

Aus der Klinik für Augenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. S. Grisanti

**Retrospektive Analyse der klinischen, funktionellen und anatomischen Ergebnisse
nach Einsatz von Brilliant Blau G (BBG) im Rahmen der Entfernung
der Membrana limitans interna in der Makulalochchirurgie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Alina Acksteiner
aus Grevesmühlen

Lübeck 2014

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lüke
2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Peter Sieg
Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2014
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 01.10.2014
Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| <u>1. Einleitung</u> | 08 |
| 1.1. Anatomischer Aufbau der Netzhaut, Makula und vitreomakulären Grenzfläche | 08 |
| 1.2. Epidemiologie des Makulaforamens | 09 |
| 1.3. Klinik des Makulaforamens | 10 |
| 1.4. Risikofaktoren für die Entstehung des Makulaforamens | 10 |
| 1.5. Systemische Einflussfaktoren | 11 |
| 1.6. Histopathologie des Makulaforamens | 11 |
| 1.7. Pathogenese des Makulaforamens | 12 |
| 1.8. Therapie des idiopathischen Makulaforamens | 13 |
| 1.8.1. Vitrektomie und Flüssigkeitsgasaustausch | 14 |
| 1.8.2. Entfernung der Membrana limitans interna | 14 |
| 1.8.3. Auswahl der Endotamponade | 15 |
| 1.8.4. Prognosefaktoren | 15 |
| 1.8.5. Komplikationen der Makulaforamenchirurgie | 16 |
| <u>2. Einsatz von Farbstoffen in der Makulaforamenchirurgie</u> | 17 |
| 2.1. Membrandelamination mit und ohne Einsatz von Farbstoffen | 17 |
| 2.2. Einführung verschiedener Farbstoffe in die Makulaforamenchirurgie | 17 |
| 2.2.1. Indocyaningrün | 17 |
| 2.2.2. Trypanblau | 18 |
| 2.2.3. Coomassie-Brilliant Blau | 18 |
| <u>3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit</u> | 20 |

| | |
|---|----|
| <u>4. Patienten, Material, Methoden</u> | 21 |
| 4.1. Patienten | 21 |
| 4.1.1. Studienprotokoll, -design und –dokumentation | 21 |
| 4.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien | 21 |
| 4.2. Operationstechnik | 22 |
| 4.3. Struktur und Eigenschaften des verwendeten Farbstoffes | 23 |
| 4.4. Untersuchungsmethoden | 24 |
| 4.4.1. Funktionelle Untersuchungsmethoden | 24 |
| 4.4.1.1. Sehschärfenbestimmung | 24 |
| 4.4.1.2. Gesichtsfelduntersuchung | 25 |
| 4.4.2. Morphologische Untersuchungsmethoden | 26 |
| 4.4.2.1. Ophthalmoskopische Untersuchung | 26 |
| 4.4.2.2. Fluoreszenzangiographie | 26 |
| 4.4.2.3. Optische Kohärenztomographie | 27 |
| 4.5. Statistische Auswertung | 28 |
| <u>5. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und Vergleich zur Studie von Beutel et al.</u> | 30 |
| 5.1. Demographische Daten | 30 |
| 5.2. Intraoperatives Färbeverhalten von Coomassie-Brilliant Blau | 31 |
| 5.3. Funktionelle Ergebnisse | 31 |
| 5.3.1. Sehschärfenbestimmung | 31 |
| 5.3.1.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe | 31 |
| 5.3.1.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün | 32 |
| 5.3.1.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau | 32 |

| | |
|--|----|
| 5.3.2. Peripheres Gesichtsfeld | 33 |
| 5.3.2.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe | 33 |
| 5.3.2.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün | 33 |
| 5.3.2.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau | 33 |
| 5.4. Morphologische Ergebnisse | 34 |
| 5.4.1. Biomikroskopische Untersuchung | 34 |
| 5.4.1.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe | 34 |
| 5.4.1.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün | 34 |
| 5.4.1.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau | 34 |
| 5.4.2. Fluoreszenzangiographie | 35 |
| 5.4.2.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe | 35 |
| 5.4.2.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün | 35 |
| 5.4.2.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau | 36 |
| 5.4.3. Optische Kohärenztomographie | 36 |
| 5.4.3.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe | 36 |
| 5.4.3.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün | 37 |
| 5.4.3.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau | 37 |
| 5.5. Intra- und postoperative Komplikationen | 38 |
| 5.5.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe | 38 |
| 5.5.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün | 38 |
| 5.5.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau | 38 |

| | |
|--|----|
| <u>6. Diskussion</u> | 40 |
| 6.1. Bewertung der funktionellen Ergebnisse | 40 |
| 6.1.1. Sehschärfenbestimmung | 40 |
| 6.1.1.1. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination ohne Farbstoffeinsatz | 40 |
| 6.1.1.2. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination und BBG Einsatz | 41 |
| 6.1.1.3. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination und ICG Einsatz | 42 |
| 6.1.1.4. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination und TB Einsatz | 43 |
| 6.1.1.5. Einfluss von Ausgangsbefunden und Komplikationen auf den Visus | 44 |
| 6.1.2. Gesichtsfelduntersuchung | 45 |
| 6.1.2.1. Ergebnisse im Vergleich zur Literatur | 45 |
| 6.2. Bewertung der morphologischen Veränderungen | 46 |
| 6.2.1. Biomikroskopische Untersuchung | 46 |
| 6.2.1.1. Anatomische Verschlussrate im Vergleich zur Literatur | 46 |
| 6.2.1.2. Anatomische Verschlussrate im Vergleich zu ICG und TB | 47 |
| 6.2.2. Fluoreszenzangiographie | 48 |
| 6.2.2.1. Prä- und postoperative Ergebnisse | 48 |
| 6.2.2.2. Ergebnisse im Vergleich zur Literatur | 48 |
| 6.2.2.3. Ergebnisse im Vergleich zu ICG und TB | 48 |

| | |
|---|----|
| 6.2.3. Optische Kohärenztomographie | 49 |
| 6.2.3.1. Prä- und postoperative Befunde | 49 |
| 6.2.3.2. Ergebnisse im Vergleich zur Studie von Beutel et al. | 50 |
| 6.3. Bewertung der Pars-plana-Vitrektomie Komplikationen | 50 |
| 6.3.1. Ergebnisse im Vergleich zur Studie von Beutel et al. | 51 |
| 6.4. Coomassie-Brilliant Blau im Vergleich zu ICG und TB | 52 |
| 6.4.1. Intra- und postoperative Unterschiede | 52 |
| 6.4.2. Hinweise auf Toxizität | 52 |
| 6.4.2.1. Coomassie-Brilliant Blau im Literaturvergleich | 52 |
| 6.4.2.2. Indocyaningrün im Literaturvergleich | 54 |
| 6.4.2.3. Trypanblau im Literaturvergleich | 55 |
| 6.4.2.4. Vergleich zu Studien ohne Einsatz von Vitalfarbstoffen | 55 |
| 6.5. Schlussfolgerungen | 56 |
| 6.5.1. Konsequenzen für den klinischen Einsatz | 56 |
| 6.5.2. Limitation der vorliegenden Arbeit | 56 |
| 6.5.3. Ausblicke | 56 |
| <u>7. Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit</u> | 58 |
| <u>8. Literaturverzeichnis</u> | 59 |
| <u>9. Anhang</u> | 72 |
| 9.1. Abkürzungsverzeichnis | 72 |
| <u>10. Danksagung</u> | 74 |
| <u>11. Lebenslauf</u> | 75 |
| <u>12. Publikationen</u> | 76 |

1. Einleitung

1.1. Anatomischer Aufbau der Netzhaut, Makula und vitreomakulären Grenzfläche

Die Retina, welche ein Teil des Vorderhirns darstellt, teilt sich in einen lichtunempfindlichen und einen lichtempfindlichen Teil. Der lichtempfindliche Teil der Netzhaut gliedert sich in 9 Schichten, welche nach außen vom Pigmentepithel abgegrenzt werden (siehe Abbildung 1). Die menschliche Retina enthält ca. 120 Mio. Stäbchen und ungefähr 6 Mio. Zapfen. Die Verteilung der Photorezeptoren ist regional verschieden. Für die Hell-Dunkel-Empfindlichkeit in der Dämmerung sind die Stäbchen zuständig, für die Farbempfindlichkeit die Zapfen (Lang et al., 2008). Die Makula lutea, auch gelber Fleck genannt, liegt als querovaler Bereich in der Netzhautmitte. Morphologisch unterteilt man sie in Foveola, Fovea, parafoveale und perifoveale Areale. Im Zentrum der Makula befindet sich die gefäßlose Netzhautgrube (Fovea centralis retinae). Sie ist die Stelle des schärfsten Sehens und liegt etwa 3-4 mm temporal und etwas unterhalb der Papille. Der Durchmesser beträgt ca. 1,5-1,9 mm. Die Bezeichnung „gelber Fleck“ ergibt sich aus den Carotinoiden Lutein und Zeaxanthin, welche sich sowohl in den Ganglienzellen, als auch in den Bipolarzellen befinden und für die gelbliche Farbe der Makula im rotfreien Licht verantwortlich sind (Kijlstra et al., 2012). Die Makula enthält keine Stäbchen, sondern ausschließlich Zapfen. Aufgrund einer nur sehr dünnen Gewebsschicht über den Zapfenzellen hat das einfallende Licht somit unmittelbaren Zutritt zu den Photorezeptoren. Die Makula verfügt über eine spezielle Neuronenverschaltung, das heißt jede Zapfenzelle ist mit nur einer bipolaren Zelle verbunden. Die hohe Dichte der Zapfen im Bereich der Fovea ist für das Detailsehen und die hohe Auflösung der Makula lutea entscheidend. Schon Läsionen geringster Ausdehnung können in diesem Bereich zu ausgeprägten Visusbeeinträchtigungen führen. Die innere Grenzmembran, auch genannt Membrana limitans interna, stellt die Basalmembran der Müllerzellen dar. Je nach Lokalisation zeigt die MLI eine Dicke von 40 nm (im Bereich der Ora serrata), welche bis auf 3 µm ansteigt (Makularand). Im Bereich der Fovea centralis beträgt die Dicke nur noch 20 nm (Foos, 1972). Die MLI besteht größtenteils aus Kollagen Typ I und VI, sowie Glykoproteinen, wie beispielsweise Laminin und Fibronectin. Das Kollagen Typ IV gibt der MLI ihre Festigkeit. Zwischen dem Glaskörperkortex und der MLI besteht lediglich eine Adhäsion, ohne direkte Verbindung zwischen den beiden Strukturen. Die Glaskörpergrenzmembran ist ca. 100-110 µm dick und besteht aus geschichteten Typ II Kollagen-Fibrillen, sowie Typ V und XI Kollagen, Hyaluron und den Proteoglykanen Chondroitinsulfat und

Fibronektin (Bishop et al., 2002). Im Bereich der Makula ist die Glaskörpergrenzmembran am dünnsten, am Papillarrand und zwischen der Ora und Äquator haftet sie am stärksten (Spraul et al., 2008a). Eine wichtige Rolle spielen die Hyalozyten, welche sich vorwiegend im Bereich der Glaskörpergrenzschicht befinden. Neben der Synthese von Hyaluronsäure, der Produktion von Kollagen und Makrophagen ähnlichen Eigenschaften, schreibt man ihnen eine Veränderung der prämakulären Grenzfläche zu (Bishop et al., 2002; Newsome et al., 1976).

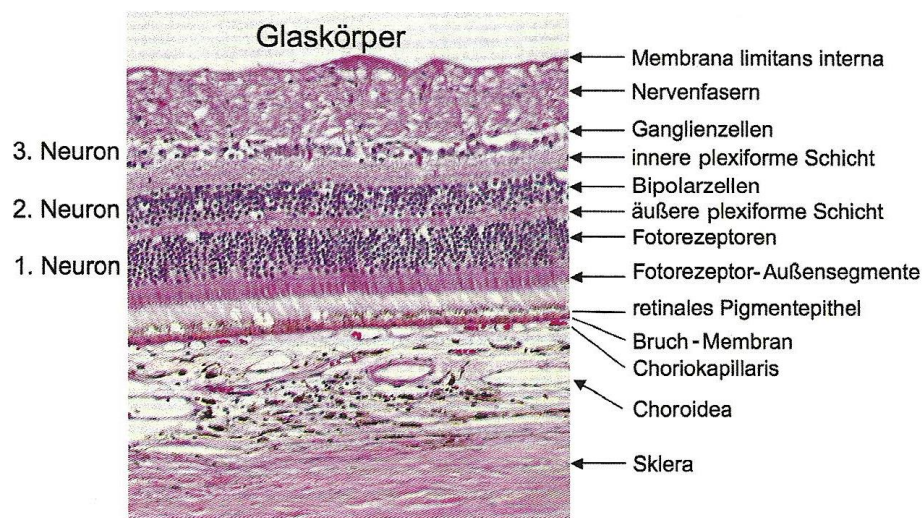


Abbildung 1: horizontaler Schnitt durch die Netzhaut, Aderhaut und Sklera (Kanski et al., 2008)

1.2. Epidemiologie des Makulaforamens

In der Literatur schwankt die Prävalenz des idiopathischen Makulaforamens zwischen 0,09 und 3,3 pro 1000 Menschen. Etwa 65-70 % der Betroffenen sind Frauen ab dem 60. Lebensjahr (Wang et al., 2006; Sen et al., 2008; Mitchell et al., 1997; Dithmar et al., 2008). Bei Patienten, deren zweites Auge keine Makulaveränderungen aufweist, besteht ein Risiko von etwa 15 % innerhalb der nächsten 5 Jahre ein Makulaforamen zu entwickeln (Ezra et al., 1998; Niwa et al., 2005). Dieses Risiko erhöht sich, wenn bereits Veränderungen des RPE vorhanden sind. Patienten mit einem Makulaschichtforamen entwickeln in 50 % der Fälle ein Makulaforamen (la Cour et al., 2002; Bronstein et al.,

1981). Auch junge Leute können ein Makulaforamen entwickeln. Diese Patienten machen jedoch nur etwa 3 % der Gesamtzahl aller Betroffenen aus (TEDCCSG, 1994). Eine Rückbildung des Makulaforamens ist in den frühen Stadien möglich (Gass, 1988).

1.3. Klinik des Makulaforamens

Bei Patienten mit einem Makulaforamen zeigen sich Ausfälle des zentralen Gesichtsfeldes. Des Weiteren klagen die Betroffenen über ein verzerrtes Sehen (Metamorphopsien), Lesesehschärfenverlust und eine Minderung des beidäugigen Sehvermögens. Da bei diesem ophthalmologischen Krankheitsbild das periphere Gesichtsfeld nicht mitbetroffen ist, zeigt sich bei den Betroffenen keine vollständige Erblindung. Nicht selten kommt es vor, dass bei Patienten, deren Partnerauge einen vollen Visus aufweist, während einer Routineuntersuchung der Zufallsbefund „Makulaforamen“ gestellt wird. Auf der anderen Seite kann der Visus im Endstadium auf Metertafelwerte abfallen und somit einen großen Verlust an Lebensqualität für den Patienten bedeuten.

1.4. Risikofaktoren für die Entstehung des Makulaforamens

Die Mehrheit der beobachteten Makulaforamina ist idiopathischen Ursprungs. Sie treten ohne vorbestehende Augenerkrankungen auf. Dem gegenüber stehen die sekundär entstandenen Makulaforamina, welche sehr viel seltener in der Bevölkerung vorkommen. Die wohl häufigste Ursache eines sekundär entstandenen Makulaforamens ist die hochgradige Myopie (Kwok et al., 2003a). Doch auch Erkrankungen, wie das zystoide Makulaödem oder die epiretinale Gliose, können sekundär zu einem Makulaforamen führen (Ghoraba, 2002). Es ist noch ungeklärt, ob bei einem gleichzeitigen Vorkommen von Makulaforamina und Systemerkrankungen (wie beispielsweise dem Alport-Syndrom) eine Ko-Existenz besteht oder es sich doch um Risikofaktoren handelt (Mete et al., 1996). Iatrogen bedingt kann das Makulaforamen nach intraokulären Eingriffen oder nach Laserbehandlungen auftreten (Chan et al., 2001; Hagemann et al., 2003).

1.5. Systemische Einflussfaktoren

Es ist weiterhin ungeklärt, warum Frauen sehr viel häufiger als Männer an einem Makulaforamen erkranken. James und Feman zeigten eine größere Prävalenz bei Frauen, welche gleichzeitig eine Östrogentherapie erhielten (James et al., 1980; Mc Donnell et al., 1982). Andere Autoren, wie Evans, konnten keinen Zusammenhang zwischen einer Östrogensubstitution und der Entwicklung eines Makulaforamens feststellen (Evans et al., 1998; Morgan et al., 1986). Die Eye Disease Case Control Study Group konnte aufzeigen, dass Fibrinogen-Serumwerte über 2,95 g/l das Risiko für die Entstehung eines Makulaforamens verdoppeln (TEDCCSG 1994).

1.6. Histopathologie des Makulaforamens

Histopathologisch wurde das durchgreifende idiopathische Makulaforamen im Jahre 1981 durch Frangieh et al. im Detail beschrieben (Frangieh et al., 1981). Es zeigte sich, dass alle Netzhautschichten im Bereich des Foramens fehlten und der neurosensorische Teil abgehoben war. Ebenso die Lochränder zeigten Auffälligkeiten. Sie waren abgerundet und enthielten zystoide Ödeme in der äußeren plexiformen und inneren nukleären Schicht. Eine zusätzliche Atrophie der Photorezeptorzellen, sowie eine Auffaltung der MLI in diesem abgehobenen Randbereich, konnten Guyer und Green beobachten (Guyer et al., 1990). Länger bestehende Makulaforamina im Stadium III zeigen Hyperplasien des RPE oder eine Depigmentierung an der Grenze zwischen ödematöser oder abgelöster Retina und normal erscheinender angrenzender Retina (Casuso et al., 2001). Bei Patienten mit einem drohenden Makulaforamen konnte gezeigt werden, dass die hintere Glaskörpergrenzmembran aus vitrealen Kollagenfasern und Fragmenten der MLI bestand. Immunhistologisch ließen sich RPE und Gliazellen in der Glaskörperinnenschicht nachweisen (Campochiaro et al., 1984). Einige Studien konnten belegen, dass ein postoperativer retinaler Defekt unter anderem durch proliferierende Glia- und Müllerzellen behoben werden kann (Rosa et al., 1996; Schubert et al., 1997).

1.7. Pathogenese des Makulaforamens

Zu Beginn eines sich entwickelnden Makulaforamens zeigt sich in Schichtaufnahmen ein adhärenter Glaskörper und lediglich eine Aufwerfung der zentralen, nur 100-250 µm dicken Netzhaut. In fortgeschrittenen Stadien kommt es zum Einreißen der Retina im Bereich der Fovea, so dass die Netzhaut auseinander weicht. Bezüglich der Ätiologie und Pathogenese des Makulaforamens existieren verschiedene Theorien. Zum einen werden intraretinale Prozesse für die Entstehung des Makulaforamens verantwortlich gemacht. Auf der anderen Seite sieht man vitreoretinale Traktionen als Verursacher an. Die Theorie der intraretinalen Prozesse unterstützt die Tatsache, dass auch bei Patienten mit einer kompletten hinteren Glaskörperabhebung oder nach einer Vitrektomie, Makulaforamen beschrieben wurden (Gordon et al., 1995; Lipham et al., 1997). Gass sah die Ursache in einer „prämakulären Bursa“. Aufgrund biomikroskopischer Untersuchungen beschrieb er einen großen optisch leeren Raum am hinteren Glaskörperpol, der durch fokale Kondensation entstanden ist. Als Folge der Kontinuitätsunterbrechung würden die Müller- und Gliazellen angeregt werden zu proliferieren, um daraufhin durch die MLI in die präfoveale vitreale Grenzschicht zu wandern. Hier kommt es daraufhin zur Kontraktion der vitreomakulären Grenzfläche (siehe Abbildung 2). Eine weitere Folge der Proliferation ist die Einwanderung der Müllerzellen in die perifoveale MLI, so dass sich epiretinale Membranen bilden, welche sekundär zu Traktionen führen (Gass, 1988). Im Laufe der Zeit konnte mit der Entwicklung neuer Untersuchungstechniken, wie beispielsweise dem OCT, die Pathogenese des Makulaforamens noch genauer untersucht werden. Gaudric gelang es die Stadieneinteilung neu zu überarbeiten (Gaudric et al., 1999). Im Gegensatz zu Gass vertrat Gaudric die Meinung, dass anterior-posteriore Traktionen Makulaforamen verursachen. In seinen OCT gestützten Studien zeigte er, dass der GK im Bereich der Fovea und des Sehnervenkopfes am stärksten haftet und durch die Abhebung des Glaskörpers im perifoveolären Makulabereich es zu anterior-posterioren Traktionen kommt. Die Folge sind eine intraretinale Spaltbildung und ein sich daraus entwickelndes Makulaforamen. Weitere Autoren unterstützen diese Theorie (Mc Donnell et al., 1982; Reese et al., 1967).

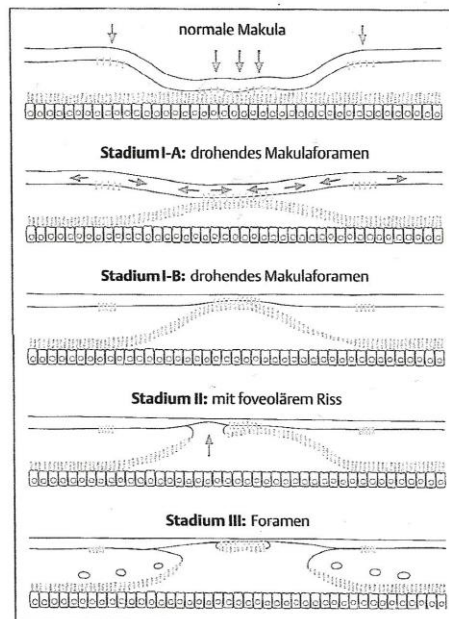


Abbildung 2: klinische Einteilung des MF nach Gass (Wachtlin, 2008)

1.8. Therapie des idiopathischen Makulaforamens

Bis etwa 1900 wurden Makulaforamen nur bei einer gleichzeitig aufgetretener Netzhautablösung behandelt. Somit kam es in den meisten Fällen bei einem alleinig bestehenden Makulaforamen, aufgrund fehlender effektiver Behandlungsmöglichkeiten, zu einer Abnahme der Sehschärfe unter Lesevisus. Man erkannte im Laufe der Jahre, dass sowohl die Vitrektomie mit gleichzeitiger MLI Entfernung, als auch die Endotamponade die Grundpfeiler der Makulaforamenchirurgie darstellen. Neben diesen 3 Säulen der Makulaforamenchirurgie wurde außerdem die Anwendung verschiedener Adjuvantien untersucht. Eines dieser Adjuvantien stellt das autologe Thrombozytenkonzentrat dar, welches in Studien eine Verschlussrate von bis zu 100 % bei Makulaforamina im Stadium II aufweisen konnte (Faude et al., 1997). Es zeigte sich, dass ATK sowohl chemotaktisch auf Monozyten und Fibroblasten, als auch proliferativ auf Müllerzellen wirkt (Hosgood, 1993; Faude et al., 1997). Nur noch wenige Chirurgen setzen ATK in der Makulaforamenchirurgie ein. Einige Gründe hierfür sind enorme Kosten, ein hoher Zeitaufwand und Veröffentlichungen, die keine Visusverbesserung nach ATK Anwendung zeigen konnten (Paques et al., 1999; Karel et al., 1999). Auch das Adjuvant Transforming Growth Factor Beta 2 (TGF Beta 2) zeigte zunächst gute Ergebnisse, welche jedoch schnell durch eine prospektiv randomisierte und placebo-kontrollierte Phase III Studie widerlegt wurden (Thompson et al., 1998).

1.8.1. Vitrektomie und Flüssigkeitsgasaustausch

Kelly und Wendel führten 1991 erstmals eine Vitrektomie mit anschließendem Gas-Flüssigkeitsaustausch bei Patienten mit einem idiopathischen Makulaforamen durch. Ziel dieses Therapieansatzes war eine Entlastung des tangentialen Glaskörper- und Membranzuges an den Rändern des Makulaforamens. Es zeigte sich bei 58 % der Patienten ein Foramenverschluss und bei 42 % eine Visusverbesserung von mehr als 2 Zeilen (Kelly et al., 1991). In randomisierten prospektiven Studien konnte ein signifikanter Visusanstieg, sowie erhöhte Verschlussraten der Foramina gezeigt werden (Ryan et al., 1994; Wendel et al., 1993).

1.8.2. Entfernung der Membrana limitans interna

Die Entfernung der MLI wurde erstmals von den Autoren Yooch und Eckhardt beschrieben (Eckardt et al., 1997; Yooch et al., 1996). Insbesondere bei Patienten mit Makulaforamina der Stadien III und IV zeigten sich gehäuft Membranen, welche intraoperativ entfernt wurden. Histologische Untersuchungen belegten, dass es sich um die MLI handelte. In der Studie von Mester und Kuhn erzielte man durch die Delamination der MLI eine 96%ige Verschlussrate und eine Visusverbesserung in 85 % der Fälle. Eine nachfolgende Metaanalysestudie bestätigte die Ergebnisse (Mester et al., 2000). Ziel des Peelens war es die Gliazellen zum Proliferieren anzuregen, um einen Verschluss des Makulaforamens zu begünstigen. Auf der anderen Seite wurden Studien veröffentlicht, die weder eine Zunahme der Verschlussrate, noch eine Visusverbesserung nach der MLI Delamination aufzeigen konnten (Al-Abdulla et al., 2004; Margherio et al., 2000). Haritoglou et al. beschrieben sogar parazentrale asymptotische Skotoma, bedingt durch intraoperative Verletzung der Nervenfaserbündel (Haritoglou et al., 2001). Bei keiner dieser Studien wurde während der Delamination ein Vitalfarbstoff zur Hilfe genommen. Man kann somit nicht sicher sein, dass die MLI vollständig entfernt wurde.

1.8.3. Auswahl der Endotamponade

Ebenso wichtig wie die Vitrektomie und die Delamination der MLI ist die Endotamponade in der Therapie des Makulaforamens. Hierzu wird während der Operation entweder Luft oder Gas in das Auge gegeben. Nur in seltenen Fällen wird Silikonöl als Endotamponade verwendet, weil zur Entfernung ein weiterer Eingriff notwendig ist. Die verwendeten Gase unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Verweildauer im Auge ($C_3F_8 > C_2F_6 > SF_6$). Da man zunächst der Meinung war, dass der Erfolg des operativen Eingriffes von der Dauer und dem Grad der postoperativen Kopftieflagerung abhängig sei, wurden die Patienten angehalten, diese für mindestens 4 Wochen einzuhalten. Doch aufgrund der fehlenden Compliance und eingeschränkten Lebensqualität relativierte sich die strenge Lagerungszeit sehr bald. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass nur wenige Tage der Kopftieflagerung genügen, um ein Lochverschluss zu erreichen (Almeida et al., 2012; Rayat et al., 2011; Rubinstein et al., 2007). In der Studie von Eckardt wurde der Verschluss des Makulaforamens anhand von OCT Aufnahmen in der Kopftieflage bestimmt. Es zeigte sich, dass bereits 54 % der Makulaforamina nach 24 h verschlossen waren, so dass die Kopftieflagerung beendet werden konnte. Weitere 21 % waren nach 48 h und 24 % nach 3 Tagen verschlossen (Eckardt et al., 2008). Auf der anderen Seite vermutet man einen verkürzten Entstehungszeitraum einer Katarakt bei abnehmender Kopftieflagerung. Tranos et al. konnte dies in Studien belegen (Tranos et al., 2007).

1.8.4. Prognosefaktoren

Die Größe des Makulaforamens, der präoperative Visus, die Bestehensdauer und auch das Stadium haben einen prognostischen Einfluss auf die Verschlussrate und die postoperative Sehschärfe (Ip et al., 2002; Ryan et al., 1994; Wendel et al., 1993; Thompson, 2004). Die besten funktionellen Ergebnisse werden erreicht, wenn die Behandlung des Makulaforamens innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Einsetzen der Symptome begonnen wird (Wendel et al., 1993). Dennoch wird bei 25-50 % der Patienten ein Visusanstieg auf 20/50 und mehr verzeichnet, obwohl das Foramen bereits seit einem Jahr besteht (Willis et al., 1996). Die Studie von Pearce et al. zeigte, dass selbst bei Patienten, welche durch die Makulachirurgie keinen Visusanstieg aufzeigten, sich der Alltag dennoch vereinfachte. So waren die Patienten beispielsweise wieder in der Lage die Gesichter anderer Leute zu erkennen (Pearce et al., 1998).

1.8.5. Komplikationen der Makulaforamenchirurgie

Wie bei jedem chirurgischen Eingriff kann es auch bei der Makulaforamenchirurgie zu Komplikationen kommen. Zu den intraoperativen Komplikationen zählen unter anderem iatrogene Netzhautrisse. Studien konnten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit bei 3-5 % liegt (Park et al., 1995; Sjaarda et al., 1995). Die Mehrheit der Netzhautrisse liegt inferior oder temporal, nur in seltenen Fällen tritt ein zentraler Defekt auf (Sjaarda et al., 1995). Die häufigste postoperative Komplikation ist die Kataraktentwicklung. Thompson et al. beschrieben die Notwendigkeit einer Kataraktoperation, um auch längerfristig einen zufriedenstellenden Visus zu erreichen (Thompson, 2004). Mit dem Alter des Patienten, der Dauer der Endotamponade und der Länge des Nachuntersuchungszeitraumes steigt die Inzidenz des grauen Stars (Schatz et al., 2004; Thompson, 2003; Gottlieb et al., 2002). In ca. 5 % kommt es postoperativ zu einer Wiedereröffnung des zunächst verschlossenen Foramens (Christmas et al., 1998; Duker et al., 1994) und in 1-7 % zu einer Netzhautablösung (Guillaubey et al., 2007; Tabandeh et al., 1999). Ebenfalls zu beobachten sind Gesichtsfelddefekte. Es werden verschiedene Ursachen hierfür vermutet, wie beispielsweise die Eingabe trockener Luft unter großem Druck während des Luft-Gasaustausches, oder auch ein erhöhter intraoperativer Augennendruck (Boldt et al., 1996; Hirata et al., 2000; Kerrison et al., 1996). Kleine, meist parazentrale Skotome und bakterielle Endophthalmitiden sind zwar sehr selten, sollten jedoch nicht außer Acht gelassen werden. Insbesondere die Endophthalmitis, welche in bis zu 1 % der Fälle vorkommt, hat für den Patienten schwerwiegende Folgen (Cohen et al., 1995; Park et al., 1995).

2. Einsatz von Farbstoffen in der Makulaforamenchirurgie

2.1. Membrandelamination mit und ohne Einsatz von Farbstoffen

Die Entfernung der sehr dünnen, durchsichtigen und nur schwer von der darunter liegenden Netzhaut abzugrenzenden MLI erwies sich als sehr schwierig. Selbst für erfahrene Operateure war es nicht immer möglich, die Membran vollständig zu entfernen. Hinzu kam die Gefahr der Verletzung der Netzhaut, wie beispielsweise Netzhautrisse, Netzhautablösungen und RPE Zerstörungen (Park et al., 1999). Somit entwickelten Kadonosono et al. eine Technik, mit der es möglich war, die Delamination zu vereinfachen. Sie färbten die MLI mit Hilfe des Farbstoffes Indocyaningrün (Kadonosono et al., 2000). In kürzester Zeit fand ICG eine weltweite Anwendung in der Makulaforamenchirurgie. Durch die selektive Anfärbung der MLI konnte die Operationszeit verkürzt und intraoperative Traumata verringert werden. Doch schon früh wurde die Sicherheit des Farbstoffes angezweifelt, da sich in klinischen Studien ICG bedingte Gesichtsfelddefekte, RPE-Zerstörungen und Visusverschlechterungen zeigten (Ando et al., 2004a; Gandorfer et al., 2001; Gass et al., 2003; Haritoglou et al., 2002). Die vermutete eingeschränkte Biokompatibilität von ICG machte die Weiterentwicklung von Vitalfarbstoffen notwendig.

2.2. Einführung verschiedener Farbstoffe in die Makulaforamenchirurgie

2.2.1. Indocyaningrün

Im Jahre 1970 fand ICG den Einzug in die Ophthalmologie, nachdem es zuvor zur Messung der kardialen Leistung und Leberfunktionen angewandt wurde (Cherrick et al., 1960; Wiegand et al., 1960). Anfänglich diente ICG als Farbstoff für Angiographien der Choroidea (Flower, 1972) und zum Anfärben der vorderen Linsenkapsel bei einer matura Katarakt (Horiguchi et al., 1998). Im Jahre 2000 beschrieben Kadonosono et al. erstmals den Einsatz von ICG in der Makulaforamenchirurgie (Kadonosono et al., 2000). Wie bereits in 2.1. erwähnt, wurden nach kurzer Zeit Studien veröffentlicht, in denen eine mögliche Toxizität durch die Anwendung von ICG gezeigt werden konnte (Ando et al., 2004a; Gandorfer et al., 2001; Gass et al., 2003; Haritoglou et al., 2002). Horiguchi et al. konnten belegen, dass ICG bis zu 4 Monaten im Auge persistieren kann. Durch den ständigen

Kontakt mit den Axonen der Nervenfasern kann eine eventuelle Zerstörung dieser erklärt werden (Horiguchi et al., 2003). Die Anwendung von ICG wird weiterhin kontrovers diskutiert, so dass bis zum heutigen Tage keine einheitlichen Richtlinien vorliegen. Da in einigen Veröffentlichungen ein Zusammenhang zwischen Retinaschäden und der Osmolarität vermutet wurde, wird empfohlen, ICG mit einer 5%igen Glukoselösung zu verdünnen (Haritoglou et al., 2003).

2.2.2. Trypanblau

Aufgrund der toxischen Eigenschaften von ICG suchte man nach Vitalfarbstoffen mit einer verbesserten Biokompatibilität. Einer dieser Farbstoffe ist Trypanblau, das unter dem Namen „Membran Blue“ (Hersteller DORC) vertrieben wird. Vor der Einführung in die vitreoretinale Chirurgie, diente der Farbstoff zur Anfärbung von Hornhautendothelzellen und der vorderen Linsenkapsel bei maturen Katarakten (Melles et al., 1999). Und obwohl Trypanblau lediglich epiretinale Membranen anfärbt, konnte in Studien eine Visusverbesserung ohne Gesichtsfeldausfällen nach der MLI Delamination bei Makulaforamina gezeigt werden. Weitere Veröffentlichungen folgten, in denen keine Toxizität nachgewiesen werden konnte (Jackson et al., 2004a; Perrier et al., 2003; Stalmans et al., 2002). Doch diese Meinung wurde nicht von allen Autoren geteilt. So veröffentlichten Rezai et al. eine Studie in der sich eine Apoptosis der RPE nach Applikation von Trypanblau nachweisen ließ (Rezai et al., 2004). Es zeigte sich ebenfalls, dass bei einer Konzentration von 0,2 % es zu einer möglichen Zerstörung der inneren Retina kommen kann (Veckeneer et al., 2001). Lüke et al. konnten bereits nach einigen Sekunden Netzhautkontakt eine Veränderung im Elektroretinogramm, bedingt durch TB, aufzeigen (Lüke et al., 2005).

2.2.3. Coomassie-Brilliant Blau

Brilliant Blau G, auch bekannt als Acid Blue 90 oder Coomassie-Brilliant Blau gehört zu den Triarylmethanfarbstoffen. Im Gegensatz zum TB färbt BBG selektiv die MLI und kaum die epiretinalen Membranen an. Es stellt somit eine gute Alternative zum ICG im Bereich der Makulaforamenchirurgie dar. Neben dem Anwendungsgebiet der Lebensmittelindustrie, wird BBG ebenfalls zur Anfärbung von Proteinen in der Biologie

genutzt (Neumann et al., 1994). Wie auch bei ICG und TB entdeckte man den Farbstoff BBG zunächst für die Anfärbung der vorderen Linsenkapsel (Hisatomi et al., 2006). Die bis zum derzeitigen Datum veröffentlichten Studien konnten keine gravierenden toxischen Eigenschaften aufzeigen (Lüke et al., 2008; Remy et al., 2008; Wirbelauer et al., 2011). In der vitreoretinalen Chirurgie ist der Farbstoff bereits in einer Konzentration von 0,25 mg/ml zugelassen (Thaler et al., 2009). Die Arbeitsgruppe von Enaida konnte selbst nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Monaten keine toxischen Effekte an der Retina feststellen. Lediglich ab einer Konzentration von 10 mg/ml beobachteten sie eine Vakuolisierung von Ganglien- und Müllerzellen (Enaida et al., 2006a). Malerbi beschrieb in einem Einzelfallbericht eine Veränderung des RPE, nachdem BBG in den subretinalen Raum gelangt war (Malerbi et al., 2009). Doch auch diese Veröffentlichung kam zu dem Entschluss, dass bei sorgfältiger Anwendung, BBG hervorragend für die Makulaforamenchirurgie geeignet ist. Dennoch muss die derzeit vielversprechende Biokompatibilität von BBG in Langzeitstudien weiterhin belegt werden.

3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Aufgrund der bereits beschriebenen schlechten Sichtbarkeit der MLI während der operativen Delamination war die Entwicklung von Vitalfarbstoffen ein entscheidender Schritt in der Makulaforamenchirurgie. Mit Hilfe von ICG, TB oder BBG ist es möglich, die MLI vollständig zu entfernen und somit die Verschlussrate zu erhöhen. Dennoch sollte die mögliche Toxizität, welche von den Farbstoffen ausgeht, nicht außer Acht gelassen werden. Die noch immer kontrovers diskutierten Nebenwirkungen von ICG gaben den Anstoß, nun die anderen neuen Farbstoffe auf ihre Biokompatibilität hin genauestens zu untersuchen. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die anatomische und funktionelle Entwicklung 6 Monate nach der ppV und BBG Einsatz zu evaluieren. Anhand der vorliegenden Sehschärfe, Gesichtsfelduntersuchung, der Fluoreszenzangiographie und der optischen Kohärenztomographie sollten sekundär Hinweise auf eine mögliche Toxizität von BBG aufgezeigt werden. Abschließend werden die Ergebnisse mit Studiendaten der Arbeit von Beutel et al. verglichen (Beutel et al., 2007), welche als historische Vergleichsgruppe fungiert. Bei dieser Veröffentlichung handelt es sich um eine prospektive Analyse der funktionellen und anatomischen Ergebnisse von ICG und TB in der Makulaforamenchirurgie. Der Vergleich beider Studien stellt somit nur ein Versuch dar, die gefundenen Ergebnisse unserer Arbeit besser einordnen zu können.

4. Patienten, Material, Methoden

4.1. Patienten

4.1.1. Studienprotokoll, -design und -dokumentation

Bei dieser Studie handelt es sich um eine klinisch retrospektive Studie. Sie wurde am 08.03.2011 von der Ethikkommission zur Auswertung frei gegeben. In die Studie konnten insgesamt 18 Patienten eingeschlossen werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Alle Studienteilnehmer zeigten ein Makulaforamen, wobei 2 der eingeschlossenen Patienten beidseits ein Makulaforamen entwickelt hatten. Die Patienten hatten sich im Zeitraum von Juni 2008 bis Mai 2009 einer ppV mit Membrandelamination, unter der Anwendung von BBG, an der Universität zu Lübeck unterzogen. Die Patientenselektion erfolgte entsprechend den unter Abschnitt 4.1.2. aufgeführten Einschlusskriterien. Die von uns ausgewählten Patienten mussten einen postoperativen Zeitraum von mindestens 6 Monaten aufweisen und sowohl morphologisch, als auch funktionell an der Universität zu Lübeck nachuntersucht worden sein.

4.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien der Studie zählen das Vorhandensein eines idiopathischen Makulaforamens der Stadien II-IV, sowie ein präoperativer Visus von mindestens 0,05. Alle eingeschlossenen Patienten wurden durch denselben erfahrenen Operateur in der Augenklinik der Universität zu Lübeck behandelt. Im postoperativen Verlauf sollte ein Gesichtsfeldbefund vorliegen, ebenso wie OCT Aufnahmen, um einen Verschluss des Makulaforamens aufzeigen zu können. Der postoperative Zeitraum betrug ca. 6 Monate. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren. Ebenso ausgeschlossen wurden Patienten, die neben der Makulaforamenoperation weitere operative Eingriffe aufwiesen (ausgeschlossen eine komplikationslose Kataraktoperation).

4.2. Operationstechnik

Im Folgenden soll das angewandte Operationsverfahren genauer beschrieben werden. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden alle von demselben Operateur operiert, um eine Operateur induzierte Variabilität der Ergebnisse zu vermeiden. Zu Beginn der Operation wurde das Auge steril abgedeckt, ein Lidsperrer eingesetzt und mit dem Antiseptikum Polyvidon gespült. Die 3 Zugänge (sogenannte Sklerotomien) wurden in einem Abstand von 3,5 mm vom Limbusrand gesetzt. Intraokulär erfolgte nun die hintere Glaskörperabhebung mit nachfolgender Core-Vitrektomie, welche anschließend nach anterior und zur Peripherie hin erweitert wurde. Nach der vollständigen Vitrektomie wurden ca. 0,25 ml Brilliant Peel[®] für eine Zeitdauer von etwa 15 Sekunden in das Auge gegeben. Nachdem die MLI gut sichtbar war, konnte die überschüssige Farbe entfernt und mit der Delamination begonnen werden. Mit Hilfe der eingeführten Instrumente, wie Pinzetten und Häkchen, konnte die Membran mobilisiert und breitflächig, in einem Areal von ca. 2 Papillendurchmessern, abgetragen werden. Bei der Kaltlichtquelle, die während der Operation genutzt wurde, handelte es sich um ein Fabrikat der Firma Ruck (Penta Sys 2, FRITZ RUCK Ophthalmologische Systeme GmbH, Eschweiler, Deutschland). Der verwendete Lichtleiter stammt von der Firma Peregrine (Peregrine Surgical Ltd., 51 Britain Drive, New Britain, PA 18901). Nach abschließender Inspektion des Operationsgebietes, inklusive der Peripherie, kam es dann zum Flüssigkeits-Luft-Austausch und der Eingabe von C₂F₆ in das Auge. Nach der Entfernung der Trokare musste der Bulbus gut tonisiert und die Sklerotomien dicht verschlossen sein. Bei einem Patienten wurde vor der eigentlichen 20 gauge ppV die Bindehaut über 360° eröffnet und eine Cerclage eingesetzt. Die Ursache hierfür waren multiple Netzhautlöcher und eine Ablatio in der Peripherie. Die Foramina wurden zusätzlich mit Laserstrahlen therapiert. Die anderen 19 Makulaforamina wurden über 23 gauge Zugänge operiert, was den Vorteil eines schonenderen Arbeitens mit geringeren iatrogenen Verletzungsraten hat. Die kleineren Sklerotomien erfordern nicht mehr das Zunähen der selbigen. Zwei Patienten erhielten simultan zur ppV eine Kunstlinse ins Auge implantiert. Ein Patient zeigte zum Zeitpunkt der Operation eine funktionelle Einäugigkeit. Zur schnelleren visuellen Rehabilitation entschied man sich somit bei diesem Patienten für eine Silikonöltamponade und gegen eine Gasfüllung.

4.3. Struktur und Eigenschaften des verwendeten Farbstoffes

Der Vitalfarbstoff Brilliant Blau G, oder auch Brilliant Peel genannt, hat eine molare Masse von 854,02 g/mol, einen festen Aggregatzustand und ist leicht löslich. Die Summenformel lautet $C_{47}H_{48}N_3NaO_7S_2$. Die Strukturformel ist in der Abbildung 3 dargestellt. 1 ml des Farbstoffes Brilliant Peel[®], welcher in allen Operationen zur Anwendung kam, setzt sich zusammen aus 0,25 mg Brilliant Blau G (90 %), Dinatriumhydrogenphosphat ($Na_2HPO_4 \times 2H_2O$), Natriumdihydrogenphosphat ($NaH_2PO_4 \times 2H_2O$), Natriumchlorid (NaCl) und Wasser für Injektionszwecke (Fachinformation der FLUORON[®]GmbH). Das Absorptionsmaximum von 465 nm liegt nach der Proteinbindung bei 595 nm. Aufgrund der anionischen Eigenschaften von Brilliant Blau G bindet es wenig spezifisch an die kationischen und unpolaren Seitenketten von Polypeptidketten.

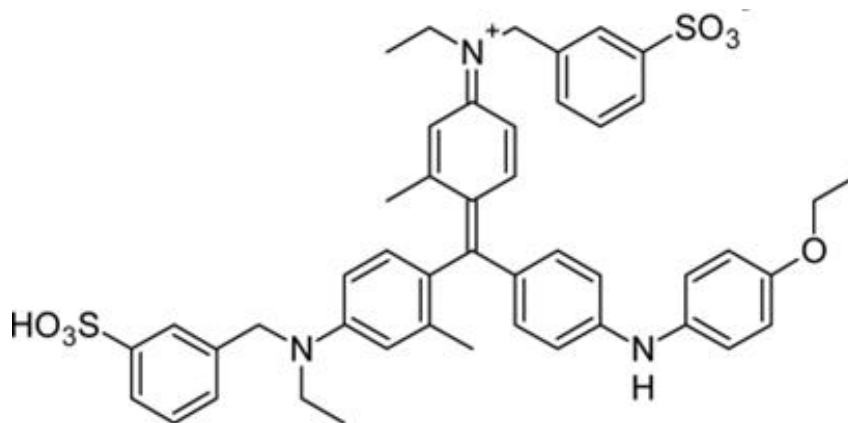


Abbildung 3: Strukturformel von Brilliant Blau G (Katrachalli et al., 2010)

4.4. Untersuchungsmethoden

4.4.1. Funktionelle Untersuchungsmethoden

4.4.1.1. Sehschärfenbestimmung

Die wohl wichtigste Untersuchungsmethode, um eine Aussage bezüglich der Sehfunktion von Patienten zu machen, ist die Sehschärfenbestimmung. Die Sehschärfe, auch genannt Visus, beziehungsweise räumliches Auflösungsvermögen, ist der kleinste Sehwinkel α , unter welchem 2 Punkte noch getrennt voneinander wahrgenommen werden können (Spraul et al., 2008b). Der Visus wird definiert als $1/\alpha$ (Winkelminute⁻¹) (Eysel et al., 2005). Die wohl bekanntesten Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der Sehschärfe sind die Snellen und die ETDRS Tafeln. Die vom Ophthalmologen Dr. H. Snellen im Jahre 1862 eingeführten Snellen Tafeln wurden sehr bald zur Standard Messmethode. Angegeben werden die Ergebnisse in Brüchen. Doch die Snellen Tafeln zeigten einige Nachteile, so dass man neue Messverfahren entwickelte, um die Sehschärfe noch präziser bestimmen zu können. Eine dieser neuen Sehprobentafeln wurde im Jahre 1976 von Lovie und Bailey entwickelt (Bailey et al., 1976). Im Gegenteil zu den Snellen Tafeln hatten die Buchstaben nun die gleiche Lesbarkeit und den gleichen Abstand zueinander. Die Werte der Sehtafeln wurden in logMAR angegeben, wobei jeder Buchstabe für einen anderen Visuswert steht, so dass nicht die gesamte Zeile gelesen werden muss (Kanski et al., 2008). In klinischen Studien zeigte sich zudem eine sehr niedrige Test-Retest Variabilität (Siderov et al., 1999). 1982 wurde die Sehtafel von Ferris für die Anwendung in der „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“ etwas modifiziert und kommt seitdem in der Mehrzahl der klinischen Studien bei der Visusbestimmung zum Einsatz (Ferris et al., 1982; Dong et al., 2003; Williams et al., 2008). Die Sehschärfe der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde entweder mittels der ETDRS oder aber der Snellen Tafel bestimmt. Bei der ETDRS Visusbestimmung hatten die Patienten einen Abstand von 4 m zu der sogenannten „Lighthouse“ - Fernvisus Tafel. Pro Zeile befanden sich 5 Buchstaben, welche in 0,1 logMAR Schritten angeordnet sind. In der Studie von Kuo et al. konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Makulopathien oder einen Visus von unter 20/200 die Sehschärfe am genauestens mit Hilfe von ETDRS Tafeln berechnet werden (Kuo et al., 2011). Alle Werte, welche mit Hilfe von Snellen Tafeln ermittelt wurden, konnten anschließend mit entsprechenden Formeln in logMAR Werten umgerechnet werden.

4.4.1.2. Gesichtsfelduntersuchung

Das Gesichtsfeld wird definiert als die Summe aller Punkte im Raum, die bei Fixation des Auges gleichzeitig wahrgenommen werden. Zur Bestimmung sitzt der Patient vor einer Halbkugel und signalisiert durch Knopfdruck, wann er gezeigte Lichtmarken erkennen kann (Gareis et al., 2008). Die Rahmenbedingungen der Gesichtsfelduntersuchung (auch genannt Perimetrie), wie beispielsweise konstantes Raumlicht, standardisierte Helligkeit des Hintergrundes und der Ausgleich von Refraktionsfehlern, sollten beachtet werden, da sie einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Ausfälle im Bereich des Gesichtsfeldes werden als Skotome bezeichnet. Handelt es sich dabei nur um eine reduzierte Lichtwahrnehmung, spricht man von einem relativen Skotom. Fehlt die Lichtwahrnehmung vollständig, handelt es sich um ein absolutes Skotom. Man unterscheidet zwei verschiedene Formen der Perimetrie. Zum einen die kinetische, bei der sich die Lichtmarken mit konstanter Intensität und Größe von der Peripherie in Richtung Zentrum bewegen und die statische Perimetrie (z.B. Humphrey Field Analyzer oder Octopus), bei der sich die Lichtmarken nicht bewegen, sondern solange an Helligkeit zunehmen, bis der Patient diese wahrnimmt (Kanski et al., 2008). Mit Hilfe der vorliegenden Gesichtsfelduntersuchungen sollten mögliche toxische Effekte von BBG aufgezeigt werden. Das bis zum heutigen Tage als Goldstandard angesehene Goldmann Perimeter wurde 1945 vom gleichnamigen Erfinder entwickelt (Goldmann 1999). Im Jahre 1975 entwickelte Fankhauser et al. das Perimeter mit dem Namen „Octopus 201“ (Spahr et al., 1975). In die Studie wurden nur Gesichtsfelduntersuchungen eingeschlossen, welche durch ein computergesteuertes Octopus Gerät durchgeführt wurden. Dabei musste das Programm 07 zur Anwendung gekommen sein, welches die Peripherie bis 60 Grad untersucht. Die insgesamt 120 Testpunkte mit einem Durchmesser von 0,43 Grad wurden zufällig positioniert. 10 % der untersuchten Punkte waren Fangfragen, um die Konzentration des Patienten zu testen.

4.4.2. Morphologische Untersuchungsmethoden

4.4.2.1. Ophthalmoskopische Untersuchung

Zur Beurteilung des Augenhintergrundes wurden die Patienten sowohl präoperativ, als auch 6 Monate nach dem operativen Eingriff ophthalmologisch untersucht. Mit einer +20 Dioptrien Lupe erhält man hierbei ein seitenverkehrtes, 4-fach vergrößertes Bild und kann sich somit einen Überblick über den Fundus verschaffen. Zur detaillierten Befundung einzelner Strukturen, wie beispielsweise der Papille oder der Makula wurde der hintere Augenabschnitt anschließend mit einer 78 oder 90 Dioptrien Lupe und der Spaltlampe genauer betrachtet. Die ophthalmologische Untersuchung diente der klinischen Stadieneinteilung des vorliegenden Makulaforamens. Zusätzlich wurden die Foramenränder beurteilt und geschaut, ob epiretinale Membranen oder sogar ein Operculum diagnostiziert werden konnten. In der postoperativen Kontrolle war es entscheidend zu erkennen, ob sich das Foramen verschlossen hatte oder weiterhin offen darstellte.

4.4.2.2. Fluoreszenzangiographie

Die Fluoreszenzangiographie ermöglicht die Darstellung der Dynamik von Flüssigkeitsverschiebungen in und um Gefäße, so dass Strukturdefekte retinaler und subretinaler Gewebe aufgezeigt werden können. Dieses Verfahren wurde erstmals im Jahre 1959 durch Novotny und Alvis an 2 Patienten angewandt. Das Prinzip der Fluoreszenz beruht auf der Anregung eines fluoreszierenden Farbstoffes mit Licht einer speziellen Wellenlänge (λ) und dem daraus resultierenden Zurückstrahlen von Licht mit einer geringeren Energie und somit einer längeren Wellenlänge. Bei allen vorliegenden FAG Untersuchungen unserer Studie wurde der Farbstoff Fluoreszein eingesetzt, welcher mit Blaulicht ($\lambda = 465-490$ nm) angeregt wurde und grünes Licht emittierte ($\lambda = 520-530$ nm). Fluoreszein ist eine gut wasserlösliche, kristalline Substanz, dessen Fluoreszenzintensität pH - abhängig ist. Es werden bis zu 5 ml einer 10%igen Natrium - Fluoreszein - Lösung bei einer Angiographie intravenös verabreicht. Bis zu 70-80 % des Farbstoffes binden an Plasmaproteine, wohingegen der übrige Anteil ungebunden die Gefäßwände perfundieren kann. Eine Ausnahme bilden hier die großen Aderhaut- und Netzhautgefäße, welche eine innere Blut - Retina - Schranke aufweisen. Ebenso das RPE stellt aufgrund der äußeren Blut - Retina - Schranke eine Barriere für Fluoreszein dar. Die Ausscheidung des

Farbstoffes erfolgt über die Niere und Leber. Mögliche Komplikationen dieses Untersuchungsverfahrens sind Übelkeit, Erbrechen, allergische Reaktionen, bis hin zum allergischen Schock. Nach der Injektion von Fluoreszein in die Kubitalvene, braucht der Farbstoff ca. 7-15 Sekunden, bis er die Arteria centralis retinae erreicht (Arm-Retina-Zeit). Zunächst stellen sich die Aderhautgefäße und anschließend die Choriokapillaris dar. Abschließend treten die Farbstoffmoleküle diffus in die Aderhaut aus. Man unterscheidet 3 Phasen, die frühe arterielle Phase (nach ca. 20 s), die mittlere venöse Phase der Venenzirkulation (nach ca. 1 Minute) und die Spätphase, welche das Abklingen des Fluoreszeins darstellt (nach ca. 5-10 Minuten) (Inhoffen, 2008). Das Makulaforamen zeigt sich in der FAG durch eine Hyperfluoreszenz. Ursächlich hierfür ist das defekte Pigment der Makula, welches normalerweise zu einer Absorption des blauen einfallenden Lichtes führt. Somit stellt sich der ursprünglich dunkle Makulabereich nun heller in der Angiographie dar (Dithmar et al., 2008). Alle, bis auf einen Patienten, wiesen eine FAG Untersuchung auf, welche mittels des Heidelbergs Retina Angiographs (HRA) der Firma Heidelberg Engineering GmbH aus Deutschland durchgeführt wurde. Die Auswertung der Befunde sollte mögliche pathologische Veränderungen aufgrund der Anwendung von BBG aufzeigen.

4.4.2.3. Optische Kohärenztomographie

Diese neue Untersuchungstechnik, welche erstmals im Jahre 1995 zur Darstellung der Netzhaut angewandt wurde, ermöglicht unter anderem durch hochauflösende Querschnittsbilder einzelne Netzhautschichten darzustellen (Hee et al., 1995). Da das Funktionsprinzip der OCT Untersuchung in vergangenen Arbeiten bereits im Detail beschrieben wurde, wird in dieser Arbeit nur ein grober Überblick über die Methode und den Aufbau gegeben. Es handelt sich um ein nichtinvasives, für den Patienten schmerzfreies Verfahren, welches mit dem Ultraschall vergleichbar ist. Anders als beim Ultraschall wird bei der OCT Untersuchung ein Lichtstrahl anstelle von Schallwellen eingesetzt. Das Grundprinzip ist die Interferometrie, welche von J.G. Fujimoto entwickelt wurde. Dabei wird der Lichtstrahl ($\lambda = 830-840 \text{ nm}$) mit Hilfe einer Superlumineszenz-Diode in einen Referenzstrahl und einen Strahl zum Abtasten der zu untersuchenden Oberfläche aufgespalten. Ein Teil der auf das Objekt treffenden Strahlung wird dabei wieder zurück Richtung Diode reflektiert. Ein Interferometer kann nun durch eine Überlagerung des Referenzstrahles und des reflektierten Lichtes ein genaues Tiefenprofil des untersuchten

Gewebes erstellen. Das dabei entstandene Bild kann mit einem A-Scan der Sonographie verglichen werden. Durch das Aneinanderreihen von mehreren einzelnen A-Scans entsteht schließlich ein zweidimensionales Bild der Netzhaut. Je nach Gerätetyp und Grundeinstellungen werden die Bilder in Farbe oder Grautönen dargestellt (Testoni, 2007; Greenberg et al., 2010). Hoch und niedrig reflektierende Strukturen können somit farblich voneinander unterschieden werden und pathologische Ereignisse gut von der normalen Netzhautstruktur abgegrenzt werden. Aufgrund neuer Erkenntnisse des Makulaforamens durch die OCT Untersuchung hat man die Klassifikation nach Gass überarbeitet und neu definiert (Gaudric et al., 1999). Mit dieser Technik ist es möglich nicht nur die Makula an sich, sondern auch die Ränder, sowie die vitreomakuläre Grenzschicht zu beurteilen. Mit den in unserer Studie vorliegenden OCT Untersuchungen konnten die Netzhautbefunde objektiv beurteilt und die postoperative Verschlussrate detailliert untersucht werden. Die Patienten wiesen sowohl präoperative, als postoperative OCT Kontrollen auf. Dabei kamen zwei verschiedene OCT Geräte zur Anwendung. Zum einen das Stratus OCT 3 (Humphrey Zeiss, Dublin, CA, USA) und zum anderen das Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Das Spectralis OCT ist sowohl schneller, als auch in der Auflösung (axial 4-6 μm) der Bilder besser. Die Scans verlaufen hierbei horizontal, im Gegensatz zum Stratus OCT, wo die Scan Linien radiär verlaufen und sich in einem gemeinsamen Punkt treffen.

4.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit der Hilfe der Statistik Software SPSS (Version 16, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durch Dr. med. K. Nassar, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Labors für experimentelle Ophthalmologie der Klinik für Augenheilkunde Lübeck, durchgeführt. Mit Hilfe des One Sample Kolmogorov - Smirnov - Test konnte festgestellt werden, ob es sich bei den erhobenen Daten um eine Normalverteilung handelte. In der folgenden Auswertung konnten daraufhin die normal verteilten Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) angegeben werden und die nicht normal verteilten Parameter als Median und Perzentile. Ebenso wurde in einigen Punkten der Statistik der Median angegeben. Messergebnisse, welche im Sinne der analytischen Statistik ausgewertet wurden, zeigten ein Signifikanzniveau von 5 %. Somit war es

möglich, trotz der relativen kleinen Anzahl an untersuchten Patienten, Hypothesen und Aussagen bezüglich der Gesamtheit aller Patienten mit Makulaforamen aufzustellen. Um die Ergebnisse mit den Werten der Studie von Beutel et al. vergleichen zu können, wurden für die stetigen Variablen der Mann-Whitney-U-Test angewandt und bei den kategorialen Variablen der Fisher´s exakt Test. Ebenso zur Anwendung kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, um Messergebnisse, welche sowohl prä- als auch postoperativ erhoben wurden, vergleichen zu können.

5. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und Vergleich zur Studie von Beutel et al.

5.1. Demographische Daten

An der Universitätsklinik zu Lübeck erfüllten 18 Patienten mit insgesamt 20 Makulaforamina im Zeitraum von Juli 2008 bis Mai 2009 die unter 4.1.2. aufgeführten Kriterien. Das Durchschnittsalter der 14 Frauen und 4 Männer lag zum Operationszeitpunkt bei $65,55 \pm 7,4$ Jahren. Die Spannweite reichte dabei von 44 - 76 Jahren. Die Tabelle 1 zeigt eine Auflistung weiterer demographischer Fakten, wie beispielsweise die Stadienverteilung, den präoperativen Linsenstatus der Patienten, oder aber assoziierte Netzhautveränderungen. Ebenso dargestellt ist der statistische Vergleich unserer Ausgangsbedingungen mit denen der Studie von Beutel et al., angegeben als p-Wert. Bei der Gegenüberstellung der demographischen Daten beider Studien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

| | Brilliant Blau G mit prozentuaalem Anteil in Klammern | Statistischer Vergleich zur Studie von Beutel et al. – ICG (p-Wert) | Statistischer Vergleich zur Studie von Beutel et al. – TB (p-Wert) |
|---|---|---|--|
| Anzahl der Makulaforamen | 20 | | |
| Alter der Patienten (MW \pm STABW) | 65,55 \pm 7,4 | 0,659 | 0,265 |
| Geschlecht <i>männlich</i> <i>weiblich</i> | 5 (25) 15 (75) | 0,602 | 0,289 |
| Stadium des MF <i>Stadium II</i> <i>Stadium III</i> <i>Stadium IV</i> | 5 (25) 11 (55) 4 (20) | 0,398 | 0,512 |
| Linsenstatus <i>Phakie</i> <i>Pseudophakie</i> | 20 (100) 0 | 0,799 | 0,429 |
| Assozi. NH Veränderungen <i>Cellophanmakulopathie</i> <i>Ablatio</i> <i>Glaskörperabhebung</i> | 8 (40) 2 (10) 2 (10) | 0,429 0,602 | 0,183 0,602 |
| Nachuntersuchungszeitraum (in Monaten) | 8,75 \pm 1,58 | | |
| Anzahl der Patienten in der Nachuntersuchung nach 3 Monaten nach 6 Monaten | 16 (80) 20 (100) | | |

Tabelle 1: Darstellung demographischer Fakten, sowie statistischer Vergleich zu ICG und TB der Studie von Beutel et al. (Beutel et al., 2007)

5.2. Intraoperatives Färbeverhalten von Coomassie-Brilliant Blau

Laut Operationsberichten gelang das Anfärben der MLI in 15 der insgesamt 20 durchgeführten Eingriffe problemlos. In 3 Fällen wurde die MLI nur mit schwachem Kontrast angefärbt, jedoch ausreichend, um sie vollständig zu entfernen. Bei einem Patienten zeigte sich intraoperativ eine epiretinale Membran, so dass die Färbung erst nach der Entfernung dieser Membran möglich war. Der fünfte Patient mit einem schwierigen Färbeverhalten hatte nebenbefundlich multiple Foramina und eine periphere Amotio. Bei allen Operationen konnte das überschüssige BBG mühelos durch Spülen aus dem Auge entfernt werden.

5.3. Funktionelle Ergebnisse

5.3.1. Sehschärfenbestimmung

5.3.1.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe

Wie bereits in 4.4.1.1. beschrieben, wurden die vorliegenden Visuswerte sowohl mittels Snellen Tafeln, als auch ETDRS Tafeln erhoben. Die Snellen Werte konnten durch entsprechende Formeln in logMAR Werte umgerechnet werden. Die in Tabelle 2 dargestellten Mittelwerte des gelesenen logMAR Visus zeigen eine postoperative Sehschärfenverbesserung. Im Gegensatz zur Mittelwertabnahme nach 3 Monaten ($p=0,132$), zeigt die Visuentwicklung nach 6 Monaten eine statistische Signifikanz ($p<0,01$). Ebenfalls in Tabelle 2 dargestellt ist der Zeilengewinn von mindestens 2 Zeilen. Auch hier zeigt sich, dass 6 Monate postoperativ 90% der in die Studie eingeschlossenen Patienten mindestens 2 Zeilen mehr als vor der Operation lesen konnten.

| | präoperativ | 3 Monate postoperativ | 6 Monate postoperativ |
|--|-------------|--|--|
| Mittelwert in logMAR (± STABW) | 0,66 ± 0,26 | 0,54 ± 0,30 | 0,28 ± 0,23 |
| Zeilengewinn <i>mindestens 2 Zeilen</i> <i>keine Verbesserung</i> <i>Verschlechterung</i> | | 9 Patienten (56,25 %) 3 Patienten (18,75 %) 4 Patienten (25 %) | 18 Patienten (90 %) - 2 Patienten (10 %) |
| Mittelwert für Zeilenverbesserung (± STABW) | | 1,13 Zeilen ± 2,73 | 3,8 Zeilen ± 2,84 |
| Median für Zeilenverbesserung | | 2,0 Zeilen | 3,0 Zeilen |
| Spannweite für Zeilenverbesserung | | -3 bis 6 Zeilen | -3 bis 9 Zeilen |

Tabelle 2: Ergebnisse der Visusbestimmung präoperativ, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten

5.3.1.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün

Im Vergleich zu unserer Studie, wurden alle Visuswerte in der Studie von Beutel et al. mit Hilfe von ETDRS Tafeln bestimmt. In der ICG Patientengruppe zeigten 6 Monate postoperativ lediglich 8 Personen einen Zeilengewinn von mindestens 2 Zeilen und sogar 6 Patienten eine Visusverschlechterung. Bei 3 Patienten konnte keine Sehschärfenveränderung, beziehungsweise nur 1 Zeile Gewinn beobachtet werden. Der Mittelwert betrug 6 Monate postoperativ $0,89 \pm 3,21$ und der Median 1 Zeile. Die Spannweite betrug -5 bis 7 Zeilen. Der Vergleich der Visuswerte beider Studien 6 Monate postoperativ zeigt eine statistische Signifikanz mit $p=0,005$. Somit schnitt zu diesem Zeitpunkt die BBG Patientengruppe besser ab, als die ICG Patienten der Beutel et al. Studie.

5.3.1.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau

Ebenso die Patienten der TB Patientengruppe in der Studie von Beutel et al. erhielten eine Visusbestimmung mit Hilfe der ETDRS Tafeln. Sechs Monate postoperativ fiel die bei den Patienten erhobene Sehschärfe, genau wie in der ICG Gruppe, deutlich schlechter aus, als in der BBG Gruppe. Mit einem logMAR Mittelwert von $0,46 \pm 0,27$ zeigte sich im Vergleich zur ICG Gruppe bei TB ein höherer Visusgewinn, im Vergleich zu den Visuswerten der BBG Gruppe jedoch ein schlechteres Ergebnis. Der Unterschied zu unserer Studie zeigt eine statistische Signifikanz ($p=0,033$). Der Mittelwert nach 6 Monaten lag bei $2,21 \pm 2,64$ (Spannweite: -2 bis 8 Zeilen). Der Median lag 6 Monate postoperativ in der TB Gruppe bei 2 Zeilen.

5.3.2. Peripheres Gesichtsfeld

5.3.2.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe

Bei der Auswertung der vorliegenden Perimetrieergebnisse zeigten sich lediglich bei 2 Patienten nach einem postoperativen Zeitraum von 6 Monaten Gesichtsfelddefekte. Bei diesen beiden Patienten wurden nebenbefundlich multiple Netzhautlöcher und eine Ablatio retinae beschrieben. Die diagnostizierten absoluten sektoriellen Skotome fanden sich in der Peripherie, im Bereich der ursprünglichen Ablatio. Somit scheint ein Zusammenhang mit der Anwendung von BBG als eher unwahrscheinlich.

5.3.2.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün

Beim Vergleich beider Patientenkollektive 6 Monate postoperativ zeigte sich, dass bei den 19 untersuchten Patienten der ICG Gruppe lediglich ein Patient Gesichtsfelddefekte aufwies. In der statistischen Auswertung zeigte dieser Unterschied jedoch keine Signifikanz ($p=0,813$).

5.3.2.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau

Beim Patientenkollektiv, welches während der Operation Trypanblau erhielt, wies niemand Gesichtsfeldeinschränkungen auf. Insgesamt wurden ebenfalls nur 19 Personen untersucht. Auch dieses Ergebnis zeigt in der Statistik keine Signifikanz ($p=0,607$).

5.4. Morphologische Ergebnisse

5.4.1. Biomikroskopische Untersuchung

5.4.1.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe

In der präoperativen biomikroskopischen Fundusbeurteilung konnte bei allen Patienten ein offenes Makulaforamen diagnostiziert werden. Drei Monate postoperativ beobachtete man bei 3 der insgesamt 15 untersuchten Patienten weiterhin ein unverschlossenes persistierendes Foramen. Da die 5 nicht untersuchten Patienten 6 Monate postoperativ ein verschlossenes Foramen zeigten, kann von einer 85%igen primären Verschlussrate ausgegangen werden. Die Patienten mit einem persistierenden Foramen erhielten in einer erneuten Operation eine ppV mit zusätzlicher Eingabe eines Thrombozytenkonzentrates. In der abschließenden Kontrolle 6 Monate postoperativ zeigte nur noch ein Patient ein offenes Foramen. Die sekundäre Verschlussrate betrug somit 95 %. Lediglich bei diesem Patienten lagen die Foramenränder nicht an.

5.4.1.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün

In der ICG Patientengruppe zeigte sich bei 3 der insgesamt 19 Patienten 3 Monate postoperativ ein persistierendes Foramen, so dass die primäre Verschlussrate bei 84,2 % lag. Nach einem Untersuchungszeitraum von 6 Monaten betrug die sekundäre Verschlussrate 95 %. Bei einem Patienten lagen die Lochränder ebenfalls nicht an. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte keine statistische Signifikanz. Der p-Wert für die primäre Verschlussrate war 0,946 und für die sekundäre Verschlussrate 0,792.

5.4.1.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau

Auch in der TB Gruppe der Studie von Beutel et al. lag die primäre Verschlussrate bei 84,2 %. Bei 3 der insgesamt 19 Patienten war das Foramen nach 3 Monaten noch nicht verschlossen. Nach einem postoperativen Zeitraum von 6 Monaten betrug die sekundäre Verschlussrate dann 100 %. Doch auch dieses Ergebnis zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,771$).

5.4.2. Fluoreszenzangiographie

5.4.2.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe

Um bestehende Makulaödeme beschreiben zu können, wurden sowohl die präoperativ, als auch die postoperativ erhobenen OCT Aufnahmen zur Hilfe genommen. Die vorliegenden Fluoreszenzangiographien kamen ebenfalls zur Anwendung. Bei unserem BBG Patientenkollektiv waren von den präoperativen zystoiden Befunden (80 %) 3 Monate postoperativ nur noch bei 2 der 15 untersuchten Patienten (13,3 %) ein Makulaödem zu diagnostizieren. Sechs Monate postoperativ zeigten 7 der 19 Patienten (36,8 %) eine Leckage in der vorliegenden Angiographie (siehe Tabelle 3). Von den 4 Patienten, welche präoperativ kein MÖ aufwiesen, entwickelte lediglich 1 Patient nach der Operation ein Ödem. Bei einem Patienten lag keine Fluoreszenzangiographie vor. Es zeigte sich jedoch in der OCT Aufnahme kein Anhalt für ein Makulaödem. Lediglich bei einem Patienten entwickelte sich erstmals nach 6 Monaten postoperativ ein MÖ (siehe Tabelle 3).

| Makulaödem | Präoperativ | 3 Monate postoperativ | 6 Monate postoperativ |
|------------|-------------|-----------------------|-----------------------|
| BBG | | | |
| Nein | 4 (20 %) | 13 (86,7 %) | 13 (65 %) |
| Ja | 16 (80 %) | 2 (13,3 %) | 7 (35 %) |
| ICG | | | |
| Nein | 16 (80 %) | 8 (42,1 %) | 5 (26,3 %) |
| Ja | 4 (20 %) | 11 (57,9 %) | 14 (73,7 %) |
| TB | | | |
| Nein | 18 (90 %) | 8 (42,1 %) | 10 (52,6 %) |
| Ja | 2 (10 %) | 11 (57,9 %) | 9 (47,4 %) |

Tabelle 3: Darstellung der Anzahl an Makulaödemem präoperativ, 3 Monate und 6 Monate postoperativ im Vergleich zu den Ergebnissen der Studie von Beutel et al. (Beutel et al., 2007)

5.4.2.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün

In der Studie von Beutel et al. wurden die Patienten präoperativ, als auch 3 und 6 Monate postoperativ angiographisch untersucht. Im Vergleich zur BBG Gruppe waren präoperativ 4 Patienten von einem MÖ betroffen. Postoperativ drehte sich das Verhältnis hingegen um (siehe Tabelle 3). Des Weiteren zeigte sich in der ICG Gruppe bei 3 Patienten ein MÖ während der gesamten Beobachtungszeit. Von allen drei Farbstoffen lag in der ICG Patientengruppe die höchste Anzahl an Makulaödemem nach einem Untersuchungszeitraum von 6 Monaten vor. Auch in der statistischen Auswertung spiegelten sich die besseren Ergebnisse der BBG Gruppe wieder. Die erhobenen Werte

waren sowohl nach 3 Monaten ($p=0,027$), als auch nach 6 Monaten ($p=0,035$) statistisch signifikant.

5.4.2.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau

Beim TB Patientenkollektiv wiesen lediglich 2 Patienten präoperativ ein Makulaödem auf. Doch bereits 3 Monate nach der Operation stiegen die Werte auf 11 Patienten. Nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zeigte sich noch bei 9 Patienten ein Ödem im Bereich der Makula (siehe Tabelle 3). Betrachtet man die Vergleichswerte statistisch, so sind die Ergebnisse nach 3 Monaten signifikant ($p=0,027$), die nach 6 Monaten hingegen nicht ($p=0,513$).

5.4.3. Optische Kohärenztomographie

5.4.3.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe

Ebenso wie die biomikroskopische Untersuchung wurde die OCT Aufnahme zur Feststellung von Makulaödemem zur Hilfe genommen. Des Weiteren wurden mit den durchgeführten OCT Aufnahmen vorhandene epiretinale Membranen, Glaskörperadhärenzen, das Vorhandensein von Opercula oder zystoide Auflockerungen der Makularänder beschrieben (siehe Tabelle 4). Leider hatten einige der vorliegenden Aufnahmen eine so schlechte Qualität, dass in diesen Fällen auf eine Beurteilung verzichtet werden musste. Zur Beurteilung vorhandener epiretinaler Membranen wurden neben der OCT Aufnahme auch biomikroskopische und intraoperative Beobachtungen herangezogen. Bei der Auswertung der erhobenen Befunde zeigten sich in einigen Fällen Diskrepanzen. So stellte sich beispielsweise während der Operation bei 2 Patienten (10 %) der Glaskörper als bereits abgehoben dar. Dies konnte in der präoperativ durchgeführten OCT Aufnahme nicht diagnostiziert werden. Auf der anderen Seite zeigten in der OCT Aufnahme 3 Patienten eine scheinbare Glaskörperabhebung, was jedoch intraoperativ nicht bestätigt werden konnte, da sich der GK als sehr adhärent darstellte.

| | präoperativ (n=20) | | 3 Mo Kontrolle (n=15) | | 6 Mo Kontrolle (n=20) | |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|-----------------------|--------------|-----------------------|------------|
| | Ja | Nein | Ja | Nein | Ja | Nein |
| Makulaforamen offen | 20 (100 %) | 0 (0 %) | 3 (20 %) | 12 (80 %) | 1 (5 %) | 19 (95 %) |
| Foramenränder abgehoben | 12 (60 %) | 8 (40 %) | 1 (6,67 %) | 14 (93,33 %) | 1 (5 %) | 19 (95 %) |
| GK Adhärenz intraop. Befunde | 18 (90 %) | 2 (10 %) | - | - | - | - |
| OCT Befunde | 17 (85 %) | 3 (15 %) | - | - | - | - |
| ERM | 6 (30 %) | 14 (70 %) | 0 (0 %) | 15 (100 %) | 0 (0 %) | 20 (100 %) |
| zystoide Auflockerung der MF Ränder | 14 (70 %) | 2 (10 %) | - | - | 3 (15 %) | 17 (100 %) |
| Operkula | 2 (10 %) | 15 (75 %) | - | - | - | - |

Tabelle 4: morphologische Merkmale anhand von OCT Aufnahmen in der BBG Gruppe

5.4.3.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün

In der ICG Patientengruppe stellten sich präoperativ 17 Makulaforamenränder als abgehoben und 3 als anliegend dar. Etwa 3 Monate postoperativ lagen dann 16 der insgesamt 19 Foramenränder an, nach einem halben Jahr 18. Somit schnitt im Vergleich mit der BBG Gruppe ICG schlechter ab. Auch die Anzahl der abgehobenen Glaskörper übertraf mit insgesamt 4 Fällen die der BBG Gruppe ($p=0,602$). Epiretinale Membranen zeigten sich präoperativ und 3 Monate postoperativ bei 3 Patienten. 6 Monate nach dem operativen Eingriff fiel die Zahl auf 2. Auch bei diesem Vergleich zeigte sich keine statistische Signifikanz (nach 3 Monaten $p=0,451$; nach 6 Monaten $p=0,588$).

5.4.3.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau

Im Vergleich zu BBG stellten sich präoperativ beim TB Patientenkollektiv alle Foramenränder abgehoben dar. Die Zahl fiel 3 Monate postoperativ auf 1 und lag somit unter der Anzahl der BBG Gruppe. Auch 6 Monate nach der ppV zeigten sich bei einem Patienten abgehobene Foramenränder. Die Patienten der TB Gruppe wiesen während des gesamten Untersuchungszeitraum die gleiche Anzahl an epiretinalen Membranen, ebenso wie die ICG Gruppe auf. Auch bei dieser Auswertung zeigte sich keine statistische Signifikanz (nach 3 Monaten $p=0,451$; nach 6 Monaten $p=0,588$). Insgesamt wurden 3 GK Abhebungen beobachtet, welche im Vergleich mit BBG ebenfalls nicht statistisch signifikant waren ($p=0,799$).

5.5. Intra- und postoperative Komplikationen

5.5.1. Coomassie-Brilliant Blau Patientengruppe

Bei zwei unserer Patienten zeigte sich präoperativ nebenbefundlich eine Amotio, welche erfolgreich mitbehandelt wurden. Sowohl intraoperativ, als auch postoperativ kam es bei keinem der Patienten zu einer Netzhautablösung. Bei einem weiteren Patienten beschrieb der Operateur vereinzelte Kapillarblutungen im temporalen Makulabereich (siehe Tabelle 5). Bei einem Patienten kam es postoperativ zu einer Tensionsdekomensation mit Werten bis 50 mmHg. Eine intensivierete lokale und systemische antiglaukomatöse Therapie, sowie eine Gasablassung konnten die Augennendruckwerte wieder auf Normalwerte senken.

5.5.2. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Indocyaningrün

Auch in der ICG Gruppe kam es zu keiner schwerwiegenden Entzündung. Keine der Linsen wurde intraoperativ berührt. Im Vergleich zum BBG Patientenkollektiv wurden bei 4 der ICG Patienten intraoperativ Blutungen beobachtet. Die erhobenen Werte zeigten in der statistischen Auswertung jedoch keine Signifikanz ($p=0,429$), Beutel et al. konnten 6 Monate postoperativ bei einem Patienten eine Amotio retinae diagnostizieren.

5.5.3. Vergleich Coomassie-Brilliant Blau mit Trypanblau

Das TB Patientenkollektiv wies die höchste Anzahl an intraoperativen Blutungen auf (siehe Tabelle 5). In der statistischen Auswertung zeigt sich auch hier keine Signifikanz ($p=0,183$). Ebenso wie in der BBG Gruppe wurde bei keinem der Patienten die Linse intraoperativ berührt ($p=1,000$). Auch bei diesem Patientenkollektiv entwickelte 1 Patient postoperativ eine Netzhautablösung. Keine dieser Ergebnisse zeigte eine statistische Signifikanz.

| | Präoperativ | intraoperativ | 3 Monate postoperativ | 6 Monate postoperativ |
|-------------------------------|-------------------------|---------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <u>Linsenstatus</u> | | | | |
| BBG | 20 phak 0 pseudophak | - | 18 phak (Cat) 2 pseudophak | 12 phak (Cat) 8 pseudophak |
| ICG | 19 phak 1 pseudophak | - | 18 phak 1 pseudophak | 18 phak 1 pseudophak |
| TB | 17 phak 3 pseudophak | - | 16 phak 3 pseudophak | 16 phak 3 pseudophak |
| <u>Lenstouch</u> | | | | |
| BBG | - | ∅ | - | - |
| ICG | - | ∅ | - | - |
| TB | - | ∅ | - | - |
| <u>Intraoperative Blutung</u> | | | | |
| BBG | - | 1 (5 %) | - | - |
| ICG | - | 4 (20 %) | - | - |
| TB | - | 6 (30 %) | - | - |
| <u>Foramina/ Amotio</u> | | | | |
| BBG | 2 Amotio (10 %) | ∅ | ∅ | ∅ |
| ICG | 1 Amotio (5 %) | ∅ | 2 Amotio (10,5%) | 1 Amotio (5,2 %) |
| TB | ∅ | ∅ | ∅ | 1 Amotio (5,2 %) |

Tabelle 5: Komplikationen während des gesamten Untersuchungszeitraumes im Vergleich zur Studie von Beutel et al. (Beutel et al., 2007)

6. Diskussion

6.1. Bewertung der funktionellen Ergebnisse

6.1.1. Sehschärfen-Bestimmung

6.1.1.1. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination ohne Farbstoffeinsatz

Vergleicht man die in unserer Patientengruppe erhobenen Werte (siehe Tabelle 2) mit den Ergebnissen von Studien, in denen eine Delamination ohne Anfärbung der MLI durchgeführt wurde, so zeigen sich deutliche Unterschiede (siehe Tabelle 6). Im Gegensatz zu unserer Studie konnte hier im Durchschnitt bei nur 74,4 % aller untersuchten Patienten eine Visusverbesserung beobachtet werden. Der Begriff „Visusgewinn“ ist in den einzelnen Studien unterschiedlich definiert, so dass ein Vergleich schwierig ist. So galt in der Villota-Deleu et al. Studie ein Gewinn von 1 Zeile als Sehschärfenverbesserung. Ebenso der Nachuntersuchungszeitraum wirft eine große Spannweite auf. In unserer Studie betrug der postoperative Beobachtungszeitraum ca. 6 Monate. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich ebenfalls durch den Linsenstatus erklären. In der Studie von Ando et al. waren beispielsweise 16 der 21 Patienten bereits präoperativ pseudophak. Die Patienten der Studien mit einem Untersuchungszeitraum von mehreren Jahren hatten oftmals bereits eine Kataraktoperation, was sich somit mit großer Wahrscheinlichkeit auf die erhobenen Visuswerte auswirkte. Insgesamt zeigten nicht alle Studien die gleichen Methoden zur Sehschärfenbestimmung. Ebenfalls fehlten in einigen Veröffentlichungen die Angaben zur Stadieneinteilung der präoperativ diagnostizierten Makulalöcher.

| Erstautor, Erscheinungsjahr | Anzahl der behandelten Augen | Studien-design | Stadien der MF | Anat. VR | Visus-verbesserung | Nachuntersuchungszeitraum |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------|----------|--------------------|---------------------------|
| Ando et al., 2004a | 21 | retrospektiv | II-IV | 85,7 % | 0,55 logMAR | 15,6 Monate |
| Brasil et al., 2006 | 71 | retrospektiv | II-IV | 95,1 % | 80,3 % | 2-3 Monate |
| Horio et al., 2004 | 20 | randomisiert prospektiv | II-IV | 100 % | 100 % | 12 Monate |
| Rivett et al., 2004 | 72 | retrospektiv | II-III | 97,2 % | 59 % | k.A. |
| Schaal et al., 2009 | 66 | retrospektiv | k.A. | 75 % | 68 % | 1 Jahr |
| Selton et al., 2012 | 20 | retrospektiv | k.A. | 85 % | 0,56±0,48 logMAR | 6 Monate |
| Slaughter et al., 2004 | 34 | retrospektiv | II-III | 91 % | 91 % | 25 Wochen |
| Thompson, 2007 | 32 | retrospektiv | II-IV | 96,7 % | 59 % | >1 Jahr |
| Villota-Deleu et al., 2006 | 19 | retrospektiv | III-IV | 89,5 % | 63,6 % | 6-48 Monate |
| Summe/Mittelwert | 355 | | | 87,4 % | 74,4 % | 14,3 Monate |

Tabelle 6: Visusentwicklung und Lochverschlussrate von Studien mit MLI Delamination ohne Einsatz von Farbstoffen

6.1.1.2. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination und BBG Einsatz

Anders als ICG, TB und weitere Farbstoffe kommt BBG erst seit relativ kurzer Zeit in der Makulaforamenchirurgie zur Anwendung, so dass ist auch die Anzahl an Veröffentlichungen relativ begrenzt ist. Im Vergleich zeigt unsere Arbeit die besten Ergebnisse bei der Sehschärfenverbesserung. Auch diese Arbeiten unterschieden sich im Studiendesign. Ebenso die Definition von „Visusgewinn“ variiert. Lediglich die Studie von Kumar et al. definierte eine Sehschärfenzunahme durch einen Zeilengewinn von mindestens 2 Zeilen (Kumar et al., 2011). In dieser Arbeit zeigten 82,9 % aller 47 untersuchten Patienten einen Visusanstieg, in unserer Patientengruppe sogar 90 %. Erwähnenswert ist, dass in der Studie von Höing et al. alle 39 untersuchten Patienten (MF: n=21; ERM: n=18) 14 Patienten in Kombination mit der ppV eine Kunstlinse implantiert bekommen haben (Höing et al., 2011). In unserer Studie erhielten nur 2 Patienten simultan eine Kunstlinse. Zwei der aufgeführten Studien hatten einen Untersuchungszeitraum von nur wenigen Wochen, was die Aussagefähigkeit der Ergebnisse einschränkt.

| Erstautor, Erscheinungsjahr | Anzahl der behandelten Augen | Studien-Design | Stadien der MF | Anat. VR | Visus-verbesserung | Nachuntersuchungszeitraum |
|-----------------------------|------------------------------|--|----------------|----------|--------------------|---------------------------|
| Höing et al., 2011 | 21 | prospektiv, nicht vergleichend, konsekutiv | k.A. | 100 % | 0,24 % | 6 Monate |
| Kumar et al., 2011 | 47 | retrospektiv | >= II | 91,4 % | 82,9 % | 16.14 ± 1.95 Monate |
| Remy et al., 2008 | 15 | prospektiv, nicht vergleichend, konsekutiv | II-IV | 100 % | 53,3 % | 4 Wochen Intervall |
| Selton et al., 2012 | 20 | retrospektiv | k.A. | 95 % | 0,60 ± 0,44 logMAR | 6 Monate |
| Shukla et al., 2011 | 15 | prospektiv | k.A. | 100 % | 80 % | 6 Monate |
| Wirbelauer et al., 2011 | 20 | prospektiv | k.A. | 100 % | 63 % | 9 Wochen |
| Summe/Mittelwert | 138 | | | 97,7 % | 69,8 % | 6,3 Monate |

Tabelle 7: Visusentwicklung und Lochverschlussrate von Studien mit MLI Delamination und Einsatz von BBG

6.1.1.3. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination und ICG Einsatz

Im BBG Patientenkollektiv unserer Studie zeigte sich nach einem postoperativen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bei 90 % aller Patienten ein Visusgewinn. Der Mittelwert, der in Tabelle 8 aufgeführten Studien, beträgt 73,6 %. Somit liegen die Ergebnisse deutlich unter denen unserer. Auch bei diesem Vergleich muss beachtet werden, dass sich die Studien im Design, in der Definition von Visusgewinn und dem Nachuntersuchungszeitraum stark voneinander unterscheiden. Ebenso unterschiedlich waren die angewandten Konzentrationen und Einwirkzeiten des Farbstoffes, sowie die Osmolarität und der pH-Wert. Vergleicht man nun unsere Studienergebnisse mit denen der Beutel et al. Arbeit, so zeigt sich auch hier ein höher Visusgewinn bei Patienten, welche intraoperativ BBG erhalten haben. Zu erwähnen ist, dass es sich bei der Beutel et al. Studie um eine randomisierte prospektive Studie handelt und alle erhobenen Visuswerte mit Hilfe der ETDRS Tafel bestimmt wurden. Trotz dieser Unterschiede zeigt sich in der Statistik ein signifikanter Unterschied ($p=0,005$), was die besseren Visuswerte unserer Arbeit unterstreicht. Stellt man die Ergebnisse der Studie von Beutel et al. den anderen aufgeführten Studien gegenüber, so zeigen sich hier mit die schlechtesten Werte. Die Mehrzahl der anderen Veröffentlichungen zeigen deutlich höhere Prozentzahlen. Doch wie bereits anfangs erwähnt, ist eine Gegenüberstellung der Ergebnisse aufgrund der stark schwankenden Untersuchungs- und Rahmenbedingungen schwierig.

| Erstautor, Erscheinungsjahr | Anzahl der behandelten Augen | Studien-Design | Stadien der MF | Anat. VR | Visus-verbesserung | Nachuntersuchungszeitraum |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------|----------|--------------------|-----------------------------|
| Ando et al., 2004a | 28 | retrospektiv | II-IV | 100 % | 0,08 logMAR | DS 17,5 Mo |
| Beutel et al., 2007 | 19 | prospektiv, randomisiert | II-IV | 84,2 % | 57,9 % | 6 Monate |
| Horio et al., 2004 | 20 | retrospektiv | II-IV | 100 % | 100 % | 12 Monate |
| Kadonosono et al., 2000 | 13 | retrospektiv | III-IV | 92 % | 89 % | 6 Monate |
| Kwok et al., 2005 | 26 | prospektiv, randomisiert | II-IV | 92,3 % | 84,6 % | 12 Monate (Spannweite 6-23) |
| Lee et al., 2005 | 19 | retrospektiv | II-IV | 89,5 % | 42,60 % | 1-30 Monate |
| Schaal et al., 2009 | 90 | retrospektiv | k.A. | 92,3 % | 78 % | 1 Jahr |
| Slaughter et al., 2004 | 34 | retrospektiv | II-III | 97 % | 83 % | 25 Wochen |

| | | | | | | |
|----------------------------|-----|--------------|--------|--------|-------------------------|-----------------|
| Takebayashi et al., 2008 | 35 | retrospektiv | II-IV | 100 % | 74,3 % | 25,3 ± 10,34 Mo |
| Tarita-Nistor et al., 2009 | 13 | prospektiv | IV | 80 % | 60 % (6 von 10 Pat.) | 3 Monate |
| Thompson, 2007 | 62 | retrospektiv | II-IV | 100 % | 50 % | 1 Jahr |
| Villota-Deleu et al., 2006 | 87 | retrospektiv | III-IV | 90,6 % | 63,6 % (von 131 Pat.) | 6-48 Monate |
| Wrede et al., 2006 | 29 | prospektiv | III-IV | 100 % | 100 % | 11 ± 5 Monate |
| Summe | 501 | | | 93,6 % | 73,6 % | 16,25 Monate |

Tabelle 8: Visusentwicklung und Lochverschlussrate von Studien mit MLI Delamination und ICG

6.1.1.4. Vergleich mit Studien mit MLI Delamination und TB Einsatz

Bei den in Tabelle 9 aufgeführten Studien wurde im Mittel bei 71,6 % der untersuchten Patienten eine Visusverbesserung beschrieben. Dieses Ergebnis liegt somit ebenfalls deutlich unter den von uns erhobenen Werten. Auch bei diesen Veröffentlichungen zeigten sich verschiedene Studiendesigns und Grenzen bei der Definition von Visusverbesserungen. Der Nachuntersuchungszeitraum variiert nicht allzu sehr. Lediglich in einer Studie reichte der Nachuntersuchungszeitraum von 1-30 Monaten, was einen Vergleich erschwert (Lee et al., 2005). Bei der Hälfte aller in Tabelle 9 aufgeführten Studien wurde der Visus postoperativ bei pseudophaken Patienten bestimmt. Vergleicht man unsere Ergebnisse erneut mit der Beutel et al. Studie, so stellen sich auch hier bessere Werte in der BBG Gruppe dar. In der statistischen Auswertung zeigten die Vergleichswerte ebenfalls eine Signifikanz ($p=0,033$). Doch auch TB konnte sich aufgrund schlechter Färbeeigenschaften und toxischer Wirkung in der Makulaforamenchirurgie nicht durchsetzen. Ebenso die TB Ergebnisse der Studie von Beutel et al. schnitten im Vergleich mit den anderen Veröffentlichungen schlecht ab. Nur die Perrier Arbeit zeigte mit 56,0 % ein schlechteres Ergebnis. Auch bei dieser Gegenüberstellung müssen die bereits erwähnten unterschiedlichen Parameter bedacht werden.

| Erstautor, Erscheinungsjahr | Anzahl der behandelten Augen | Studien-Design | Stadien der MF | Anat. VR | Visusverbesserung | Nachuntersuchungszeitraum |
|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------|----------|-------------------|---------------------------|
| Beutel et al., 2007 | 19 | prospektiv, randomisiert | II-III | 84,2 % | 52,6% | 6 Monate |
| Christensen, 2009 | 18 | randomisiert | II-III | 89,0 % | 94 % | 12 Monate |
| Figuroa et al., 2008 | 18 | prospektiv, nicht rando. | II-IV | 94,4 % | 72,2 % | 6 Monate |
| Lee et al., 2005 | 18 | retrospektiv | II-IV | 94,4 % | 83,3 % | DS 9,4 Monate |
| Li et al., 2003 | 7 | prospektiv | III-IV | 100 % | 71,4 % | DS 4,4 Monate |
| Perrier et al., 2003 | 18 | retrospektiv | k.A. | 94 % | 56 % | 1 Jahr |
| Summe | 98 | | | 92,7 % | 71,6 % | 8,3 Monate |

Tabelle 9: Visusentwicklung und Lochverschlussrate von Studien mit MLI Delamination und TB

6.1.1.5. Einfluss von Ausgangsbefunden und Komplikationen auf den Visus

Neben verschiedenen therapeutischen Maßnahmen haben auch morphologische Ausgangsbefunde einen erheblichen Einfluss auf die Visusverbesserung. So stellten die Autoren Ryan et al. die Hypothese auf, dass sowohl das Stadium, als auch die präoperative Bestandsdauer den postoperativen Visus beeinflussen (Ryan et al., 1994). Ebenso wird vermutet, dass sich die Foramengröße auf die postoperative Sehschärfe auswirkt (Ip et al., 2002). Eine Beurteilung der erhobenen Visuswerte kann durch eine gleichzeitig vorhandene Netzhautablösung, ein Makulaödem oder persistierendes Foramen erschwert werden. Ein weiterer sehr entscheidender Störfaktor ist die Katarakt. Diese hat nicht nur eine negative Wirkung auf die Sehschärfe, sondern auch auf das Kontrastsehen. Betrachtet man die Ergebnisse unserer Studie, so zeigt sich, dass nicht alle oben beschriebenen Faktoren einen Einfluss auf den Visus unserer Patienten hatten. So konnten beispielsweise alle Patienten mit einem präoperativen Visus von unter 0,2 einen Zeilengewinn von mindestens 2 Zeilen aufweisen. Die stark von unserer Studie abweichenden Ergebnisse können sich nicht durch die aufgeführten Einflussfaktoren erklären. Sowohl die Ergebnisse der ICG als auch TB Patientengruppe zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse, trotz nicht signifikanter Unterschiede (siehe Tabelle 10). Nur wenige der beschriebenen Faktoren sind beeinflussbar. So versucht man mit Hilfe technischer Methoden, wie dem OCT, das Makulaforamen möglichst frühzeitig zu entdecken, um einen vollständigen Verschluss des Foramens zu erreichen. Um das Problem der beeinflussenden Katarakt zu

lösen, empfehlen einige Autoren die ppV mit einer gleichzeitigen Implantation einer Kunstlinse zu kombinieren (Gottlieb et al., 2002; Rogers et al., 2007; Theocharis et al., 2005). In diesen Studien werden Vorteile, wie schnellere Erholungszeiten der Sehschärfe, das Vermeiden einer erneuten Operation, Kostenersparnis und ein besserer intraoperativer Einblick aufgeführt. Demgegenüber sollte nicht die Gefahr der zusätzlichen OP-Komplikationen, sowie die Verlängerung der OP Zeit durch ein solches Vorgehen unterschätzt werden. Ein weiterer Vorteil des zweizeitigen Vorgehens ist ein exakteres Bestimmen der Refraktionswerte bei einem verschlossenen Foramen.

| | Vergleich BBG mit ICG (p-Wert) | Vergleich BBG mit TB (p-Wert) |
|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Foramenstadium | 0,398 | 0,512 |
| präoperativer Linsenstatus | 0,799 | 0,429 |
| Ablatio | 0,602 | 0,602 |
| postoperative Cat | 0,065 | 0,204 |

Tabelle 10: statistische Auswertung von Einflussfaktoren auf den postoperativen Visus im Vergleich zu den Studienergebnissen von Beutel et al. (Beutel et al., 2007)

6.1.2. Gesichtsfelduntersuchung

6.1.2.1. Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

Nur wenige Studien, in denen BBG zur Anwendung kam, führten eine Perimetrie durch. Hierbei konnten keine Gesichtsfeldausfälle gezeigt werden (Henrich et al., 2010; Höing et al., 2011; Remy et al., 2008). In unserer Studie stellten sich bei 2 Patienten (10 %) in der vorliegenden Perimetrie Gesichtsfeldausfälle dar. Wie bereits im Abschnitt 5.3.3.1. erwähnt, lagen bei diesen Patienten nebenbefundlich Netzhautveränderungen vor, die diese Skotome erklären können. Beim Vergleich mit der Studie von Beutel et al. wurde in der ICG Gruppe lediglich bei 1 Patienten (5,3 %) und in der TB Gruppe sogar keine Ausfälle beschrieben. In der statistischen Auswertung hatten diese Unterschiede jedoch keine Signifikanz (BBG/ICG $p=0,813$; BBG/TB $p=0,607$). In der Literatur zeigt nicht jede Arbeit die gleichen zufriedenstellenden Gesichtsfeldergebnisse, wie es in der Studie von

Beutel et al. der Fall war. So gibt es in vielen Veröffentlichungen Hinweise auf eine toxische Wirkung von ICG, welche sich in der Perimetrie widerspiegelt (Haritoglou et al., 2002; Kanda et al., 2004). Auch bei der Literatursuche bezüglich der Toxizität von TB gab es Studien mit unterschiedlichen Meinungen. So zeigte sich in der Studie von Rezai et al. eine Apoptose von RPE Zellen durch die in vitro Applikation von TB (Rezai et al., 2004). Veekeneer et al. beschrieb eine Zerstörung der inneren Retina nach Eingabe von 0,2 %igen Trypanblau in Kaninchenaugen (Veekeneer et al., 2001). Ebenso die Studie von Lüke et al. konnte toxische Eigenschaften von TB nachweisen (Lüke et al., 2005).

6.2. Bewertung der morphologischen Veränderungen

6.2.1. Biomikroskopische Untersuchung

Die biomikroskopische Untersuchung bei bestehenden Makulaforamen war bis zur Entwicklung neuer Technologien eine sehr wichtige Methode zur Beschreibung des Stadiums, der Foramenränder oder anderen morphologischen Auffälligkeiten. Es war nicht immer möglich eine konkrete Aussage über die Glaskörperadhärenz zu machen. Des Weiteren konnte man sich nicht in jedem Fall sicher sein, ob es sich um ein durchgreifendes Foramen, ein Schichtforamen oder aber nur um ein Pseudoforamen handelt. Die Stadieneinteilung erfolgte nach Gass (siehe Abbildung 2), welche die Foramengröße als ein wichtiges Kriterium beinhaltet.

6.2.1.1. Anatomische Verschlussrate im Vergleich zur Literatur

In der von uns durchgeführten Studie zeigte sich eine primäre Verschlussrate von 85 %. Im Durchschnitt lag diese bei den in Tabelle 7 aufgeführten Studien bei 97,7 %. Eine mögliche Ursache hierfür könnten die nebenbefundlichen Netzhautschäden unseres Patientenkollektivs sein. Die morphologischen Erscheinungen führten zu einer erschwerten Operation des Makulaforamens und somit möglicherweise zu einem nicht primär verschlossenen Foramen. Des Weiteren konnte nicht aus allen Studien die präoperative Stadieneinteilung der Foramina ersichtlich werden. So konnte zum Beispiel die Studie von Ip et al. zeigen, dass die postoperative Verschlussrate von der präoperativen Foramengröße

abhängig ist (Ip et al., 2002). Ebenso undefiniert waren in den Studien die Kriterien der Erfolgsrate. So wurde keine Aussage darüber gemacht, ob das Foramen sofort oder erst nach einem zweiten Eingriff als primär verschlossen galt. Ein Vergleich der Studien ist somit schwierig. Die sekundäre Verschlussrate in unserer Studie lag bei 95 %.

6.2.1.2. Anatomische Verschlussrate im Vergleich zu ICG und TB

Da sowohl in der ICG Gruppe, als auch in der TB Gruppe die primäre Verschlussrate bei 84,2 % lag, zeigen sich hier die statistisch nicht signifikanten besseren Ergebnisse (BBG/ICG $p=0,946$; BBG/TB $p=0,946$). Sechs Monate postoperativ stieg die sekundäre Verschlussrate von ICG auf 95% und von TB auf 100 %. Auch diese Ergebnisse zeigten keine Signifikanz (BBG/ICG $p=0,792$; BBG/TB $p=0,771$). Vergleicht man die erhobenen Daten der Studie von Beutel et al. mit denen der in Tabelle 8 und 9 aufgeführten Veröffentlichungen, so wird deutlich, dass die Werte der Studie von Beutel et al. unter dem Durchschnitt liegen. Der Mittelwert für die primäre Verschlussrate lag bei den ICG Studien bei 93,6 %, bei den Studien, in denen TB zur Anwendung kam bei 92,7 %. Wie bereits erwähnt variiert das Studiendesign. Ebenso war der Begriff „primäre Verschlussrate“ unterschiedlich definiert. So wurden die Makulaforamina in der Studie von Villota-Deleu et al. sowohl prä- als auch postoperativ nur biomikroskopisch untersucht (Villota-Deleu et al., 2006). Ein weiterer Unterschied sind die Einschlusskriterien der Patienten. Einige Autoren schlossen nur Patienten ein, deren Makulaforamen nicht älter als 12 Monate waren (Figueroa et al., 2008). Mester konnte jedoch zeigen, dass das Alter des Foramens einen signifikanten Einflussfaktor darstellt (Mester et al., 1998). In der Studie von Beutel et al. hatte die Bestandsdauer keine Relevanz. Somit ist auch bei der Verschlussrate ein Vergleich mit der Literatur sehr schwierig.

6.2.2. Fluoreszenzangiographie

6.2.2.1. Prä- und postoperative Ergebnisse

Die Fluoreszenzangiographie dient nicht nur der Diagnosefindung, sondern auch der Beurteilung von Krankheitsverläufen. Bei 7 der 19 vorliegenden Angiographien zeigte sich ein zystoides Makulaödem (36,8 %). Mit Hilfe der OCT Aufnahmen konnte belegt werden, dass die in der Angiographie diagnostizierten Ödeme bei keinem der Patienten von Anfang an bestanden. Lediglich bei einem Patienten stellte sich erstmals in der Farbstoffuntersuchung ein Makulaödem dar, welches zuvor nicht beschrieben wurde (5 %).

6.2.2.2. Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

Bei keiner der in Tabelle 7 aufgeführten Studien wurde bei den untersuchten Patienten eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt. Ebenso wurde in den durchgeführten OCT Aufnahmen dieser Studien keine Aussage bezüglich einer zystischen Veränderung gemacht, so dass ein Vergleich unserer Ergebnisse mit diesen Veröffentlichungen nicht möglich ist. Lediglich in der Studie von Malerbi et al. wurde eine Fallbeschreibung veröffentlicht, in der mittels der Angiographie eine RPE Veränderung diagnostiziert wurde, nachdem BBG in subretinalen Raum gelangt war (Malerbi et al., 2009). Da es sich um einen einzelnen Fall handelt und die RPE Veränderungen ebenfalls durch das bestehende Makulaforamen bedingt sein können, ist eine mögliche Toxizität von BBG zweifelhaft.

6.2.2.3. Ergebnisse im Vergleich zu ICG und TB

Wie bereits unter 5.4.2. beschrieben, zeigten präoperativ in der Studie von Beutel et al. 4 der insgesamt 20 ICG Patienten (20 %) und 2 der 20 TB Patienten (10 %) ein Makulaödem. In der Kontrolle 3 Monate postoperativ stieg die Anzahl auf 11 Patienten (57,9 %) in beiden Gruppen. Ein halbes Jahr nach dem operativen Eingriff fiel die Anzahl im TB Patientenkollektiv auf 9 Makulaödeme (47,4 %), beim ICG stieg die Anzahl sogar weiter auf 14 von 19 Patienten (73,7 %). Bei unserem BBG Patientenkollektiv waren von den präoperativen zystoiden Befunden (80 %) 3 Monate postoperativ nur noch bei 2 der 15 untersuchten Patienten (13,3 %) ein Makulaödem zu diagnostizieren. Sechs Monate

postoperativ zeigten 7 der 19 Patienten (36,8 %) eine Leckage in der vorliegenden Angiographie (siehe Tabelle 3). Die Unterschiede zwischen ICG und BBG zeigten während des gesamten Untersuchungszeitraumes eine statistische Signifikanz (3 Monate $p=0,027$; 6 Monate $p=0,035$). Die TB Ergebnisse unterschieden sich nur bei den Werten, welche 3 Monate postoperativ erhoben wurden signifikant von unseren Werten (3 Monate $p=0,027$; 6 Monate $p=0,513$). Somit schnitt unsere Studie 6 Monate postoperativ besser ab als die Studie von Beutel et al. Ein Vergleich von ICG und TB mit der Literatur stellte sich ebenso schwierig dar, wie beim Farbstoff BBG. In keiner Veröffentlichung, bei der TB zum Einsatz kam, wurden zystoide Veränderungen beschrieben. Kwok et al. konnte nach Anwendung von ICG keinen Anhalt für Makulaödeme feststellen (Kwok et al., 2003b). Diese Beobachtung konnten weitere Autoren bestätigen (Kanda et al., 2004; Ando et al., 2004b). Andererseits zeigten Studien RPE Veränderungen, welche auf die Anwendung von ICG zurückgeführt wurden (Engelbrecht et al., 2002; Haritoglou et al., 2002; Sippy et al., 2001). Doch wie bereits in 6.2.2.2. erwähnt, kann ebenso das Foramen eine zystoide Veränderung verursachen.

6.2.3. Optische Kohärenztomographie

6.2.3.1. Prä- und postoperative Befunde

Die in unserer Studie vorliegenden präoperativen OCT Aufnahmen zeigten bei allen Patienten ein offenes Makulaforamen. Bei zwei von den diagnostizierten Foramina (10 %) stellte sich ebenfalls ein Operculum dar. Ebenfalls gut sichtbar waren zystoide, abgehobene Lochränder bei 9 der 20 Patienten (45 %). Bei 3 Patienten stellten sich ebenfalls zystoide Auflockerungen dar, jedoch bei anliegenden Foramenrändern (15 %). Wie bereits unter 5.4.3.1. beschrieben, bestätigte sich nicht jede in der OCT Aufnahme diagnostizierte Glaskörperabhebung auch intraoperativ. Die OCT Aufnahmen der primär nicht verschlossenen MF zeigten bei 2 betroffenen Patienten, dass das Foramen postoperativ in seiner Größe zugenommen hat. Bei den OCT Aufnahmen nach einem postoperativen Zeitraum von ca. 6 Monaten konnte lediglich bei einer Patientin mit primär verschlossenem Makulaforamen eine zystoide Auflockerung der Lochränder beobachtet werden. Diese Patientin entwickelte auf dem zweiten Auge ebenfalls ein Makulaforamen, welches erst sekundär verschlossen werden konnte. Auch dieses Foramen zeigte postoperativ zystoide Auflockerungen. Alle anderen primär verschlossenen Foramina

wiesen unauffällige Lochränder auf. Bei 9 der insgesamt 20 untersuchten Foramina (45 %) stellte sich postoperativ eine foveale Depression dar. Bei 2 OCT Aufnahmen, welche eine schlechte Bildqualität hatten, stellte sich das Foramen verschlossen dar, jedoch vom darunter liegenden RPE abgehoben. Somit scheint der Defekt lediglich gliotisch überbrückt. In Veröffentlichungen wurde beschrieben, dass einige Foramina sich zunächst gliotisch verschließen und es anschließend Monate dauert, bis sich alle Schichten vollständig aneinander liegen und somit einen schlechten Visusanstieg begründen (Michalewska et al., 2010). In der Visusbestimmung unserer Patienten zeigte sich entgegen dieser Meinung eine Verbesserung von jeweils 3 und 5 Zeilen. Bei 4 in der Studie eingeschlossenen Patienten (20 %) lagen die Lochränder nach dem chirurgischen Eingriff gut an, waren jedoch nicht vollständig einander angenähert.

6.2.3.2. Ergebnisse im Vergleich zur Studie von Beutel et al.

Beim ICG Patientenkollektiv zeigte sich in der OCT Aufnahme, dass 2 der diagnostizierten Foramina weiterhin offen waren, wohingegen sich 6 Monate postoperativ alle Makulaforamen als verschlossen darstellten. Insgesamt konnte bei 4 Patienten eine Glaskörperabhebung diagnostiziert werden. Im TB Patientenkollektiv stellt sich in den durchgeführten OCT Untersuchungen bei 2 Patienten sowohl 3 Monate, als auch 6 Monate postoperativ das Foramen als nicht verschlossen dar. Im Vergleich zu BBG und ICG war bei 3 Patienten der Glaskörper abgehoben.

6.3. Bewertung der Pars-plana-Vitrektomie Komplikationen

Die Literatur zeigt Veröffentlichungen, in denen durch die Entfernung der MLI eine primäre Verschlussrate von 90-100 % erreicht wurden (Horio et al., 2004; Slaughter et al., 2004). Doch die erfolgreiche Verschlussrate konnte nicht immer mit einer Visusverbesserung in Beziehung gesetzt werden. So waren Autoren der Meinung, dass nach dem Peelen der MLI ein Funktionsverlust drohen kann (Al-Abdulla et al., 2004; Smiddy et al., 2001). In der Studie von Haritoglou wurden parazentrale Skotome aufgrund von Nervenfaserbündeldefekten nach MLI Peeling beschrieben (Haritoglou et al., 2001). Weiterhin zeigte sich bei der Literaturrecherche, dass in ca. 3-5 % der Fälle Netzhautrisse

und in 1-7 % eine Amotio entstehen kann (Christensen, 2009; Park et al., 1995; Sjaarda et al., 1995; Guillaubey et al., 2007; Tabandeh et al., 1999). Andererseits konnte in vielen Veröffentlichungen eine deutliche Sehschärfenverbesserung nach der MLI Entfernung beobachtet werden (Brooks, 2000; Mester et al., 2000). In unserer Patientengruppe wurde bei zwei Patienten intraoperativ eine nebenbefundliche Amotio retinae beschrieben. Diese war in beiden Fällen nicht iatrogen bedingt und mit hoher Wahrscheinlichkeit für die postoperativen Gesichtsfelddefekte verantwortlich. Auch nach einer Vitrektomie wurden Netzhautrisse und -ablösungen als mögliche Komplikationen beschrieben (Park et al., 1995). Es wurden weder Foramina, noch Netzhautablösungen in den Studien der Tabelle 7 erwähnt, sodass ein Literaturvergleich hier nicht möglich ist. Bei keinem der von uns untersuchten Patienten zeigte sich eine dieser beiden Komplikationen. Zu den häufigsten Komplikationen nach einer Vitrektomie zählt die Kataraktentwicklung (Leonard et al., 1997). In der von uns durchgeführten Studie zeigten bereits nach 3 Monaten postoperativ 90 % der Patienten eine Katarakt. Einige Autoren empfehlen daher eine kombinierte Operation (Vitrektomie und Katarakt Operation) und zählen Vorteile, wie beispielsweise Kostenersparnisse, verkürzte postoperative Erholungszeiten und bessere intraoperative Sicht auf die Netzhaut auf (Theocharis et al., 2005). Einer unserer Patienten entwickelte nach der Silikonölenfernung mit gleichzeitiger Kunstlinsenimplantation eine Endophthalmitis. Da es sich um einen Folgeeingriff handelte, ist dies keine Komplikation, welche durch den primären Eingriff verursacht wurde.

6.3.1. Ergebnisse im Vergleich zur Studie von Beutel et al.

In der Studie von Beutel et al. zeigten in der ICG Gruppe postoperativ 94,5 % der untersuchten Patienten eine Linsentrübung, in der TB Gruppe 84,2 %. Beim Vergleich der ICG Ergebnisse mit unserer Studie stellten sich in der statistischen Auswertung keine signifikanten Werte dar (BBG/ICG 3 Monate: $p=0,813$; 6 Monate: $p=0,065$). Ebenso die Vergleiche mit TB zeigten keine Signifikanz (BBG/TB 3 Monate: $p=0,771$; 6 Monate: $p=0,204$). Bei einem Patienten der ICG Gruppe konnte eine postoperative Netzhautablösung beobachtet werden. Betrachtet man das Gesamtkollektiv von 38 untersuchten Patienten, so liegt die Rate bei 2,6 %. Ebenso wurden in der ICG Gruppe periphere Netzhautlöcher und bei einem Patienten sogar eine beginnende Amotio totalis nach 2 Monaten postoperativ beschrieben. Diese wurde umgehend behandelt und war somit 6 Monate nach dem operativen Eingriff nicht mehr vorhanden. Im Literaturvergleich

zeigen sich sowohl Studien, die keine Ablösungen oder Risse der Netzhaut beobachten konnten (Da Mata et al., 2001; Li et al., 2003), als auch Arbeiten, die eine Rate von 1-7 % beschreiben (Lee et al., 2005; Mester et al., 2000). Somit liegen die Ergebnisse der Beutel et al. Studie zwar in der durchschnittlichen Spannweite, jedoch weit über unseren Ergebnissen. Eine Endophthalmitis zeigte sich ebenfalls nur bei einem Patienten, welche jedoch, wie auch in unserem Fall, nicht auf den primären Eingriff zurückgeführt wurde.

6.4. Coomassie-Brilliant Blau im Vergleich zu ICG und TB

6.4.1. Intra- und postoperative Unterschiede

Wie bereits in 5.2. ausführlich beschrieben, konnte intraoperativ ein zufriedenstellendes Färbeverhalten beobachtet werden. Dies konnte in verschiedenen Studien bestätigt werden (Enaida et al., 2006b; Remy et al., 2008). Die in unserer Studie gewonnenen Operationspräparate wurden nicht histologisch untersucht. In der Studie von Schumann et al. zeigte sich jedoch, dass nach der Anwendung von BBG sich signifikant weniger Zellfragmente der Netzhaut an der entfernten MLI befanden, als dies beim Farbstoff ICG der Fall war (Schumann et al., 2009). Im Vergleich zur Studie von Beutel et al. zeigte sich auch bei ICG und TB ein gutes Färbeverhalten. In der ICG Gruppe schien die MLI verdickt. Auch in dieser Arbeit wurden die Operationspräparate nicht histologisch untersucht.

6.4.2. Hinweise auf Toxizität

6.4.2.1. Coomassie-Brilliant Blau im Literaturvergleich

Bei der Literaturrecherche konnte kein Hinweis auf eine mögliche Toxizität des Farbstoffes Brilliant Blau gefunden werden (Henrich et al., 2010; Höing et al., 2011; Lüke et al., 2008; Iriyama et al., 2012). So konnten Studien von Thaler und Enaida weder Gesichtsfelddefekte, noch Netzhautödeme oder RPE Veränderungen feststellen (Enaida et al., 2008; Remy et al., 2008). Ebenso zeigten Enaida und seine Kollegen, dass im ERG keine signifikante Abnahme der Amplituden festzustellen war. Es zeigte sich lediglich ab einer Konzentration von 1 mg/ml eine Vakuolisierung der Ganglienzellen und

Müllerstüzzellen, welche jedoch bei geringeren Konzentrationen nicht zu beobachten waren (Enaida et al., 2008). Die Studie von Bianco et al. zeigte, dass BBG die Zellproliferation nach dessen Anwendung reduzieren kann und somit die fibrinöse Umwandlung verhindert (Bianco et al., 2006). Ein weiterer Vorteil gegenüber den Vitalfarbstoffen ICG und TB besteht in der leichteren Handhabung und geringeren notwendigen Konzentrationen von BBG. Es reichen bereits 1/10 der notwendigen ICG Konzentration aus, um die MLI effektiv anzufärben. BBG weist eine stabile Osmolarität und pH-Wert auf. Des Weiteren wird in der Literatur eine Lichttoxizität aufgrund fehlender Fluoreszenz als sehr unwahrscheinlich gehalten (Enaida et al., 2006a, 2008). Mögliche netzhautschädigende Effekte bei der Anwendung von BBG beschreiben nur sehr wenige Autoren. So fanden die Autoren Malerbi et al. heraus, dass bei subretinaler Anreicherung von BBG es zu RPE Veränderungen kommen kann (Malerbi et al., 2009). Wie bereits unter 6.2.2.2. erwähnt ist diese mögliche Toxizität von BBG zweifelhaft, da RPE Veränderungen ebenfalls durch das bestehende Makulaforamen bedingt sein können. Dennoch sollte bei der Anwendung darauf geachtet werden, dass der Farbstoff nicht mit zu hohem Druck in das Auge eingebracht wird, um einen sogenannten „jet stream“ zu vermeiden. Eine weitere laborexperimentelle Studie untersuchte die Netzhaut auf Veränderungen nach Exposition von BBG in Kombination mit Glukose (Januschowski et al., 2011). Es zeigte sich, dass ab einer Glukosekonzentration von 8 % es zu einer Abnahme der b-Welle im ERG kommen kann. Vergleicht man nun unsere Arbeit mit der Literatur, so zeigt sich, dass es in unserer Studie ebenfalls keine Hinweise auf toxische Wirkungen gibt. So konnten bei 90 % der behandelten Patienten nach einem Untersuchungszeitraum von ca. 6 Monaten eine Visusverbesserung von mindestens 2 Zeilen beobachtet werden. Dieses Ergebnis war mit $p < 0,01$ statistisch signifikant. Des Weiteren wurde durch den chirurgischen Eingriff und der Anwendung von BBG primär kein Foramen oder Ablösung der Netzhaut verursacht. Lediglich bei 2 Patienten stellten sich postoperativ Gesichtsfeldeinschränkungen dar, welche jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit durch vorbestehende Netzhautabhebungen und weniger durch die Operationsmethode verursacht wurden. Die etwas hohe Rate an Makulaödemen (36,8 %) ist sicherlich darin begründet, dass unterschiedliche diagnostische Methoden zum Einsatz kamen, was einen direkten Vergleich schwierig macht. Zusammenfassend kann man dem Farbstoff BBG eine gute Biokompatibilität zuschreiben. Nach aktuellem Kenntnisstand handelt es sich um einen sicheren Farbstoff. Selbstverständlich sind auch bei diesem Farbstoff prospektive Studien mit größeren Fallzahlen erforderlich.

6.4.2.2. Indocyaningrün im Literaturvergleich

Im Gegensatz zu BBG findet man viele Veröffentlichungen, welche eine mögliche Toxizität von ICG beschreiben (Ando et al., 2004a; Gandorfer et al., 2001; Gass et al., 2003; Haritoglou et al., 2002). So wurde von Engelbrecht und anderen Autoren eine Zerstörung der RPE Zellen beschrieben (Engelbrecht et al., 2002; Sippy et al., 2001; Stalmans et al., 2002). Die Studie von Horiguchi zeigte eine Verweildauer von ICG im Auge von mindestens 4 Monaten, so dass ein Zusammenhang von Persistenz und Schädigung vermutet wurde (Horiguchi et al., 2003). Weiterhin wurde die niedrige Osmolarität des Vitalfarbstoffes als Ursache der toxischen Schäden angesehen (Stalmans et al., 2002; Gandorfer et al., 2001). Ebenso Gesichtsfeldeinschränkungen, Nervenfaserschädigungen, Lichttoxizität und erhebliche Visusverschlechterungen werden dem Vitalfarbstoff ICG zugeschrieben (Gandorfer et al., 2001; Kanda et al., 2004; Gass et al., 2003; Haritoglou et al., 2003). Natürlich waren auch einige Autoren der Meinung, dass von ICG keinerlei schädigende Wirkung ausgeht (Da Mata et al., 2004). Sie zeigten eine Sehschärfenzunahme in 96 % der untersuchten Fälle und eine 98%ige Verschlussrate ohne Gesichtsfelddefekte. Die Ergebnisse der Studie von Beutel et al. sprechen für eine mögliche toxische Wirkung von ICG. So konnte beispielsweise kein signifikanter Visusanstieg beschrieben werden. Des Weiteren wurde in 73,7 % ein zystoides Makulaödem diagnostiziert. Ein Patient zeigte ein persistierendes Skotom. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Schäden durch die Anwendung von ICG verursacht wurden.

6.4.2.3. Trypanblau im Literaturvergleich

Das Patientenkollektiv, welches in der Studie von Beutel et al. intraoperativ TB erhielt, schnitt im Vergleich zu ICG besser ab. Der Prozentsatz von Makulaödemen lag bei nur 47,4 % und niemand wies Skotome oder Netzhautablösungen auf. Auch die Rate an Visusverbesserungen übertraf die der ICG Gruppe. Im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv lagen jedoch auch diese Ergebnisse deutlich unter denen der BBG Gruppe. Beim Literaturvergleich zeigen sich ebenfalls unterschiedliche Meinungen bezüglich der Toxizität von TB. So wurden in Studien signifikante Visusanstiege, keinerlei Gesichtsfeldeinschränkungen oder ERG Veränderungen beschrieben (Jackson et al., 2004a; Perrier et al., 2003; Stalmans et al., 2003). Veckeneer beschrieb eine Zerstörung der Photorezeptoren ab einer Konzentration von 0,2 % (Veckeneer et al., 2001). Somit scheint auch TB toxische Eigenschaften aufzuweisen und somit keine zufriedenstellende Alternative für ICG darzustellen. Lüke et al. beobachtete ERG Veränderungen, nachdem TB nur wenige Sekunden Kontakt mit der Netzhaut hatte (Lüke et al., 2005).

6.4.2.4. Vergleich zu Studien ohne Einsatz von Vitalfarbstoffen

Die Gefahr der MLI Delamination ohne Farbstoffeinsatz liegt in der Beschädigung der Netzhaut. Die Studie von Haritoglou beschreibt Skotome bedingt durch Mikrotraumen (Haritoglou et al., 2001). Doch es gibt auch Studien, die beim Vergleich der MLI Delamination ohne Farbstoffeinsatz und ICG Einsatz keinerlei signifikante Unterschiede zeigen (Husson-Danan et al., 2006; Kumagai et al., 2006). Schumann veröffentlichte, dass bei der histologischen Auswertung der MLI Präparate nur bei der Delamination ohne Farbstoffeinsatz keinerlei Zelldebris nachzuweisen waren. Alle Präparate mit Vitalfarbstoffeinsatz zeigten Netzhautfragmente oder Müllerzellendfüße (Schumann et al., 2009). Sowohl bei der Anwendung von Farbstoffen, als auch bei der Delamination ohne Farbstoffeinsatz konnten Komplikationen beobachtet werden. Auffällig ist nur, dass in den gesamten Studien ausschließlich der Farbstoff ICG als Vergleich herangezogen wurde. In der Tabelle 8 lag die durchschnittliche Verschlussrate bei 93,6 % und 72,3 % der Patienten zeigten eine Visusverbesserung. In unserer Studie lag die primäre Verschlussrate bei 85 % und eine Visusverbesserung konnte 90 % der untersuchten Patienten aufweisen. Da auch bei diesen Studien die Untersuchungskriterien erheblich variierten, ist ein direkter Vergleich kaum möglich.

6.5. Schlussfolgerungen

6.5.1. Konsequenzen für den klinischen Einsatz

Die Ergebnisse unserer Studie sprechen für eine vielversprechende Biokompatibilität des Vitalfarbstoffes BBG. Sowohl der signifikante Visusanstieg, die hohe Verschlussrate, aber auch die geringe Anzahl an diagnostizierten Makulaödemen zeigen, dass keine schwerwiegenden Komplikationen ausgehend von BBG zu erwarten sind. Natürlich fehlen Langzeitstudien mit höheren Fallzahlen und prospektivem Studiendesign, die diese Behauptung unterstreichen. Wichtig bei der Untersuchung von Vitalfarbstoffen ist die Protokollierung der angewandten Konzentration, der Osmolarität und auch der Einwirkzeit. Im Vergleich zur Studie von Beutel et al. zeigten sich bei unserem Patientenkollektiv eindeutig die besseren Ergebnisse.

6.5.2. Limitation der vorliegenden Arbeit

Zusammenfassend muss erwähnt werden, dass es sich bei dieser Arbeit um einen Vergleich zwischen den Ergebnissen einer retrospektiven Studie mit Studienergebnisse einer ehemaligen prospektiv durchgeführten Studie handelt. Dieses Vorgehen sollte den Versuch darstellen, die in unserer retrospektiven Analyse gefundenen Ergebnisse besser einordnen zu können. Weitere prospektive Untersuchungen sind erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

6.5.3. Ausblicke

Da man im Laufe der letzten Jahre besonders für ICG erhebliche toxische Eigenschaften feststellen konnten, versuchte man Alternativen mit einer besseren Biokompatibilität und überzeugenden Färbereigenschaften zu finden. Da einige Autoren die Ursache der Toxizität in der Hypoosmolarität von ICG sahen, entwickelte man den Farbstoff Infracyaningrün. Aufgrund des fehlenden Iods löst es sich im Vergleich zu ICG direkt in Glukose und verhindert somit eine hypoosmolare Situation (Jackson et al., 2004b). Doch auch für diesen Farbstoff fand man Studien, in denen toxische Eigenschaften, wie Veränderungen der Außensegmente der Photorezeptoren, Abnormalitäten der äußeren nukleären Schicht, sowie Gesichtsfeldausfälle und Visusverschlechterungen beschrieben wurden (Penha et al.,

2008; Schmidt-Kubista et al., 2010). Ein weiterer Alternativfarbstoff stellte Triamcinolon (TA) dar. Es handelt sich zwar im engeren Sinne nicht um einen Vitalfarbstoff, sondern um ein Glukokortikoid, kann jedoch in der Makulaforamenchirurgie zur Sichtbarmachung des Glaskörpers und zur Abgrenzung der gepeelten Areale genutzt werden. Das Funktionsprinzip beruht auf einer Anlagerung der Kortisonkristalle an den Kollagenfasern des Glaskörpers und an den Kollagenresten, welche sich auf der Retina befinden (Haritoglou, 2007). Auch bei dieser Alternative gab es Veröffentlichungen, die negative Effekte, wie eine Zerstörung der Photorezeptoraußensegmente, eine Abnahme der Gliazellen, intraokuläre Tensionsanstiege und einiges mehr beschrieben (Yu et al., 2006; Yeung et al., 2003; Szurman et al., 2007; Kumagai et al., 2007). Insgesamt zeigt TA erhebliche schädigende Wirkungen und somit ebenfalls keine überzeugende Biokompatibilität. Auch andere Farbstoffe, wie beispielsweise Patentblau, Bromophenol oder Rhodamin 6G wurden hinsichtlich toxischer Retinawirkungen untersucht, konnten aber ebenso nicht überzeugen oder färbten nicht ausreichend (Lüke et al., 2006; Thaler et al., 2008; Haritoglou, 2007). Zusammenfassend kann man sagen, dass mit BBG ein sicherer Farbstoff in der Makulaforamenchirurgie vorliegt, der ICG und TB sowohl in den funktionellen, als auch anatomischen Ergebnissen überlegen erscheint.

7. Zusammenfassung der vorliegenden Arbeit

Es wurden 18 Patienten mit insgesamt 20 diagnostizierten Makulaforamen in die Studie eingeschlossen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die anatomische und funktionelle Entwicklung ca. 6 Monate nach der chirurgischen Behandlung zu evaluieren. Dabei wurden die vorliegenden Visuswerte zur Hilfe genommen. Aber auch die Gesichtsfeldergebnisse, sowie die vorhandenen Fluoreszenzangiographien und OCT Aufnahmen wurden in die Auswertung einbezogen, um sekundäre Hinweise auf eine mögliche Toxizität von BBG zu erhalten. Um die gefundenen Ergebnisse besser einordnen zu können, erfolgte abschließend ein Vergleich mit der Studie von Beutel et al. (Beutel et al., 2007). Diese Veröffentlichung beinhaltete eine prospektive Analyse der funktionellen und anatomischen Ergebnisse von ICG und TB in der Makulaforamenchirurgie. Es zeigte sich, dass mit einem signifikanten Visusanstieg von 90 % und einer primären Verschlussrate von 85 % unser Patientenkollektiv dem der Studie von Beutel et al. überlegen war. Unterstrichen wurde diese Beobachtung wurde durch die ebenfalls geringere Anzahl an diagnostizierten Makulaödemen und Gesichtsfelddefekten in unserer Studie. Sowohl morphologisch, als auch funktionell zeigten sich keine Hinweise für eine toxische Wirkung von BBG. Zusammenfassend bietet der Vitalfarbstoff BBG die überzeugenderen Ergebnisse bezüglich der Funktionsentwicklung, als auch der Verträglichkeit. Da der Vergleich beider Studien jedoch lediglich den Versuch darstellt unsere Ergebnisse besser einordnen zu können, sind weitere prospektive Arbeiten erforderlich um unsere gewonnenen Erkenntnisse zu bestätigen.

8. Literaturverzeichnis

[No authors listed]: Risk factors for idiopathic macular holes. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Am J Ophthalmol* 118, 754-61 (1994)

Al-Abdulla NA, Thompson JT, Sjaarda RN: Results of macular hole surgery with and without epiretinal dissection or internal limiting membrane removal. *Ophthalmology* 111, 142-9 (2004)

Almeida DR, Wong J, Belliveau M, Rayat J, Gale J: Anatomical and visual outcomes of macular hole surgery with short-duration 3-day face-down positioning. *Retina* 32, 506-10 (2012)

Ando F, Sasano K, Ohba N, Hirose H, Yasui O: Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 137, 609-14 (2004a)

Ando F, Sasano K, Suzuki F, Ohba N: Indocyanine green-assisted ILM peeling in macular hole surgery revisited. *Am J Ophthalmol* 138, 886-7 (2004b)

Bailey IL, Lovie JE: New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt* 53, 740-5 (1976)

Beutel J, Dahmen G, Ziegler A, Hoerauf H: Internal limiting membrane peeling with indocyanine green or trypan blue in macular hole surgery: a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 125, 326-32 (2007)

Bianco F, Ceruti S, Colombo A, Fumagalli M, Ferrari D, Pizzirani C, Matteoli M, Di Virgilio F, Abbracchio MP, Verderio C: A role for P2X7 in microglial proliferation. *J Neurochem* 99, 745-58 (2006)

Bishop PN, Takanosu M, Le Goff M, Mayne R: The role of the posterior ciliary body in the biosynthesis of vitreous humour. *Eye (Lond)* 16, 454-60 (2002)

Boldt HC, Munden PM, Folk JC, Mehaffey MG: Visual field defects after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 122, 371-81 (1996)

Brasil OM, Brasil OF: [Comparative analysis of macular hole surgery followed by internal limiting membrane removal with and without indocyanine green staining]. *Arq Bras Oftalmol* 69, 157-60 (2006)

Bronstein MA, Trempe CL, Freeman HM: Fellow eyes of eyes with macular holes. *Am J Ophthalmol* 92, 757-61 (1981)

Brooks HL Jr: Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology* 107, 1939-48 (2000)

- Campochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM: Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol* 102, 1830-3 (1984)
- Casuso LA, Scott IU, Flynn HW Jr, Gass JD, Smiddy WE, Lewis ML, Schiffman J: Long-term follow-up of unoperated macular holes. *Ophthalmology* 108, 1150-5 (2001)
- Chan CK, Lawrence FC: Macular hole after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 131, 666-7 (2001)
- CHERRICK GR, STEIN SW, LEEVY CM, DAVIDSON CS: Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest* 39, 592-600 (1960)
- Christensen UC: Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole and the correlation between function and retinal morphology. *Acta Ophthalmol* 87, 1-23 (2009)
- Christmas NJ, Smiddy WE, Flynn HW Jr: Reopening of macular holes after initially successful repair. *Ophthalmology* 105, 1835-8 (1998)
- Cohen SM, Flynn HW Jr, Murray TG, Smiddy WE: Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. The Postvitrectomy Endophthalmitis Study Group. *Ophthalmology* 102, 705-12 (1995)
- Da Mata AP, Burk SE, Riemann CD, Rosa RH Jr, Snyder ME, Petersen MR, Foster RE: Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for macular hole repair. *Ophthalmology* 108, 1187-92 (2001)
- Da Mata AP, Burk SE, Foster RE, Riemann CD, Petersen MR, Nehemy MB, Augsburger JJ: Long-term follow-up of indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for idiopathic macular hole repair. *Ophthalmology* 111, 2246-53 (2004)
- Dithmar S, Holz FG (Hrsg.): Makulaerkrankungen. In: *Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde*. 1. Aufl., 58-131, Springer, Heidelberg (2008)
- Dong LM, Marsh MJ, Hawkins BS: Measurement and analysis of visual acuity in multicenter randomized clinical trials in the United States: findings from a survey. *Ophthalmic Epidemiol* 10, 149-65 (2003)
- Duker JS, Wendel R, Patel AC, Puliafito CA: Late re-opening of macular holes after initially successful treatment with vitreous surgery. *Ophthalmology* 101, 1373-8 (1994)
- Eckardt C, Eckardt U, Groos S, Luciano L, Reale E: [Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings]. *Ophthalmologe* 94, 545-51 (1997)

- Eckardt C, Eckert T, Eckardt U, Porkert U, Gesser C: Macular hole surgery with air tamponade and optical coherence tomography-based duration of face-down positioning. *Retina* 28, 1087-96 (2008)
- Enaida H, Ishibashi T: Brilliant blue in vitreoretinal surgery. *Dev Ophthalmol* 42, 115-25 (2008)
- Enaida H, Hisatomi T, Goto Y, Hata Y, Ueno A, Miura M, Kubota T, Ishibashi T: Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intravitreal brilliant blue G. *Retina* 26, 623-30 (2006a)
- Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, Kubota T, Ishibashi T: Brilliant blue G selectively stains the internal limiting membrane/brilliant blue G-assisted membrane peeling. *Retina* 26, 631-6 (2006b)
- Engelbrecht NE, Freeman J, Sternberg P Jr, Aaberg TM Sr, Aaberg TM Jr, Martin DF, Sippy BD: Retinal pigment epithelial changes after macular hole surgery with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol* 133, 89-94 (2002)
- Evans JR, Schwartz SD, McHugh JD, Thamby-Rajah Y, Hodgson SA, Wormald RP, Gregor ZJ: Systemic risk factors for idiopathic macular holes: a case-control study. *Eye (Lond)* 256-9 (1998)
- Eysel U, Grüsser-Cornehls U: Sehen und Augenbewegungen. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg.): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 29. Aufl., 368-407, Springer, Heidelberg (2005)
- Ezra E, Wells JA, Gray RH, Kinsella FM, Orr GM, Grego J, Arden GB, Gregor ZJ: Incidence of idiopathic full-thickness macular holes in fellow eyes. A 5-year prospective natural history study. *Ophthalmology* 105, 353-9 (1998)
- Faude F, Edel E, Dannhauer M, Petzel C, Meier P, Wiedemann P: [Autologous thrombocyte administration in treatment of idiopathic macular foramen]. *Ophthalmologe* 94, 877-81 (1997)
- Ferris FL 3rd, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I: New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 94, 91-6 (1982)
- Figuerola MS, Rebolleda G, Noval S, Contreras I: [Evaluation of trypan-blue toxicity in macular hole surgery with electroretinography]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 83, 659-64 (2008)
- Flower RW: Infrared absorption angiography of the choroid and some observations on the effects of high intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 74, 600-14 (1972)
- Foos RY: Vitreoretinal juncture; topographical variations. *Invest Ophthalmol* 11, 801-8 (1972)

- Frangieh GT, Green WR, Engel HM: A histopathologic study of macular cysts and holes. *Retina* 311-36 (1981)
- Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA, Ulbig MW, Kampik A: Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. *Am J Ophthalmol* 132, 431-3 (2001)
- Gareis O, Lang GK: Sehbahn. In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P (Hrsg.): *Augenheilkunde*. 4. Aufl., 391-402, Thieme, Stuttgart (2008)
- Gass JD: Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 106, 629-39 (1988)
- Gass CA, Haritoglou C, Schaumberger M, Kampik A: Functional outcome of macular hole surgery with and without indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 241, 716-20 (2003)
- Gaudric A, Haouchine B, Massin P, Paques M, Blain P, Erginay A: Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 117, 744-51 (1999)
- Ghoraba H: Types of macular holes encountered during diabetic vitrectomy. *Retina* 22, 176-82 (2002)
- Goldmann H: Fundamentals of exact perimetry. 1945. *Optom Vis Sci* 76, 599-604 (1999)
- Gordon LW, Glaser BM, Ie D, Thompson JT, Sjaarda RN: Full-thickness macular hole formation in eyes with a pre-existing complete posterior vitreous detachment. *Ophthalmology* 102, 1702-5 (1995)
- Gottlieb CC, Martin JA: Phacovitrectomy with internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *Can J Ophthalmol* 37, 277-82 (2002)
- Greenberg BM, Frohman E: Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials. *Ther Adv Neurol Disord* 3, 153-60 (2010)
- Guillaubey A, Malvitte L, Lafontaine PO, Hubert I, Bron A, Berrod JP, Creuzot-Garcher C: Incidence of retinal detachment after macular surgery: a retrospective study of 634 cases. *Br J Ophthalmol* 91, 1327-30 (2007)
- Guyer DR, Green WR, de Bustros S, Fine SL: Histopathologic features of idiopathic macular holes and cysts. *Ophthalmology* 97, 1045-51 (1990)
- Hagemann LF, Costa RA, Ferreira HM, Farah ME: Optical coherence tomography of a traumatic Neodymium:YAG laser-induced macular hole. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 34, 57-9 (2003)
- Haritoglou C, Ehrt O, Gass CA, Kristin N, Kampik A: Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Br J Ophthalmol* 85, 231-3 (2001)

- Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A: Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 134, 836-41 (2002)
- Haritoglou C, Gandorfer A, Schaumberger M, Tadayoni R, Gandorfer A, Kampik A: Light-absorbing properties and osmolarity of indocyanine-green depending on concentration and solvent medium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44, 2722-9 (2003)
- Haritoglou C: [Macular hole surgery today--a survey]. *Klin Monbl Augenheilkd* 224, 755-62 (2007)
- Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 113, 325-32 (1995)
- Henrich PB, Haritoglou C, Meyer P, Ferreira PR, Schötzau A, Katamay R, Josifova T, Schneider U, Flammer J, Priglinger S: Anatomical and functional outcome in brilliant blue G assisted chromovitrectomy. *Acta Ophthalmol* 88, 588-93 (2010)
- Hirata A, Yonemura N, Hasumura T, Murata Y, Negi A: Effect of infusion air pressure on visual field defects after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 130, 611-6 (2000)
- Hisatomi T, Enaida H, Matsumoto H, Kagimoto T, Ueno A, Hata Y, Kubota T, Goto Y, Ishibashi T: Staining ability and biocompatibility of brilliant blue G: preclinical study of brilliant blue G as an adjunct for capsular staining. *Arch Ophthalmol* 124, 514-9 (2006)
- Höing A, Remy M, Dirisamer M, Priglinger S, Schönfeld CL, Kampik A, Haritoglou C: [An in-vivo evaluation of Brilliant Blue G in macular surgery]. *Klin Monbl Augenheilkd* 228, 724-8 (2011)
- Horiguchi M, Miyake K, Ohta I, Ito Y: Staining of the lens capsule for circular continuous capsulorrhexis in eyes with white cataract. *Arch Ophthalmol* 116, 535-7 (1998)
- Horiguchi M, Nagata S, Yamamoto N, Kojima Y, Shimada Y: Kinetics of indocyanine green dye after intraocular surgeries using indocyanine green staining. *Arch Ophthalmol* 121, 327-31 (2003)
- Horio N, Horiguchi M: Effect on visual outcome after macular hole surgery when staining the internal limiting membrane with indocyanine green dye. *Arch Ophthalmol* 122, 992-6 (2004)
- Hosgood G: Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Vet Surg* 22, 490-5 (1993)
- Husson-Danan A, Glacet-Bernard A, Soubrane G, Coscas G: Clinical evaluation of the use of indocyanine green for peeling the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244, 291-7 (2006)

Inhoffen W: Angiografie. In: Kellner U, Wachtlin J (Hrsg.): Retina. Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. 1. Aufl., 33-45, Thieme, Stuttgart (2008)

Ip MS, Baker BJ, Duker JS, Reichel E, Bauman CR, Gangnon R, Puliafito CA: Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. Arch Ophthalmol 120, 29-35 (2002)

Iriyama A, Kadonosono K, Tamaki Y, Yanagi Y: Effect of Brilliant Blue G on the retinal ganglion cells of rats. Retina 32, 613-6 (2012)

Jackson TL, Hillenkamp J, Knight BC, Zhang JJ, Thomas D, Stanford MR, Marshall J: Safety testing of indocyanine green and trypan blue using retinal pigment epithelium and glial cell cultures. Invest Ophthalmol Vis Sci 45, 2778-85 (2004a)

Jackson TL, Vote B, Knight BC, El-Amir A, Stanford MR, Marshall J: Safety testing of infracyanine green using retinal pigment epithelium and glial cell cultures. Invest Ophthalmol Vis Sci 45, 3697-703 (2004b)

James M, Feman SS: Macular holes. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 215, 59-63 (1980)

Januschowski K, Mueller S, Spitzer MS, Lueke M, Bartz-Schmidt KU, Szurman P: The effects of the intraocular dye brilliant blue G (BBG) mixed with varying concentrations of glucose on retinal function in an isolated perfused vertebrate retina. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 249, 483-9 (2011)

Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S: Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. Arch Ophthalmol 118, 1116-8 (2000)

Kanda S, Uemura A, Yamashita T, Kita H, Yamakiri K, Sakamoto T: Visual field defects after intravitreal administration of indocyanine green in macular hole surgery. Arch Ophthalmol 122, 1447-51 (2004)

Kanski JJ, MD, MS, FRCS, FRCOphth (Hrsg.): Untersuchung des Auges. In: Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas. 6. Aufl., 1-34, Elsevier, München (2008)

Karel I, Kalvodová B, Dotrelová D, Kuthan P, Dubská Z, Moravcová Z, Dolezalová J, Boháčová E: [Vitreotomy and autologous thrombocyte concentrate in the treatment of idiopathic macular holes]. Cesk Slov Oftalmol 55, 191-202 (1999)

Katrahalli U, Kalanur SS, Seetharamappa J: Interaction of bioactive coomassie brilliant blue g with protein: insights from spectroscopic methods. Sci Pharm 78, 869-80 (2010)

Kelly NE, Wendel RT: Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. Arch Ophthalmol 109, 654-9 (1991)

- Kerrison JB, Haller JA, Elman M, Miller NR: Visual field loss following vitreous surgery. *Arch Ophthalmol* 114, 564-9 (1996)
- Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TT: Lutein: More than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res* 21 (2012)
- Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Uemura A, Larson E: Long-term outcomes of internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green in macular hole surgery. *Retina* 26, 613-7 (2006)
- Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E, Uemura A: Long-term outcomes of macular hole surgery with triamcinolone acetate-assisted internal limiting membrane peeling. *Retina* 27, 1249-54 (2007)
- Kumar A, Gogia V, Shah VM, Nag TC: Comparative evaluation of anatomical and functional outcomes using brilliant blue G versus triamcinolone assisted ILM peeling in macular hole surgery in Indian population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249, 987-95 (2011)
- Kuo HK, Kuo MT, Tiong IS, Wu PC, Chen YJ, Chen CH: Visual acuity as measured with Landolt C chart and Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249, 601-5 (2011)
- Kwok AK, Lai TY: Internal limiting membrane removal in macular hole surgery for severely myopic eyes: a case-control study. *Br J Ophthalmol* 87, 885-9 (2003a)
- Kwok AK, Lai TY, Man-Chan W, Woo DC: Indocyanine green assisted retinal internal limiting membrane removal in stage 3 or 4 macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 87, 71-4 (2003b)
- Kwok AK, Lai TY, Wong VW: Idiopathic macular hole surgery in Chinese patients: a randomised study to compare indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling with no internal limiting membrane peeling. *Hong Kong Med J* 11, 259-66 (2005)
- la Cour M, Friis J: Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 80, 579-87 (2002)
- Lang GE, Lang GK: Netzhaut (Retina). In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P (Hrsg.): *Augenheilkunde*. 4. Aufl., 293-363, Thieme, Stuttgart (2008)
- Lee KL, Dean S, Guest S: A comparison of outcomes after indocyanine green and trypan blue assisted internal limiting membrane peeling during macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 89, 420-4 (2005)
- Leonard RE 2nd, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Feuer W: Long-term visual outcomes in patients with successful macular hole surgery. *Ophthalmology* 104, 1648-52 (1997)

- Li K, Wong D, Hiscott P, Stanga P, Groenewald C, McGalliard J: Trypan blue staining of internal limiting membrane and epiretinal membrane during vitrectomy: visual results and histopathological findings. *Br J Ophthalmol* 87, 216-9 (2003)
- Lipham WJ, Smiddy WE: Idiopathic macular hole following vitrectomy: implications for pathogenesis. *Ophthalmic Surg Lasers* 28, 633-9 (1997)
- Lüke C, Lüke M, Dietlein TS, Hueber A, Jordan J, Sickel W, Kirchhof B: Retinal tolerance to dyes. *Br J Ophthalmol* 89, 1188-91 (2005)
- Lüke M, Januschowski K, Beutel J, Lüke C, Grisanti S, Peters S, Jaissle GB, Bartz-Schmidt KU, Szurman P: Electrophysiological effects of Brilliant Blue G in the model of the isolated perfused vertebrate retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246, 817-22 (2008)
- Lüke C, Lüke M, Sickel W, Schneider T: Effects of patent blue on human retinal function. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 244, 1188-90 (2006)
- Malerbi FK, Maia M, Farah ME, Rodrigues EB: Subretinal brilliant blue G migration during internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol* 93, 1687 (2009)
- Margherio RR, Margherio AR, Williams GA, Chow DR, Banach MJ: Effect of perifoveal tissue dissection in the management of acute idiopathic full-thickness macular holes. *Arch Ophthalmol* 118, 495-8 (2000)
- McDonnell PJ, Fine SL, Hillis AI: Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol* 93, 777-86 (1982)
- Melles GR, de Waard PW, Pameyer JH, Houdijn Beekhuis W: Trypan blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 25, 7-9 (1999)
- Mester V, Kuhn F: Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 129, 769-77 (2000)
- Mester U, Becker M: [Prognostic factors in surgery of macular holes]. *Ophthalmologie* 95, 158-62 (1998)
- Mete UO, Karaaslan C, Ozbilgin MK, Polat S, Tap O, Kaya M: Alport's syndrome with bilateral macular hole. *Acta Ophthalmol Scand* 74, 77-80 (1996)
- Michalewska Z, Michalewski J, Nawrocki J: Continuous changes in macular morphology after macular hole closure visualized with spectral optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248, 1249-55 (2010)
- Mitchell P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A: Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 104, 1033-40 (1997)

- Morgan CM, Schatz H: Involutional macular thinning. A pre-macular hole condition. *Ophthalmology* 93, 153-61 (1986)
- Neumann U, Khalaf H, Rimpler M: Quantitation of electrophoretically separated proteins in the submicrogram range by dye elution. *Electrophoresis* 15, 916-21 (1994)
- Newsome DA, Linsenmayer TF, Trelstad RL: Vitreous body collagen. Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes. *J Cell Biol* 71, 59-67 (1976)
- Niwa H, Terasaki H, Ito Y, Miyake Y: Macular hole development in fellow eyes of patients with unilateral macular hole. *Am J Ophthalmol* 140, 370-5 (2005)
- Paques M, Chastang C, Mathis A, Sahel J, Massin P, Dosquet C, Korobelnik JF, Le Gargasson JF, Gaudric A: Effect of autologous platelet concentrate in surgery for idiopathic macular hole: results of a multicenter, double-masked, randomized trial. Platelets in Macular Hole Surgery Group. *Ophthalmology* 106, 932-8 (1999)
- Park SS, Marcus DM, Duker JS, Pesavento RD, Topping TM, Frederick AR Jr, D'Amico DJ: Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology* 102, 775-81 (1995)
- Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J: Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology* 106, 1392-7 (1999)
- Pearce IA, Branley M, Groenewald C, McGalliard J, Wong D: Visual function and patient satisfaction after macular hole surgery. *Eye (Lond)* 651-8 (1998)
- Penha FM, Maia M, Farah ME, Dib E, Príncipe AH, Devin F, Rodrigues EB, Duprat JP, Freymüller E: Morphologic and clinical effects of subretinal injection of indocyanine green and infracyanine green in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 24, 52-61 (2008)
- Perrier M, Sébag M: Trypan blue-assisted peeling of the internal limiting membrane during macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 135, 903-5 (2003)
- Rayat J, Almeida DR, Belliveau M, Wong J, Gale J: Visual function and vision-related quality of life after macular hole surgery with short-duration, 3-day face-down positioning. *Can J Ophthalmol* 46, 399-402 (2011)
- Reese AB, Jones IS, Cooper WC: Macular changes secondary to vitreous traction. *Am J Ophthalmol* 64, 544-9 (1967)
- Remy M, Thaler S, Schumann RG, May CA, Fiedorowicz M, Schuettauf F, Grüterich M, Priglinger SG, Nentwich MM, Kampik A, Haritoglou C: An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol* 92, 1142-7 (2008)
- Rezaei KA, Farrokh-Siar L, Gasyna EM, Ernest JT: Trypan blue induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. *Am J Ophthalmol* 138, 492-5 (2004)

- Rivett K, Kruger L, Radloff S: Infracyanine-assisted internal limiting membrane peeling in macular hole repair: does it make a difference? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242, 393-6 (2004)
- Rogers S, Madhusudhana KC, Kang HK, Luff AJ, Canning CR, Newsom RS: Combined phacovitrectomy for macular hole: long-term results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 38, 452-6 (2007)
- Rosa RH Jr, Glaser BM, de la Cruz Z, Green WR: Clinicopathologic correlation of an untreated macular hole and a macular hole treated by vitrectomy, transforming growth factor-beta 2, and gas tamponade. *Am J Ophthalmol* 122, 853-63 (1996)
- Rubinstein A, Ang A, Patel CK: Vitrectomy without postoperative posturing for idiopathic macular holes. *Clin Experiment Ophthalmol* 35, 458-61 (2007)
- Ryan EH Jr, Gilbert HD: Results of surgical treatment of recent-onset full-thickness idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol* 112, 1545-53 (1994)
- Schaal S, Barr CC: Management of macular holes: a comparison of 1-year outcomes of 3 surgical techniques. *Retina* 29, 1091-6 (2009)
- Schatz B, El-Shabrawi Y, Haas A, Langmann G: Adverse side effects with perfluorohexyloctane as a long-term tamponade agent in complicated vitreoretinal surgery. *Retina* 24, 567-73 (2004)
- Schmid-Kubista KE, Lamar PD, Schenk A, Stolba U, Binder S: Comparison of macular function and visual fields after membrane blue or infracyanine green staining in vitreoretinal surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248, 381-8 (2010)
- Schubert HD, Kuang K, Kang F, Head MW, Fischbarg J: Macular holes: migratory gaps and vitreous as obstacles to glial closure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235, 523-9 (1997)
- Schumann RG, Gandorfer A, Priglinger SG, Kampik A, Haritoglou C: Vital dyes for macular surgery: a comparative electron microscopy study of the internal limiting membrane. *Retina* 29, 669-76 (2009)
- Selton J, Hubert I, Latache C, Casillas-Gil M, Ouled-Moussa R, Berrod JP: [Comparative results of macular hole surgery with and without internal limiting membrane staining with Brilliant Blue G.]. *J Fr Ophtalmol* (2012)
- Sen P, Bhargava A, Vijaya L, George R: Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. *Clin Experiment Ophthalmol* 36, 257-60 (2008)
- Shukla D, Kalliath J, Neelakantan N, Naresh KB, Ramasamy K: A comparison of brilliant blue G, trypan blue, and indocyanine green dyes to assist internal limiting membrane peeling during macular hole surgery. *Retina* 31, 2021-5 (2011)

- Siderov J, Tiu AL: Variability of measurements of visual acuity in a large eye clinic. *Acta Ophthalmol Scand* 77, 673-6 (1999)
- Sippy BD, Engelbrecht NE, Hubbard GB, Moriarty SE, Jiang S, Aaberg TM Jr, Aaberg TM Sr, Grossniklaus HE, Sternberg P Jr: Indocyanine green effect on cultured human retinal pigment epithelial cells: implication for macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 132, 433-5 (2001)
- Sjaarda RN, Glaser BM, Thompson JT, Murphy RP, Hanham A: Distribution of iatrogenic retinal breaks in macular hole surgery. *Ophthalmology* 102, 1387-92 (1995)
- Slaughter K, Lee IL: Macular hole surgery with and without indocyanine green assistance. *Eye (Lond)* 18, 376-8 (2004)
- Smiddy WE, Feuer W, Cordahi G: Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery. *Ophthalmology* 108, 1471-6 (2001)
- Spahr J, Fankhauser F: [Automation of perimetry]. *Ophthalmologica* 170, 106-7 (1975)
- Spraul CW, Lang GK: Glaskörper (Corpus vitreum). In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P (Hrsg.): *Augenheilkunde*. 4. Aufl., 273-292, Thieme, Stuttgart (2008a)
- Spraul CW, Lang GK: Optik und Refraktionsfehler. In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P (Hrsg.): *Augenheilkunde*. 4. Aufl., 423-459, Thieme, Stuttgart (2008b)
- Stalmans P, Van Aken EH, Melles G, Veckeneer M, Feron EJ, Stalmans I: Trypan blue not toxic for retinal pigment epithelium in vitro. *Am J Ophthalmol* 135, 234-6 (2003)
- Stalmans P, Van Aken EH, Veckeneer M, Feron EJ, Stalmans I: Toxic effect of indocyanine green on retinal pigment epithelium related to osmotic effects of the solvent. *Am J Ophthalmol* 134, 282-5 (2002)
- Szurman P, Sierra A, Kaczmarek R, Jaissle GB, Wallenfels-Thilo B, Grisanti S, Lüke M, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS: Different biocompatibility of crystalline triamcinolone deposits on retinal cells in vitro and in vivo. *Exp Eye Res* 85, 44-53 (2007)
- Tabandeh H, Chaudhry NA, Smiddy WE: Retinal detachment associated with macular hole surgery: characteristics, mechanism, and outcomes. *Retina* 19, 281-6 (1999)
- Takebayashi M, Naito T, Matushita S, Katome T, Sato H, Murao F, Shiota H: Long-term outcome of vitrectomy for an idiopathic macular hole performed with the use of indocyanine green. *J Med Invest* 55, 283-6 (2008)

- Tarita-Nistor L, González EG, Mandelcorn MS, Lillakas L, Steinbach MJ: Fixation stability, fixation location, and visual acuity after successful macular hole surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50, 84-9 (2009)
- Testoni PA: Optical coherence tomography. *ScientificWorldJournal* 7, 87-108 (2007)
- Thaler S, Schüttauf F, Haritoglou C: [Biocompatibility of dyes for vitreoretinal surgery]. *Ophthalmologie* 106, 11-5 (2009)
- Thaler S, Haritoglou C, Choragiewicz TJ, Messias A, Baryluk A, May CA, Rejdak R, Fiedorowicz M, Zrenner E, Schuettauf F: In vivo toxicity study of rhodamine 6G in the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, 2120-6 (2008)
- Theocharis IP, Alexandridou A, Gili NJ, Tomic Z: Combined phacoemulsification and pars plana vitrectomy for macular hole treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 83, 172-5 (2005)
- Thompson JT, Smiddy WE, Williams GA, Sjaarda RN, Flynn HW Jr, Margherio RR, Abrams GW: Comparison of recombinant transforming growth factor-beta-2 and placebo as an adjunctive agent for macular hole surgery. *Ophthalmology* 105, 700-6 (1998)
- Thompson JT: Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual acuity. *Trans Am Ophthalmol Soc* 102, 97-103; discussion 103-5 (2004)
- Thompson JT: The role of patient age and intraocular gases in cataract progression following vitrectomy for macular holes and epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 101, 485-98 (2003)
- Thompson JT: The effect of internal limiting membrane removal and indocyanine green on the success of macular hole surgery. *Trans Am Ophthalmol Soc* 105, 198-205 (2007)
- Tranos PG, Peter NM, Nath R, Singh M, Dimitrakos S, Charteris D, Kon C: Macular hole surgery without prone positioning. *Eye (Lond)* 21, 802-6 (2007)
- Veckeneer M, van Overdam K, Monzer J, Kobuch K, van Marle W, Spekreijse H, van Meurs J: Ocular toxicity study of trypan blue injected into the vitreous cavity of rabbit eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239, 698-704 (2001)
- Villota-Deleu E, Castro-Navarro J, González-Castaño C, Pérez-Carro G: [Outcomes of macular hole surgery using three different surgical techniques]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 81, 581-90 (2006)
- Wachtlin J: Makulaforamen. In: Kellner U, Wachtlin J (Hrsg.): *Retina. Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts*. 1. Aufl., 178-181, Thieme, Stuttgart (2008)
- 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* 141, 589-91 (2006)

- Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD: Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology* 100, 1671-6 (1993)
- WIEGAND BD, KETTERER SG, RAPAPORT E: The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am J Dig Dis* 5, 427-36 (1960)
- Williams MA, Moutray TN, Jackson AJ: Uniformity of visual acuity measures in published studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49, 4321-7 (2008)
- Willis AW, Garcia-Cosio JF: Macular hole surgery. Comparison of longstanding versus recent macular holes. *Ophthalmology* 103, 1811-4 (1996)
- Wirbelauer C, Häberle H, Pham DT: [Clinical experience with brilliant blue G staining of the retinal surface]. *Klin Monbl Augenheilkd* 228, 62-5 (2011)
- Wrede J, Engler C, Dithmar S: [Functional results after anatomically successful surgery for stage III/IV macular hole]. *Ophthalmologie* 103, 935-9 (2006)
- Yeung CK, Chan KP, Chiang SW, Pang CP, Lam DS: The toxic and stress responses of cultured human retinal pigment epithelium (ARPE19) and human glial cells (SVG) in the presence of triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44, 5293-300 (2003)
- Yoo HS, Brooks HL Jr, Capone A Jr, L'Hernault NL, Grossniklaus HE: Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 122, 67-75 (1996)
- Yu SY, Damico FM, Viola F, D'Amico DJ, Young LH: Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide: a morphological study. *Retina* 26, 531-6 (2006)

9. Anhang

9.1. Abkürzungsverzeichnis

| | | |
|--------------------------|---|--|
| Anat. VR | = | anatomische Verschlussrate |
| Assozi. NH Veränderungen | = | Assoziierte Netzhautveränderungen |
| ATK | = | autologes Thrombozytenkonzentrat |
| BBG | = | Coomassie-Brilliant Blau |
| bzw. | = | beziehungsweise |
| ca. | = | circa |
| Cat | = | Katarakt |
| DS | = | Durchschnitt |
| ERG | = | Elektroretinogramm |
| ERM | = | Epiretinale Membran |
| ETDRS | = | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study |
| FAG | = | Fluoreszenzangiographie |
| For. ränder | = | Foramenränder |
| GK | = | Glaskörper |
| ICG | = | Indocyaningrün |
| IfCG | = | Infracyaningrün |
| intraop. | = | intraoperativ |
| k.A. | = | keine Angaben |
| logMAR | = | logarithm of the minimal angle of resolution |
| MF | = | Makulaforamen |
| mind | = | mindestens |
| MLI | = | Membrana limitans interna |
| Mo | = | Monate |
| MÖ | = | Makulaödem |

| | | |
|-----------------|---|--|
| MW | = | Mittelwert |
| OCT | = | Optische Kohärenztomographie |
| Pat. | = | Patient |
| postop | = | postoperativ |
| ppV | = | Pars plana Vitrektomie |
| präop | = | präoperativ |
| rando. | = | randomisiert |
| RPE | = | Retinales Pigmentepithel |
| STABW | = | Standardabweichung |
| TA | = | Triamcinolon |
| TEDCSSG | = | The Eye Disease Case-Control Study Group |
| TB | = | Trypanblau |
| Visusverbesserg | = | Visusverbesserung |

10. Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lüke, sowie seiner Frau Dr. med. J. Lüke für die Bereitstellung des Themas und der Betreuung meiner Arbeit. Sie standen mir jederzeit stets geduldig mit Rat und Tat zur Seite.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. S. Grisanti für das Bereitstellen der Räumlichkeiten und des Instrumentariums der Augenklinik.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dittscher, ohne die das Zusammentragen und Auswerten der unzähligen Akten wohl kaum möglich gewesen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt Fr. Hammermeister für die großzügige Hilfsbereitschaft, die unzähligen hilfreichen Ratschläge, sowie die stets aufmunternden Worte.

Dr. med. K. Nassar danke ich vielmals für die wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Zum Schluss möchte ich meiner Familie herzlichst danken. Ohne die unermüdliche Unterstützung und Motivation wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

11. Lebenslauf

Name Alina Acksteiner
Geburtsdatum 07.09.1984
Geburtsort Grevesmühlen
Nationalität Deutsch



Schulbildung

1992-1995 Grundschule Rehna
1996-2004 Gymnasium Gadebusch
2004 Abitur

Studium

2004-2010 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2006 Physikum
2009-2010 Praktisches Jahr:
DRK-Krankenhaus Ratzeburg, Innere Medizin
Universität zu Lübeck, Klinik für Augenheilkunde
Universität zu Lübeck, Klinik für Chirurgie
2010 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Zeitraum der Dissertation

01/2011-03/2014

Berufliche Tätigkeit

seit 01.07.2011 Assistenzärztin in der QAN Augenklinik
der Park-Klinik Manhagen, Großhansdorf

12. Publikationen

Lüke J, Lüdeke I, Acksteiner A, Nassar K, Hoerauf H, Grisanti S, Lüke M: Morphological and functional outcome after brilliant blue G-assisted macular hole surgery. *Ophthalmologica* 230(2):81-6 (2013)