

Aus der  
Klinik für Augenheilkunde  
Universitätsklinikum Augsburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Arthur Mueller

**Identifizierung Epiretinaler Membranen und der Membrana Limitans Interna  
mit Vitalfarbstoffen**

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

vorgelegt von  
Severin Maria Franz Müller  
aus  
München  
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Arthur Josef Mueller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Carl-Ludwig Schönfeld  
Prof. Dr. med. Kirsten Eibl-Lindner  
Prof. Dr. med. Ines Lanzl

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2021

*Für meine Eltern*



## Abkürzungsverzeichnis

### **A**

ALC .....Argon-Laser-Coagulation

AMD.....Alterskorrelierte Makuladegeneration

AV17 ..... Acid-Violet-17

### **B**

BBG..... Brilliant-Blue-G

### **E**

ERM .....Epiretinale Membran

### **I**

ICG ..... Indocyanin-Grün

ILM..... Internal Limiting Membrane

IVOM ..... Intravitreale Operative Medikamentengabe

### **P**

ppV ..... pars plana Vitrektomie

### **T**

TB ..... Trypan-Blue

### **V**

VAV ..... Venenastverschluss

VMTS..... Vitreomakuläres Traktionssyndrom

### **Z**

Z. n..... Zustand nach

ZVV ..... Zentralvenenverschluss



# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1. Aufbau des menschlichen Auges.....	3
1.1.1. Der Glaskörper .....	3
1.1.2. Die hintere Glaskörperabhebung .....	3
1.1.3. Die vitreoretinale Grenzfläche .....	4
1.1.4. Schichten der Netzhaut.....	4
1.1.4.1. Funktion und Aufbau der ILM .....	5
1.2. Traktive Makulopathien .....	5
1.2.1. Epiretinale Membran (ERM).....	5
1.2.2. Idiopathisches Makulaforamen .....	6
1.2.3. Vitreomakuläres Traktionssyndrom (VMTS) .....	7
1.3. pars-plana-Vitrektomie (ppV) .....	8
1.3.1. Instrumente für die pars-plana-Vitrektomie .....	9
1.4. ERM- und ILM-Peeling .....	10
1.5. Selektive ILM-Farbstoffe .....	11
1.5.1. Indocyanin-Grün (ICG).....	11
1.5.2. Acid-Violet-17 (AV-17).....	12
1.5.3. Trypan-Blue (TB).....	12
1.5.4. Brilliant-Blue-G (BBG).....	12
2. Zielsetzung .....	15
3. Material und Methoden .....	17
3.1. Einschlusskriterien .....	18
3.2. Ausschlusskriterien.....	19
3.3. Erhobene Parameter und Kodierung .....	20
3.3.1. Geschlecht .....	21
3.3.2. Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation.....	22

3.3.3. Augenseite .....	22
3.3.4. Linsenstatus .....	22
3.3.5. ppV-Technik.....	23
3.3.6. Diagnose bei Indikationsstellung .....	23
3.3.7. Gass-Stadium bei Makulaforamen .....	24
3.3.8. Intraoperative Diagnoseänderung.....	24
3.3.9. Intraoperative Gass-Stadiumsänderung bei Makulaforamen .....	24
3.3.10. Selektive Glaskörperfärbung .....	24
3.3.11. Selektiver Glaskörperfarbstoff .....	25
3.3.12. Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran.....	25
3.3.13. Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung.....	25
3.3.14. Selektive ERM-Färbung.....	26
3.3.15. Selektiver ERM-Farbstoff .....	26
3.3.16. Identifizierung der ERM.....	26
3.3.17. Schwierigkeit des ERM-Peelings .....	27
3.3.18. Selektive ILM-Färbung .....	27
3.3.19. Selektiver ILM-Farbstoff.....	27
3.3.20. Identifizierung der ILM.....	28
3.3.21. Schwierigkeit des ILM-Peelings .....	28
3.4. Binär Logistische Regression .....	29
3.4.1. Identifizierung der ILM.....	29
4. Ergebnisse.....	33
4.1. Deskriptive Statistik .....	33
4.1.1. Geschlecht .....	33
4.1.1.1. Gesamtgruppe.....	33
4.1.1.2. 1. Kohorte .....	33
4.1.1.3. 2. Kohorte .....	33
4.1.2. Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation.....	34



4.1.2.1. Gesamtgruppe.....	34
4.1.2.2. 1. Kohorte .....	34
4.1.2.3. 2. Kohorte .....	35
4.1.3. Augenseite .....	35
4.1.3.1. Gesamtgruppe.....	35
4.1.3.2. 1. Kohorte .....	35
4.1.3.3. 2. Kohorte .....	35
4.1.4. Linsenstatus .....	36
4.1.4.1. Gesamtgruppe.....	36
4.1.4.2. 1. Kohorte .....	36
4.1.4.3. 2. Kohorte .....	36
4.1.5. ppV-Technik.....	37
4.1.5.1. Gesamtgruppe.....	37
4.1.5.2. 1. Kohorte .....	37
4.1.5.3. 2. Kohorte .....	37
4.1.6. Diagnose bei Indikationsstellung .....	38
4.1.6.1. Gesamtgruppe.....	38
4.1.6.2. 1. Kohorte .....	38
4.1.6.3. 2. Kohorte .....	38
4.1.7. Gass-Stadium bei Makulaforamen .....	39
4.1.7.1. Gesamtgruppe.....	39
4.1.7.2. 1. Kohorte .....	39
4.1.7.3. 2. Kohorte .....	39
4.1.8. Intraoperative Diagnoseänderung.....	39
4.1.8.1. Gesamtgruppe.....	39
4.1.8.2. 1. Kohorte .....	39
4.1.8.3. 2. Kohorte .....	39
4.1.9. Intraoperative Gass-Stadiumsänderung bei Makulaforamen .....	40

4.1.9.1. Gesamtgruppe.....	40
4.1.9.2. 1. Kohorte .....	40
4.1.9.3. 2. Kohorte .....	40
4.1.10. Selektive Glaskörperfärbung .....	40
4.1.11. Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran .....	41
4.1.11.1. Gesamtgruppe.....	41
4.1.11.2. 1. Kohorte .....	41
4.1.11.3. 2. Kohorte .....	41
4.1.12. Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung.....	42
4.1.12.1. Gesamtgruppe.....	42
4.1.12.2. 1. Kohorte .....	42
4.1.12.3. 2. Kohorte .....	42
4.1.13. Selektive ERM-Färbung.....	43
4.1.14. Identifizierung der ERM.....	43
4.1.14.1. Gesamtgruppe.....	43
4.1.14.2. 1. Kohorte .....	43
4.1.14.3. 2. Kohorte .....	43
4.1.15. Schwierigkeit des ERM-Peelings .....	44
4.1.15.1. Gesamtgruppe.....	44
4.1.15.2. 1. Kohorte .....	44
4.1.15.3. 2. Kohorte .....	44
4.1.16. Selektive ILM-Färbung .....	45
4.1.16.1. Gesamtgruppe.....	45
4.1.16.2. 1. Kohorte .....	45
4.1.16.3. 2. Kohorte .....	45
4.1.17. Selektiver ILM-Farbstoff.....	46
4.1.17.1. Gesamtgruppe.....	46
4.1.17.2. 1. Kohorte .....	46

4.1.17.3. 2. Kohorte .....	46
4.1.18. Identifizierung der ILM .....	47
4.1.18.1. Gesamtgruppe .....	47
4.1.18.2. 1. Kohorte .....	47
4.1.18.3. 2. Kohorte .....	47
4.1.18.4. Identifizierung der ILM abhängig vom selektiven ILM-Farbstoff....	48
4.1.19. Schwierigkeit des ILM-Peelings .....	49
4.1.19.1. Gesamtgruppe .....	49
4.1.19.2. 1. Kohorte .....	49
4.1.19.3. 2. Kohorte .....	49
4.2. Chi-Quadrat-Test .....	50
4.2.1. Identifizierung der ILM abhängig von selektiver ILM-Färbung.....	50
4.2.1.1. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 1. Kohorte.....	50
4.2.1.2. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 2. Kohorte (ungefärbte Fälle).....	51
4.2.2. Schwierigkeit des ILM-Peelings abhängig von selektiver ILM-Färbung ..	51
4.2.2.1. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 1. Kohorte.....	51
4.2.2.2. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 2. Kohorte (ungefärbte Fälle).....	52
4.3. Binär Logistische Regression .....	52
4.3.1. Identifizierung der ILM .....	53
5. Diskussion .....	55
6. Zusammenfassung .....	63
7. Literaturverzeichnis .....	65
8. Abbildungsverzeichnis .....	71
9. Tabellenverzeichnis .....	73
10. Danksagung .....	74
11. Eidesstattliche Versicherung .....	75



## 1. Einleitung

Im Allgemeinen wird das Auge als das wichtigste Sinnesorgan des Menschen angesehen. Kein anderes Sinnesorgan leitet so viele Wahrnehmungen an das Gehirn weiter wie das Sehorgan. Folgerichtig bedeutet die Blindheit für viele Menschen die gravierendste Einschränkung in ihrer Lebensqualität. Deshalb lag den Ärzten die Behandlung von sehbeeinträchtigenden oder gar potentiell erblindenden Erkrankungen schon immer am Herzen.

Die medizinische Behandlung des Auges durch Ärzte ist seit 4000 Jahren dokumentiert. Bereits im sogenannten Codex Hammurapi im 18. Jahrhundert v. Chr., eine der ältesten Gesetzessammlungen, sind Vergütungen für Ärzte und Sanktionen für Kunstfehler ausführlich geregelt: „Wenn ein Arzt einem Bürger eine schwere Wunde mit einem Operationsmesser beibringt und den Bürger heilt, oder wenn er die Schläfe eines Bürgers mit dem Operationsmesser und das Auge des Bürgers erhält, so soll er 10 Scheqel Silber erhalten. Wenn es sich um einen Palastangehörigen handelt, so erhält er 5 Scheqel. Wenn es sich um den Sklaven eines Bürgers handelt, so soll der Eigentümer des Sklaven dem Arzt 2 Scheqel Silber geben. Wenn ein Arzt einem Bürger eine schwer Wunde mit einem Operationsmesser beibringt und den Tod des Bürgers verursacht oder wenn er die Schläfe eines Bürgers mit dem Operationsmesser öffnet und das Auge des Bürgers zerstört, soll man ihm eine Hand abhacken“ (1). Dieser Kodex wurde von König Hammurapi von Babylon (1728-1686 v. Chr.) auf einer über 2 m hohen Stele in babylonischer Keilschrift in Stein gemeißelt und das Original ist heute im Louvre in Paris zu finden (1). Ärzten drohten also gemäß den damaligen Rechtsvorstellungen schwere Sanktionen bei Behandlungsfehlern und interessanterweise gab es bereits damals schon die heutzutage viel zitierte „Zweiklassenmedizin“.

Erst die Einführung von antiseptischer Operationstechnik, Analgesie, Anästhesie und Antibiotika ermöglichte eine kontrollierte intraokulare Chirurgie (2, 3). Die Chirurgie des hinteren Augenabschnittes (Glaskörper und Netzhaut) wiederum wurde erst durch die Entwicklung von verlässlichen optischen Vergrößerungshilfen möglich (Mikroskop) und gehört bis heute zu feinsten und auch den anspruchsvollsten Operationstechniken innerhalb der Mikrochirurgie (4).

Seit den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts hat sich die Netzhautchirurgie kontinuierlich weiterentwickelt, beschränkte sich jedoch 40 Jahre lang auf die Operation der Netzhautablösung, Glaskörperblutungen und diabetische Retinopathie. Die 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts markieren den Beginn der sogenannten Makulachirurgie. Die Makula lutea ist das sensibelste Gebiet der Netzhaut. Dort findet sich auch die höchste Nervenzelldichte des gesamten menschlichen Körpers. Während der Makulachirurgie müssen Strukturen im Auge identifiziert und separiert werden, deren Dicke sich im Mikrometer- bis Nanometer-Bereich befinden. Zum Beispiel ist in der vorliegenden Arbeit beschrieben, dass die Membrana limitans interna oder „Internal limiting membrane“ (ILM) routinemäßig operativ angegangen wird. Die Netzhaut hat eine Dicke von ca. 200  $\mu\text{m}$ . Die ILM hat eine Dicke von etwa 0,4 bis 2  $\mu\text{m}$ . Über der Fovea centralis ist die ILM sogar nur 0,02  $\mu\text{m}$  dick (5).

Um diese extrem feinen Strukturen besser erkennen zu können, wurden in den vergangenen beiden Jahrzehnten verschiedene Vitalfarbstoffe entwickelt. Deren Anwendung markierte einen weiteren Meilenstein in der jahrhundertealten Geschichte der Chirurgie des Auges und wird auch als „Chromochirurgie“ bezeichnet (6). Vitalfarbstoffe sollen unterschiedliche anatomische Strukturen im Auge selektiv färben, deren Identifizierung für den Operateur erleichtern und damit den Operationserfolg für den Patienten erhöhen. Man unterscheidet prinzipiell Vitalfarbstoffe für die Anwendung am vorderen Augenabschnitt - z.B. um bestimmte Linsenstrukturen bei der Kataraktchirurgie zu färben - von solchen, die in der Glaskörper- oder Netzhautchirurgie eingesetzt werden (7). Der Glaskörper kann z.B. mit Triamcinolon „angefärbt“ werden. Tatsächlich handelt es sich aber nicht um eine echte Färbung, sondern um eine Anreicherung dieser Substanz im Glaskörper. Trotzdem hilft dies dem Chirurgen, bei der Vitrektomie Glaskörperreste zu identifizieren und diese damit möglichst vollständig zu entfernen (8).

Die „Chromochirurgie“ hat aber ihre besondere Bedeutung in der Netzhautchirurgie und hier speziell in der Makulachirurgie erlangt, weil die dabei zu identifizierenden Strukturen besonders fein und fragil sind. Insbesondere bei der Chirurgie des sogenannten Makulaforamens, aber auch anderer Indikationen ist es wichtig, dass die ILM möglichst komplett entfernt („gepeelt“) wird. Hierzu sind verschiedene Vitalfarbstoffe entwickelt worden. In der vorliegenden Arbeit soll der Nutzen dieser selektiven Farbstoffe in der Makulachirurgie untersucht werden.

## 1.1. Aufbau des menschlichen Auges

Das Auge besteht aus einem vorderen, mittleren und hinteren Augenabschnitt. Im vorderen und mittleren Augenabschnitt befinden sich die lichtbündelnden Strukturen wie Hornhaut, Linse und Glaskörper. Die lichtrezeptiven, -verarbeitenden und -weiterleitenden Strukturen wie Netzhaut und Sehnerv bilden den hinteren Augenabschnitt (9).

### 1.1.1. Der Glaskörper

Der Glaskörper ist ein transparentes Gel mit einem Volumen von 4,0 ml. Das Material enthält Kollagen, lösliche Proteine, Hyaluronsäure und Wasser. Im Glaskörper gesunder Augen finden sich nur wenige zelluläre Bestandteile, wie Hyalozyten, Astrozyten und Gliazellen. Diese befinden sich vor allem in der Glaskörperrinde. Der Glaskörper kann sich bei Verflüssigung oder nach chirurgischer Entfernung nicht wieder regenerieren (10).

Die Glaskörperrinde besteht aus dicht gepackten Kollagenfibrillen und ist 100-110 µm dick. Die Anordnung dieser Fibrillen ist lamellär aufgebaut. Durch diesen schichtartigen Aufbau können potentielle Dissektionsebenen im Rahmen chirurgischer Eingriffe an der vitreoretinalen Grenzfläche genutzt werden, z. B. bei der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung oder der Präparation epiretinaler Membranen (11).

### 1.1.2. Die hintere Glaskörperabhebung

Im Alter verflüssigt sich das Glaskörpergel (Synchyse) und es entstehen flüssigkeitsgefüllte Höhlen. Gleichzeitig kommt es zu einer Schwächung vitreoretinaler Adhärenzen. Durch die anschließende Kondensation des kortikalen Gels und der hinteren Glaskörpermembran (Synerese) kommt es zur Trennung der Glaskörperrinde gemeinsam mit der posterioren Glaskörpergrenzmembran von der neurosensorischen Netzhaut. Somit entsteht eine hintere Glaskörperabhebung. Dabei kann die Größe der Abhebung variabel sein und fokal, partiell oder total vorliegen. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz der hinteren Glaskörperabhebung. Mindestens 60% der 80-90 Jährigen sind betroffen. Eine hintere Glaskörperabhebung tritt meist ohne erkennbare Ursache auf. Sie kann aber auch durch Traumata, Operationen oder bei intraokularen Entzündungen auftreten. Auch eine Koagulation

der Netzhaut durch Laser- oder Cryobehandlung kann eine hintere Glaskörperabhebung auslösen (10).

### 1.1.3. Die vitreoretinale Grenzfläche

Glaskörper und Netzhaut bilden nicht nur eine anatomische Schnittstelle, sondern sie beeinflussen sich auch gegenseitig in vielfältiger Weise. Die vitreoretinale Grenzfläche wird durch die innere Grenzmembran der Netzhaut (ILM) und der Glaskörperrinde gebildet (11). Kishi et al. konnten 1986 mit dem Elektronenmikroskop nachweisen, dass in 44% der Fälle von menschlichen Autopsieaugen bei abgehobenem Glaskörper Reste der Glaskörperrinde im Bereich der Fovea zurückbleiben (12). Wenn diese Reste der hinteren Glaskörpergrenzmembran schichtartig aufgebaut sind, wird das als Vitreoschisis bezeichnet (13). Die inkomplette Lösung der Glaskörperrinde von der ILM und damit zurückgebliebene Reste der Glaskörpergrenzmembran werden für die Pathogenese verschiedener Erkrankungen im Bereich der vitreomakulären Grenzfläche (z. B. Epiretinale Gliose und Makulaforamen) verantwortlich gemacht (11).

### 1.1.4. Schichten der Netzhaut

Die Retina nimmt Lichtreize wahr und wandelt sie in neuronale Signale um. Sie ist ca. 0,5 mm dick und besteht aus 10 Schichten (14):

1. Pigmentepithel (Stratum pigmentosum)
2. Photorezeptoren (Stratum segmentorum)
3. äußere Grenzmembran (Lamina limitans externa)
4. äußere Körnerschicht (Stratum nucleare externum)
5. äußere plexiforme Schicht (Stratum plexiforme externum)
6. innere Körnerschicht (Stratum nucleare internum)
7. innere plexiforme Schicht (Stratum plexiforme internum)
8. Ganglienzellschicht (Stratum ganglionicum)
9. Nervenfaserschicht (Stratum neurofibrarum)
10. innere Grenzmembran (Lamina limitans interna)



#### 1.1.4.1. Funktion und Aufbau der ILM

Die ILM stellt im Wesentlichen die Basalmembran der retinalen Müller-Zellen dar und ist die Abgrenzung der Retina zum Glaskörper. Die anteriore (vitreale) Oberfläche der ILM ist glatt. Die posteriore (retinale) Seite der ILM ist rau und unregelmäßig. Die durch die unregelmäßige Oberfläche entstandenen Zwischenräume werden durch die darunterliegenden retinalen Gliazellen ausgefüllt. Diese Eigenschaft ist am hinteren Pol am stärksten ausgeprägt, während in der Peripherie sowohl die vitreale als auch die retinale Seite glatt sind (5).

Bei der inneren Grenzmembran handelt es sich um eine ausgesprochen dünne Membran mit einer Dicke, die sich im unteren Mikrometer-Bereich bewegt: In der Fovea centralis ist die ILM mit 0,01-0,02  $\mu\text{m}$  am dünnsten. Im Bereich der Papille erreicht die ILM eine Dicke von 0,07-0,10  $\mu\text{m}$ . In anderen Bereichen des hinteren Pols kann die Membran sogar bis zu 0,5-3,2  $\mu\text{m}$  dick sein (5).

### 1.2. Traktive Makulopathien

Bei anliegender hinterer Glaskörpergrenzmembran können sich vitreale Traktionen auf die Netzhaut auswirken. Da zwischen der ILM und den Kollagenfasern des Glaskörpers Interaktionen bestehen, können vitreale Traktionen auf die Netzhautoberfläche übertragen werden. Die Interaktionen werden durch verschiedene extrazelluläre Matrixmoleküle vermittelt und sind am hinteren Pol am stärksten ausgeprägt. Dies trägt zur Entstehung vieler Erkrankungen der zentralen Netzhaut wie dem Macular Pucker, dem Makulaforamen oder dem vitreoretinalem Traktionssyndrom (VMTS) bei. Eine hintere Glaskörperabhebung kann auch inkomplett ablaufen, so dass noch Glaskörperreste auf der Netzhaut verbleiben, die zu Traktionen führen können (15).

Um traktive Makulopathien zu behandeln, gilt deshalb als chirurgisches Grundprinzip, die epiretinalen Kollagenfasern und fibrozelluläre Membranen möglichst komplett zu entfernen. Dadurch werden Traktionen entlastet und das Risiko eines Rezidivs reduziert sich (15).

#### 1.2.1. Epiretinale Membran (ERM)

Die ERM ist eine altersassoziierte fibrozelluläre Proliferation an der vitreoretinalen Grenzfläche (16). Ihr Ursprung ist entweder idiopathisch oder sekundär im

Zusammenhang mit Makulaforamen, diabetischer Retinopathie, retinale vaskuläre Verschlusskrankheiten, intraokulare Tumoren oder Entzündungen der Retina. Idiopathische ERM sind relativ häufig: Bei mehr als 20% der über 70-jährigen Patienten kann eine ERM nachgewiesen werden. Dabei tritt die ERM häufig asymptomatisch auf. Wenn die ERM die Makula betrifft, kann dies jedoch auch zu verschiedenen Sehstörungen wie einem Verlust der Sehschärfe, Metamorphopsie (Verzerrtsehen), Mikropsie (Verkleinertsehen) oder Diplopie (Doppelbilder) führen. Die Schwere der Symptomatik ist dabei von der Dicke der ERM und dem Grad der Verzerrung der Netzhaut durch die ERM abhängig. Bei symptomatischen Patienten kann die ERM im Rahmen einer pars-plana-Vitrektomie von der Makula entfernt werden und so zu einer Verbesserung der Sehschärfe von 80% bis 90% des betroffenen Auges führen (17).

### 1.2.2. Idiopathisches Makulaforamen

Die häufigste Ursache für das Entstehen eines Makulaforamens sind tangentielle Traktionen im Bereich der Fovea centralis. Zu diesen Traktionen kann es z.B. kommen, wenn die hintere Glaskörpergrenzmembran noch anliegt und gleichzeitig ein prämakuläres Kissen aus verflüssigtem Glaskörper vorliegt. Bei Bewegungen des Auges entsteht durch die Trägheit des Flüssigkeitskissens eine Zugwirkung auf die hintere Glaskörpergrenzmembran. Somit kommt es bei anliegendem Glaskörper zu einer Abhebung der Fovea. Dies wurde von Gass 1988 als Stadium I oder drohendes Makulaforamen bezeichnet. Ist die Abhebung der Fovea kleiner als 200 µm wird dies als Stadium I A klassifiziert, ist sie größer als 200 µm wird dies als Stadium I B klassifiziert. Bis zu diesem Stadium ist eine Selbstheilung durch eine spontane vitreofoveale Abhebung des Glaskörpers möglich. Bei Persistieren einer pathologisch hohen vitreofovealen Adhärenz des Glaskörpers kann die Netzhaut jedoch weiter alteriert werden und es kann ein kleines, meist etwas exzentrisch gelegenes Loch entstehen. Dieses früh entstandene Loch in der Netzhaut wird als Stadium II bezeichnet. Bei Fortschreiten des Befundes entsteht das Stadium III. Hierbei liegt ein voll ausgebildetes Makulaloch (Durchmesser von ungefähr 5 µm) mit oder ohne Operkulum (Deckel) vor. Sobald es zu einer hinteren Glaskörperabhebung kommt, liegt das Stadium IV des Makulaforamens vor. Die Anlage der hinteren Glaskörpergrenzmembran ist sowohl für die Entstehung des Makulaforamens als auch

für die Progredienz eines bereits bestehendes Makulaforamens von prognostischer Bedeutung (18).

Patienten mit Makulaforamen klagen über Sehschärfebeeinträchtigung, Metamorphopsie und ein positives Zentralskotom. Als positives Skotom wird die Wahrnehmung von Formen, Linien und Umrissen im Gesichtsfeld bezeichnet, wodurch der optische Eindruck der Umgebung verzerrt wird. Mit einer Vitrektomie und der Entfernung epiretinaler Membranen mit nachfolgender Gasauffüllung und postoperativer Bauchlage des Patienten für wenige Tage kann das Fortschreiten des Prozesses und die damit verbundene Herabsetzung der visuellen Funktion aufgehalten werden (18).

### 1.2.3. Vitreomakuläres Traktionssyndrom (VMTS)

Unter dem VMTS versteht man eine anhaltende fokale oder multifokale Befestigung des Glaskörpers an der Makula mit Zugkräften an der Netzhaut. Das VMTS kann mit oder ohne Vorhandensein einer ERM vorliegen (20). Klinisch und histopathologisch hat das Krankheitsbild Ähnlichkeiten mit idiopathischen epiretinalen Membranen in Augen mit inkompletter hinterer Glaskörperabhebung. Allerdings gibt es auch deutliche Unterschiede im klinischen Verlauf der Erkrankung und den ultrastrukturellen Befunden. Klinische Untersuchungen haben entweder eine epiretinale Membran oder eine kortikale Glaskörperschicht oder beides über dem posterioren Pol gezeigt. Epiretinales Gewebe, das während der pars-plana-Vitrektomie zur Behandlung des VMTS, entfernt wurde, konnte als fibrozelluläre Membran, die aus Astrozyten, Fibrozyten, Myofibroblasten, Kollagen und Fragmenten der ILM bestanden, identifiziert werden. Ob das Entstehen des VMTS eher durch anteroposteriore Zugkräfte oder durch tangential Traktionen von fibrozellulären Proliferationen begünstigt wird, wird immer noch diskutiert (21).

Betroffene Patienten klagen über eine verminderte Sehkraft, Metamorphopsie, Photophobie (Blendung) und Mikropsie. Durch eine operative Entfernung des Glaskörpers kann der Zug auf die Makula entlastet und eine Sehverbesserung herbeigeführt werden (21).

### 1.3. pars-plana-Vitrektomie (ppV)

Als ppV bezeichnet man eine Operation, die einen Zugang zum Inneren des Auges ermöglicht und bei der der Glaskörper entfernt wird. Nachfolgend sind die Operationschritte einer ppV beschrieben: Bei der konventionellen ppV ist die Eröffnung der Bindehaut z.B. durch eine limbale Peritomie erforderlich. Bei modernen trokargestützten Systemen wird in der Regel transkonjunktival gearbeitet. Zu Beginn wird über eine erste Sklerotomie eine Infusionskanüle eingeführt, in der Regel im temporal unten Quadranten. Bei 10:30 und 02:30 Uhr werden weitere Sklerotomien angelegt, um den Glaskörperschneider und die Faseroptik zu inserieren. Diese Sklerotomien müssen bei den modernen Systemen mit ihren sehr kleinen Durchmessern postoperativ nicht genäht zu werden, da sie sich von selbst verschließen. Nun wird das zentrale Glaskörpergel und anschließend die hintere Glaskörpergrenzmembran entfernt. Alle ppVs umfassen diese Basisschritte und werden je nach spezieller Operationsindikation erweitert (10).

Die Technik der pars-plana-Vitrektomie wurde durch den Deutschen Robert Machemer entwickelt (22). Das Grundprinzip ist dabei die sogenannte 3-port-Vitrektomie, das heißt, dass drei Zugänge in das Auge angelegt werden. Alle Zugänge werden über die sogenannte pars plana angelegt. Als pars plana bezeichnet man den Raum zwischen Ziliarkörper und Ora serrata. Wird der Zugang zu anterior gewählt, kann der Ziliarkörper verletzt werden und es kommt zu schweren intraokularen Blutungen. Im Bereich der Ora serrata beginnt die Netzhaut. Wird versehentlich hier eingegangen, droht ein Netzhautforamen mit nachfolgender Netzhautablösung. Typischerweise werden die Zugänge ca. 3,5 bis 4 mm posterior des Limbus gesetzt. Durch einen der drei Zugänge wird kontinuierlich BSS (Balanced Salt Solution) in das Auge zugeführt, um es während der Operation tonisiert zu halten. Dieser Zugang wird auch für die Luftinsufflation benutzt. Durch den zweiten Zugang wird ein Lichtleiter eingeführt, um den ansonsten dunklen Innenraum des Auges für die Betrachtung durch das Mikroskop zu erleuchten. Über den dritten Zugang können verschiedene Instrumente eingeführt werden, wie z.B. der Glaskörperschneider (auch Vitrektom bzw. Cutter genannt) oder Pinzetten, Scherchen, Lasersonden, Spülnadel usw. (23).

### 1.3.1. Instrumente für die pars-plana-Vitrektomie

Lange Zeit war es Standard, Instrumente mit einem Schaftaußendurchmesser von 0,9 mm (20-Gauge) zu verwenden. Um die Zugänge für die 3-Port-Vitrektomie zu präparieren, musste zunächst die Bindehaut eröffnet werden, um die eigentlichen Sklerostomien anlegen zu können, durch die dann gearbeitet werden konnte. Am Ende der Operation mussten sowohl die Sklerostomien mit einer Kreuzstichnaht wasserdicht vernäht, als auch die Bindehaut mit einer separaten Naht verschlossen werden (10, 23).

Bei der transkonjunktivalen Mikroinzisions-Vitrektomie (MIVS) kommen zunehmend auch kleinere 23-Gauge-, 25-Gauge- und sogar 27-Gauge-Systeme zum Einsatz. Diese Systeme arbeiten mit sogenannten Trokaren, welche kleine Führungshülsen sind. Der wesentliche Vorteil dieser Systeme besteht darin, dass nicht nur die postoperative Naht entfällt, sondern diese Systeme führen auch zu kürzeren Operationszeiten, weniger Traumata und Vernarbungen und gehen mit einer schnelleren Rehabilitationszeit einher. Allerdings spielt der Schaftdurchmesser der Instrumente keine Rolle für die operativen Erfolgsraten (10).

Der Glaskörperschneider schneidet den Glaskörper mit einem inneren Messer, das mit sehr hoher Geschwindigkeit oszilliert, in winzige Stücke. Gleichzeitig werden diese Stücke in einen Sammelbehälter abgesaugt. Dabei führen höhere Schneidgeschwindigkeiten zu weniger Traktion an der vitreoretinalen Grenzfläche (10).

Als intraokulare Beleuchtungsquelle wird oft eine fiberoptische Sonde genutzt. Mit der Einführung selbsthaltender Lichtsonden, hat der Operateur beide Hände frei für eine echte bimanuelle Operation, was sich vor allem bei schwierigeren Fällen als nützlich erweist. Der Druck und das Volumen der Glaskörperhöhle werden durch eine Infusionskanüle aufrechterhalten. Auch diese ist bei Systemen mit kleineren Innendurchmessern selbsthaltend (10).

Das optische System für die ppV besteht aus einer indirekten Linse und einer Serie von Prismen im Mikroskop. Mit diesen modernen optischen Systemen kann der Chirurg die Netzhaut bis zur Ora serrata einsehen. Für die Operationen an der Makula gibt es zusätzlich spezielle Vergrößerungslinsen (10).

#### 1.4. ERM- und ILM-Peeling

Durch Kelly und Wendel wurde 1991 erstmals die chirurgische Therapie des Makulaforamens mittels ppV beschrieben. Bei 30 (58%) von 52 Patienten konnten die Makulalöcher durch dieses chirurgische Vorgehen wieder verschlossen werden. Bei 22 (73%) dieser 30 Patienten, bei denen das Makulaforamen erfolgreich verschlossen werden konnte, ergab sich eine Verbesserung der Sehschärfe. Bei den 22 Patienten, bei denen das Makulaforamen nicht behandelt wurde, ergab sich keine signifikante Verbesserung der Sehschärfe (24).

Um die Makula von vitrealen Zugkräften zu befreien, ist der allgemeine Standard bei der ppV die hintere Glaskörpergrenzmembran abzuheben und, falls vorhanden, eine epiretinale Membran abzulösen. Liesenhoff et al. zeigten 1996, dass die Entfernung der epiretinalen Membran das chirurgische Ergebnis bei Makulaforamina signifikant verbesserte (25).

In histologischen Untersuchungen von entfernten epiretinalen Membranen konnten zusammenhängende aufliegende Teile der ILM nachgewiesen werden (26). Von Yoon et al. wurde die Bedeutung der ILM in der Pathogenese des Makulaforamens beschrieben. Sie vermuteten, dass das Auftreten von Makulaforamina durch die Kontraktion des präfovealen Glaskörpers begünstigt wird und sich diese durch kontraktile Myofibroblasten an der Innenseite der ILM vergrößern könnten (27).

1997 wurde von Eckardt et al. das Verfahren des ERM-Peelings ergänzt, in dem sie auch die ILM in der Umgebung des Foramens abzogen. Dadurch wurden die primären Verschlussraten nochmals deutlich erhöht und es konnten gute funktionelle Ergebnisse erzielt werden (28). Auch Brooks verglich im Jahr 2000 die Ergebnisse der Operationen bei idiopathischen Makulaforamina mit und ohne Peeling der Membrana limitans interna in einer Serie von konsekutiven Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren. Das zusätzliche ILM-Peeling verbesserte signifikant den visuellen und anatomischen Erfolg in allen Stadien des akuten und chronischen Makulaforamens (29). Untersuchungen von Haritoglou et al. (30), Kumagai et al. (31) und Mester et al. (32) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Des Weiteren konnte durch das Peelen der ILM das Risiko eines ERM-Rezidivs gesenkt werden. Damit einhergehend kam es zu weniger tangentialen Kräften, wodurch die postoperative Wiedereröffnungsrate von Makulaforamina gesenkt werden konnte (33).

Es ist ein erhebliches Maß an mikrochirurgischer Erfahrung nötig, um die ILM im Rahmen operativer Eingriffe ohne zusätzliche Maßnahmen zu entfernen. Deshalb brachte die Einführung intravitale Farbstoffe zum Anfärben der ILM bestimmte Vorteile mit sich: Mit Hilfe dieser lässt sich die ILM einfacher und damit auch kontrollierter entfernen. Außerdem bringt die Selektivität des Farbstoffes mit sich, dass Areale, in denen die ILM nicht vollständig gepeelt wurde, nachträglich entfernt werden können. Des Weiteren kann beim Membran-Peeling die ERM nicht mehr so leicht mit der ILM verwechselt werden (15).

### 1.5. Selektive ILM-Farbstoffe

In der Netzhautchirurgie ist die Entfernung der ILM aufgrund der schlechten Sichtbarkeit der ILM besonders schwierig durchzuführen. Eine unvollständige Entfernung der ILM birgt das Risiko eines Misslingens des Operationszieles oder des Auftretens eines Rezidives (34). Um eine bessere Sichtbarkeit der ILM zu erreichen, wurden in der Vergangenheit verschiedene Vitalfarbstoffe zur intraokularen Applikation entwickelt, die ein sichereres und einfacheres ILM-Peeling ermöglichen sollen.

Der intravitale Farbstoff wird über eine Infusionskanüle appliziert. Spezielle chemische Eigenschaften gewährleisten, dass der Farbstoff bei der Operation am liegenden Patienten „nach unten“ auf den hinteren Augenpol sinkt und somit die gewünschten Strukturen auf der Netzhaut färbt, ohne dabei in andere Augenstrukturen zu diffundieren.

Ein idealer Farbstoff für ein sicheres Membran-Peeling besitzt sowohl zufriedenstellende Färbereigenschaften, als auch minimale bis nicht nachweisbare Toxizität. Über die Zeit hat sich gezeigt, dass manche Farbstoffe toxisch sind und es zu retinalen Schädigungen kommen kann. Hier wird kurz auf die in der Vergangenheit und in der heutigen Zeit am häufigsten verwendeten selektiven ILM-Farbstoffe eingegangen.

#### 1.5.1. Indocyanin-Grün (ICG)

Im Jahr 2000 wurde erstmals von Kadonosono et al. die Anfärbung der ILM mit ICG beschrieben. Das Anfärben der ILM mit ICG vereinfachte es, die ILM besser zu identifizieren und führte damit zu einem ILM-Peeling mit weniger manipulativen

Schäden an der Retina (35). Wenig später wurde jedoch von Gandorfer et al. beschrieben, dass die Anwendung von ICG bei der ppV retinatoxisch ist und zu irreversiblen Schäden der Netzhaut, insbesondere des retinalen Pigmentepithels und des Ziliarepithels, führt (36, 37).

#### 1.5.2. Acid-Violet-17 (AV-17)

AV-17 wurde in der Konzentration 1,5 mg/ml CE-zertifiziert (ala purple, ala@medics, Dornstadt/Deutschland). Bereits kurz danach wurden toxische Effekte an okulären Strukturen oder Zellen nachgewiesen. Der Farbstoff führte auch in deutlich niedrigeren Konzentrationen als in der zugelassenen zu einer Schädigung des retinalen Pigmentepithels und der glialen Reaktivität, weshalb dieser Farbstoff nicht mehr zur selektiven Färbung der ILM empfohlen wird (38).

#### 1.5.3. Trypan-Blue (TB)

Der intravitale Farbstoff TB färbt sowohl die ILM als auch die ERM. Er wird zur Identifizierung, Abgrenzung und Entfernung beider Membranen eingesetzt (39). TB ist deshalb vor allem bei Fällen nützlich, in denen die Grenzen der ERM schwer zu definieren sind (40).

Toxische Nebenwirkungen bei Färben mit TB sind unwahrscheinlich, wenn der Farbstoff in niedrigen und klinischen relevanten Konzentrationen verwendet wird (41).

#### 1.5.4. Brilliant-Blue-G (BBG)

Die intraokulare Applikation von BBG wurde erstmals 2006 von Enaida et al. beschrieben und wird heute sehr häufig zum selektiven Anfärben der ILM verwendet. In Rattenaugen wurden unter lichtmikroskopischen Untersuchungen keine pathologischen Veränderungen bei Applikation des Farbstoffes festgestellt. Unter dem Elektronenmikroskop konnte eine Vakuolisierung der Zellen der inneren Retina bei hohen Dosen, jedoch keine Apoptose, beobachtet werden. Enaida et al. folgerten, dass BBG aufgrund seiner geringen Toxizität, hohen Färbintensität und einfachen Handhabung eine wesentliche Rolle in der selektiven Färbung der ILM spielen wird (42).

Auch beim Menschen konnte die ILM selektiv gefärbt und somit besser identifiziert werden (43). BBG zeichnet sich durch eine kurze Einwirkzeit aus und



verfügt über eine hohe Affinität zur ILM und eine geringe Affinität zur ERM (44). Zudem hat BBG eine Reihe von Vorteilen in Bezug auf die Handhabung gegenüber ICG und TB. Die BBG-Konzentration, die für die Anfärbung der ILM erforderlich ist, beträgt etwa ein Zehntel bis ein Zwanzigstel zur Konzentration von ICG. Die Osmolarität und der pH-Wert der BBG-Lösung sind sehr stabil. Des Weiteren erfordert die Anwendung von BBG keine zusätzlichen Techniken wie ein Flüssigkeits-Luft-Austausch, der z.B. beim Färbeprozess mit TB notwendig ist (44). Toxische Veränderungen wie Ödeme, Entzündungen, Gesichtsfelddefekte oder Pigmentepithelschäden wurden bei BBG bisher nicht beobachtet (45, 46, 47). Da auch in jüngeren Publikationen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen des Farbstoffes festgestellt werden konnten, bleibt das Brillant-Blue-G gestützte Membran-Peeling weiterhin ein sicheres Mittel in der Makulaforamen- und ERM-Chirurgie (45, 46, 47).

BBG wird zurzeit von unterschiedlichen Firmen in der europäischen Union vermarktet: Unter dem Handelsnamen ILM-Blue® wird BBG aktuell von D.O.R.C. (Dutch Ophthalmic Research Center in Zuidland, Niederlande) in gebrauchsfertigen und vorgefüllten Spritzen verkauft (44). Unter dem Handelsnamen Brilliant-Peel® wird BBG auch von Fluoron (Ulm, Deutschland) in gebrauchsfertigen und vorgefüllten Spritzen verkauft. Beide Produkte unterscheiden sich nur leicht in ihrer chemischen Zusammensetzung. In den Operationsberichten, die in dieser Arbeit analysiert wurden, waren sowohl Operationen mit Anwendung von ILM-Blue® als auch mit Anwendung von Brilliant-Peel® beschrieben.



## 2. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll der Nutzen bestimmter selektiver Farbstoffe in der Netzhautchirurgie untersucht werden. Hierzu wurden retrospektiv zwei exakt definierte Operationskohorten von jeweils 200 konsekutiven ppVs eines einzelnen Operateurs miteinander verglichen. In der ersten Kohorte wurden keine Vitalfarbstoffe verwendet. In der zweiten Kohorte wurden überwiegend bestimmte Vitalfarbstoffe verwendet.

Folgende zwei Fragestellungen wurden definiert: Führt die Anwendung der in der zweiten Kohorte verwendeten Vitalfarbstoffe zu einer besseren Identifizierbarkeit der ILM? Gestaltete sich das Peeling der ILM durch die in der zweiten Kohorte verwendeten Vitalfarbstoffe leichter?

Die Nullhypothese (H0) lautete: Die Anwendung intraoperativer Vitalfarbstoffe in pars-plana-Vitrektomien führt zu keiner besseren Identifizierbarkeit der ILM. Als Alternativhypothese (H1) wurde formuliert: Die Anwendung intraoperativer Vitalfarbstoffe in pars-plana-Vitrektomien führt zu einer besseren Identifizierbarkeit der ILM.



### 3. Material und Methoden

Bei dem vorliegenden Studiendesign handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Es wurden insgesamt 400 Operationsberichte analysiert. Alle in diesen Operationsberichten beschriebenen Operationen wurden von demselben Operateur (Prof. Dr. med. Arthur Mueller) am Universitätsklinikum Augsburg durchgeführt und durch routinemäßige Operationsberichte dokumentiert. Die Gesamtgruppe von 400 Operationsberichten besteht aus zwei Kohorten mit je 200 konsekutiven Operationsberichten.

Die Operationsberichte der 1. Kohorte umfassen den Zeitraum von 07/2004 bis 06/2006. In diesem Zeitraum wurde vom o. g. Operateur während der Operation kein Gewebe im Auge gefärbt. Alle pars-plana-Vitrektomien in diesem Zeitraum wurden mit 20-Gauge Instrumenten durchgeführt.

Die Operationsberichte der 2. Kohorte umfassen den Zeitraum von 01/2013 bis 02/2020. Während dieser Zeit fand eine intensive Weiterentwicklung der Operationstechnik statt. Zu diesem Zeitpunkt waren verschiedene Vitalfarbstoffe entwickelt worden und teilweise auch kommerziell erhältlich und für die Anwendung im Auge zugelassen worden. Bei den Operationen der 2. Kohorte wurden drei dieser Vitalfarbstoffe (ILM-Blue®, Brilliant-Peel®, Ala-Purple®) vom o.g. Operateur regelmäßig bei pars-plana-Vitrektomien verwendet. Ebenfalls war im Zeitraum der 2. Kohorte verändertes Instrumentarium kommerziell verfügbar geworden, nämlich sogenannte 23- und 25-Gauge Instrumente. Bei den pars-plana-Vitrektomien der 2. Kohorte wurden deshalb sowohl 20-, 23-, als auch 25-Gauge Instrumente eingesetzt.

Verwendete Vitalfarbstoffe in der 2. Kohorte:

- ILM-Blue® (Konzentration: 0,25 g/l BBG) hergestellt von *D.O.R.C* in Zuidland (Niederlande)
- Brilliant-Peel® (Konzentration: 0,25 g/l BBG) hergestellt von *Fluoron* in Ulm (Deutschland)
- Ala-Purple® (Konzentration: 1,5 g/l AV17) hergestellt von *Alamedics* in Dornstadt (Deutschland)

Ziel der Studie war herauszufinden, ob die in der 2. Kohorte verwendeten Vitalfarbstoffe zu einer besseren Identifizierung der ILM führen. Ein zweites Ziel war

herauszufinden, ob das ILM-Peeling durch die Anwendung der verwendeten Vitalfarbstoffe erleichtert wird.

Die Auswahl der beiden Kohorten wurde bewusst gewählt, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Es wurden nur Operationsberichte eines einzelnen Operateurs verwendet, um auszuschließen, dass eine unterschiedliche Operationserfahrung und/oder -technik („Geschicklichkeit“) das Ergebnis beeinflusst. Der relativ lange zeitliche Abstand zwischen 2. und 1. Kohorte (ca. 6,5 Jahre) begründet sich dadurch, dass in der Zwischenzeit viele Vitalfarbstoffe entwickelt wurden. Zum Teil wurden verschiedene dieser Substanzen jedoch wegen unterschiedlicher Gründe wieder vom Markt genommen und/oder nicht mehr verwendet (z.B. ICG). In jüngerer Zeit hat sich jedoch die Anwendung auf wenige etablierte Vitalfarbstoffe konzentriert. Der operative Nutzen dieser häufiger verwendeten Vitalfarbstoffe sollte nun in der vorliegenden Studie untersucht werden.

Aufgrund des gewählten zeitlichen Abstandes der 2. von der 1. Kohorte kann sicher nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass auch ein Lernkurveneffekt in das Ergebnis mit einfließt. Dies wurde bewusst in Kauf genommen. Der Effekt ist jedoch - wenn überhaupt - sicher als gering einzuschätzen, da der o.g. Operateur sich selbst als sehr erfahrenen Vitrektomeur einschätzt. Dies wird dadurch dokumentiert, dass er vor den Operationen der 1. Kohorte bereits über 9000 intraokulare Eingriffe selbstständig durchgeführt hatte, davon über 4000 ppVs. Eine Faustregel in der operativen Augenheilkunde besagt: Ein Operateur gilt in der Vitrektomie als „erfahren“, wenn er mindestens 1000 ppVs selbstständig durchgeführt hat.

Für die statistische Auswertung wurde immer das Kriterium „Fall“ verwendet, nicht „Patient“ oder „Auge“, es sei denn, dies ist ausdrücklich vermerkt. Ein Operationsbericht entspricht einem Fall.

### 3.1. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Operationsberichte der beiden Kohorten definiert: Alle in diesen Operationsberichten beschriebenen Operationen wurden von demselben Operateur, Prof. Dr. med. Arthur Mueller, am Universitätsklinikum Augsburg durchgeführt und dokumentiert. Zur Auswertung wurden alle Operationsberichte des jeweiligen Zeitraumes vom Doktoranden durchgesehen, also auch solche, die nicht pars-plana-Vitrektomien umfassten, z.B. Katarakt-Operationen

oder Glaukom-Operationen. Es wurden anschließend jedoch nur diejenigen Operationsberichte herausgefiltert, bei denen eine erstmalige pars-plana-Vitrektomie (ppV) dokumentiert wurde und in denen gleichzeitig ein „Peeling“ am hinteren Augenpol aufgeführt wurde. Der Ausdruck „Peeling“ musste explizit im Text des Operationsberichtes erwähnt sein. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass Fälle in die Statistik eingeschlossen werden, bei denen tatsächlich kein Peeling durchgeführt wurde, obwohl dieses im Indikationstext aufgeführt wurde.

Die Operationsberichte mussten außerdem eine der folgenden Diagnosen bei Indikationsstellung enthalten: „Epiretinale Membran“ oder „ERM“ oder „Epiretinale Gliose“ oder „Macular pucker“ oder „Makulapseudoforamen“ oder „Epiretinale Membran mit diabetischer Retinopathie“ oder „Makulaforamen“ oder „Zentralvenenverschluss“ oder „ZVV“ oder „Venenastverschluss“ oder „VAV“ oder „Vitreomakuläres Traktionssyndrom“ oder „VMTS“ oder „Restgliose“ oder „Synchisis scintillans“ oder „ERM bei Z. n. Plombe“ oder „ERM bei Z.n. ALC-Umstellung“.

Da es sich bei den Diagnosen „ERM“, „Epiretinale Membran“, „Epiretinale Gliose“, „Macular pucker“ und „Makulapseudoforamen“ um annähernd dasselbe Krankheitsbild nur mit unterschiedlichen Begriffen handelt, werden diese im folgenden Text unter dem Begriff „ERM“ zusammengefasst.

Da es sich bei der Diagnose „ZVV“ um eine Abkürzung der Diagnose „Zentralvenenverschluss“ handelt, wird diese im folgenden Text unter dem Begriff „Zentralvenenverschluss“ zusammengefasst.

Da es sich bei der Diagnose „VAV“ um eine Abkürzung der Diagnose „Venenastverschluss“ handelt, wird diese im folgenden Text unter dem Begriff „Venenastverschluss“ zusammengefasst.

### 3.2. Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden für die Operationsberichte definiert: Operationen, bei denen die OP-Indikation Re-Vitrektomien waren (z.B. Rezidiv eines Makulaforamens oder Z.n. Silikon-Öl Implantation). Ein sekundäres Studienziel war, den Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran zum Zeitpunkt der Operation zu erfassen. Bei Re-Vitrektomien ist dies per definitionem nicht mehr möglich. Diese Operationen hätten also die statistische Auswertung der Kohorten negativ beeinflusst.

In jedem Fall wäre nicht auszuschließen gewesen, dass bereits bei der Erst-Vitrektomie die in der vorliegenden Arbeit zu untersuchenden Strukturen (z.B. Glaskörperstatus, ERM, ILM) in nicht nachvollziehbarer Weise beeinflusst worden wären, was ebenfalls die statistische Vergleichbarkeit der Kohorten kompromittiert hätte.

Des Weiteren wurden Operationen mit der OP-Indikation „ERM bei AMD“ ausgeschlossen, da es sich hierbei um die letzte Therapiemöglichkeit bei Z.n. mehrfachen Vor-Operationen handelt. Dadurch konnte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, dass diese oft sehr zahlreichen IVOMs einen Einfluss auf den Glaskörperstatus hatten. Außerdem wurden Operationen ausgeschlossen, bei denen ausschließlich ein peripheres Peeling durchgeführt wurde. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die OP-Indikation „Makulaforamen anderer Genese“. D.h. die Genese des Makulaforamens war nicht idiopathisch, sondern z.B. traumatisch, traktiv, bei Ablatio retinae oder im Rahmen einer diabetischen Retinopathie.

### 3.3. Erhobene Parameter und Kodierung

Zur Erfassung wurden die Daten mit dem Computerprogramm *Microsoft Excel 365 für Mac* Version 16.35 unter dem Betriebssystem *macOS High Sierra* Version 10.13.6 in einer Tabelle irreversibel anonymisiert gesammelt. Bevor mit der Datensammlung begonnen wurde, legte der Operateur zusammen mit dem Doktoranden die für diese Studie relevanten Parameter fest, die aus den Operationsberichten gesammelt und erfasst werden sollten. Anhand einer Metrik wurden die nachfolgend aufgeführten Parameter in eine Zahlenkodierung überführt.

Alle Operationsberichte wurden nach demselben Schema analysiert und folgende Parameter wurden erfasst:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Operationsdatum
- Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation
- Augenseite
- Linsenstatus
- ppV-Technik



- Diagnose bei Indikationsstellung
- Gass-Stadium bei Makulaforamen
- Intraoperative Diagnoseänderung
- Intraoperative Gass-Stadiumsänderung
- Selektive Glaskörperfärbung
- Selektiver Glaskörperfarbstoff
- Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran
- Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung
- Selektive ERM-Färbung
- Selektiver ERM-Farbstoff
- Identifizierung der ERM
- Schwierigkeit des ERM-Peelings
- Selektive ILM-Färbung
- Selektiver ILM-Farbstoff
- Identifizierung der ILM
- Schwierigkeit des ILM-Peelings

Die ersten 50 Operationsberichte der 1. Kohorte wurden vom Doktoranden zusammen mit dem Operateur erfasst und kodiert, um eine Fehlinterpretation des Textes durch den Doktoranden möglichst zu minimieren. Ab dem 51. Operationsbericht wurden die Texte selbständig durch den Doktoranden bearbeitet. In unklaren Fällen wurde der fragliche Operationsbericht in Absprache von Doktorand und Operateur entsprechend den obigen Kriterien gemeinsam interpretiert.

### 3.3.1. Geschlecht

Bei den Operationsberichten wurde unterschieden in:

- „Männer“
- „Frauen“

„Männer“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „Frauen“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert.

### 3.3.2. Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation wurde jahresgenau berechnet aus:

- Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr)
- Operationsdatum (Tag, Monat, Jahr)

### 3.3.3. Augenseite

Bei der Augenseite wurde unterschieden in:

- „Rechtes Auge“
- „Linkes Auge“

„Rechtes Auge“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „Linkes Auge“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert.

### 3.3.4. Linsenstatus

Beim Linsenstatus wurde unterschieden in:

- „aphak“ (keine Linse vorhanden)
- „phak“ (natürliche Linse vorhanden, wird bei Operation geschont)
- „pseudophak“ (künstliche Intraokularlinse)
- „Kombinierte Operation“ (natürliche Linse vorhanden, wird in derselben Operation mit Phakoemulsifikation und Einsetzen einer Intraokularlinse behandelt).

„Aphak“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „phak“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „pseudophak“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „Kombinierte Operation“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert.

Falls im Operationsbericht der Linsenstatus nicht erwähnt wurde und der Patient zum Zeitpunkt der Operation unter 50 Jahre alt war, wurde er zur Gruppe „phak“ (Kodierung „1“) gezählt.

Falls im Operationsbericht der Linsenstatus nicht erwähnt wurde und der Patient zum Zeitpunkt der Operation 50 Jahre oder älter war, wurde er zur Gruppe „pseudophak“ (Kodierung „2“) gezählt.

### 3.3.5. ppV-Technik

Bei der ppV-Technik wurde unterschieden in:

- „20-g-pars-plana-Vitrektomie“
- „23-g-pars-plana-Vitrektomie“
- „25-g-pars-plana-Vitrektomie“

„20-g-pars-plana-Vitrektomie“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „23-g-pars-plana-Vitrektomie“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „25-g-pars-plana-Vitrektomie“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert.

### 3.3.6. Diagnose bei Indikationsstellung

Bei den Diagnosen bei Indikationsstellung wurde unterschieden in:

- „ERM“
- „ERM bei diabetischer Retinopathie“
- „Makulaforamen“
- „Zentralvenenverschluss“
- „Venenastverschluss“
- „Vitreomakuläres Traktionssyndrom“
- „Restgliose“
- „Synchisis scintillans“
- „ERM bei Z.n. Plombe“
- „ERM bei Z.n. ALC-Umstellung“

„ERM“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „ERM bei diabetischer Retinopathie“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „Makulaforamen“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert, „Zentralvenenverschluss“ wurde bei der Datenerfassung mit „4“ kodiert, „Venenastverschluss“ wurde bei der Datenerfassung

mit „5“ kodiert, „Vitreomakuläres Traktionssyndrom“ wurde bei der Datenerfassung mit „6“ kodiert, „Restgliose“ wurde bei der Datenerfassung mit „7“ kodiert, „Synchisis scintillans“ wurde bei der Datenerfassung mit „8“ kodiert, „ERM bei Z.n. Plombe“ wurde bei der Datenerfassung mit „9“ kodiert, „ERM bei Z.n. ALC-Umstellung“ wurde bei der Datenerfassung mit „10“ kodiert.

### 3.3.7. Gass-Stadium bei Makulaforamen

Bei Gass-Stadium bei Makulaforamen wurde unterschieden in:

- „Stadium 1“
- „Stadium 2“
- „Stadium 3“
- „Stadium 4“

„Stadium 1“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „Stadium 2“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „Stadium 3“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert, „Stadium 4“ wurde bei der Datenerfassung mit „4“ kodiert.

### 3.3.8. Intraoperative Diagnoseänderung

Bei einer intraoperativen Diagnoseänderung erfolgte die Überführung der gesammelten Daten in die Zahlenkodierung wie unter Absatz 3.3.6. erklärt.

### 3.3.9. Intraoperative Gass-Stadiumsänderung bei Makulaforamen

Bei einer intraoperativen Änderung des Gass-Stadiums bei Makulaforamen erfolgte die Überführung der gesammelten Daten in die Zahlenkodierung wie unter Absatz 3.3.7. erklärt.

### 3.3.10. Selektive Glaskörperfärbung

Bei der selektiven Glaskörperfärbung wurde unterschieden in:

- „keine Färbung“
- „Färbung“

„keine Färbung“ “ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „Färbung“ “ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert.

### 3.3.11. Selektiver Glaskörperfarbstoff

Bei dem selektiven Glaskörper-Farbstoff wurde unterschieden in:

- „entfällt“
- „Triamcinolonacetonid“

„entfällt“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „Triamcinolonacetonid“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert.

### 3.3.12. Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran

Beim Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran wurde unterschieden in:

- „komplett anliegend“
- „teilweise abgehoben“
- „komplett abgelöst“

„Komplett anliegend“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „teilweise abgehoben“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „komplett abgelöst“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert.

Falls im Operationsbericht der Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran nicht erwähnt wurde, wurde er zur Gruppe „komplett abgelöst“ (Kodierung „3“) gezählt.

### 3.3.13. Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung

Bei der Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung wurde unterschieden in:

- „bereits vorhanden“
- „leicht“
- „schwer“

- „nicht möglich“

„Bereits vorhanden“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „leicht“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „schwer“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „nicht möglich“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert.

Falls im Operationsbericht die Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung nicht erwähnt wurde, wurde er zur Gruppe „leicht“ (Kodierung „1“) gezählt.

#### 3.3.14. Selektive ERM-Färbung

Bei der selektiven ERM-Färbung wurde unterschieden in:

- „keine Färbung“
- „Färbung“

„keine Färbung“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „Färbung“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert.

#### 3.3.15. Selektiver ERM-Farbstoff

Bei dem selektiven ERM-Farbstoff wurde unterschieden in:

- „entfällt“
- „Name des verwendeten selektiven ERM-Farbstoffs“

„entfällt“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert. Da uns vor der Datenanalyse nicht klar war, ob überhaupt selektive ERM-Farbstoffe im untersuchten Zeitraum unserer Stichprobe verwendet wurden, konnte im Material und Methodik-Teil dieser Arbeit noch keine Namen der möglicherweise verwendeten ERM-Farbstoffe kodiert werden.

#### 3.3.16. Identifizierung der ERM

Bei der Identifizierung der ERM wurde unterschieden in:

- „ERM nicht identifizierbar“
- „ERM identifizierbar“

„ERM nicht identifizierbar“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „ERM identifizierbar“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert.

### 3.3.17. Schwierigkeit des ERM-Peelings

Bei der Schwierigkeit der ERM-Peelings wurde unterschieden in:

- „ERM nicht vorhanden/nicht identifizierbar“
- „leicht“
- „schwer“
- „nicht möglich“

„ERM nicht vorhanden/nicht identifizierbar“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „leicht“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „schwer“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „nicht möglich“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert.

Falls im Operationsbericht die Schwierigkeit des ERM-Peelings nicht erwähnt wurde, wurde sie zur Gruppe „leicht“ (Kodierung „1“) gezählt.

### 3.3.18. Selektive ILM-Färbung

Bei der selektiven ILM-Färbung wurde unterschieden in:

- „keine Färbung“
- „Färbung“

„keine Färbung“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „Färbung“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert.

### 3.3.19. Selektiver ILM-Farbstoff

Bei dem selektiven ILM-Farbstoff wurde unterschieden in:

- „entfällt“
- „ILM-Blue®“
- „Brilliant-Peel®“
- „Ala-Purple®“

„entfällt“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „ILM-Blue®“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „Brilliant-Peel®“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „Ala-Purple®“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert.

### 3.3.20. Identifizierung der ILM

Bei der Identifizierung der ILM wurde unterschieden in:

- „ILM nicht identifizierbar“
- „ILM identifizierbar“
- „ILM nach ERM-Peeling nicht mehr vorhanden“

„ILM nicht identifizierbar“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „ILM identifizierbar“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „ILM nach ERM-Peeling nicht mehr vorhanden“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert.

### 3.3.21. Schwierigkeit des ILM-Peelings

Bei der Schwierigkeit des ILM-Peelings wurde unterschieden in:

- „ILM nicht identifizierbar“
- „leicht“
- „schwer“
- „nicht möglich“

„ILM nicht identifizierbar“ wurde bei der Datenerfassung mit „0“ kodiert, „leicht“ wurde bei der Datenerfassung mit „1“ kodiert, „schwer“ wurde bei der Datenerfassung mit „2“ kodiert, „nicht möglich“ wurde bei der Datenerfassung mit „3“ kodiert.

Falls im Operationsbericht die Schwierigkeit des ILM-Peelings nicht erwähnt wurde, wurde sie zur Gruppe „leicht“ (Kodierung „1“) gezählt



### 3.4. Binär Logistische Regression

Für die binär logistische Regressionsanalyse wurde derselbe Datensatz wie oben verwendet und in das Computerprogramm *SPSS* importiert. Um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen und einer binär abhängigen Variable besteht, wurde eine multivariable binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Vorraussetzung für jede Gruppe, die durch kategoriale Prädiktoren gebildet wird, ist eine Mindestanzahl in der jeweiligen Gruppe von  $n \geq 25$ .

#### 3.4.1. Identifizierung der ILM

Als Fragestellung wurde in diesem Fall formuliert: „Welche unabhängigen Variablen sind mit der Identifizierung der ILM assoziiert?“ Folgende binäre abhängige Variable wurde definiert:

- „Identifizierung der ILM“ (binäre Kodierung: „ILM nicht identifizierbar“ = 0, „ILM identifizierbar“ = 1)

Folgende unabhängige Variablen, die entweder metrisch oder kategorial kodiert sind, wurden definiert:

- „Kohorte“ (kategoriale Kodierung: „1. Kohorte“ = 1, „2. Kohorte“ = 2)
- „Geschlecht“ (kategoriale Kodierung: „Männer“ = 1, „Frauen“ = 2)
- „Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation“ (metrische Kodierung)
- „Augenseite“ (kategoriale Kodierung: „Rechtes Auge“ = 1, „Linkes Auge“ = 2)
- „Linsenstatus“ (kategoriale Kodierung: „pseudophak“ = 2, „Kombinierte Operation“ = 3)
- „Status HGGM LR“ (kategoriale Kodierung: „HGGM anliegend/teilweise abgehoben“ = 1, „HGGM komplett abgehoben“ = 2)
- „Identifizierung der ERM“ (kategoriale Kodierung: „ERM nicht identifizierbar“ = 0, „ERM identifizierbar“ = 1)

Folgende Fälle wurden in die binär logistische Regression eingeschlossen:

- Alle Fälle der 2. Kohorte, in denen die ILM selektiv intraoperativ gefärbt wurde
- Alle Fälle der 1. Kohorte

Folgende Fälle wurden für die binär logistische Regression ausgeschlossen:

- „Identifizierung der ILM“ („nach ERM-Peeling nicht mehr identifizierbar“ = 3)
- „Selektiver ILM-Farbstoff“ („Ala-Purple®“ = 3), da es sich hier nur um einen Fall handelt
- „Linsenstatus“ („phak“ = 1), da die Gruppe  $n < 25$  ist und nicht mit den anderen Prädiktoren („pseudophak“, „Kombinierte Operation“) zusammengefasst werden konnte.

Die Variable „Status HGGM“ („teilweise abgehoben“ = 2) wurden mit „Status HGGM“ („komplett anliegend“ = 1) zur Variable „Status HGGM LR“ („komplett anliegend/teilweise abgehoben“ = 1) zusammengefasst, um hier  $n \geq 25$  zu erreichen und um diesen Prädiktor in der binär logistischen Regression verwenden zu können.

Folgende Variablen wurden nicht in die logistische Regression eingeschlossen, da Abhängigkeiten zu anderen Variablen bestehen und diese deshalb nicht in der logistischen Regression verwendet werden konnten:

- „ppV-Technik“
- „Diagnose bei Indikationsstellung“
- „Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung“
- „Schwierigkeit des ILM-Peelings“
- „Schwierigkeit des ERM-Peelings“

Folgende Abhängigkeiten bestehen zu den ausgeschlossenen Variablen:

Bei der Variable „ppV-Technik“ besteht eine Abhängigkeit zur Variable „Kohorte“: Da in der 1. Kohorte ausschließlich 20-Gauge-Instrumente für die ppV verwendet wurden und in der 2. Kohorte 20-Gauge-Instrumente, 23-Gauge-Instrumente und 25-Gauge-Instrumente für die ppV verwendet wurden.

Bei der Variable „Diagnose bei Indikationsstellung“ besteht eine Abhängigkeit zur Variablen „Identifizierung der ERM“: Da bei bestimmten Diagnosen bereits bei Indikationsstellung (z.B. „ERM“ oder „ERM bei diabetischer Retinopathie“) von einer vorhandenen ERM ausgegangen wird, aber bei anderen Diagnosen bei Indikationsstellung (z.B. „Zentralvenenverschluss“ oder „Venenastverschluss“) eine ERM nur evtl. vorhanden sein könnte.

Bei der Variable „Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung“ besteht eine Abhängigkeit zur Variable „Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran“: Da z.B. bei einer bereits komplett abgelösten hinteren Glaskörpergrenzmembran vom Operateur immer die „Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung“ mit „bereits vorhanden“ angegeben wurde.

Bei der Variable „Schwierigkeit des ILM-Peelings“ besteht eine Abhängigkeit zur Variable „Identifizierung der ILM“: Da nur bei einer vorhandenen ILM die ILM auch gepeelt und somit eine Schwierigkeit des Peelings angegeben werden konnte.

Genauso besteht bei der Variable „Schwierigkeit des ERM-Peelings“ eine Abhängigkeit zur Variable „Identifizierung der ERM“. Da nur bei einer vorhandenen ERM die ERM auch gepeelt und somit eine Schwierigkeit des Peelings angegeben werden konnte.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Deskriptive Statistik

Die Daten wurden mit dem Computerprogramm *Microsoft Excel 365 für Mac* Version 16.35 unter dem Betriebssystem *macOS High Sierra* Version 10.13.6 statistisch ausgewertet. Die prozentualen Ergebnisse wurden auf eine Nachkommastelle gerundet.

#### 4.1.1. Geschlecht

##### 4.1.1.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe waren 209 Männer (52%) und 191 Frauen (48%).

##### 4.1.1.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte waren 87 Männer (44%) und 113 Frauen (56%).

##### 4.1.1.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte waren 122 Männer (61%) und 78 Frauen (39%).

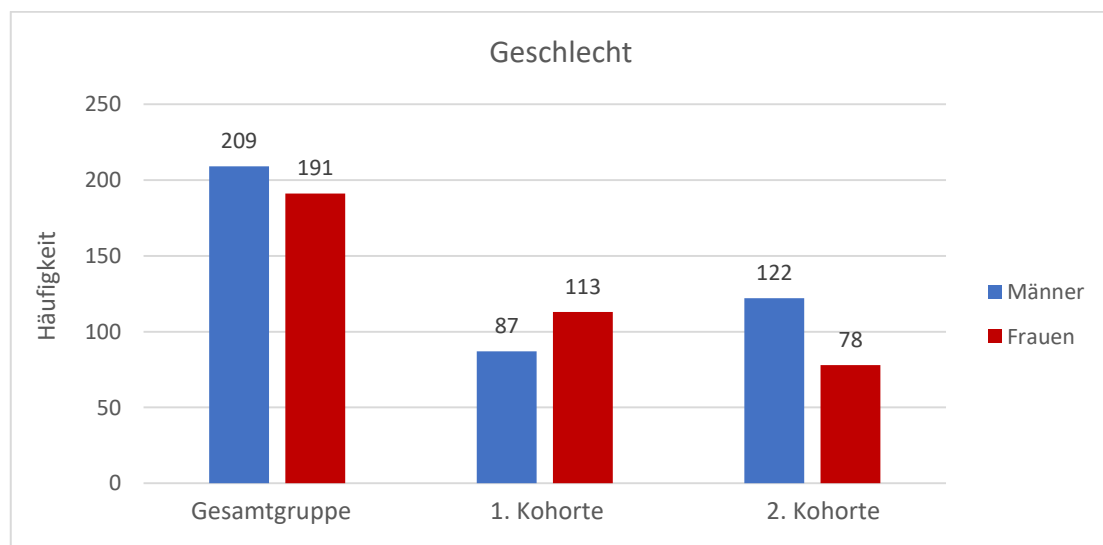


Abbildung 1: Geschlechterverteilung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

## 4.1.2. Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation

### 4.1.2.1. Gesamtgruppe

Das Altersintervall in der Gesamtgruppe lag zwischen 27 und 91 Jahren. Das mittlere Alter betrug 70,42 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,39 Jahren. Der Median lag bei 71 Jahren.

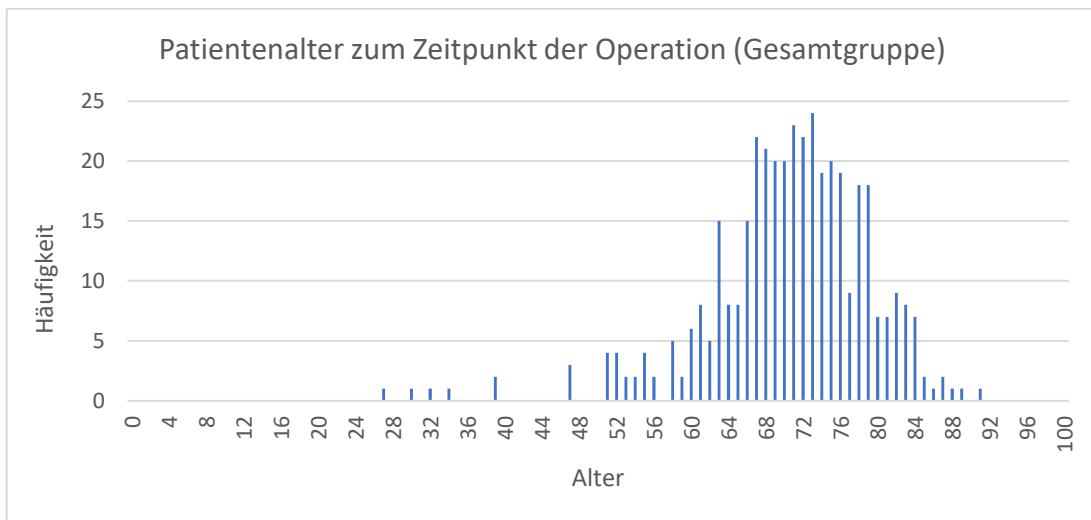


Abbildung 2: Altersverteilung in der Gesamtgruppe

### 4.1.2.2. 1. Kohorte

Das Altersintervall in der 1. Kohorte lag zwischen 27 und 91 Jahren. Das mittlere Alter betrug 69,11 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,93 Jahren. Der Median lag bei 70 Jahren.

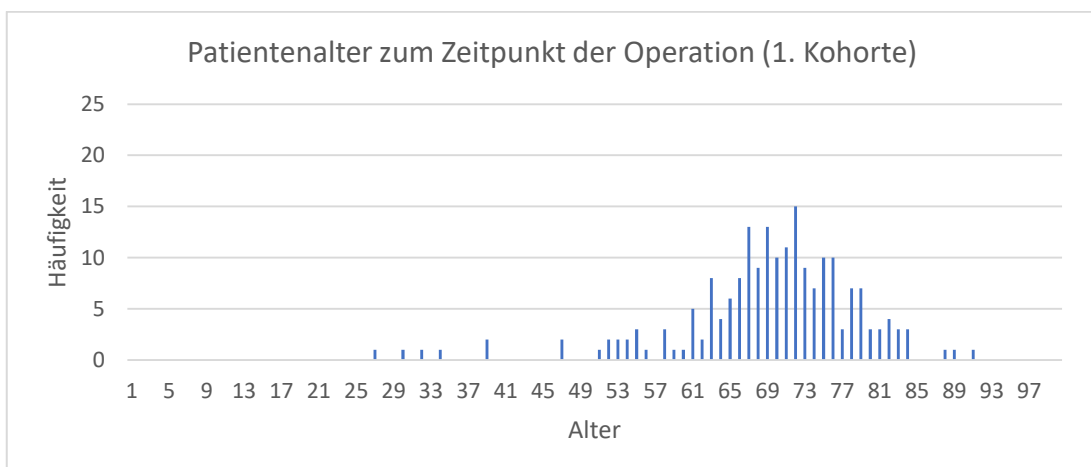


Abbildung 3: Altersverteilung in der 1. Kohorte

#### 4.1.2.3. 2. Kohorte

Das Altersintervall in der Gesamtgruppe lag zwischen 48 und 87 Jahren. Das mittlere Alter betrug 71,74 Jahre mit einer Standardabweichung von 8,94 Jahren. Der Median lag bei 73 Jahren.

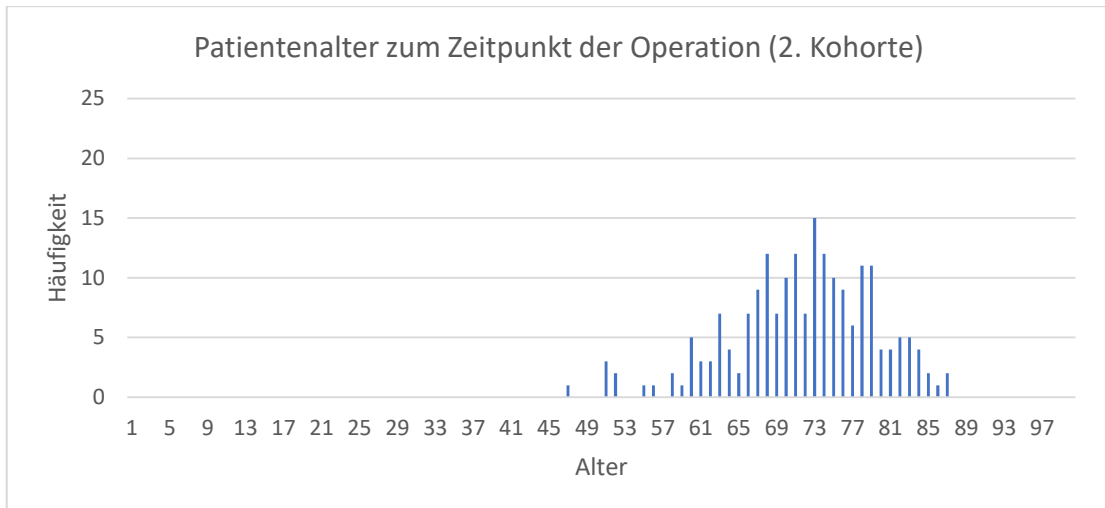


Abbildung 4: Altersverteilung in der 2. Kohorte

#### 4.1.3. Augenseite

##### 4.1.3.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe wurde in 186 Fällen (46,5%) das rechte Auge und in 214 Fällen (53,5%) das linke Auge operiert.

##### 4.1.3.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte wurde in 96 Fällen (48%) das rechte Auge und in 104 Fällen (52%) das linke Auge operiert.

##### 4.1.3.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte wurde in 90 Fällen (45%) das rechte Auge und in 110 Fällen (55%) das linke Auge operiert.

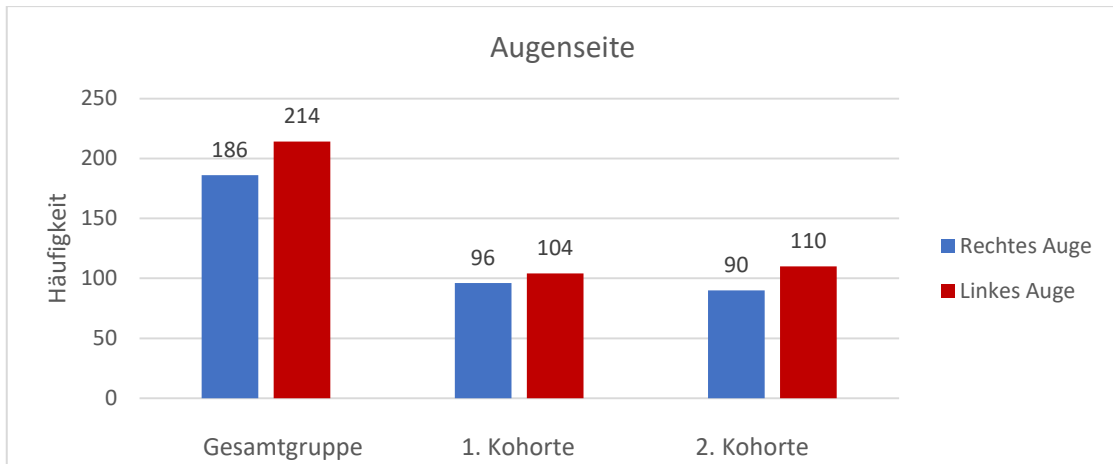


Abbildung 5: Augenseite in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.4. Linsenstatus

##### 4.1.4.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe waren 0 Fälle (0%) aphak, 12 Fälle (3%) phak und 177 Fälle (44,3%) pseudophak. 211 Fälle (52,8%) erhielten eine kombinierte Operation.

##### 4.1.4.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte waren 0 Fälle (0%) aphak, 12 Fälle (6%) phak und 118 Fälle (59%) pseudophak. 70 Fälle (35%) erhielten eine kombinierte Operation.

##### 4.1.4.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte waren 0 Fälle (0%) aphak, 0 Fälle (0%) phak und 59 Fälle (29,5%) pseudophak. 141 Fälle (70,5%) erhielten eine kombinierte Operation.

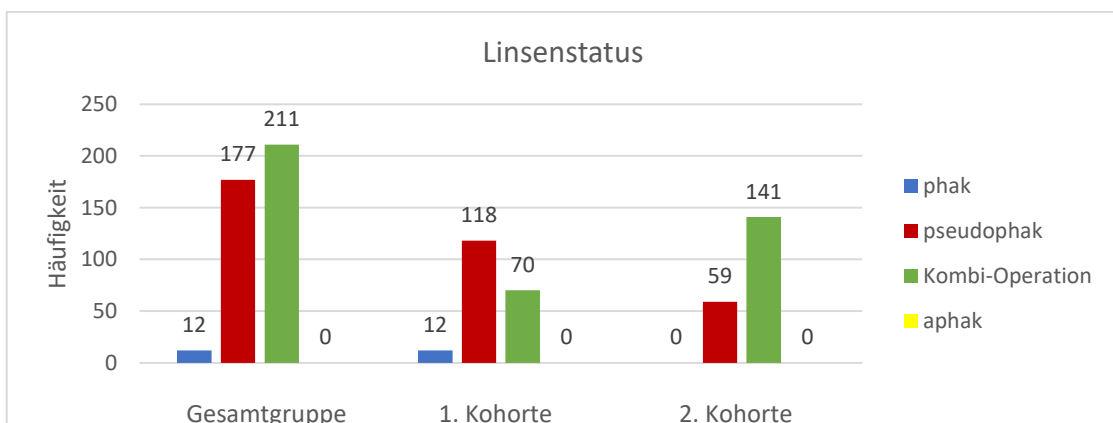


Abbildung 6: Linsenstatus in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte



#### 4.1.5. ppV-Technik

##### 4.1.5.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe wurde in 201 Fällen (50,3%) eine 20-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 182 Fällen (45,5%) wurde eine 23-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 17 Fällen (4,3%) wurde eine 25-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt.

##### 4.1.5.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte wurde in 200 Fällen (100%) eine 20-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 0 Fällen (0%) wurde eine 23-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 0 Fällen (0%) wurde eine 25-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt.

##### 4.1.5.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte wurde in 1 Fall (0,5%) eine 20-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 182 Fällen (91%) wurde eine 23-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 17 Fällen (8,5%) wurde eine 25-g-pars-plana-Vitrektomie durchgeführt.

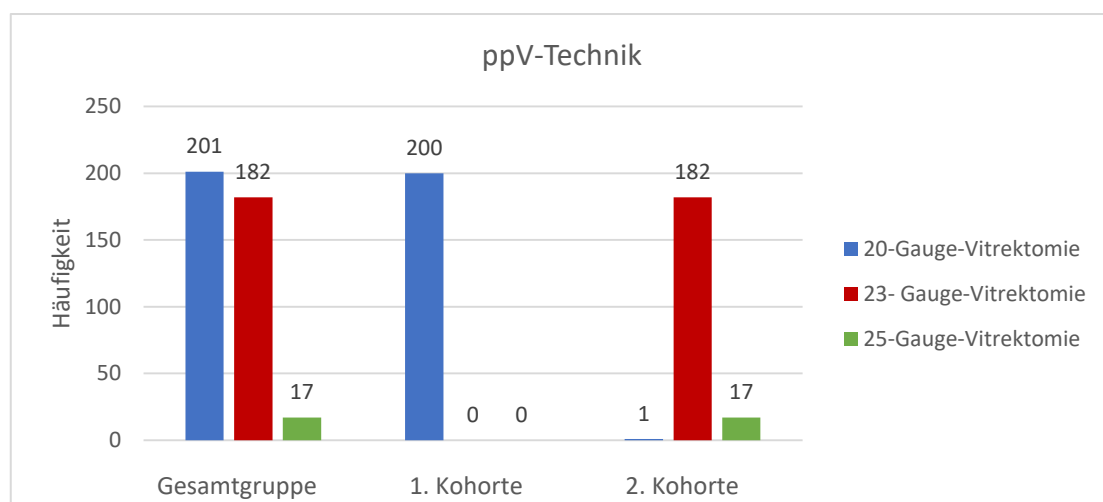


Abbildung 7: ppV-Technik in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.6. Diagnose bei Indikationsstellung

##### 4.1.6.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe hatten 222 Fälle (55,5%) als Diagnose „ERM“, 27 Fälle (6,8%) „ERM mit diabetischer Retinopathie“, 85 Fälle (21,3%) „Makulaforamen“, 19 Fälle (4,8%) „Zentralvenenverschluss“, 7 Fälle (1,8%) „Venenastverschluss“, 34 Fälle (8,5%) „VMTS“, 3 Fälle (0,8%) „Restglioase“, 1 Fall (0,3%) „Synchisis scintillans“, 1 Fall (0,3%) „ERM bei Z.n. Plombe“ und 1 Fall (0,3%) „ERM bei Z.n. ALC-Umstellung“.

##### 4.1.6.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte hatten 94 Fälle (47%) als Diagnose „ERM“, 20 Fälle (10%) „ERM mit diabetischer Retinopathie“, 53 Fälle (26,5%) „Makulaforamen“, 19 Fälle (9,5%) „Zentralvenenverschluss“, 6 Fälle (3%) „Venenastverschluss“, 6 Fälle (3%) „VMTS“, 2 Fälle (1%) „Restglioase“, 0 Fälle (0%) „Synchisis scintillans“, 0 Fälle (0%) „ERM bei Z.n. Plombe“ und 0 Fälle (0%) „ERM bei Z.n. ALC-Umstellung“.

##### 4.1.6.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte hatten 128 Fälle (64%) als Diagnose „ERM“, 7 Fälle (3,5%) „ERM mit diabetischer Retinopathie“, 32 Fälle (16%) „Makulaforamen“, 0 Fälle (0%) „Zentralvenenverschluss“, 1 Fall (0,5%) „Venenastverschluss“, 28 Fälle (14%) „VMTS“, 2 Fälle (1%) „Restglioase“, 1 Fall (0,5%) „Synchisis scintillans“, 1 Fall (0,5%) „ERM bei Z.n. Plombe“ und 1 Fall (0,5%) „ERM bei Z.n. ALC-Umstellung“.

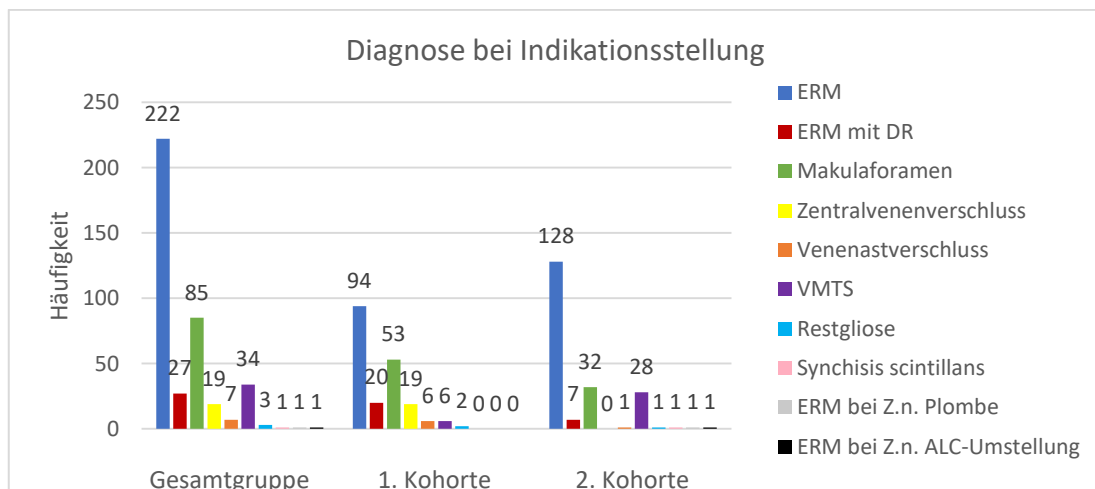


Abbildung 8: Diagnose bei Indikationsstellung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.7. Gass-Stadium bei Makulaforamen

##### 4.1.7.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe hatten 85 Fälle (21,3%) ein Makulaforamen. Davon war das Makulaforamen in 45 Fällen (52,9%) im Stadium II, in 25 Fällen (29,4%) im Stadium III und in 15 Fällen (17,6%) im Stadium IV.

##### 4.1.7.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte hatten 53 Fälle (26,5%) ein Makulaforamen. Davon war das Makulaforamen in 25 Fällen (47,2%) im Stadium II, in 17 Fällen (32,1%) im Stadium III und in 11 Fällen (20,8%) im Stadium IV.

##### 4.1.7.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte hatten 32 Fälle (16%) ein Makulaforamen. Davon war das Makulaforamen in 20 Fällen (62,5%) im Stadium II, in 8 Fällen (25%) im Stadium III und in 4 Fällen (12,5%) im Stadium IV.

#### 4.1.8. Intraoperative Diagnoseänderung

##### 4.1.8.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe wurde in 3 Fällen (0,8%) intraoperativ die initiale Diagnose „ERM“ zur Diagnose „Makulaforamen“ geändert.

##### 4.1.8.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte wurde in 2 Fällen (1%) intraoperativ die initiale Diagnose „ERM“ zur Diagnose „Makulaforamen“ geändert.

##### 4.1.8.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte wurde in 1 Fall (0,5%) intraoperativ die initiale Diagnose „ERM“ zur Diagnose „Makulaforamen“ geändert.

#### 4.1.9. Intraoperative Gass-Stadiumsänderung bei Makulaforamen

##### 4.1.9.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe wurde in 5 Fällen (1,3%) intraoperativ das Gass-Stadium geändert.

##### 4.1.9.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte wurde in 4 Fällen (2%) intraoperativ das Gass-Stadium geändert.

##### 4.1.9.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte wurde in 1 Fall (0,5%) intraoperativ das Gass-Stadium geändert.

#### 4.1.10. Selektive Glaskörperfärbung

In der Gesamtgruppe wurde in keinem Fall der Glaskörper selektiv gefärbt.

#### 4.1.11. Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran

##### 4.1.11.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe war in 219 Fällen (54,8%) die hintere Glaskörpergrenzmembran komplett anliegend, in 15 Fällen (3,8%) die hintere Glaskörpergrenzmembran teilweise abgehoben und in 166 Fällen (41,5%) die hintere Glaskörpergrenzmembran komplett abgehoben.

##### 4.1.11.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte war in 85 Fällen (42,5%) die hintere Glaskörpergrenzmembran komplett anliegend, in 12 Fällen (6%) die hintere Glaskörpergrenzmembran teilweise abgehoben und in 103 Fällen (51,5%) die hintere Glaskörpergrenzmembran komplett abgehoben.

##### 4.1.11.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte war in 134 Fällen (67%) die hintere Glaskörpergrenzmembran komplett anliegend, in 3 Fällen (1,5%) die hintere Glaskörpergrenzmembran teilweise abgehoben und in 63 Fällen (31,5%) die hintere Glaskörpergrenzmembran komplett abgehoben.

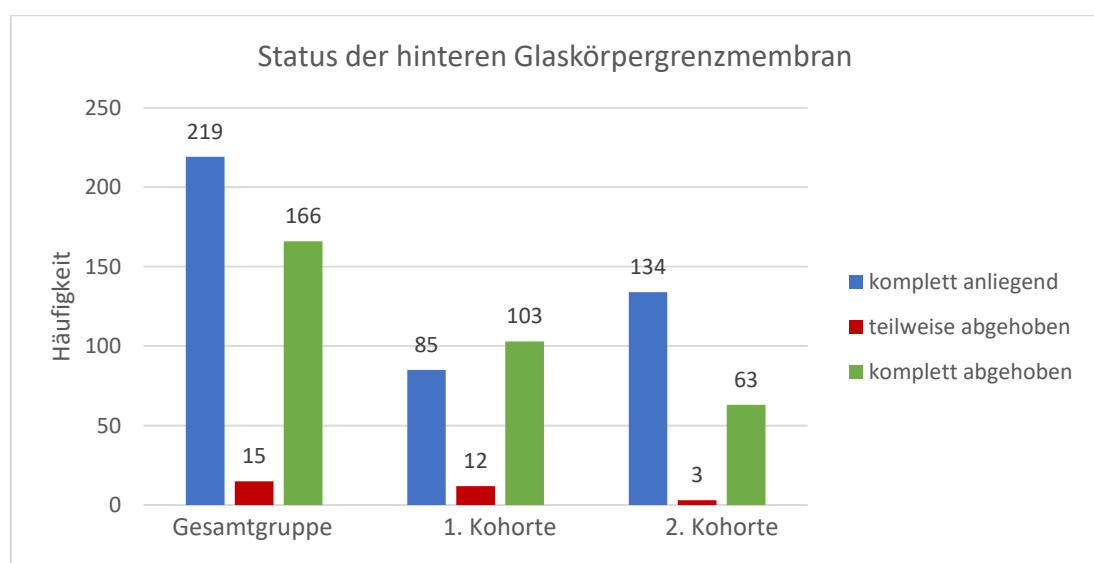


Abbildung 9: Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.12. Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung

##### 4.1.12.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe war in 166 Fällen (41,5%) die hintere Glaskörperabhebung bereits vorhanden. In 89 Fällen (22,3%) war die Induktion der hinteren Glaskörperabhebung leicht, in 143 Fällen (35,8%) schwer und in 2 Fällen (0,5%) nicht möglich.

##### 4.1.12.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte war in 102 Fällen (51%) die hintere Glaskörperabhebung bereits vorhanden. In 49 Fällen (24,5%) war die Induktion der hinteren Glaskörperabhebung leicht, in 48 Fällen (24%) schwer und in 1 Fall (0,5%) nicht möglich.

##### 4.1.12.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte war in 64 Fällen (32%) die hintere Glaskörperabhebung bereits vorhanden. In 40 Fällen (20%) war die Induktion der hinteren Glaskörperabhebung leicht, in 95 Fällen (47,5%) schwer und in 1 Fall (0,5%) nicht möglich.

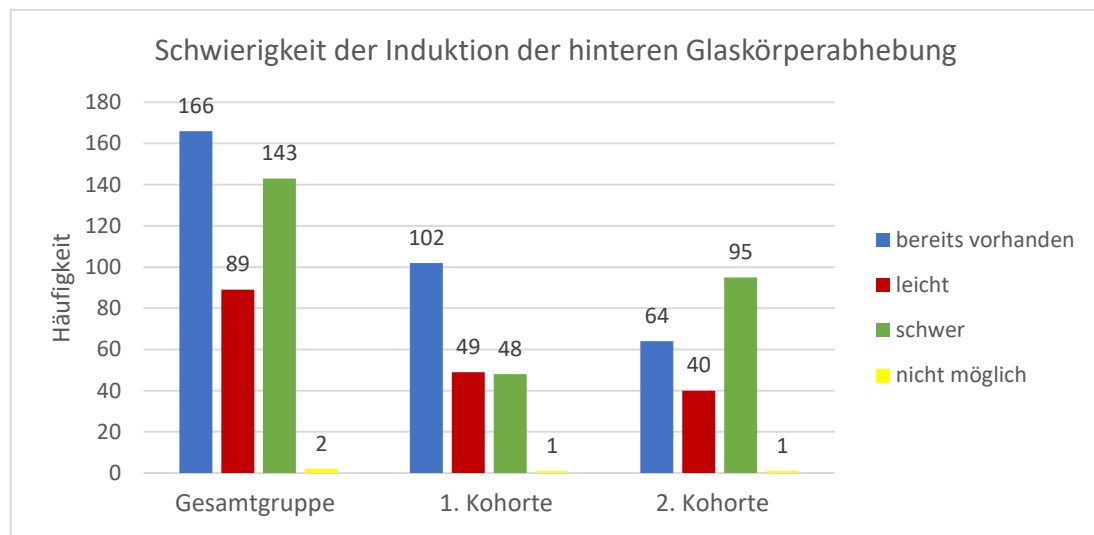


Abbildung 10: Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.13. Selektive ERM-Färbung

In der Gesamtgruppe wurde in keinem Fall die ERM selektiv gefärbt.

#### 4.1.14. Identifizierung der ERM

##### 4.1.14.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe konnte in 224 Fällen (56%) die ERM identifiziert werden. In 176 Fällen (44%) konnte die ERM nicht identifiziert werden.

##### 4.1.14.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte konnte in 110 Fällen (55%) die ERM identifiziert werden. In 90 Fällen (45%) konnte die ERM nicht identifiziert werden.

##### 4.1.14.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte konnte in 114 Fällen (57%) die ERM identifiziert werden. In 86 Fällen (43%) konnte die ERM nicht identifiziert werden.

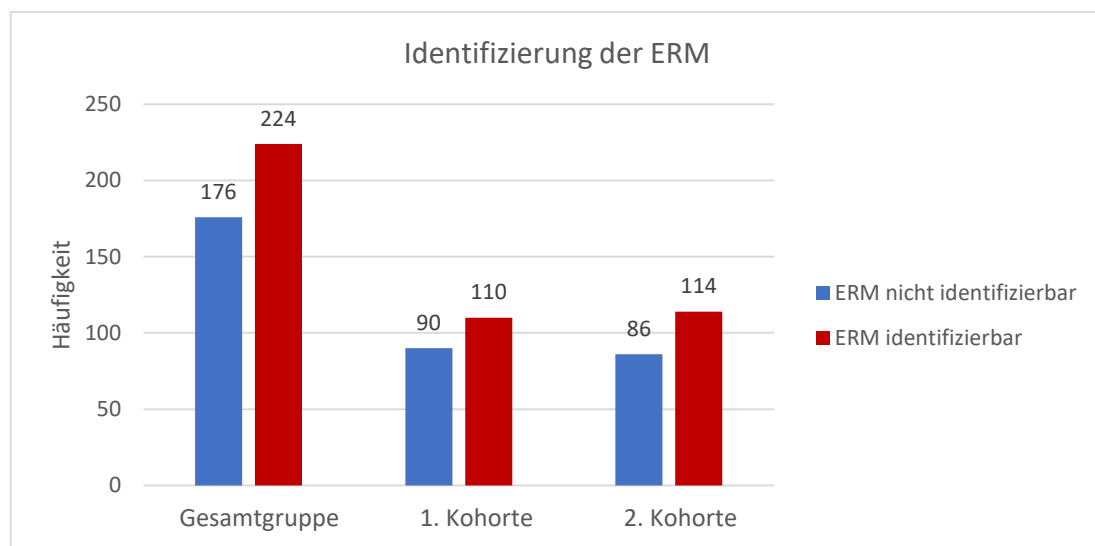


Abbildung 11: Identifizierung der ERM in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.15. Schwierigkeit des ERM-Peelings

##### 4.1.15.1. Gesamtgruppe

Wenn die ERM identifiziert werden konnte, war in der Gesamtgruppe in 133 Fällen (59,4%) das ERM-Peeling leicht, in 89 Fällen schwer (39,7%) und in 2 Fällen (0,9%) nicht möglich.

##### 4.1.15.2. 1. Kohorte

Wenn die ERM identifiziert werden konnte, war in der 1. Kohorte in 63 Fällen (57,3%) das ERM-Peeling leicht, in 46 Fällen (41,8%) schwer und in 1 Fall (0,9%) nicht möglich.

##### 4.1.15.3. 2. Kohorte

Wenn die ERM identifiziert werden konnte, war in der 2. Kohorte in 70 Fällen (61,4%) das ERM-Peeling leicht, in 43 Fällen (37,7%) schwer und in 1 Fall (0,9%) nicht möglich.

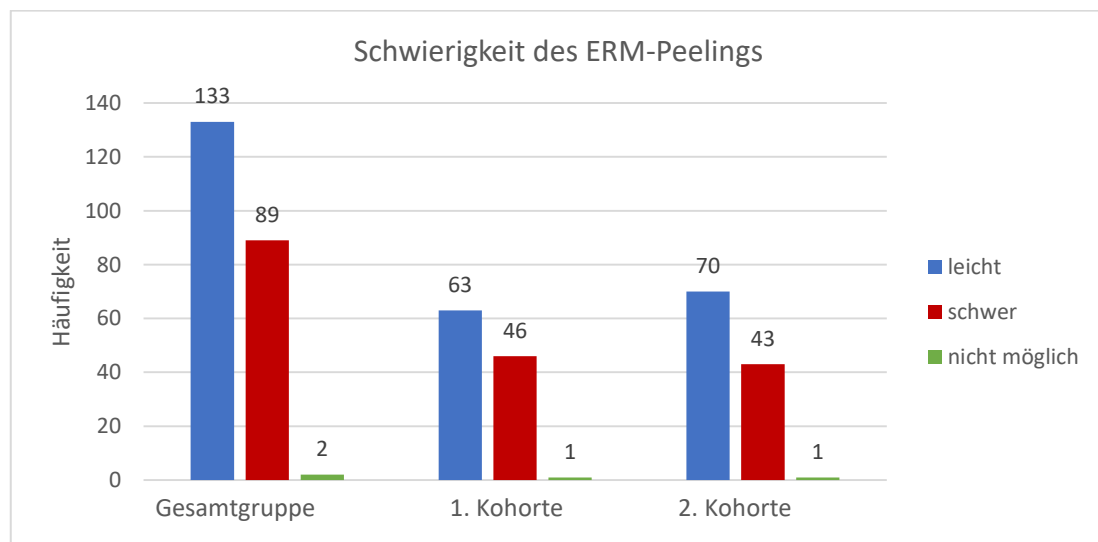


Abbildung 12: Schwierigkeit des ERM-Peelings in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte



#### 4.1.16. Selektive ILM-Färbung

##### 4.1.16.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe wurde in 252 Fällen (63%) die ILM nicht selektiv gefärbt. In 148 Fällen (37%) wurde die ILM selektiv gefärbt.

##### 4.1.16.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte wurde in 200 Fällen (100%) die ILM nicht selektiv gefärbt. In 0 Fällen (0%) wurde die ILM selektiv gefärbt.

##### 4.1.16.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte wurde in 52 Fällen (26%) die ILM selektiv nicht gefärbt. In 148 Fällen (74%) wurde die ILM selektiv gefärbt.

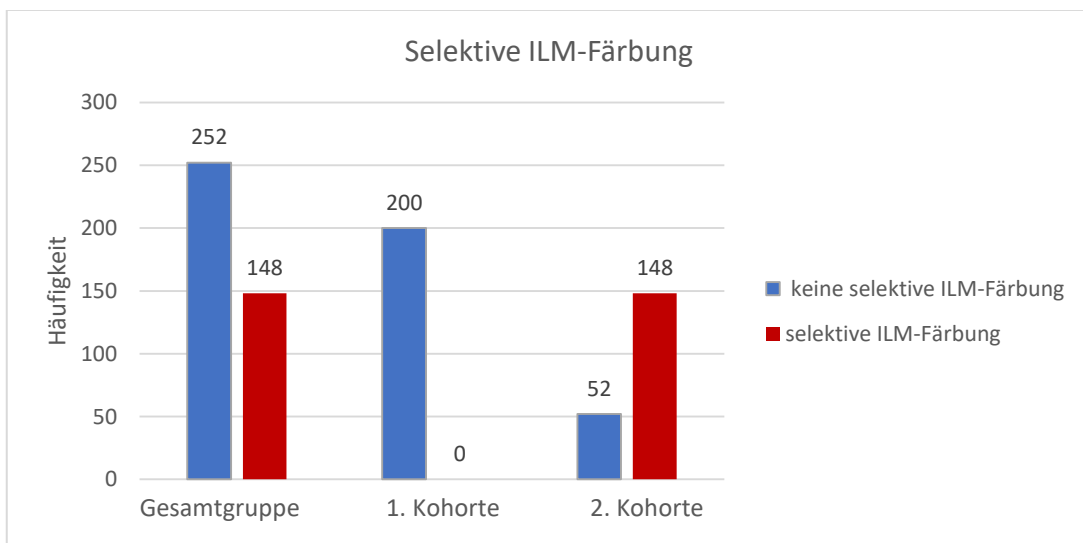


Abbildung 13: Selektive ILM-Färbung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.17. Selektiver ILM-Farbstoff

##### 4.1.17.1. Gesamtgruppe

Wenn ein selektiver ILM-Farbstoff eingesetzt wurde, wurde in der Gesamtgruppe in 87 Fällen (58,8%) ILM-Blue®, in 60 Fällen (40,5%) Brilliant-Peel® und in 1 Fall (0,7%) Ala-Purple® als Vitalfarbstoff verwendet.

##### 4.1.17.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte wurden keine Vitalfarbstoffe verwendet.

##### 4.1.17.3. 2. Kohorte

Wenn ein selektiver ILM-Farbstoff eingesetzt wurde, wurde in der 2. Kohorte in 87 Fällen (58,8%) ILM-Blue®, in 60 Fällen (40,5%) Brilliant-Peel® und in 1 Fall (0,7%) Ala-Purple® als Vitalfarbstoff verwendet.

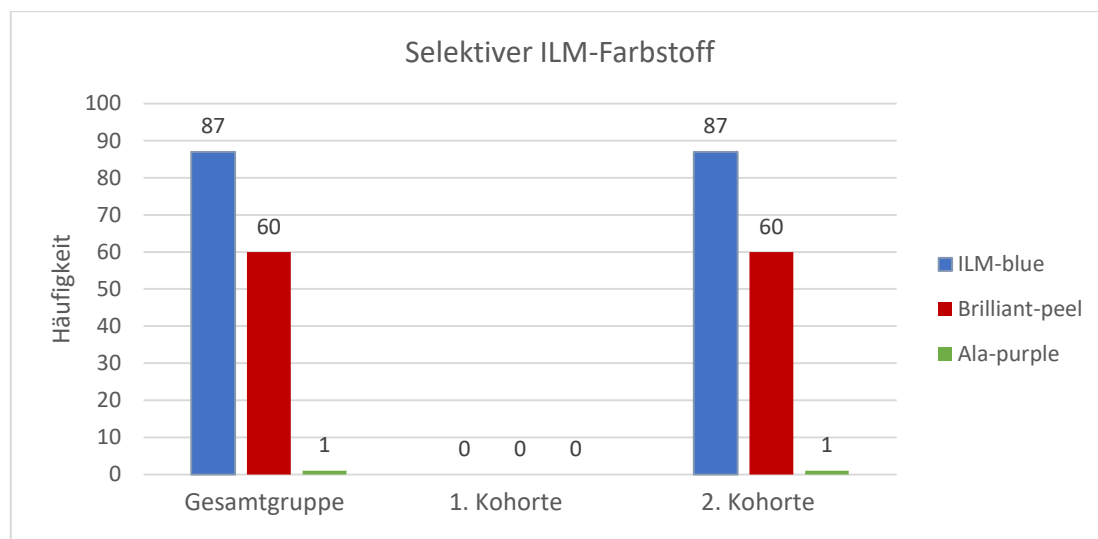


Abbildung 14: Selektiver ILM-Farbstoff in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.18. Identifizierung der ILM

##### 4.1.18.1. Gesamtgruppe

In der Gesamtgruppe konnte in 45 Fällen (11,3%) die ILM nicht identifiziert werden. In 297 Fällen (74,3%) konnte die ILM identifiziert werden. In 58 Fällen (14,5%) konnte die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifiziert werden.

##### 4.1.18.2. 1. Kohorte

In der 1. Kohorte konnte in 37 Fällen (18,5%) die ILM nicht identifiziert werden. In 138 Fällen (69%) konnte die ILM identifiziert werden. In 25 Fällen (12,5%) konnte die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifiziert werden.

##### 4.1.18.3. 2. Kohorte

In der 2. Kohorte konnte in 8 Fällen (4%) die ILM nicht identifiziert werden. In 159 Fällen (79,5%) konnte die ILM identifiziert werden. In 33 Fällen (16,5%) konnte die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifiziert werden.

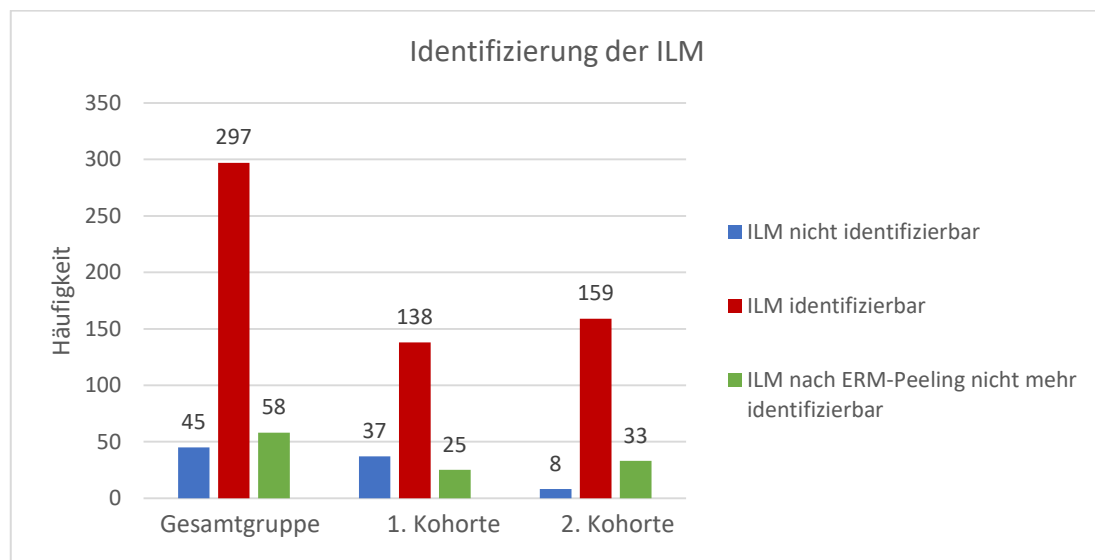


Abbildung 15: Identifizierung der ILM in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

#### 4.1.18.4. Identifizierung der ILM abhängig vom selektiven ILM-Farbstoff

In der 2. Kohorte, in der in 148 (74%) Fällen Vitalfarbstoffe angewendet wurden, konnte die ILM in 124 (84%) der 148 Fälle identifiziert werden

In 87 Fällen (43,5%) in der 2. Kohorte wurde der selektive ILM-Farbstoff ILM-Blue® verwendet: Dabei konnte in 0 Fällen (0%) die ILM nicht identifiziert werden, in 70 Fällen (80,5%) konnte die ILM identifiziert werden und in 17 Fällen (19,5%) war die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr vorhanden.

In 60 Fällen (30%) in der 2. Kohorte wurde der selektive ILM-Farbstoff Brilliant-Peel® verwendet: Dabei konnte in 2 Fällen (3,3%) die ILM nicht identifiziert werden, in 53 Fällen (88,3%) konnte die ILM identifiziert werden und in 5 Fällen (8,3%) war die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr vorhanden.

In 1 Fall (0,5%) in der 2. Kohorte wurde der selektive ILM-Farbstoff Ala-Purple® verwendet: Dabei konnte in 0 Fällen (0%) die ILM nicht identifiziert werden, in 1 Fall (100%) konnte die ILM identifiziert werden und in 0 Fällen (0%) war die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr vorhanden.

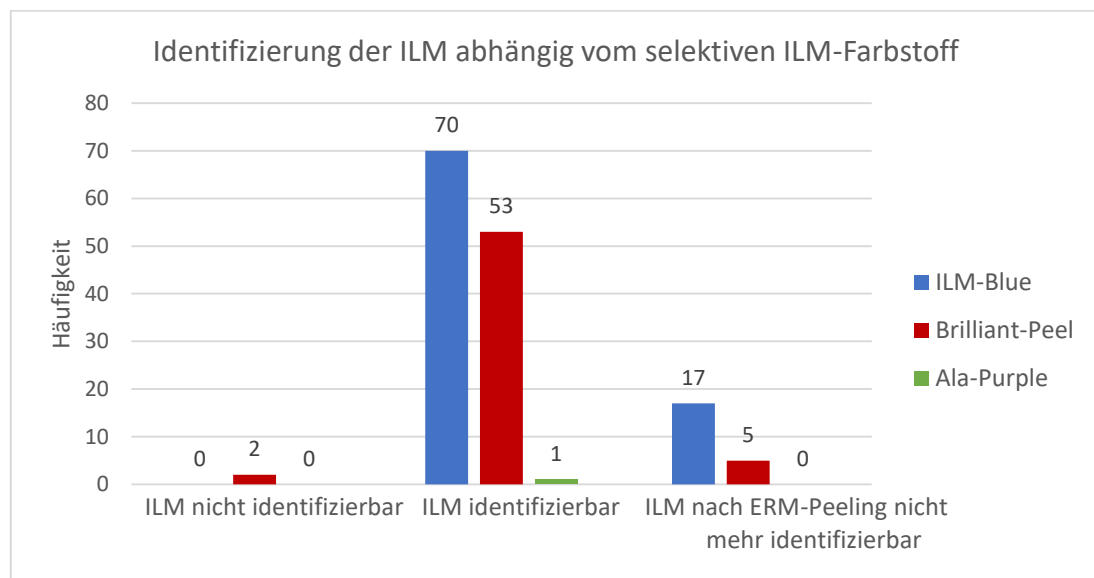


Abbildung 16: Identifizierung der ILM abhängig vom selektiven ILM-Farbstoff

#### 4.1.19. Schwierigkeit des ILM-Peelings

##### 4.1.19.1. Gesamtgruppe

Wenn die ILM identifiziert werden konnte, war in der Gesamtgruppe in 161 Fällen (54,2%) das ILM-Peeling leicht, in 134 Fällen (45,1%) schwer und in 2 Fällen (0,7%) nicht möglich.

##### 4.1.19.2. 1. Kohorte

Wenn die ILM identifiziert werden konnte, war in der 1. Kohorte in 75 Fällen (54,3%) das ILM-Peeling leicht, in 62 Fällen (44,9%) schwer und in 1 Fall (0,7%) nicht möglich.

##### 4.1.19.3. 2. Kohorte

Wenn die ILM identifiziert werden konnte, war in der 2. Kohorte in 86 Fällen (54,1%) das ILM-Peeling leicht, in 72 Fällen (45,3%) schwer und in 1 Fall (0,6%) nicht möglich.

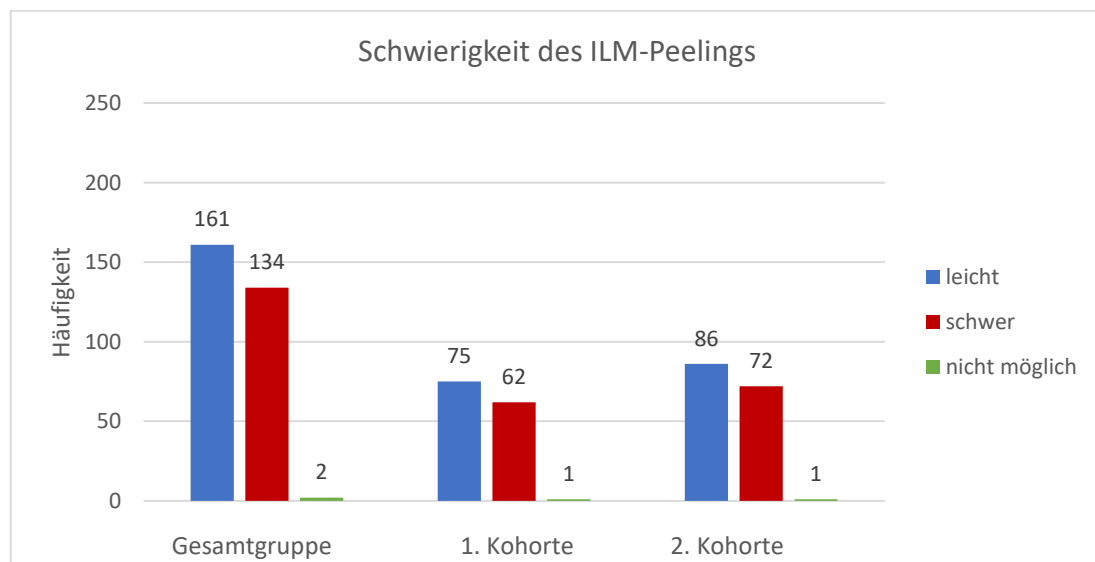


Abbildung 17: Schwierigkeit des ILM-Peelings in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte

## 4.2. Chi-Quadrat-Test

Für die Überprüfung der Alternativhypothese wurde als statistischer Test der Chi-Quadrat-Test gewählt. Waren die erwarteten Häufigkeiten mancher Zellen  $< 5$  wurde der exakte Test nach Fisher gewählt. Das Signifikanzniveau wurde mit 0,05 festgelegt.

### 4.2.1. Identifizierung der ILM abhängig von selektiver ILM-Färbung

#### 4.2.1.1. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 1. Kohorte

*Tabelle 1: Beobachtete und erwartete Fälle von selektiver ILM-Färbung und ILM-Identifizierung in der 2. Kohorte (gefärbte Fälle) und 1. Kohorte*

<b>Beobachtete (Erwartete) Fälle</b>	ILM nicht identifizierbar	ILM identifizierbar	
1. Kohorte	37 (22,67)	138 (152,33)	175
gefärbte Fälle der 2. Kohorte	2 (16,33)	124 (109,67)	126
	39	262	301

In Tabelle 1 sind die beobachteten Fälle und in Klammern die erwarteten Fälle aufgeführt. Die erwarteten Fälle wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Folgende Fälle wurden in den Test eingeschlossen: Alle Fälle der 1. Kohorte und alle Fälle der 2. Kohorte, in denen die ILM selektiv gefärbt wurde. Alle Fälle, in denen die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifizierbar war, wurden ausgeschlossen. Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten abweichen (Chi-Quadrat(1,  $n = 301$ ) = 24,84,  $p < 0,001$ ). Das Ergebnis ist statistisch hoch signifikant, da der p-Wert  $< 0,01$  ist. Aufgrund von diesem statistischen Test konnte die Alternativhypothese bestätigt werden: Die Anwendung intraoperativer Vitalfarbstoffe bei pars-plana-Vitrektomien führte in unserer Stichprobe zu einer signifikant besseren Identifizierbarkeit der ILM.

#### 4.2.1.2. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 2. Kohorte (ungefärbte Fälle)

Tabelle 2: Beobachtete und erwartete Fälle von selektiver ILM-Färbung und ILM-Identifizierung in der 2. Kohorte (gefärbte und ungefärbte Fälle)

<b>Beobachtete (Erwartete) Fälle</b>	ILM nicht identifizierbar	ILM identifizierbar	
ungefärbte Fälle der 2. Kohorte	6 (1,96)	35 (39,04)	41
gefärbte Fälle der 2. Kohorte	2 (6,04)	124 (119,96)	126
	8	159	167

In Tabelle 2 sind die beobachteten Fälle und in Klammern die erwarteten Fälle aufgeführt. Die erwarteten Fälle wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Folgende Fälle wurden in den Test eingeschlossen: Alle Fälle der 2. Kohorte. Alle Fälle, in denen die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifizierbar waren, wurden ausgeschlossen. Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass die beobachteten Häufigkeiten statistisch signifikant von den erwarteten Häufigkeiten abweichen (Chi-Quadrat(1, n = 167) = 11,55, p < 0,001). Das Ergebnis ist statistisch hoch signifikant, da der p-Wert < 0,001 ist. Aufgrund von diesem statistischen Test konnte auch hier die Alternativhypothese bestätigt werden: Die Anwendung intraoperativer Vitalfarbstoffe bei pars-plana-Vitrektomien führte in unserer Stichprobe zu einer signifikant besseren Identifizierbarkeit der ILM.

#### 4.2.2. Schwierigkeit des ILM-Peelings abhängig von selektiver ILM-Färbung

##### 4.2.2.1. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 1. Kohorte

Tabelle 3: Beobachtete und erwartete Fälle der Schwierigkeit des ILM-Peelings abhängig von selektiver ILM-Färbung in der 2. Kohorte (gefärbte Fälle) und 1. Kohorte

<b>Beobachtete (Erwartete) Fälle</b>	gefärbte Fälle der 2. Kohorte	1. Kohorte	
ILM-Peeling leicht	65 (66,26)	75 (73,74)	140
ILM-Peeling schwer	58 (56,79)	62 (63,21)	120
ILM-Peeling nicht möglich	1 (0,95)	1 (1,05)	2
	124	138	262

In Tabelle 3 sind die beobachteten Fälle und in Klammern die erwarteten Fälle aufgeführt. Die erwarteten Fälle wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Folgende Fälle wurden in den Test eingeschlossen: Alle Fälle der 1. Kohorte und alle Fälle der 2. Kohorte, in denen die ILM selektiv gefärbt wurde. Alle Fälle, in denen die ILM nicht identifizierbar war, wurden ausgeschlossen. Der exakte Test nach Fisher zeigt, dass die beobachteten Häufigkeiten nicht signifikant von den erwarteten Häufigkeiten abweichen (Fisher's exact(2, n = 262) = 0,099, p = 0,951). Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant, da der p-Wert > 0,05 ist. Damit konnte keine statistische Abhängigkeit zwischen selektiver ILM-Färbung und der Schwierigkeit des ILM-Peelings nachgewiesen werden.

#### 4.2.2.2. 2. Kohorte (gefärbte Fälle) vs. 2. Kohorte (ungefärbte Fälle)

*Tabelle 4: Beobachtete und erwartete Fälle der Schwierigkeit des ILM-Peelings abhängig von selektiver ILM-Färbung in der 2. Kohorte (gefärbte und ungefärbte Fälle)*

<b>Beobachtete (Erwartete) Fälle</b>	gefärbte Fälle der 2. Kohorte	ungefärbte Fälle der 2. Kohorte	
ILM-Peeling leicht	65 (67,07)	21 (18,93)	86
ILM-Peeling schwer	58 (56,15)	14 (15,85)	72
ILM-Peeling nicht möglich	1 (0,78)	0 (0,22)	1
	124	35	159

In Tabelle 4 sind die beobachteten Fälle und in Klammern die erwarteten Fälle aufgeführt. Die erwarteten Fälle wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet.

Folgende Fälle wurden in den Test eingeschlossen: Alle Fälle der 2. Kohorte. Alle Fälle, in denen die ILM nicht identifizierbar war, wurden ausgeschlossen. Der exakte Test nach Fisher zeigt, dass die beobachteten Häufigkeiten nicht signifikant von den erwarteten Häufigkeiten abweichen (Fisher's exact(2, n = 159) = 0,849, p = 0,654). Das Ergebnis ist nicht signifikant, da der p-Wert > 0,05 ist. Damit konnte keine statistische Abhängigkeit zwischen selektiver ILM-Färbung und der Schwierigkeit des ILM-Peelings nachgewiesen werden.

### 4.3. Binär Logistische Regression

Die Ergebnisse aus der binär logistischen Regressionsanalyse wurden mit fachlicher Unterstützung eines Statistikers des UNIKA-T (Forschungsverbund der Universität Augsburg, TUM, LMU und des Universitätsklinikums Augsburg) interpretiert:



### 4.3.1. Identifizierung der ILM

Um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen und einer binär abhängigen Variable besteht, wurde eine multivariable binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als Fragestellung wurde in diesem Fall formuliert: „Welche unabhängigen Variablen sind mit der Identifizierung der ILM assoziiert?“

Tabelle 5: Assoziation unabhängiger Variablen mit der Identifizierung der ILM

	Regressionskoeffizient	Signifikanz	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für Exp(B)	
				Unterer Wert	Oberer Wert
Geschlecht (männlich)	0,431	0,293	1,539	0,689	3,437
Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation	0,029	0,229	1,029	0,982	1,079
Augenseite (Rechtes Auge)	0,419	0,303	1,521	0,685	3,379
Linsenstatus (pseudophak)	-0,116	0,783	0,891	0,391	2,027
Status HGGM LR (anliegend/teilweise abgehoben)	0,021	0,961	1,021	0,444	2,351
Kohorte (2. Kohorte)	2,702	0,000	14,912	3,312	67,147
Identifizierung der ERM (nicht identifizierbar)	2,042	0,000	7,709	2,853	20,829

In Tabelle 5 sind auf der linken Seite die unabhängigen Variablen aufgelistet. Auf der rechten Seite wurde der Regressionskoeffizient, die Signifikanz, das Odds-Ratio (Exp(B)) und das 95% Konfidenzintervall für Exp (B) berechnet.

Der p-Wert für die unabhängigen Variablen „Geschlecht“, „Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation“, „Augenseite“, „Linsenstatus“ und „Status HGGM LR“ liegt über 0,05. Daraus kann geschlossen werden, dass in der untersuchten Stichprobe weder das Geschlecht, noch das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation, noch die Augenseite, noch der Linsenstatus oder der Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran mit der Identifizierung der ILM statistisch signifikant assoziiert sind.

Die unabhängigen Variablen „Kohorte“ und „Identifizierung der ERM“ sind signifikant assoziiert mit der Identifizierung der ILM, da der p-Wert hier  $< 0,05$  ist:

Assoziation der Kohorte mit der Identifizierung der ILM:

- In der 2. Kohorte steigt die Wahrscheinlichkeit die ILM zu identifizieren signifikant im Vergleich zur 1. Kohorte, da das Odds Ratio  $> 1$  ist (OR = 14,91; 95% KI: (3,31 - 67,15);  $P < 0,001$ ).
- Damit ist die Chance der ILM-Identifizierung in der 2. Kohorte in etwa 15 mal so hoch wie in der 1. Kohorte.

Assoziation der Identifizierung der ERM mit der Identifizierung der ILM:

- Wenn keine ERM identifiziert werden kann, steigt die Wahrscheinlichkeit die ILM zu identifizieren, da das Odds Ratio  $> 1$  ist (OR = 7,71; 95% KI: (2,85 - 20,83);  $P < 0,001$ )
- Damit ist die Chance der ILM-Identifizierung bei einer nicht identifizierbaren ERM (nicht vorhandenen ERM) in etwa 8 mal so hoch wie bei einer identifizierbaren ERM.

## 5. Diskussion

Die „Chromochirurgie“ der Makula hat im vergangenen Jahrzehnt stetig an Bedeutung gewonnen. Die bei der modernen Makulachirurgie zu identifizierenden Strukturen, insbesondere die ILM, sind ausgesprochen fein und fragil. Die Größenordnung wird am besten durch den Vergleich mit einem menschlichen Haar deutlich: Dieses hat bei Kaukasiern einen Durchmesser von ca. 60-80  $\mu\text{m}$ . Die Netzhaut ist 100-500  $\mu\text{m}$  dick, eine ERM ca. 20  $\mu\text{m}$  dick und die ILM ist lediglich 2  $\mu\text{m}$  dick (14). Also muss der Makulachirurg beim ILM-Peeling eine Struktur identifizieren und manuell separieren, die in etwa einem Vierzigstel der Dicke eines menschlichen Haares entspricht.

Insbesondere bei der Chirurgie des sogenannten Makulaforamens aber auch anderer Indikationen, ist es wichtig, dass die ILM identifiziert und möglichst komplett gepeelt wird (28). Deshalb sind zum Anfärben der ILM verschiedene Vitalfarbstoffe entwickelt worden. In der vorliegenden Arbeit wurde der Nutzen bestimmter selektiver Vitalfarbstoffe in der Netzhautchirurgie untersucht. Hierzu wurden zwei streng definierte Operationskohorten eines einzelnen Operateurs, mit und ohne Anwendung von Vitalfarbstoffen, verglichen. Ziel dieser Studie war herauszufinden, ob die Anwendung der in der 2. Kohorte verwendeten Vitalfarbstoffe zu einer besseren Identifizierbarkeit der ILM führte und/oder sich dadurch das Peeling der ILM leichter gestaltete als in der 1. Kohorte, bei der die Vitalfarbstoffe noch nicht verfügbar waren.

Wir haben herausgefunden, dass sich durch die Anwendung von Vitalfarbstoffen in pars-plana-Vitrektomien die Identifizierung der ILM in unserer Stichprobe signifikant verbesserte. In der Schwierigkeit des ILM-Peelings brachte die Anwendung von Vitalfarbstoffen dagegen keinen Unterschied.

Im Rahmen dieser Studie wurde außerdem eine umfassende Literaturrecherche zum Thema des Färbens der ILM durchgeführt. Es zeigte sich, dass vor allem in den vergangenen zwei Jahrzehnten sehr viel über die Anwendung des Farbstoffs ICG zum Anfärben der ILM publiziert wurde. Die Anwendung dieses Farbstoffes, ebenso wie von AV17, wird allerdings aufgrund seiner Retinotoxizität heute nicht mehr empfohlen (37, 38, 48). In jüngeren Veröffentlichungen wurde TB als Vitalfarbstoff in der Netzhautchirurgie verwendet. TB hat zwar schlechtere Färbereigenschaften als ICG, ist aber aufgrund seiner geringeren Toxizität sicherer für die Retina (49). Da TB sowohl die ILM als auch die ERM färbt, wird dieser Farbstoff zur Identifizierung, Abgrenzung und Entfernung beider Membranen eingesetzt (39), wobei er mit einer

wesentlich höheren Affinität die ERM färbt als die ILM (50). Deshalb spielt TB eine größere Rolle bei der Identifizierung der ERM und könnte v.a. bei Fällen nützlich sein, in denen die Grenzen der ERM nur schwer zu definieren sind (40).

Die Suche nach dem idealen Farbstoff hat nun BBG als aussichtsreichste Alternative zu TB und ICG in experimentellen und klinischen Studien hervorgebracht (42, 43, 44, 47). BBG färbt die ILM selektiv und mit hoher Affinität an (43). Dieser Farbstoff wurde auch unter den Handelsnamen ILM-Blue® und Brilliant-Peel® zur ILM-Identifizierung in den in dieser Arbeit untersuchten Operationen verwendet. BBG zeichnet sich durch eine kurze Einwirkzeit aus und verfügt über eine hohe Affinität zur ILM und eine geringe Affinität zur ERM (44). Des Weiteren hat BBG eine Reihe von Vorteilen in Bezug auf die Handhabung gegenüber ICG und TB: Die BBG-Konzentration, die für die Färbung der ILM erforderlich ist, beträgt etwa ein Zehntel bis ein Zwanzigstel als die der ICG. Außerdem sind die Osmolarität und der pH-Wert der BBG-Lösung sehr stabil. Darüber hinaus erfordert die Anwendung von BBG keine zusätzlichen Techniken wie ein Flüssigkeits-Luft-Austausch, der aber für den Färbeprozess mit TB Voraussetzung ist (44). Toxische Veränderungen wie Ödeme, Entzündungen, Gesichtsfelddefekte oder Pigmentepithelschäden wurden bei BBG bisher nicht beobachtet (45, 46, 47).

Shukla et al. verglichen 2011 als Erste die drei beliebtesten Vitalfarbstoffe zur ILM-Färbung dieser Zeit: ICG, TB und BBG. In dieser klinischen Studie waren Einschlusskriterien, Operationstechnik und Nachbeobachtung klar definiert. Die Autoren konnten feststellen, dass BBG in Bezug auf die Intensität der Färbung und der Schwierigkeit des ILM-Peelings gegenüber TB überlegen aber im Vergleich zu ICG ähnlich gut war. Die guten Färbeeigenschaften von ICG waren ein Hauptgrund dafür, dass der Farbstoff trotz der häufigeren Berichte hinsichtlich seiner Toxizität weiterhin zur selektiven ILM-Färbung eingesetzt wurde. Durch die einfache intraoperative Anwendung und die guten postoperativen Ergebnisse scheint BBG aktuell das Beste aus beiden Welten zu vereinen (49). Da auch in jüngeren Publikationen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen des Farbstoffes festgestellt werden konnten, bleibt das BBG gestützte ILM-Peeling weiterhin ein sicheres Mittel in der Makulaforamen- und ERM-Chirurgie (45, 46, 47).

Allerdings kann bei Vorhandensein von epiretinalem Gewebe der Vitalfarbstoff nicht zur ILM durchdringen und eine ausreichende ILM-Färbung bleibt somit aus. Durch die ungenügende ILM-Färbung kann es beim Peeling zu einer

unvollständigen ILM-Entfernung mit zurückbleibenden ILM-Restfragmenten kommen. Diese ILM-Überreste wiederum dienen als Gerüst für spätere zelluläre Proliferationen und können so zu ERM-Rezidiven oder zur Wiedereröffnung von Makulaforamina führen (51). Deshalb untersuchten Schumann et al. 2010 die Selektivität des Vitalfarbstoffes BBG, indem sie die morphologischen Komponenten von ungefärbten und gefärbten Gewebe elektronenmikroskopisch analysierten, das während ERM- und ILM-Peeling unter BBG-assistierter Makulachirurgie entfernt wurde. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass BBG die ILM zwar selektiv färbt, aber auch, dass die vollständige Visualisierung der ILM mit BBG durch epiretinale Membranen reduziert wird. Proben mit ILM-Fragmenten, welche epiretinales Gewebe enthielten, wurden nicht durch BBG gefärbt. Anscheinend verhinderte die massive epiretinale Zell- und Kollagenproliferation eine BBG-Färbung der ILM. Nachdem allerdings die ERM gepeelt worden war, konnten die ILM-Reste durch BBG ausreichend sichtbar gemacht werden (52).

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die ILM oft zusammen mit der ERM abgezogen wird. Aufgrund dieser Tatsache und weil jeder Farbstoff auch Interaktionen mit Gewebe bzw. Nebenwirkungen zeigen könnte, bleibt die Frage, ob Vitalfarbstoffe verwendet werden sollen, um epiretinales Gewebe zu färben. Des Weiteren sollte der Chirurg berücksichtigen, falls er zusätzlich zum ERM-Peeling auch die ILM entfernen will, ob ein sog. „Doppelfärben“ nötig ist oder er die Verwendung des Farbstoffes auf die Visualisierung von ILM-Resten beschränkt. Vitalfarbstoffe wie BBG helfen also die ILM zu identifizieren und komplett zu entfernen, sollten aber nur in Situationen eingesetzt werden, in denen sie auch hilfreich und notwendig sind (52).

In den Operationsberichten unserer Studie verwendete der Operateur Vitalfarbstoffe zur Identifizierung der ILM erst, nachdem die ERM (falls vorhanden) entfernt worden ist. Mit Hilfe der binären logistischen Regressionsanalyse wurde untersucht, welche Variablen mit der ILM-Identifizierung assoziiert sind. Auch hier konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein einer epiretinalen Membran statistisch signifikant mit der Identifizierung der ILM assoziiert ist: Die Chance einer Identifizierung der ILM war in der untersuchten Stichprobe bei einer nicht-vorhandenen ERM in etwa 8-mal so hoch wie bei einer vorhandenen ERM. Allerdings müsste eine ILM eigentlich immer vorhanden (und damit identifizierbar) sein, da es sich hierbei um physiologisches Gewebe handelt. Dieser Vorgang könnte damit

zusammenhängen, wie auch in früheren Studien beschrieben, dass die ILM beim vorausgehenden ERM-Peeling häufig mitabgezogen wird. Deshalb könnte die ILM, trotz selektiven Färbens nach dem ERM-Peeling, nicht mehr identifizierbar sein oder es bleiben lediglich ILM-Reste zurück (53, 54). Auch in unserer Studie war in 15% der Fälle die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifizierbar, weshalb in diesen Fällen davon ausgegangen wurde, dass der Operateur die ILM während des ERM-Peelings mitabgezogen hat.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob die derzeit kommerziell erhältlichen und gut etablierten Vitalfarbstoffe bei einem einzelnen, sehr erfahrenen Operateur zu einer besseren Identifizierung von epiretinalen Membranen und der ILM führen und damit mutmaßlich den Operationserfolg verbessern bzw. das Operationstrauma beim eigentlichen Peeling vermindern. Genau diese Fragestellung wurde in der durchgesehenen Literatur bisher nicht bearbeitet: In den meisten Veröffentlichungen wurde nicht klar definiert, ob die ppVs von einem einzelnen Operateur oder verschiedenen Operateuren durchgeführt wurden. Dies ist insofern wichtig, weil jeder Operateur über einen unterschiedlichen Erfahrungsstatus verfügt: Einige Operateure könnten sich evtl. am Anfang ihrer operativen Ausbildung im stark ansteigenden Verlauf der Lernkurve befinden, während andere Operateure hingegen bereits so viele ppVs durchgeführt haben, dass sie schon im abflachenden Teil der Lernkurve sind. Es ist zu vermuten, dass bei einem weniger erfahrenen Operateur eine zusätzliche Vitalfärbung hilfreich ist. Es ist jedoch unklar, ob dies auch bei einem erfahrenen Operateur der Fall ist. In unserer Studie wurden alle 400 ppVs von demselben Operateur durchgeführt, um auszuschließen, dass eine unterschiedliche Operationserfahrung und/oder -technik („Geschicklichkeit“) verschiedener Operateure das Ergebnis beeinflusst.

Auch wurde der relativ große zeitliche Abstand zwischen den Operationen der 1. Kohorte und den Operationen der 2. Kohorte (ca. 6,5 Jahre) bewusst gewählt. Dieser begründet sich dadurch, dass in der Zeit zwischen den Kohorten viele unterschiedliche Vitalfarbstoffe entwickelt wurden. Manche dieser Substanzen wurden jedoch aus unterschiedlichen Gründen wieder vom Markt genommen und/oder nicht mehr verwendet (ICG) (37, 48). Eine Operationskohorte dieses Zeitraumes hätte also die Problematik inne gehabt, dass viele verschiedene Vitalfarbstoffe verwendet wurden, aber dafür in nur wenigen Operationen. Dies hätte eine statistische Auswertung erheblich „verwässert“. In jüngerer Zeit (während den Operationen der 2. Kohorte)

konnten sich jedoch einige wenige Vitalfarbstoffe, vor allem BBG, am Markt etablieren (55) und wir wollten den Effekt dieser gängigen Produkte untersuchen.

Wir waren uns aber auch im Klaren, dass aufgrund dieses bewusst gewählten relativ langen zeitlichen Abstandes der 2. zur 1. Kohorte nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte, dass auch hier ein Lernkurveneffekt in das Ergebnis einfließt. Das heißt, dass das Peeling vom Operateur als „leichter“ eingeschätzt wird, nicht aufgrund der Verwendung von Vitalfarbstoffen, sondern weil der Operateur während dieses Zeitraumes „erfahrener“ geworden ist. Dieser durchaus mögliche Effekt ist - jedoch wenn überhaupt - als gering einzuschätzen, da der o.g. Operateur sich selbst als sehr erfahrenen Vitrektomeur einschätzt, der nicht mehr einer nachweisbaren Lernkurve unterliegt. Dies wird unter anderem dadurch begründet, dass der Operateur vor den Operationen der 1. Kohorte bereits über 9000 intraokulare Eingriffe selbstständig durchgeführt hat, davon waren über 4000 ppVs. Eine Faustregel in der operativen Augenheilkunde besagt: Ein Operateur gilt in der Vitrektomie als „erfahren“, wenn er mindestens 1000 ppVs selbstständig durchgeführt hat.

Eine Auffälligkeit der beiden Kohorten betrifft auch die Operationsfrequenz des Operateurs. Die Operationsfrequenz war zu Zeiten der 1. Kohorte (2004-2006) höher als zu Zeiten der 2. Kohorte (2013-2020): In der 1. Kohorte wurden vom Operateur innerhalb von nur zwei Jahren 200 ppVs durchgeführt. Die 200 ppVs unter Anwendung von Vitalfarbstoffen der 2. Kohorte wurden vom Operateur innerhalb von sieben Jahren durchgeführt. Die Erklärung dafür ist, dass zu Zeiten der 1. Kohorte kein anderer Vitrektomeur an der Augenklinik Augsburg tätig war. Im Verlauf der folgenden Jahre waren jedoch weitere Vitrektomeure operativ tätig, sodass die Operationsfrequenz von Prof. Mueller in der 2. Kohorte entsprechend geringer war. Man könnte nun einwenden, dass durch die niedrigere Operationsfrequenz in der 2. Kohorte die manuelle Geschicklichkeit des o.g. Operateur abgenommen hätte. Wäre diese Annahme richtig, hätte die ILM in der 2. Kohorte seltener identifiziert werden können und der Peeling-Vorgang hätte sich schwieriger gestalten müssen. Dies war in der statistischen Analyse jedoch nicht der Fall. Die Identifizierung der ILM war in der 2. Kohorte signifikant besser möglich als in der 1. Kohorte. Das bedeutet: Auch unter der Annahme, dass die Geschicklichkeit des Operateurs durch die niedrigere Operationsfrequenz in der 2. Kohorte abgenommen hätte, wäre dann folgerichtig der von uns belegte Zusatznutzen der verwendeten Vitalfarbstoffe sogar noch besser.

Zusätzlich wurde in dieser Studie untersucht, ob die verwendeten Vitalfarbstoffe eine Auswirkung auf die Schwierigkeit des ILM-Peelings haben. Auch diese Thematik wurde in der Literatur bisher kaum behandelt. Wir konnten zeigen, dass es bei der Schwierigkeit des ILM-Peelings zwischen der gefärbten Gruppe und der nicht-gefärbten Gruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied gab. Das bedeutet, dass die hier verwendeten Farbstoffe dem Operateur die ILM-Identifizierung zwar erleichterten, aber beim Peeling-Vorgang an sich keine signifikante Rolle spielten.

Operationen mit selektiven ILM-Vitalfarbstoffen müssen dem funktionellen Ergebnis von Operationen durch einen erfahrenen Vitrektomeur ohne Anwendung von Vitalfarbstoffen gegenüber stehen, um eine Überlegenheit oder mindestens ein gleichwertiges funktionelles Ergebnis nachzuweisen. In unserer Studie bleibt jedoch unklar, ob die Patienten unserer Stichprobe einen Vorteil hatten bzw. sich auch ihr funktionelles Ergebnis (z.B. der Visus) besserte, wenn der Operateur Vitalfarbstoffe zur Identifizierung der ILM verwendete. Wenn die Farbstoffe wirklich zu einer besseren Identifizierung der ILM führen würden, würde wahrscheinlich auch weniger operativ an der Netzhaut manipuliert werden. Dieses geringere traumatische Risiko könnte einen Vorteil für die Patienten darstellen. Um diesen Aspekt genauer beurteilen zu können, hätten entsprechende Parameter wie Visus, zentrales Gesichtsfeld und ggfs. Mikroperimetrie erhoben werden müssen. Da jedoch nicht bei allen Patienten nach der Operation die gleichen Untersuchungen gemacht wurden und auch keine Langzeitwerte der funktionellen Ergebnisse vorliegen, wurde dieser Aspekt in der vorliegenden Arbeit bewusst nicht berücksichtigt. Diese Fragestellung könnte allerdings in entsprechend angelegten Studien weiter untersucht werden.

Falls es durch Vitalfarbstoffe zu einer besseren Identifizierung der ILM kommt, ist dies besonders in der Behandlung von Makulaforamina wichtig: „To peel or not to peel (ILM)“ war lange Zeit eine Kontroverse in der Makulaforamenchirurgie. Befürworter sagen, dass es durch ein ILM-Peeling zu einer Reduktion der tangentialen Traktionen und der zellulären Proliferation kommt (49). Zwei große Metaanalysen von Mester et al. (2000) und Tognetto et al. (2006) bestätigten verbesserte anatomische Verschlussraten in der Makulaforamenchirurgie mit ILM-Peeling, v.a. bei Stadium Gass 3 und Gass 4 des Makulaforamens (32, 56). Auch laut Spiteri et al. verbesserte das ILM-Peeling die funktionellen Ergebnisse und reduzierte die Rezidivraten von Makulaforamina (57). Des Weiteren wurden auch die Rezidivraten epiretinaler



Membranen deutlich gesenkt, wenn die ILM gepeelt wurde (33). Shimada et al. kamen zur gleichen Aussage: Sie verglichen zwei Operations-Gruppen, in denen die ERM mittels ppV entfernt werden sollten. In der einen Gruppe wurde nur die ERM gepeelt. In der anderen Gruppe wurde sowohl die ERM als auch die ILM entfernt. Die ERM-Rezidivrate betrug in der Gruppe, in der nur die ERM gepeelt wurde, 16,3% und die Re-Operationsrate 5,3%. Die ERM-Rezidivrate in der Gruppe, in der zusätzlich die ILM entfernt wurde, war signifikant niedriger und betrug 0%. Allerdings unterschied sich die postoperative Sehschärfe der Patienten nicht zwischen den beiden Methoden. Ein Vorteil von Vitalfarbstoffen wäre auch hier eine geringere Rezidiv-OP-Rate, da die ILM mit Hilfe der Farbstoffe wahrscheinlich häufiger identifiziert und damit gepeelt werden könnte (53).

Nicht zuletzt muss bei der Anwendung von Vitalfarbstoffen auch der finanzielle Aspekt beleuchtet werden. Im heutigen DRG-Zeitalter ist die Kosten-Nutzen-Analyse von besonderer Bedeutung. Der Listenpreis einer Anwendungseinheit der Farbstoffe ILM-Blue® und Brilliant-Peel® beträgt jeweils 250 € (Information von Herrn Thomas Wittekind, Vertriebsleitung Geuder AG, Deutschland). Die Gesamtkosten einer pars-plana-Vitrektomie summieren sich auf ca. 3000 € (58). Das bedeutet, dass der Anteil einer Farbstoffanwendung ca. 8,3 % der Gesamtkosten einer ppV beträgt. In Anbetracht dessen, dass die Verwendung des Farbstoffes dem Operateur einen signifikanten Nutzen in der Identifizierung der ILM bringt, dürfte der Anteil von 8,3% an den Gesamtkosten einer ppV gerechtfertigt sein.



## 6. Zusammenfassung

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Anwendung selektiver Vitalfarbstoffe zu einer statistisch hoch signifikant besseren Identifizierbarkeit der ILM führt. Hierzu wurden retrospektiv zwei exakt definierte, zeitlich unabhängige Operationskohorten von jeweils 200 konsekutiven ppVs eines einzelnen, in dieser Operationstechnik sehr erfahrenen, Operators miteinander verglichen.

In der ersten Kohorte wurden keine Vitalfarbstoffe verwendet. In der zweiten Kohorte wurden bestimmte, gut am Markt etablierte Vitalfarbstoffe verwendet. Insgesamt wurden in 148 aller 400 untersuchten Fälle (37%) die ILM selektiv gefärbt. In der 1. Kohorte, in der überhaupt keine Vitalfarbstoffe verwendet wurden, konnte die ILM in 138 der untersuchten 200 Fälle (69%) identifiziert werden. In der 2. Kohorte, in der in 148 Fällen Vitalfarbstoffe angewendet wurden, konnte die ILM in 124 der 148 Fälle (84%) identifiziert werden. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant.

In dieser Arbeit kamen drei verschiedene Vitalfarbstoffe (ILM-Blue®, Brilliant-Peel®, Ala-Purple®) zur Anwendung. Es konnte jedoch statistisch nicht nachgewiesen werden, ob für die Identifizierbarkeit der ILM einer der drei verwendeten Vitalfarbstoffe besser geeignet ist als die anderen.

In 59% aller Operationen, in denen Vitalfarbstoffe verwendet wurden, wurde ILM-Blue® zum Anfärben der ILM verwendet. In dieser Subgruppe konnte bei 80% die ILM identifiziert werden.

In 40% aller Operationen, in denen Vitalfarbstoffe verwendet wurden, wurde Brilliant-Peel® zum Anfärben der ILM verwendet. In dieser Subgruppe konnte bei 88% die ILM identifiziert werden.

Der Vitalfarbstoff Ala-Purple (1% der gefärbten Fälle) wurde nur während einer Operation verwendet. Bei diesem Fall konnte die ILM zwar identifiziert werden, allerdings reicht hier die Anzahl der Fälle nicht aus, um eine statistische Analyse zu rechtfertigen.

In der Schwierigkeit des ILM-Peelings brachte die Anwendung der Vitalfarbstoffe keinen Unterschied: Sobald die ILM identifiziert wurde, waren die Angaben des Operators zur Schwierigkeit des ILM-Peelings sowohl in der ungefärbten als auch in der gefärbten Gruppe statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Mit Hilfe einer binär logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass in unserer Stichprobe das Geschlecht, das Patientenalter, die Augenseite, der Linsenstatus und der Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran nicht mit der Identifizierbarkeit der ILM assoziiert waren. Allerdings fanden wir heraus, dass das Vorhandensein einer epiretinalen Membran mit der Identifizierung der ILM assoziiert ist: Die Chance der ILM-Identifizierung war bei einer fehlenden ERM in etwa 8-mal so hoch wie bei einer vorhandenen ERM.

Zusammenfassend lässt sich aus unserer Studie folgern, dass die Einführung intravitale Farbstoffe eine entscheidende Weiterentwicklung in der Netzhautchirurgie bedeutet. In der untersuchten Stichprobe wurde dieser Vorteil anhand zweier exakt definierter Operationskohorten eines einzelnen, sehr erfahrenen Operateurs evident. Es kann nun mit hinreichender Sicherheit gefolgert werden, dass wenn dieser Vorteil selbst bei einem sehr erfahrenen Operateur mit statistisch hochsignifikantem Unterschied nachweisbar ist, davon auszugehen ist, dass die Anwendung zumindest der untersuchten Vitalfarbstoffe in den Händen eines weniger erfahrenen Operateurs zu einem noch deutlicheren Vorteil führen müsste. Dies muss allerdings in entsprechend angelegten Studien bestätigt werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Schott H. Die Chronik der Medizin. Chronik Verlag; Dortmund 1993; 24.
2. Gröger H, Schmidt-Wyklicky G. Carl Koller und die Entdeckung der Lokalanästhesie 1884. Spektrum Augenheilkd. 1. Dezember 2012;26(6):309–11.
3. Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. Singapore Med J. Juli 2015;56(7):366–7.
4. Araki T. The history of optical microscope. Mech Eng Rev. 2017;4(1):16-00242-16–00242.
5. Sebag J. Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. Eye. November 1992;6(6):541–52.
6. Wachtlin J. Pars-plana-Vitrektomie – neue Techniken und Möglichkeiten. Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. Dezember 2008;225(S 4):V02.
7. Kampik A, Haritoglou C, Gandorfer A. What Are Vitreoretinal Surgeons Dyeing for? RETINA. August 2006;26(6):599–601.
8. Mennel S, Bechrakis NE, Binder S, Haas A. State of the art und Zukunft der Vitrektomie – Techniken und Instrumente. Spektrum Augenheilkd. 1. Februar 2018;32(1):3–11.
9. Atchison D, Smith G. Optics of The Human Eye. Oxford, United Kingdom. Butterworth Heinemann; 2000.
10. Bowling B. Kanski's Klinische Ophthalmologie: Ein systematischer Ansatz. 8. Auflage. Elsevier Health Sciences; 2017.
11. Sebag J. Die vitreoretinale Grenzfläche und ihre Rolle in der Pathogenese vitreomakulärer Erkrankungen. Ophthalmol. 1. Januar 2015;112(1):10–9.
12. Kishi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after spontaneous vitreous detachment. Int Ophthalmol. 1. Dezember 1986;9(4):253–60.

13. Gupta P, Yee KMP, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol*. 1. März 2011;95(3):376–80.
14. Trepel M. *Neuroanatomie*. 5. Auflage. Elsevier Health Sciences; 2017.
15. Haritoglou C, Kampik A. Färbetechniken in der Makulachirurgie. *Ophthalmol*. 1. November 2006;103(11):927–34.
16. Bu S-C, Kuijer R, Li X-R, Hooymans JMM, Los LI. Idiopathic epiretinal membrane. *RETINA*. Dezember 2014;34(12):2317–2335.
17. Pournaras CJ, Donati G, Brazitikos PD, Kapetanios AD, Derkalis DL, Stangos NT. Macular Epiretinal Membranes. *Semin Ophthalmol*. 1. Januar 2000;15(2):100–7.
18. Bresgen M, Heimann K. Idiopathic macular foramen: new aspects of staging and possible therapeutic concepts. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. Januar 1995;206(1):2–12.
19. Gass JDM. Idiopathic Senile Macular Hole: Its Early Stages and Pathogenesis. *Arch Ophthalmol*. 1. Mai 1988;106(5):629–39.
20. Kampik A. Pathology of epiretinal membrane, idiopathic macular hole, and vitreomacular traction syndrome. *RETINA*. September 2012;32:S194.
21. Gandorfer A, Rohleder M, Kampik A. Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1. August 2002;86(8):902–9.
22. Machemer R. A New Concept for Vitreous Surgery. *Am J Ophthalmol*. Dezember 1972;74(6):1022–33.
23. Freeman HM. *Atlas der ophthalmologischen Operationen*. Thieme; 1995.
24. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous Surgery for Idiopathic Macular Holes: Results of a Pilot Study. *Arch Ophthalmol*. 1. Mai 1991;109(5):654–9.
25. Liesenhoff O, Messmer E, Pular A, Kampik A. Surgical management of complete macular foramina. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges*. Dezember 1996;93(6):655—659.

26. Messmer EM, Heidenkummer H-P, Kampik A. Ultrastructure of epiretinal membranes associated with macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1. März 1998;236(4):248–54.
27. Yoon H-S, Brooks HL, Capone A, L'hernault NL, Grossniklaus HE. Ultrastructural Features of Tissue Removed During Idiopathic Macular Hole Surgery. *Am J Ophthalmol*. 1. Juli 1996;122(1):67–75.
28. Eckardt C, Eckardt U, Groos S, Luciano L, Reale E. Entfernung der Membrana limitans interna bei Makulalöchern. Klinische und morphologische Befunde. *Ophthalmol*. 1. August 1997;94(8):545–51.
29. Brooks HL. Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology*. 1. Oktober 2000;107(10):1939–48.
30. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Ehrt O, Gandorfer A, Kampik A. Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 1. September 2001;132(3):363–8.
31. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Uemura A, Demizu S, Larson E. Vitreous surgery with and without internal limiting membrane peeling for macular hole repair. *RETINA*. Oktober 2004;24(5):721–727.
32. Mester V, Kuhn F. Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol*. 1. Juni 2000;129(6):769–77.
33. Yoshida M, Kishi S. Pathogenesis of macular hole recurrence and its prevention by internal limiting membrane peeling. *RETINA*. Februar 2007;27(2):169–173.
34. Park DW, Sipperley JO, Sneed SR, Dugel PU, Jacobsen J. Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. *Ophthalmology*. 1. Juli 1999;106(7):1392–8.
35. Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S. Staining of Internal Limiting Membrane in Macular Hole Surgery. *Arch Ophthalmol*. 1. August 2000;118(8):1116–8.

36. 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*. September 2001;132(3):431–3.
37. Cheng S-N, Yang T-C, Ho J-D, Hwang JF, Cheng C-K. Ocular Toxicity of Intravitreal Indocyanine Green. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1. Februar 2005;21(1):85–93.
38. Gerding H. Acid Violet 17: a New Dye for Chromovitrectomy? *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd*. April 2016;233(4):460–4.
39. Aguilera Teba F, Mohr A, Eckardt C, Wong D, Kusaka S, Joondeph BC, et al. Trypan blue staining in vitreoretinal surgery. *Ophthalmology*. 1. Dezember 2003;110(12):2409–12.
40. Haritoglou C, Eibl K, Schaumberger M, Mueller AJ, Priglinger S, Alge C, et al. Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: a prospective, randomized, comparative trial. *Am J Ophthalmol*. 1. Juli 2004;138(1):1–5.
41. Kwok AKH, Yeung C-K, Lai TYY, Chan K-P, Pang CP. Effects of trypan blue on cell viability and gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Br J Ophthalmol*. 1. Dezember 2004;88(12):1590–4.
42. Enaida H, Hisatomi T, Goto Y, Hata Y, Ueno A, Miura M, et al. Preclinical investigation of internal limiting membrane staining and peeling using intravitreal brilliant blue G. *RETINA*. August 2006;26(6):623–630.
43. Enaida H, Hisatomi T, Hata Y, Ueno A, Goto Y, Yamada T, et al. Brilliant Blue G selectively stains the internal limiting membrane/Brilliant Blue G-assisted membrane peeling. *RETINA*. August 2006;26(6):631–636.
44. Kagimoto H, Hisatomi T, Enaida H, Ishibashi T. Brilliant blue G for ILM staining and peeling. *Retina Today*. April 2011;45–58.
45. Henrich PB, Haritoglou C, Meyer P, Ferreira PR, Schötzau A, Katamay R, et al. Anatomical and functional outcome in brilliant blue G assisted chromovitrectomy. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2010;88(5):588–93.



46. Höing A, Remy M, Dirisamer M, Priglinger S, Schönfeld CL, Kampik A, et al. Anfärbung der inneren Grenzmembran der Netzhaut mit Brilliant Blau. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd.* August 2011;228(8):724–8.
47. Remy M, Thaler S, Schumann RG, May CA, Fiedorowicz M, Schuettauf F, et al. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol.* 1. August 2008;92(8):1142–7.
48. Tura A, Alt A, Haritoglou C, Meyer CH, Schneider T, Grisanti S, u. a. Testing the effects of the dye Acid violet-17 on retinal function for an intraocular application in vitreo-retinal surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1. Dezember 2014;252(12):1927–37.
49. 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.* November 2011;31(10):2021–2025.
50. Farah ME, Maia M, Furlani B, Bottós J, Meyer CH, Lima V, et al. Current Concepts of Trypan Blue in Chromovitrectomy. *Vital Dyes Vitreoretin Surg.* 2008;42:91–100.
51. Kifuku K, Hata Y, Kohno R -i, Kawahara S, Mochizuki Y, Enaida H, et al. Residual internal limiting membrane in epiretinal membrane surgery. *Br J Ophthalmol.* 1. August 2009;93(8):1016–9.
52. Schumann RG, Gandorfer A, Eibl KH, Henrich PB, Kampik A, Haritoglou C. Sequential epiretinal membrane removal with internal limiting membrane peeling in brilliant blue G-assisted macular surgery. *Br J Ophthalmol.* 1. Oktober 2010;94(10):1369–72.
53. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T, Mori R, Mizutani Y, Yuzawa M. Double Staining with Brilliant Blue G and Double Peeling for Epiretinal Membranes. *Ophthalmology.* 1. Juli 2009;116(7):1370–6.
54. Kampik A, Green W, Michels R, Nase P. Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol.* Dezember 1980;90(6):797—809.

55. Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, Gambicorti E, Russo A, Costagliola C. Current Trends about Inner Limiting Membrane Peeling in Surgery for Epiretinal Membranes. *J Ophthalmol.* 2015;2015:671905.
56. Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, Minutola D, Di Nicola M, Di Mascio R, et al. Internal Limiting Membrane Removal during Macular Hole Surgery: Results of a Multicenter Retrospective Study. *Ophthalmology.* 1. August 2006;113(8):1401–10.
57. Spiteri Cornish K, Lois N, Scott NW, Burr J, Cook J, Boachie C, et al. Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Peeling versus No Peeling for Idiopathic Full-Thickness Macular Hole. *Ophthalmology.* 1. März 2014;121(3):649–55.
58. Framme C, Franz D, Mrosek S, Helbig H. Kosteneffizienz von netzhaut- und glaskörperchirurgischen Eingriffen mittels ppV unter DRG-Bedingungen. *Ophthalmol.* 1. Oktober 2007;104(10):866–74.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	33
Abbildung 2: Altersverteilung in der Gesamtgruppe.....	34
Abbildung 3: Altersverteilung in der 1. Kohorte .....	34
Abbildung 4: Altersverteilung in der 2. Kohorte .....	35
Abbildung 5: Augenseite in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	36
Abbildung 6: Linsenstatus in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	36
Abbildung 7: ppV-Technik in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	37
Abbildung 8: Diagnose bei Indikationsstellung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	38
Abbildung 9: Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	41
Abbildung 10: Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	42
Abbildung 11: Identifizierung der ERM in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	43
Abbildung 12: Schwierigkeit des ERM-Peelings in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	44
Abbildung 13: Selektive ILM-Färbung in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	45
Abbildung 14: Selektiver ILM-Farbstoff in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	46
Abbildung 15: Identifizierung der ILM in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und 2. Kohorte .....	47

Abbildung 16: Identifizierung der ILM abhängig vom selektiven ILM-Farbstoff.... 48

Abbildung 17: Schwierigkeit des ILM-Peelings in der Gesamtgruppe, 1. Kohorte und  
2. Kohorte ..... 49

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beobachtete und erwartete Fälle von selektiver ILM-Färbung und ILM-Identifizierung in der 2. Kohorte (gefärbte Fälle) und 1. Kohorte.....	50
Tabelle 2: Beobachtete und erwartete Fälle von selektiver ILM-Färbung und ILM-Identifizierung in der 2. Kohorte (gefärbte und ungefärbte Fälle).....	51
Tabelle 3: Beobachtete und erwartete Fälle der Schwierigkeit des ILM-Peelings abhängig von selektiver ILM-Färbung in der 2. Kohorte (gefärbte Fälle) und 1. Kohorte.....	51
Tabelle 4: Beobachtete und erwartete Fälle der Schwierigkeit des ILM-Peelings abhängig von selektiver ILM-Färbung in der 2. Kohorte (gefärbte und ungefärbte Fälle) .....	52
Tabelle 5: Assoziierung unabhängiger Variablen mit der Identifizierung der ILM..	53

## 10. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei

*Herrn Prof. Dr. med. Arthur Mueller*, Direktor der Augenklinik am Universitätsklinikum Augsburg für die Überlassung des Dissertationsthemas, die ständige Anleitung, die intensive Betreuung und die Einführung ins wissenschaftliche Arbeiten

und bei

*Frau Prof. Dr. med. Christa Meisinger*, Oberärztin und stellvertretende Institutsleitung am Lehrstuhl für Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität Münchens und *Herrn Dennis Freuer*, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität Münchens, für die tatkräftige Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Insbesondere möchte ich mich herzlich bei meinen *Eltern und Brüdern* bedanken, die mich nicht nur während meiner Dissertationsarbeit, sondern auch während der gesamten Zeit des Studiums psychisch und nutritiv physisch unterstützt und mich immer wieder motiviert haben.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

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

*Identifizierung Epiretinaler Membranen und der Membrana Limitans Interna  
mit Vitalfarbstoffen*

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

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

Stadtbergen, den 25.12.2021

Severin Müller