

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

**Makulachirurgie bei myoper Foveoschisis:  
Klinischer Verlauf und histopathologische Korrelation**

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

vorgelegt von  
Stefan Stefanov  
aus Sofia, Bulgarien

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ricarda Gisela Schumann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Kirsten Eibl-Lindner, FEBO  
apl. Prof. Dr. med. Christos Haritoglou

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

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.01.2022

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung .....	4
2	Hintergrund.....	6
2.1	Anatomische und physiologische Grundlagen .....	6
2.2	Optische Kohärenztomographie .....	11
2.3	Myopie .....	13
2.4	Myope Foveoschisis .....	16
2.4.1	Pathogenese .....	16
2.4.2	Klinik und Diagnosestellung.....	17
2.4.3	Therapie .....	21
2.5	Pathologische Untersuchungen bei myoper Foveoschisis .....	23
3	Patienten und Methoden .....	26
3.1	Studiendesign und Patientenkollektiv .....	26
3.1.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	27
3.1.2	Analyse der Spektral-Domain optischen Kohärenztomographie .....	27
3.1.3	Retrospektive Untersuchung klinischer Daten .....	30
3.1.4	Operatives Vorgehen .....	32
3.1.5	Datenauswertung und statistische Verfahren .....	33
3.2	Methoden und Material chirurgisch exzidierter Präparate .....	34
3.2.1	Fixierung und Flachpräparation.....	34
3.2.2	Interferenz- und Phasenkontrastmikroskopie .....	35
3.2.3	Immunzytochemie .....	36
3.2.4	Transmissionselektronenmikroskopie .....	39
3.2.5	Reagenzien und Protokolle .....	42
4	Ergebnisse .....	44
4.1	Patientencharakteristika bei Erstvorstellung .....	44

4.2	Bestkorrigierte Sehschärfe und Linsenstatus .....	46
4.3	Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie .....	51
4.3.1	Einteilung der Foveoschisis .....	51
4.3.2	Zentrale Netzhautdicke.....	54
4.3.3	Weitere Parameter der optischen Kohärenztomographie.....	57
4.4	Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse .....	59
4.5	Analyse von Immunzytochemie und Elektronenmikroskopie .....	61
4.5.1	Analyse der Zellverteilung.....	62
4.5.2	Analyse zellspezifischer Antigene.....	62
4.5.3	Analyse ultrastruktureller Zellcharakteristika.....	64
5	Diskussion .....	67
5.1	Bestkorrigierte Sehschärfe .....	68
5.2	Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie .....	70
5.3	Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse .....	74
5.4	Korrelation histopathologischer Ergebnisse.....	75
5.5	Überlegungen zur Therapieempfehlung .....	76
5.6	Schlussfolgerungen .....	78
6	Zusammenfassung .....	79
7	Literaturverzeichnis .....	81
8	Anhang.....	89
8.1	Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis .....	89
8.2	Arbeitsprotokolle.....	95
8.3	Danksagung .....	97
8.4	Eidesstattliche Versicherung .....	98
8.5	Publikaiton .....	99

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BCVA</b>	Bestkorrigierte Sehschärfe (engl.: best-corrected visual acuity)
<b>CRT</b>	Zentrale Netzhautdicke (engl.: central retinal thickness)
<b>DSM</b>	Dome-shaped maculopathy
<b>ELM</b>	Äußere Grenzmembran (engl.: external limiting membrane)
<b>ERM</b>	Epiretinale Membran (engl.: epiretinal membrane)
<b>FS</b>	Foveoschisis
<b>FD</b>	Foveale Abhebung (engl.: foveal detachment)
<b>ILM</b>	Innere Grenzmembran (engl.: internal limiting membrane)
<b>mFS</b>	Myope Foveoschisis (engl.: myopic foveoschisis)
<b>MH</b>	Durchgreifendes Makulaforamen (engl. macular hole)
<b>NFL</b>	Nervenfaserschicht (engl.: nerve fiber layer)
<b>OCT</b>	Optische Kohärenztomographie (engl.: optical coherence tomography)
<b>SD-OCT</b>	Spektral-Domain optische Kohärenztomographie
<b>SS-OCT</b>	Swept-Source optische Kohärenztomographie
<b>RPE</b>	Retinales Pigmentepithel (engl.: retinal pigment epithelium)
<b>PM</b>	Pathologische Myopie (engl.: pathological myopia)
<b>LHEP</b>	Lamellar hole-associated epiretinal proliferation

**n** Anzahl der Augen

**r** Korrelationskoeffizient

**p** Signifikanzwert

# 1 Einleitung und Zielsetzung

Die myope Foveoschisis (mFS), auch myope traktive Makulopathie oder myope foveale Retinoschisis genannt, ist eine Netzhauterkrankung, die bei pathologischer Myopie (PM) auftritt und zum ersten Mal von Takano & Kishi 1999 beschrieben wurde [1]. Die mFS wird als eine Komplikation der PM angesehen und betrifft ca. 8 - 34% der pathologisch myopen Augen (PM-Augen) [2] [3]. Aufgrund ihrer Lokalisation im Bereich der *Fovea centralis*, der Stelle des schärfsten Sehens, geht die mFS mit einer langsam progredienten Abnahme der zentralen Sehschärfe einher [4], die in Einzelfällen bis zur Blindheit im Sinne des Gesetzes (beidäugige bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) schlechter als 0,02) reichen kann [5] [6].

Definiert ist die PM in der Literatur durch eine Bulbuslänge größer 26,0 mm oder eine Myopie größer -6 Dioptrien Brechkraft [7]. Im Gegensatz zur einfachen Myopie (bis zu -6 Dioptrien Brechkraft) treten bei PM-Augen signifikant häufiger visusbedrohliche Komplikationen auf. Auch ein posteriores Staphylom, eine Ausbuchtung der Sklera am hinteren Augenpol, zeigt sich bei der Mehrheit der Fälle mit PM [8] [9].

Aufgrund der progressiven axialen Bulbusverlängerung setzt die physiologische altersabhängige Glaskörperabhebung in PM-Augen verfrüht ein und führt an der vitreomakulären Grenzfläche zur Ausbildung von mechanischen Zugkräften, die sich auf die Netzhaut übertragen [10] [11]. Neben der geringen Elastizität der Netzhaut, werden Netzhauttraktionen pathogenetisch als der Hauptmechanismus angesehen, der zur Entstehung einer scheinbaren Spaltbildung (*Schisis*) innerhalb der Netzhaut führt [12] [13] [14].

In der Diagnose der mFS spielt die Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) eine unentbehrliche Rolle [15]. Durch ihre ständige Weiterentwicklung sind während der letzten Jahren große Fortschritte in der detaillierten, hochauflösenden Darstellung der Netzhautschichten gelungen [16]. Erst durch ihren Einsatz in der klinischen Routine konnten die für die mFS charakteristischen morphologischen Strukturveränderungen der Netzhaut sichtbar gemacht werden [5].

Derzeit ist bei mFS-Augen mit voranschreitender funktioneller und morphologischer Verschlechterung die operative Therapie die einzige erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeit [17] [4]. Als therapeutische Verfahren werden die Glaskörperentfernung (Vitrektomie) und die Makulaplombenchirurgie durchgeführt, die auch kombiniert eingesetzt werden können [18]. Das Ziel beider Verfahren ist die Stabilisierung der Netzhaut durch die Entfernung bzw. Entlastung der Zugkräfte. Dadurch können bei

vielen Augen sowohl eine Besserung der retinalen Morphologie, als auch ein funktioneller Sehschärfengewinn erreicht werden [19] [20].

In der Literatur herrscht jedoch Unsicherheit bezüglich des therapeutischen Vorgehens bei bereits diagnostizierter mFS. Diskutiert wird, wann ein abwartendes Verhalten mit häufigen Kontrolluntersuchungen indiziert ist und ab welcher bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bzw. welchem morphologischen Befund die Indikation zur operativen Therapie gestellt werden soll [5]. Nicht endgültig geklärt ist auch die Frage der genauen Pathogenese. Es werden eine inkomplette hintere Glaskörperabhebung, die mit der Entstehung von epiretinalen Membranen (ERM) einhergeht, eine im Alter abnehmende Elastizität der inneren Grenzmembran (ILM), sowie retinale Gefäße mit eingeschränkter Dehnbarkeit als pathogenetische Faktoren, die zur Ausbildung der mFS führen, diskutiert [21] [22].

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, morphologische Merkmale der mFS in der SD-OCT zu identifizieren und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren, um mögliche Empfehlungen zum Zeitpunkt der operativen Indikationsstellung auszusprechen. Dabei sollten die verschiedenen mFS -Formen, die zentrale retinale Dicke (CRT), sowie das Vorkommen von ERMs, Glaskörpersträngen, inaktiven choroidalen Neovaskularisationen (CNV) und epiretinaler Proliferation (engl: lamellar hole associated proliferation, LHEP) analysiert werden. Des Weiteren sollte die immunzytochemische und elektronenmikroskopische Untersuchung chirurgisch exzidierten Gewebes zur Entschlüsselung der Pathogenese beitragen.

Dafür wurden in diese konsekutive Studie 32 Augen von 26 Patienten mit mFS eingeschlossen, die sich von 2009 bis 2019 an der Augenklinik der LMU München vorstellten. Bei 12 der 32 Augen erfolgte im Beobachtungszeitraum eine operative Therapie mittels Vitrektomie und Peeling. Die vorliegenden SD-OCT Befunde wurden bei Erstvorstellung bzw. präoperativ und zu verschiedenen Zeitpunkten der Nachbeobachtung ausgewertet. Zur klinischen Korrelation wurden demographische Daten dokumentiert und die BCVA erfasst. Chirurgisch exzidiertes Gewebe von fünf Augen wurde aufgearbeitet und mittels Immunzytochemie und Elektronenmikroskopie untersucht.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Das menschliche Auge ist ein komplex aufgebautes Sinnesorgan, welches der Umwandlung von Lichteindrücken aus der Umwelt in elektrische Impulse dient. Topographisch lässt sich eine Einteilung in einen vorderen (zu ihm gehören u.a. Bindehaut, Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Pupille und Linse) und einen hinteren (bestehend aus Glaskörper, Netzhaut und Sehnerv) Augenabschnitt vornehmen. Die funktionelle Gliederung beherbergt ebenfalls zwei Einheiten: 1) den bildentwerfenden optischen Apparat und 2) die bildaufnehmende Netzhaut [23].

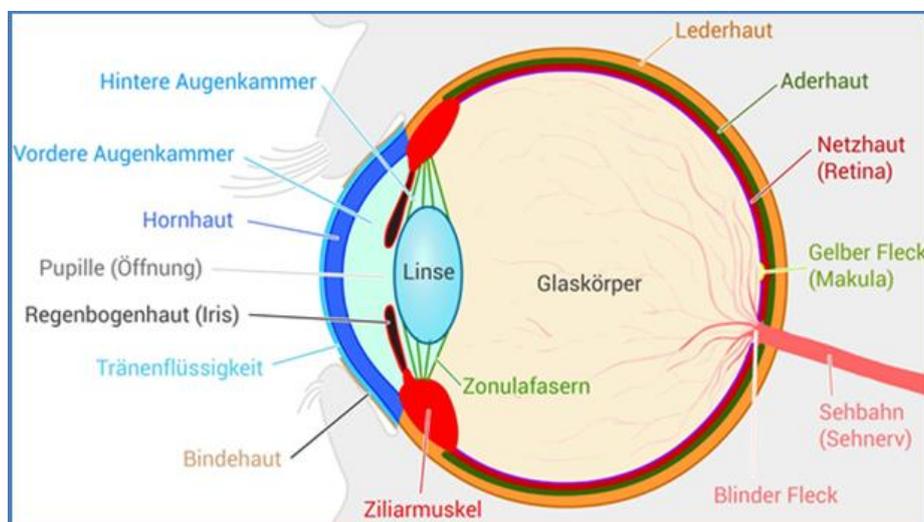


Abbildung 2.1: Schematischer Aufbau des menschlichen Auges. Modifiziert nach Martin Mißfeldt mit freundlicher Genehmigung.

#### *Anatomie der Netzhaut*

Die Netzhaut, *Retina* (von lateinisch „rete“, Netz), kleidet als die innerste von drei Augenhäuten den Augapfel von innen aus [24]. Funktionell hat die Retina die Aufgabe, mithilfe von bestimmten photochemischen Prozessen elektromagnetische Wellen in elektrische Impulse umzuwandeln, die dann vom Sehnerv zum Gehirn weitergeleitet und dort verarbeitet werden. Schaut man sich bei der Funduskopie (siehe [Abbildung 2.2](#)) den Augenhintergrund an, fallen zwei Strukturen besonders auf:

1) Die *Papilla nervi optici* ist die Stelle, an der der Sehnerv den Augapfel verlässt und Richtung Gehirn verläuft. Da sich hier keine lichtempfindlichen Zellen (*Photorezeptoren*) finden, stellt sie das anatomische Korrelat des blinden Flecks, ein physiologisches Skotom, dar [25].

2) Die *Macula lutea* (von lateinisch: gelber Fleck) ist ein gelblich imponierendes, rund-ovales Feld, das ungefähr 4 mm ( $15^\circ$ ) temporal von der Sehnervpapille lokalisiert ist. Sie hat einen Durchmesser von 1,5 mm und weist in deren Tiefe eine Einsenkung (Durchmesser 0,5 mm), die *Fovea centralis*, auf. Hier kommen an Photorezeptoren ausschließlich Zapfen in einer besonders hohen Dichte von 175 000 pro  $\text{mm}^2$  bei einer maximalen Anzahl von 6 Millionen Zapfen vor. Dies ist somit die Stelle des schärfsten Sehens und des Farbsehens [26] [27] [28]. In der Netzhautperipherie finden sich ungefähr 120 Millionen Stäbchen, die für das Dämmerungs- und Nachtsehen zuständig sind.

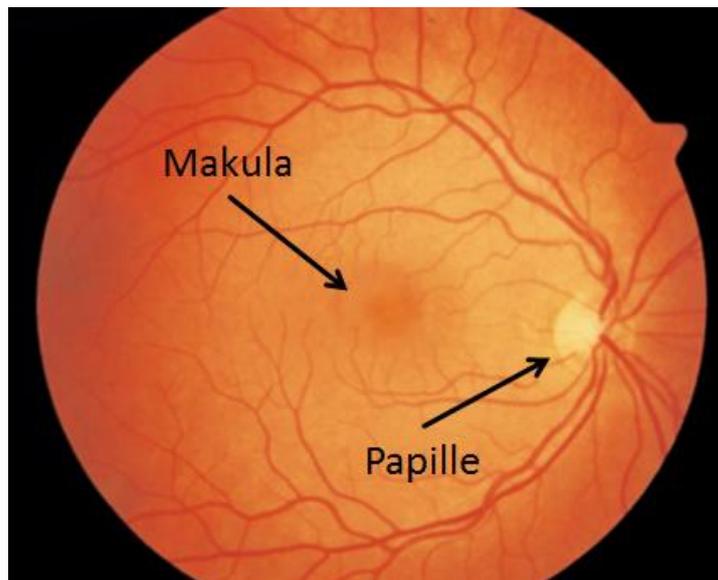


Abbildung 2.2: Funduskopische Aufnahme eines gesunden rechten Auges. Modifiziert nach [25].

Die Netzhaut zeigt einen charakteristischen Aufbau aus zehn Schichten [26] (siehe [Abbildung 2.3](#)). Zellkernreiche und zellkernarme Schichten wechseln sich ab und bedingen dadurch das typische Erscheinungsbild der Netzhaut im histologischen Querschnitt. Die einzelnen Schichten werden im Folgenden aufgezählt:

1. Retinales Pigmentepithel (RPE)
2. Fortsätze (innere und äußere Segmente) der Photorezeptoren
3. Äußere Grenzmembran (*Membrana limitans externa*)
4. Äußere Körnerschicht (Perikarya der Photorezeptoren)
5. Äußere plexiforme Schicht (Synapsen zwischen Photorezeptoren / 1. Neuron und den Bipolaren Zellen / 2. Neuron)
6. Innere Körnerschicht (Perikarya der bipolaren Zellen / 2. Neuron)
7. Innere plexiforme Schicht (Synapsen zwischen den bipolaren Zellen / 2. Neuron und den Ganglienzellen / 3. Neuron)

8. Ganglienzellschicht (Perikarya des 3. Neurons)
9. Nervenfaserschicht (Axone der Ganglienzellen)
10. Innere Grenzmembran (engl.: internal limiting membrane, ILM)

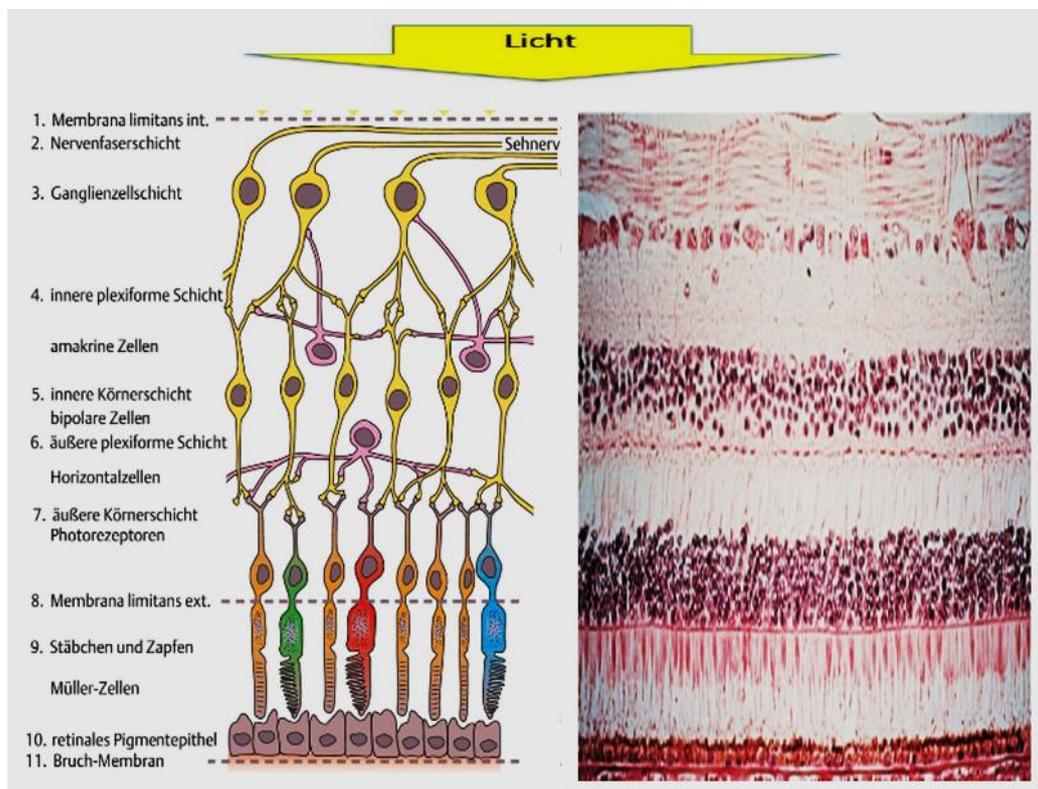


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der einzelnen Netzhautschichten (links) und als histologischer Schnitt (rechts). Modifiziert nach [26].

Typisch für die Netzhaut ist ein so genannter *inverser* Aufbau. Damit gemeint ist die Lage der Photorezeptoren, die auf der dem Licht abgewandten Seite liegen und somit von den einkommenden Lichtstrahlen am weitesten entfernt sind. Das Licht muss erst alle Netzhautschichten durchqueren, bevor es die Photorezeptoren erreicht. Das 2. und 3. Neuron sind dementsprechend „glaskörperwärts“ lokalisiert [24].

Die ILM grenzt direkt an den Glaskörper und ist als innerste Netzhautschicht zusammen mit der hinteren Glaskörperrinde am Aufbau der vitreoretinalen Grenzfläche beteiligt [27].

### Glaskörper und vitreoretinale Grenzfläche

Der Glaskörper, *Corpus vitreum*, macht mit 65-70% den Großteil des Gesamtvolumens des Auges aus. Er füllt den Raum zwischen Linse und Netzhaut aus und hat eine stabilisierende Funktion [29]. Zudem ist er am Erhalt des Augennendrucks beteiligt und enthält weder

Nerven noch Gefäße, sodass die optische Transparenz nicht beeinträchtigt wird [30]. Funktionell bildet der Glaskörper eine Diffusionsbarriere zwischen dem vorderen Augenabschnitt und dem präretinalen Raum. Durch die hohe Ascorbinsäurekonzentration spielt er außerdem eine Rolle als metabolischer Puffer für die Netzhaut, indem er hochreaktive freie Radikale abfängt und so dem oxidativen Stress entgegenwirkt [31].

Der Glaskörper stellt eine gelatinöse, fast vollständig azelluläre Masse dar, die zu 98% aus Wasser besteht. Darin sind feste Bestandteile wie Kollagen (zu 65-70% Kollagen Typ II, zu 25% Kollagen Typ IX und zu 10% Kollagen Typ V/XI) und Glukosaminoglykane (Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Heparansulfat) gelöst [31, 32]. Durch ihr hohes negatives elektrostatisches Potential erreichen die Hyaluronsäuremoleküle eine besondere Anordnung und bilden ein dreidimensionales Netzwerk aus, welches dem Glaskörper mechanische Stabilität verleiht [30]. Zu den wenigen im Glaskörper vorkommenden Zellen gehören Fibroblasten und Hyalozyten. Letztere sind zum größten Teil im Bereich des Glaskörperkortex anzutreffen und spielen bei der Kollagen- und Hyaluronsäuresynthese bzw. -abbau eine Rolle [33].

Die vitreoretinale Grenzfläche (engl. *Vitreomacular interface*, VMI) setzt sich aus zwei Bestandteilen zusammen: (1) der ILM, die retinal lokalisiert ist, und (2) der vitreal gelegenen Glaskörperrinde (auch als *Membrana hyaloidea* oder *Glaskörpergrenzmembran* bezeichnet). Die Glaskörperrinde ist 100-110 µm dick und besteht zum größten Teil aus Kollagen Typ I und IV, die sich zu Ankerfibrillen zusammenlagern [34]. An einigen wenigen Stellen entstehen stärkere Anheftungen, auch *Adhäsionen* genannt, die bei der Glaskörperabhebung von Bedeutung sind. Dazu gehören: das Wieger-Band an der Rückfläche der Linse, die Glaskörperbasis an der Ora serrata und der Martegiani-Ring, der peripapillär liegt [30].

Die ILM, welche in der Embryonalzeit eine essentielle Rolle in der Entwicklung und Stabilisierung des Auges [35] hat, ist die Basalmembran der Müllerzellen [36]. Letztere gehören zu den Gliazellen der Netzhaut und erstrecken sich über alle Netzhautschichten [37]. Die ILM zeigt den für Basalmembranen charakteristischen Aufbau aus einer zentral gelegenen *Lamina densa* und einer oberflächlich gelegenen *Lamina lucida/rara*. Am hinteren Augenpol hat die ILM eine maximale Dicke von 400 bis 2000 nm, über der Fovea centralis hingegen beträgt ihre Dicke nur 10-20 nm [32]. Kollagen Typ IV ist das Hauptprotein der ILM und trägt wesentlich zu ihren elastischen Eigenschaften bei [38]. Es besteht aus sechs  $\alpha$ -Ketten, die sich zu Heterotrimeren zusammenlagern und in Abhängigkeit von der zu erzielten biomechanischen Stabilität dezente Unterschiede in ihrer Verteilung aufweisen [39]. Altersbedingte Veränderungen in der Beschaffenheit der ILM sind eine Dickenzunahme und Verlust an Elastizität [40]. In vitreoretinalen Erkrankungen ist sie an Alterungsprozessen beteiligt [38].

Auf elektronenmikroskopischen Aufnahmen erscheint die dem Glaskörper zugewandte vitreale Oberfläche der ILM glatt. Die retinale Seite stellt sich unregelmäßig dar, weil sie sich den Irregularitäten der darunter liegenden Zellen anpassen muss.

### *Hintere Glaskörperabhebung*

Die hintere Glaskörperabhebung (engl.: posterior vitreous detachment, PVD) ist definiert als eine Spaltung zwischen der hinteren Glaskörperrinde und der ILM [41]. Sie ist ein physiologischer Prozess, der jenseits des 40. Lebensjahres beginnt und bei einem regelrechten Ablauf zu keinen Komplikationen führt. Typisch für die physiologische PVD ist ein stadienhafter vierphasiger Verlauf [42] [10], der der folgenden [Abbildung 2.4](#). entnommen werden kann.

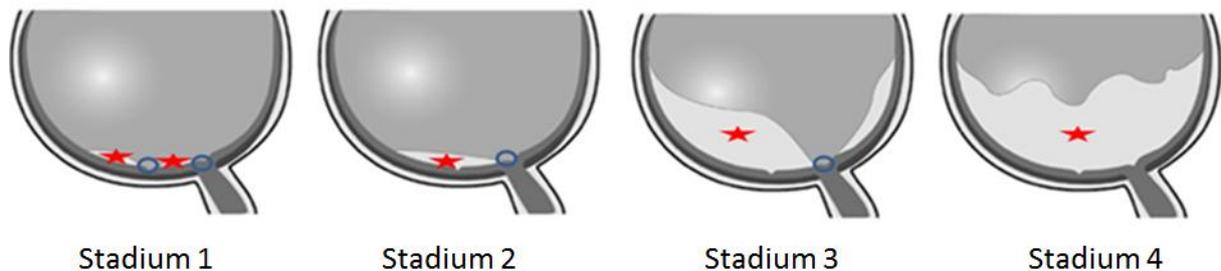


Abbildung 2.4: Physiologische hintere Glaskörperabhebung (PVD) mit vierphasigem Ablauf. Stadium 1: perifoveale PVD bei bestehender vitreofovealer Anheftung; Stadium 2: perifoveale PVD in allen 4 Quadranten bei bestehender vitreofovealer Anheftung; Stadium 3: foveale PVD bei bestehender vitreopapillärer Anheftung; Stadium 4: komplette PVD. Der rote Stern markiert jeweils die PVD, die blaue Markierung die noch bestehende Anheftung. Modifiziert nach [10].

Altersbedingt treten im Glaskörper degenerative Strukturveränderungen auf. Der Verlust von Kollagen IX mit nachfolgender Aggregation der Kollagenfibrillen führt zu einer allmählichen Auflösung der Netzwerk-ähnlichen Struktur des Glaskörpers [43]. Die gelartige Konsistenz nimmt ab zugunsten einer Verflüssigung (*Synchisis*). Zwei Drittel der über 65-jährigen weisen einen abgehobenen hinteren Glaskörper auf [11].

Eine PVD kann mit okulären Pathologien assoziiert sein wie einem Netzhautriss, einer rhegmatogenen Netzhautablösung, einer Glaskörpereinblutung sowie Retino- bzw. **Foveoschisis** [44]. Damit für die Netzhaut keine ungünstigen Folgen entstehen, muss bei der PVD zusätzlich zur Glaskörperverflüssigung simultan und im gleichen Maße eine Schwächung der vitreoretinalen Adhäsionen (*Syneresis*) erfolgen [41]. Ist dies nicht der Fall, erfolgt eine sog. *atypische hintere Glaskörperabhebung*, die die Entstehung von Zugkräften (*Traktionen*) an der VMI bedingen kann [45]. Des Weiteren kann sich die hintere

Glaskörperinde spalten (*Vitreoschisis*): dabei löst sich der innere Anteil nach anterior ab, während der äußere Anteil an der ILM haften bleibt. Verbleibendes Glaskörperkollagen kann als Leitschiene für Zellproliferationen fungieren und zur Ausbildung von epiretinalen Membranen (*ERM*) beitragen [46].

## 2.2 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine nicht invasive und schnell durchführbare Untersuchung, deren klinische Anwendung seit 1995 zu einem unersetzlichen Teil der bildgebenden Diagnostik in der Ophthalmologie geworden ist [47] [16]. Sie leitet sich ab von der Niedrig-Frequenz-Interferometrie (auch Weißlichtinterferometrie genannt) und wurde als eine Methode zur Darstellung von biologischem Gewebe eingeführt [48]. Im Jahr 1993 sind die ersten *in vivo* Aufnahmen der Netzhaut gelungen [49] [50], die eine hochauflösende Visualisierung der Nervenfaserschicht und weiterer anatomischer Strukturen ermöglichten. Technisch-funktionell wird die OCT vereinfacht als die optische Analoge des Ultraschalls beschrieben [16]. Nahinfrarotes Licht wird anstelle von Schallwellen zum Gewebe gesendet und dort an der Oberfläche der einzelnen Strukturen reflektiert. Anhand der vom Interferometer registrierten zeitlichen Verzögerung und dem Ausmaß der Lichtechos werden dann Echtzeitschnittbilder erzeugt.

Derzeit wird in der klinischen Routine hauptsächlich mit der Spektral-Domain OCT (SD-OCT) gearbeitet, welche eine axiale Bildauflösung von 3-5  $\mu\text{m}$  bietet [51]. Diese ist der bis zum Jahr 2004 angewandten Time-Domain OCT (TD-OCT) durch ihre 40 bis 110 Mal größeren Aufnahmegeschwindigkeit klar überlegen [52] und ermöglicht eine detaillierte Beurteilung der Netzhautschichten und deren Veränderungen [53]. Als eine Weiterentwicklung der SD-OCT ist seit dem Jahr 2012 die s.g. *Swept-Source* OCT (SS-OCT) auf dem Markt, die 100.000 A-Bilder pro Sekunde aufnimmt und damit auch eine 3D-Geweberekonstruktion ermöglicht [52]. Damit war zum ersten Mal die *in vivo*-Darstellung der posterioren prämakulären Glaskörpertasche möglich [54].

Folgende [Abbildung 2.5](#) zeigt die SD-OCT Aufnahme einer Netzhaut ohne pathologischen Befund.

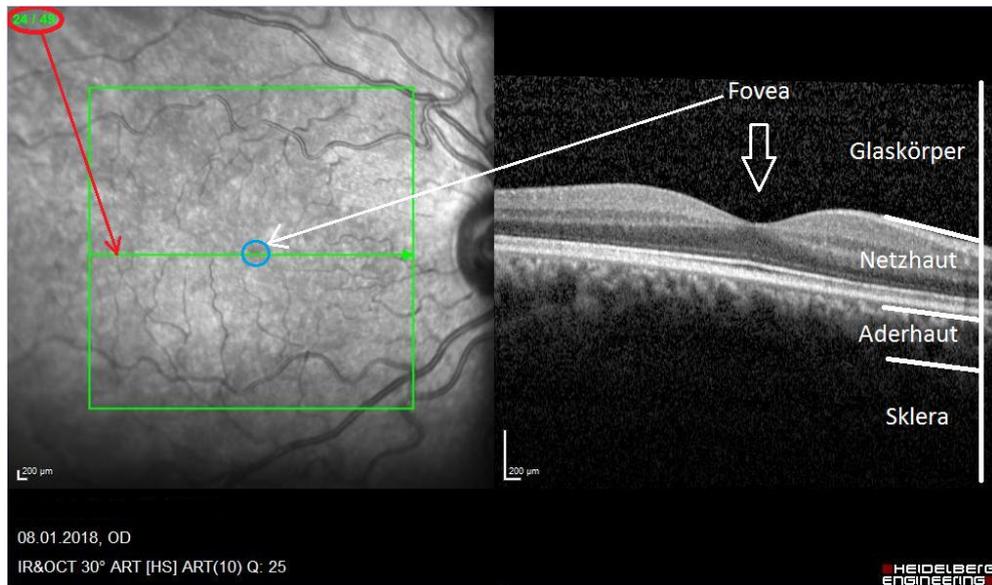


Abbildung 2.5: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des rechten Auges einer 25-jährigen Patientin, Normalbefund. Links im Bild wird durch das grüne Rechteck der abgescante Bereich der Netzhaut gekennzeichnet, wobei die grüne Linie in der Mitte die genaue Schnittführung angibt, in diesem Fall den 24. Schnitt von insgesamt 49 Schnitten (rote Markierung und roter Pfeil). Die blaue Markierung zeigt den Bereich der Fovea. Aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der LMU München.

Den Aufbau der Netzhaut mit ihren einzelnen Netzhautschichten im SD-OCT veranschaulicht **Abbildung 2.6**. Markiert sind nur die für die vorliegende Arbeit relevanten Netzhautschichten.

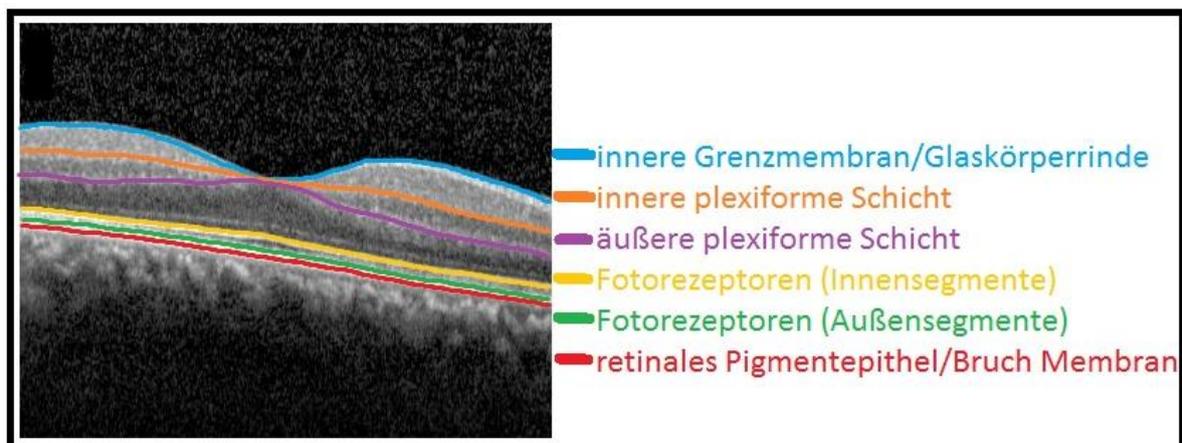


Abbildung 2.6: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des rechten Auges einer 25-jährigen Patientin mit Normalbefund. Aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der LMU München.

## 2.3 Myopie

Die Myopie (Deutsch: Kurzsichtigkeit) ist ein häufiger Refraktionsfehler des menschlichen Auges [55]. Die Ursache ist meistens eine erhöhte Bulbuslänge bei normaler Brechkraft (*Achsenmyopie*). Viel seltener ist die Brechkraft zu stark bei normaler Bulbuslänge (*Brechungsmyopie*) [56]. Parallel einfallende Lichtstrahlen aus dem Unendlichen haben bei myopen Augen ihren Brennpunkt **vor** der Netzhaut, anstatt **auf** dieser. Folglich ist der Fernpunkt bei Myopie in die Nähe gerückt und es entsteht kein scharfes Bild auf der Netzhaut. [Abbildung 2.7](#) illustriert diesen Sachverhalt.

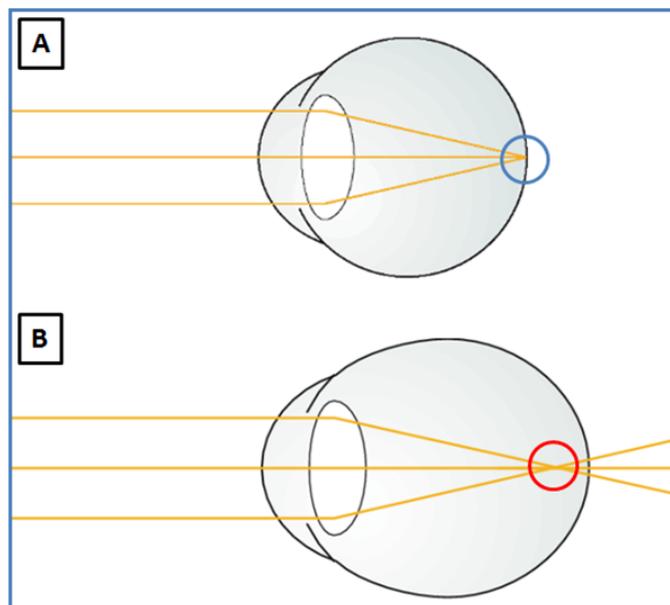


Abbildung 2.7: Lichtbrechungsverhältnisse im (A) emmetropen Auge im Vergleich zum (B) myopen Auge. Aufgrund der erhöhten Achsenlänge ( $AL > 24,00$  mm) ist der Brennpunkt im myopen Augen **vor** (roter Kreis in B) die Netzhaut verlagert und es kommt kein scharfes Bild zustande. Modifiziert nach [9].

Es werden zwei Formen der Myopie unterschieden:

**1) Die einfache Myopie** (*Myopia simplex*, Schulmyopie), die nur selten einen objektiven Refraktionsfehler von mehr als -6 dpt überschreitet, beginnt meistens zwischen dem 6. - 14. Lebensjahr [55] und entwickelt sich nach dem 25. Lebensjahr im Prinzip nicht mehr weiter [9]. Die Prävalenz wird weltweit auf ca. 30 - 35% geschätzt [57]. In Industrienationen in Fernost ist diese noch deutlich höher und erreicht bei asiatischen Jugendlichen sogar eine Prävalenz von bis zu 80 - 90% [58].

Die Entstehung der einfachen Myopie ist multifaktoriell. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind zwei Myoper Eltern auch myop wird, ist jedoch siebenmal höher als bei zwei emmetropen Eltern. Eine genetische Komponente ist daher wahrscheinlich [57]. Daneben haben Umweltfaktoren wie Naharbeit und Zeit, die Kinder im Freien verbringen einen erheblichen Einfluss auf das Bulbuswachstum. Studien zeigten, dass myope Kinder einen höherwertigen Schulabschluss erreichen und insgesamt mehr Bücher lesen als Emmetrope [59]. Dieser Zusammenhang ist besonders in Leistungsgesellschaften aufgefallen wie in Taiwan, wo sich die Myopie bei 8-jährigen Kindern innerhalb von 10 Jahren verdoppelte [57]. Die deutlich kürzere Zeit, die Kinder seit ihrer frühen Kindheit im Freien verbringen, und die andauernde Nahakkommodation beim Arbeiten am Computer oder Lesen gelten heutzutage als gesicherte beeinflussbare Risikofaktoren für die Entstehung und das Voranschreiten der Myopie [60] [61].

**2) Die pathologische Myopie (PM, *Myopia maligna*)** kann als eine progressive Erkrankung angesehen werden, die durch einen optischen Refraktionsfehler von mindestens -6,0 bis -8,0 dpt, je nach Literatur, eine Achsenlänge von mehr als 26,0 - 26,5 mm (Durchschnitt bei emmetropen Augen 24,0 mm) und die für die PM typischen Fundusveränderungen charakterisiert ist [62] [63]. Der Schlüsselfaktor, der die PM von der hohen Myopie unterscheidet, ist das Vorhandensein eines s.g. *posteriores Staphyloms (Staphyloma posticum)*, das in pathologisch myopen Augen den häufigsten Befund darstellt [64]. Das posteriore Staphylom stellt eine lokalisierte Ausbuchtung der Sklera, der Aderhaut und des RPE im Bereich des hinteren Augenpols dar. Wenn die Makula betroffen ist, zeigt sich meist eine reduzierte Sehschärfe [8]. Es wird für die PM als pathognomonisch angesehen und hat mit steigender Achsenlänge eine erhöhte Prävalenz. Die Ausdünnung der Aderhaut führt zu einem Verlust der Choriokapillaris und daraus resultierenden chorioretinalen Atrophien, die im Bereich des posterioren Staphyloms am stärksten ausgeprägt sind [65].

Die PM kommt in der asiatischen Bevölkerung wesentlich häufiger vor. Circa 6% der Myopen in Fernost weisen eine PM auf, während Studien an kaukasischen Bevölkerungsgruppen eine Prävalenz von höchstens 2% der Myopen zeigen [55]. Die PM stellt weltweit eine der häufigsten Erblindungsursachen dar; in Japan steht sie sogar an erster Stelle [7]. Die PM wird als ein bedeutsames sozioökonomisches Problem angesehen, da die Patienten zum einen oft beidseits betroffen sind und zum anderen bereits im erwerbstätigen Alter soweit eingeschränkt sind, dass sie ihrer beruflichen Tätigkeiten nicht mehr nachgehen können [66].

Die PM wird weniger von Umweltfaktoren beeinflusst, vielmehr besteht bei ihr eine starke genetische Prädisposition. Es sind viele Syndromerkrankungen (Marfan-Syndrom, Stickler-Syndrom) identifiziert worden, die mit Störungen der ECM-Gene (ECM = extrazelluläre Matrix) für sklerale Kollagensynthese einhergehen. Für die nicht-syndromassoziierte PM sind bestimmte Chromosomenlokalisationen (MYP1 bis MYP17) beschrieben worden. Spezifisch

in MYP16 konnten Mutationen im CTNND-Gen nachgewiesen werden, die mit der pathologischen Myopie in Zusammenhang gebracht werden [55].

Die PM weist aufgrund der exzessiven und progressiven Bulbusverlängerung eine Reihe von degenerativen Fundusveränderungen auf, die in ihrer Gesamtheit als *Fundus myopicus* bezeichnet werden [67]. Zu ihnen gehören: (1) die Ausbildung eines posterioren Staphyloms, (2) eine kontinuierliche Ausdünnung der Aderhaut, (3) Glaskörper-, Sehnerv- und Netzhautveränderungen, sowie (4) Lacksprünge [68]. Temporal des Sehnervs findet sich der *Conus temporalis*, ein Bereich, in dem die Sklera unter der atrophischen Aderhaut weißlich durchschimmert. Solche Atrophiezonen können sich bei voranschreitender Myopisierung am gesamten Fundus ausbilden [9]. Der Sehnerv weist meist einen schrägen Eintritt auf (tilted disc). In der Funduskopie werden die großen choroidalen Gefäße gut sichtbar, die Netzhautgefäße verlaufen gestreckt. Rupturen der Bruch-Membran, *Lacksprünge*, finden sich gehäuft im Bereich des posterioren Staphyloms und bedingen eine Visusminderung, wenn die Fovea betroffen ist [69]. Folgende [Abbildung 2.8](#) zeigt einen *Fundus myopicus*.

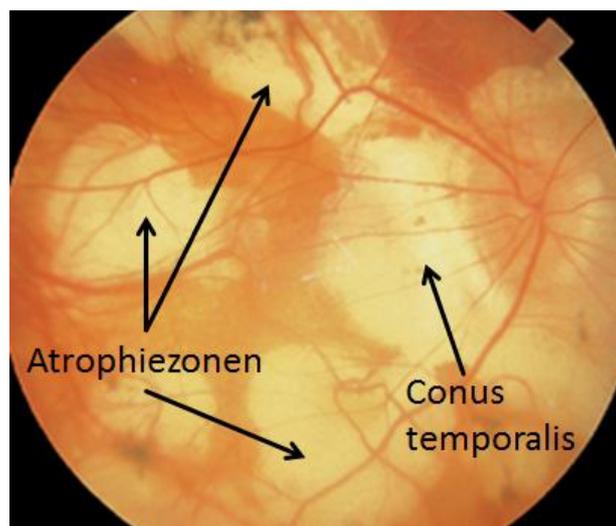


Abbildung 2.8: Funduskopische Aufnahme eines rechten Auges mit pathologischer Myopie. Zu erkennen sind die charakteristischen degenerativen Veränderungen im Sinne eines *Fundus myopicus*. Modifiziert nach [25].

Im Gegensatz zu der einfachen oder der hohen Myopie kann die PM mit zahlreichen visusbedrohlichen Veränderungen und Komplikationen wie Netzhautablösung, einer **myopen Foveoschisis**, einem myopen Makulaforamen und einer myopen choroidalen Neovaskularisationen einhergehen [9] [68] [70]. Daraus kann eine gravierende Abnahme der zentralen Sehschärfe resultieren, die zu einer Erblindung im Sinne des Gesetzes führen kann (Visus nicht mehr als 0,02 (1/50), Definition nach dem Deutschen Blinden- und Sehbehindertenverband e.V.).

## 2.4 Myope Foveoschisis

Die myope Foveoschisis (mFS) bezeichnet eine visusbedrohliche Komplikationen der pathologischen Myopie (PM), welche die Stelle des schärfsten Sehens (*Fovea centralis*) betrifft und dadurch zu einer erheblichen Sehverschlechterung führen kann [2] [71]. Die Prävalenz der mFS beträgt in PM-Augen je nach Literatur 8 - 34% [72] [73]. Im Jahr 1999 von Takano & Kishi zum ersten Mal mittels OCT beschrieben, entwickeln sich bei der mFS pathologische retinale Strukturveränderungen, die zu einer scheinbaren Spaltbildung zwischen einzelner Netzhautschichten führen [1] [2] [15]. Bei voranschreitender Visusverschlechterung stellt die operative Therapie die einzige therapeutische Möglichkeit der mFS dar [5].

### 2.4.1 Pathogenese

Die genaue Pathogenese der mFS ist nicht abschließend geklärt, obwohl zahlreiche Mechanismen über deren Entstehung diskutiert werden [71] [13].

Eine PVD tritt bei PM-Augen früher auf als bei emmetropen Augen [44]. Sie ist ausgedehnter und deren Häufigkeit hängt direkt proportional mit dem Ausmaß der Myopie zusammen [74]. Die Synchisis setzt noch in einem relativ jungen Lebensalter ein und geht dabei der Syneresis zeitlich voraus [75]. Stärkere vitreoretinale Adhäsionen bleiben bestehen und führen zu einer atypischen PVD oder zu einer Vitreoschisis [76]. Daraus resultiert eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von ERMs [44]. [Abbildung 2.9](#) zeigt eine parafoveale Retinoschisis in Assoziation mit einer atypischen PVD in einem PM-Auge.

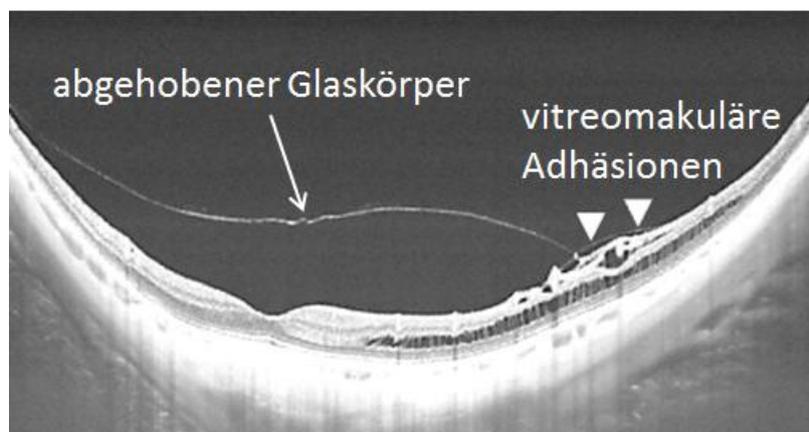


Abbildung 2.9: Swept-Source optische Kohärenztomographie (SS-OCT) Aufnahme: eine atypische hintere Glaskörperabhebung (PVD) in einem pathologisch myopen Auge führt bei bestehenden vitreomakulären Adhäsionen zu einer Retinoschisis. Modifiziert nach [44].

Durch besondere Gegebenheiten von PM-Augen wie das progressive Bulbuswachstum, das posteriore Staphylom und die verfrüht einsetzende PVD wird die Netzhaut unter permanente mechanische Spannung gesetzt, welche zu einer Störung der neuronalen Integrität mit zellulärem Substanzverlust und Defekten der Photorezeptoren führt [77] [78].

Das posteriore Staphylom führt zu nach außen (skleralwärts) gerichteten traktiven Kräften. [79]. Ungelöste vitreomakuläre Adhäsionen bewirken die Ausbildung von nach innen (glaskörperwärts) gerichteten traktiven Kräften [12] [80]. Zudem können bei atypischer PVD entstehende Glaskörperkortexreste (*Glaskörperstränge*) verbleiben, die mit der Bildung von epiretinalen Membranen (ERM) einhergehen und dadurch mit tangential ausgerichteten Traktionen zusätzlich auf die Netzhaut wirken [81] [82]. Hinzukommt außerdem die im Alter abnehmende Elastizität der inneren Grenzmembran (*intrinsische Noncompliance*), die ebenfalls eine disproportionierte mechanische Überbelastung der darunterliegenden Netzhautschichten verursacht. Sie müssen dann den Großteil der traktiven Kräfte kompensieren [40] [2] [15]. Dadurch werden die Netzhautschichten soweit auseinandergezogen bis sich eine Spaltbildung vortäuscht, woraus sich die von Takano und Kishi 1999 eingeführte Bezeichnung „foveale Retinoschisis“ (*Schisis*: lat. Spaltung) ableitet [1]. Ebenfalls entstehen *Retinale Mikrofalten* als Resultat eines Ungleichgewichtes zwischen der Dehnbarkeit der retinalen Arterien und des retinalen Gewebes während der Formierung eines posterioren Staphyloms [22]. Sie werden im OCT in 71% der Augen mit mFS (mFS – Augen) beobachtet und wirken durch ihre herabgesetzte Elastizität der notwendigen Verlängerung der Netzhautstrukturen entgegen [83] [21]. Weitere Komplikationen sind eine foveale Abhebung (engl.: *foveal detachment*, FD), ein Makulaforamen (engl.: *macular hole*, MH) oder eine Netzhautablösung [78].

#### 2.4.2 Klinik und Diagnosestellung

Die mFS ist in PM-Augen eine der führenden Ursachen für eine Visusverschlechterung [2] [5]. Sie kann beide Augen betreffen und beeinträchtigt aufgrund ihrer Lokalisation im Bereich der Fovea insbesondere die zentrale Sehschärfe. Zusätzlich berichten viele Patienten über Verzerrtsehen, sog. *Metamorphopsien* [78]. Der Verlust der zentralen Sehschärfe stört die Patienten bei vielen alltäglichen Tätigkeiten wie Lesen oder Autofahren und setzt somit die Lebensqualität erheblich herab.

Die meisten Patienten mit mFS zeigen einen stabilen klinischen Verlauf [73] [84] [3]. Zu Beginn sind die Patienten wenig symptomatisch [85]. Einzelne Patienten haben jedoch eine langsam progrediente Sehschärfeabnahme, die in nicht-therapierten Fällen zu einer signifikanten Verschlechterung führen kann [79] [6] [80]. Treten Komplikationen wie eine FD

oder ein MH auf, fällt die zentrale Sehschärfe rasch ab [86]. Zeitpunkt und Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen unterscheiden sich interindividuell deutlich und bedingen einen variablen klinischen Verlauf, der sich nur schwierig vorhersagen lässt [77] [3]. Die in der Literatur angegebenen Progressionsraten weisen somit einen großen Unterschied auf: die Prozentsätze reichen je nach Studie von 15% bis 69% [87] [84] [73].

Um das Auftreten von Metamorphopsien zu objektivieren, kann der Amsler-Netz-Test angewandt werden. Das Amsler-Netz besteht aus einem viereckigen Gitter und einem schwarzen Punkt in der Mitte, welcher während der monokularen Prüfung fixiert werden muss. Liegen Metamorphopsien vor, nehmen betroffene Patienten Wellen und Verkrümmungen anstatt gerader Linien wahr [26].

Die SD-OCT wird in der bildgebenden Diagnostik der mFS als Mittel der Wahl eingesetzt [1] [15] [5]. Sie ist der Ophthalmoskopie, bei der erst in fortgeschrittenen Stadien lediglich uncharakteristische mikrozystische Erscheinungen zu sehen sind, klar überlegen [72]. Somit machte der Einsatz der SD-OCT in die klinische Routine die sichere Diagnose der mFS überhaupt erst möglich. Auch asymptomatische Frühstadien der mFS können in PM-Augen mittels SD-OCT detektiert werden [15] [87].

In mFS-Augen sind SD-OCT Aufnahmen durch das Auftreten von typischen retinalen Strukturveränderungen charakterisiert [1]. Im Bereich der Makula lassen sich Netzhautdehnungen beobachten, die die Region der Fovea miteinbeziehen und wie eine Spaltbildung (*Schisis*) zwischen den einzelnen Netzhautschichten aussehen. Aktuelle SD-OCT Studien an mFS-Augen betonen jedoch, dass es sich um keine tatsächliche Spaltbildung zwischen den Netzhautschichten handelt [21], sondern vielmehr um eine Dehnung und Verlängerung der retinalen Strukturen [88] [89]. Folgende [Abbildung 2.10](#) zeigt eine mFS in einem PM-Auge.

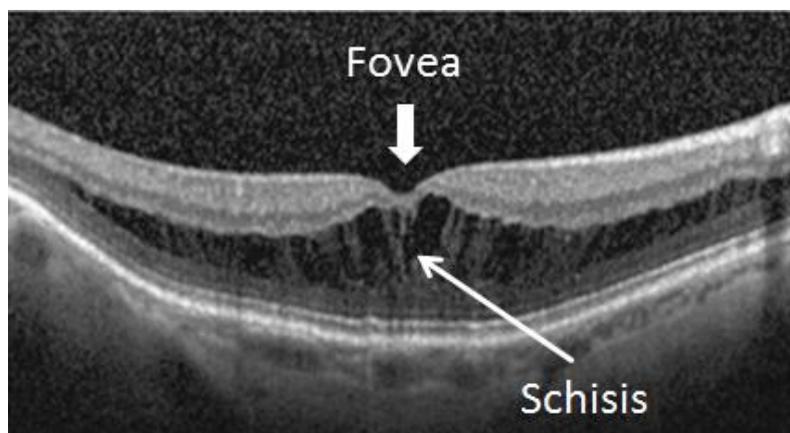


Abbildung 2.10: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines pathologisch myopen Auges mit myoper Foveoschisis. Modifiziert nach [5].

In Abhängigkeit von der Lokalisation der betroffenen Netzhautschichten (äußere und/oder innere plexiforme Schicht) wird entsprechend zwischen einer äußeren und einer inneren Schisis unterschieden. Beide Formen können einzeln oder gemeinsam auftreten. Die äußere Schisis wird deutlich häufiger beobachtet [90] [80]. In der Folge entsteht oft eine dicke innere und eine dünne äußere Schicht. Anhand der folgenden [Abbildung 2.11](#). werden beide Schisisformen veranschaulicht.

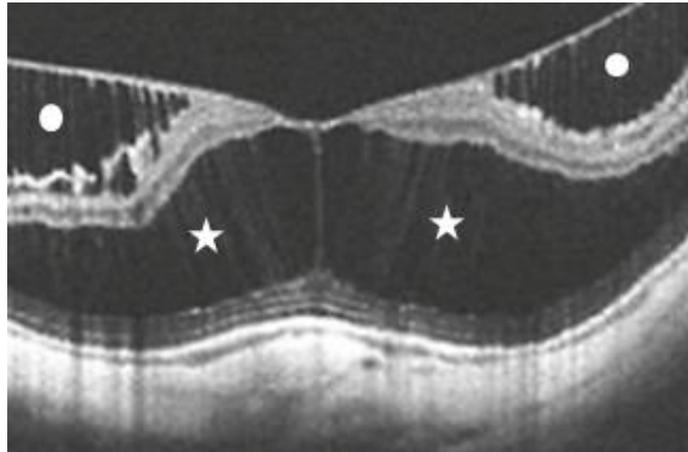


Abbildung 2.11: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines pathologisch myopen Auges mit myoper Foveoschisis. Äußere (Sterne) und innere Schisis (Kreise) Schisis. Modifiziert nach [91].

Die von der Schisis betroffene Netzhautschicht stellt sich in SD-OCT Aufnahmen echoarm dar. Dieser echoarme Hohlraum wird von hauchdünnen echoreichen Mikrostrukturen durchzogen, die sich wie Säulen zwischen den echoreichen Netzhautschichten spannen [92]. Dabei handelt es sich um deutlich verlängerte Müllerzellen [64]. Folgende [Abbildung 2.12](#). zeigt die beschriebenen Strukturen.

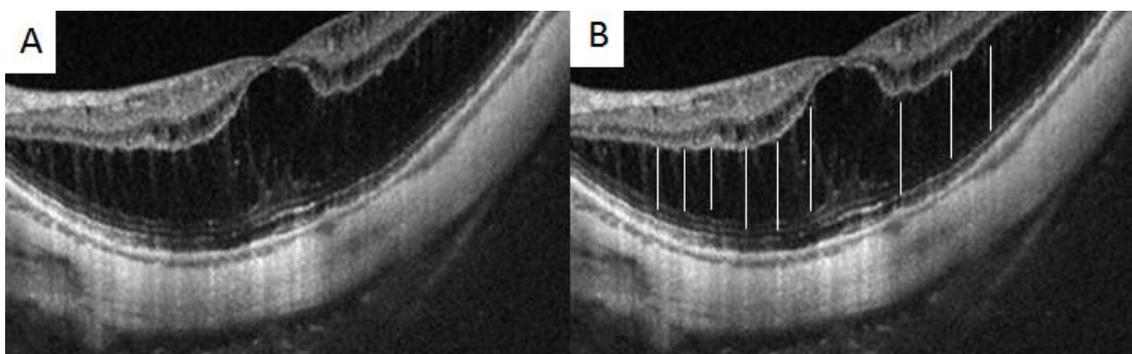


Abbildung 2.12: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines pathologisch myopen Auges mit äußerer Schisis. (A) native Aufnahme; (B): einige echoreiche Mikrostrukturen sind exemplarisch durch weiße Striche markiert. Modifiziert nach *Topcon Images*.

Die zentrale Netzhaut kann in mFS-Augen unterschiedliche morphologische Ausprägungen aufweisen [15]. Eine Klassifikation anhand der fovealen Morphologie im SD-OCT wurde 2019 von Lehmann et al. vorgeschlagen: so können schisis-ähnliche Veränderungen der Fovea und der zentralen Netzhaut bestehen (*Foveoschisis*) oder auch zusätzliche Störungen der fovealen Architektur auftreten wie eine FD oder MH [4]. Die beiden letztgenannten Entitäten werden als Komplikationen bei lang bestehender mFS angesehen und gehen mit einer schlechten Prognose einher [86]. Folgende [Abbildung 2.13](#) zeigt sie im Vergleich.

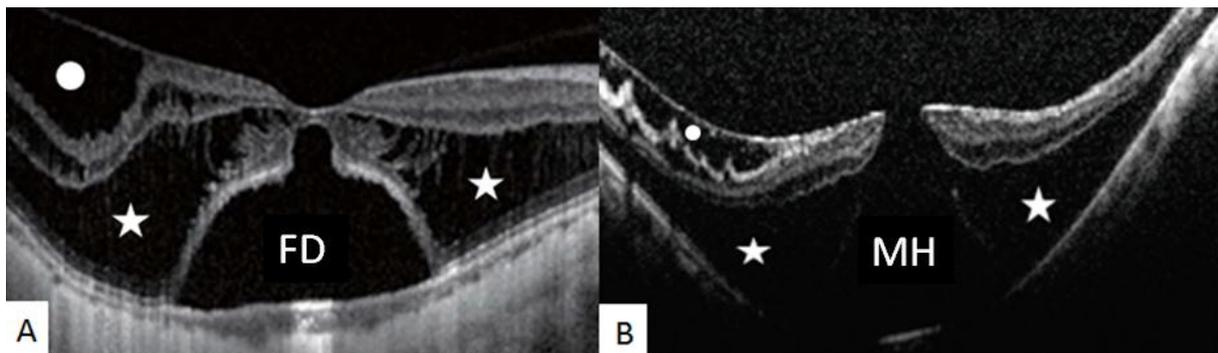


Abbildung 2.13: (A) myope Foveoschisis mit fovealer Abhebung (FD): die Photorezeptoren sind im Bereich der Fovea vom retinalen Pigmentepithel abgehoben. (B) myope Foveoschisis mit Makulaforamen (MH) mit Substanzdefekt. (A) Modifiziert nach [93], (B). Modifiziert nach [93] und Alkuraya 2011, abgerufen von <https://www.retinalphysician.com/issues/2011/march-2011/myopic-foveoschisis>.

Eine andere Klassifikation wurde von Shimada et al. im Jahre 2013 vorgeschlagen. Diese berücksichtigt die Lokalisation und die Grösse der betroffenen Region, die von S0 (keine sichtbare Schisis) bis S4 (ganze Makula von der Schisis betroffen) reichen [73]. Eine zentrale Netzhautdicke (*central retinal thickness, CRT*) über 200µm (Mittelwert für gesunde nicht-myopen Augen beträgt  $150 \pm 20 \mu\text{m}$ ) und der Nachweis von epiretinalen Gewebe in Form von ERMs und vitreomakulären Traktionen sind weitere typische Befunde für OCT Aufnahmen von mFS-Augen [15].

Außerdem kann bei einigen mFS-Augen eine s.g. *dome-shaped maculopathy* (DSM) beobachtet werden. Die DSM ist definiert als eine Einkerbung der Netzhaut im Bereich der Makula, die ausschließlich innerhalb eines posterioren Staphyloms auftritt [94]. Diese ist als eine anatomische Besonderheit zu betrachten, die in PM-Augen einen stabilisierenden Effekt auf der Netzhaut haben kann [95]. Der Mechanismus kann mit diesem der Makulaplombenchirurgie verglichen werden. In mFS-Augen wirkt dies einer Progression des posterioren Staphyloms entgegen und setzt somit die antero-posterioren traktiven Kräfte herab. Aus diesem Grund kann eine DSM als günstigen Faktor angesehen werden, der die

morphologische Progression der mFS abmildert [96]. Folgende [Abbildung 2.14](#) zeigt anhand einer SS-OCT Aufnahme ein Auge mit DSM.

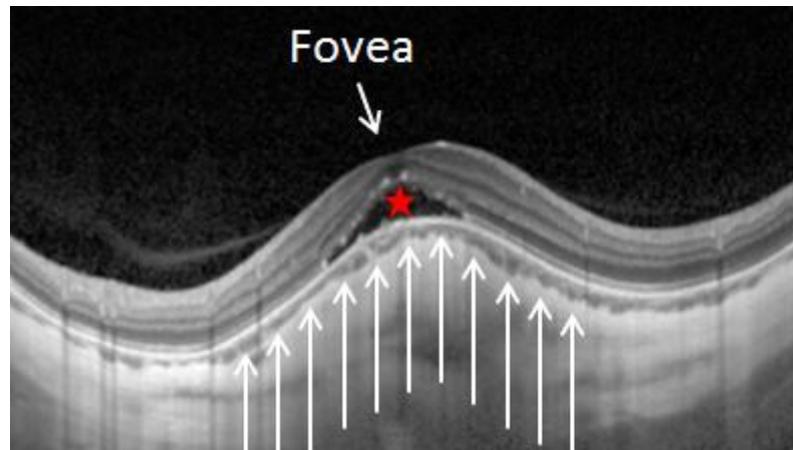


Abbildung 2.14: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SS-OCT) Aufnahme eines rechten pathologisch myopen Auges mit dome-shaped maculopathy (weiße Pfeile) im Bereich des posterioren Staphyloms. Nebenbefundlich zeigt sich subretinale Flüssigkeit (roter Stern). Modifiziert nach Gerardo Garcia-Aguirre & Caroline Bozell 2018, abgerufen von <https://imagebank.asrs.org/file/28278/dome-shaped-macula-with-subretinal-fluid>.

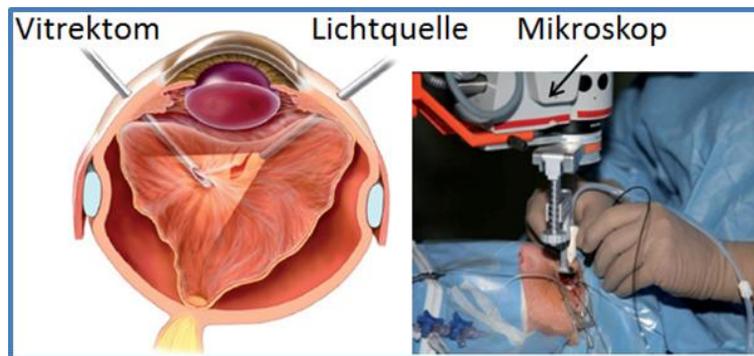
### 2.4.3 Therapie

Die chirurgische Therapie stellt heutzutage die einzige Behandlungsmöglichkeit der mFS dar. Die am häufigsten durchgeführte Operation in mFS-Augen ist die Vitrektomie mit Abtragung von epiretinalem Gewebe [90] [5]. Sie kann mit oder ohne Ersatz des Glaskörpers (*Tamponade*) sowie mit oder ohne zusätzlicher Entfernung der inneren Grenzmembran (*ILM Peeling*) erfolgen [97] [71]. Eine Alternative zur Vitrektomie stellt bei einem tiefen posterioren Staphylom die Makulaplombenchirurgie (MPC) dar [72] [20] [98] [18]. Eine s.g. *Aldo-Plombe* oder ein hartes Silikonimplantat wird dabei auf die Sklera aufgetragen und führt durch Eindellung zu einer Reduktion der traktiven Kräfte [99]. Auch eine Kombination aus Vitrektomie und MPC kann in Einzelfällen erwogen werden [99].

Die Vitrektomie (Glaskörperentfernung) wird als eine sehr effektive Methode zur Wiederherstellung der gestörten Netzhautarchitektur angesehen und von den meisten Netzhautchirurgen bevorzugt [79] [100] [101] [102] [87] [78]. Durch die Entfernung der traktiven Kräfte wird eine Wiederanlage der auseinandergezogenen Netzhautschichten und eine Rückbildung der schisis-ähnlichen retinalen Strukturveränderungen erreicht [103] [2].

Auch bereits aufgetretene Komplikationen wie eine FD oder ein MH lassen sich in vielen Fällen gut behandeln [78] [104].

Die Vitrektomie ist ein mikrochirurgischer Eingriff, der unter einem Operationsmikroskop durchgeführt wird. Dabei werden durch die *Pars plana*, eine wenig vaskularisierte Region des Ziliarkörpers, Trokare eingeführt, mit deren Hilfe und unter Beleuchtung der Glaskörper und, falls vorhanden, epiretinales Gewebe entfernt werden. Auch die ILM kann von der Netzhaut gelöst werden (ILM-Peeling). [Abbildung 2.15](#) zeigt die anatomischen Verhältnisse bei einer Vitrektomie.



[Abbildung 2.15](#): Operationssitus bei einer Vitrektomie (rechts) und seine schematische Darstellung (links). Modifiziert nach [26].

Neben der Besserung der fovealen Morphologie führt die Vitrektomie häufig zu einer Steigerung der BCVA [17] [103] [2] [4]. Diverse Faktoren wie die präoperative BCVA, die Dauer der Symptomatik, die Bulbuslänge und der foveale Status spielen prognostisch eine Rolle [85] [4] [105] [78]. Dagegen scheinen Alter, Geschlecht, Refraktionsfehler und die Aderhautdicke in der Prognose weniger relevant zu sein [106] [5].

Die wichtigsten Operationsindikationen sind die subjektive Sehverschlechterung, die Abnahme der BCVA und das Auftreten von Metamorphopsien [78] [107] [5]. Sie lassen sich als eine Progression deuten und haben häufig ihr morphologisches Korrelat in der SD-OCT [90]. Insbesondere die Entwicklung einer FD führt aufgrund der gestörten Photorezeptorenfunktion zu einer raschen Sehschärfenabnahme. Wegen der erhöhten Gefahr der Progression zu einem MH mit schlechter Prognose wird eine zeitnahe Operation empfohlen [85].

Ein ILM Peeling wird in der Literatur kontrovers diskutiert [102]. Die meisten Studien zeigen bei der Vitrektomie mit ILM Peeling gute morphologische und funktionelle Ergebnisse [104] [3] [103]. Durch die besonderen anatomischen Gegebenheiten ist die ILM in PM-Augen jedoch besonders dünn, was einerseits die Entfernung für den Netzhautchirurgen sehr

schwierig macht und zum anderen ein höheres Komplikationsrisiko mit sich bringt. Ein ILM Peeling kann daher in 3% – 21% der Augen zur Entstehung eines iatrogenen MH führen [102] [103] [17] [85] [108] [107]. Darüberhinaus wurde durch Beeinträchtigung der Müllerzellen eine Schädigung der Nervenfaserschicht mit der Entstehung eines Gesichtsfeldausfalles (*Skotom*) in einzelnen Fällen nach ILM Peeling beschrieben [109] [110]. Auf Grund des niedrigeren Komplikationsrisikos favorisieren daher einige Operateure eine Vitrektomie ohne ILM Peeling [87] [107]. Aktuell wird diskutiert, ob die Technik des *Fovea-aussparenden ILM Peelings*, bei der die ILM bis auf die zentrale Region im Bereich der Fovea abgetragen wird [111] [112] [19], morphologisch und funktionell vergleichbare Ergebnisse wie das ILM Peeling bei geringerer Komplikationsrate zeigt. Eine kürzlich veröffentlichte Studie hierzu ergab, dass die Ergebnisse denen der Vitrektomie mit ILM Peeling sogar noch überlegen waren [112] [113].

## 2.5 Pathologische Untersuchungen bei myoper Foveoschisis

Mithilfe von Phasenkontrast- und Interferenzmikroskopie sowie Immunzytochemie kann die Zellzahl, Zellverteilung und Zellart in chirurgisch entferntem Gewebe analysiert werden. Die sich anschließende Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) dient der ultrastrukturellen Charakterisierung der vorkommenden Zellen. Durch die Kombination beider Verfahren können Rückschlüsse auf die histologische Zellzusammensetzung des bei einer Vitrektomie exzidierten Gewebes von epiretinalen Membranen (ERM) und innerer Grenzmembran (ILM) gezogen werden.

Pathogenetisch tragen ERMs zur Entstehung der myopen Foveoschisis (mFS) bei [81] [82]. Beteiligt an der Formierung der ERMs sind vor allem anti-GFAP positive Gliazellen und anti-CD45 positive Hyalozyten [114]. Sie können sich bei vitreoretinalen Erkrankungen zu Myofibroblasten oder Myofibroblasten-ähnlichen Zellen (anti- $\alpha$ -SMA positiv) transdifferenzieren und kontraktile Eigenschaften entwickeln [115].

Die Studie von Chen et al. ist nach aktuellem Wissensstand die einzige Arbeit, die Ergebnisse einer immunzytochemischen Analyse von mFS-Augen vorstellt. Chen et al. beschreiben in mFS-Augen eine herabgesetzte Dichte der ILM-Kollagenfibrillen und zeigen darüber hinaus in der ILM viele anti-GFAP und anti-Vimentin positive Zellen, was auf ein reichliches Vorkommen von Müllerzellen hinweist. Insgesamt waren die Zellzahl und die Zelldichte deutlich erhöht [38]. Die hochregulierte Expression von GFAP als dominantes Intermediärfilament könnte als eine reaktive Gliose zu verstehen sein. [38]. Folgende [Abbildung 2.16](#) zeigt die immunzytochemischen Ergebnisse von Chen et al.

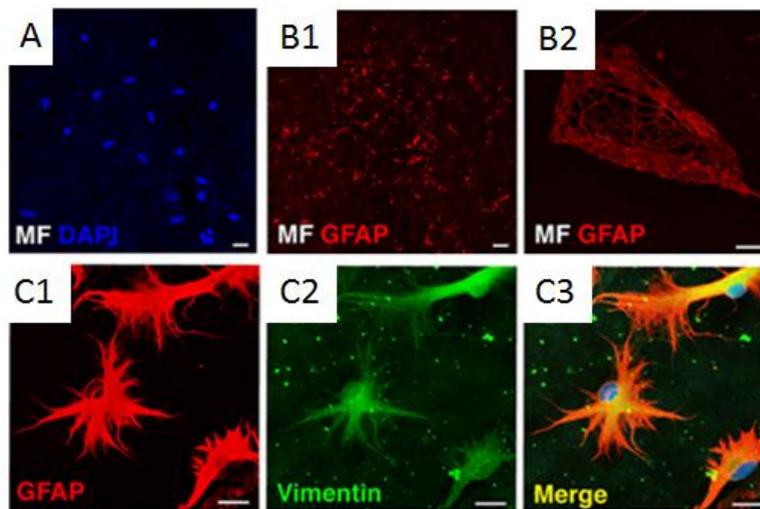


Abbildung 2.16: Immunzytochemie in Augen mit myoper Foveoschisis. (A) Zellzahl und -verteilung; (B1&B2) GFAP-Expression in der inneren Grenzmembran (ILM); (C1) GFAP- und (C2) Vimentin-Expression; (C3) GFAP und Vimentin Kolokalisationen. Modifiziert nach [38].

Daneben finden sich in der Literatur ultrastrukturelle Ergebnisse von chirurgisch exzidiertem Gewebe von mFS-Augen von der Arbeitsgruppe um Bando et al. sowie um Yokota et al. Die ultrastrukturelle Charakterisierung zeigte dabei eine wesentliche Ausdünnung der ILM, deren retinale Seite eine höchst irreguläre Struktur mit langen Ausläufern tief in der Netzhaut aufwies [38]. Erklärt werden könnte dies durch die axiale Bulbusverlängerung und der Entstehung eines posterioren Staphyloms, welches zu einem starken biomechanischen Stress der ILM führt und folglich reaktive ultrastrukturelle Veränderungen mit sich bringt [38]. Hierbei korrelierte die stark zunehmende Rigidität der ILM positiv mit der axialen Bulbuslänge. Des Weiteren fanden sich in der Mehrheit der MF-Augen ILM-Löcher (*Poren*) verschiedener Form und Größe [38]. Kollagen Typ IV war in der ILM unregelmäßig verteilt und dessen Konzentration war vermindert. Folgende [Abbildung 2.17](#) zeigt TEM-Aufnahmen einer ILM in mFS-Augen.

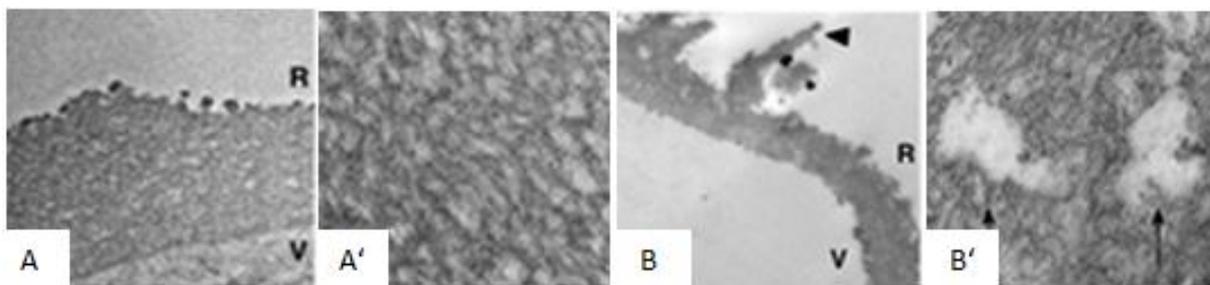


Abbildung 2.17: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der inneren Grenzmembran (ILM). (A+A') in idiopathischem Makulaforamen (IMH)-Augen als Kontrollgruppe mit intakter ILM und (B+B') in Augen mit myoper Foveoschisis (mFS-Augen). (B) Pfeilspitze zeigt ILM-Ausläufer. (B') Pfeile zeigen ILM-Poren. ' = höhere Vergrößerung. Modifiziert nach [38].

An Zellen fanden sich im Präparat Hyalozyten, Myofibroblasten-ähnliche Zellen und einzelne RPE-Zellen [38] [116] [117]. Dies zeigt [Abbildung 2.18](#). Die Zellen migrieren durch kleine Defekte und Ausdünnungen der ILM, erreichen die Oberfläche der ILM und sind damit an der vitrealen Seite der ILM lokalisiert [116]. In großen Mengen liess sich auch neu synthetisiertes Kollagen nachweisen, an dessen Synthese Myofibroblasten-ähnliche Zellen und Gliazellen beteiligt sind [117] [90]. Das neu synthetisierte Kollagen war zwischen den RPE-Zellen und der ILM lokalisiert und für die Entstehung neuer ERMs zuständig, die mit der Zeit mit der ILM verschmelzen. Durch kontraktile Eigenschaften kann diese eine Kontraktion der Glaskörperinnenseite und der ILM bewirken, woraus tangentielle Traktionen resultieren können [116]. Auffallend ist, dass sich große Mengen zellulärer Fragmente an der retinalen Seite der ILM fanden. Sie repräsentierten verlängerte Ausläufer der Müllerzellen und können das Resultat einer Gliose infolge mechanischen Stresses sein.

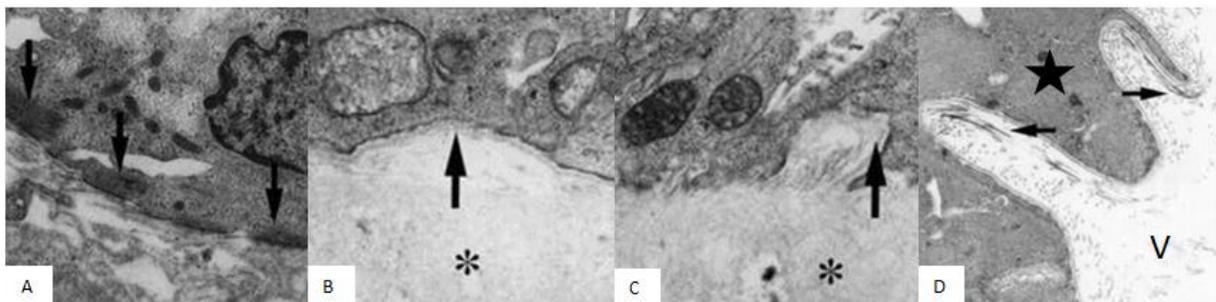


Abbildung 2.18: (A) Myofibroblasten-ähnliche Zelle mit Mikrofibrillen unter der Zellmembran (Pfeile); (B) und (C) Zelle des retinalen Pigmentepithel, (B) Gliazellen (C) gebunden an der inneren Grenzmembran (ILM). Pfeile zeigen die Zellmembran, Asterix die ILM; (D) Neusynthetisiertes Kollagen (Stern) und vitreale Kollagenfibrillen (Pfeile), V = Vitreous. Modifiziert nach [116].

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In diese konsekutive Studie wurden insgesamt 32 Augen von 26 Patienten eingeschlossen, bei denen mittels hochauflösender Spektral-Domain optischer Kohärenztomographie (SD-OCT) eine myope Foveoschisis (MF) diagnostiziert wurde. Sie wurden im Zeitraum von Januar 2009 bis September 2019 an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt. Bei zwölf der 32 Augen erfolgte im Beobachtungszeitraum eine operative Therapie mittels pars plana Vitrektomie und Peeling epiretinalen Gewebes und innerer Grenzmembran (ILM).

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte mit Hilfe der *Smeyedat Datenbank*, welche eine digitale Patientendatenbank der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität darstellt und alle Patienten ab dem Jahr 2011 elektronisch erfasst. Durch die Möglichkeit der Suche nach Diagnose konnten insgesamt 517 Augen mit der ICD Diagnose H 44.2 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification ICD-10-GM, Version 2017) gefunden werden. Von allen diesen 517 Augen erfolgte die Befundung der SD-OCT Aufnahmen und eine Sichtung der Patientenakte zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in diese Studie.

Die vorliegenden SD-OCT Befunde wurden bei Erstvorstellung bzw. präoperativ und zu verschiedenen Zeitpunkten der Nachbeobachtung ausgewertet. Analysiert wurden die Form der Foveoschisis, die zentrale Netzhautdicke (CRT), das Vorliegen eines posterioren Staphyloms sowie das Auftreten von epiretinalen Membranen (ERMs) und Glaskörpersträngen. Zur klinischen Korrelation wurden demographische Daten dokumentiert und die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) erfasst.

Von fünf Augen wurden chirurgisch exzidierte Präparate von prämakulärem Gewebe und ILM mittels Flachpräparation für die Phasenkontrast-, Interferenz- und Fluoreszenzmikroskopie sowie als Ultradünnschnitte für die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) aufbereitet. Für die Immunzytochemie wurden primäre Antikörper u.a. gegen Gliazellen, retinale Ganglienzellen und Myofibroblasten getestet. Folgende [Abbildung 3.1](#) veranschaulicht in Form eines Flow Charts die Vorgehensweisen bei den 32 eingeschlossenen Augen.

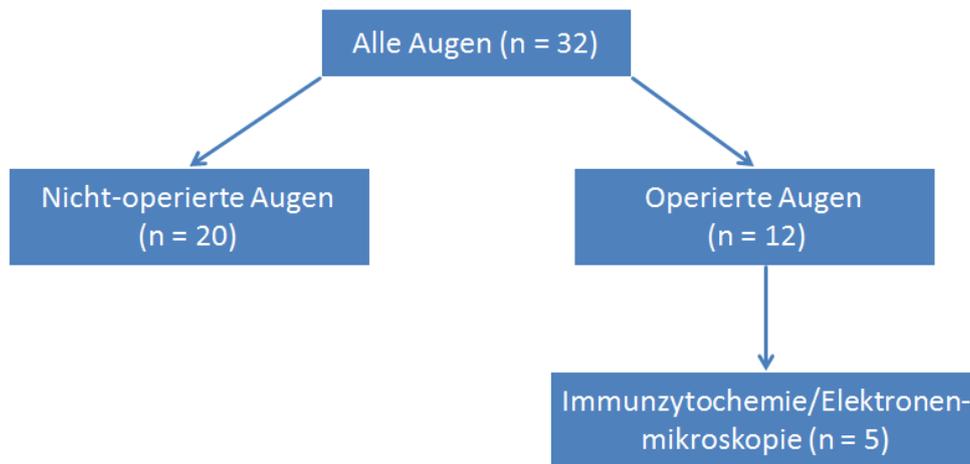


Abbildung 3.1: Flow Chart zur Veranschaulichung der Vorgehensweise bei den einzelnen Augen.

### 3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Augen wurde die Diagnose der MF mittels SD-OCT gestellt.

Eingeschlossen wurden Augen mit einem Refraktionsfehler von mindestens -6.0 Dioptrien. Zudem wiesen alle eingeschlossenen Patienten bei Erstdiagnose bzw. präoperativ sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung eine SD-OCT Untersuchung mit vollständiger Befunddokumentation von BCVA auf. Der minimale Nachbeobachtungszeitraum der nicht-operierten und operierten Augen betrug sechs Monate. Waren bei einem Patienten beide Augen betroffen, wurden diese getrennt betrachtet und ausgewertet.

Ausgeschlossen wurden Augen mit anderen Makulopathien sowie Augen, die eine aktive myope choroidale Neovaskularisation aufwiesen und auf Grund dessen behandelt wurden. Zudem wurden Augen ausgeschlossen, bei denen bereits Operationen im Makulabereich durchgeführt wurden.

### 3.1.2 Analyse der Spektral-Domain optischen Kohärenztomographie

Die in unserer Studie eingeschlossenen Augen wurden alle mit der Spektral-Domain optischen Kohärenztomographie (Spectralis OCT, SD-OCT; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) untersucht. Der Vorteil der SD-OCT liegt in der besonders hohen Auflösung von 3-5  $\mu\text{m}$ , die es ermöglicht, zwischen den einzelnen Schichten der Netzhaut zu unterscheiden und feinste anatomische Strukturveränderungen zu erkennen.

Die Analyse der SD-OCT Aufnahmen erfolgte bei jedem eingeschlossenen Auge bei Erstvorstellung bzw. bei operierten Augen auch präoperativ sowie zum Zeitpunkt der letzten

Nachbeobachtung. Damit wurden von den insgesamt 32 eingeschlossenen Augen mindestens 2 SD-OCT Aufnahmen mit jeweils 49 Schnittbildern pro Aufnahmedatum analysiert und ausgewertet.

Die 2019 von Lehmann et al. vorgeschlagene Einteilung (siehe 2.3.3) wurde in der vorliegenden Arbeit modifiziert [4]: es wurden die Foveoschisis mit fovealer Abhebung (MF mit FD) und die Foveoschisis mit Makulaforamen (MF mit MH) zu einer Gruppe der *MF mit Komplikation* zusammengefasst. Dementsprechend ergaben sich anhand der SD-OCT Aufnahmen zwei Gruppen: (1) *unkomplizierte MF* und (2) *komplizierte MF*, welche eine FD oder ein MH beinhaltetete. Folgende [Abbildung 3.2](#) veranschaulicht die Zuordnung zu beiden Gruppen anhand der fovealen Morphologie.

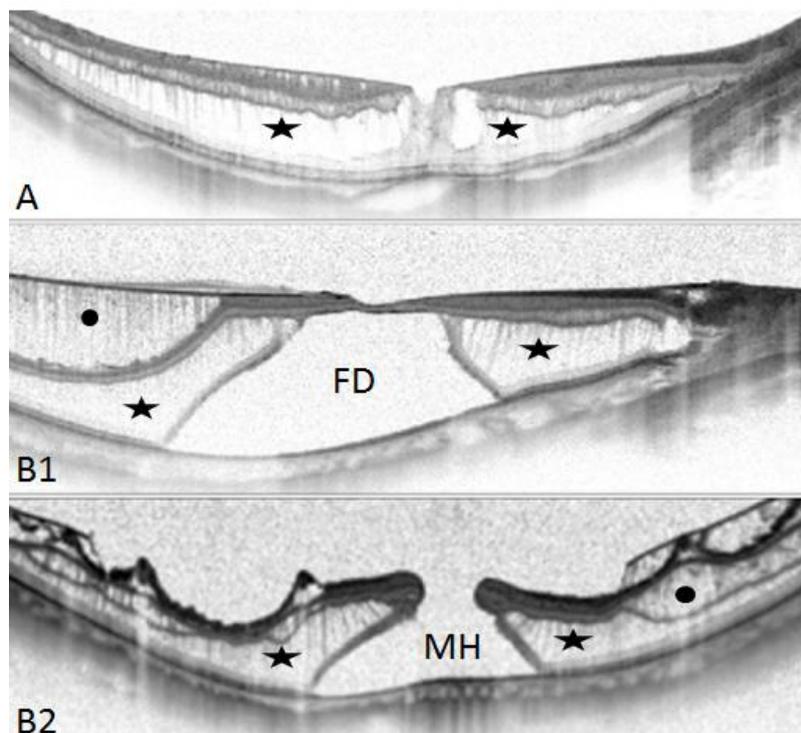


Abbildung 3.2: (A) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines Auges mit unkomplizierter myoper Foveoschisis (MF); (B1 u. B2) SD-OCT Aufnahmen von zwei Augen mit komplizierter MF, entsprechend mit fovealer Abhebung (FD) und Makulaforamen (MH). Die Sterne zeigen eine äußere Schisis, die Kreise eine innere Schisis. Modifiziert nach [4].

Die zentrale Netzhautdicke (engl.: *central retinal thickness, CRT*) ist definiert als der kleinste vertikale Abstand zwischen dem hyperreflektiven retinalen Pigmentepithel und der ILM im Bereich der Fovea. Die Ausmessung wurde mithilfe des Softwareinstruments des Heidelberg Eye Explorers manuell vorgenommen und wird in Mikrometern angegeben. [Abbildung 3.3](#) schildert die Vorgehensweise.

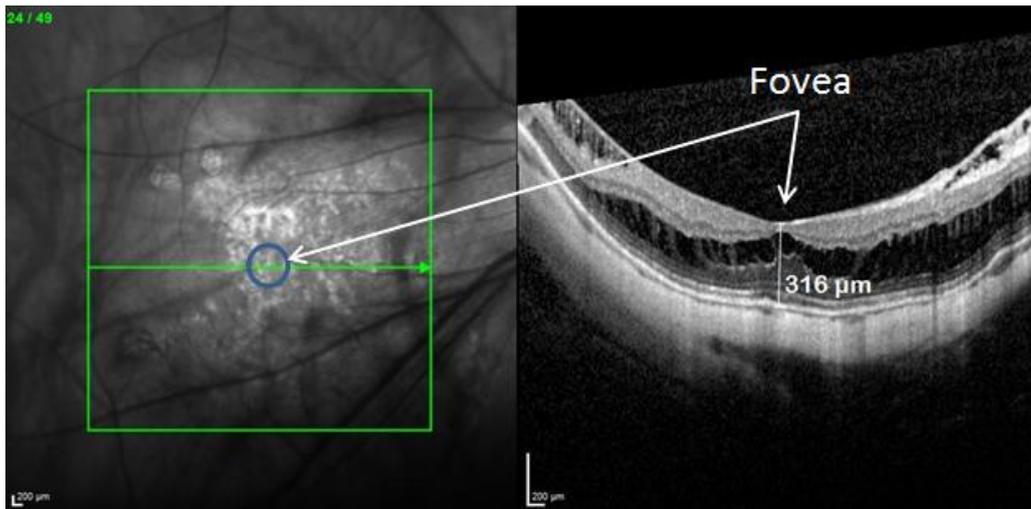


Abbildung 3.3: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines Auges mit myoper Foveoschisis: links Darstellung des eingescanten Bereichs, rechts Darstellung der zentralen Netzhautdicke (CRT). Die CRT war hier mit 316 µm im Vergleich zu einem Normalbefund ( $150 \pm 20$  µm) erhöht. Eigenes Patientenkollektiv.

Außerdem wurde das Vorhandensein eines posterioren Staphyloms (siehe 2.1.3) und einer *Dome-shaped Maculopathy* (DSM) dokumentiert. Als anatomische Besonderheiten wurden beide Entitäten als permanent betrachtet und unterlagen zu den Zeitpunkten der verschiedenen Untersuchungen keiner Änderung. Zusätzlich wurde das Auftreten von vier weiteren SD-OCT Parametern dokumentiert. Zu diesen gehörten: (1) epiretinale Membranen (ERM), (2) Glaskörperstränge (GKS), (3) inaktive choroidale Neovaskularisationen (CNV) in Form subretinaler sklerotischer Narben, sowie (4) LHEP (*Lamellar Hole-associated Epiretinal Proliferation*). Letztere sind mit einem Makulaschichtforamen assoziiert. Folgende [Abbildung 3.4](#) zeigt die beschriebenen Befunde anhand von SD-OCT Aufnahmen.

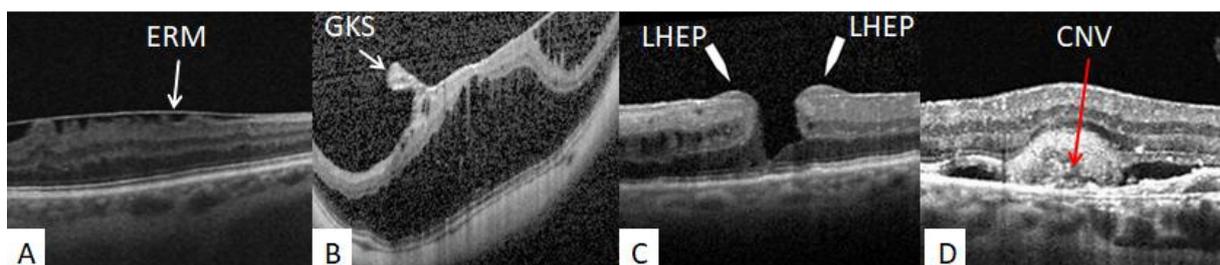


Abbildung 3.4: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahmen: (A) epiretinale Membran (ERM), abgerufen von <http://theretinagroup.com/epiretinal-membrane>; (B) Glaskörperstrang (GKS), eigenes Patientenkollektiv; (C) lamellar hole-associated epiretinal proliferation (LHEP), abgerufen von <https://imagebank.asrs.org/file/28524/lamellar-macular-hole-with-lhep>; (D) choroidale Neovaskularisation (CNV), abgerufen von <https://www.reviewofoptometry.com/article/octs-role-in-an-optometric-practice>.

Die Analyse der einzelnen Parameter erfolgte dabei immer in derjenigen Schnitfführung, die den größten Defekt zeigte.

### 3.1.3 Retrospektive Untersuchung klinischer Daten

Die Erhebung der klinischen Daten der eingeschlossenen Patienten erfolgte mit dem klinikinternen Patientenorganiser KAS (SAP NetWeaver Portal). Es wurden alle zum Patienten vorliegenden Dokumente wie ambulante Arztberichte, stationäre Aufnahme- und Entlassberichte, sowie falls vorliegend Operationsberichte ausgewertet.

Nach Überprüfen der bereits genannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden alle relevanten Informationen in eine Datenbank eingetragen, welche folgende Parameter beinhaltet: ID-Nummer, Geschlecht (männlich/weiblich), Alter, betroffenes Auge (rechts/links), Therapievorgehen (operiert/nicht-operiert).

Auf die Erstvorstellung bezogen wurde folgende Parameter erfasst: Datum der Erstvorstellung, Linsenstatus (phak/ aphak/ pseudophak), Refraktionsfehler (angegeben in Dioptrien), sowie die bestkorrigierte Sehschärfe (engl.: best corrected visual acuity, BCVA).

Bei den operierten Augen wurden zusätzlich auf die Operation bezogene Daten dokumentiert. Zu diesen gehörten: das Operationsdatum, die präoperativ erhobene BCVA, die Art der Operation (Vitrektomie/ Vitrektomie mit Kataraktextraktion und anschließender Kunstlinsenimplantation), Peeling der ILM (ja/ nein), der Einsatz eines Farbstoffs zur Darstellung der ILM (keiner/ Brilliant Blau), die Art der Glaskörpertamponade (BSS/C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>/Silikonöl/Luft).

Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung wurden neben dem Datum der letzten Vorstellung die dazugehörige bestkorrigierte Sehschärfe und der Linsenstatus in die Datenbank aufgenommen.

Weitere, ausschließlich auf die SD-OCT Untersuchung bezogene Parameter, wurden wie bereits erwähnt bei Erstvorstellung bzw. bei den operierten Augen auch präoperativ und bei allen Augen zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung erfasst.

#### *Erfassung der bestkorrigierten Sehschärfe*

Bei der Prüfung der Sehschärfe der in unserer Studie eingeschlossenen Augen haben wir uns dem Verfahren der BCVA bedient. Dieses basiert auf der Norm EN ISO 8596 (Europäisches Komitee für Normung, 1996) und postuliert eine seitengetrennte Visusprüfung *cum correctione* (lat.: mit Korrektur), d.h. im Falle von Refraktionsfehlern werden diese zunächst individuell ausgeglichen, bevor die eigentliche Visusprüfung erfolgt. Den Patienten wurden dazu als Sehzeichen Zahlen in einer Entfernung von 5 m projiziert. Bei jeder Zeile waren fünf Zeichen zu sehen, von denen mindestens drei richtig erkannt werden mussten. In

diesem Fall wurde eine 60%ige Erfolgsrate erreicht und die Visusangabe konnte als richtig gewertet werden.

Danach erfolgte eine Umrechnung in eine logarithmische Skala, um jedem Visuswert des dezimalen Systems einen geometrisch korrekten Wert zuordnen zu können. Dieser wurde dann für die anschließende statistische Auswertung genutzt und wird durch die folgende [Tabelle 3.1](#) verdeutlicht.

Visus (DIN bzw. EN ISO)	Visus (LogMAR)
0,05	1,3
0,063	1,2
0,08	1,1
0,1	1,0
0,125	0,9
0,16	0,8
0,2	0,7
0,25	0,6
0,32	0,5
<b>0,4</b>	<b>0,4</b>
0,5	0,3
0,63	0,2
0,8	0,1
<b>1,0</b>	<b>0,0</b>

Tabelle 3.1: Sehschärfenumrechnung zwischen dezimalem System und logarithmischer Skala.

Die Änderung der BCVA im Laufe der Beobachtungszeit war in unserer Studie ein wichtiger Parameter zur Verlaufskontrolle. Diese wurde aus der Differenz zwischen dem Visus bei der Erstvorstellung bzw. präoperativ und dem Visus zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung berechnet. Mittels logarithmischer Skala kann die Änderung der Sehschärfe in Zeilen ausgedrückt werden.

### 3.1.4 Operatives Vorgehen

In unserer Studie unterlagen 12 der 32 eingeschlossenen Augen im Zeitraum der Nachbeobachtung einer operativen Therapie. Es wurde bei allen operierten Augen eine standardisierte 23-gauge, 3-Port pars plana Vitrektomie (ppV) durchgeführt. Je nach Ermessen des Operateurs erfolgte zusätzlich ein Entfernen der inneren Grenzmembran (ILM Peeling) und falls vorhanden von epiretinalen Membranen (ERM). Bei phaken Augen wurde die ppV meist mit einer Kataraktextraktion und der anschließenden Implantation einer Kunstlinse kombiniert.

Nach gründlicher Desinfektion und anschließendem sterilen Abdecken wird ein Lidsperrer eingesetzt. Danach folgt das Einsetzen der drei Trokare über die *Pars plana* des Ziliarkörpers, welche sich etwa 4 mm hinter dem Limbus befindet. Der erste Trokar wird temporal unten eingeführt und unmittelbar an eine Infusion angeschlossen, die für den Erhalt des Augeninnendrucks sorgt. Zwei weitere Zugänge werden nasal und temporal oben angelegt für die Lichtquelle und die chirurgischen Instrumente. Nun wird der Glaskörper beurteilt und im Falle einer inkompletten Glaskörperabhebung eine hintere Glaskörperabhebung vom Sehnerv beginnend induziert. Zum Einsatz kommt ein Saugschneidegerät, ein so genanntes Vitrektom, mit dessen Hilfe der Glaskörper zerkleinert und entfernt wird. Je nach Befund erfolgt das Entfernen (Peeling) der ILM und des prämakulären Gewebes mit einer Eckardt-Pinzette. Nach Visualisierung mit dem Farbstoff Brilliant Blau wird eine bessere Darstellung erreicht. [Abbildung 3.5](#) zeigt schematisch die Präparation einer ERM.

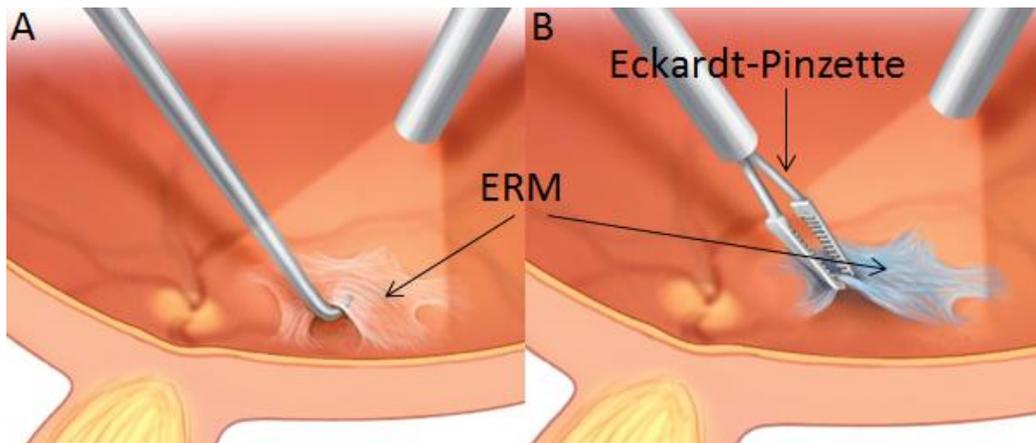


Abbildung 3.5: Schematische Darstellung der Präparation (A) und der anschließenden Entfernung einer ERM mithilfe der Eckardt-Pinzette (B). Modifiziert nach [26].

Anschließend wird der Glaskörper mithilfe von BSS (balanced salt solution), reiner Luft, einem Luft-Gas-Gemisch (85% Luft und 15% Hexafluorethan  $C_2F_6$ ) oder Silikonöl tamponiert. Nach Entfernung der Trokare erfolgt eine sterile Abdeckung des Auges mit einem Salbenverband. Postoperativ werden die Patienten individuell angewiesen eine Kopftieflage für 2-3 Tage einzunehmen.

### 3.1.5 Datenauswertung und statistische Verfahren

Bei der Auswertung der erhobenen Daten wurden funktionelle als auch morphologische Ergebnisse getrennt ausgewertet und miteinander verglichen. Abhängig vom therapeutischen Vorgehen wurden die eingeschlossenen Augen in zwei Gruppen (operiert versus nicht-operiert) eingeteilt und deren Abschlussergebnisse wurden einander gegenüber gestellt.

Für die statistische Auswertung der Daten kam das Computerprogramm IBM SPSS Statistics 25 (SPSS Inc. IBM Software Group, Chicago, IL, USA) zum Einsatz. Eine Deskription von Häufigkeiten wurde durch Berechnen des Median, des arithmetischen Mittels und der Standardabweichung vorgenommen. Deren Abbildung erfolgte dann mithilfe von Box-Plot-Darstellungen. Der Box-Plot ist ein Diagramm, welches insgesamt 5 Punkte zusammenfasst: das sind der Median, deren Lage durch eine Linie in der Box markiert ist; die beiden Quartile (obere und untere), die entsprechend die obere Begrenzung der Box und damit die 75. Perzentile, und die untere Begrenzung der Box und damit die 25. Perzentile kennzeichnen; sowie die beiden Antennen außerhalb der Box, die diese entsprechend nach oben und unten verlängern. Somit stellen diese Antennen den größten (oberhalb der Box) und den kleinsten (unterhalb der Box) Wert dar, der noch kein Ausreißer ist. Ausreißer sind

dafür jenseits der entsprechenden Antenne („obere“ bzw. „untere“) und damit außerhalb der Box zu finden und mit einem Kreis markiert. Extremwerte sind andererseits mit einem Stern vermerkt.

Zur Signifikanz-Prüfung kamen verschiedene Tests zur Anwendung. Waren die Daten nicht normalverteilt, bediente man sich bei zwei verbundenen Stichproben dem Wilcoxon-Test. Zwei voneinander unabhängige Stichproben wurden mit dem Mann-Whitney-Test verglichen. Ein Zufall von Zusammenhängen wurde möglicherweise durch den exakten Test nach Fischer ausgeschlossen. Bei allen Tests wurde ein p-Wert von  $< 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

## **3.2 Methoden und Material chirurgisch exzidierter Präparate**

Die chirurgisch exzidierten Präparate von epiretinalen Membranen (ERM) und innerer Grenzmembran (ILM) wurden mittels Flachpräparation für die Phasenkontrast-, Interferenz- und Fluoreszenzmikroskopie aufbereitet. Mithilfe der Flachpräparation wird eine Auswertung der Zellzahl und der Zellverteilung auf der ILM ermöglicht. Die sich anschließende Fluoreszenzmikroskopie ist eine gängige Methode zur Differenzierung der unterschiedlichen Zellen anhand ihres zellulären Farbverhaltens. Zur Auswertung ultrastruktureller Eigenschaften wird die Transmissionselektronenmikroskopie angewandt, bei welcher die Präparate als Ultradünnschnitte vorliegen.

### **3.2.1 Fixierung und Flachpräparation**

In dieser Arbeit wurden die untersuchten Präparate wie bereits erwähnt mittels Standard 23-gauge pars plana Vitrektomie gewonnen und direkt postoperativ möglichst ohne zeitliche Verzögerung in einer Lösung aus 4% Paraformaldehyd und 0,1% Glutaraldehyd in 0.1 M Phosphatpuffer bei 4°C für mindestens 24 h fixiert.

Anschließend wurden die Präparate mit zwei Pinzetten stumpf in 2-3 Stücke geteilt, die in etwa gleich groß sein sollten. Dies erfolgte unter dem Stereomikroskop (Leica MS5, Leica Microsystems, Wetzlar) und diente der Bereitstellung genügender Anzahl an Membranstücken für die beiden unterschiedlichen Antikörperkombinationen, sowie für die IgG-, IgG2a-Untersuchungen der Negativkontrollen.

Im Anschluss daran wurden die Präparate ebenfalls unter dem Stereomikroskop mit einer Glaspipette auf einem Objektträger in einem Tropfen ImmunoSelect® Antifading Mounting

Medium 4',6-Diamidin-2-phenylindol (DAPI, AKS-38448, Dianova, Hamburg, Deutschland, Emission bei 460 nm) ausgebreitet. DAPI (4',6-Diamidin-2-phenylindol) ist ein Fluoreszenzfarbstoff, der in der Fluoreszenzmikroskopie zur Färbung von DNA eingesetzt wird und damit als Marker für die Zellkerne dient. Bei Anregung mit Licht der Wellenlänge 460 nm erreicht es für doppelsträngige DNA sein Emissionsmaximum und fluoresziert in blauer Farbe. Dazu bediente man sich einer Glaspipette und es wurde eine möglichst flache Ausbreitung angestrebt. Im nächsten Schritt wurden die Präparate mit einem Deckglas in ihrer Position fixiert und standen nun bereit für die Untersuchung auf Phasenkontrast, Interferenz und Immunfluoreszenz. Dazu wurde ein modifiziertes Fluoreszenzmikroskop (Leica DM 2500, Wetzlar, Deutschland) verwendet. Anschließend folgten weitere Arbeitsschritte für die Aufbereitung der Präparate für die Elektronenmikroskopie.

### 3.2.2 Interferenz- und Phasenkontrastmikroskopie

Die Phasenkontrastmikroskopie wurde 1932 vom Physiker Frits Zernicke entwickelt. Es wurde erstmals möglich, biologische Objekte, die unter normalem Lichtmikroskop nahezu unsichtbar sind, ohne Färbung kontrastreich darzustellen. Ausgenutzt wird dazu die optische Kontrastanreicherungstechnik, die auf Unterschieden im Lichtbrechungsindex der einzelnen Strukturen des Objekts beruht. Das einstrahlende Licht erfährt eine Phasenverschiebung, die durch einen im Objektiv gelegenen Phasenring verstärkt wird. Damit wird eine ausreichende Amplitudenverstärkung im eingehenden Bild erreicht.

Die Interferenzmikroskopie kommt zum Einsatz, wenn bei sehr dünnen Strukturen unterschiedliche Dicken durchstrahlender Objekte oder Oberflächenunebenheiten dargestellt werden sollen. Zwei kohärente, durch vorgeschaltete Prismen räumlich getrennte Strahlenbündel werden auf dem Objektträger zusammengeführt. Im Hell-Dunkel-Kontrast entsteht ein dreidimensionales Bild des Präparats, welches optische Informationen über hervorstehende Strukturen liefert. Besonders Zellkerne und Zellfortsätze können gut beobachtet werden.

Bei der Auswertung der Phasenkontrast- und Interferenzmikroskopie sowie bei der DAPI Zellkernfärbung wurde die Zellzahl des gesamten Präparats, die Verteilung der Zellen im Präparat sowie die Zelldichte im Präparat beurteilt. Das Zellverteilungsmuster konnte homogen verteilt oder sehr dicht gepackt (Cluster-förmig) sein. Die Aufnahmen der Phasenkontrast- und Interferenzmikroskopie dienten außerdem der Beurteilung der Membranbeschaffenheit und der Beurteilung eventueller Verunreinigungen.

### 3.2.3 Immunzytochemie

Wir haben für unsere Untersuchungen das Prinzip der indirekten Immunfluoreszenz genutzt. Bei diesem kommen primäre und sekundäre Antikörper zum Einsatz. Die primären Antikörper binden spezifisch an die zu untersuchende Zielstruktur (Epitop). Die sekundären Antikörper binden ihrerseits an die primären und werden durch Licht bestimmter Wellenlänge zur spontanen Emission angeregt. Sie werden dann auch als Fluorochrome bezeichnet, deren Fluoreszenz mithilfe des Fluoreszenzmikroskops detektiert werden kann. So wird die Zielstruktur sichtbar gemacht und es können Rückschlüsse auf ihre Beschaffenheit gezogen werden, bspw. ob das Protein, gegen den die primären Antikörper gerichtet sind, tatsächlich im Gewebe vorkommt.

Die durch die stumpfe Präparation entstandenen, 3-5 möglichst gleich großen Membranstücke wurden in voneinander getrennten Schälchen einer zweimaligen Waschung mit 0,1 M PBS unterzogen. Für die anschließende enzymatische Demaskierung wurde 0,1% Pepsin in 0,1 M PBS-Puffer genutzt. Die entstandene Lösung wurde auf den Membranstücken bei Raumtemperatur über eine Dauer von 15 min belassen. Anschließend wurden die Membranstücke zweimal mit 0,1 M PBS ausgewaschen. Im nächsten Schritt wurde die PBS-Lösung mithilfe einer Glaspipette entfernt. Es folgte das Aufbringen des Inkubationspuffer PBT auf die Membranen und eine Inkubation bei Raumtemperatur mindestens 30 Minuten, jedoch nicht länger als 3 Stunden. Währenddessen wurden die Mischungen für die verschiedenen primären Antikörper-Kombinationen zubereitet und nach erfolgreicher Inkubation in PBT-Puffer in die Schälchen auf die Membranen gegeben. Das Verhältnis zwischen der jeweiligen Antikörpermischung und dem PBT-Puffer betrug dabei 1:50. Für die Negativkontrolle wurde die Kombination der primären Antikörper weggelassen und stattdessen IgG und IgG2a verwendet. Bei leichtem Schütteln und bei Raumtemperatur verblieben die Membranstücke in ihren jeweiligen Lösungen über Nacht.

Am nächsten Tag erfolgte die Fortsetzung der weiteren Aufarbeitung. Dazu wurde die Antikörperlösung zunächst entfernt und die Membranstücke wurden nochmals in 0,1 M PBS für 3 mal 5 Minuten gewaschen. Nun erfolgte im dunklen Raum eine lichtgeschützte, 1 bis 1,5-stündige Inkubation mit den sekundären Antikörpern. Das Mischverhältnis zwischen Antikörpern und 0,1 M PBS war in diesem Fall 1:100. Danach wurde eine Waschung mit 0,1 M PBS für 4 mal 5 Minuten durchgeführt und die dreifach markierten Membranstücke konnten nach einer zusätzlichen Färbung mit DAPI Mountain Medium nun auf dem Objektträger ausgebreitet werden. Das entsprechende Arbeitsprotokoll ist dem Anhang zu entnehmen.

Als Immunmarkierungen für die immunzytochemischen Untersuchungen wurden zwei Kombinationen aus jeweils drei primären Antikörpern eingesetzt. Eine Übersicht über die eingesetzten **primären** Antikörper gibt die folgende [Tabelle 3.2](#).

<b>Primärer AK</b>	<b>Zielstruktur</b>	<b>AK-Art</b>
Anti- $\alpha$ -SMA	Aktinfilamente	Maus-AK, A 5228 Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Anit-GFAP	Gliazellen/Müllerzellen	Kaninchen-AK, DAKO Z 0334, Agilent pathology solutions, Santa Clara, USA
Anti-IBA 1	Mikroglia/Makrophagen	Kaninchen-AK, 019-19741, Wako Chemicals, Neuss, Germany
Anti-Vimentin	Astrozyten	Ziegen-AK, V 4630, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Anti-Laminin	Basalmembran-ILM	Maus-AK, DAKO Z 638, Agilent pathology solutions, Santa Clara, USA
Anti-CD 45	Hyalozyten	Ziegen-AK, sc-1123, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, USA

[Tabelle 3.2: Verwendete primäre Antikörper \(AK\) mit deren Herkunft und Zielstruktur.](#)

Die eingesetzten **sekundären** Antikörper und ihre Charakteristika können der nachstehenden [Tabelle 3.3](#) entnommen werden.

<b>Sekundärer AK</b>	<b>spontane Emission</b>	<b>fluoreszierende Farbe</b>	<b>AK aus 1. Experiment</b>	<b>AK aus 2. Experiment</b>
<b>Cy2</b> (111-225-003 Dianova)	508 nm	grün	Anti-IBA1	Anit-GFAP
<b>Cy3</b> (715-165-150 Dianova)	570 nm	rot	Anti- $\alpha$ -SMA	Anti-Laminin
<b>Cy5</b> (705-175-003, Dianova)	670 nm	violett	Anti-Vimentin	Anti-CD 45

[Tabelle 3.3: Verwendete sekundäre Antikörper und deren Eigenschaften.](#)

Die digitale Analyse und Fotodokumentation wurde mit dem Fluoreszenzmikroskop DM 2500 von Leica (Leica Microsystems GmbH, Wetzlar), mit der Mikroskop-Kamera von ProgRes® CF (Jenoptik Optical Systems, Jena) und dem Computerprogramm ProgRes CapturePro v2.8.8 vorgenommen. Die Aufnahmen wurden im .jpg-Format gespeichert und detailliert auf Zellzahl und Zellverteilung sowie auf Farbverhalten untersucht.

Bei jedem Präparat wurde zunächst immer eine Übersichtsaufnahme bei 10-facher Vergrößerung gemacht. Aufnahmen mit 20- und 40-facher Vergrößerung von einzelnen Arealen der Präparate folgten, wenn Besonderheiten detailliert dargestellt werden mussten. Es wurden bei jeder Einstellung immer insgesamt 6 Aufnahmen gemacht: 4 verschiedene Fluoreszenzaufnahmen und jeweils eine in Interferenz- und Phasenkontrasttechnik. Die vier verschiedenen Fluoreszenz-Aufnahmen waren notwendig, da bei den Präparaten zuvor eine Markierung mit drei verschiedenen primären und den zugehörigen sekundären Antikörpern erfolgte. Dazu wurden Fluoreszenzfilter der Wellenlänge 508 nm, 570 nm und 670 nm entsprechend für die sekundären Antikörper Cy-2, Cy-3 und Cy-5 verwendet. Eine vierte Aufnahme wurde mit einem Fluoreszenzfilter der Wellenlänge 460 nm fotografiert. Dadurch wurden die mit DAPI eingefärbten Zellkerne sichtbar gemacht.

Die Auswertung der Immunzytochemie erfolgte im Hinblick auf die Reaktion auf den jeweiligen Antikörper. Dazu wurde eine Skala angewandt, in der das komplette Ausbleiben

einer Reaktion mit „-“ gekennzeichnet wurde, bei schwach positiver Reaktion entsprechend mit „(+)\", bei deutlich positiver Reaktion mit „+“ und letztlich bei außergewöhnlich starker Reaktion mit „++“.

### 3.2.4 Transmissionselektronenmikroskopie

Eine ultrastrukturelle Analyse der untersuchten Präparate wurde mithilfe der Transmissionselektronenmikroskopie durchgeführt. Hierbei wurden die Präparate mit dem Transmissionselektronenmikroskop EM 900 von Zeiss (Carl Zeiss Microscopy, Jena) hinsichtlich deren ultrastruktureller Charakteristika, wie zum Beispiel Art der im Präparat vorkommenden Zellen und Vorhandensein von extrazellulären Bestandteilen, ausgewertet.

Die Aufarbeitung der Präparate für die Transmissionselektronenmikroskopie ist dem entsprechenden Arbeitsprotokoll im Anhang zu entnehmen. Sie lässt sich in folgende Schritte zusammenfassen:

Fixation der Membranstücke in einer Lösung aus 4%igem Glutaraldehyd und 0,1 M PBS-Puffer für mindestens dreißig Minuten bei Raumtemperatur. Danach erfolgte eine dreimal zehnmütige Waschung der Präparate in 0,1 M PBS, bevor sie für eine Stunde einer Osmierung und Nachfixierung mit 1%igem Osmium(VIII)-oxid (MERCK 124505) unterzogen wurden. Es folgte ein zweimaliges Auswaschen des Osmiums für jeweils dreimal zehn Minuten: zunächst mit 0,1 M PBS und dann mit destilliertem Wasser. Im nächsten Arbeitsschritt wurde 2%iges Uranylacetat einer wässrigen Lösung zugegeben, in welche die Membranstücke über eine Stunde kontrastiert wurden. Nach einem erneuten Auswaschen mit destilliertem Wasser für dreimal zehn Minuten wurde die Aufarbeitung der Präparate mit deren Dehydrierung fortgeführt, die bei Raumtemperatur mit aufsteigender Ethanolreihe folgendermaßen ablief: zunächst mit 30%igem Ethanol für fünfzehn Minuten, dann mit 50%igem Ethanol für wiederum fünfzehn Minuten, gefolgt von zweimal fünfzehn Minuten mit 70%igem Ethanol. Als nächstes wurde mit 90%igem Ethanol für fünfzehn Minuten entwässert und zum Schluss mit 100%igem Ethanol für noch zweimal fünfzehn Minuten. Nach dem Abschluss der Dehydrierung wurde die Einbettung in Epon vorgenommen. Zunächst erfolgte diese in einer Mischung aus 100%igem Ethanol und Epon im Verhältnis von 1:1. Die so aufbereitete Mischung wurde über Nacht stehenlassen. Am Folgetag wurde in reinem Epon über vier Stunden erneut eingebettet. Anschließend wurde in Formen aus reinem Epon ausgebettet, die für vier Stunden stehenlassen wurden, damit eventuell gebildete Luftblasen entweichen konnten. Zu aller Letzt erfolgte für mindestens 24 Stunden eine Polymerisation bei 58° bis 60° Celsius. Nun konnten die Präparate mittels

Ultramikrotom/ Diamantmesser Ultracut R von Leica (Leica Ultracut, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar) für die Elektronenmikroskopie ultradünn (60-70 nm) zugeschnitten werden.

Die Aufnahmen der Präparate erfolgten bei 3000- bis 30000-facher Vergrößerung mit der Frame-Transfer-CCD-Kamera von TRS und wurden im .jpg-Format gespeichert.

Untersucht wurden die Präparate nach dem Vorkommen der ILM sowie nach unterschiedlichen Zelltypen wie Hyalozyten, Myofibroblasten, Fibroblasten und Zellen des retinalen Pigmentepithels sowie deren Lokalisation (z.B. direkt auf der inneren Grenzmembran) und deren Auftreten im Zellverband (monolayer, multilayer). Darüber hinaus wurde das Vorhandensein von extrazellulären Bestandteilen wie Kollagensträngen, neu gebildetem Kollagen und fibrillären Kollagenpräzipitaten analysiert. Folgende [Tabelle 3.4](#) gibt eine Übersicht über die Zell- und Kollagenkomponenten und deren ultrastrukturelle Charakteristika.

**Zell- und  
Kollagenkomponenten**

**Ultrastrukturelle Charakteristika**

<b>Hyalozyten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ovale Zellkerne mit regelmäßigen Umrissen und wenig, dichtgepacktem Chromatin</li> <li>- viele kleine Vakuolen und dichte Granula im Zytoplasma; Intermediärfilamente und viele Mitochondrien</li> <li>- reich an dünnen ausgestreckten Zellausläufern</li> </ul>
<b>Myofibroblasten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- subplasmalemmale Aggregate zytoplasmatischer Filamente (5–7 nm)</li> <li>- raues endoplasmatisches Retikulum (ER)</li> <li>- fusiformer Zellkern</li> </ul>
<b>Fibroblasten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reichlich vorkommendes raues ER</li> <li>- prominenter Golgi-Apparat</li> <li>- fehlende intrazytoplasmatische Filamente</li> </ul>
<b>Fibröse Astrozyten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intrazytoplasmatische Intermediärfilamente (10 nm im Durchmesser)</li> <li>- junktionale Komplexe</li> <li>- Polarisation mit Basalmembran</li> </ul>
<b>Retinale Pigmentepithelzellen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- intrazytoplasmatische Melaningranula</li> <li>- Polarisation und Mikrovilli</li> </ul>
<b>Makrophagen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- multiple pleomorphe intrazytoplasmatische Vesikel</li> <li>- irregulärer Zellkern</li> </ul>
<b>Kollagenstränge</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bündel aus Kollagenfibrillen (2-20 nm im Durchmesser)</li> <li>- variierende Dicke anhängig von Art und Anzahl der Kollagenfibrillen</li> </ul>
<b>Fibrilläre Kollagenpräzipitate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kollagenfibrillen mit Periodizität &gt; 67 nm</li> <li>- Fibrillendurchmesser ~ 150 nm</li> <li>- Begleitendes Vorkommen von Proteoglykanen und Glykoproteinen</li> </ul>
<b>Glaskörpereigenes Kollagen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durchmesser der Kollagenfibrillen: 10 – 16 nm</li> <li>- Periodizität: 22 nm</li> <li>- regelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen</li> </ul>
<b>Neusynthetisiertes Kollagen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durchmesser der Kollagenfibrillen &gt; 16 nm</li> <li>- Periodizität &gt; 22 nm</li> <li>- unregelmäßige Anordnung der Kollagenfibrillen</li> </ul>

Tabelle 3.4: Zell- und Kollagenkomponenten und deren ultrastrukturelle Charakteristika. Modifiziert nach [32] [114].

Die Auswertung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen erfolgte im Hinblick auf vorhandene, zelluläre und extrazelluläre sichtbare Strukturen. Je nachdem wie ausgeprägt und häufig diese vorkamen, wurde ihr Erscheinen mit der Bewertung „-“, „(+)“, „+“ oder „++“ angegeben.

### 3.2.5 Reagenzien und Protokolle

#### **4% Paraformaldehyd und 0,1% Glutaraldehyd in 0.1 M phosphatgepufferter Salzlösung**

Die operativ resezierten Präparate wurden zur Fixierung umgehend in eine Lösung aus 4% Paraformaldehyd und 0,1% Glutaraldehyd in 0.1 M phosphatgepufferter Salzlösung gegeben.

Hergestellt wurde diese nach folgendem Schema: 2g Paraformaldehyd (MERCK 104005) wurden in 20 ml 0,1 M PBS Phosphatgepufferte Salzlösung aufgelöst. Dies erfolgte unter leichtem Rühren und Erhitzen auf eine Temperatur, die jedoch 80°C nicht überschreiten durfte, um eine klare Lösung zu bekommen. Mit dem bereits bekannten 0,1 M PBS wurde dann auf eine Gesamtmenge von 50 ml aufgefüllt. Abschließend wurden 200µl 25%iges Glutaraldehyd (FLUKA 49626) hinzugefügt und mithilfe eines doppelten Faltenfilters filtriert. Das Fixans ist für 21 Tage haltbar und wird im Kühlschrank (Bosch, Gerlingen-Schillerhöhe) bei 4°C gelagert.

#### **0,1M PBS-Puffer**

Die Reagenz 0,1 M PBS (Phosphatgepufferte Salzlösung, engl.: phosphate buffered saline; pH 7,4) besteht aus den folgenden Bestandteilen: di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat 14,42g, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat 2,52g und gereinigtes Wasser zu 1000ml. Die Einstellung des pH-Wertes wurde durch Zugabe von Natronlauge oder Salzsäure erreicht.

#### **PBT-Puffer**

Für die immunzytochemische Aufarbeitung der Präparate wurde PBT als Inkubationspuffer verwendet. Seine Inhaltsstoffe sind: 0,1 M PBS pH 7,4 aus der hausinternen Apotheke, 6% BSA (Sigma A-9647), 0,1% Triton X-100 (Sigma X-100) und 0,1% Na-Azid (Sigma S-8032).

### **EPON-Ansatz**

Der für die Elektronenmikroskopie benötigte EPON-Ansatz setzt sich aus zwei verschiedenen Lösungen zusammen, im Folgenden als Lösung A und Lösung B bezeichnet: Lösung A besteht an sich aus 62 ml Epon 812 (SERVA 21045) und 100 ml DDSA (SERVA 20755), Lösung B hingegen aus 100 ml Epon 812 (SERVA 21045) und 89 ml MNA (SERVA 29452). Für den Ansatz werden 9 ml Lösung A und 21 ml Lösung B gemischt, zusätzlich werden 0,6 ml 2%iges DMP 30 (SERVA 36975) hinzugegeben.

### **Osmium-Fixans, Ansatz nach Dalton**

Für die Elektronenmikroskopie wurde zur Nachfixierung und Kontrastierung das Osmium-Fixans nach Dalton verwendet. Es besteht aus: 20 ml 2%iges Osmium ( $\text{OsO}_4$ ), 10 ml 4%iges Kalium-Dichromat-KOH ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ), 4ml 3,4% NaCl, 4 ml 1%iges  $\text{CaCl}_2$  und 2 ml destilliertes Wasser. Somit kommt man für die so angesetzte Lösung auf eine Gesamtmenge von 40 ml.

## 4 Ergebnisse

In diese retrospektive Studie wurden 32 Augen von 26 Patienten mit myoper Foveoschisis (mFS) eingeschlossen.

### 4.1 Patientencharakteristika bei Erstvorstellung

Zwölf Augen von zehn männlichen Patienten und 20 Augen von 16 weiblichen Patienten wurden analysiert. Die Anzahl der betroffenen rechten und linken Augen war mit jeweils 16 gleich groß.

Das Alter der 26 Patienten betrug bei Erstvorstellung im Mittel  $57,3 \pm 13,1$  Jahre (Median 55,5 Jahre, min – max: 35 – 87 Jahre). Die Altersverteilung nach Geschlechtern bei Erstvorstellung ist dem [Diagramm 4.1](#) zu entnehmen.

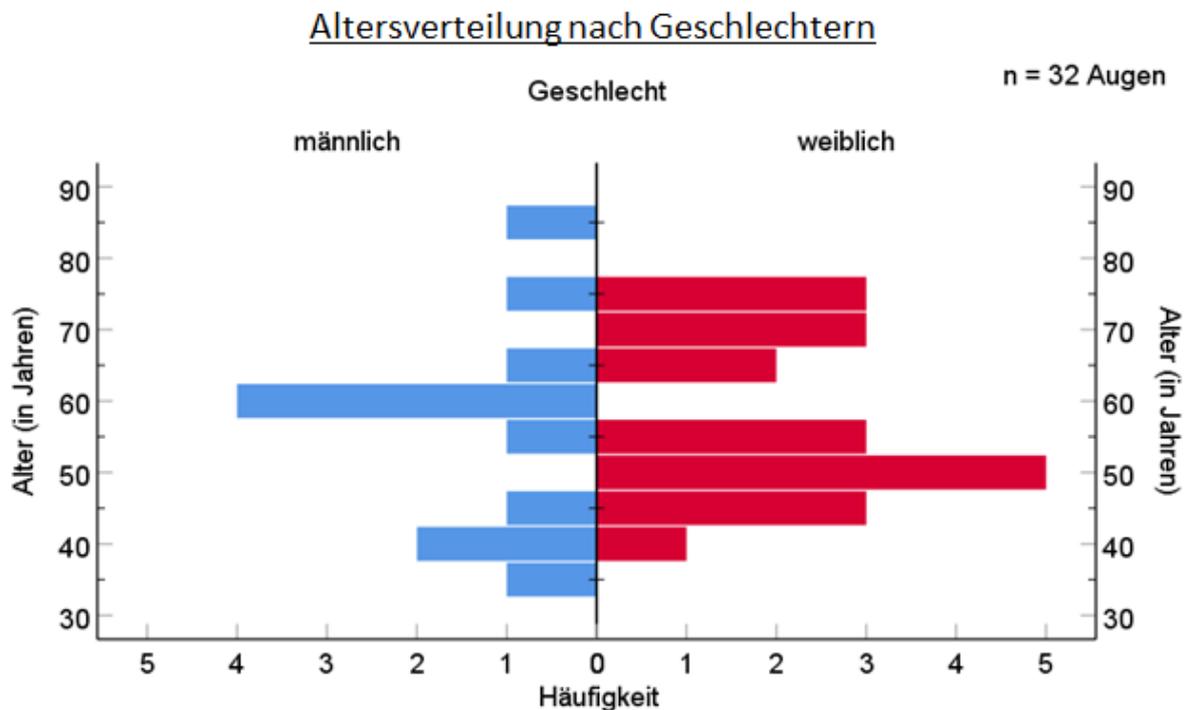


Diagramm 4.1: Altersverteilung nach Geschlechtern bei Erstvorstellung.

Entsprechend des therapeutischen Vorgehens wurde eine Einteilung in „operiert“ und nicht-operiert“ vorgenommen. Zwanzig Augen (62,5%) wurden innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes in regelmäßigen Zeitabständen ausschließlich untersucht und

kontrolliert und bildeten somit die Gruppe der operierten Augen. Zwölf Augen (37,5%) wurden einer operativen Therapie mittels pars plana Vitrektomie (ppV) und Peeling epiretinalen Gewebes und ILM unterzogen und der Gruppe der operierten Augen zugeordnet. Folgendes [Diagramm 4.2](#) stellt diesen Zusammenhang dar.

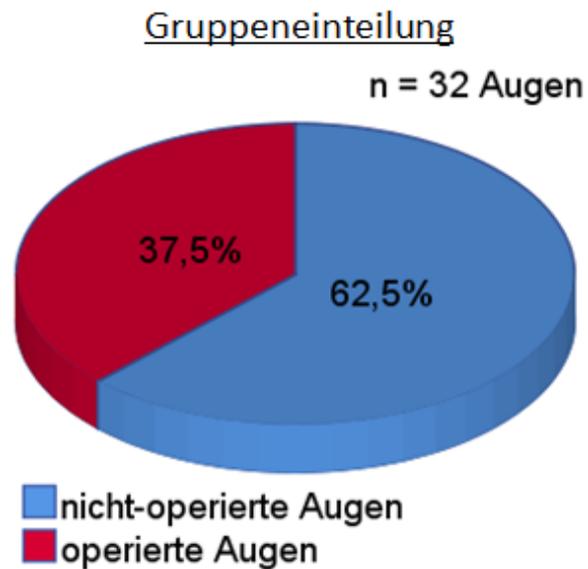


Diagramm 4.2: Gruppeneinteilung nach therapeutischem Vorgehen.

Für die Auswertung wurden ausschließlich Augen mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten berücksichtigt. Im Mittel lag diese bei  $18,0 \pm 8,1$  Monaten (Median 17,0 Monate, min – max: 6 – 37 Monate).

Das sphärische Äquivalent bei der Erstvorstellung betrug für die 32 Augen im Mittel  $-16,9 \pm 5,9$  Dpt (Median  $-17,0$  Dpt, min – max:  $-33,0$  bis  $-8,0$  Dpt). Bezogen auf dem jeweiligen Patientenmanagement ergaben sich für die beiden Gruppen unterschiedliche Werte für das sphärische Äquivalent. Dieser betrug für die 20 Augen aus Gruppe 1 im Mittel  $-18,7 \pm 5,0$  Dpt (Median  $-18,3$  Dpt, min – max:  $-33,0$  bis  $-10,0$  Dpt). Die zwölf Augen aus Gruppe 2 wiesen ein sphärisches Äquivalent von im Mittel  $-14,3 \pm 6,4$  Dpt (Median  $-11,5$  Dpt, min – max:  $-27,8$  bis  $-8,0$  Dpt) auf. Damit bestand zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied im sphärischen Äquivalent (n = 32 Augen, Mann-Whitney-U Test: p = 0,018, gepaarter Zweistichproben T-Test: p = 0,041). Der geschilderte Zusammenhang ist dem folgenden [Diagramm 4.3](#) zu entnehmen.

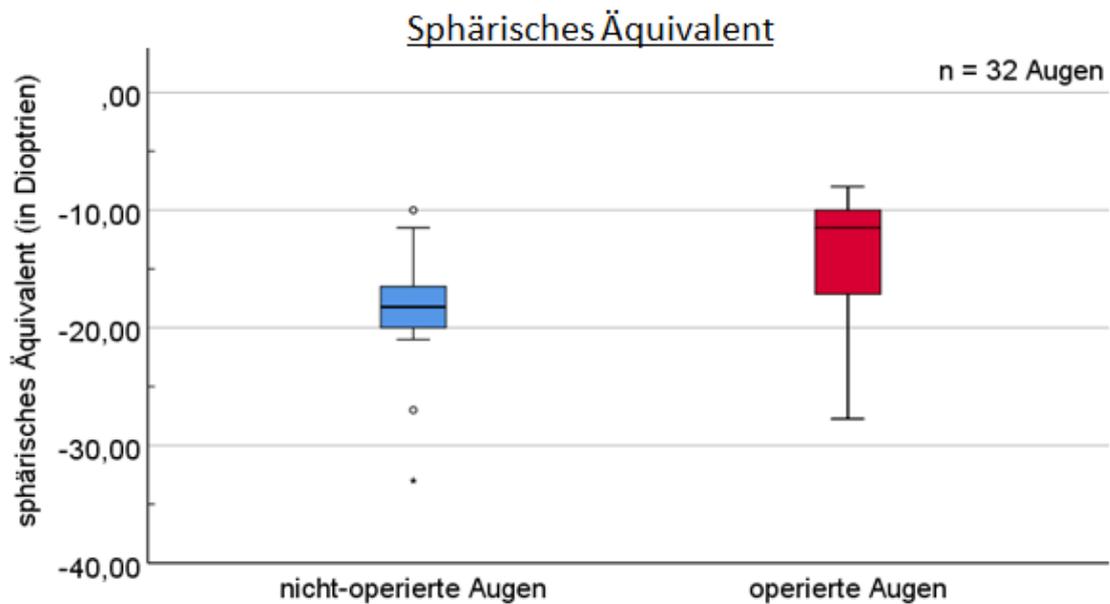


Diagramm 4.3: Sphärisches Äquivalent bei Erstvorstellung im Vergleich zwischen operierten und nicht-operierten Augen.

## 4.2 Bestkorrigierte Sehschärfe und Linsenstatus

### *Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA)*

Die 32 Augen wiesen bei Erstvorstellung im Mittel eine bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) von  $0,64 \pm 0,59$  LogMAR (Median 0,45 LogMAR, min – max 0,00 -2,00) auf. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung betrug die BCVA im Mittel  $0,63 \pm 0,58$  LogMAR (Median 0,40, min – max 0,00 – 2,30). Damit lag über den Zeitraum der Nachbeobachtung keine signifikante Veränderung der BCVA vor (n = 32 Augen, Wilcoxon Test:  $p = 0,967$ , gepaarter Zweistichproben T-Test:  $p = 0,931$ ). Folgendes [Diagramm 4.4](#) stellt die Sehschärfeveränderung für alle 32 Augen über den Zeitraum der Nachbeobachtung dar.

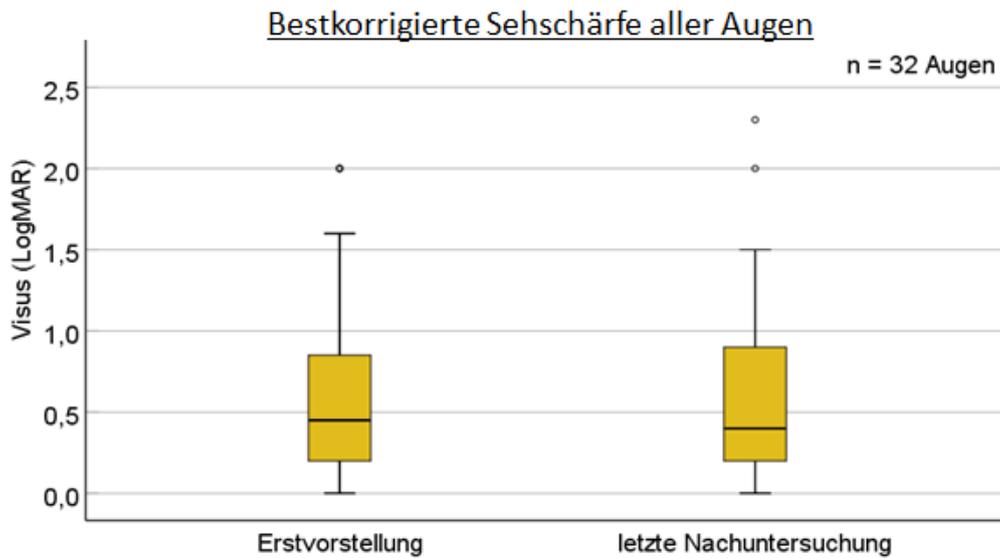


Diagramm 4.4: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) für alle 32 Augen bei der Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung.

Bei separater Betrachtung entsprechend dem unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen kann die Veränderung der BCVA für alle 32 Augen dem folgenden [Diagramm 4.5](#) entnommen werden.

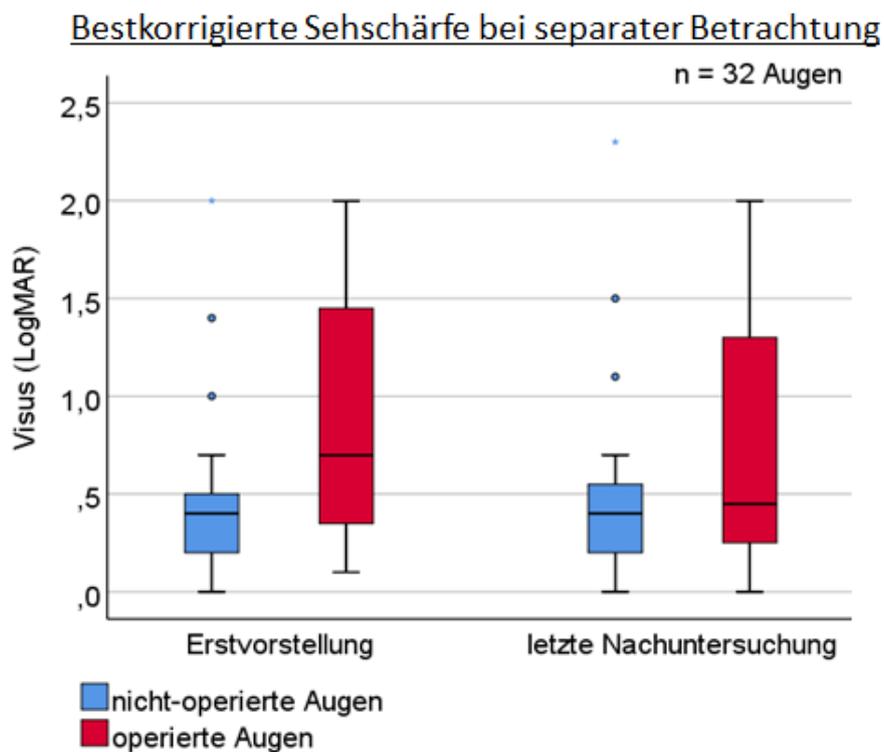


Diagramm 4.5: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) für alle 32 Augen im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung.

## Linsenstatus

Neunzehn der 32 Augen waren bei Erstvorstellung phak, 13 Augen waren pseudophak. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung betrug die Anzahl der phaken Augen 15. Die Anzahl der pseudophaken Augen lag bei 17. Der Linsenstatus im Verlauf ist dem folgenden Diagramm 4.6 zu entnehmen.

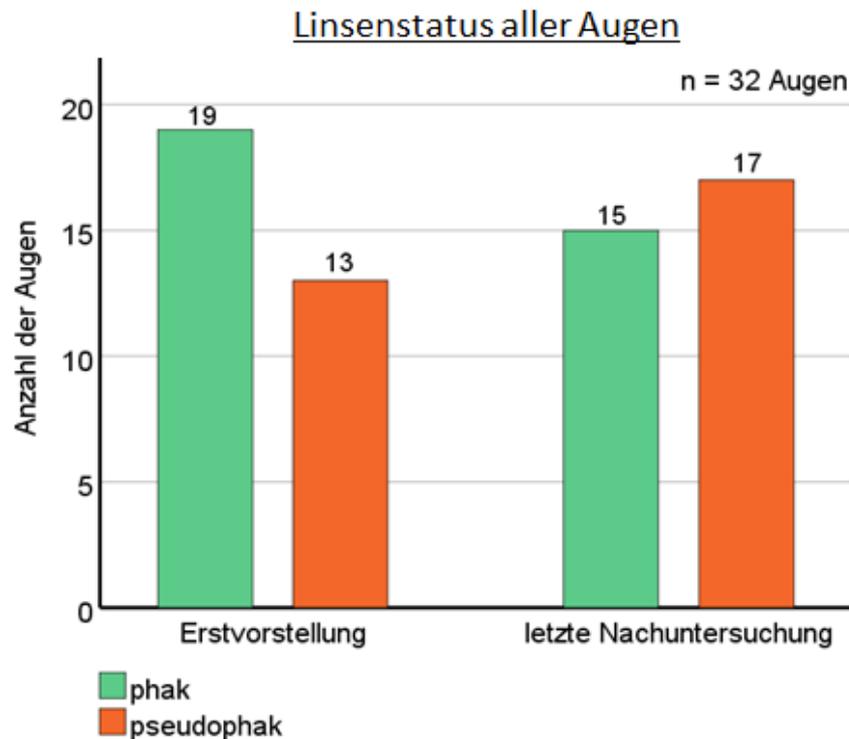


Diagramm 4.6: Linsenstatus bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung im Vergleich.

## Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) nicht-operierter Augen

Die BCVA betrug für die 20 nicht operierten Augen bei der Erstvorstellung im Mittel  $0,49 \pm 0,49$  LogMAR (Median 0,40 LogMAR; min – max 0,00 - 2,00 LogMAR). Bei der letzten dokumentierten Nachuntersuchung ergab sich ein Wert von im Mittel  $0,55 \pm 0,53$  LogMAR (Median 0,40; min – max 0,00 – 2,30 LogMAR). Die Nachbeobachtungszeit war im Mittel  $21,6 \pm 7,4$  Monate (Median 23,0; min – max 7,0 – 37,0 Monate). Somit wurde im Laufe der Nachbeobachtungszeit eine Verschlechterung der BCVA von im Mittel 0,06 LogMAR registriert. Diese Veränderung hat sich als nicht signifikant gezeigt (n = 32 Augen, Wilcoxon Test: p = 0,064, gepaarter Zweistichproben T-Test: p = 0,061).

Die BCVA wurde zusätzlich zu den folgenden Zeitpunkten gemessen: 3, 6 und 12 Monate nach Erstvorstellung. Anhand des folgenden [Diagramm 4.7](#) wird die Entwicklung der BCVA im Verlauf veranschaulicht.

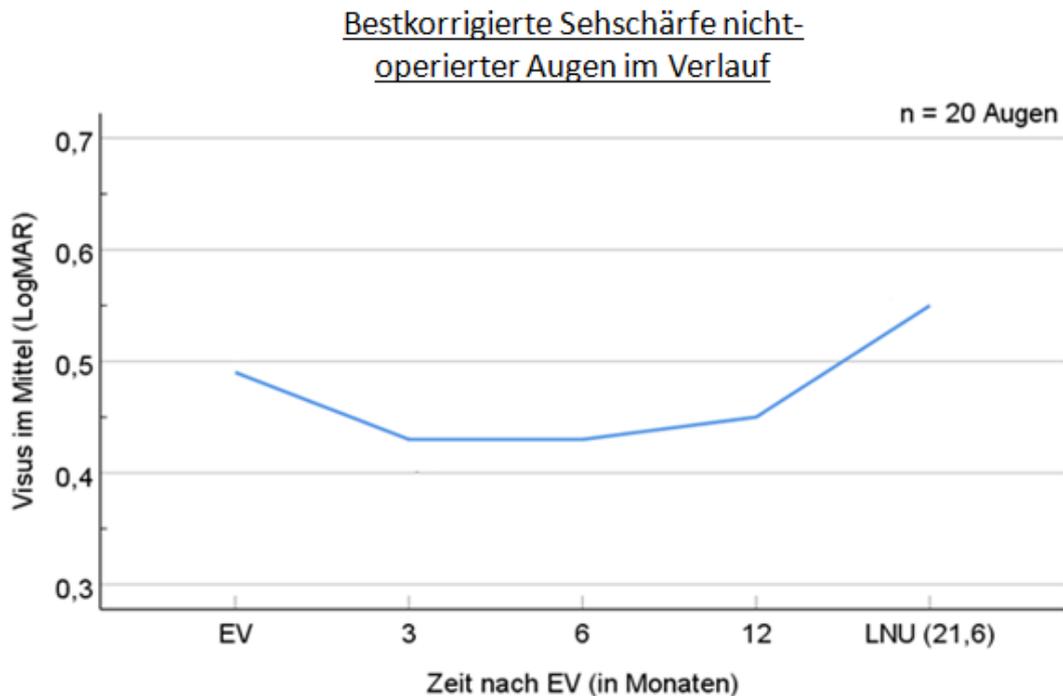


Diagramm 4.7: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) im Verlauf gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten. EV = Erstvorstellung, LNU = letzte Nachuntersuchung. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde 3 Monate nach der Erstvorstellung bei 11 Augen erfasst, 6 und 12 Monate nach der Erstvorstellung jeweils bei 16 Augen und bei der letzten Nachuntersuchung (im Mittel 21,6 Monate) bei allen 20 Augen dokumentiert.

#### *Bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) operierter Augen*

Die BCVA betrug für die zwölf operierten Augen präoperativ im Mittel  $1,00 \pm 0,63$  LogMAR (Median 0,70 LogMAR; min – max 0,30 - 2,00 LogMAR). Bei der letzten dokumentierten Nachuntersuchung ergab sich ein Wert von im Mittel  $0,78 \pm 0,66$  LogMAR (Median 0,45 LogMAR, min – max 0,00 – 2,00 LogMAR). Die Nachbeobachtungszeit wurde definiert als die Zeit von einem Zeitpunkt unmittelbar präoperativ bis zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Vorstellung. Diese betrug im Mittel  $12,2 \pm 5,5$  Monate (Median 13,0 Monate; min – max 6,0 – 23,0 Monate). Somit wurde bei den operierten Augen innerhalb der Nachbeobachtungszeit eine Besserung der BCVA von im Mittel 0,22 LogMAR dokumentiert. Diese Veränderung hat sich als signifikant gezeigt (n = 32 Augen, Wilcoxon Test: p = 0,007, gepaarter Zweistichproben T-Test: p = 0,001). [Diagramm 4.8](#) stellt diesen Zusammenhang dar.

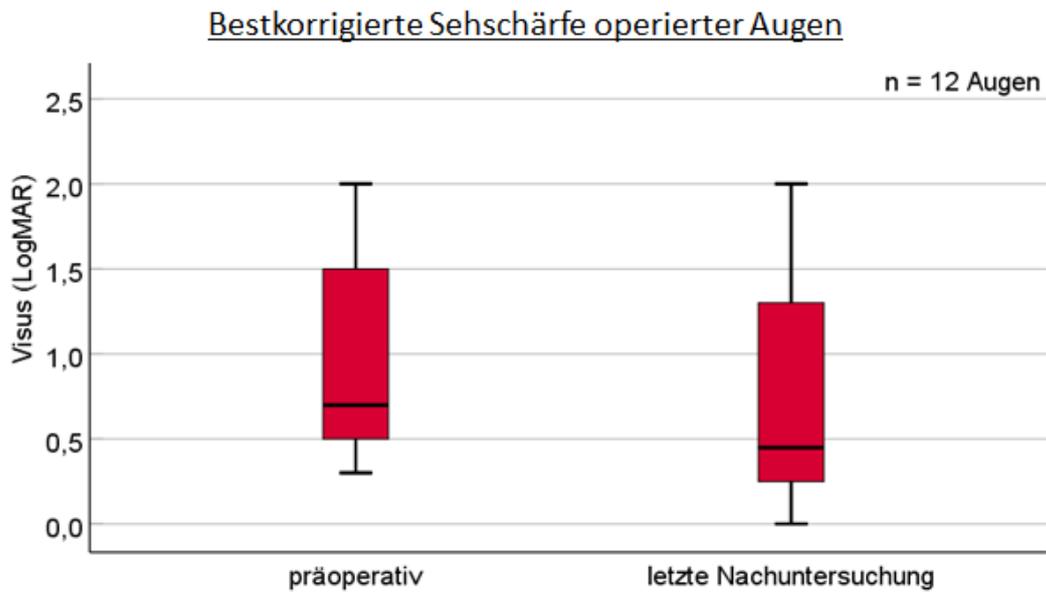


Diagramm 4.8: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) der zwölf operierten Augen präoperativ und bei der letzten Nachuntersuchung im Vergleich.

Die BCVA wurde bei den operierten Augen zu mehreren verschiedenen postoperativen Zeitpunkten erfasst. Folgendes [Diagramm 4.9](#) stellt die Entwicklung der BCVA im postoperativen Verlauf.

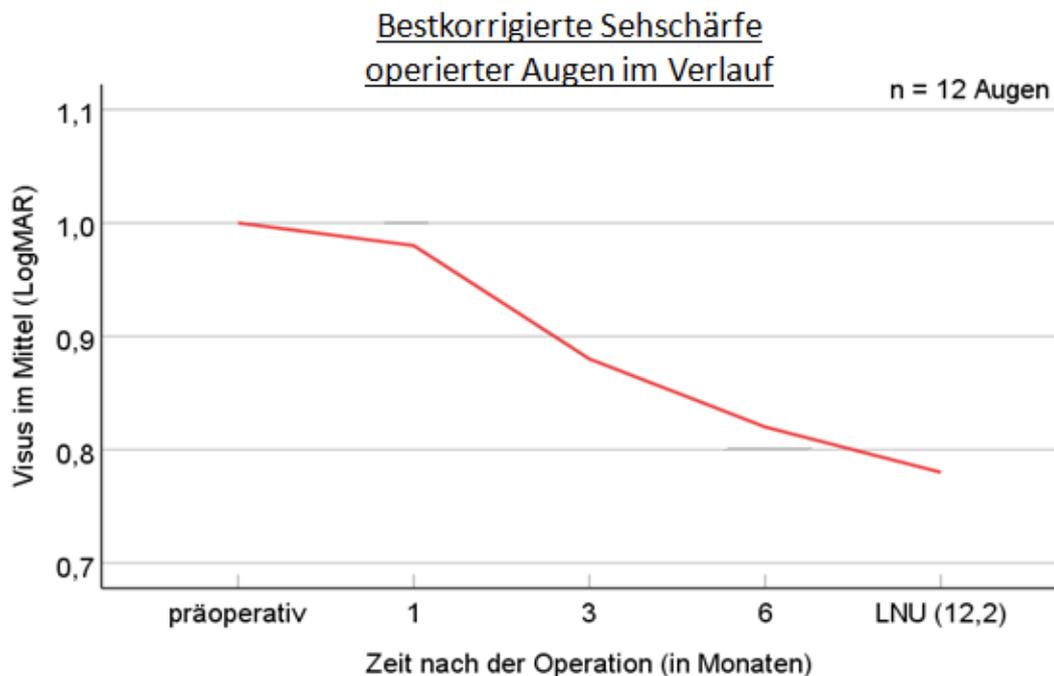


Diagramm 4.9: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) im Verlauf gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten. EV = Erstvorstellung, LNU = letzte Nachuntersuchung. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde 1 und 3 Monate nach der Operation jeweils bei 12 Augen erfasst, 6 Monate nach der Operation bei 11 Augen und bei der letzten Nachuntersuchung (im Mittel 12,2 Monate nach der Operation) bei allen 12 Augen dokumentiert.

## 4.3 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie

### 4.3.1 Einteilung der Foveoschisis

Bei Erstvorstellung wurden die Spektral Domain Optische Kohärenztomographie (SD OCT) - Aufnahmen aller 32 eingeschlossenen Augen ausgewertet. Die Form der Foveoschisis (FS-Form) wurde beurteilt, wobei zwischen (1) einer *unkomplizierten FS* und (2) einer *komplizierten FS* (foveale Abhebung oder Makulaforamen) unterschieden wurde. Bezogen auf die Gruppenzuordnung der 32 Augen war eine unkomplizierte FS bei 16 der 20 nicht-operierten Augen zu dokumentieren. Bei den übrigen vier Augen ließ sich eine komplizierte FS beobachten. Vier der zwölf operierten Augen wiesen eine unkomplizierte FS auf. Bei acht Augen zeigte sich eine komplizierte FS. Somit war eine komplizierte FS bei den operierten Augen signifikant häufiger zu finden als bei den Nicht-operierten (n = 32 Augen, Wilcoxon Test: p = 0,016). Das folgende [Diagramm 4.10](#) zeigt die Verteilung der beiden FS-Formen bezogen auf das therapeutische Vorgehen.

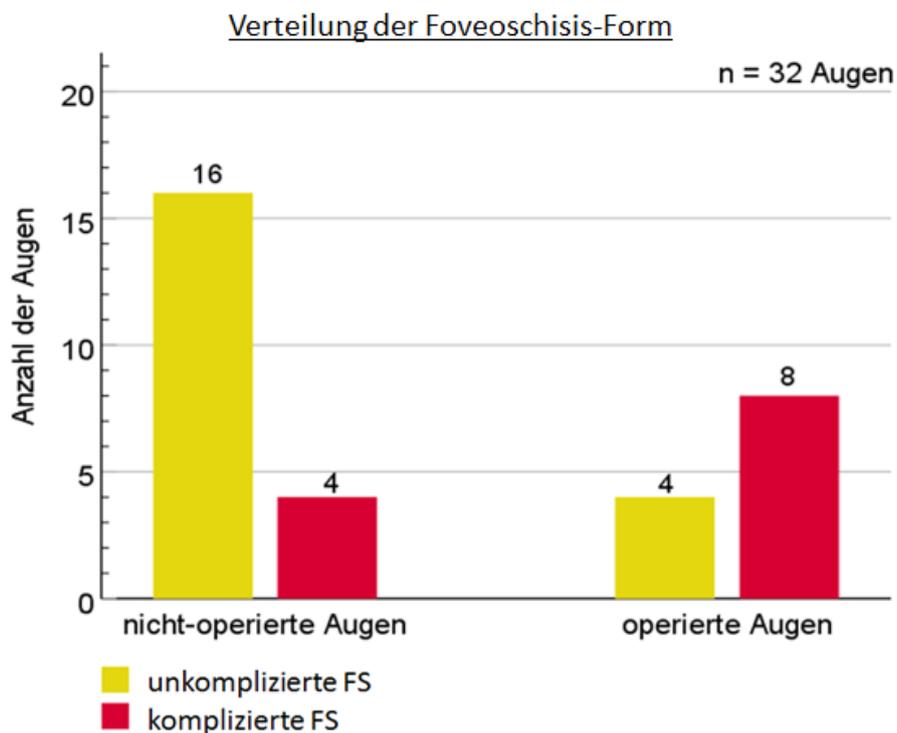


Diagramm 4.10: Verteilung der Foveoschisis (FS)-Formen bei Erstvorstellung entsprechend dem therapeutischen Vorgehen.

#### *Foveoschisis-Form nicht-operierter Augen*

Bei den nicht-operierten Augen wurde im Verlauf eine Erhöhung der Anzahl der Augen, die eine komplizierte FS zeigten, dokumentiert. Bei der Erstvorstellung wiesen vier Augen eine

komplizierte FS auf. Bei der letzten Nachbeobachtung war dies der Fall bei fünf der 20 Augen. Demnach hat sich bei einem Auge der morphologische Zustand der Netzhaut innerhalb der Nachbeobachtungszeit verändert. Folgendes [Diagramm 4.11](#) gibt Auskunft darüber.

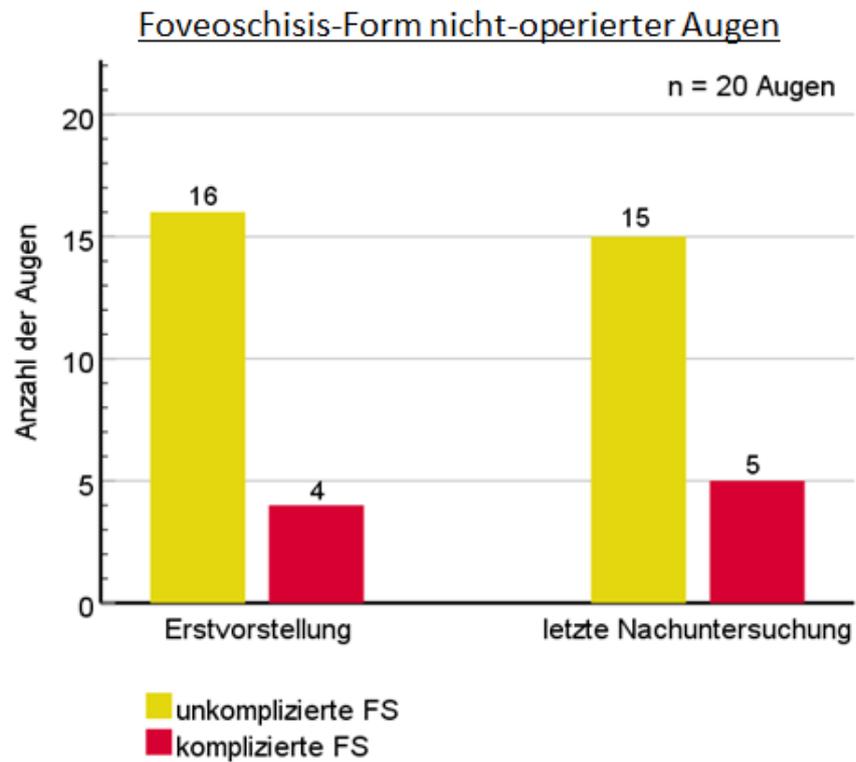


Diagramm 4.11: Häufigkeit der jeweiligen Foveoschisis (FS)-Form nicht-operierter Augen bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung.

Anhand der folgenden [Abbildung 4.1](#) werden zwei Augen mit unkomplizierter FS dargestellt.

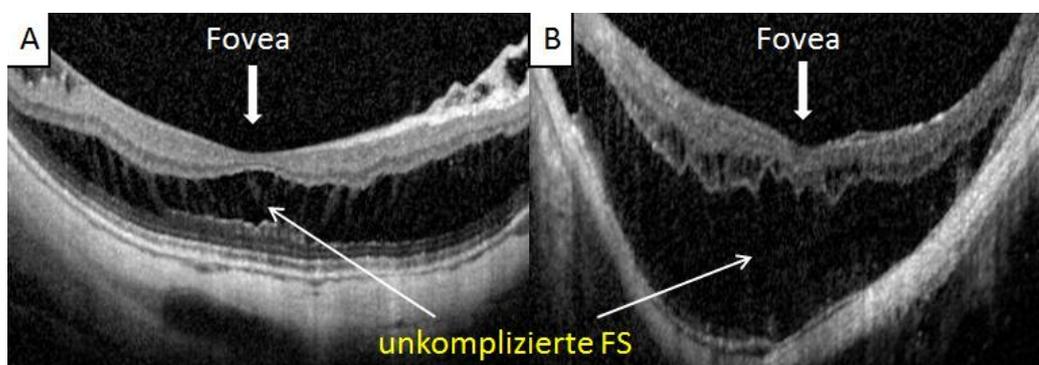


Abbildung 4.1: Unkomplizierte Foveoschisis (FS): (A) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des rechten Auges einer 48-jährigen Patientin; (B) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des linken Auges einer 69-jährigen Patientin. Eigenes Patientenkollektiv.

### Foveoschisis-Form operierter Augen

Bei den operierten Augen wurde die FS-Form zusätzlich zu der Erstvorstellung und der letzten Nachuntersuchung auch zu einem Zeitpunkt unmittelbar vor der Operation dokumentiert. Während vor der Operation alle zwölf Augen eine der beiden FS-Formen (**komplizierte** bzw. **unkomplizierte** FS) aufwiesen, hat sich die FS durch die Operation bei acht Augen vollständig zurückgebildet. Somit zeigten bei der letzten Nachuntersuchung nur noch vier der zwölf Augen eine FS. Diese Reduktion der FS-Anzahl hat sich als signifikant gezeigt (n = 12 Augen, Wilcoxon Test: p = 0,021). Die Änderung der FS-Form über den Nachbeobachtungszeitraum kann dem folgenden [Diagramm 4.12](#) entnommen werden.

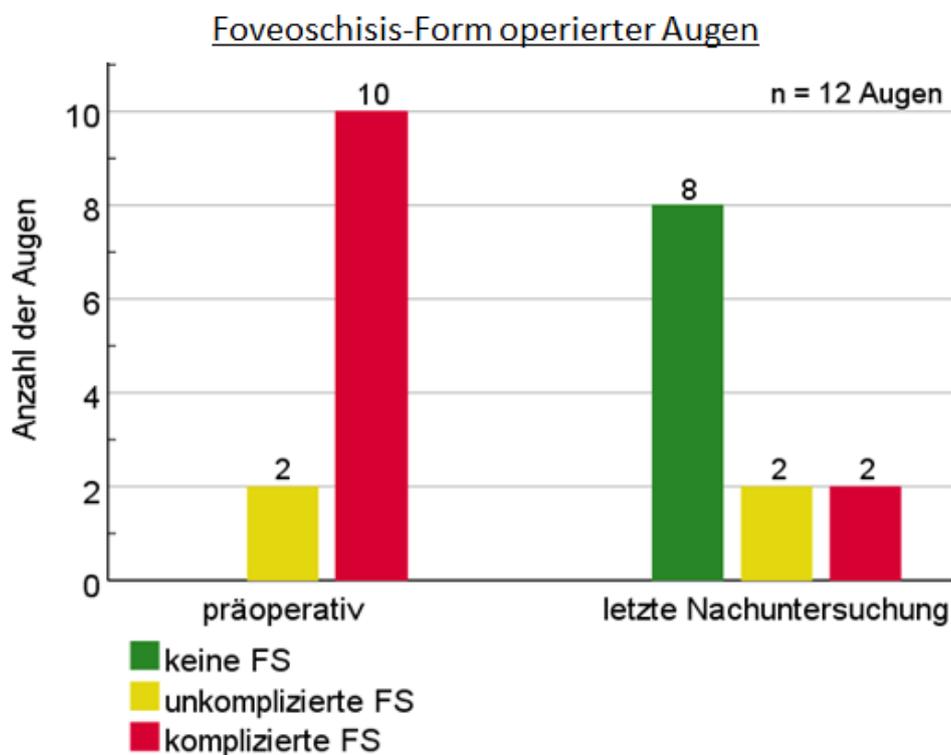


Diagramm 4.12: Änderung der Foveoschisis (FS)-Form operierter Augen über den Nachbeobachtungszeitraum.

Folgende [Abbildung 4.2](#) zeigt zwei Augen mit komplizierter FS (foveale Abhebung und Makulaforamen).

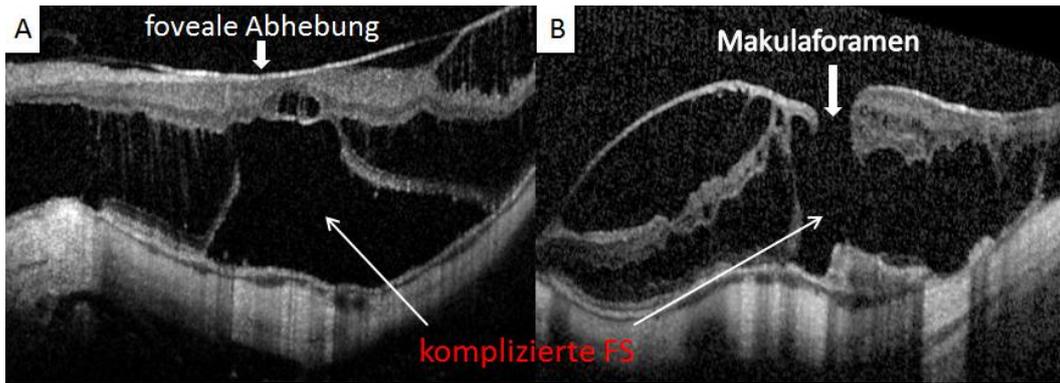


Abbildung 4.2: Komplizierte Foveoschisis (FS): (A) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des linken Auges eines 61-jährigen Patienten mit fovealer Abhebung; (B) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des linken Auges einer 53-jährigen Patientin mit Makulaforamen. Eigenes Patientenkollektiv.

### 4.3.2 Zentrale Netzhautdicke

Die zentrale Netzhautdicke (CRT) betrug bei der Erstvorstellung für alle 32 eingeschlossenen Augen im Mittel  $640,9 \pm 280,5 \mu\text{m}$  (Median  $614,0 \mu\text{m}$ , min – max  $280,5 - 1405,0 \mu\text{m}$ ). Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung lag sie im Mittel bei  $513,8 \pm 319,8 \mu\text{m}$  (Median  $411,5 \mu\text{m}$ , min – max  $158,0 - 1546,0 \mu\text{m}$ ). Damit ergab sich über den Nachbeobachtungszeitraum eine signifikante Abnahme der CRT ( $n = 32$  Augen, gepaarter Zweistichproben T-Test:  $p = 0,022$ ). Diagramm 4.13 zeigt die Änderung der CRT über den Nachbeobachtungszeitraum.

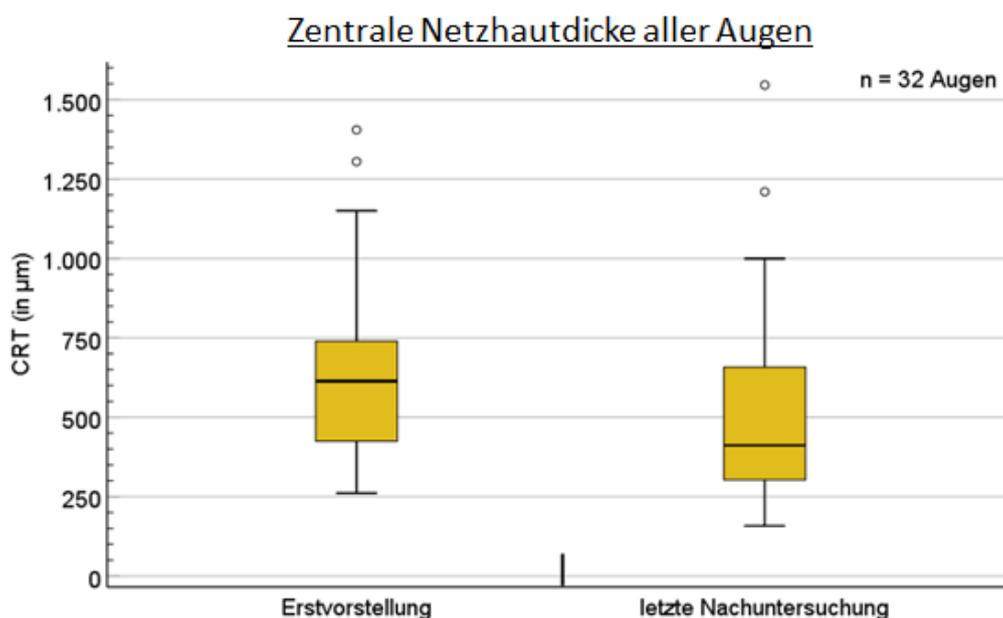


Diagramm 4.13: Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) aller 32 Augen über den Nachbeobachtungszeitraum.

Bei separater Betrachtung entsprechend dem unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen kann die Veränderung der CRT für alle 32 Augen dem folgenden [Diagramm 4.14](#) entnommen werden.

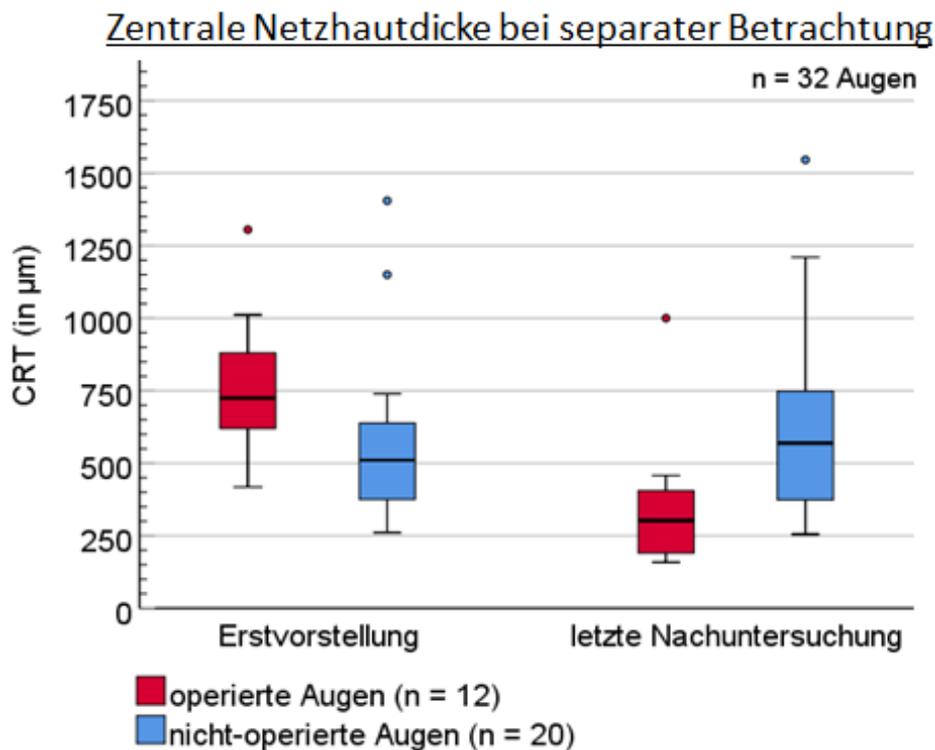


Diagramm 4.14: Zentrale Netzhautdicke (CRT) in  $\mu\text{m}$  bei Erstvorstellung und der letzten Nachuntersuchung. Einteilung entsprechend dem unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen.

#### *CRT nicht-operierter Augen*

Die 20 nicht-operierten Augen zeigten bei der Erstvorstellung eine CRT von im Mittel  $572,0 \pm 283,4 \mu\text{m}$  (Median  $510,5 \mu\text{m}$ , min – max  $261,0 - 1405,0 \mu\text{m}$ ). Bei der letzten Nachuntersuchung betrug die CRT im Mittel  $615,4 \pm 327,0 \mu\text{m}$  (Median  $569,5 \mu\text{m}$ , min – max  $255,0 - 1546 \mu\text{m}$ ). Folglich bestand über den Nachbeobachtungszeitraum eine signifikante Zunahme der CRT (n = 20 Augen, Wilcoxon Test:  $p = 0,022$ , gepaarter Zweistichproben T-Test:  $p = 0,014$ ). [Diagramm 4.15](#) veranschaulicht den beschriebenen Sachverhalt.

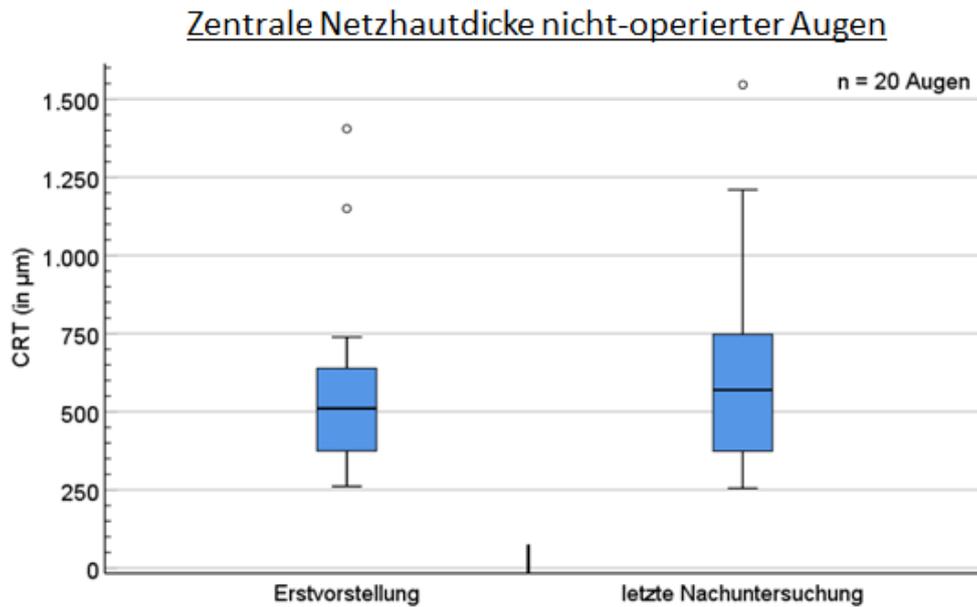


Diagramm 4.15: Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) über den Nachbeobachtungszeitraum für die 20 nicht-operierten Augen.

#### *CRT operierter Augen*

Die präoperativen SD-OCT Aufnahmen der zwölf operierten Augen zeigten im Mittel eine CRT von  $821,3 \pm 252,6 \mu\text{m}$  (Median  $732,0 \mu\text{m}$ , min – max  $540,0 - 1305,0 \mu\text{m}$ ). Bei der letzten postoperativen Nachuntersuchung betrug die CRT im Mittel  $344,4 \pm 231,1 \mu\text{m}$  (Median  $302,5 \mu\text{m}$ , min – max  $158,0 - 842,0 \mu\text{m}$ ). Somit wurde durch die operative Therapie eine signifikante Abnahme der CRT erreicht ( $n = 12$  Augen, Wilcoxon Test:  $p = 0,003$ , gepaarter Zweistichproben T-Test:  $p = 0,001$ ). Dies wird anhand des folgenden [Diagramm 4.16](#) gezeigt.

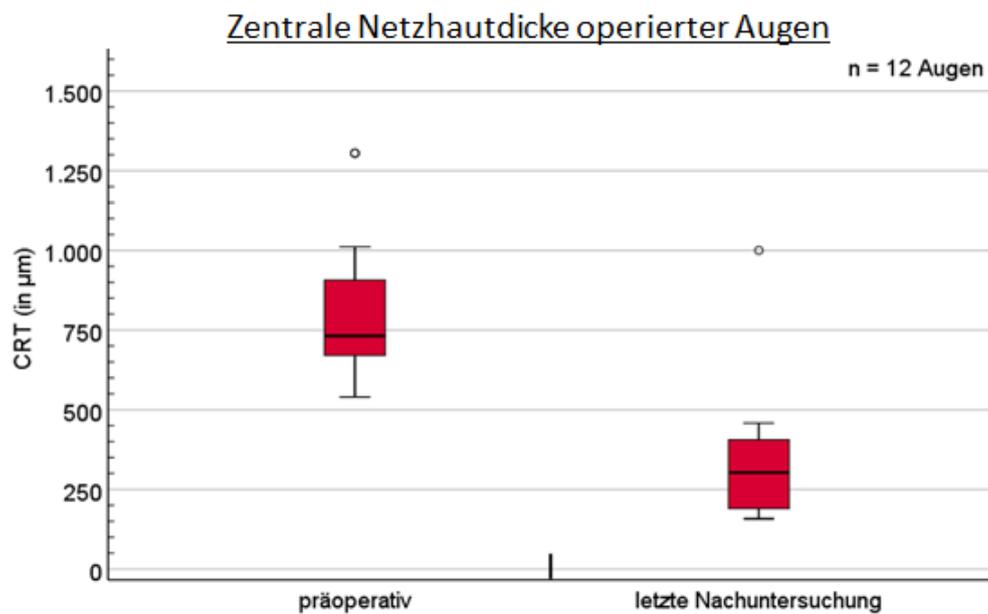


Diagramm 4.16: Abnahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) durch die operative Therapie für die 12 operierten Augen.

### 4.3.3 Weitere Parameter der optischen Kohärenztomographie

Dokumentiert wurden bei Erstvorstellung zusätzlich das Vorkommen eines hinteren Staphyloms (*Staphyloma posticum*) und das Bestehen einer *Dome-shaped Maculopathy*, sowie das Auftreten von epiretinalen Membranen (ERM), Glaskörpersträngen, inaktiven Choroidalen Neovaskularisationen (CNV) und *Lamellar Hole-associated epiretinal Proliferation* (LHEP). Folgende [Tabelle 4.1](#) gibt Auskunft über die Häufigkeit der jeweiligen Parameter.

	nicht-operierte Augen (n = 20)	operierte Augen (n = 12)
<b>Staphylom</b>	20	12
<b>dome-shaped Maculopathy</b>	2	1
<b>ERMs</b>	17	10
<b>inaktive CNVs</b>	9	10
<b>Glaskörperstränge</b>	12	4
<b>LHEPs</b>	2	2

Tabelle 4.1: Häufigkeit der jeweiligen optischen Kohärenztomographie (OCT)-Parameter bei Erstvorstellung nach Gruppenzuordnung.

Anhand der beiden folgenden [Abbildungen 4.3 und 4.4](#) werden die genannten OCT-Parameter beispielhaft veranschaulicht.

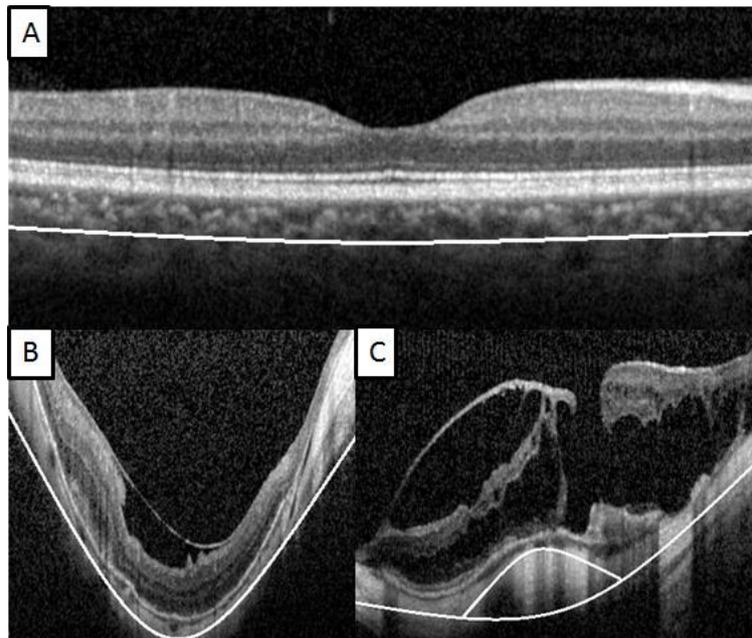


Abbildung 4.3: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme: (A) Normalbefund rechtes Auge eines 27-jährigen Patienten (Fotoarchiv der Augenklinik); (B) Staphylom am rechten Auge einer 50-jährigen Patientin (eigenes Patientenkollektiv); (C) dome-shaped maculopathy am linken Auge einer 52-jährigen Patientin (eigenes Patientenkollektiv). Weiße Linie deutet jeweils auf die Form des hinteren Augenabschnittes im Bereich der Fovea: flach bei (A), konkav bei (B), konvex-konkav bei (C).

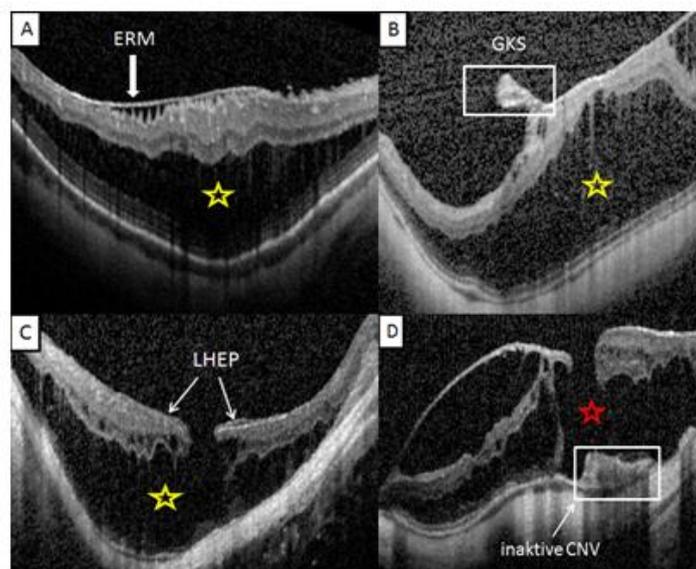


Abbildung 4.4: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme: (A) epiretinale Membran (ERM) am rechten Auge eines 62-jährigen Patienten; (B) Glaskörperstrang (GKS) am linken Auge einer 42-jährigen Patientin; (C) lamellar hole-associated epiretinal proliferation (LHEP) am linken Auge einer 69-jährigen Patientin; (D) inaktive choroidale Neovaskularisation (CNV) am linken Auge einer 52-jährigen Patientin. Alle Aufnahmen aus eigenem Patientenkollektiv. Der Stern kennzeichnet die Region der Foveoschisis (FS): gelb bei unkomplizierter FS, rot bei komplizierter FS.

## 4.4 Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse

### Zusammenhang zwischen epiretinalen Membranen (ERM) und bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA)

Es wurde untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von ERMs und der BCVA besteht. Weder bei der Erstvorstellung, noch bei der letzten Nachuntersuchung ließ sich bei Vorliegen einer traktiven ERM eine schlechtere BCVA feststellen (n = 32 Augen, Mann-Whitney-U Test: p = 0,069 bei der Erstuntersuchung, p = 0,275 bei der letzten Nachuntersuchung).

### Zusammenhang zwischen zentraler Netzhautdicke (CRT) und bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA)

Es wurde untersucht, ob eine dickere zentrale Netzhaut mit einer schlechteren BCVA einhergeht. Bei der Erstvorstellung zeigte sich dabei eine signifikant positive Korrelation zwischen der höheren CRT und der BCVA (n = 32 Augen, p = 0,002 in der Korrelation nach Pearson beim einem Korrelationskoeffizient von r = 0,538). Auch bei der letzten Nachuntersuchung ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen nachweisen (n = 32 Augen, p = 0,038 in der Korrelation nach Pearson beim einem Korrelationskoeffizient von r = 0,369). Das folgende [Diagramm 4.17](#) veranschaulicht den geschilderten Zusammenhang.

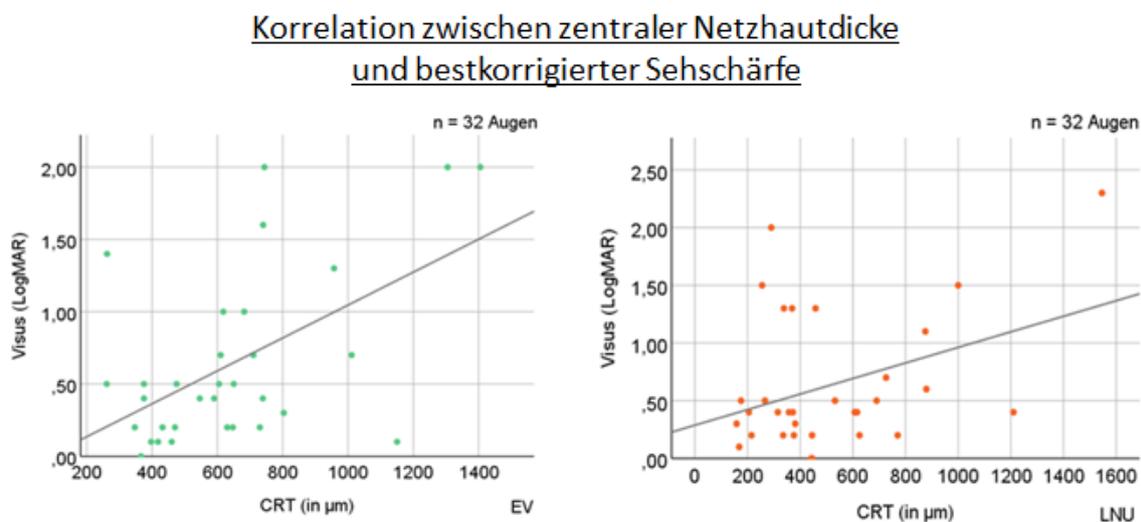


Diagramm 4.17: Korrelation zwischen zentraler Netzhautdicke (CRT) und bestkorrigierter Sehschärfe (Visus) bei Erstvorstellung (links) und letzter Nachuntersuchung (rechts). EV = Erstvorstellung, LNU = letzte Nachuntersuchung.

### *Zusammenhang zwischen Foveoschisis-Form (FS-Form) und bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA)*

Es wurde geprüft, ob die FS-Form (*unkomplizierte* oder *komplizierte FS*) signifikant mit der BCVA korrelierte. Bei der Erstuntersuchung ließ sich dabei feststellen, dass Augen mit unkomplizierter FS eine signifikant bessere BCVA aufwiesen als Augen mit komplizierter FS ( $n = 32$  Augen, Mann-Whitney-U Test:  $p = 0,022$ ). Ein ähnlicher Zusammenhang konnte auch bei der letzten Nachuntersuchung nachgewiesen werden, bei der die Augen mit zurückgebildeter FS und die Augen mit unkomplizierter FS eine signifikant bessere BCVA zeigten als die Augen mit komplizierter FS ( $n = 32$  Augen, Mann-Whitney-U Test:  $p = 0,025$ ).

### *Zusammenhang zwischen Linsenstatus und bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA)*

Es wurde untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Linsenstatus (*phak* oder *pseudophak*) und der BCVA besteht. Weder bei der Erstvorstellung, noch bei der letzten Nachuntersuchung korrelierte der Linsenstatus mit der BCVA ( $n = 32$  Augen, Mann-Whitney-U Test:  $p = 0,757$  bei der Erstuntersuchung,  $p = 0,593$  bei der letzten Nachuntersuchung).

### *Zusammenhang zwischen sphärischem Äquivalent und bestkorrigierter Sehschärfe (BCVA)*

Es wurde untersucht, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sphärischen Äquivalent und der BCVA bestand. Dabei zeigte sich, dass ein größeres sphärisches Äquivalent nicht mit einer schlechteren BCVA einhergeht ( $n = 32$  Augen,  $p = 0,423$  in der Korrelation nach Pearson beim einem Korrelationskoeffizient von  $r = -0,149$ ). Das folgende [Diagramm 4.18](#) veranschaulicht den geschilderten Zusammenhang.

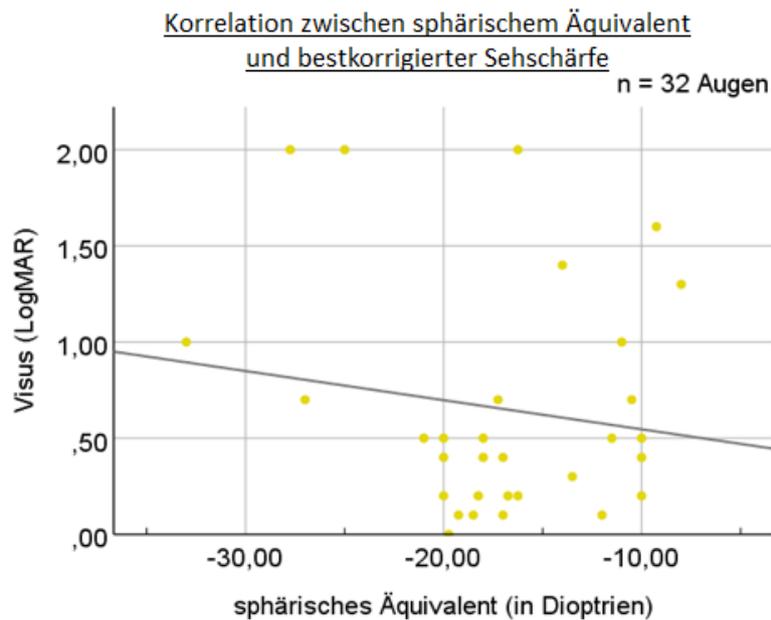


Diagramm 4.18: Zusammenhang zwischen sphärischem Äquivalent und bestkorrigierter Sehschärfe (Visus).

#### 4.5 Analyse von Immunzytochemie und Elektronenmikroskopie

Gewebe von fünf der zwölf operierten Augen wurde einer immunzytochemischen und ultrastrukturellen Analyse unterzogen. Bei den übrigen 8 Augen ließ sich entweder kein verwertbares Material exzidieren oder die Operation lag zum Zeitpunkt der Analyse bereits mehr als zwei Jahre zurück, sodass das vorliegende Material zu alt für eine Untersuchung war. Folgende [Tabelle 4.2](#) stellt das untersuchte Patientenkollektiv dar.

N	G	A	Alter bei OP	FS-Form		BCVA LogMAR	
				präOP	LNU	präOP	LNU
1	w	R	50	FS + K	keine FS	0,7	0,5
2	w	L	68	FS + K	keine FS	1,3	1,1
3	w	R	59	FS	keine FS	0,3	0,2
4	w	R	48	FS + K	MF	2,3	2,0
5	m	L	67	FS + K	keine FS	0,5	0,2

Tabelle 4.2: Darstellung des Patientenkollektivs mit analysiertem exzidiertem Gewebe. N = Patientennummer; G = Geschlecht; A = Auge; R = Rechtes Auge; L = Linkes Auge; FS = Foveoschisis; MF = Makulaforamen; K = Komplikationen; LNU = letzte Nachuntersuchung.

### 4.5.1 Analyse der Zellverteilung

In 4 der 5 analysierten Präparate ließen sich durch eine positive Reaktion auf DAPI (4',6-Diamidin-2-phenylindol) Zellen in einem ähnlichen, homogenen Ausbreitungsmuster nachweisen. Homogen bedeutet eine gleichmäßige Verteilung der einzelnen Zellen über das gesamte Präparat. Zellclusterformationen, bei denen sich Zellgruppen ausbilden, fanden sich in keiner untersuchten Membran. In einem Präparat fanden sich keine Zellen. Folgende [Abbildung 4.5](#) zeigt anhand von zwei Präparaten die beschriebene homogene Zellverteilung bei verschiedenen Vergrößerungen.

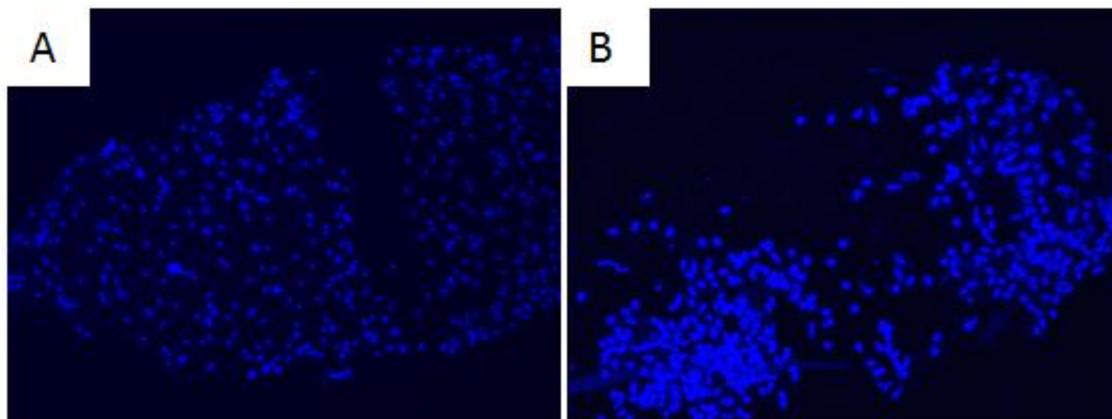


Abbildung 4.5: Homogene Zellverteilung in zwei untersuchten Präparaten (Vergrößerung A 10-fach, B 20-fach).

### 4.5.2 Analyse zellspezifischer Antigene

Die untersuchten Präparate wurden auf zwei Antikörper-Kombinationen mit jeweils drei Antikörpern getestet. Insgesamt wurden also sechs verschiedene Antikörper untersucht. Da sich in einem Präparat keine Zellen nachweisen ließen, wurde bei diesem Präparat keine Immunzytochemie durchgeführt.

Bei den vier untersuchten Präparaten war mittels Immunzytochemie eine positive bis stark positive Reaktion auf Anti- $\alpha$ -SMA, Anti-IBA1 und Anti-GFAP zu beobachten (siehe [Abbildung 4.6](#), [4.7](#) und [4.8](#)). Die anderen Antikörper (Anti-Vimentin, Anti-Laminin und Anti-CD45) reagierten weniger deutlich positiv (siehe [Abbildung 4.6](#), [4.7](#) und [4.8](#)). Die genauen Ergebnisse sind der folgenden [Tabelle 4.3](#) zu entnehmen.

N	Anti-						
	DAPI	1. AK-Kombination			2. AK-Kombination		
		$\alpha$ -SMA	IBA 1	Vimentin	Laminin	GFAP	CD-45
1	-*						
2	++	+	++	+	+	++	(+)
3	(+)	+	+	(+)	+	+	(+)
4	++	+	+	(+)	-	-	-
5	++	++	+	(+)	++	++	+

Tabelle 4.3: Reaktionen auf den entsprechenden Antikörper. N = Patientennummer. \* keine Zellen im gesamten Präparat.

Die nachfolgenden [Abbildungen 4.6, 4.7 und 4.8](#) stellen die gefärbten primären Antikörper in Kombination mit DAPI dar.

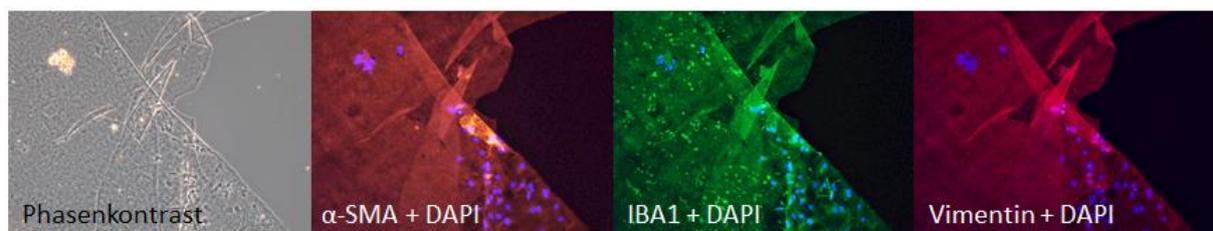


Abbildung 4.6: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines Präparats (Vergrößerung: 10-fach).

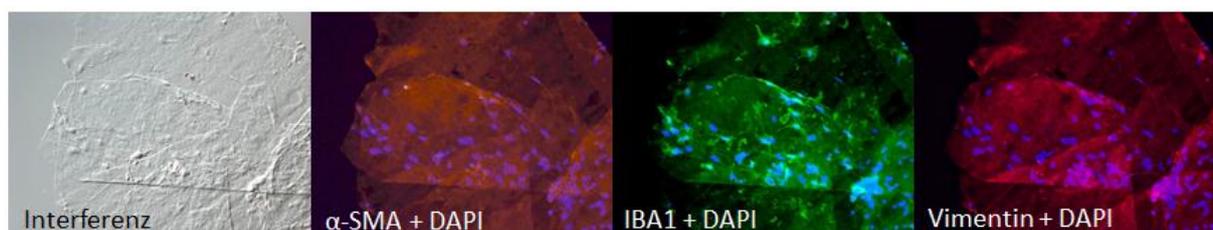


Abbildung 4.7: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines Präparates (Vergrößerung: 20-fach).

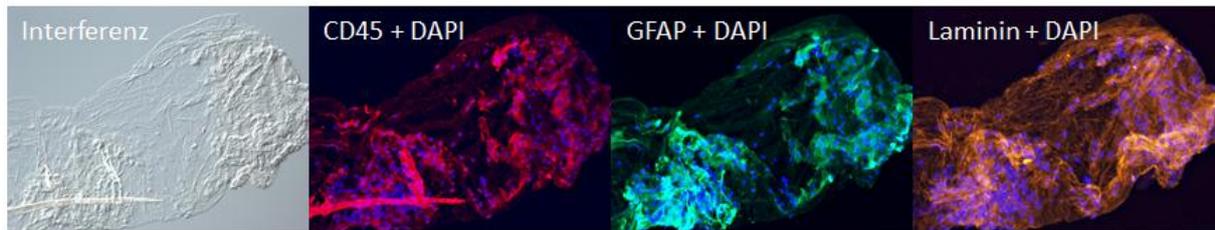


Abbildung 4.8: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines Präparates (Vergrößerung: 20-fach).

#### 4.5.3 Analyse ultrastruktureller Zellcharakteristika

Eine ultrastrukturelle Analyse wurde bei allen 5 Präparaten durchgeführt. Die ILM ließ sich in allen untersuchten Präparaten darstellen und zeigte ihren charakteristischen Aufbau mit glatter vitrealer Seite und undullierter retinaler Seite. Folgende [Abbildung 4.9](#) zeigt eine Übersichtsaufnahme der ILM.

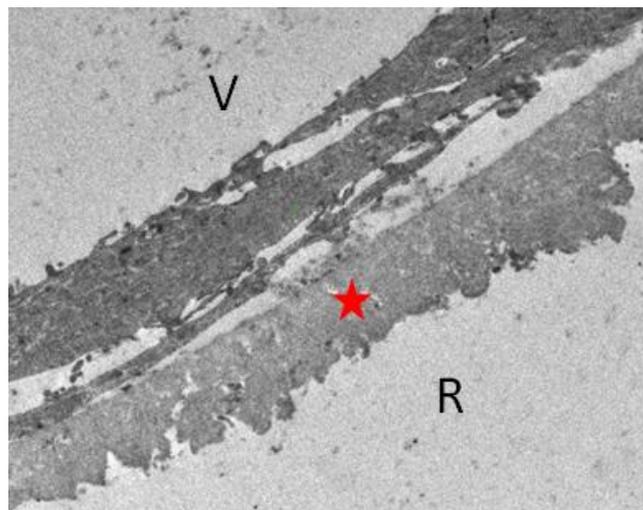


Abbildung 4.9: Elektronenmikroskopische Aufnahme der inneren Grenzmembran (ILM, roter Stern). V = vitreale Seite, R = retinale Seite. Eigene Aufnahme; Vergrößerung 3000-fach.

Auffallend war, dass die ILM in 3 der 5 Präparate eine uncharakteristische Ausdünnung mit irregulärer Kollagenstruktur zeigte (siehe [Abbildung 4.10 A, B](#)). Des Weiteren fanden sich in einem Präparat auf der retinalen Seite der ILM einzelne Zellbestandteile. Diese ließen sich als zytoplasmatische Fragmente (siehe [Abbildung 4.10 C](#)) oder zelluläre Ausläufer (siehe [Abbildung 4.10 D](#)) identifizieren und repräsentierten höchstwahrscheinlich Fragmente der Nervenfaserschicht und größerer Müllerzellen.

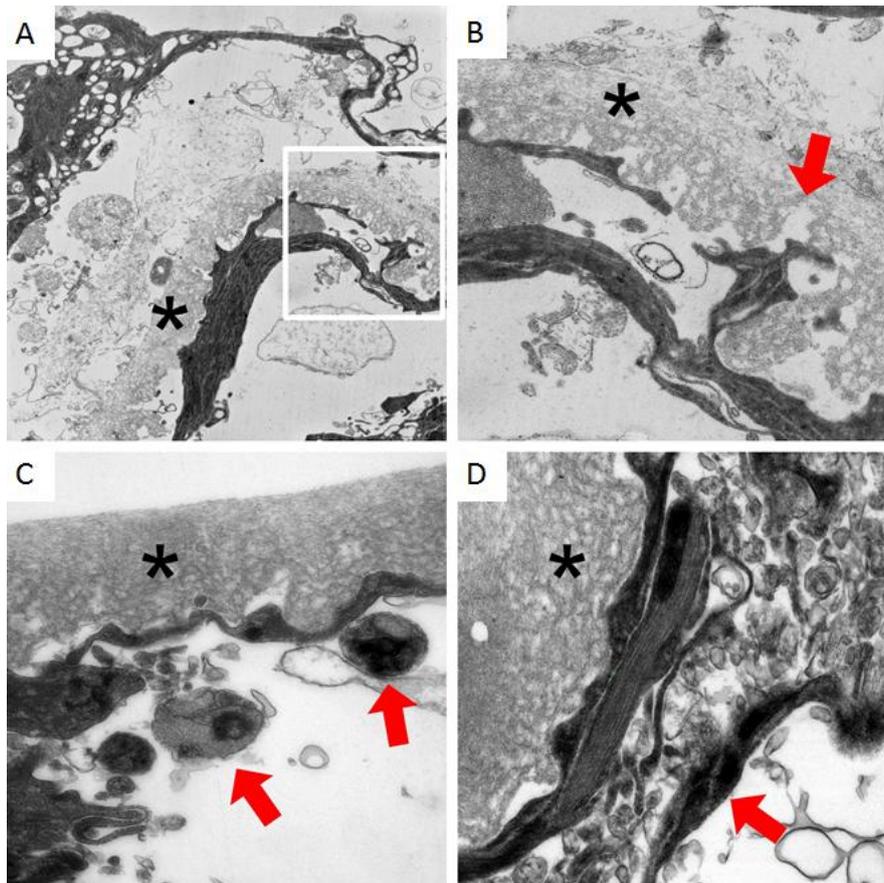


Abbildung 4.10: Elektronenmikroskopische Aufnahme der inneren Grenzmembran (ILM): (A, B) Die ILM (Asterisk) zeigt eine weitgehende Ausdünnung mit irregulärer Kollagenstruktur. (B) Bei höherer Vergrößerung wird die Ausdünnung (Pfeil) der ILM sichtbar. (C, D) Zellfragmente der inneren Netzhautschichten auf der retinalen Seite der ILM (Asteriks). (C) Zellfragmente repräsentierten Reste der Nervenfaserschicht (Pfeile) und (D) zytoplasmatische Fragmente oder zelluläre Ausläufer großer Müllerzellen (Pfeil). Eigene Aufnahmen; Vergrößerung: (A) 4800-; (B) 7000-; (C, D) 20000-fach.

Auf der vitrealen Seite der ILM zeigte sich bei 4 der 5 Präparate eine mehrschichtige fibrozelluläre Membran (siehe [Abbildung 4.11 C](#)). In einem Präparat ließen sich entsprechend der Immunzytochemie keine Zellen auf der glatten vitrealen Seite der ILM nachweisen. In den anderen Proben fanden sich in 3 der 4 Präparate Fibroblasten (siehe [Abbildung 4.11 B](#)) und Myofibroblasten-ähnliche Zellen (siehe [Abbildung 4.11 A](#)). In zwei Präparaten zeigten sich Hyalozyten und in jeweils einem Präparat kamen Makrophagen und faserige Astrozyten zur Darstellung.

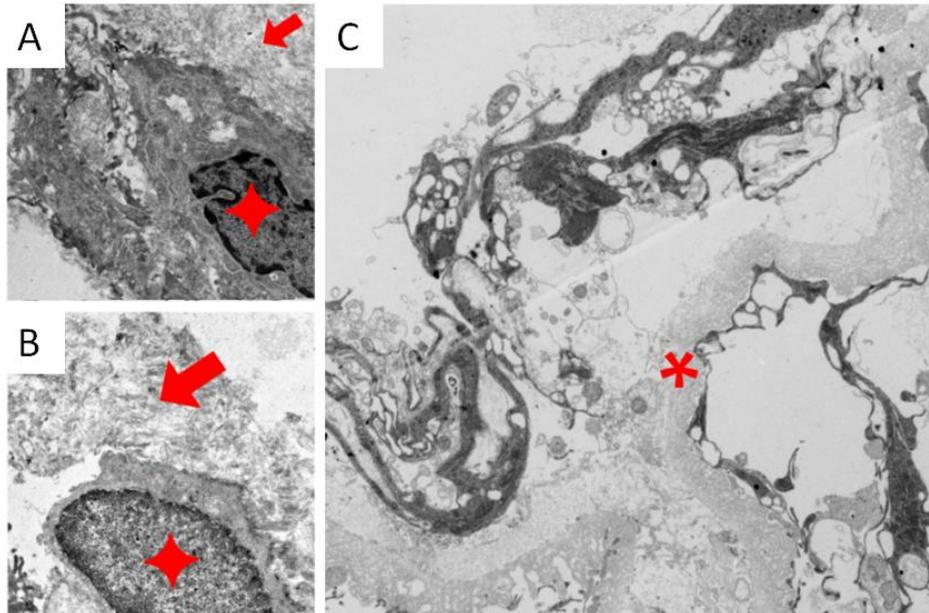


Abbildung 4.11: (A) Myofibroblasten-ähnliche Zelle (Stern) eingebettet von nativem Glaskörperkollagen (Pfeil). (B) Fibroblast (Stern) neben Glaskörperkollagen (Pfeil). (C) Mehrschichtige fibrozelluläre Membran lokalisiert auf der vitrealen Seite der inneren Grenzmembran ILM (Asterix). Eigene Aufnahmen; Vergrößerung: (A) 20000-; (B) 1200-; (C) 3000-fach.

In der Mehrheit der Präparate (4 von 5, 80%) wurden dicke Kollagenstränge beobachtet. Sie kamen als natives Glaskörperkollagen (engl. *Native vitreous collagen*, NVC) in 3 Präparaten, als fibrilläre Kollagenpräzipitate (engl. *fibrous long-spacing collagen*, FLSC) (siehe [Abbildung 4.12](#)) in 3 Präparaten und als neu synthetisiertes Kollagen (eng. *Newly formed collagen*, NFC) in 2 Präparaten vor.

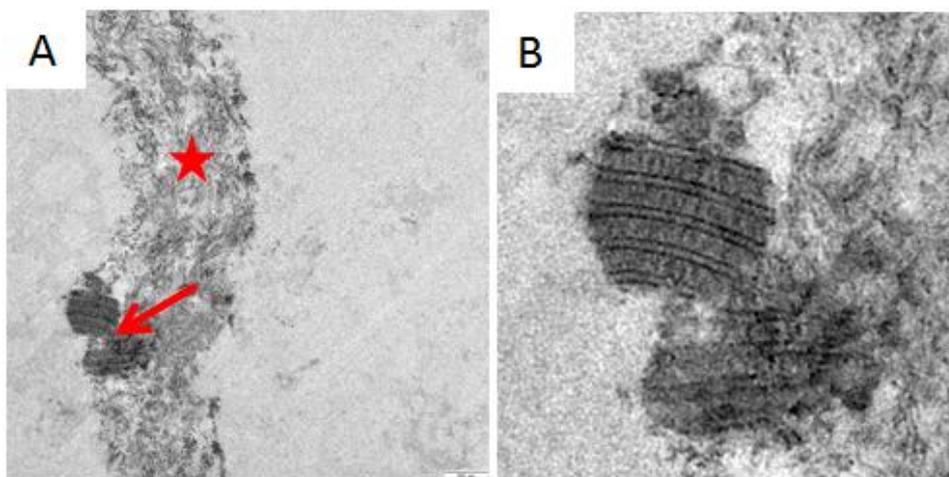


Abbildung 4.12: Dicke Kollagenstränge (Stern) und darin fibrous long-spacing collagen (FLSC) eingebettet (Pfeilspitze). Eigene Aufnahmen; Vergrößerung: (A) 1200-; (B) 7000-fach.

## 5 Diskussion

Die Einführung der optischen Kohärenztomographie als eine nicht-invasive und schnell durchzuführende Untersuchung hat die bildgebende Diagnostik in der Ophthalmologie revolutioniert und die Diagnosestellung der myopen Foveoschisis (mFS) im klinischen Alltag deutlich vereinfacht [1] [15] [5] [72]. Die mFS gilt als eine seltene Komplikation in pathologisch myopen Augen (PM-Augen) und ist eine der führenden Ursachen für eine signifikante Sehverschlechterung bei Patienten mit dieser Erkrankung. Die Auftretenswahrscheinlichkeit einer mFS ist in der Literatur mit 8 – 34% beschrieben [2] [5]. Pathogenetisch spielen mechanische Zugkräfte im Bereich der vitreomakulären Grenzfläche, welche im Rahmen einer verfrüht einsetzenden altersabhängigen Glaskörperabhebung in PM-Augen vorkommen, eine wesentliche Rolle [10] [11].

Mit der Weiterentwicklung zur hochauflösenden Spektral-Domain (SD)-OCT ist mittlerweile eine sehr detaillierte Darstellung einzelner Netzhautschichten möglich. Dadurch können neben den charakteristischen schisis-ähnlichen Strukturveränderungen der zentralen Netzhaut auch weitere pathologische Befunde in mFS-Augen sichtbar gemacht werden. Therapeutisch stellt ein operatives Vorgehen bei mFS-Augen mit voranschreitender funktioneller und morphologischer Verschlechterung derzeit die einzige erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeit dar [17] [4]. Nicht abschließend geklärt ist jedoch, zu welchem Zeitpunkt (ab welcher best-korrigierten Sehschärfe (BCVA) bzw. welchem morphologischen Befund) die Indikation zur operativen Therapie gestellt werden sollte [5]. In diesem Zusammenhang wird ebenfalls die Frage der genauen Pathogenese anhaltend diskutiert [21] [22].

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, morphologische Merkmale der mFS in der SD-OCT zu identifizieren und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Hierbei wurden mittels SD-OCT verschiedene mFS-Formen untersucht, und darüber hinaus die zentrale retinale Dicke (CRT), sowie das Vorkommen von Glaskörpersträngen und prämakularem Gewebe wie epiretinalen Membranen (ERM) und hypodensem Material (LHEP) analysiert. Des Weiteren erfolgte eine immunzytochemische und elektronenmikroskopische Untersuchung chirurgisch exzidierten Gewebes operierter Augen mit mFS zur Charakterisierung der Zellkomposition im Bereich der vitreomakulären Grenzfläche.

## 5.1 Bestkorrigierte Sehschärfe

Auf Grund des unterschiedlichen therapeutischen Vorgehens wurden die 32 in unserer Studie eingeschlossenen Augen mit mFS in zwei Gruppen (nicht-operierte Augen/ operierte Augen) eingeteilt. Hierbei zeigte sich zwischen den beiden Gruppen ein unterschiedlicher Verlauf in der Entwicklung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) im Zeitraum der Nachbeobachtung. Während in der Gruppe der operierten Augen eine signifikante Visusverbesserung nachgewiesen wurde, zeigten die nicht-operierten Augen mehrheitlich eine Verschlechterung der BCVA im Zeitverlauf.

### *Nicht-operierte Augen*

Die 20 nicht-operierten Augen unserer Studie zeigten innerhalb einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Monaten eine BCVA von 0,49 LogMAR bei Erstvorstellung und von 0,55 logMAR zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Nachuntersuchung. Fünf der 20 nicht-operierten Augen zeigten eine Verschlechterung der BCVA von im Mittel 0,26 LogMAR.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse des Visusverlaufs je nach Studiendesign und eingeschlossenem Patientenkollektiv [3] [87] [73] [84]. Rey et al. beschreiben in ihrer Studie bei 40 der 56 untersuchten Augen einen stabilen Visusverlauf von durchschnittlich 0,4 LogMAR bei einer gemittelten Nachbeobachtungszeit von 15,7 Monaten [3]. Ripandelli et al. beschrieben in ihrer Studie bei 15% der 214 untersuchten Augen mit mFS innerhalb von fünf Jahren eine Progression [84]. Shimada et al. berichteten über 207 Augen mit mFS, von denen 6,7% bis 42,9% innerhalb von 36,2 Monaten eine Progression aufwiesen [73]. Dieser auffällige Unterschied in den Progressionsraten innerhalb derselben Studie ließ sich mit der Zuordnung zu den verschiedenen Stadien erklären: mFS-Augen, bei denen nicht die gesamte Makula von der Schisis betroffen war (S0 – S3) zeigten durchschnittlich eine 13%-ige Progressionswahrscheinlichkeit. Hat die Schisis die ganze Makula betroffen (S4), lag der Prozentsatz bei fast 43%. In der Studie von Gaucher et al. wiesen 20 der 29 untersuchten Augen (69%) eine signifikante Verschlechterung der BCVA über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 31,2 Monaten auf [87]. Dieser Prozentsatz war im Vergleich zu den Studien von Rey et al. und Ripandelli et al. deutlich höher. Als Erklärung hierfür wurde die schlechtere Qualität der OCT Aufnahmen in früheren Jahren angegeben, die eine schwierigere und auch spätere Diagnosestellung der mFS bedingte. Ebenso die hohe Fallzahl an Augen mit komplizierten Foveoschisis-Formen (foveale Abhebung und Makulaforamen) könnte die höhere Progressionsrate von Gaucher et al. bedingen.

Ein Grund für die schwankenden Ergebnisse sind nicht zuletzt der variable interindividuelle klinische Verlauf der mFS-Augen durch unterschiedliche Ausprägung der mFS, was auch das Abschätzen einer Visusprognose stark erschwert [5] [77]. Als möglicher Progressionsfaktor wurde hierbei die Größe der von der Schisis betroffenen Region beschrieben [73].

Zwölf der 20 nicht-operierten Augen blieben während der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Monaten phak. Die nicht-operierten phaken Augen zeigten bei der letzten Nachbeobachtung eine durchschnittliche BCVA von 0,58 LogMAR und die nicht-operierten pseudophaken Augen eine durchschnittliche BCVA von 0,54 LogMAR. Es bestand zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der BCVA.

### *Operierte Augen*

Bei den 12 operierten Augen verbesserte sich die BCVA im Mittel um 0,22 LogMAR innerhalb einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten postoperativ. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich in bereits veröffentlichten Studien [3] [103] [17] [4]. Rey et al. konnten über eine Nachbeobachtungszeit von im Mittel 18,8 Monaten bei 16 Augen mit mFS eine durchschnittliche Zunahme der BCVA von 0,5 logMAR (20/63) auf 0,3 logMAR (20/40) nachweisen, was einer Visusverbesserung von zwei Zeilen entspricht [3]. In der Studie von Zhang et al. wiesen die 67 eingeschlossenen operierten Augen im Mittel eine Verbesserung der BCVA von 1,31 LogMAR auf 0,76 LogMAR auf. Dies entspricht einem durchschnittlichen Visusanstieg um 0,55 LogMAR bei einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 42 Monaten. Hierbei ermittelten Zhang et al. die präoperative BCVA als einen wichtigen prognostischen Faktor. So zeigten sie nämlich, dass die BCVA zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung signifikant mit der präoperativen BCVA korrelierte [103]. Über einen ähnlichen Zusammenhang berichteten Figueroa et al., in deren Studie nur eingeschlossene Augen mit einer präoperativen BCVA besser als 0,5 LogMAR (20/63) eine signifikante Besserung der Sehschärfe erreichten [17]. Auch Lehmann et al. bestätigten die präoperative BCVA als den einzigen unabhängigen prognostischen Faktor, der signifikant mit der BCVA zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung korrelierte. In ihrer Studie verbesserte sich die BCVA der 66 untersuchten Augen von 0,68 LogMAR auf 0,43 LogMAR, was einem Sehschärfengewinn von 0,25 LogMAR entspricht [4].

In der von uns durchgeführten Studie gab es unter den 12 operierten Augen 7 Augen (58%), die bei der letzten Nachuntersuchung eine gute BCVA von im Mittel 0,27 LogMAR aufwiesen. Die präoperative BCVA dieser 7 Augen betrug im Mittel 0,53 LogMAR. Sie erzielten damit durch die Operation eine signifikante Verbesserung der BCVA von im Mittel 0,26 LogMAR. Die anderen 5 Augen, deren BCVA zum Zeitpunkt der letzten

Nachuntersuchung mit im Mittel 1,48 LogMAR deutlich schlechter war, zeigten eine sehr viel schlechtere präoperative BCVA von im Mittel 1,66 LogMAR. Auch unsere Ergebnisse zeigen damit, dass eine gute BCVA zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung mit einer guten präoperativen BCVA korreliert. Der gesamte funktionelle Zugewinn an Sehschärfe durch die Operation der 5 Augen mit schlechter präoperativer BCVA war jedoch in etwa vergleichbar mit dem der 7 Augen mit einer guten präoperativen BCVA (entsprechend 0,18 LogMAR vs. 0,26 LogMAR). Damit bestätigte unsere Studie die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen von Lehmann et al. und Zhang et al. und unterstrich die Bedeutung der präoperativen BCVA als einen wichtigen prognostischen Faktor für die Entwicklung der postoperativen Funktion operierter Augen mit mFS [4] [103]. In unseren Untersuchungen stellte sich außerdem eine präoperative BCVA von im Mittel 0,50 – 0,60 LogMAR als einen prognostischen Grenzwert heraus, bis zu dem eine ausreichend gute postoperative Funktion erwartet werden kann. Dieser Wert war vergleichbar mit dem Wert von der Studie von Figueroa et al., in der er 0,50 LogMAR betrug [17].

## 5.2 Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie

### *Form der Foveoschisis (FS-Form)*

In unserer Studie wiesen 12 der insgesamt 32 Augen (37,5%) bei Erstvorstellung eine *komplizierte Foveoschisis* auf. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung ließ sich bei 15 der 32 Augen (46,8%) eine *komplizierte Foveoschisis* nachweisen. Bei 3 der 32 Augen (9,4%) hat sich folglich der foveale Status im Laufe einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten verändert.

Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur zu finden. Die Erstbeschreiber der mFS, Takano & Kishi, berichteten im Jahre 1999, dass sich bei 11 der 32 mFS-Augen (34%) in der SD-OCT eine Foveoschisis mit fovealer Abhebung zeigte [1]. Eine Studie von Shimada et al. beschrieb bei 2 der 8 untersuchten mFS-Augen (25%) die Entwicklung eines Makulaforamens sowie bei 2 der 8 mFS-Augen (25%) eine Netzhautablösung im Laufe der Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren [6]. Eine weitere Studie von Shimada et al. dokumentierte bei 24 der 207 mFS-Augen (11,6%) eine Progression im OCT-Befund im Sinne einer Entstehung einer fovealen Abhebung oder eines Makulaforamens über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten [73].

In einzelnen Fällen mit mFS und fovealer Abhebung ist jedoch auch eine spontane Rückbildung der Foveoschisis mit Wiederanlage der abgehobenen Fovea beschrieben worden. Lai et al. zeigten bei 8 mFS-Augen mit fovealer Abhebung eine spontane

morphologische Befundverbesserung. Auffällig war dabei, dass bei keinem der eingeschlossenen Augen in den SD-OCT Aufnahmen Traktionen in Form von ERM oder einer hinteren Glaskörperabhebung nachweisbar waren. Bei 7 der 8 Augen (87,5%) hat sich die BCVA nach der spontanen Wiederanlage der abgehobenen Fovea signifikant gebessert [118]. Auch Shimada et al. berichteten bei 8 der insgesamt 207 mFS-Augen (3,8%) über eine spontane Befundbesserung bzw. eine komplette Rückbildung der Foveoschisis in der SD-OCT bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten. Nach deren Beobachtungen trat die spontane Besserung des OCT-Befundes bei 6 der 8 Augen (75%) infolge einer Abnahme der traktiven Kräfte auf, die bei 4 Augen auf die Entwicklung einer hinteren Glaskörperabhebung zurückzuführen war [73]. Ob diese morphologische Befundbesserung mit einer Zunahme der BCVA einherging, wurde in der Studie von Shimada et al. nicht beschrieben. In unserer Studie zeigte kein Auge mit mFS eine spontane Rückbildung der Foveoschisis. Eine Erklärung hierfür könnte die geringe Fallzahl sein.

Letztlich lässt sich festhalten, dass Augen mit mFS einen sehr unterschiedlichen morphologischen Verlauf zeigen und prognostischen Vorhersagen daher nur sehr schwierig zu treffen sind.

### *Zentrale Netzhautdicke (CRT)*

#### *Nicht-operierte Augen*

Die 20 nicht-operierten mFS-Augen unserer Studie wiesen eine signifikante Zunahme der CRT auf. Innerhalb der durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Monaten stieg sie im Mittel von 572  $\mu\text{m}$  auf 615  $\mu\text{m}$  an. Ähnliche Untersuchungen der CRT von nicht-operierten Augen liegen nach aktuellem Wissensstand nicht vor. Bei operierten Augen ist die CRT als ein Progressionsmarker bei lang bestehender mFS beschrieben [15] [103] [85] [104] und korreliert mit einer Verschlechterung der BCVA [106].

#### *Operierte Augen*

Die CRT der 12 operierten Augen unserer Studie hat in der durchschnittlichen postoperativen Nachbeobachtungszeit von 12,2 Monaten signifikant von 821  $\mu\text{m}$  auf 344  $\mu\text{m}$  abgenommen. Zuletzt durchgeführte Studien berichteten ebenfalls über eine signifikante Abnahme der CRT, die als ein gutes anatomisches Ergebnis nach operativer Therapie verstanden werden kann [119] [17] [103] [120] [121]. Sborgia et al. konnten in ihrer Studie bei allen 62 untersuchten mFS-Augen eine signifikante Abnahme der CRT im postoperativen Verlauf nachweisen. Die Abnahme der CRT war in der Gruppe der 19 Augen mit präoperativem Makulaforamen am stärksten ausgeprägt, gefolgt von den 20 Augen mit

präoperativer fovealer Abhebung. In den 23 Augen mit alleiniger Foveoschisis war die CRT-Abnahme am geringsten, aber noch signifikant. Diese Ergebnisse waren weitgehend mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar. In unseren Untersuchungen hat die CRT in der Gruppe der *komplizierten Foveoschisis* im postoperativen Verlauf wesentlich mehr abgenommen im Vergleich zu der Gruppe der *unkomplizierten Foveoschisis*. Folglich kann bei einer komplizierten Foveoschisis (foveale Abhebung oder Makulaforamen) eine grössere Abnahme der CRT postoperativ festgestellt werden als bei alleiniger Foveoschisis [119].

Im Einklang zu unseren Ergebnissen, zeigten auch andere Studien, dass die signifikante Abnahme der CRT bereits einen Monat nach Operation dokumentiert werden konnte. Figueroa et al. stellten ebenfalls bei 30 untersuchten mFS-Augen eine signifikante Abnahme der CRT kurz nach Operation fest [17]. Auch Rizzo et al. konnten in ihrer Studie bei 25 mFS-Augen eine ähnlich rasche Entwicklung der CRT-Abnahme dokumentieren: die CRT war bereits bei der ersten postoperativen OCT-Kontrolle signifikant reduziert [120]. Zhang et al. und Al-Badawi et al. konnten ebenfalls bei 67 bzw. 21 mFS-Augen über eine signifikante CRT-Abnahme nach Vitrektomie berichten [103] [121].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Lösung traktiver Kräfte mittels Vitrektomie mit Peeling zu einer raschen CRT-Abnahme und damit verbunden zu einer Verbesserung der retinalen Morphologie führt [102] [4]. Dies lässt sich bereits in den ersten postoperativen Wochen signifikant feststellen [17] [120]. Unsere Untersuchungen lassen, ähnlich zur Studie von Sborgia et al. vermuten, dass die postoperative Abnahme der CRT mit dem präoperativen fovealen Status korreliert [119]. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um den genauen Zusammenhang zu untersuchen.

### *Weitere OCT-Parameter*

#### *Posteriores Staphylom*

In unserer Studie wiesen alle 32 mFS-Augen ein posteriores Staphylom auf. Baba et al. haben 134 Augen mit pathologischer Myopie untersucht und fanden mittels SD-OCT ein posteriores Staphylom nur in den 7 Augen, die auch eine mFS aufwiesen. Daher liegt nahe, dass eine Foveoschisis und die möglicherweise daraus resultierende foveale Abhebung vermutlich durch die sklerale Ektasie und die fehlende Dehnbarkeit der Netzhaut entsteht [72]. Auch Panozzo und Mercanti betonten in ihrer Studie die wesentliche Rolle des posterioren Staphyloms in der Entstehung einer mFS: bei bestehenden Traktionen durch epiretinale Membranen wird die Netzhaut auf Grund des posterioren Staphyloms in einen sehr instabilen Zustand versetzt, sodass sich daraus weitere morphologische

Veränderungen ergeben verglichen mit nicht-myopen Augen ohne Staphylom [15]. Garcia-Ben et al. untersuchten 194 PM-Augen, von denen 25 Augen ein posteriores Staphylom aufwiesen und eine mFS in der SD-OCT zeigten [122]. Die 28 mFS-Augen in der Studie von Qi et al. wiesen ebenfalls alle ein posteriores Staphylom auf [123]. Des Weiteren postulierten Mateo et al. und Alkabas et al. in ihren Studien zur Makulaplombenchirurgie bei mFS-Augen, dass die Foveoschisis im PM- Augen immer mit einem posterioren Staphylom assoziiert ist [18] [99, 124]. Die erwähnten Studien stehen damit im Einklang zu den Ergebnissen unserer Studie und bestätigten das Vorkommen eines posterioren Staphyloms als Risikofaktor in der Entstehung mFS-typischer Netzhautveränderungen in Augen mit pathologischer Myopie.

#### *Dome-shaped maculopathy (DSM)*

In unserer Studie zeigten 3 der 32 mFS-Augen (9,3%) eine DSM mittels SD-OCT. Die Erstbeschreiber der DSM, Gaucher et al. berichteten im Jahre 2008 über 140 PM-Augen, von denen 15 Augen (10,7%) eine DSM aufwiesen, die im Bereich des posterioren Staphyloms lokalisiert war [94]. In einer Studie von Liang et al. wurde bei 225 der 1185 PM-Augen (20,1%) eine DSM gefunden [95]. Garcia-Ben et al. untersuchten 260 PM-Augen, von denen 28 Augen (10,7%) eine DSM aufwiesen [125]. Vergleichbar zu den erwähnten Studien zeigten die Ergebnisse unserer Studie, dass eine DSM mit 10-20% einen nicht seltenen Befund in PM-Augen darstellt. Darüber hinaus ist in der Literatur eine signifikante Assoziation der DSM mit einer fovealen oder extrafovealen Retinoschisis beschrieben [95], welche aber aufgrund der besonderen Form der Makula einer Progression der Foveoschisis entgegenwirken kann [126].

#### *Prämakuläres Gewebe*

Prämakuläres Gewebe in Form von Glaskörpersträngen, ERMs oder hypodenser, dichter Proliferation (engl. *lamellar hole-associated epiretinal proliferation*, LHEP) wurde in unserer Studie bei 27 der 32 mFS-Augen (84%) mittels SD-OCT beobachtet. Matsumura et al. beschrieben 2 mFS-Augen mit Makulaforamen, die Glaskörperstränge in der SD-OCT aufwiesen. Glaskörperstränge, die sich bei einer inkompletten hinteren Glaskörperabhebung bilden, werden als Hauptmechanismus in der Ausbildung von ERMs und daraus resultierenden Traktionen angesehen und stellen einen Risikofaktor für die Entstehung eines Makulaforamens dar [12]. Sichtbare prämakuläre Strukturen in der SD-OCT wurden auch in den Studien von Rey et al. und Fang et al. mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 81,2% und 60,1% dokumentiert und als Risikofaktor für eine Progression der mFS identifiziert [3]

[90]. Bei Sun et al. ging das Vorkommen von prämakulärem Gewebe bei bestehender fovealer Abhebung ebenfalls mit einer schlechteren Prognose der mFS einher [86].

### 5.3 Korrelation funktioneller und morphologischer Ergebnisse

In unserer Analyse wurde eine Korrelation zwischen der FS-Form in der SD-OCT und der BCVA beobachtet. Augen mit *komplizierter Foveoschisis* (foveale Abhebung oder Makulaforamen) gingen mit einer signifikant schlechteren BCVA einher im Vergleich zu Augen mit *unkomplizierter Foveoschisis*. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Studie von Hattori et al. dokumentiert, in der die mFS-Augen mit präoperativ bestehender fovealer Abhebung eine signifikant schlechtere BCVA zeigten als mFS-Augen, die eine alleinige FS aufwiesen (sowohl präoperativ, als auch postoperativ) [85]. Shimada et al. konnten in einer anderen Studie zeigen, dass eine ausgedehnte FS, welche die gesamte Region der Makula betrifft, mit einer signifikant schlechteren BCVA einhergeht im Vergleich zu einer FS, die nur in der Fovea lokalisiert ist [73].

Die CRT war in unserer Studie bei den operierten Augen sowohl bei der Erstvorstellung, als auch bei der letzten Nachuntersuchung mit einer signifikant schlechteren BCVA assoziiert. Eine Zunahme der CRT im Verlauf wird als eine Progression der mFS-typischen pathologischen Netzhautveränderungen angesehen [5] [3].

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorkommen einer ERM und schlechter BCVA zeigte sich in unserer Studie nicht. Im Gegensatz dazu stellten Gaucher et al. fest, dass das Vorkommen von ERMs in der SD-OCT mit einer signifikant schlechteren BCVA korrelierte. Ebenso wurden ERMs mit einem erhöhten Risiko für eine Sehverschlechterung sowie bei bestehender fovealer Abhebung mit einer Progression eines Makulaforamens in Zusammenhang gebracht [87]. Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch eine niedrige Fallzahl in unserer Studie erklärt sein.

Zudem ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass in unserer Studie bei Geschlecht, Alter und weiteren Parametern wie dem sphärischen Äquivalent oder einer DSM keine statistisch signifikante Korrelation mit der BCVA nachgewiesen werden konnte. Dies zeigte sich auch bei anderen Studien [106] [5].

## 5.4 Korrelation histopathologischer Ergebnisse

Mittels elektronenmikroskopischer Charakterisierung von chirurgisch exzidiertem prämakulärem Gewebe von mFS-Augen zeigten sich auf der vitrealen Seite der ILM fibrozelluläre Membranen bestehend aus Myofibroblasten-ähnlichen Zellen, Fibroblasten und Hyalozyten als dominierende Zelltypen ähnlich wie bei anderen traktiven Makulopathien beschrieben. Immunzytochemisch zeigte sich eine positive Reaktion insbesondere bei Anti- $\alpha$ -SMA (Marker für Myofibroblasten), Anti-IBA1 (Marker für Mikrogliazellen) und Anti-GFAP (Marker für Makrogliazellen).

Besonders auffallend war, dass die ILM eine uncharakteristische Ausdünnung mit irregulärer Kollagenstruktur zeigte und sich außerdem bei einem Präparat auf der retinalen Seite der ILM einzelne Zellfragmente fanden, welche vermutlich Fragmente der Nervenfaserschicht und Fragmente größerer Müllerzellen darstellten. Des Weiteren wurden bei den mFS-Augen unserer Studie dicke Kollagenstränge beobachtet, die als natives Glaskörperkollagen, fibrilläre Kollagenpräzipitate und als neu synthetisiertes Kollagen identifiziert wurden. Die korrespondierenden SD-OCT Aufnahmen zeigten in diesen Augen fortgeschrittene Stadien der mFS mit fovealer Abhebung und innerer und äußerer Schisis.

Die Befunde unserer Studie sind vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien [38] [117]. Bando et al. beschrieben in mFS-Augen Fibroblasten-ähnliche Zellen und Glaskörperkollagenreste auf der ILM [117]. Chen et al. fanden erhöhte Expressionslevel des glialen Zellmarkers GFAP als Hinweis auf reichliches Vorkommen an Müllerzellen. Außerdem zeigten sie eine Irregularität und Ausdünnung der ILM bei Augen mit mFS, welche infolge einer Müllerzell-getriggerten Gliose als Reaktion auf mechanischen Stress durch die zunehmende Achsenlänge entstehen könnten [38].

Unsere Ergebnisse heben die hintere Glaskörperabhebung (PVD) als einen entscheidenden pathogenetischen Faktor in der Entstehung schisis-ähnlicher Netzhautveränderungen hervor [116]. Gut bekannt ist auch die Korrelation zwischen progressivem Wachstum des myopen Augapfels und erhöhter Prävalenz der PVD. Daneben kann die Entstehung von komplexen fibrozellulären prämakulären Membranen auf der vitrealen Seite zur Ausbildung von traktiven Kräften führen, die die Fovea zusätzlich unter mechanischen Stress setzen und damit die Entwicklung von schisis-ähnlichen Läsionen induzieren [40].

## 5.5 Überlegungen zur Therapieempfehlung

Nach aktueller Studienlage gilt die Vitrektomie mit Peeling von ILM und epiretinalen Gewebes als eine operative Therapie mit hoher Erfolgsquote, bei der sich eine schnelle Rückbildung der Foveoschisis zeigt [104] [3]. Die wichtigsten prognostischen Faktoren bei Erstvorstellung sind dabei die BCVA, die vorliegende foveale Morphologie wie beispielsweise eine zusätzliche foveale Abhebung sowie das Vorkommen von traktiven Veränderungen im Bereich der vitreomakulären Grenzfläche [17] [103] [121] [85] [4]. Bei letzterem betonen die Ergebnisse aktueller klinischer Studien von mFS-Augen mittels SD-OCT die Wichtigkeit der vollständigen Entfernung traktiver Komponenten durch das Peeling [102] [17] [103], was auch durch die Ergebnisse histopathologischer Untersuchungen unterstützt wird.

Nicht zu unterschätzen ist aber das Risiko iatrogenen retinaler Komplikationen bei ILM-Peeling durch eine sehr dünne und fragile ILM bei hoch myopen Augen [38] [116]. Dazu zählt insbesondere die Entwicklung eines durchgreifenden Makulaforamens, welches mit einer schlechten funktionellen Prognose einhergeht. Aber auch postoperativ neu aufgetretene Gesichtsfeldausfälle infolge einer Schädigung der Nervenfaserschicht wurden beschrieben [85] [108] [107] [109] [110]. Das macht die Vitrektomie mit ILM-Peeling auch für erfahrene Operateure zu einer Herausforderung. Daher präferieren einige Operateure die Vitrektomie ohne ILM Peeling als vergleichbare Alternative [107] [127] [2] [128]. Meng et al. konnten jedoch in einer Meta-Analyse von 239 mFS-Augen zeigen, dass die Vitrektomie mit ILM-Peeling häufiger zu einer vollständigen Rückbildung der Foveoschisis führt, verglichen mit einer Vitrektomie ohne ILM Peeling, auch wenn bezüglich der Besserung der Sehschärfe kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt wurde [2].

Die bereits dargestellten ultrastrukturellen Besonderheiten der ILM bei Augen mit mFS illustrieren in besonderer Weise, dass eine mikrochirurgische Entfernung der ILM während der Vitrektomie einerseits wichtig bleibt, um die epiretinalen fibrozellulären Membranen vollständig von der Netzhautoberfläche zu entfernen. Andererseits stellt das ILM-Peeling bei mFS eine Herausforderung auch für erfahrene Operateure dar, denn es gilt, eine Delamination innerer Netzhautschichten mit Manipulation innerhalb der Schisis-geschwächten retinalen Schichten zu vermeiden.

Daher hat die Technik des *Fovea-aussparenden ILM Peelings*, bei der die ILM bis auf die zentrale Region im Bereich der Fovea abgetragen wird, in den letzten Jahren immer mehr an Popularität gewonnen [19] [111] [112] [129] [113]. Durch den Erhalt der fovealen ILM und der damit verbundenen Stabilität der zentralen Netzhaut zeigten sich gute morphologische und funktionelle Operationsergebnisse bei einer deutlich niedrigeren Rate iatrogenen Komplikationen. Insbesondere mittels Einsatz des intraoperativen SD-OCTs zur präzisen

Darstellung der fovealen ILM fanden sich bei 9 von 9 vitrektomierten mFS-Augen gute morphologische und funktionelle Ergebnisse ohne Auftreten von Komplikationen über eine Nachbeobachtungszeit von 36 Monaten [130]. Damit kann die Vitrektomie mit Fovea-aussparendem ILM Peeling als eine erfolgsversprechende und sichere Methode in der Therapie der mFS eingestuft werden.

Die Makulaplombenchirurgie stellt in mFS-Augen ebenfalls eine Alternative zur Vitrektomie dar [72] [20] [98]. Im Bereich eines tiefen posterioren Staphyloms ist die Makulaplombenchirurgie entscheidend für die Abflachung des konkav verformten hinteren Augapfels [18]. Eine s.g. Aldo-Plombe oder ein hartes Silikonimplantat wird dabei auf die Sklera aufgenäht und führt somit zu einer Modulation der Sklerawand [99]. Makulaplombenchirurgie-typische Komplikationen sind die RPE-Atrophie und die sklerale Perforation, welche relativ selten (entsprechend 2,4% und 1,4%) auftreten [18]. Alkabas und Mateo berichteten über höhere Raten der Rückbildung der Foveoschisis im Vergleich zur Vitrektomie bei einem persistierenden Makulaforamen mit diffuser chorioretinaler Atrophie und hoher axialer Bulbuslänge. Das Risiko für die Entstehung eines iatrogenen Makulaforamens wird niedriger als bei einer Vitrektomie mit ILM Peeling angegeben [18].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund des sehr variablen klinischen Verlaufs von Augen mit mFS sich stark variierende Progressionsraten von 15% bis 69% in der Literatur zeigen und es daher weiterhin eine große Herausforderung darstellt, klare Therapieempfehlungen auszusprechen und insbesondere den Zeitpunkt festzulegen, ab dem eine operative Therapie indiziert ist. Nach aktuellen Untersuchungen sollten bei dieser Entscheidung zwei wesentliche Parameter berücksichtigt werden: (1) die klinische Symptomatik des/r Patient/in und (2) der foveale Status der mFS in der SD-OCT einschließlich Lokalisation und Ausdehnung der mFS, die Form der mFS und das Vorkommen von vitreomakulären Traktionen in Form von Glaskörpersträngen, traktiven ERMs, und hypodensem, dichten prämakulären Gewebe (LHEP) [73] [85]. Eine subjektive Sehverschlechterung mit Abnahme der BCVA auf 0,5-0,6 LogMAR oder neu aufgetretene Metamorphopsien, die meist mit einer Progression im Sinne einer Zunahme der mFS in der SD-OCT einhergehen, sollten ebenfalls zur Prüfung einer OP-Indikation führen. Berücksichtigt werden sollten dabei insbesondere bekannte prognostische Faktoren wie beispielsweise die präoperative BCVA [4]. Die Auswahl des geeigneten Operationsverfahrens ist eine weitere wichtige Entscheidung, die den Operationserfolg beeinflussen kann. Bei Vorhandensein starker traktiver Veränderungen im Bereich der vitreoretinalen Grenzfläche können diese durch eine Vitrektomie mit ILM Peeling effektiv beseitigt werden, sodass sich postoperativ eine Wiederherstellung der fovealen Architektur und nachfolgende Verbesserung der BCVA einstellt. Bei einem tiefen posterioren

Staphylom scheint die Makulaplombenchirurgie durch die Modulation der Sklerawand und die Stabilisierung der hinteren Augenpols vorteilhaft, auch bei Vorliegen eines persistierenden Makulaforamens. Die Kombination beider Verfahren kann ebenfalls überlegt werden und das Rezidivrisiko reduzieren [99]. Nach aktuellen Studien scheint auch die **Vitrektomie mit Fovea-aussparendem ILM Peeling** als ein sicheres und effektives Operationsverfahren aufgrund ihrer guten funktionellen und morphologischen Ergebnisse bei gleichzeitig niedrigen Komplikationsraten zu sein [19] [111] [112] [129] [113].

## 5.6 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass nicht-operierte Augen mit mFS im Langzeitverlauf mehrheitlich eine langsam progrediente funktionelle und morphologische Befundverschlechterung zeigten, wohingegen nach Vitrektomie mit Peeling eine Verbesserung der Sehschärfe und Morphologie im OCT erzielt werden konnte. Daher sollte die operative Therapie bei zunehmender Visusverschlechterung und bei Feststellen von morphologischen Korrelaten in der SD-OCT indiziert werden. Anhand weiterer morphologischer Parameter wie dem Vorliegen/ Ausmaß eines posterioren Staphyloms oder traktiver Komponenten der vitreomakulären Grenzfläche kann das geeignete Operationsverfahren ausgewählt werden. Die Indikation für das jeweilige operative Vorgehen richtet sich dabei wesentlich nach dem individuellen Befund des Patienten und nach der Erfahrung des Operateurs. Aktuell wird auch die **Vitrektomie mit Fovea-aussparendem ILM Peeling** als ein sicheres und effektives Operationsverfahren diskutiert. Es bleibt abzuwarten, ob sich diese Modifikation des operativen Verfahrens in Zukunft im klinischen Alltag durchsetzen wird.

## 6 Zusammenfassung

Die myope Foveoschisis (mFS) ist eine seltene, aber schwerwiegende Netzhauterkrankung, bei der es an der Stelle des schärfsten Sehens (Makula) zu einer traktiven Aufdehnung retinaler Zellschichten kommt. Sie ist eine häufige Komplikation der pathologischen Myopie (PM) (Achsenlänge  $\geq 26,0$  mm,  $\geq 6$  dpt) und geht mit einer progressiven Verschlechterung der Sehkraft einher, sodass betroffene Patienten eine wesentliche Beeinträchtigung alltäglicher Tätigkeiten wie Lesen und Autofahren erleiden.

Der Einsatz der SD-OCT in die klinische Routine hat die Diagnostik von Makulaerkrankungen wie der mFS grundlegend verändert. So wurden mittels SD-OCT verschiedene Ausprägungsgrade der mFS beschrieben, welche von einzelnen zystoiden intraretinalen Läsionen bis zur flächigen, den gesamten Makulabereich betreffenden inneren und äußeren Retinoschisis reichen. Therapeutisch stellt ein operatives Vorgehen bei mFS-Augen mit voranschreitender funktioneller und morphologischer Verschlechterung derzeit die einzige erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeit dar. Nicht abschließend geklärt ist jedoch, zu welchem Zeitpunkt die Indikation zur operativen Therapie gestellt werden sollte. In diesem Zusammenhang wird ebenfalls die Frage der genauen Pathogenese anhaltend diskutiert.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, morphologische Merkmale der mFS in der SD-OCT zu identifizieren und mit dem klinischen Verlauf zu korrelieren. Hierbei wurden mittels SD-OCT verschiedene mFS-Formen untersucht, und darüberhinaus die zentrale retinale Dicke (CRT), sowie das Vorkommen von Glaskörpersträngen und prämakularem Gewebe wie epiretinalen Membranen (ERM) und hypodensem Material (LHEP) analysiert. Des Weiteren erfolgte eine immunzytochemische und elektronenmikroskopische Untersuchung chirurgisch exzidierten Gewebes operierter Augen mit mFS zur Charakterisierung der Zellkomposition im Bereich der vitreomakulären Grenzfläche.

In diese retrospektive Studie wurden 32 Augen von 26 Patienten mit mFS eingeschlossen, die in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Januar 2009 bis September 2019 behandelt wurden und bei denen mittels hochauflösender SD-OCT eine mFS diagnostiziert wurde. Bei 12 der 32 Augen erfolgte im Beobachtungszeitraum eine operative Therapie mittels pars plana Vitrektomie und Peeling epiretinalen Gewebes und innerer Grenzmembran (ILM). Mittels SD-OCT wurden die Form der Foveoschisis, das Vorliegen eines posterioren Staphyloms, die CRT sowie das Auftreten von Glaskörpersträngen, ERMs und LHEP analysiert. Zur klinischen Korrelation wurden demographische Daten dokumentiert und die bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) erfasst. Zusätzlich wurden von fünf Augen chirurgisch exzidierte Präparate von prämakulärem

Gewebe und ILM mittels Flachpräparation für die Phasenkontrast-/ , Interferenz-/ und Fluoreszenzmikroskopie sowie als Ultradünnschnitte für die Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) aufbereitet. Für die Immunzytochemie wurden primäre Antikörper u.a. gegen Gliazellen, retinale Ganglienzellen und Myofibroblasten getestet.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass nicht-operierte mFS-Augen mehrheitlich langsam an Sehschärfe im Langzeitverlauf verlieren. Die 12 operierten Augen wiesen hingegen postoperativ eine signifikante Visusverbesserung von mehr als einer Zeile auf und zeigten auch morphologisch im SD-OCT eine Befundverbesserung. Hierbei korrelierten die CRT und die Form der Foveoschisis signifikant mit einer schlechteren BCVA. Andere SD-OCT Parameter wie die DSM und das Vorkommen von prämakulären Geweben, wie auch das sphärische Äquivalent und der Linsenstatus wiesen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der BCVA auf. Analog zu bisherigen Studien ließ sich die präoperative BCVA als den wichtigsten prognostischen Faktor in Bezug auf den Operationserfolg als prädiktiver Faktor ermitteln.

Die immunzytochemische und elektronenmikroskopische Charakterisierung ergab eine positive Reaktion auf Anti- $\alpha$ -SMA, Anti-IBA1 und Anti-GFAP. Die ILM stellte sich im Ultradünnschnitt partiell rarefiziert und an der retinalen Seite stark zerklüftet dar. Darüberhinaus zeigten sich bei einigen Präparaten große retinale Zellfragmente und Anteile der retinalen Nervenfaserschicht an der ILM. An zellulären Bestandteilen fanden sich Myofibroblasten-ähnliche Zellen, Fibroblasten und Hyalozyten. Auch Kollagenstränge kamen in verschiedenen Formen zur Darstellung als natives Glaskörperkollagen oder als neu synthetisiertes Kollagen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mFS-Augen im Langzeitverlauf mehrheitlich eine Sehverschlechterung aufweisen, welche meist langsam progredient ist. Daher sollte bei zunehmender Visusverschlechterung und bei Feststellen von morphologischen Korrelaten in der SD-OCT die operative Therapie indiziert werden. Anhand weiterer morphologischer Parameter wie der Auflagerung von prämakulärem Gewebe oder traktiver Komponenten der vitreomakulären Grenzfläche kann das geeignete Operationsverfahren ausgewählt werden. Die Indikation für das jeweilige operative Vorgehen richtet sich dabei wesentlich nach dem individuellen Befund des Patienten und nach der Erfahrung des Operateurs.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Takano, M. and S. Kishi, *Foveal retinoschisis and retinal detachment in severely myopic eyes with posterior staphyloma*. Am J Ophthalmol, 1999. **128**(4): p. 472-6.
2. Meng, B., et al., *Internal limiting membrane peeling and gas tamponade for myopic foveoschisis: a systematic review and meta-analysis*. BMC Ophthalmol, 2017. **17**(1): p. 166.
3. Rey, A., et al., *Natural course and surgical management of high myopic foveoschisis*. Ophthalmologica, 2014. **231**(1): p. 45-50.
4. Lehmann, M., et al., *PREOPERATIVE FACTORS INFLUENCING VISUAL RECOVERY AFTER VITRECTOMY FOR MYOPIC FOVEOSCHISIS*. Retina, 2019. **39**(3): p. 594-600.
5. Gohil, R., et al., *Myopic foveoschisis: a clinical review*. Eye (Lond), 2015. **29**(5): p. 593-601.
6. Shimada, N., et al., *Natural course of macular retinoschisis in highly myopic eyes without macular hole or retinal detachment*. Am J Ophthalmol, 2006. **142**(3): p. 497-500.
7. Ohno-Matsui, K., *Pathologic Myopia*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2016. **5**(6): p. 415-423.
8. Ohno-Matsui, K. and J.B. Jonas, *Posterior staphyloma in pathologic myopia*. Prog Retin Eye Res, 2019. **70**: p. 99-109.
9. Grehn, F., *Refraktionsfehler: Brillen, Kontaktlinsen und refraktive Chirurgie*, in *Augenheilkunde*. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 471-495.
10. Johnson, M.W., *Perifoveal vitreous detachment and its macular complications*. Trans Am Ophthalmol Soc, 2005. **103**: p. 537-67.
11. Sebag, J., *Posterior Vitreous Detachment*. Ophthalmology, 2018. **125**(9): p. 1384-1385.
12. Matsumura, N., Y. Ikuno, and Y. Tano, *Posterior vitreous detachment and macular hole formation in myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2004. **138**(6): p. 1071-3.
13. VanderBeek, B.L. and M.W. Johnson, *The diversity of traction mechanisms in myopic traction maculopathy*. Am J Ophthalmol, 2012. **153**(1): p. 93-102.
14. Sayanagi, K., et al., *Photoreceptor inner and outer segment defects in myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2008. **145**(5): p. 902-8.
15. Panozzo, G. and A. Mercanti, *Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy*. Arch Ophthalmol, 2004. **122**(10): p. 1455-60.
16. Fujimoto, J. and E. Swanson, *The Development, Commercialization, and Impact of Optical Coherence Tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016. **57**(9): p. Oct1-oct13.
17. Figueroa, M.S., et al., *LONG-TERM OUTCOMES OF 23-GAUGE PARS PLANA VITRECTOMY WITH INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING AND GAS TAMPONADE FOR MYOPIC TRACTION MACULOPATHY: A Prospective Study*. Retina, 2015. **35**(9): p. 1836-43.

18. Alkabes, M. and C. Mateo, *Macular buckle technique in myopic traction maculopathy: a 16-year review of the literature and a comparison with vitreous surgery*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2018. **256**(5): p. 863-877.
19. Shimada, N., et al., *Fovea-sparing internal limiting membrane peeling for myopic traction maculopathy*. Am J Ophthalmol, 2012. **154**(4): p. 693-701.
20. Ji, X., et al., *The effect of posterior scleral reinforcement for high myopia macular splitting*. J Int Med Res, 2011. **39**(2): p. 662-6.
21. Ikuno, Y., F. Gomi, and Y. Tano, *Potent retinal arteriolar traction as a possible cause of myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(3): p. 462-7.
22. Sayanagi, K., et al., *Retinal vascular microfolds in highly myopic eyes*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(4): p. 658-63.
23. Frings, M. and F. Müller, *Aufbau des Auges*, in *Duale Reihe Physiologie*, J. Behrends, et al., Editors. 2012, Thieme.
24. Kirsch, J., *Stratum nervosum retinae*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2020, Georg Thieme Verlag.
25. Grehn, F., *Netzhaut*, in *Augenheilkunde*. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 213-254.
26. Lang, G.E. and G.K. Lang, *Netzhaut (Retina)*, in *Augenheilkunde*, G.K. Lang, Editor. 2019, Georg Thieme Verlag.
27. Lüllmann-Rauch, R. and E. Asan, *Zellen und Schichten der Netzhaut*, in *Taschenlehrbuch Histologie*, R. Lüllmann-Rauch and E. Asan, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag.
28. Lüllmann-Rauch, R. and E. Asan, *Photorezeptorzellen*, in *Taschenlehrbuch Histologie*, R. Lüllmann-Rauch and E. Asan, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag.
29. Lüllmann-Rauch, R. and E. Asan, *Glaskörper*, in *Taschenlehrbuch Histologie*, R. Lüllmann-Rauch and E. Asan, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag.
30. Spraul, C.W. and G.K. Lang, *Glaskörper (Corpus vitreum)*, in *Augenheilkunde*, G.K. Lang, Editor. 2019, Georg Thieme Verlag.
31. Spitzer, M.S. and K. Januschowski, *[Aging and age-related changes of the vitreous body]*. Ophthalmologie, 2015. **112**(7): p. 552, 554-8.
32. Schumann, R.G., et al., *[Clinicopathological correlations at the vitreoretinal interface]*. Ophthalmologie, 2015. **112**(1): p. 20-8.
33. Newsome, D.A., T.F. Linsenmayer, and R.L. Trelstad, *Vitreous body collagen. Evidence for a dual origin from the neural retina and hyalocytes*. J Cell Biol, 1976. **71**(1): p. 59-67.
34. Sebag, J., *[The vitreoretinal interface and its role in the pathogenesis of vitreomaculopathies]*. Ophthalmologie, 2015. **112**(1): p. 10-9.
35. Halfter, W., M. Willem, and U. Mayer, *Basement membrane-dependent survival of retinal ganglion cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005. **46**(3): p. 1000-9.
36. Heegaard, S., *Morphology of the vitreoretinal border region*. Acta Ophthalmol Scand Suppl, 1997(222): p. 1-31.
37. Wiedemann, P. and A. Bringmann, *[Proliferative Vitreoretinopathy]*. Klin Monbl Augenheilkd, 2016. **233**(9): p. 1012-5.

38. Chen, L., et al., *Morphologic, Biomechanical, and Compositional Features of the Internal Limiting Membrane in Pathologic Myopic Foveoschisis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(13): p. 5569-5578.
39. Uechi, G., et al., *Proteomic View of Basement Membranes from Human Retinal Blood Vessels, Inner Limiting Membranes, and Lens Capsules*. J Proteome Res, 2014. **13**(8): p. 3693-3705.
40. Candiello, J., G.J. Cole, and W. Halfter, *Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane*. Matrix Biol, 2010. **29**(5): p. 402-10.
41. Gupta, P., et al., *Vitreoschisis in macular diseases*. Br J Ophthalmol, 2011. **95**(3): p. 376-80.
42. Uchino, E., A. Uemura, and N. Ohba, *Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography*. Arch Ophthalmol, 2001. **119**(10): p. 1475-9.
43. Sebag, J. and E.A. Balazs, *Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989. **30**(8): p. 1867-71.
44. Hayashi, K., et al., *Posterior Vitreous Detachment in Highly Myopic Patients*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020. **61**(4): p. 33.
45. Sebag, J., *Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004. **242**(8): p. 690-8.
46. Sebag, J., *Vitreoschisis*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(3): p. 329-32.
47. Hee, M.R., et al., *Optical coherence tomography of the human retina*. Arch Ophthalmol, 1995. **113**(3): p. 325-32.
48. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
49. Swanson, E.A., et al., *In vivo retinal imaging by optical coherence tomography*. Opt Lett, 1993. **18**(21): p. 1864-6.
50. Fercher, A.F., et al., *In vivo optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 1993. **116**(1): p. 113-4.
51. Kiernan, D.F., W.F. Mieler, and S.M. Hariprasad, *Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems*. Am J Ophthalmol, 2010. **149**(1): p. 18-31.
52. Eladawi, N., et al., *Classification of retinal diseases based on OCT Images*. Front Biosci (Landmark Ed), 2018. **23**: p. 247-264.
53. Browning, D.J., et al., *Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema*. Ophthalmology, 2008. **115**(8): p. 1366-71, 1371.e1.
54. Itakura, H., et al., *En face imaging of posterior precortical vitreous pockets using swept-source optical coherence tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(5): p. 2898-900.
55. Morgan, I.G., K. Ohno-Matsui, and S.M. Saw, *Myopia*. Lancet, 2012. **379**(9827): p. 1739-48.

56. Spraul, C.W. and G.K. Lang, *Optik und Refraktionsfehler*, in *Augenheilkunde*, G.K. Lang, Editor. 2019, Georg Thieme Verlag.
57. Schaeffel, F., [*The myopia puzzle. Disorders in fine tuning of length and focal distance of the eye*]. *Ophthalmologe*, 2002. **99**(2): p. 120-39; quiz 139-41.
58. Morgan, I.G., et al., *The epidemics of myopia: Aetiology and prevention*. *Prog Retin Eye Res*, 2018. **62**: p. 134-149.
59. Foster, P.J. and Y. Jiang, *Epidemiology of myopia*. *Eye (Lond)*, 2014. **28**(2): p. 202-8.
60. Sherwin, J.C., et al., *The association between time spent outdoors and myopia in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. *Ophthalmology*, 2012. **119**(10): p. 2141-51.
61. Guggenheim, J.A., et al., *Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53**(6): p. 2856-65.
62. Ohno-Matsui, K., *WHAT IS THE FUNDAMENTAL NATURE OF PATHOLOGIC MYOPIA?* *Retina*, 2017. **37**(6): p. 1043-1048.
63. Neelam, K., et al., *Choroidal neovascularization in pathological myopia*. *Prog Retin Eye Res*, 2012. **31**(5): p. 495-525.
64. Ruiz-Medrano, J., et al., *Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN)*. *Prog Retin Eye Res*, 2019. **69**: p. 80-115.
65. Ohno-Matsui, K., et al., *Intrachoroidal cavitation in macular area of eyes with pathologic myopia*. *Am J Ophthalmol*, 2012. **154**(2): p. 382-93.
66. Cicinelli, M.V., et al., *Optical coherence tomography and pathological myopia: an update of the literature*. *Int Ophthalmol*, 2015. **35**(6): p. 897-902.
67. Curtin, B.J. and D.B. Karlin, *Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye*. *Am J Ophthalmol*, 1971. **71**(1 Pt 1): p. 42-53.
68. Ikuno, Y., *OVERVIEW OF THE COMPLICATIONS OF HIGH MYOPIA*. *Retina*, 2017. **37**(12): p. 2347-2351.
69. Klein, R.M. and B.J. Curtin, *Lacquer crack lesions in pathologic myopia*. *Am J Ophthalmol*, 1975. **79**(3): p. 386-92.
70. Schaeffel, F., [*Clinical risk factors for progressive myopia*]. *Ophthalmologe*, 2012. **109**(8): p. 738-48.
71. Yun, L.N. and Y.Q. Xing, *Long-term outcome of highly myopic foveoschisis treated by vitrectomy with or without gas tamponade*. *Int J Ophthalmol*, 2017. **10**(9): p. 1392-1395.
72. Baba, T., et al., *Prevalence and characteristics of foveal retinal detachment without macular hole in high myopia*. *Am J Ophthalmol*, 2003. **135**(3): p. 338-42.
73. Shimada, N., et al., *Natural course of myopic traction maculopathy and factors associated with progression or resolution*. *Am J Ophthalmol*, 2013. **156**(5): p. 948-957.e1.
74. Goldmann, H., *SENILE CHANGES OF THE LENS AND THE VITREOUS. THE ARTHUR J. BEDELL LECTURE*. *Am J Ophthalmol*, 1964. **57**: p. 1-13.
75. Itakura, H., et al., *Vitreous changes in high myopia observed by swept-source optical coherence tomography*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014. **55**(3): p. 1447-52.

76. Morita, H., M. Funata, and T. Tokoro, *A clinical study of the development of posterior vitreous detachment in high myopia*. *Retina*, 1995. **15**(2): p. 117-24.
77. Müller, B. and A.M. Jousseaume, [*Myopic traction maculopathy - vitreoretinal traction syndrome in high myopic eyes and posterior staphyloma*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011. **228**(9): p. 771-9.
78. Ikuno, Y., et al., *Foveal anatomical status and surgical results in vitrectomy for myopic foveoschisis*. *Jpn J Ophthalmol*, 2008. **52**(4): p. 269-276.
79. Benhamou, N., et al., *Macular retinoschisis in highly myopic eyes*. *Am J Ophthalmol*, 2002. **133**(6): p. 794-800.
80. Todorich, B., et al., *Macular retinoschisis associated with pathologic myopia*. *Retina*, 2013. **33**(4): p. 678-83.
81. Wu, P.C., et al., *Factors associated with foveoschisis and foveal detachment without macular hole in high myopia*. *Eye (Lond)*, 2009. **23**(2): p. 356-61.
82. Shimada, N., et al., *Progression from macular retinoschisis to retinal detachment in highly myopic eyes is associated with outer lamellar hole formation*. *Br J Ophthalmol*, 2008. **92**(6): p. 762-4.
83. Sayanagi, K., et al., *Spectral-domain optical coherence tomographic findings in myopic foveoschisis*. *Retina*, 2010. **30**(4): p. 623-8.
84. Ripandelli, G., et al., *Macular vitreoretinal interface abnormalities in highly myopic eyes with posterior staphyloma: 5-year follow-up*. *Retina*, 2012. **32**(8): p. 1531-8.
85. Hattori, K., et al., *PREDICTIVE FACTORS OF SURGICAL OUTCOMES IN VITRECTOMY FOR MYOPIC TRACTION MACULOPATHY*. *Retina*, 2018. **38 Suppl 1**: p. S23-s30.
86. Sun, C.B., et al., *Natural evolution from macular retinoschisis to full-thickness macular hole in highly myopic eyes*. *Eye (Lond)*, 2010. **24**(12): p. 1787-91.
87. Gaucher, D., et al., *Long-term follow-up of high myopic foveoschisis: natural course and surgical outcome*. *Am J Ophthalmol*, 2007. **143**(3): p. 455-62.
88. Fujimoto, M., et al., *Features associated with foveal retinal detachment in myopic macular retinoschisis*. *Am J Ophthalmol*, 2010. **150**(6): p. 863-70.
89. Tang, J., et al., *Pathology of macular foveoschisis associated with degenerative myopia*. *J Ophthalmol*, 2010. **2010**.
90. Fang, X., et al., *Optical coherence tomographic characteristics and surgical outcome of eyes with myopic foveoschisis*. *Eye (Lond)*, 2009. **23**(6): p. 1336-42.
91. Gómez-Resca, M., A. Burés-Jelstrup, and C. Mateo, *Myopic traction maculopathy*. *Dev Ophthalmol*, 2014. **54**: p. 204-12.
92. Ouyang, P.B., X.C. Duan, and X.H. Zhu, *Diagnosis and treatment of myopic traction maculopathy*. *Int J Ophthalmol*, 2012. **5**(6): p. 754-8.
93. Zhu, X., et al., *INTRAVITREAL GAS INJECTION WITH LASER PHOTOCOAGULATION FOR HIGHLY MYOPIC FOVEOSCHISIS: Technique and Outcome*. *Retina*, 2019. **39**(7): p. 1305-1311.
94. Gaucher, D., et al., *Dome-shaped macula in eyes with myopic posterior staphyloma*. *Am J Ophthalmol*, 2008. **145**(5): p. 909-14.

95. Liang, I.C., et al., *Comparison of Clinical Features in Highly Myopic Eyes with and without a Dome-Shaped Macula*. Ophthalmology, 2015. **122**(8): p. 1591-600.
96. Lee, G.W., et al., *Structural profile of dome-shaped macula in degenerative myopia and its association with macular disorders*. BMC Ophthalmol, 2020. **20**(1): p. 202.
97. Kim, K.S., S.B. Lee, and W.K. Lee, *Vitreotomy and internal limiting membrane peeling with and without gas tamponade for myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2012. **153**(2): p. 320-326.e1.
98. Zhu, Z., et al., *Posterior scleral reinforcement in the treatment of macular retinoschisis in highly myopic patients*. Clin Exp Ophthalmol, 2009. **37**(7): p. 660-3.
99. Mateo, C., et al., *Macular buckling for eyes with myopic foveoschisis secondary to posterior staphyloma*. Retina, 2012. **32**(6): p. 1121-8.
100. Kobayashi, H. and S. Kishi, *Vitreous surgery for highly myopic eyes with foveal detachment and retinoschisis*. Ophthalmology, 2003. **110**(9): p. 1702-7.
101. Ikuno, Y., et al., *Vitreotomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2004. **137**(4): p. 719-24.
102. Panozzo, G. and A. Mercanti, *Vitreotomy for myopic traction maculopathy*. Arch Ophthalmol, 2007. **125**(6): p. 767-72.
103. Zhang, T., et al., *Long-term follow-up of vitrectomy in patients with pathologic myopic foveoschisis*. Int J Ophthalmol, 2017. **10**(2): p. 277-284.
104. Mii, M., et al., *Favorable anatomic and visual outcomes with 25-gauge vitrectomy for myopic foveoschisis*. Clin Ophthalmol, 2014. **8**: p. 1837-44.
105. Kumagai, K., et al., *Factors correlated with postoperative visual acuity after vitrectomy and internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis*. Retina, 2010. **30**(6): p. 874-80.
106. Fujimoto, S., Y. Ikuno, and K. Nishida, *Postoperative optical coherence tomographic appearance and relation to visual acuity after vitrectomy for myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2013. **156**(5): p. 968-973.e1.
107. Kwok, A.K., T.Y. Lai, and W.W. Yip, *Vitreotomy and gas tamponade without internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis*. Br J Ophthalmol, 2005. **89**(9): p. 1180-3.
108. Gao, X., et al., *Risk factors for development of full-thickness macular holes after pars plana vitrectomy for myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(6): p. 1021-1027.e1.
109. Ito, Y., et al., *Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes*. Ophthalmology, 2005. **112**(8): p. 1415-20.
110. Tadayoni, R., et al., *Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(12): p. 1513-6.
111. Ho, T.C., et al., *Foveola nonpeeling technique in internal limiting membrane peeling of myopic foveoschisis surgery*. Retina, 2012. **32**(3): p. 631-4.
112. Ho, T.C., et al., *Long-term outcome of foveolar internal limiting membrane nonpeeling for myopic traction maculopathy*. Retina, 2014. **34**(9): p. 1833-40.

113. Iwasaki, M., et al., *Fovea-sparing internal limiting membrane peeling versus complete internal limiting membrane peeling for myopic traction maculopathy*. Jpn J Ophthalmol, 2020. **64**(1): p. 13-21.
114. Schumann, R.G., et al., *Hyalocytes in idiopathic epiretinal membranes: a correlative light and electron microscopic study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014. **252**(12): p. 1887-94.
115. Haritoglou, C., R.G. Schumann, and A. Wolf, *[Epiretinal gliosis]*. Ophthalmologe, 2014. **111**(5): p. 485-97.
116. Yokota, R., et al., *Ultrastructural analyses of internal limiting membrane excised from highly myopic eyes with myopic traction maculopathy*. Jpn J Ophthalmol, 2018. **62**(1): p. 84-91.
117. Bando, H., et al., *Ultrastructure of internal limiting membrane in myopic foveoschisis*. Am J Ophthalmol, 2005. **139**(1): p. 197-9.
118. Lai, T.T., T.C. Ho, and C.M. Yang, *Spontaneous resolution of foveal detachment in traction maculopathy in high myopia unrelated to posterior vitreous detachment*. BMC Ophthalmol, 2016. **16**: p. 18.
119. Sborgia, G., et al., *Morphologic and functional outcomes of different optical coherence tomography patterns of myopic foveoschisis after vitrectomy and inner limiting membrane peeling*. Eye (Lond), 2019. **33**(11): p. 1768-1775.
120. Rizzo, S., et al., *VITRECTOMY WITH INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING AND AIR TAMPONADE FOR MYOPIC FOVEOSCHISIS*. Retina, 2019. **39**(11): p. 2125-2131.
121. Al-Badawi, A.H., et al., *Efficacy of non-fovea-sparing ILM peeling for symptomatic myopic foveoschisis with and without macular hole*. Br J Ophthalmol, 2019. **103**(2): p. 257-263.
122. García-Ben, A., et al., *Relationship between macular bending and foveoschisis in myopic patients*. Optom Vis Sci, 2014. **91**(5): p. 497-506.
123. Qi, Y., et al., *Posterior scleral reinforcement and vitrectomy for myopic foveoschisis in extreme myopia*. Retina, 2015. **35**(2): p. 351-7.
124. Mateo, C., et al., *Surgical outcomes of macular buckling techniques for macular retinoschisis in highly myopic eyes*. Saudi J Ophthalmol, 2013. **27**(4): p. 235-9.
125. García-Ben, A., et al., *Two- and three-dimensional topographic analysis of pathologically myopic eyes with dome-shaped macula and inferior staphyloma by spectral domain optical coherence tomography*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017. **255**(5): p. 903-912.
126. Ellabban, A.A., et al., *Three-dimensional tomographic features of dome-shaped macula by swept-source optical coherence tomography*. Am J Ophthalmol, 2013. **155**(2): p. 320-328.e2.
127. Zhang, Y.P., et al., *[Vitrectomy without internal limiting membrane peeling associated with gas tamponade for treatment of foveoschisis in pathologic myopia]*. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2011. **47**(6): p. 497-503.
128. Gui, J., L. Ai, and T. Huang, *Vitrectomy with or without internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis*. BMC Ophthalmol, 2020. **20**(1): p. 83.

129. Tian, T., et al., *Long-term surgical outcomes of multiple parfoveolar curvilinear internal limiting membrane peeling for myopic foveoschisis*. Eye (Lond), 2018. **32**(11): p. 1783-1789.
130. Kumar, A., et al., *Outcomes of microscope-integrated intraoperative optical coherence tomography-guided center-sparing internal limiting membrane peeling for myopic traction maculopathy: a novel technique*. Int Ophthalmol, 2018. **38**(4): p. 1689-1696.

## 8 Anhang

### 8.1 Abbildungs-, Tabellen- und Diagrammverzeichnis

#### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Schematischer Aufbau des menschlichen Auges. Modifiziert nach Martin Mißfeldt mit freundlicher Genehmigung. ....	6
Abbildung 2.2: Funduskopische Aufnahme eines gesunden rechten Auges. Modifiziert nach [25]. ....	7
Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der einzelnen Netzhautschichten (links) und als histologischer Schnitt (rechts). Modifiziert nach [26]. ....	8
Abbildung 2.4: Physiologische hintere Glaskörperabhebung (PVD) mit vierphasigem Ablauf. Stadium 1: perifoveale PVD bei bestehender vitreofovealer Anheftung; Stadium 2: perifoveale PVD in allen 4 Quadranten bei bestehender vitreofovealer Anheftung; Stadium 3: foveale PVD bei bestehender vitreopapillärer Anheftung; Stadium 4: komplette PVD. Der rote Stern markiert jeweils die PVD, die blaue Markierung die noch bestehende Anheftung. Modifiziert nach [10]. ....	10
Abbildung 2.5: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des rechten Auges einer 25-jährigen Patientin, Normalbefund. Links im Bild wird durch das grüne Rechteck der abgescante Bereich der Netzhaut gekennzeichnet, wobei die grüne Linie in der Mitte die genaue Schnittführung angibt, in diesem Fall den 24. Schnitt von insgesamt 49 Schnitten (rote Markierung und roter Pfeil). Die blaue Markierung zeigt den Bereich der Fovea. Aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der LMU München. ....	12
Abbildung 2.6: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des rechten Auges einer 25-jährigen Patientin mit Normalbefund. Aus dem Fotoarchiv der Augenklinik der LMU München. ....	12
Abbildung 2.7: Lichtbrechungsverhältnisse im (A) emmetropen Auge im Vergleich zum (B) myopen Auge. Aufgrund der erhöhten Achsenlänge ( $AL > 24,00$ mm) ist der Brennpunkt im myopen Augen <b>vor</b> (roter Kreis in B) die Netzhaut verlagert und es kommt kein scharfes Bild zustande. Modifiziert nach [9]. ....	13
Abbildung 2.8: Funduskopische Aufnahme eines rechten Auges mit pathologischer Myopie. Zu erkennen sind die charakteristischen degenerativen Veränderungen im Sinne eines Fundus myopicus. Modifiziert nach [25]. ....	15

Abbildung 2.9: Swept-Source optische Kohärenztomographie (SS-OCT) Aufnahme: eine atypische hintere Glaskörperabhebung (PVD) in einem pathologisch myopen Auge führt bei bestehenden vitreomakulären Adhäsionen zu einer Retinoschisis. Modifiziert nach [44].	16
Abbildung 2.10: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines pathologisch myopen Auges mit myoper Foveoschisis. Modifiziert nach [5].	18
Abbildung 2.11: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines pathologisch myopen Auges mit myoper Foveoschisis. Äußere (Sterne) und innere Schisis (Kreise) Schisis. Modifiziert nach [91].	19
Abbildung 2.12: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines pathologisch myopen Auges mit äußerer Schisis. (A) native Aufnahme; (B): einige echoreiche Mikrostrukturen sind exemplarisch durch weiße Striche markiert. Modifiziert nach <i>Topcon Images</i> .	19
Abbildung 2.13: (A) myope Foveoschisis mit fovealer Abhebung (FD): die Photorezeptoren sind im Bereich der Fovea vom retinalen Pigmentepithel abgehoben. (B) myope Foveoschisis mit Makulaforamen (MH) mit Substanzdefekt. (A) Modifiziert nach [93], (B). Modifiziert nach [93] und Alkuraya 2011, abgerufen von <a href="https://www.retinalphysician.com/issues/2011/march-2011/myopic-foveoschisis">https://www.retinalphysician.com/issues/2011/march-2011/myopic-foveoschisis</a> .	20
Abbildung 2.14: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SS-OCT) Aufnahme eines rechten pathologisch myopen Auges mit dome-shaped maculopathy (weiße Pfeile) im Bereich des posterioren Staphyloms. Nebenbefundlich zeigt sich subretinale Flüssigkeit (roter Stern). Modifiziert nach Gerardo Garcia-Aguirre & Caroline Bozell 2018, abgerufen von <a href="https://imagebank.asrs.org/file/28278/dome-shaped-macula-with-subretinal-fluid">https://imagebank.asrs.org/file/28278/dome-shaped-macula-with-subretinal-fluid</a> .	21
Abbildung 2.15: Operationssitus bei einer Vitrektomie (rechts) und seine schematische Darstellung (links). Modifiziert nach [26].	22
Abbildung 2.16: Immunzytochemie in Augen mit myoper Foveoschisis. (A) Zellzahl und –verteilung; (B1&B2) GFAP-Expression in der inneren Grenzmembran (ILM); (C1) GFAP- und (C2) Vimentin-Expression; (C3) GFAP und Vimentin Kollokalisierungen. Modifiziert nach [38].	24
Abbildung 2.17: Elektronenmikroskopische Aufnahmen der inneren Grenzmembran (ILM). (A+A') in idiopathischem Makulaforamen (IMH)-Augen als Kontrollgruppe mit intakter ILM und (B+B') in Augen mit myoper Foveoschisis (mFS-Augen). (B) Pfeilspitze zeigt ILM-Ausläufer. (B') Pfeile zeigen ILM-Poren. ' = höhere Vergrößerung. Modifiziert nach [38].	24
Abbildung 2.18: (A) Myofibroblasten-ähnliche Zelle mit Mikrofilamenten unter der Zellmembran (Pfeile); (B) und (C) Zelle des retinalen Pigmentepithel, (B) Gliazellen (C) gebunden an der inneren Grenzmembran (ILM). Pfeile zeigen die Zellmembran, Asterix die	

ILM; (D) Neusynthetisiertes Kollagen (Stern) und vitreale Kollagenfibrillen (Pfeile), V = Vitreous. Modifiziert nach [116]. .....	25
Abbildung 3.1: Flow Chart zur Veranschaulichung der Vorgehensweise bei den einzelnen Augen.....	27
Abbildung 3.2: (A) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines Auges mit unkomplizierter myoper Foveoschisis (MF); (B1 u. B2) SD-OCT Aufnahmen von zwei Augen mit komplizierter MF, entsprechend mit fovealer Abhebung (FD) und Makulaforamen (MH). Die Sterne zeigen eine äußere Schisis, die Kreise eine innere Schisis. Modifiziert nach [4]. .....	28
Abbildung 3.3: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme eines Auges mit myoper Foveoschisis: links Darstellung des eingescanten Bereichs, rechts Darstellung der zentralen Netzhautdicke (CRT). Die CRT war hier mit 316 µm im Vergleich zu einem Normalbefund (150 ± 20 µm) erhöht. Eigenes Patientenkollektiv. ....	29
Abbildung 3.4: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahmen: (A) epiretinale Membran (ERM), abgerufen von <a href="http://theretinagroup.com/epiretinal-membrane">http://theretinagroup.com/epiretinal-membrane</a> ; (B) Glaskörperstrang (GKS), eigenes Patientenkollektiv; (C) lamellar hole-associated epiretinal proliferation (LHEP), abgerufen von <a href="https://imagebank.asrs.org/file/28524/lamellar-macular-hole-with-lhep">https://imagebank.asrs.org/file/28524/lamellar-macular-hole-with-lhep</a> ; (D) choroidale Neovaskularisation (CNV), abgerufen von <a href="https://www.reviewofoptometry.com/article/octs-role-in-an-optometric-practice">https://www.reviewofoptometry.com/article/octs-role-in-an-optometric-practice</a> . ....	29
Abbildung 3.5: Schematische Darstellung der Präparation (A) und der anschließenden Entfernung einer ERM mithilfe der Eckardt-Pinzette (B). Modifiziert nach [26]......	33
Abbildung 4.1: Unkomplizierte Foveoschisis (FS): (A) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des rechten Auges einer 48-jährigen Patientin; (B) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des linken Auges einer 69-jährigen Patientin. Eigenes Patientenkollektiv.....	52
Abbildung 4.2: Komplizierte Foveoschisis (FS): (A) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des linken Auges eines 61-jährigen Patienten mit fovealer Abhebung; (B) Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme des linken Auges einer 53-jährigen Patientin mit Makulaforamen. Eigenes Patientenkollektiv. ....	54
Abbildung 4.3: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme: (A) Normalbefund rechtes Auge eines 27-jährigen Patienten (Fotoarchiv der Augenklinik); (B) Staphylom am rechten Auge einer 50-jährigen Patientin (eigenes Patientenkollektiv); (C) dome-shaped maculopathy am linken Auge einer 52-jährigen Patientin (eigenes	

Patientenkollektiv). Weiße Linie deutet jeweils auf die Form des hinteren Augenabschnittes im Bereich der Fovea: flach bei (A), konkav bei (B), konvex-konkav bei (C). .....	58
Abbildung 4.4: Spektral-Domain optische Kohärenztomographie (SD-OCT) Aufnahme: (A) epiretinale Membran (ERM) am rechten Auge eines 62-jährigen Patienten; (B) Glaskörperstrang (GKS) am linken Augen einer 42-jährigen Patientin; (C) lamellar hole-associated epiretinal proliferation (LHEP) am linken Augen einer 69-jährigen Patientin; (D) inaktive choroidale Neovaskularisation (CNV) am linken Auge einer 52-jährigen Patientin. Alle Aufnahmen aus eigenem Patientenkollektiv. Der Stern kennzeichnet die Region der Foveoschisis (FS): gelb bei unkomplizierter FS, rot bei komplizierter FS. ....	58
Abbildung 4.5: Homogene Zellverteilung in zwei untersuchten Präparaten (Vergrößerung A 10-fach, B 20-fach). .....	62
Abbildung 4.6: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines Präparats (Vergrößerung: 10-fach). .....	63
Abbildung 4.7: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines Präparates (Vergrößerung: 20-fach). .....	63
Abbildung 4.8: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen eines Präparates (Vergrößerung: 20-fach). .....	64
Abbildung 4.9: Elektronenmikroskopische Aufnahme der inneren Grenzmembran (ILM, roter Stern). V = vitreale Seite, R = retinale Seite. Eigene Aufnahme; Vergrößerung 3000-fach. ..	64
Abbildung 4.10: Elektronenmikroskopische Aufnahme der inneren Grenzmembran (ILM): (A, B) Die ILM (Asterisk) zeigt eine weitgehende Ausdünnung mit irregulärer Kollagenstruktur. (B) Bei höherer Vergrößerung wird die Ausdünnung (Pfeil) der ILM sichtbar. (C, D) Zellfragmente der inneren Netzhautschichten auf der retinalen Seite der ILM (Asteriks). (C) Zellfragmente repräsentierten Reste der Nervenfaserschicht (Pfeile) und (D) zytoplasmatische Fragmente oder zelluläre Ausläufer großer Müllerzellen (Pfeil). Eigene Aufnahmen; Vergrößerung: (A) 4800-; (B) 7000-; (C, D) 20000-fach. ....	65
Abbildung 4.11: (A) Myofibroblasten-ähnliche Zelle (Stern) eingebettet von nativem Glaskörperkollagen (Pfeil). (B) Fibroblast (Stern) neben Glaskörperkollagen (Pfeil). (C) Mehrschichtige fibrozelluläre Membran lokalisiert auf der vitrealen Seite der inneren Grenzmembran ILM (Asterix). Eigene Aufnahmen; Vergrößerung: (A) 20000-; (B) 1200-; (C) 3000-fach. ....	66
Abbildung 4.12: Dicke Kollagenstränge (Stern) und darin fibrous long-spacing collagen (FLSC) eingebettet (Pfeilspitze). Eigene Aufnahmen; Vergrößerung: (A) 1200-; (B) 7000-fach. ....	66

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Sehschärfenumrechnung zwischen dezimalem System und logarithmischer Skala. ....	31
Tabelle 3.2: Verwendete primäre Antikörper (AK) mit deren Herkunft und Zielstruktur. ....	37
Tabelle 3.3: Verwendete sekundäre Antikörper und deren Eigenschaften. ....	38
Tabelle 3.4: Zell- und Kollagenkomponenten und deren ultrastrukturelle Charakteristika. Modifiziert nach [32] [114]. ....	41
Tabelle 4.1: Häufigkeit der jeweiligen optischen Kohärenztomographie (OCT)-Parameter bei Erstvorstellung nach Gruppenzuordnung.....	57
Tabelle 4.2: Darstellung des Patientenkollektivs mit analysiertem exzidiertem Gewebe. N = Patientenummer; G = Geschlecht; A = Auge; R = Rechtes Auge; L = Linkes Auge; FS = Foveoschisis; MF = Makulaforamen; K =Komplikationen; LNU = letzte Nachuntersuchung..	61
Tabelle 4.3: Reaktionen auf den entsprechenden Antikörper. N = Patientenummer. * keine Zellen im gesamten Präparat.....	63

## Diagrammverzeichnis

Diagramm 4.1: Altersverteilung nach Geschlechtern bei Erstvorstellung. ....	44
Diagramm 4.2: Gruppeneinteilung nach therapeutischem Vorgehen. ....	45
Diagramm 4.3: Sphärisches Äquivalent bei Erstvorstellung im Vergleich zwischen operierten und nicht-operierten Augen. ....	46
Diagramm 4.4: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) für alle 32 Augen bei der Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung. ....	47
Diagramm 4.5: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) für alle 32 Augen im Vergleich bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung. ....	47
Diagramm 4.6: Linsenstatus bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung im Vergleich. ....	48
Diagramm 4.7: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) im Verlauf gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten. EV = Erstvorstellung, LNU = letzte Nachuntersuchung. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde 3 Monate nach der Erstvorstellung bei 11 Augen erfasst, 6 und 12 Monate nach der Erstvorstellung jeweils bei 16 Augen und bei der letzten Nachuntersuchung (im Mittel 21,6 Monate) bei allen 20 Augen dokumentiert. ....	49

Diagramm 4.8: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) der zwölf operierten Augen präoperativ und bei der letzten Nachuntersuchung im Vergleich.....	50
Diagramm 4.9: Bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) im Verlauf gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten. EV = Erstvorstellung, LNU = letzte Nachuntersuchung. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde 1 und 3 Monate nach der Operation jeweils bei 12 Augen erfasst, 6 Monate nach der Operation bei 11 Augen und bei der letzten Nachuntersuchung (im Mittel 12,2 Monate nach der Operation) bei allen 12 Augen dokumentiert. ....	50
Diagramm 4.10: Verteilung der Foveoschisis (FS)-Formen bei Erstvorstellung entsprechend dem therapeutischen Vorgehen.....	51
Diagramm 4.11: Häufigkeit der jeweiligen Foveoschisis (FS)-Form nicht-operierter Augen bei Erstvorstellung und bei der letzten Nachuntersuchung. ....	52
Diagramm 4.12: Änderung der Foveoschisis (FS)-Form operierter Augen über den Nachbeobachtungszeitraum.....	53
Diagramm 4.13: Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) aller 32 Augen über den Nachbeobachtungszeitraum.....	54
Diagramm 4.14: Zentrale Netzhautdicke (CRT) in $\mu\text{m}$ bei Erstvorstellung und der letzten Nachuntersuchung. Einteilung entsprechend dem unterschiedlichen therapeutischen Vorgehen.....	55
Diagramm 4.15: Änderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) über den Nachbeobachtungszeitraum für die 20 nicht-operierten Augen.....	56
Diagramm 4.16: Abnahme der zentralen Netzhautdicke (CRT) durch die operative Therapie für die 12 operierten Augen. ....	57
Diagramm 4.17: Korrelation zwischen zentraler Netzhautdicke (CRT) und bestkorrigierter Sehschärfe (Visus) bei Erstvorstellung (links) und letzter Nachuntersuchung (rechts). EV = Erstvorstellung, LNU = letzte Nachuntersuchung.....	59
Diagramm 4.18: Zusammenhang zwischen sphärischem Äquivalent und bestkorrigierter Sehschärfe (Visus). ....	61

## 8.2 Arbeitsprotokolle

<b>Arbeitsprotokoll für Immunzytochemie</b>							
1. waschen in 0,1 M PBS (pH 7.4)				2 x			
2. enzymatische Demaskierung: <i>0,1% Pepsin in 0,1MPBS-Puffer</i>				15 min bei RT			
3. waschen in 0,1 M PBS (pH 7.4)				2 x			
4. Inkubationspuffer (PBT) <i>0,1MPBS; 0% BSA; 0,1% Triton-X; (0,1% Na-Azid entl)</i>				30 min – 3 h			
5. 1.AK-Kombination (1:50) in PBT <i>dreifach-Markierung</i>				ÜN bei RT			
6. waschen in 0,1 M PBS (pH 7.4)				3 x 5 min			
7. 2.AK-Kombination (1:100) in 0,1 M PBS <i>dreifach-Markierung</i>				1 - 1,5 h			
8. waschen in 0,1 M PBS (pH 7.4)				4 x 5 min			
9. auf Objektträger ziehen, mit DAPI Mountain-Medium eindecken und fotografieren							
<b>Alle Lösungen/Ansätze wurden zentrifugiert (13000U/min für 5 min)</b>							
Antikörper-Kombination	Primäre Antikörper (1:50)			Sekundäre Antikörper (1:100)			Zellkern
1	α-SMA	IBA 1	VIM	Cy3	Cy2	Cy5	DAPI
2	LAM	GFAP	CD45	Cy3	Cy2	Cy5	DAPI
3 NK	-			Cy3	Cy2	Cy5	DAPI
4	IgG			Cy3	Cy2	Cy5	DAPI
5	IgG2a			Cy3	Cy2	Cy5	DAPI

Verwendetes Arbeitsprotokoll für die Immunzytochemie und die eingesetzten Antikörperkombinationen.

## Arbeitsprotokoll für Elektronenmikroskopie

<b>1. Fixierung</b>	30 min bei RT
<i>4% Glutaraldehyd (Fluka 76240), gepuffert in 0,1M PBS-Puffer</i>	
<b>2. Auswaschen der Fixierung in 0,1 M PBS-Puffer</b>	3 x 10 min
<b>3. Osmierung + Nachfixierung</b>	1 h
<i>1% Osmium(VIII)-oxid (MERCK 124505)</i>	
<b>4. Auswaschen in 0,1 M PBS-Puffer</b>	3 x 10 min
<b>5. Auswaschen mit Aqua dest</b>	3 x 10 min
<b>6. Kontrastierung</b>	1 h
<i>2% Uranylacetat in wässriger Lösung</i>	
<b>7. Auswaschen mit Aqua dest</b>	3 x 10 min
<b>8. Dehydrierung mit aufsteigender Ethanolreihe:</b>	
	-30% ETH 15 min
	-50% ETH 15 min
	-70% ETH 2 x 15 min
	-90% ETH 15 min
	-100% ETH 2 x 15 min
<b>9. Einbettung in Epon:</b>	
<i>- 100% ETH und Epon bei 1:1</i>	ÜN
<i>- Reines Epon</i>	4 h
<b>10. Ausbettung in Formen im reinen Epon</b>	4 h
<b>11. Polymerisation</b>	mind. 24 h bei 58° bis 60° C

Verwendetes Arbeitsprotokoll für die Elektronenmikroskopie an floating membranes.

### 8.3 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger bedanken, der es mir ermöglichte meine Doktorarbeit an der Augenklinik der LMU München zu absolvieren.

Mein Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Ricarda Schumann. Ihr ist sowohl die Idee dieses Themas zu verdanken, als auch die stetige konstruktive Kritik während des Schreibprozesses. Ricarda, vielen Dank für deine Zeit und die Unterstützung, die du in meine Arbeit investiert hast.

Mein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Frau Dr. med. Denise Vogt für ihr Engagement, kostbare Zeit, Expertise und Freude an der Materie. Herzlichen Dank, Denise, dass du mir jederzeit mit Zuversicht und Vertrauen zur Seite standest. Ich hätte mir keine bessere Betreuung wünschen können.

Außerdem möchte ich Frau Julia Zaytseva für ihre Geduld danken, die mir während der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke für deine persönliche Hilfe und Unterstützung, Julia. Zudem möchte ich mich bei allen anderen Mitarbeitern der Augenklinik der LMU München bedanken, die mir halfen diese Arbeit umzusetzen.

Des Weiteren danke ich meinen wunderbaren Eltern, die es mir ermöglicht haben in München zu studieren und meiner lieben Schwester für ihre Liebe, Geduld und immer guten Ratschläge. Ihr habt mich auf meinem bisherigen Lebensweg stets liebevoll unterstützt. Alles, was ich bin, habe ich euch zu verdanken! Ich liebe euch grenzenlos und bedingungslos!

## 8.4 Eidesstattliche Versicherung

### Eidesstattliche Versicherung

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

**„Makulachirurgie bei myoper Foveoschisis: klinischer Verlauf und histopathologische Korrelation“**

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

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

München, den 31.03.2021

Stefan Stefanov

## 8.5 Publikaiton

### Originalartikel

Vogt D, **Stefanov S**, Guenther S, Hagenau F, Wolf A, Priglinger SG, Schumann RG

*Comparison of vitreomacular interface changes in myopic foveoschisis and idiopathic epiretinal membrane foveoschisis. American Journal of Ophthalmology 2020.*

2020 Sep; 217:152-161.doi: 10.1016/j.ajo.2020.04.023. Epub 2020 Apr 29