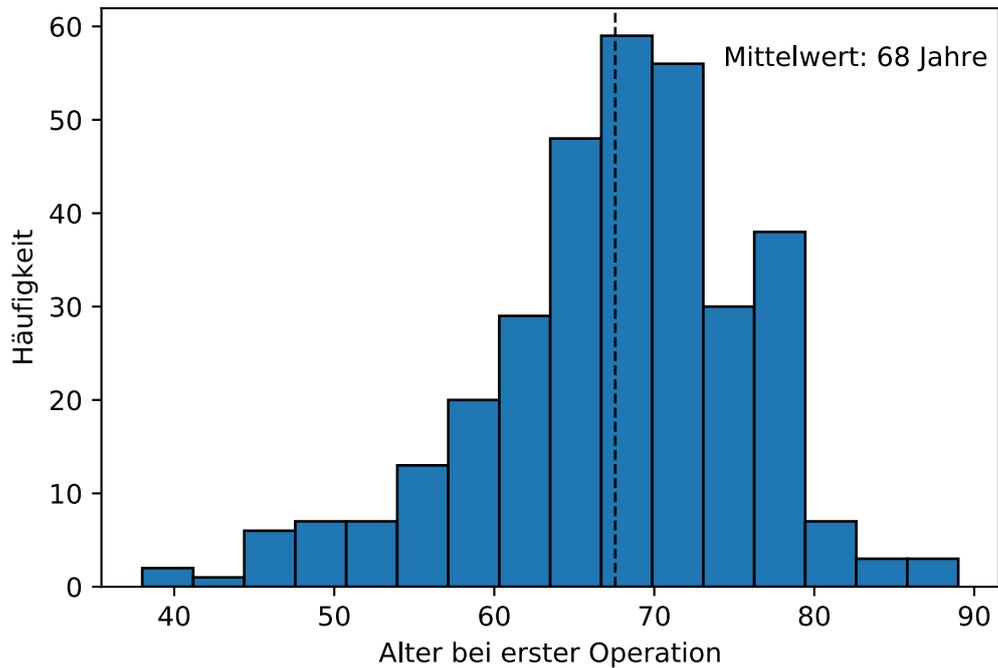


Abbildung 11: Altersverteilung in Jahren bei primärer Operation. Die gestrichelte Linie markiert das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten bei primärer Operation des durchgreifenden idiopathischen Makulaforamens.

4.2.2 Präoperativer Status

4.2.2.1 Foramengröße

Abbildung 12 zeigt die durchschnittliche Foramengröße gemessen gemäß den Vorgaben der International Vitreomacular Traction Study Group (24). Sie betrug $338 \pm 165 \mu\text{m}$, die Spanne betrug $29 \mu\text{m}$ bis $928 \mu\text{m}$. Bei 32,5% der Fälle lag eine Foramengröße von über $400 \mu\text{m}$ vor.

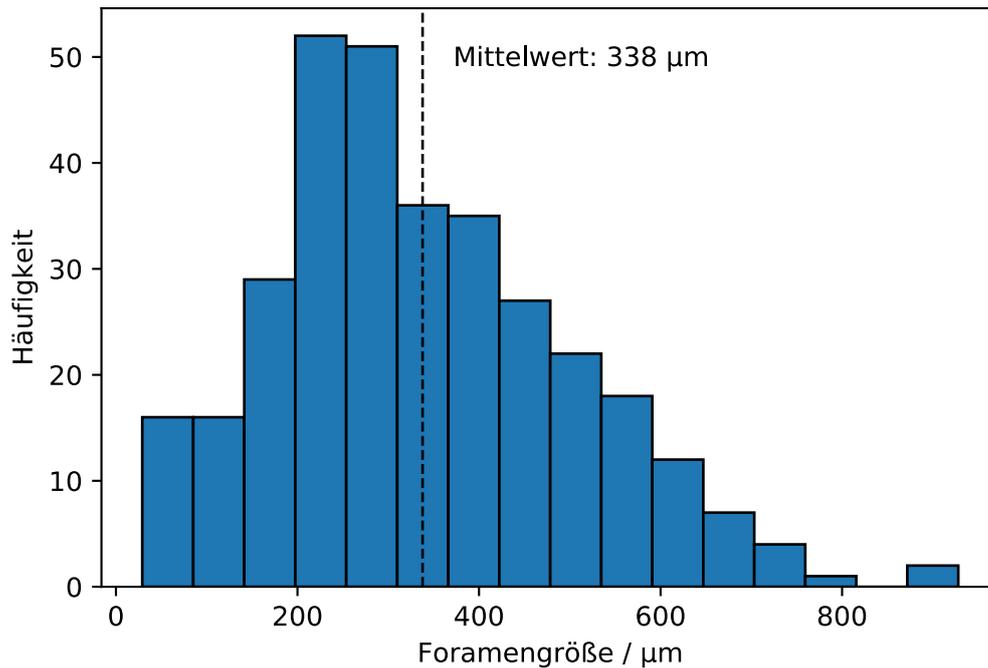


Abbildung 12: Verteilung der Foramengrößen (minimum linear width). Die gestrichelte Gerade markiert den Mittelwert der präoperativ gemessenen Foramengröße der eingeschlossenen Fälle.

Abbildung 13 zeigt, aufgeteilt nach primär geschlossenen und persistierenden Foramina, dass sich die Verteilung der präoperativ gemessenen Foramengröße deutlich nach anatomischem Erfolg der operativen Behandlung unterscheidet. Der Mittelwert bei den postoperativ geschlossenen Foramina lag bei 317 µm, bei den persistierenden Foramina wurde ein Mittelwert von 445 µm errechnet. Die untersuchten Vergleichsgruppen unterschieden sich damit statistisch signifikant ($p < 0,001$) in der präoperativen Foramengröße.

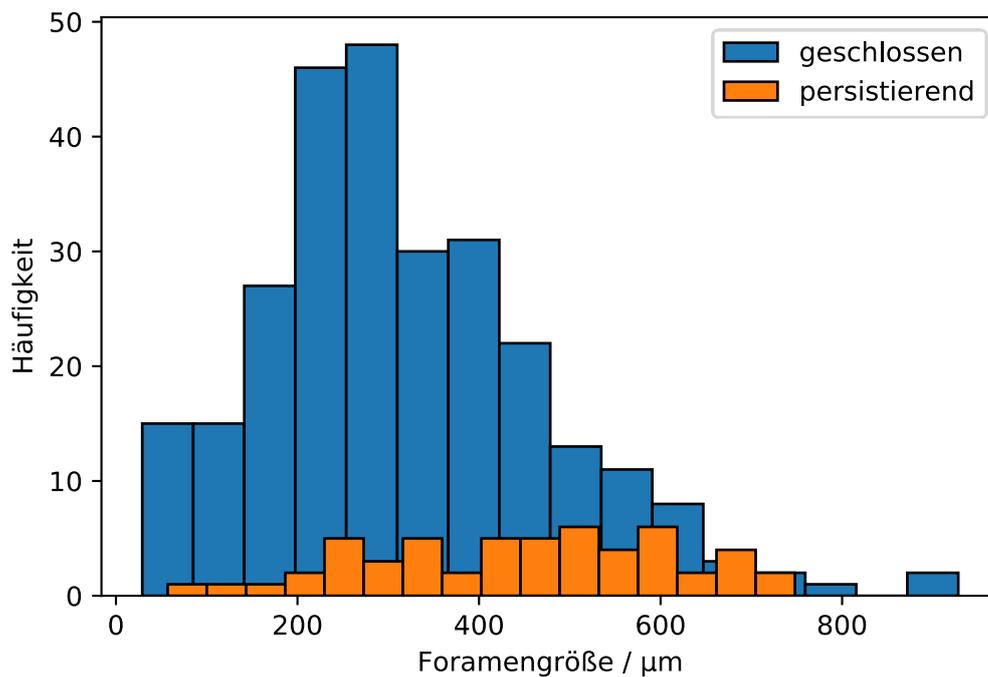


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der präoperativ gemessenen Foramengröße. Die Häufigkeitsverteilung der präoperativen Foramengröße ist aufgeschlüsselt nach anatomischem Operationserfolg.

4.2.2.2 Linsenstatus

Die Mehrzahl der Augen war phak (74,8%), 25,2% waren pseudophak (siehe Abbildung 14).

4.2.2.3 Makulaforamen am Partnerauge

Wie in Abbildung 15 zu sehen, war bei 63 von 329 Fällen das Partnerauge auch betroffen, dies entspricht 19,1% der Fälle.

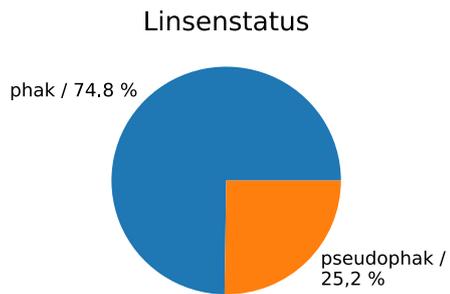


Abbildung 14: Linsenstatus. Der Linsenstatus der eingeschlossenen Patienten bei primärer Operation.

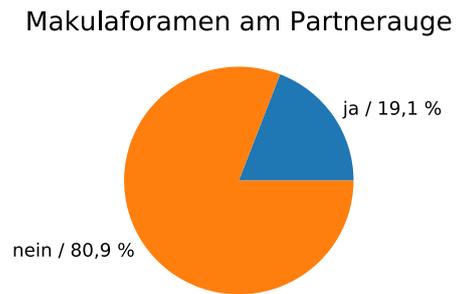


Abbildung 15: Makulaforamen am Partnerauge. Darstellung des Anteils der eingeschlossenen Fälle, bei denen ein Makulaforamen auch am Partnerauge vorlag.

4.2.2.4 Symptombdauer

Die durchschnittliche Symptombdauer lag bei $14,3 \pm 16,1$ Wochen. Dem Histogramm in Abbildung 16 ist außerdem zu entnehmen, dass die Operation bei den meisten Patienten bereits wenige Woche nach Symptombeginn durchgeführt wurde. Nur ein kleiner Teil der Patienten wurde nach mehr als 20 Wochen primär operiert.

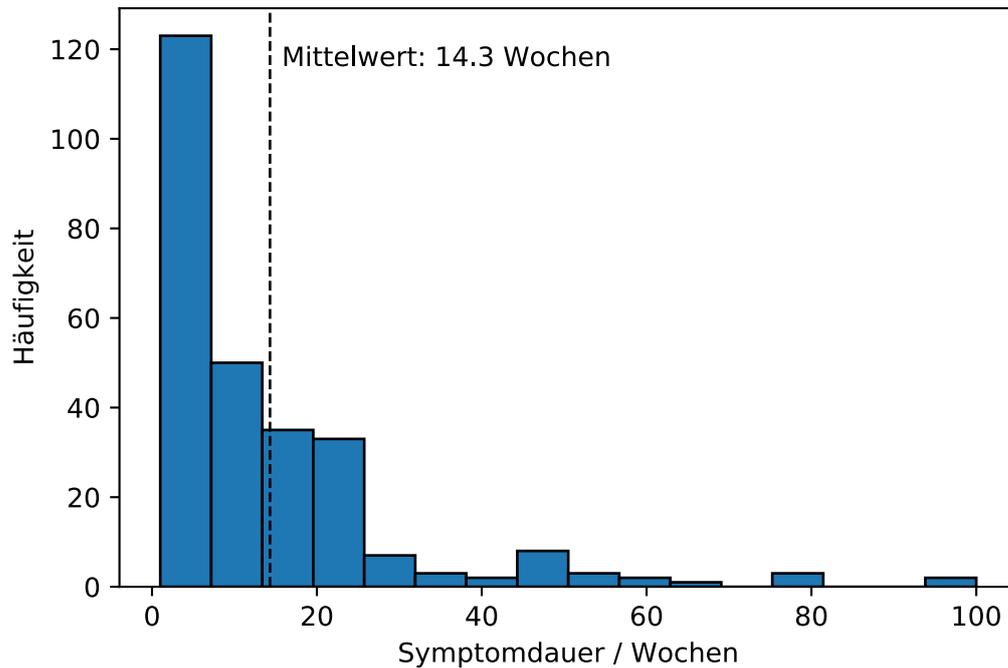


Abbildung 16: Verteilung der Symptomdauer in Wochen. Verteilung der präoperativ angegebenen Symptomdauer in Wochen. Die gestrichelte Gerade gibt den Mittelwert an.

4.2.2.5 Präoperativer Visus

Der bestkorrigierte, präoperative Visus am betroffenen Studienauge lag im Durchschnitt bei 0,18, das Intervall [0,09;0,35] gibt den Bereich Mittelwert \pm Standardabweichung an, im Folgenden wird dies als „SD-Umgebung“ bezeichnet. Der schlechteste Visus lag bei 0,02 und der beste bei 0,6.

Der präoperative Visus des Partnerauges lag in der Gruppe, bei denen das Partnerauge nicht betroffen war, bei durchschnittlich 0,72 (SD-Umgebung [0,43;1,19]) wobei der schlechteste Visus nulla lux (keine Lichtscheinwahrnehmung) und der beste bei 1,25 lag. In der Gruppe, bei denen das Partnerauge auch betroffen war lag der durchschnittliche Visus des Partnerauges bei 0,39 (SD-Umgebung [0,16;0,98]), der gemessene bestkorrigierte Visus lag zwischen 0,01 und 1.

4.2.3 Operationsverfahren

In den meisten Fällen erfolgte eine nahtfreie, transkonjunktivale 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling, nur 24% erhielten eine 20 Gauge Vitrektomie. Die Endotamponade erfolgte in 98,8% der Fälle mit einem Luft-Gas-Gemisch mit Schwefelhexafluorid (SF₆ 20%). In 6,1% wurde eine kombinierte Operation, d.h. eine Vitrektomie mit vorheriger bimanueller Phakoemulsifikation über einen Inzisionsschnitt von 2,8 mm in der Cornea mit Implantation einer im kaspelsackfixierten Hinterkammerlinse durchgeführt. In 12,5% wurde die Präparation eines ILM-Flaps anstelle eines konventionellen ILM-Peelings durchgeführt. Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19 geben einen Überblick über die Verteilung der angewandten Operationsverfahren.

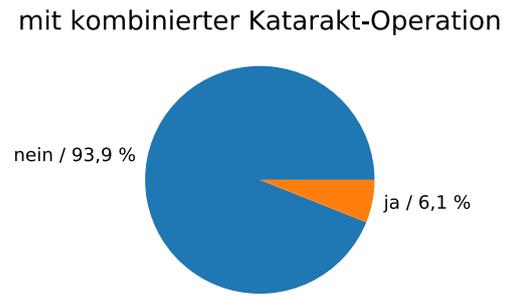
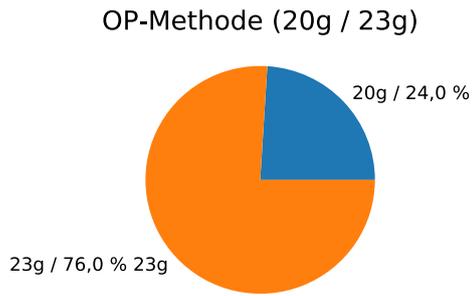


Abbildung 17: OP-Methode. Die Operation wurde entweder als 20 Gauge Vitrektomie (20g) oder als 23 Gauge Vitrektomie (23g) durchgeführt.

Abbildung 18: Anteil intraoperativ durchgeführten Katarakt-Operationen. (ja) Kombination mit einer Katarakt-Operation, (nein) keine intraoperativ durchgeführte Katarakt-Operation.

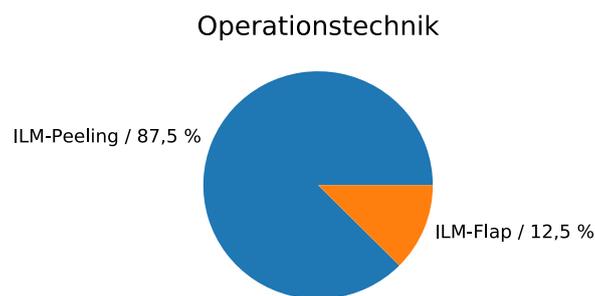


Abbildung 19: Operationstechnik. Anteil eines ILM-Peelings bzw. ILM-Flaps im Rahmen der Operation des durchgreifenden idiopathischen Makulaforamens

4.2.4 Multifaktorielle Betrachtung des Behandlungserfolgs idiopathischer Makulaforamina

4.2.4.1 Ergebnisse: Behandlungserfolg nach Verschlussrate

Zur Beurteilung des anatomischen Behandlungserfolgs diente in dieser Studie die Verschlussrate des Makulaforamens infolge der ersten erfolgten Operation zum

Foramenverschluss. Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs wurde bei den postoperativen Kontrollen routinemäßig eine erneute SD-OCT Untersuchung durchgeführt. Der Lochverschluss wurde als anatomischer Erfolg, d.h. als Anlage der Lochränder aneinander in der SD-OCT Untersuchung definiert. Dies war bei 83,6% der Operationen der Fall. In den Fällen, bei denen keine postoperative Wiedervorstellung in der Klinik erfolgte, wurde davon ausgegangen, dass das Foramen postoperativ verschlossen war und die Nachsorge von dem niedergelassenen Augenarzt sichergestellt wurde. Bei 88 Fällen erfolgte keine Wiedervorstellung, dies entspricht 26,7% aller Fälle. Die beiden Gruppen der nach der Operation geschlossenen und persistierenden idiopathischen Makulaforamina wurden gegenübergestellt und untersucht, ob es in den Gruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich verschiedener Charakteristika gab und, falls ja, wie stark deren Einfluss war. Ziel dieser Betrachtung war die Identifikation prädiktiver Faktoren, die einen Hinweis auf die Verschlusswahrscheinlichkeit zulassen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass sich die Verschlussrate auf das Ergebnis einer ersten operativen Behandlung des Makulaforamens in der Augenklinik der Universitätsklinik Köln bezog. Die dezidierte Betrachtung etwaiger folgender Operationen bei einem nach der ersten Operation weiter bestehenden Makulaforamen war nicht Teil der vorliegenden Studie.

4.2.4.1.1 Präoperativer Status

Im ersten Schritt erfolgte eine Gegenüberstellung der epidemiologischen Charakteristika in den beiden Vergleichsgruppen. Die Ergebnisse sind auch in Tabelle 3 zu finden.

Tabelle 3: Gegenüberstellung des anatomischen Behandlungserfolges (Lochverschluss) in Abhängigkeit präoperativ erfasster Parameter nach operativer Behandlung der Makulaforamina. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde ermittelt, ob ein statistisch signifikanter Einfluss der aufgeführten präoperativen Parameter auf das Ergebnis der Operation angenommen werden kann (Signifikanzniveau < 0,05). Bei der Geschlechterverteilung ist in den übrigen Fällen das Merkmal „männlich“ erfasst, beim Linsenstatus „pseudophak“. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt. In der Spalte Visus dezimal gibt das Intervall die SD-Umgebung an.

Post-operativer Status	Geschlecht	Alter	Linsenstatus	Partnerauge betroffen	Symptomdauer	Foramendurchmesser	Visus dezimal
	weiblich	[Jahre]	phak	ja	[Wochen]	[μm]	
geschlossen	189 (68,7 %)	67,5 \pm 8,3	202 (73,5 %)	49 (17,8 %)	13,0 \pm 14,6	317 \pm 156	0,18 [0,09;0,36]
persistierend	39 (72,2 %)	68,1 \pm 8,8	44 (81,5 %)	14 (25,9 %)	20,9 \pm 21,4	445 \pm 164	0,15 [0,08;0,29]
<i>p</i>	0,611	0,457	0,215	0,171	0,017	< 0,001	0,009
<i>r_{MWU}</i>	0,028	0,041	0,068	0,076	0,145	0,282	0,145

In der Analyse der beiden Gruppen (Makulaforamen geschlossen versus Makulaforamen persistierend) war hinsichtlich der Geschlechterverteilung kein statistisch signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p = 0,611$). Auch beim Alter gab es in den Vergleichsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,457$). Hinsichtlich des präoperativen Linsenstatus war ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen vorhanden ($p = 0,215$). Bezüglich des Parameters, ob das Partnerauge betroffen war, gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Vergleichsgruppen ($p = 0,171$). Bei der Symptomdauer hingegen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Signifikanzniveau lag bei 0,017. In der Gruppe der geschlossenen Foramina wurde eine kürzere Symptomdauer beobachtet. In der Analyse der Effektstärke ergab sich jedoch ein nur schwacher Effekt ($r_{\text{MWU}} = 0,145$). Darüber hinaus konnte anhand der Daten eine schwach positive Korrelation von Symptomdauer und Foramengröße ermittelt werden ($r = 0,038$).

Anschließend wurde untersucht, ob die Gruppe der Foramina, welche nach der Operation in der SD-OCT Untersuchung geschlossen waren sich hinsichtlich der präoperativen Foramengröße unterschieden. Die durchschnittliche präoperative Foramengröße lag bei den postoperativ geschlossenen Foramina bei $317 \pm 156 \mu\text{m}$

(Spanne 29 - 928 μm). Im Vergleich hierzu lag die durchschnittliche präoperative Foramengröße in der Gruppe der nach der Operation persistierenden Makulaforamina bei $445 \pm 164 \mu\text{m}$ (Spanne 57 - 748 μm). Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied in der präoperativen Foramengröße zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$). Die Effektstärke betrug 0,282 beim Vergleich der durchschnittlichen Foramengröße. Es bestand damit eine schwache bis mittlere Effektstärke. In der Analyse der präoperativen Foramengröße $> 400 \mu\text{m}$ zeigte sich, dass in der Gruppe der postoperativ geschlossenen Foramina 26,5% der Fälle (73 von 273 Fällen) dieser Kohorte angehören, bei der Gruppe der persistierenden Makulaforamina lagen hingegen 63% der Fälle (34 von 54 Fällen) in dieser Gruppe. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die Effektstärke ist schwach bis mittel ($r_{\text{MWU}} = 0,288$).

Der durchschnittliche präoperativen Visus in der Gruppe der postoperativ geschlossenen Makulaforamina lag bei 0,18 (SD-Umgebung [0,09; 0,36]; Spanne 0,02 - 0,6) bei den postoperativ persistierenden Foramina bei 0,15 (SD-Umgebung [0,08; 0,29]; Spanne 0,03 - 0,6). Die Analyse des präoperativen Visus in den beiden Vergleichsgruppen postoperativ geschlossene Makulaforamina und postoperativ persistierende Makulaforamina lieferte einen statistisch signifikanten Unterschied (Signifikanzniveau bei 0,009). In der Analyse der Effektstärke ergab sich jedoch ein nur schwacher Effekt ($r_{\text{MWU}} = 0,145$).

4.2.4.1.2 Operationsmethode

Im Folgenden wurde untersucht, ob sich die Vergleichsgruppen (Makulaforamen geschlossen versus Makulaforamen persistierend) hinsichtlich der durchgeführten Operationstechnik unterschieden. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Gegenüberstellung des anatomischen Behandlungserfolges (Lochverschluss) in Abhängigkeit von der Operationstechnik. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt.

Postoperativer Status	Operationsmethode		Kombinierte Katarakt-Operation		Operationstechnik	
	20g	23g	nein	ja	mit ILM-Peeling	mit ILM-Flap
geschlossen	59 (21,5%)	216 (78,5%)	261 (94,9%)	14 (5,1%)	236 (85,8%)	39 (14,2%)
persistierend	20 (37,0%)	34 (63,0%)	48 (88,9%)	6 (11,1%)	52 (96,3%)	2 (3,7%)
<i>p</i>	0,014		0,091		0,033	
<i>r</i> _{MWU}	0,135		0,093		0,117	

Es wurde entweder eine nahtfreie, transkonjunktivale 23 Gauge Vitrektomie oder eine 20 Gauge Vitrektomie durchgeführt. Intraoperativ wurde entweder ein ILM-Peeling oder die Präparation eines ILM-Flaps durchgeführt. In der Gruppe derer, die sich einer 20 Gauge Vitrektomie und nicht einer transkonjunktivalen 23 Gauge Vitrektomie unterzogen hatten, ist der Anteil der postoperativ persistierenden Makulaforamina höher. Das Signifikanzniveau lag bei 0,014, es wurde ein schwacher Effekt errechnet ($r_{MWU} = 0,135$). In der Gruppe, bei denen intraoperativ ein ILM-Flap präpariert wurde, war ein Foramenverschluss häufiger ($p = 0,033$). Es wurde ein schwacher Effekt ermittelt ($r_{MWU} = 0,117$). In 6,1% wurde die Vitrektomie mit einer Katarakoperation kombiniert. Untersucht man die Vergleichsgruppen (Makulaforamen geschlossen versus Makulaforamen persistierend) bezüglich der Häufigkeit der intraoperativ durchgeführten Kataraktoperation, so war kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,091$) vorhanden. Im Anschluss wurde die Kohorte, bei der eine transkonjunktivale 23 Gauge Vitrektomie mit der, bei der eine 20 Gauge Vitrektomie durchgeführt wurde im Hinblick auf die präoperative Foramengröße verglichen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die beiden Gruppen 23 Gauge Vitrektomie versus 20 Gauge Vitrektomie unterschieden sich auch nicht statistisch signifikant bezüglich der Häufigkeit der intraoperativen Durchführung eines ILM-Flaps.

4.2.4.1.3 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Verschlussrate

Wie Tabelle 3 und Tabelle 4 zu entnehmen ist, wurde für folgende Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den Verschluss des Foramens nach primärer Operation ermittelt:

- Präoperativ gemessene Foramengröße
- Angegebene Symptombdauer
- Präoperativer Visus
- Operationsmethode (20 Gauge oder 23 Gauge Vitrektomie)
- Operationstechnik (ILM-Peeling oder ILM-Flap)

Da eine relativ starke Korrelation ($r = -0,558$, $p < 0,001$) nach Pearson zwischen der Foramengröße und dem präoperativen Visus gemessen wurde, wurde der Visus als unabhängige Variable von der multivariaten Analyse ausgenommen. Die übrigen genannten Parameter wurden als unabhängige Variablen für eine logistische Regression mit dem anatomischen Operationserfolg als abhängige Variable genutzt. Die metrisch skalierten Parameter darunter wiesen allenfalls eine schwache Korrelation auf ($r = 0,194$, $p = 0,001$ für Foramengröße/Symptombdauer) oder die Korrelation war nicht signifikant (Symptombdauer/präoperativer Visus). Die Ergebnisse dieser multivariaten Analyse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Area Under The Curve (AUC) der ROC-Kurve des Modells beträgt 0,769.

Wie man sieht, ist der Einfluss aller unabhängiger Variablen statistisch signifikant auf den anatomischen Operationserfolg. Für die metrisch skalierten Variablen wurde für die Foramengröße eine Odds Ratio von $OR = 0,995$ und für die Symptombdauer von $OR = 0,981$ ermittelt. Darüber hinaus ergab sich, dass laut dem angewandten Modell die Wahrscheinlichkeit für einen Lochverschluss bei Durchführung einer 23 Gauge Vitrektomie im Gegensatz zu einer 20 Gauge Vitrektomie um den Faktor $OR = 2,234$ steigt. Die Verwendung eines ILM-Flaps anstelle eines ILM-Peelings erhöht die Wahrscheinlichkeit für einen Lochverschluss um das 8,838-fache.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der logistischen Regression

Abhängige Variable	Unabhängige Variablen	p - Wert	OR
Anatomischer Operationserfolg (0: persistierend, 1: geschlossen)	Foramengröße in μm	< 0,001	0,995
	Symptomdauer in Wochen	0,049	0,981
	Operationsmethode (0: 20 g, 1: 23 g)	0,041	2,234
	Operationstechnik (0: ILM-Peeling, 1: ILM-Flap)	0,007	8,838

Zur besseren Veranschaulichung des komplexen Abhängigkeitsverhältnisses der Verschlusswahrscheinlichkeit von den verschiedenen unabhängigen Variablen, wurde der Einfluss aller genutzter Variablen auf die Verschlusswahrscheinlichkeit in Abbildung 20 aufgetragen.

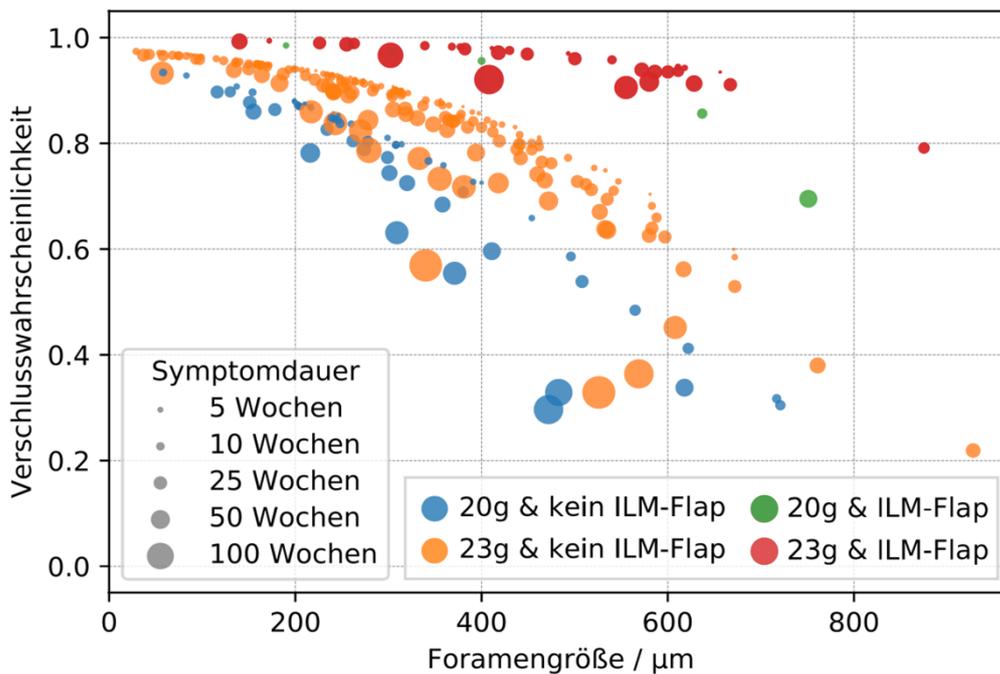


Abbildung 20: Einfluss der unabhängigen Parameter auf die Verschlusswahrscheinlichkeit des Foramens im Zuge der ersten operativen Behandlung. Darstellung der Verschlusswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Operationsverfahren, Symptomdauer und Foramengröße berechnet mittels logistischer Regression.

Die Abbildung veranschaulicht innerhalb drei großer Gruppen verschiedener Operationsverfahren (20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling, 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling ohne Flap und 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap) eine sinkende

Verschlusswahrscheinlichkeit mit steigender Foramengröße. Für die Kombination 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap liegen nur wenige Datensätze vor.

Darüber hinaus sieht man, dass die Verschlusswahrscheinlichkeit mit steigender Symptombdauer in jeder dieser Klassen sinkt. Schließlich ist im direkten Vergleich der genannten Klassen zu bemerken, dass die Verschlusswahrscheinlichkeit von der Kombination 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap über 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling hin zur 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling abnimmt. Dies macht sich insbesondere bei größerer Foramengröße bemerkbar. Im Bereich um eine Foramengröße von ca. 600 μm liegt die Verschlusswahrscheinlichkeit im vorgestellten Modell für die Kombination 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap für kleine bis mittlere Symptombdauern bei ca. 90%. Im Fall von 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling liegt die anhand des Modells errechnete Verschlusswahrscheinlichkeit bei einem ähnlicher Foramengröße im Bereich von 30% bis 50%.

4.2.4.2 Operationsbezogene Komplikationen

Im Rahmen der ersten dokumentierten postoperativen Vorstellung, wurden die operationsbezogenen Komplikationen erfasst. Diese wurden für die beiden Vergleichsgruppen analysiert. Hierzu zählten eine postoperative Endophthalmitis, postoperative Netzhautablösungen, ein Makulaödem, sowie Defekte in der ellipsoiden Zone der Photorezeptorschicht. Eine Endophthalmitis wurde in 0,5% der Fälle in der Gruppe der postoperativ geschlossenen Makulaforamina dokumentiert. Bei den persistierenden Foramina war kein Fall mit postoperativer Endophthalmitis zu verzeichnen. Während bei 1,9% der Fälle mit postoperativ persistierendem Makulaforamen eine Amotio retinae nach der Operation auftrat, waren es bei den postoperative geschlossenen Foramina 4,8%. Fast alle Fälle mit persistierendem Makulaforamen hatten ein Makulaödem postoperativ (96,3%), bei den geschlossenen Foramina waren es nur 2,1%. Defekte in der ellipsoiden Zone der Photorezeptorschicht waren in der Gruppe der persistierenden Makulaforamina in allen Fällen (100%) vorhanden, in der Gruppe der geschlossenen Foramina bei 41,7%.

4.2.4.3 Ergebnisse: Behandlungserfolg nach Visusveränderung

In diesem Abschnitt liegt der Fokus auf dem funktionellen Behandlungserfolg gemessen an der Veränderung des prä- und postoperativen Visus. Es wurde zum einen der innerhalb einer Frist von einem Jahr nach der Operation gemessenen beste, bestkorrigierte Visus als auch der nach mehr als einem Jahr gemessene in die Analyse miteinbezogen, um die Entwicklung des Visus im längeren Verlauf nach der Operation abzubilden.

Bei der Analyse der dokumentierten Operationen fiel auf, dass in den meisten Fällen (81,5%), bei denen ein Foramen nach primärer Operation persistierte, mindestens eine Re-Operationen erfolgte. Der kurz vor der Re-Operation erhobene, durchschnittliche Visuswerte in der Gruppe der nach primärer Operation persistierenden Makulaforamen lag bei 0,096 (SD-Umgebung [0,045; 0,21]; Spanne 0,01 - 0,5). Der durchschnittliche präoperative Visus in dieser Gruppe lag bei 0,17 (SD-Umgebung [0,87; 0,35]; Spanne 0,03 - 0,6). Die Visuswerte wurden in sehr unterschiedlichen zeitlichen Abständen zur primären Operation des Foramens erhoben, abhängig vom Datum der Re-Operation. Daher erfolgte eine Auswertung der postoperativen Visusentwicklung nur für die nach primärer Operation geschlossenen Makulaforamina.

Im Folgenden wurde also lediglich die postoperative Visusentwicklung in der Gruppe der postoperativ geschlossenen Foramina analysiert. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da Visus-Messungen bei verschiedenen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten und mit unterschiedlichen Häufigkeiten vorgenommen wurden. Der beste durchschnittliche Visuswert, der innerhalb des ersten Jahres nach der Operation ermittelt wurde, lag in der Gruppe der geschlossenen Foramina bei 0,43 (SD-Umgebung [0,23; 0,8]; Spanne 0,03 - 0,8). Es zeigte sich am Studienauge in der Gruppe der postoperativ geschlossenen Foramina ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem präoperativ erhobenen Visus und dem Visus, der innerhalb des ersten Jahres nach der Operation ermittelt wurde ($p < 0,001$). Betrachtete man nun die Visusentwicklung ab dem abgeschlossenen ersten Jahr postoperativ, ergab sich ein durchschnittlicher Visus von 0,48 (SD-Umgebung [0,24; 0,97]; Spanne 0,03 - 1,0). Zur besseren Beurteilung der typischen Visusentwicklungsszenarien ist die Entwicklung des Visus innerhalb des ersten Jahres

nach der Operation in Abbildung 21 für alle Patienten dargestellt. Zu sehen ist hier der präoperative Visus gegenüber dem besten Visus, der innerhalb des ersten Jahres nach der Operation erhoben wurde.

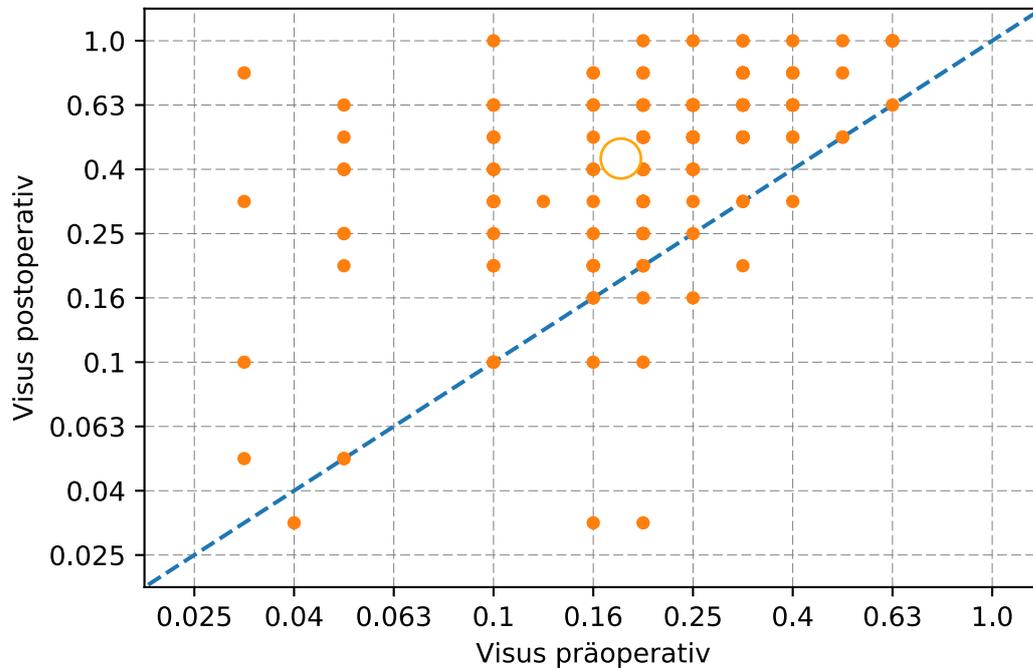


Abbildung 21: Visusentwicklung bei Patienten mit nach primärer Operation geschlossenem Foramen innerhalb des ersten Jahres postoperativ. Der Visus ist angegeben als Dezimalvisus, der größere kreisförmige Datenpunkt gibt das geometrische Mittel an, die Gerade trennt die Fälle mit einer Visusverschlechterung (unterhalb der Gerade) von Fällen mit einer Visusverbesserung (oberhalb der Gerade).

Zur Orientierung wurde zusätzlich zu den Visusangaben eine Linie eingezeichnet, die die Fälle mit Visusbesserung (oberhalb der Linie) von denen mit Verschlechterungen (unterhalb) im Verlauf nach der Operation trennt. Wie Abbildung 21 zeigt, konnte bei einem sehr großen Anteil der Operierten eine teils sehr deutliche Verbesserung des Visus nach der operativen Behandlung beobachtet werden. Darüber hinaus wurde der Schwerpunkt der Verteilung in die Abbildung eingezeichnet. Hier ist zu sehen, dass sich der durchschnittliche Visus von präoperativ 0,18 auf postoperativ 0,43 verbesserte.

Die graphische Darstellung demonstriert, dass bei nur wenigen Operierten eine Verschlechterung des Visus eintrat. Diese Fälle wurden extrahiert und genauer

beleuchtet. In den meisten Fällen ist die Verschlechterung auf diverse, im postoperativen Verlauf diagnostizierte okuläre Erkrankungen zurückzuführen. So zeigte sich je ein Fall mit Makulaödem nach Venenastverschluss, ein Fall mit im Verlauf aufgetretener Katarakt, ein Fall mit Keratokonjunktivitis Sicca, ein Fall mit Retinitis pigmentosa, sowie ein Fall mit epiretinale Gliose.

Nach erfolgter Kataraktoperation stieg der Visus im oben bereits erwähnten Fall von 0,3 auf 0,6. Der Visus von 0,6 wurde 24 Monate nach erfolgter primärer Operation des Makulaforamens erhoben. Der präoperative Visus vor der Operation des Makulaforamens lag bei 0,2, der des Partnerauges lag bei 0,6. In einem Fall erfolgte innerhalb des ersten Jahres nur eine Kontrolle nach einem Monat und dann erst wieder nach 24 Monaten. Der dokumentierte Visus nach 24 Monaten lag über dem präoperativen Ausgangsvisus. In drei Fällen konnte aufgrund lückenhafter Dokumentation keine Begründung für die postoperative Visusverschlechterung ermittelt werden.

Bei der Analyse der Visusentwicklung ab dem ersten abgeschlossenen Jahr postoperativ, zeigte sich ebenfalls eine nur geringe Anzahl an Operierten mit einer langfristigen Visusverschlechterung (s. Abbildung 22) gegenüber dem präoperativen Zustand. Abbildung 22 demonstriert, dass sich der Schwerpunkt verschoben hat, sodass nach einem Jahr postoperativ ein besserer durchschnittlicher Visus von 0,48 gegenüber 0,43 innerhalb des ersten postoperativen Jahres vorlag. Die Streuung der Visuswerte ist nach dem ersten Jahr postoperativ in etwa gleich wie innerhalb des ersten postoperativen Jahres.

In Abbildung 22 ist die Visusentwicklung nach dem ersten abgeschlossenen Jahr postoperativ im Vergleich zu dem innerhalb des ersten postoperativen Jahres bestmöglich erhobenen Visus dargestellt. Hier konnten nur die Fälle berücksichtigt werden, für die Visuserhebungen über einen ausreichend großen Zeitraum vorlagen. Abbildung 22 demonstriert, dass bei den meisten Patienten mittelfristig ein stabiler Visus ohne große Visusänderungen vorhanden war.

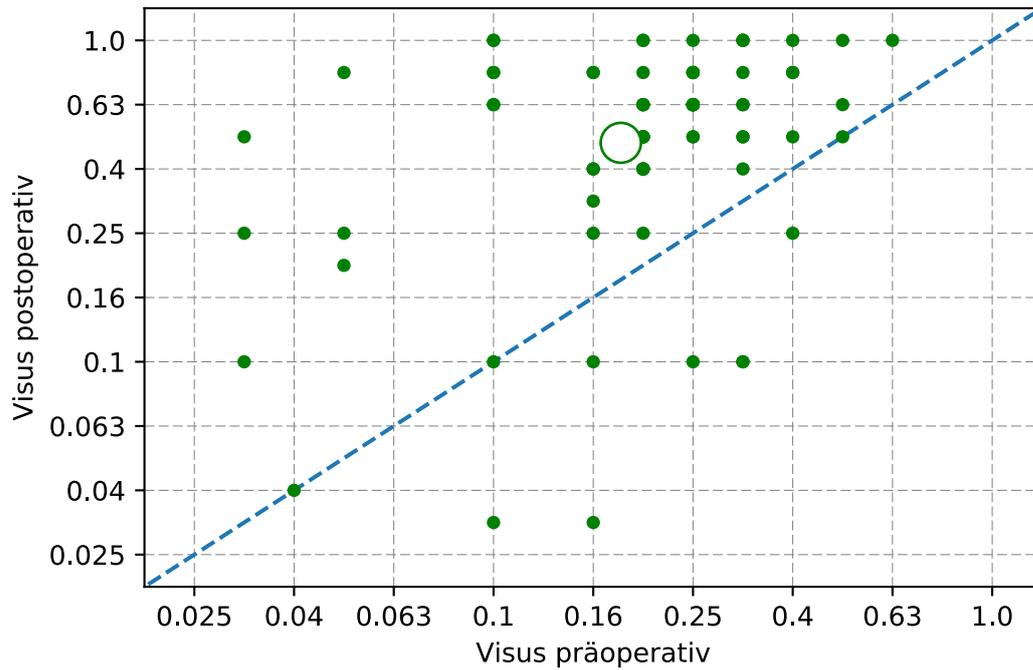


Abbildung 22: Visusentwicklung bei Patienten mit nach primärer Operation geschlossenem Foramen nach dem abgeschlossenen ersten Jahr postoperativ. Der Visus ist angegeben als Dezimalvisus, der größere kreisförmige Datenpunkt gibt das geometrische Mittel an, die blaue Gerade trennt die Fälle mit einer Visusverschlechterung (unterhalb der Gerade) von Fällen mit einer Visusverbesserung (oberhalb der Gerade).

5 Diskussion

5.1 Teil 1:

Charakterisierung der Gesamtkohorte

Die Analyse der 391 Fälle, die sich im Zeitraum März 2008 bis Juni 2019 an der Augenklinik der Universitätsklinik aufgrund eines Makulaforamens vorstellten, ergab, dass bei 89,3% der Fälle ein idiopathisches Makulaforamen vorlag. Dies entspricht in etwa dem aus der Literatur zu erwartendem Anteil idiopathischer Makulaforamina an allen Entitäten. Mc Cannel et al. ermittelten 2009 einen Anteil idiopathischer Makulaforamina an allen Makulaforaminaentitäten in einer vornehmlich kaukasischen Population in Minnesota von 90,6%, wobei die insgesamt untersuchte Fallzahl mit 85 deutlich unter der hier beschriebenen lag (44). Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die als persistierend erfassten, extern voroperierten Makulaforamina, zum Großteil wahrscheinlich ebenfalls primär idiopathisch waren. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass der Anteil komplexerer Fälle von Makulaforamina, wie ein traumatisches Makulaforamen, in einer Klinik der Maximalversorgung wie der Augenklinik des Universitätsklinikums Köln möglicherweise überrepräsentiert sein könnte.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 66,7 Jahren. In der „The Beijing Eye Study“ 2005 berichteten Wang et al. ein Durchschnittsalter von 70 Jahren (87). Bei den Patienten mit idiopathischem durchgreifenden Makulaforamen lag in der vorliegenden Studie das Durchschnittsalter leicht über dem der Gesamtkohorte bei 67,6 Jahren und entspricht dem von Sen et al. 2008 publizierten durchschnittlichen Alter von 67,46 Jahren (88). Betrachtet man die Altersverteilung in den übrigen Subgruppen, ist festzustellen, dass in der Gruppe der traumatischen Makulaforamina das Durchschnittsalter mit 16,3 Jahren deutlich geringer ausfiel. Da hier ein Trauma ursächlich für das Vorliegen eines Makulaforamens war, ist es nicht überraschend, dass das Durchschnittsalter in dieser Gruppe unter dem der idiopathischen Makulaforamina liegt. In den übrigen Gruppen lag das Durchschnittsalter hingegen in einer vergleichbaren Größenordnung wie in der Gruppe der idiopathischen Makulaforamina.

Bezüglich der Geschlechterverteilung der Gesamtkohorte fiel auf, dass Frauen in etwa doppelt so oft betroffen sind wie Männer. Eine Inzidenz dieser Größenordnung wurde ebenfalls in anderen Studien beobachtet (45). Die Rolle von Östrogen bei der Entstehung von Makulaforamina wird jedoch kontrovers diskutiert. Während Inokuchi et al. einen möglichen Einfluss von Östradiol auf die Pathogenese postulierten (94) und James et al. eine hohe Inzidenz von systemischer Östrogentherapie bei Patientinnen mit Makulaforamina feststellten (95), kam die Eye Disease Case-Control Study Group zu dem Ergebnis, dass die Östrogen Einnahme keinen begünstigenden Einfluss auf die Entstehung von Makulaforamina habe (96).

Die Mehrheit der Fälle war phak, d.h. die eigene Linse wurde noch nicht durch eine Kunstlinse ersetzt. Eine genauere Einordnung in Bezug auf die zu erwartende Rate an Pseudophaken erfolgt im Verlauf der Diskussion. Die durchschnittlichen Foramenrößen lagen außer bei zwei Entitäten zwischen 321 μm und 388 μm . Deutlich höhere Foramenrößen zeigten sich bei der Gruppe der traumatischen und persistierenden Makulaforamina mit einer durchschnittlichen Foramenröße von 706 μm beziehungsweise 565 μm . In den beiden zuletzt genannten Subgruppen lag die deutliche Mehrzahl der Fälle über einer Foramenröße von 400 μm .

In der Gruppe der persistierenden Foramina kann dies vermutlich auf eine Lochvergrößerung bei längerem Bestehen des Foramens zurückzuführen sein. So stellten Williamson et al. einen positiven Zusammenhang von zunehmendem Stadium nach Gass und Symptombdauer fest (97). Dieser wurde in der hier vorgestellten Studie nicht analysiert.

Eine Limitation meiner Studie ist möglicherweise ein Selektionsbias mit ggf. nicht repräsentativer Patientenkohorte, da ggf. vermehrt Patienten mit Makulaforamina überwiesen wurden, bei denen die Operation Komplikationen erwarten ließ wie beispielsweise besonders große oder persistierende Foramina.

Die hohe Anzahl an Patienten und das generell weite Einzugsgebiet der Universitätsklinik Köln könnten allerdings diesen Effekt minimieren. Auch die hohen Level der statistischen Signifikanz deuten auf eine hohe Zuverlässigkeit der Auswertung hin.

5.2 Teil 2:

Durchgreifende idiopathische Makulaforamina

Die statistische Charakterisierung der eingeschlossenen idiopathischen Makulaforamina ergab eine mit der Gesamtkohorte vergleichbare Alters- und Geschlechterverteilung, was vermutlich auf den großen Anteil der idiopathischen Makulaforamina an der Gesamtkohorte zurückzuführen war. Die Mehrzahl der Augen war phak (74,8%), 25,2% waren pseudophak. Interessant scheint hier ein Vergleich mit der Gesamtbevölkerung. In der 2017 veröffentlichten The Gutenberg Health Study lag der Anteil der 65-74-Jährigen, die pseudophak waren in Deutschland bei 13,4% (98). In unserer Kohorte waren Personen im Alter von 38 - 89 Jahren eingeschlossen, jedoch lag das durchschnittliche Alter bei $67,6 \pm 8,4$ Jahren, sodass eine Vergleichbarkeit der Prävalenz mit denen der The Gutenberg Health Study nur eingeschränkt möglich ist. Zumal Abbildung 11 demonstriert, dass auch ein größerer Anteil älterer Patienten eingeschlossen wurde, bei denen ein höherer Anteil pseudophaker Patienten zu erwarten ist als in der Gruppe der 65 - 74-Jährigen. Somit kann trotz des höheren Anteils pseudophaker Patienten in dieser Untersuchung, eine Pseudophakie nicht als Risikofaktor zur Entstehung eines idiopathischen Makulaforamens abgeleitet werden. In 19,1% der Fälle wurde dokumentiert, dass das Partnerauge auch betroffen war, d.h. ein durchgreifendes, idiopathisches Makulaforamen hatte bzw. während der Dauer der Nachbeobachtung entwickelte. Die Daten eines definierten Zeitraums wurden erhoben, sodass der Anteil der Betroffenen, die ein Makulaforamen auch am Partnerauge entwickeln, bezogen auf die gesamte Lebensdauer des Patienten, in Realität vermutlich höher ausfällt. Die durchschnittliche Symptombdauer lag bei $14,3 \pm 16,1$ Wochen. Die Daten legten dar, dass die größte Gruppe der Patienten sich früh, innerhalb der ersten 10 Wochen nach Symptombeginn in der Universitätsklinik Köln zur operativen Intervention vorstellten.

Nach Analyse der Visuswerte schien eine frühe Konsultation der Augenklinik nicht überraschend, da der präoperative durchschnittliche Visus des Studienauges mit 0,18, sowohl in der Gruppe bei denen das Partnerauge nicht betroffen war (0,72) als auch in der Gruppe bei denen das Partnerauge betroffen war (0,39) deutlich unter dem Visus des Partnerauges lag. Die Daten legten somit außerdem nahe, dass das idiopathische

Makulaforamen eine Erkrankung ist, die nicht nur Patienten betrifft, die aufgrund anderer Faktoren eine deutliche Visuslimitation haben.

Bei den meisten Patienten wurde eine transkonjunktivale 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling durchgeführt (76%), in nur 12,5% wurde ein ILM-Flap alternativ zum ILM-Peeling durchgeführt. Eine kombinierte Operation mit vorhergehender Kataraktoperation erfolgte in nur 6,1% der Fälle. Der niedrige Anteil war zum einen darauf zurückzuführen, dass ca. 25% der Patienten bereits pseudophak waren und zum anderen bei dem Rest der Patienten keine den Visus deutlich limitierende Katarakt präoperativ vorlag.

5.2.1 Behandlungserfolg nach Verschlussrate

In 83,6% der Fälle konnte ein Lochverschluss nach primärer Operation erzielt werden. Es erfolgte eine statistische Auswertung, um mögliche prädiktive Einflussfaktoren auf die Verschlussrate zu identifizieren. Patienten, die sich nicht in der Klinik zur Kontrolle wiedervorstellten, wurden der Gruppe mit Lochverschluss zugeordnet. Dies kann zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse führen. Die vorgenommene Zuordnung scheint jedoch vertretbar, da davon auszugehen ist, dass Patienten mit persistierendem Foramen weiter unter deutlichen Beeinträchtigungen leiden und daher eine Kontrolluntersuchung eher wahrnehmen würden.

Die Analyse des anatomischen Behandlungserfolgs in beiden Vergleichsgruppen (Makulaforamen geschlossen versus Makulaforamen persistierend) ergab, dass sich diese weder in der Geschlechterverteilung noch im Alter statistisch signifikant unterschieden. Ebenfalls im Linsenstatus der beiden Gruppen war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen. Die Daten legen also nahe, dass das Alter, das Geschlecht und der Linsenstatus kein prädiktives Potential für den anatomischen Erfolg der Operation haben. Ebenfalls der Aspekt, ob das Partnerauge auch betroffen ist, scheint keinen prädiktiven Faktor für den Lochverschluss darzustellen. Anders verhält es sich bei der Symptombdauer. Die durchschnittliche Symptombdauer in der Gruppe der geschlossenen Foramina lag bei 13,0, in der Gruppe der persistierenden Foramina bei 20,9 Wochen. Damit unterschieden sich die Vergleichsgruppen statistisch signifikant, es war ein schwacher Effekt vorhanden. Folglich ist abzuleiten, dass eine frühzeitige

operative Intervention des idiopathischen Makulaforamens ratsam ist. Williamson et al. stellten fest, dass die durchschnittliche Symptombdauer bei fortgeschrittenerem Stadium des Makulaforamens nach Gass größer war (97). Bei der Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizient konnte auch in der hier untersuchten Kohorte anhand der Daten eine schwach positive Korrelation von Symptombdauer und Foramengröße ermittelt werden ($r = 0,038$). Das Signifikanzniveau lag bei 0,001. Es lag ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Wichtig anzumerken ist, dass die Angabe der Symptombdauer ein sehr fehleranfälliger Parameter ist. Sie wurde aus der Anamnese der elektronischen Patientenakte entnommen. Es ist anzunehmen, dass in einigen Fällen Symptome erst später wahrgenommen wurden, da das Partnerauge in den meisten Fällen einen guten Visus hatte und die wenigsten Patienten vermutlich eine regelmäßige monokulare Visustestung vornahmen. Auch wenn die Ergebnisse kein Ableiten der Foramengröße anhand der Symptombdauer erlaubten, so ist dennoch zu sehen, dass eine lange Symptombdauer tendenziell mit einer größeren Foramengröße einhergingen. Dieser Aspekt scheint bezogen auf die Entscheidung zur Operation relevant, wenn man sich die präoperative Foramengröße und deren Einfluss auf die Verschlussrate in den Vergleichsgruppen anschaut. Die Auswertung der Effektstärke für die durchschnittliche präoperative Foramengröße in den Vergleichsgruppen ergab einen Wert von 0,282, dies war die höchste Effektstärke, die für einen untersuchten Einflussfaktor im Rahmen der Studie gemessen wurde. Daher ist davon auszugehen, dass der präoperativen Foramengröße eine herausragende Bedeutung für die Prognose des Operationserfolges zugesprochen werden kann. Bei der Angabe der Foramengröße ist zu berücksichtigen, dass diese manuell in der OCT Aufnahme des Patienten mittels Caliper Funktion der Software Heidelberger Eye Explorer gemessen wurde. Es kann davon ausgegangen werden, dass daher sowohl ein systematischer als auch ein statistischer Fehler vorliegt. Die manuelle Messung wurde allerdings immer von derselben Person vorgenommen, weshalb trotz systematischer Abweichung die gemessenen Werte untereinander vergleichbar sind. Aufgrund der hohen Fallzahl kann darüber hinaus davon ausgegangen werden, dass sich der statistische Fehler im Mittel ausgleicht.

Beim präoperativ erhobenen Visus konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied in den Vergleichsgruppe beobachtet werden. Die Abschätzbarkeit des Erfolgs der Operation anhand eines leicht zu erhebenden Merkmals wie dem Visus ist

wünschenswert. Aus klinischer Sicht ist jedoch anzunehmen, dass bei durchschnittlich erhobenen präoperativen Visuswerten von 0,15 (für persistierende Foramina) und 0,18 (für geschlossene Foramina) der Unterschied zu gering ist, um dies als verlässlichen prädiktiven Indikator für den Operationserfolg zu werten, zumal die Visuserhebung grundsätzlich Schwankungen unterworfen ist und in diesem Bereich die üblicherweise angewandte Messmethodik einen solchen Unterschied nicht adäquat abbilden kann.

Im nächsten Schritt wurden die operationsbezogenen Parameter in Bezug auf den anatomischen Operationserfolg, d.h. den Lochverschluss, untersucht.

Die Analyse des anatomischen Operationserfolges abhängig von der Operationsmethode zeigte, dass in der Gruppe, die sich einer 20 Gauge Vitrektomie unterzogen hatten im Gegensatz zu einer transkonjunktivalen 23 Gauge Vitrektomie hinsichtlich des postoperativen Lochverschlusses ein schlechteres Ergebnis zu erwarten war. Das Signifikanzniveau lag bei 0,014, es wurde ein schwacher Effekt errechnet ($r_{MWU} = 0,135$). In der Literatur zu findende Vorteile der 23 Gauge Operationsmethode liegen in einer geringeren Rate an operationsassoziierten Netzhautlöchern, einer geringeren Operationsdauer sowie einem für den Operierten angenehmeren Heilungsverlauf (99). Die hier vorgestellte Studie zeigte über die eben dargestellten Vorteile hinaus einen weiteren entscheidenden Aspekt: eine höhere Verschlussrate im Vergleich zur 20 Gauge Vitrektomie. Um auszuschließen, dass dies an einer Diskrepanz in der präoperativen Foramengröße liegt, wurden die beiden Gruppen hinsichtlich der präoperativen Foramengröße verglichen. Hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Anders als in der hier vorgestellten Studie, konnte die Studie von Krishnan et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Verschlussrate zwischen 20 und 23 Gauge Vitrektomie feststellen (100). Hier wurden allerdings lediglich eine mit einer Kataraktoperation kombinierte 23 Gauge bzw. 20 Gauge Vitrektomie verglichen. Außerdem wurde von Krishnan eine nicht annähernd so umfangreiche Kohorte wie in dieser Studie analysiert (72 Patienten versus 329 Patienten). In der Gruppe, bei denen in der hier vorgestellten Studie intraoperativ ein ILM-Flap durchgeführt wurde, ist der Anteil der persistierenden Makulaforamina ebenfalls kleiner als in der Gruppe mit ILM-Peeling ($p = 0,033$). Es wurde ein schwacher Effekt ermittelt ($r_{MWU} = 0,117$). So konnten, die in einer prospektiven klinischen Studie von Michalewska et al. veröffentlichten

Ergebnisse, die eine Überlegenheit der ILM-Flap Technik zum konventionellen ILM-Peeling zeigten (73), in dieser deutlich größeren Studie bestätigt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde nachträglich analysiert, ob sich die Gruppen 23 Gauge bzw. 20 Gauge Vitrektomie bezüglich der Häufigkeit der Anwendung einer ILM-Flap Technik unterschieden. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Shioda et al. postulierten 2018, dass die ILM als Gerüst für die Proliferation und Migration von Müller-Zellen fungieren könnte und darüber hinaus von der ILM zur Verfügung gestellte Wachstumsfaktoren einen Lochverschluss begünstigen könnten (74). Auch wenn die ILM-Flap Technik dem konventionellen ILM-Peeling hinsichtlich des anatomischen Erfolgs überlegen scheint, findet man in der Literatur bezüglich des Visusoutcomes kontroverse Angaben, sodass nicht von einer klaren Überlegenheit dieser Operationstechnik gesprochen werden kann (101, 102). Mögliche Ursache hierfür sind zytotoxische Effekte der Müller-Zellen auf retinale Neurone bei übermäßiger Gliose der Müller-Zellen (103). Betrachtete man die in dieser Arbeit untersuchten Vergleichsgruppen (Makulaforamen geschlossen versus Makulaforamen persistierend) bezüglich der Häufigkeit einer intraoperativ durchgeführten Katarakt Operation, so war kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,091$) bezüglich der Verschlussrate vorhanden. Die Wahl des Operateurs oder der Operateurin stellt einen weiteren möglichen Einflussfaktor auf die Verschlussrate dar, der im Rahmen der hier vorgestellten Studie jedoch nicht untersucht werden sollte. Es ist davon auszugehen, dass unterschiedliche Expertise, Erfahrung und Tagesform des Behandelnden einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den Operationserfolg haben. Ebenfalls nicht auszuschließen ist, dass unterschiedliche Operateure oder Operateurinnen möglicherweise verschiedene Präferenzen hinsichtlich des operativen Vorgehens hatten und somit die Auswertung der diskutierten Einflussfaktoren auf den anatomischen Operationserfolg hierdurch verzerrt werden könnte.

5.2.1.1 Multivariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Verschlussrate

Im vorherigen Abschnitt wurde dargelegt, dass es mehrere Faktoren gab, die in einem Mann-Whitney-U Test einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Verschlusswahrscheinlichkeit hatten. Um diese Multifaktorialität entsprechend zu

würdigen, wurde eine multivariate Analyse in Form einer logistischen Regression durchgeführt.

Den präoperativ erhobenen Visus dabei als unabhängige Variable nicht mit in die Analyse einzubeziehen erscheint gerechtfertigt, da $r = -0,558$ ($p < 0,001$) nach der Klassifizierung von Cohen gerade über der Schwelle für eine starke Korrelation von $r = 0,5$ liegt (92). Darüber hinaus scheint ein kausaler Zusammenhang zwischen Foramengröße und Visus möglich, weshalb die Berücksichtigung beider Parameter das Ergebnis der logistischen Regression verzerren würde. Durch die logistische Regression konnte der Einfluss der einzelnen unabhängigen Eingangsgrößen auf die vorhergesagte Verschlusswahrscheinlichkeit quantifiziert werden. Zur Abschätzung der Güte der vorhergesagten Klassifikation wurde die die Area Under The Curve (AUC) der ROC-Kurve bestimmt, sie beträgt 0,769. Das bedeutet, die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Klassifikation eines tatsächlich verschlossenen Foramens in Relation zu einem tatsächlich persistierenden Foramen bei 76,9% liegt. Zur korrekten Interpretation ist ebenfalls zu beachten, dass die ermittelte Odds Ratio OR für metrisch skalierte Variablen immer in Relation zur Anzahl der Werte die, die unabhängige Variabel annehmen kann, zu verstehen ist. Abbildung 20 verdeutlicht, dass trotz der unterschiedlichen OR alle hier betrachteten unabhängigen Variablen einen ernstzunehmenden Einfluss auf die Verschlusswahrscheinlichkeit haben können. Es ist im direkten Vergleich der Klassen mit verschiedenen Operationsverfahren (23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap, 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling hin, 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling) zu bemerken, dass die Verschlusswahrscheinlichkeit von der Kombination 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap über 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling hin zur 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling abnimmt. Dies macht sich insbesondere bei höheren Foramengrößen bemerkbar. Im Bereich von ca. 600 μm Foramengröße liegt die Verschlusswahrscheinlichkeit im vorgestellten Modell für die Kombination 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap für kleine bis mittlere Symptomdauern bei ca. 90%. Im Fall von 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling liegt die anhand des Modells errechnete Verschlusswahrscheinlichkeit bei einer ähnlichen Foramengröße im Bereich von 30% bis 50%. Innerhalb der einzelnen Gruppen differenziert nach Operationsverfahren hat die Foramengröße und die Symptomdauer einen Einfluss auf die errechnete Verschlusswahrscheinlichkeit. Anhand der Modellierung ist eine 23 Gauge Vitrektomie

mit ILM-Flap anzuraten, da die Verschlusswahrscheinlichkeit auch für große Makulaforamina und eine lange Symptombdauer nie deutlich unter 80% liegt.

Zusammenfassend konnten eine kleine Foramengröße sowie eine kurze Symptombdauer als prognostisch günstige Faktoren im Hinblick auf einen postoperativen Lochverschluss für unsere Kohorte aus den Studienergebnissen abgeleitet werden. Da es bei einem abwartenden Verhalten präoperativ auch zu einer Vergrößerung des Loches kommen kann, ist eine schnelle operative Intervention nach Diagnosestellung des Makulaforamens anzuraten. Prognostisch günstig für den anatomischen Operationserfolg scheint in unserer Kohorte außerdem die Durchführung einer transkonjunktivalen 23 Gauge Vitrektomie mit Präparation eines ILM-Flaps gewesen zu sein. Durch die Wahl dieser Operationstechnik konnte die Verschlusswahrscheinlichkeit deutlich erhöht werden.

5.2.2 Operationsbezogene Komplikationen

Betrachtete man die operationsbezogenen Komplikationen fiel beim Vergleich der beiden Gruppen auf, dass in der Gruppe der persistierenden Makulaforamina im Gegensatz zu der Gruppe der postoperativ geschlossenen Foramina fast alle Fälle Defekte in der ellipsoiden Schicht der Photorezeptoren aufwiesen. Studien belegten, dass diese Defekte mit einer schlechteren Visusprognose einhergehen (104). Einen ebenfalls großen Unterschied sah man im Anteil der Fälle bei denen ein postoperatives Makulaödem vorhanden war. In der Gruppe der persistierenden Foramina lag in fast allen Fällen (96,3%) ein Makulaödem vor, in der Gruppe der geschlossenen Foramina waren es hingegen nur 2,1% der Fälle. Eine mögliche Ursache hierfür kann die fehlende Absorption der Flüssigkeit durch das RPE bei inkomplettem Lochverschluss sein, aber auch inflammatorische Prozesse kommen als Ursache für die Ödementstehung als mögliche Ursache in Frage (105, 106). Da sich durch Operation entstandene Makulaödeme im Verlauf bessern bzw. meist reversibel sind, stellt dies in den meisten Fällen keine den Visus langfristig bedrohende Komplikation dar. Eine schwerwiegendere Komplikation wie eine Endophthalmitis, war nur bei 0,5% der postoperativ geschlossenen Foramina vorhanden. Bei den persistierenden Foramina ist keine

Endophthalmitis postoperativ aufgetreten. Eine Netzhautablösung trat bei den persistierenden Foramina in 1,9% der Fälle auf, bei den postoperativ geschlossenen Foramina in 4,8% der Fälle. Den Visus bedrohende Risiken einer operativen Intervention zur Behandlung eines idiopathischen durchgreifenden Makulaforamens konnten folglich in beiden Vergleichsgruppen als überschaubar eingeordnet werden und haben somit eine nur untergeordnete Relevanz zur Beurteilung des generellen Operationserfolgs.

5.2.3 Behandlungserfolg nach Visusveränderung

In der Gruppe mit nach erster Operation persistierenden Makulaforamina war keine Verbesserung des durchschnittlichen Visus vor der Re-Operation zu verzeichnen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass die Visuswerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten abhängig vom Zeitpunkt der Re-Operation erhoben wurden, sodass die Vergleichbarkeit begrenzt ist. Daher erschien die Gegenüberstellung der primär geschlossenen und persistierenden Foramina hier als begrenzt zielführend. Hauptursache dafür war insbesondere die mangelnde Relevanz der vor der Re-Operation erhobenen Visuswerte, da in den meisten Fällen diese Visuswerte nicht den endgültigen Zustand darstellten und somit nicht den langfristigen Nutzen einer operativen Behandlung eines Makulaforamens für den Patienten repräsentierten.

Die Auswertung des präoperativen Visus und des besten postoperativen Visus innerhalb des ersten Jahres zeigte bei den nach primärer Operation geschlossenen idiopathischen Makulaforamina einen statistisch signifikanten Unterschied des Visus ($p < 0,001$). Es kam zu einer durchschnittlichen Visusverbesserung von 0,18 auf postoperativ 0,43 (bester gemessener Visus innerhalb des ersten postoperativen Jahres) und ist damit als äußerst alltagsrelevant zu bewerten. Bei einer Verschlussrate von 83,6% und damit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit eines Lochverschlusses durch eine operative Behandlung und einem damit einhergehenden deutlichen durchschnittlichen Visusanstieg, stellt die operative Behandlung eine für den Patienten äußerst wertvolle Behandlungsoption dar. In der Gruppe mit Visusverschlechterung war kein gemeinsamer Einflussfaktor abzuleiten. Ob die Verschlechterung des Visus im Einzelfall unmittelbar im Zusammenhang mit der Operation stand, war nicht abschließend zu klären. Die

Operation des Makulaforamens kann sowohl die Entstehung bzw. die schnellere Progression einer Linsentrübung (107), als auch das Auftreten eines Venenastverschluss begünstigen. Eine epiretinale Gliose kann trotz Durchführung eines ILM-Peelings im postoperativen Verlauf auftreten (108). Hier ist die Kausalität in dieser Studie jedoch unklar, da diese okulären Erkrankungen auch unabhängig von der Operation auftreten können.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten im Hinblick auf eine langfristige Visusentwicklung (siehe Abbildung 22), dass sich der durchschnittliche Visus auch ab dem abgeschlossenen ersten Jahr postoperativ weiter besserte. Allerdings lagen in unserer Studie Visuswerte in dem Zeitraum von mehr als einem Jahr nach der Operation nur bei 74 Patienten (28,1%) vor. Die gemessene Visusentwicklung wurde daher möglicherweise durch die Auswahl der Patienten, welche die Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr wahrgenommen hatten, verzerrt. Ob es eher diese waren, bei denen die Operation keinen subjektiven Erfolg gebracht hatte oder eher die Patienten mit einem Visusanstieg, blieb offen. Limitationen in der Auswertung ergeben sich auch bei den primär geschlossenen IMF aus unterschiedlichen Zeitpunkten der Visuserhebung innerhalb der definierten Zeiträume und ausbleibender Wiedervorstellungen und einer damit einhergehenden lückenhaften Datenlage. Die Analyse legt jedoch nahe, dass davon unabhängig die Operierten nicht nur kurzfristig, sondern auch mittelfristig von der Operation durch einen auch längerfristigen Visusanstieg profitieren konnten.

6 Zusammenfassung

Das durchgreifende Makulaforamen stellt eine seltene Erkrankung dar (87, 88). Ziel dieser Arbeit war zunächst die Charakterisierung eines umfangreichen Patientenkollektivs dieser seltenen Erkrankung. In die Analyse einbezogen wurden 391 Fälle, die sich im Zeitraum März 2008 bis Juni 2019 an der Augenklinik der Universitätsklinik aufgrund eines Makulaforamens vorstellten. Die Analyse ergab, dass bei 89,3% der Fälle ein durchgreifendes idiopathisches Makulaforamen vorlag. Diese Entität stellte damit die größte in der Gesamtkohorte dar. Im nächsten Schritt wurde der Fokus auf die Analyse dieser Fälle idiopathischer durchgreifender Makulaforamina

gelegt, welche am Zentrum für Augenheilkunde der Universitätsklinik Köln im oben genannten Zeitraum operiert wurden.

Die Mehrzahl der Betroffenen in der untersuchten Kohorte war weiblich, im Mittel 68 Jahre alt und gab eine durchschnittliche Symptombdauer von 14 Wochen an, die mittlere Foramengröße betrug 317 μm und es erfolgte in der Mehrzahl der Fälle eine 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling. Hier stand die Identifikation relevanter, prädiktiver Faktoren zur Erhöhung des Behandlungserfolgs im Vordergrund. Hierzu wurde ein dualer Ansatz verfolgt. Einerseits wurde der funktionelle Behandlungserfolg bewertet. Hierfür diente der postoperative Visus als geeignetes Maß. Zur darüber hinausgehenden Beurteilung des anatomischen Behandlungserfolgs wurde die Verschlussrate des Makulaforamens ausgewertet.

Als prognostisch günstige Faktoren in Bezug auf den anatomischen Operationserfolg (d.h. den Lochverschluss) nach primärer Operation wurden in unserer Kohorte eine kleine Foramengröße, eine kurze Symptombdauer sowie die Durchführung einer transkonjunktivalen 23 Gauge Vitrektomie identifiziert. Die Foramengröße korrelierte schwach positiv mit der Symptombdauer, weshalb eine zeitnahe operative Versorgung eines Makulaforamens ratsam erscheint. Aus der statistischen Analyse konnte ebenfalls die Durchführung eines ILM-Flaps als prognostisch günstiger Faktor für den anatomischen Operationserfolg abgeleitet werden. Diese Ergebnisse konnten durch eine multivariate Analyse in Form einer logistischen Regression bestätigt und genauer quantifiziert werden. Die errechnete Verschlusswahrscheinlichkeit nimmt von der Kombination 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Flap über 23 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling hin zur 20 Gauge Vitrektomie mit ILM-Peeling ab. Innerhalb der einzelnen Gruppen differenziert nach Operationsverfahren hat die Foramengröße und die Symptombdauer einen Einfluss auf die errechnete Verschlusswahrscheinlichkeit. Gelang es durch primäre Operation einen Lochverschluss zu erzielen, so konnte eine deutliche durchschnittliche Visusverbesserung von 0,18 auf postoperativ 0,43 (bester gemessener Visus innerhalb des ersten postoperativen Jahres) erzielt werden. Bei einer Verschlussrate von 83,6% und damit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit eines Lochverschlusses durch eine operative Behandlung und einem damit einhergehenden deutlichen durchschnittlichen Visusanstieg, stellt die operative Behandlung eine für den Patienten äußerst wertvolle Behandlungsoption dar. Die Analyse der Visuentwicklung

nach abgeschlossenem erstem postoperativem Jahr legte dar, dass die Operierten auch mittelfristig von einer stabilen Visusverbesserung profitieren können.

7 Literatur

1. Eisler R. Philosophen-Lexikon Leben, Werke Und Lehren der Denker: E. S. Mittler Und Sohn; 1912.
2. Viegas J. THE EYE. 1st ed. New York: The Rosen Publishing Group, Inc.; 2002.
3. Bob A, Klauß V, Nasemann J, Sachsenweger M, Ugi I. Duale Reihe Augenheilkunde: Thieme; 2002.
4. Platzer W, Frotscher M, Kahle W. Taschenatlas Anatomie: Thieme; 2009.
5. Bishop P. The biochemical structure of mammalian vitreous. *Eye (Lond)*. 1996;10 (Pt 6):664-70.
6. Lang GK. Augenheilkunde: Thieme; 2014.
7. Provis JM, Dubis AM, Maddess T, Carroll J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: cones, the fovea and the avascular zone. *Prog Retin Eye Res*. 2013;35:63-81.
8. Hsu MY, Chen SJ, Chen KH, Hung YC, Tsai HY, Cheng CM. Monitoring VEGF levels with low-volume sampling in major vision-threatening diseases: age-related macular degeneration and diabetic retinopathy. *Lab Chip*. 2015;15(11):2357-63.
9. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(3):323-44.
10. Brewton RG, Mayne R. Mammalian vitreous humor contains networks of hyaluronan molecules: electron microscopic analysis using the hyaluronan-binding region (G1) of aggrecan and link protein. *Exp Cell Res*. 1992;198(2):237-49.
11. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. *Eye*. 1992;6(6):541-52.
12. Henrich PB, Monnier CA, Halfter W, Haritoglou C, Strauss RW, Lim RY, et al. Nanoscale topographic and biomechanical studies of the human internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2561-70.
13. Candiello J, Cole GJ, Halfter W. Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biol*. 2010;29(5):402-10.

14. Sebag J. Age-related changes in human vitreous structure. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1987;225(2):89-93.
15. Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1502-12.
16. Matsumoto B, Blanks JC, Ryan SJ. Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(1):71-82.
17. Weber-Krause B, Eckardt C. [Incidence of posterior vitreous detachment in the elderly]. *Ophthalmologe*. 1997;94(9):619-23.
18. Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1475-9.
19. Sebag J. [The vitreoretinal interface and its role in the pathogenesis of vitreomaculopathies]. *Ophthalmologe*. 2015;112(1):10-9.
20. Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreoretinal disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;242(8):690-8.
21. Sebag J. Age-related differences in the human vitreoretinal interface. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(7):966-71.
22. Schweitzer KD, Eneh AA, Hurst J, Bona MD, Rahim KJ, Sharma S. Predicting retinal tears in posterior vitreous detachment. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(6):481-5.
23. Karahan E, Karti O, Er D, Cam D, Aydın R, Zengin MO, et al. Risk factors for multiple retinal tears in patients with acute posterior vitreous detachment. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):257-63.
24. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, de Smet MD, Gaudric A, Reichel E, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611-9.
25. Koizumi H, Spaide RF, Fisher YL, Freund KB, Klanchnik JM, Jr., Yannuzzi LA. Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(3):509-17.
26. Carrero JL. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):497-503.

27. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(5):807-13.
28. Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol.* 2007;144(5):741-6.
29. Robison CD, Krebs I, Binder S, Barbazetto IA, Kotsolis AI, Yannuzzi LA, et al. Vitreomacular adhesion in active and end-stage age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):79-82.e2.
30. Witkin AJ, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS, Bauman CR, Rogers AH, et al. Redefining lamellar holes and the vitreomacular interface: an ultrahigh-resolution optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2006;113(3):388-97.
31. Chatziralli IP, Theodosiadis PG, Steel DHW. INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING IN MACULAR HOLE SURGERY; WHY, WHEN, AND HOW? *Retina.* 2018;38(5):870-82.
32. Johnson MW, Van Newkirk MR, Meyer KA. Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(2):215-22.
33. Singh AJ, Muqit MM, Woon WH. Is axial length a risk factor for idiopathic macular hole formation? *Int Ophthalmol.* 2012;32(4):393-6.
34. Kumawat D, Venkatesh P, Brar AS, Sahay P, Kumar V, Chandra P, et al. ATYPICAL MACULAR HOLES. *RETINA.* 2019;39(7):1236-64.
35. Koizumi H, Slakter JS, Spaide RF. Full-thickness macular hole formation in idiopathic parafoveal telangiectasis. *Retina.* 2007;27(4):473-6.
36. Shukla D, Naresh KB, Rajendran A, Kim R. Macular hole secondary to X-linked retinoschisis. *Eye.* 2006;20(12):1459-61.
37. Sato R, Yasukawa T, Hirano Y, Ogura Y. Early-onset macular holes following ruptured retinal arterial macroaneurysms. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2008;246(12):1779.

38. Medina CA, Ortiz AG, Relhan N, Smiddy WE, Townsend JH, Flynn HWJ. MACULAR HOLE AFTER PARS PLANA VITRECTOMY FOR RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT. *RETINA*. 2017;37(6):1065-72.
39. Taylor SRJ, Lightman SL, Sugar EA, Jaffe GJ, Freeman WR, Altaweel MM, et al. The Impact of Macular Edema on Visual Function in Intermediate, Posterior, and Panuveitis. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2012;20(3):171-81.
40. Tsukada K, Tsujikawa A, Murakami T, Ogino K, Yoshimura N. Lamellar macular hole formation in chronic cystoid macular edema associated with retinal vein occlusion. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2011;55(5):506-13.
41. Purtskhvanidze K, Frühsorger B, Bartsch S, Hedderich J, Roider J, Treumer F. Persistent Full-Thickness Idiopathic Macular Hole: Anatomical and Functional Outcome of Revitrectomy with Autologous Platelet Concentrate or Autologous Whole Blood. *Ophthalmologica*. 2018;239(1):19-26.
42. McDonnell PJ, Fine SL, Hillis AI. Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(6):777-86.
43. Wender J, Iida T, Del Priore LV. Morphologic analysis of stage 3 and stage 4 macular holes: implications for treatment. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):1-10.
44. McCannel CA, Ensminger JL, Diehl NN, Hodge DN. Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1366-9.
45. Gass JDM. Idiopathic Senile Macular Hole: Its Early Stages and Pathogenesis. *JAMA Ophthalmology*. 1988;106(5):629-39.
46. Evans JR, Schwartz SD, McHugh JDA, Thamby-Rajah Y, Hodgson SA, Wormald RPL, et al. Systemic risk factors for idiopathic macular holes: A case-control study. *Eye*. 1998;12(2):256-9.
47. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):654-9.
48. Ryan EH, Jr., Gilbert HD. Results of surgical treatment of recent-onset full-thickness idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(12):1545-53.
49. Freeman WR, Azen SP, Kim JW, el-Haig W, Mishell DR, 3rd, Bailey I. Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. Results of a multicentered randomized clinical trial. The Vitrectomy for Treatment of Macular Hole Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):11-21.

50. Mester V, Kuhn F. Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(6):769-77.
51. Schaal S, Barr CC. Management of macular holes: a comparison of 1-year outcomes of 3 surgical techniques. *Retina.* 2009;29(8):1091-6.
52. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A. Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(1):111-9.e1.
53. Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Foveal pseudocyst as the first step in macular hole formation: a prospective study by optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2001;108(1):15-22.
54. Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A. Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(6):744-51.
55. Ezra E, Munro PM, Charteris DG, Aylward WG, Luthert PJ, Gregor ZJ. Macular hole opercula. Ultrastructural features and clinicopathological correlation. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(11):1381-7.
56. Haritoglou C, Schumann RG, Wolf A. [Epiretinal gliosis]. *Ophthalmologe.* 2014;111(5):485-97.
57. Yooh HS, Brooks HL, Capone A, L'Hernault NL, Grossniklaus HE. Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. *American Journal of Ophthalmology.* 1996;122(1):67-75.
58. Casuso LA, Scott IU, Flynn HW, Jr., Gass JD, Smiddy WE, Lewis ML, et al. Long-term follow-up of unoperated macular holes. *Ophthalmology.* 2001;108(6):1150-5.
59. Ezra E, Gregor ZJ. Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAeport no. 1. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(2):224-36.
60. Schwartz R, Loewenstein A. Early detection of age related macular degeneration: current status. *Int J Retina Vitreous.* 2015;1:20.
61. Bowling B. *Kanskis Klinische Ophthalmologie : ein systematischer Ansatz.* 8. Auflage ed. München: Elsevier; 2017.

62. Watzke RC, Allen L. Subjective slitbeam sign for macular disease. *Am J Ophthalmol.* 1969;68(3):449-53.
63. Martinez J, Smiddy WE, Kim J, Gass JD. Differentiating macular holes from macular pseudoholes. *Am J Ophthalmol.* 1994;117(6):762-7.
64. Sano M, Shimoda Y, Hashimoto H, Kishi S. Restored photoreceptor outer segment and visual recovery after macular hole closure. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(2):313-8.e1.
65. Pawliczek D, Dalke C, Fuchs H, Gailus-Durner V, Hrabě de Angelis M, Graw J, et al. Spectral domain - Optical coherence tomography (SD-OCT) as a monitoring tool for alterations in mouse lenses. *Exp Eye Res.* 2020;190:107871.
66. Mayer WJ, Schumann RG, Kampik A, Haritoglou C. Stellenwert morphologischer und funktioneller Diagnostik an der vitreoretinalen Grenzfläche. *Der Ophthalmologe.* 2015;112(1):29-34.
67. Dithmar S. Makulaforamen. *Der Ophthalmologe.* 2005;102(2):191-207.
68. Lange CA, Membrey L, Ahmad N, Wickham L, Maclaren RE, Solebo L, et al. Pilot randomised controlled trial of face-down positioning following macular hole surgery. *Eye (Lond).* 2012;26(2):272-7.
69. Rizzo S, Belting C, Genovesi-Ebert F, Cresti F, Vento A, Martini R. Successful treatment of persistent macular holes using "heavy silicone oil" as intraocular tamponade. *Retina.* 2006;26(8):905-8.
70. Goldbaum MH, McCuen BW, Hanneken AM, Burgess SK, Chen HH. Silicone oil tamponade to seal macular holes without position restrictions. *Ophthalmology.* 1998;105(11):2140-7; discussion 7-8.
71. Lappas A, Heinrich Foerster AM, Kirchhof B. Use of heavy silicone oil (Densiron-68®) in the treatment of persistent macular holes. *Acta Ophthalmologica.* 2009;87(8):866-70.
72. Smiddy WE, Flynn HW, Jr. Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):525-37.
73. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology.* 2010;117(10):2018-25.

74. Shiode Y, Morizane Y, Matoba R, Hirano M, Doi S, Toshima S, et al. The Role of Inverted Internal Limiting Membrane Flap in Macular Hole Closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(11):4847-55.
75. Viana KÍ S, Gordilho CT, Almeida FPP, Esperandio MM, Lucena DR, Garcia DM, et al. Combined pars plana vitrectomy (PPV) and phacoemulsification (phaco) versus PPV and deferred phaco for phakic patients with full-thickness macular hole (FTMH) and no significant cataract at baseline: 1-year outcomes of a randomized trial combined PPV/phaco vs PPV/deferred phaco for MH. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020.
76. la Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(6):579-87.
77. Alberti M, la Cour M. NONSUPINE POSITIONING IN MACULAR HOLE SURGERY: A Noninferiority Randomized Clinical Trial. *Retina*. 2016;36(11):2072-9.
78. Azuma K, Noda Y, Hirasawa K, Ueta T. BRILLIANT BLUE G-ASSISTED INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING FOR MACULAR HOLE: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *Retina*. 2016;36(5):851-8.
79. Bae K, Kang SW, Kim JH, Kim SJ, Kim JM, Yoon JM. Extent of Internal Limiting Membrane Peeling and its Impact on Macular Hole Surgery Outcomes: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol*. 2016;169:179-88.
80. Modi A, Giridhar A, Gopalakrishnan M. COMPARATIVE ANALYSIS OF OUTCOMES WITH VARIABLE DIAMETER INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING IN SURGERY FOR IDIOPATHIC MACULAR HOLE REPAIR. *Retina*. 2017;37(2):265-73.
81. Vaziri K, Schwartz SG, Kishor KS, Fortun JA, Moshfeghi AA, Smiddy WE, et al. Rates of Reoperation and Retinal Detachment after Macular Hole Surgery. *Ophthalmology*. 2016;123(1):26-31.
82. Tam ALC, Yan P, Gan NY, Lam WC. THE CURRENT SURGICAL MANAGEMENT OF LARGE, RECURRENT, OR PERSISTENT MACULAR HOLES. *Retina*. 2018;38(7):1263-75.
83. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A, Kampik A, Girach A, Pakola S, et al. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012;367(7):606-15.

84. Moisseiev J, Moroz I, Katz G. Effect of Ocriplasmin on the Management of Macular Holes: Assessment of the Clinical Relevance of Ocriplasmin. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(6):709-13.
85. Joondeph BC, Willems P, Raber T, Duchateau L, Markoff J. Prognostic Factors Associated with Ocriplasmin Efficacy for the Treatment of Symptomatic Vitreomacular Adhesion and Full-thickness Macular Hole: Analysis from Four Studies. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16(1):42-55.
86. Miller JB, Kim LA, Wu DM, Vavvas DG, Elliott D, Husain D. Ocriplasmin for treatment of stage 2 macular holes: early clinical results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014;45(4):293-7.
87. Wang S, Xu L, Jonas JB. Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(3):589-91.
88. Sen P, Bhargava A, Vijaya L, George R. Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(3):257-60.
89. Becker R, Gräf M. Die Darstellung der Sehschärfe in ophthalmologischen Publikationen. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2004;221(12):1046-50.
90. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *The Annals of Mathematical Statistics*. 1947;18(1):50-60, 11.
91. Fritz CO, Morris PE, Richler JJ. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. *J Exp Psychol Gen*. 2012;141(1):2-18.
92. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, New Jersey: L. Erlbaum Associates; 1988.
93. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters*. 2006;27(8):861-74.
94. Inokuchi N, Ikeda T, Nakamura K, Morishita S, Fukumoto M, Kida T, et al. Vitreous estrogen levels in patients with an idiopathic macular hole. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:549-52.
95. James M, Feman SS. Macular holes. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1980;215(1):59-63.

96. Risk factors for idiopathic macular holes. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(6):754-61.
97. Williamson TH, Lee E. Idiopathic macular hole: analysis of visual outcomes and the use of indocyanine green or brilliant blue for internal limiting membrane peel. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2014;252(3):395-400.
98. Schuster AK, Pfeiffer N, Schulz A, Nickels S, Höhn R, Wild PS, et al. The impact of pseudophakia on vision-related quality of life in the general population - The Gutenberg Health Study. *Aging (Albany NY).* 2017;9(3):1030-40.
99. Williams GA. 25-, 23-, or 20-gauge instrumentation for vitreous surgery? *Eye (Lond).* 2008;22(10):1263-6.
100. Krishnan R, Tossounis C, Fung Yang Y. 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes. *Eye (Lond).* 2013;27(1):72-7.
101. Brasil OFM, Kawamuro M, Marinho DP, Maia BT, Polizelli MU, Pipolo G, et al. Optical coherence tomography angiography using the black-and-white pixel binarization histogram software: a new technique for evaluating healing of macular holes in two surgical techniques. *Int J Retina Vitreous.* 2020;6:25.
102. Ramtohul P, Parrat E, Denis D, Lorenzi U. Inverted internal limiting membrane flap technique versus complete internal limiting membrane peeling in large macular hole surgery: a comparative study. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):11.
103. Bringmann A, Iandiev I, Pannicke T, Wurm A, Hollborn M, Wiedemann P, et al. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(6):423-51.
104. Vogt D, Wachtlin J, Priglinger SG, Schumann RG. Lamelläre Makuladefekte. *Der Ophthalmologe.* 2019;116(11):1020-5.
105. Dell'aversana G, Shi Z, Lawuy I, Robins J, Wong R. EC OPHTHALMOLOGY Cystoid Macular Oedema Following Macular Hole Repair Surgery Using SF 6 vs. C 3 F 8 Gas: A Case Comparison Study. 2019.
106. Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Coppola M. Inner Retinal Layer and Outer Retinal Layer Findings after Macular Hole Surgery Assessed by means of Optical Coherence Tomography. *Journal of Ophthalmology.* 2019;2019:3821479.

107. Aljohani S, Alshehri A, Al Taisan A, Algorinees R, Semidey VA. Analysis of Complications for Epiretinal Membrane and Macular Hole Surgery Performed by Vitreoretinal Fellows and Consultants. Clin Ophthalmol. 2021;15:1905-11.
108. De Novelli FJ, Goldbaum M, Monteiro MLR, Bom Aggio F, Takahashi WY. SURGICAL REMOVAL OF EPIRETINAL MEMBRANE WITH AND WITHOUT REMOVAL OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE: Comparative Study of Visual Acuity, Features of Optical Coherence Tomography, and Recurrence Rate. Retina. 2019;39(3):601-7.

8 Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der durchgreifenden Makulaforamina (modifiziert nach „The International Vitreomacular Traction Study Group“ (24))	16
Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung der Gesamtkohorte. Die Geschlechterverteilung ist sowohl absolut als auch relativ zur Gesamtkohorte ausgewiesen. Zusätzlich sind der Mittelwert des Alters (MW) sowie die Standardabweichung (SD) und das Alter der jüngsten (Min) und der ältesten Patienten (Max) pro Entität aufgeführt.....	34
Tabelle 3: Gegenüberstellung des anatomischen Behandlungserfolges (Lochverschluss) in Abhängigkeit präoperativ erfasster Parameter nach operativer Behandlung der Makulaforamina. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde ermittelt, ob ein statistisch signifikanter Einfluss der aufgeführten präoperativen Parameter auf das Ergebnis der Operation angenommen werden kann (Signifikanzniveau < 0,05). Bei der Geschlechterverteilung ist in den übrigen Fällen das Merkmal „männlich“ erfasst, beim Linsenstatus „pseudophak“. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt. In der Spalte Visus dezimal gibt das Intervall die SD-Umgebung an.	46
Tabelle 4: Gegenüberstellung des anatomischen Behandlungserfolges (Lochverschluss) in Abhängigkeit von der Operationstechnik. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fettgedruckt.	48
Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der logistischen Regression.....	50

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) der gesunden Makula. Darstellung eines Querschnittes durch eine gesunde Netzhaut im Bereich der Makula mit Beschriftung der 11 Netzhautschichten.	11
Abbildung 2: Amslergittertest Normalbefund versus pathologischer Befund. (links) Wahrnehmung des Amslergittertests bei Patienten ohne Erkrankung der Makula, (rechts) Illustration einer möglichen Wahrnehmung des Amslergittertests bei Patienten mit Erkrankungen der Makula mit Metamorphopsien und Skotom (Grafik erstellt vom National Eye Institute, National Institutes of Health, zur Verfügung gestellt unter „Public Domain“)	17
Abbildung 3: Fundusfotografie durchgreifendes Makulaforamen. Aufnahme des Fundus eines Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen.....	18
Abbildung 4: Autofluoreszenz der Makula bei durchgreifendem Makulaforamen. Autofluoreszenz der Makula bei Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen.....	19
Abbildung 5: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) durchgreifendes Makulaforamen. Darstellung eines durchgreifenden Makulaforamens ohne vitreomakuläre Traktion mittels OCT.	20
Abbildung 6: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) mit Messung der Foramengröße. Messung der Foramengröße (minimum linear width) mittels Caliper Funktion der Software Heidelberg Eye Explorer	28
Abbildung 7: Spectral domain–optische Kohärenztomographie (SD-OCT) prä- und postoperativ. Präoperativ durchgeführte OCT bei durchgreifendem Makulaforamen (links) und postoperativ durchgeführte OCT bei komplettem Foramenverschluss (rechts).....	30
Abbildung 8: Verteilung der verschiedenen Entitäten. Anteil der verschiedenen Entitäten der Makulaforamina in dieser Studie.....	33
Abbildung 9: Verteilung der gemessenen Lochgrößen (in μm) aufgeschlüsselt nach Entität. Die orange Linie gibt den Median (Q2) der Verteilung an. Die Begrenzung der Kästen gibt das erste (unten, Q1) und dritte (oben, Q3) Quartil an. Die kreisförmigen Symbole kennzeichnen Ausreißer, die unterhalb von $Q1-1,5 (Q3-Q1)$ und oberhalb von $Q3+1,5 (Q3-Q1)$ liegen.	36

Abbildung 10: Geschlechterverteilung eingeschlossene, durchgreifende idiopathische Makulaforamina. (orange) Anteil der weiblichen Patientinnen, (blau) Anteil der männlichen Patienten.....	37
Abbildung 11: Altersverteilung in Jahren bei primärer Operation. Die gestrichelte Linie markiert das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten bei primärer Operation des durchgreifenden idiopathischen Makulaforamens.....	38
Abbildung 12: Verteilung der Foramenrößen (minimum linear width). Die gestrichelte Gerade markiert den Mittelwert der präoperativ gemessenen Foramenröße der eingeschlossenen Fälle.	39
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der präoperativ gemessenen Foramenröße. Die Häufigkeitsverteilung der präoperativen Foramenröße ist aufgeschlüsselt nach anatomischem Operationserfolg.	40
Abbildung 14: Linsenstatus. Der Linsenstatus der eingeschlossenen Patienten bei primärer Operation.....	41
Abbildung 15: Makulaforamen am Partnerauge. Darstellung des Anteils der eingeschlossenen Fälle, bei denen ein Makulaforamen auch am Partnerauge vorlag..	41
Abbildung 16: Verteilung der Symptombdauer in Wochen. Verteilung der präoperativ angegebenen Symptombdauer in Wochen. Die gestrichelte Gerade gibt den Mittelwert an.	42
Abbildung 17: OP-Methode. Die Operation wurde entweder als 20 Gauge Vitrektomie (20g) oder als 23 Gauge Vitrektomie (23g) durchgeführt.....	44
Abbildung 18: Anteil intraoperativ durchgeführten Katarakt-Operationen. (ja) Behandlung des Makulaforamens in Kombination mit einer Katarakt-Operation, (nein) keine intraoperativ durchgeführte Katarakt-Operation.	44
Abbildung 19: Operationstechnik. Anteil eines ILM-Peelings bzw. ILM-Flaps im Rahmen der Operation des durchgreifenden idiopathischen Makulaforamens	44
Abbildung 20: Einfluss der unabhängigen Parameter auf die Verschlusswahrscheinlichkeit des Foramens im Zuge der ersten operativen Behandlung. Darstellung der Verschlusswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Operationsverfahren, Symptombdauer und Foramenröße berechnet mittels logistischer Regression.	50

Abbildung 21: Visusentwicklung bei Patienten mit nach primärer Operation geschlossenem Foramen innerhalb des ersten Jahres postoperativ. Der Visus ist angegeben als Dezimalvisus, der größere kreisförmige Datenpunkt gibt das geometrische Mittel an, die Gerade trennt die Fälle mit einer Visusverschlechterung (unterhalb der Gerade) von Fällen mit einer Visusverbesserung (oberhalb der Gerade). 53

Abbildung 22: Visusentwicklung bei Patienten mit nach primärer Operation geschlossenem Foramen nach dem abgeschlossenen ersten Jahr postoperativ. Der Visus ist angegeben als Dezimalvisus, der größere kreisförmige Datenpunkt gibt das geometrische Mittel an, die blaue Gerade trennt die Fälle mit einer Visusverschlechterung (unterhalb der Gerade) von Fällen mit einer Visusverbesserung (oberhalb der Gerade). 55

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Corinna von Goscinski

Geburtsort/Datum: Bonn, 05.09.1987

Schulische und akademische Ausbildung

08/1999 - 06/2007 Emil-Fischer-Gymnasium, Euskirchen

10/2007 - 11/2014 Studium der Humanmedizin, Medizinische Fakultät
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn

13.01.2015 Ärztliche Approbation

Berufliche Laufbahn

08/2015 - 04/2018 Ärztin in Weiterbildung, Augenklinik der Universität zu Köln

05/2018 - 10/2018 Ärztin in Weiterbildung, AugenCentrum Erkelenz

11/2018 - 01/2021 Ärztin in Weiterbildung, Augenklinik der Universität zu Köln

02/2021 - jetzt Ärztin in Weiterbildung, AugenCentrum Erkelenz