

Aus der Klinik für Augenheilkunde
(Prof. Dr. med. H. Hoerauf)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach primärer rhegmatogener Ablatio retinae

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Marie Gebler

aus

Nordhausen

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/Betreuer: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Ko-Referent: Prof. Dr. med. R. Laskawi

Promotor-Vertreterin: Prof. Dr. med. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 01.04.2020

Hiermit erkläre ich, Marie Gebler, die Dissertation mit dem Titel "Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach primärer rhegmatogener Ablatio retinae" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 03.09.19

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Makulaödem: Entwicklung der Nachweisverfahren.....	1
1.2 Rhegmatogene Netzhautablösung.....	2
1.2.1 Risikofaktoren.....	3
1.2.2 Operation der Netzhautablösung.....	5
1.2.3 Komplikationen nach erfolgreicher operativer Behandlung der Netzhautablösung.....	6
1.3 Zystoides Makulaödem.....	7
1.3.1 Physiologie der Netzhaut.....	7
1.3.2 Pathophysiologie.....	10
1.3.3 Risikofaktoren des postoperativen Makulaödems	12
1.3.4 Therapie des postoperativen Makulaödems.....	13
1.4 Bildgebung.....	14
1.5 Fragestellung und Zielsetzung.....	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
2.2.1 Einschlusskriterien	21
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	21
2.2.3 Abbruchkriterien	22
2.3 Befunderhebung/Visitenplan.....	23
2.4 Zielparameter	24
2.5 Diagnostische Methoden.....	24
2.5.1 Sehschärfebestimmung.....	24
2.5.2 Optische Kohärenztomografie (OCT).....	25
2.6 Statistische Auswertung.....	27
2.7 Ethik-Votum	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Netzhautmorphologie.....	30
3.2 Augeninnendruck	31
3.3 Operationsdaten	32
3.4 Netzhautlöcher	33
3.5 Visus	33
3.6 Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem.....	36

4	Diskussion.....	39
4.1	Besonderheiten der Studie	39
4.2	Studienaufbau.....	40
4.3	Patientenkollektiv	40
4.4	Basischarakteristika im Literaturvergleich	41
4.4.1	Geschlecht	41
4.4.2	Patientenalter.....	41
4.4.3	Alter der Ablatio, Dauer der präoperativen Beschwerden	41
4.5	Netzhautmorphologie.....	42
4.5.1	Epiretinale Membran und Makulaödem.....	42
4.5.2	Neurosensorische Abhebung	42
4.5.3	Netzhautdicke	42
4.5.4	Augeninnendruck	43
4.5.5	Makulabeteiligung.....	43
4.6	Operation.....	44
4.6.1	Operationsverfahren	44
4.6.2	Koagulationsmethode.....	44
4.6.3	Tamponade.....	44
4.7	Netzhautlöcher	44
4.8	Visus und Refraktion	45
4.9	Risikofaktoren	46
4.10	Einschränkungen der Studie.....	46
5	Zusammenfassung.....	48
6	Anhang	50
6.1	Patienteninformation & -einwilligung.....	50
6.2	Worksheets	56
	Literaturverzeichnis	61
	Danksagung	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitstrahl der OCT-Entwicklung.....	2
Abbildung 2: Schematische Skizze eines Auges - rhegmatogene Ablatio.	3
Abbildung 3: Glaskörpertraktion	4
Abbildung 4: Schematische Skizze eines Auges - Vitrektomie bei Netzhautablösung	6
Abbildung 5: zystoides Makulaödem (Histologie)	7
Abbildung 6: Radiär angeordnetes zystoides Makulaödem	7
Abbildung 7: Blut-Retina-Schranke.....	8
Abbildung 8: Wasserhomöostase der Retina	9
Abbildung 9: Lagebeziehungen zwischen blindem Fleck, Makula und Fovea	10
Abbildung 10: Makula und foveale avaskuläre Zone.....	11
Abbildung 11: OCT Schnittbild eines zystoiden Makulaödems	12
Abbildung 12: Funktionsweise von Glukokortikoiden	14
Abbildung 13: Aufbau der Netzhaut.....	15
Abbildung 14: OCT Schnittbild eines zystoiden Makulaödems	16
Abbildung 15: Fluoreszenzangiografie zur Darstellung eines zystoiden Makulaödems	17
Abbildung 16: Fundusskizze.....	19
Abbildung 17: Studiendesign als Flussdiagramm	21
Abbildung 18: ETDRS-Tafel.....	25
Abbildung 19: RasterScan, OCT - kein Makulaödem.....	26
Abbildung 20: RasterScan, OCT - zystoides Makulaödem sichtbar	27
Abbildung 21: Retinale Dickenmessung.....	27
Abbildung 22: Daten zur Netzhautmorphologie im Verlauf	30
Abbildung 23: Operationsverfahren.....	32
Abbildung 24: Koagulationsverfahren	32
Abbildung 25: Tamponaden	33
Abbildung 26: Visusverlauf Der Farbverlauf verdeutlicht die Visusverbesserung	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Befunderhebung/Visitenplan.....	23
Tabelle 2: Basischarakteristika	29
Tabelle 3: Netzhautdicke im Verlauf.....	30
Tabelle 4: Initiale Makulabeteiligung bei der Netzhautablösung	31
Tabelle 5: Augeninnendruck im Verlauf.....	31
Tabelle 6: Gesamtzahl der Netzhautlöcher	33
Tabelle 7: Visus - LogMar Absolutwerte	34
Tabelle 8: Visus - Umrechnung.....	35
Tabelle 10: Refraktion.....	35
Tabelle 11: Risikofaktoren für ein Makulaödem.....	36

Abkürzungsverzeichnis

AQP	Aquaporin
ATP	Adenosintriphosphat
BRS	Blut-Retina-Schranke
dpt	Dioptrien
FAG	Fluoreszenzangiografie
FD-OCT	FD (<i>frequency domain</i> - Frequenzbereich)-optische Kohärenztomografie
K ⁺	Kaliumion
Kir4.1	<i>inwardly rectifying K(+)</i> (<i>Kir</i>) <i>channel</i> = einwärts gleichrichtender K ⁺ -Kanal
LCL	<i>lower control limit</i> – untere Eingriffsgrenze (UEG)
Log MAR	Logarithmus des <i>minimum angle of resolution</i> = Logarithmus des Minimum separabile/ minimalen Auflösungswinkels
NF- κ B	<i>nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i> – Transkriptionsfaktor
NMiss	fehlende Werte
OCT	optische Kohärenztomographie
ORT	<i>outer retinal tubulations</i> = schlauchförmige, miteinander verbundene Veränderungen im Bereich der äußeren Körnerschicht
Q1	gibt den oberen Bereich des ersten Viertels der Werteliste an
Q3	gibt den oberen Bereich des dritten Viertels der Werteliste an
RPE	retinales Pigmentepithel
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
STD	Standardabweichung
T0	präoperative Visite
T3	Termin 3 Wochen postoperativ
T6	Termin 6 Wochen postoperativ
TD-OCT	TD (<i>time domain</i> - Zeitbereich)-optische Kohärenztomografie
UCL	<i>upper control limit</i> – obere Eingriffsgrenze (OEG)
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> - Endothelwachstumsfaktor

1 Einleitung

Die rhegmatogene Netzhautablösung stellt einen der wichtigsten Notfälle in der Augenheilkunde dar, der unbehandelt in der Regel zur Erblindung führt (D'Amico 2008). In einer Metaanalyse, die Daten im Zeitraum von 1970 bis 2009 ausgewertet hat, wurde eine durchschnittliche Inzidenz von 10,5 pro 100.000 Einwohner beschrieben (Mitry et al. 2010b). Der komplette Sehverlust ist nur durch eine umgehende chirurgische Versorgung vermeidbar, je nach Ausgangsbefund ist die Prognose dann in der Regel gut. In vielen Fällen kann die Sehkraft wieder vollständig hergestellt werden. In der postoperativen Phase wird vor allem auf eine fibrovaskuläre Narbenreaktion geachtet, die in 10-20 % der Fälle vorkommt (Brazitikos et al. 2005; Heimann et al. 2007; D'Amico 2008; Schaub et al. 2018). Weiteren postoperativen Komplikationen wurde bisher in der Fachliteratur wenig Beachtung geschenkt.

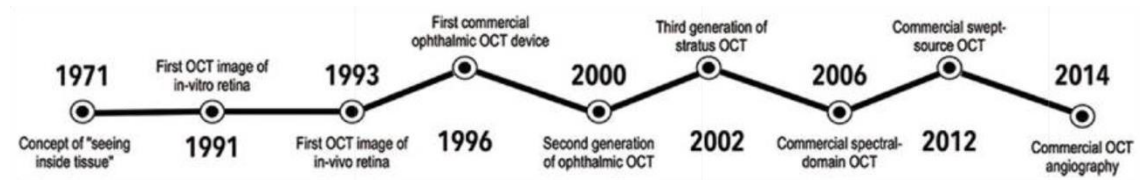
Bei anderen ophthlmo-chirurgischen Eingriffen, wie z. B. der Kataraktoperation, wurde hingegen als postoperative Komplikation eine inflammatorisch-induzierte Schwellung der Netzhautmitte beschrieben, das sogenannte Makulaödem (Irvine-Gass-Makulaödem). Ursache ist die verzögerte Verlagerung von operationsbedingten Entzündungsmediatoren aus dem vorderen Augenabschnitt (Linse) in den hinteren Augenabschnitt (Glaskörper und Netzhaut). Für diese Komplikation ist derzeit eine medikamentöse Therapie verfügbar, die auch bei einem postoperativen Makulaödem nach Ablatio-Operation anwendbar wäre. Die Inzidenz des postoperativen Makulaödems nach Ablatio-Operationen ist bisher nicht in prospektiven Analysen ermittelt worden und soll mithilfe der vorliegenden prospektiven Studie erfasst werden.

1.1 Makulaödem: Entwicklung der Nachweisverfahren

Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben verschiedene Arbeitsgruppen eine Flüssigkeitsansammlung im Bereich des hinteren Augenpols, bis letztlich der Schweizer Augenarzt Alfred Vogt 1921 diese Flüssigkeit als Makulaödem charakterisiert hat (Wolfensberger 1999). 1966 konnte das zystoide Makulaödem nach Kataraktextraktion durch J. D. Gass und E. W. Norton mittels Fluoreszenzangiografie (FAG) dargestellt werden, so dass die Diagnostik mittels Spaltlampe und Lupe verbessert werden konnte, da diese ungenau, fehleranfällig und schlecht standardisierbar war. Die Fluoreszenzangiografie ist eine genauere Methode, setzt jedoch eine Undichtigkeit retinaler Kapillaren voraus (Gass und Norton 1966).

Für unser prospektives Studiendesgin eignet sich die Methode der optischen Kohärenztomografie (OCT) besonders, da diese nicht invasiv und berührungsfrei durchführbar ist. Dieser diagnostische Fortschritt wurde Ende des 20. Jahrhunderts entwickelt und ist seit Beginn des 21. Jahrhunderts im klinischen Alltag der Augenheilkunde etabliert (Abbildung

1: Zeitstrahl der OCT-Entwicklung) (Yoshimura und Hangai 2014). Erst seit 2006 ist die spectral domain (SD-) OCT, eine extrem hoch auflösende Variante verfügbar, die einem histologischen Schnittbild nahe kommt und bei der vorliegenden Studie eingesetzt wurde (Yoshimura und Hangai 2014).



(Bhende et al. 2018)

Abbildung 1: Zeitstrahl der OCT-Entwicklung, Genehmigung von Wolters Kluwer, veröffentlicht unter einer CC-BY-NC-SA 3.0 Lizenz (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778576/>)

1.2 Rhegmatogene Netzhautablösung

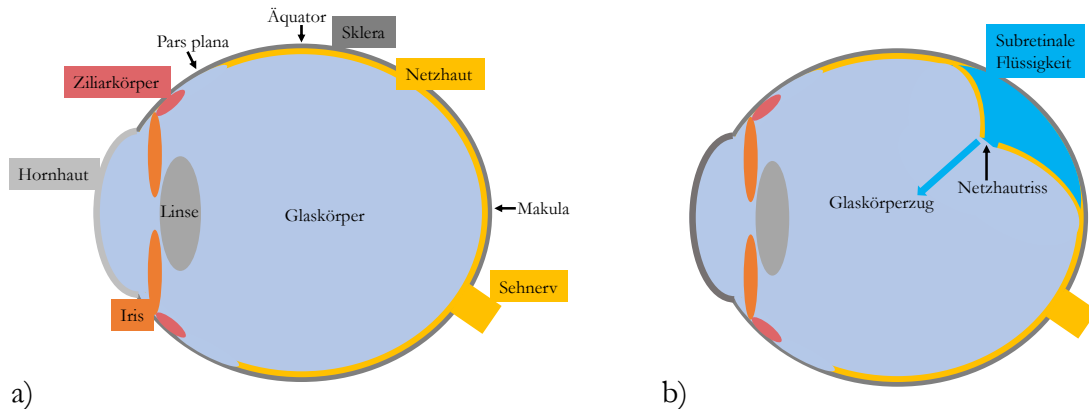
Der Begriff der Netzhautablösung beschreibt die Trennung zwischen Neuroretina und dem darunter liegenden Pigmentepithel. Der Grund für diese ‚Sollbruchstelle‘ ist in der Entwicklung des Auges zu finden. In der 3. Embryonalwoche bilden sich aus Ausstülpungen des Diencephalons paarige Augenbläschen. Diese bleiben über den Augenbecherstiel, welcher später der Nervus opticus wird, mit dem Diencephalon verbunden. Aus dem frontal angrenzenden Ektoderm wächst die zukünftige Linse in das Augenbläschen hinein und sorgt für eine Einstülpung, die den Augenbecher formt. Der Augenbecher umwächst die Linse nicht vollständig, sondern lässt eine kleine Öffnung, die spätere Pupille frei. Die innere eingestülpte Zelloge des Augenbechers entwickelt sich dann zur sensorischen Netzhaut, die äußere zum retinalen Pigmentepithel. Bei einer Netzhautablösung kommt es zur Trennung dieser beiden neuroektodermalen Schichten in dem durch die Embryonalentwicklung vorgeformten Spalt (Trepel 2011; Grehn 2006).

Es werden drei Arten der Netzhautablösung unterschieden:

1. Rissbedingte Ablatio retinae, die hier behandelt wird
2. Traktive Ablatio retinae (z. B. bei diabetischer Retinopathie mit fibrovaskulären Strängen)
3. Exsudative Ablatio retinae (z. B. bei intraokularen Tumoren)

Ursache der rissbedingten (rhegmatogenen) Ablatio sind Netzhautlöcher, die durch eine degenerative Glaskörperschrumpfung und pathologische Glaskörper-Netzhautverbindungen verursacht werden. Meistens sind die Foramina am Äquator des Auges lokalisiert, da die Netzhaut in dieser Region am dünnsten und der Zugwinkel am steilsten ist (0,18 mm verglichen mit 0,23 mm im zentralen Bereich)(Feltgen und Walter 2014)(Abbildung 2). Das Risiko, aus einem Netzhautriss eine Netzhautablösung zu entwickeln, liegt bei symptomatischen Patienten bei 30-50 % und bei asymptomatischen Patienten bei 5 % (Bechrakis und Dimmer 2018). Es gibt verschiedene Mecha-

nismen und Risikofaktoren, welche den Zug auf die Netzhaut bewirken oder verstärken (Ghazi und Green 2002; D'Amico 2008; Bechrakis und Dimmer 2018).



(Eigene Darstellung)

Abbildung 2: Schematische Skizze eines Auges - rhegmatogene Ablatio

a) gesundes Auge

b) Auge mit rhegmatogener Ablatio → Der Zug des Glaskörpers führt zu einem Netzhautriss, durch den entstandenem Spalt gelangt Flüssigkeit unter die Retina, was eine Ablösung herbeiführt.

1.2.1 Risikofaktoren

Zum einen wird die Glaskörperverflüssigung und -ablösung für die Traktion verantwortlich gemacht, welche eine typische Erscheinung des Alters ist (Abbildung 3). Eine besondere Gefahr einer durchgreifenden Rissbildung besteht dann, wenn der Glaskörper noch punktuell an der Netzhaut fixiert ist und mit seinem Eigengewicht Zug ausübt (Mitry et al. 2010a; Feltgen und Walter 2014). Man spricht von einer zeitlichen Koinzidenz mit einem Gipfel um das 65. Lebensjahr, bedingt aus Glaskörperverflüssigung und rhegmatogener Netzhautablösung. Der verflüssigte Glaskörper tritt in den subretinalen Raum ein und löst die Netzhaut ab.

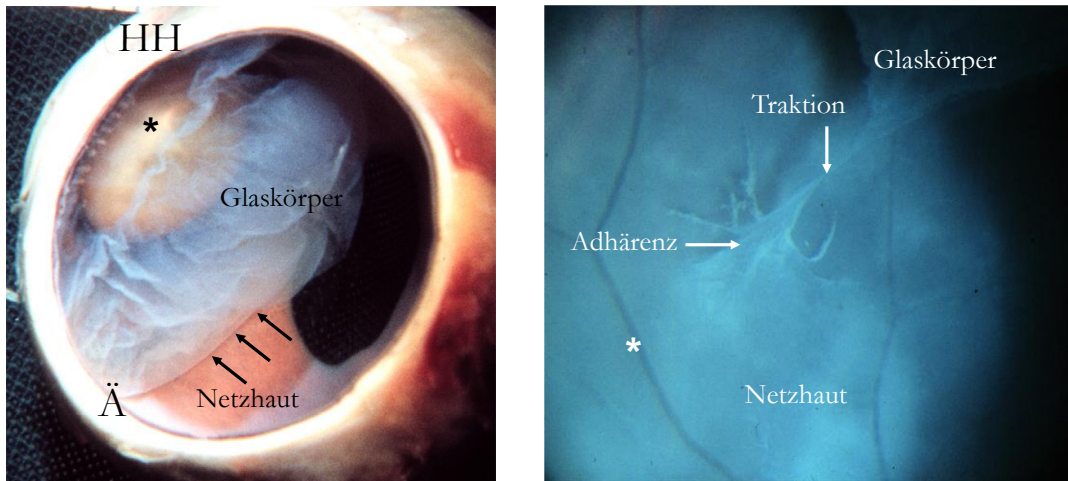


Abbildung 3: Glaskörpertraktion

a) Sicht auf einen beidseitig geöffneten Bulbus

HH – Hornhaut; Ä – Äquator; * - Linse (durch Fixation ist keine Transparenz mehr vorhanden); Pfeile – Grenze des zusammengezogenen Glaskörpers

b) Durch Glaskörperzug entstandene Netzhauttonne (bisher kein Riss)

Weißer Pfeil oben – Traktionsstrang des Glaskörpers; Weißer Pfeil links – Glaskörperanheftung an der Netzhaut (Adhärenz); * - retinales Gefäß

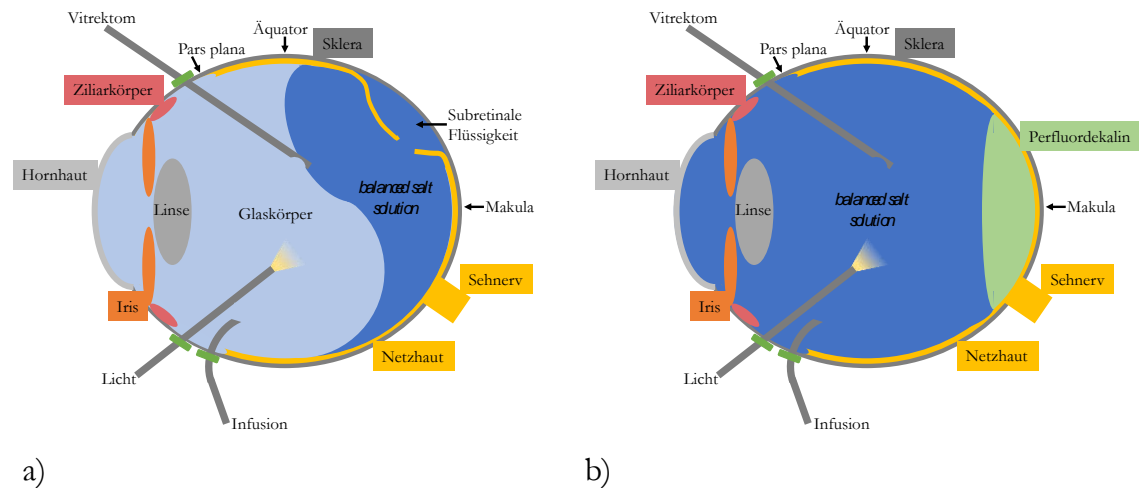
Im 3. Lebensjahrzehnt präsentiert sich ein weiterer Häufigkeitsgipfel, bedingt durch hohe Myopiewerte. Eine verlängerte Achsenlänge bewirkt eine zunehmende Spannung auf die Retina und Netzhautrisse sind die Folge (Mitry et al. 2010b; Bechrakis und Dimmer 2018). Des Weiteren führen hohe Myopiewerte zu einer Verflüssigung des Glaskörpers, welche ebenfalls zur Netzhautablösung beiträgt. Bei einer leichten Myopie mit Werten zwischen -1 und -3 Dioptrien wurde ein 4-fach erhöhtes Risiko für eine Netzhautablösung festgestellt. Höhere Myopien mit größer -3 Dioptrien zeigten ein 10 Mal so hohes Risiko, verglichen mit der Kontrollgruppe (Bechrakis und Dimmer 2018). Die Kataraktoperation stellt einen weiteren Risikofaktor dar, da sie eine schnellere Glaskörperverflüssigung bewirkt. Die Wahrscheinlichkeit, anschließend eine Netzhautablösung zu erleiden, ist 4-fach erhöht, wobei vor allem bei jüngeren Patienten ein häufigeres Auftreten beobachtet wurde (Petousis et al. 2016). Dabei sind hauptsächlich die ersten 6 Monate nach Operation betroffen. Bei Patienten, die eine hintere Kapselruptur erlitten hatten, konnte man sogar ein 42-fach erhöhtes Risiko feststellen (Bechrakis und Dimmer 2018). Ebenfalls können Traumata durch Rissbildung zur Ablatio führen, auch wenn der Anteil mit ungefähr 0,2/10 000 Einwohner vergleichsweise gering ist (Mitry et al. 2010b). Die plötzliche Beschleunigung des Glaskörpers führt beim stumpfen Bulbustraua zum Netzhautausriss (Feltgen und Walter 2014).

1.2.2 Operation der Netzhautablösung

Eine schnellstmögliche Operation der Ablatio ist wichtig, um eine Erblindung zu verhindern. Für die Korrektur sind eindellende Verfahren, Vitrektomie oder die Kombination beider Varianten etabliert. Eine Narbeninduktion zum Lochverschluss wird durch Laser- oder Kryokoagulation (Vereisung) herbeigeführt. Diese Narbenbildung ist allerdings nur möglich, wenn die Netzhaut wieder am Bulbus anliegt (Feltgen und Walter 2014).

Bei Sklera-eindellenden Verfahren werden die zuvor markierten Löcher durch Kryopexie behandelt. Anschließend werden Plombe oder Cerclage aufgenäht, wodurch die Zugkraft des Glaskörpers auf die Netzhaut reduziert wird und sie sich wieder spannungsfrei anlegen kann. Die sog. Plombe ist ein Schaumstoffschwämmchen und wird bei singulären Löchern favorisiert. Sollten mehrere oder eine bestimmte Lochkonfiguration bestehen, ist die Cerclage besser geeignet. Dies ist ein Silikonband, welches um den Augapfel gelegt wird und dadurch zu einer zirkulären Eindellung führt. Sobald keine Zugwirkung mehr vorhanden ist, sorgt das retinale Pigmentepithel für eine Resorption der subretinalen Flüssigkeit und die Netzhaut legt sich wieder an (D'Amico 2008; Feltgen und Walter 2014). Die erstmalige Netzhautanlage gelingt bei circa 85 %, wobei phake Patienten eine höhere Erfolgsrate aufweisen. Ungefähr 19 % der Patienten erleiden jedoch eine erneute Netzhautablösung, welche operativ versorgt werden muss (D'Amico 2008; Haritoglou et al. 2010).

Die zweite Operationsvariante ist die Vitrektomie (Glaskörperentfernung). Dabei wird zunächst der Glaskörper weitestgehend entfernt und gleichzeitig eine Infusion mit *balanced salt solution* eingegeben um das Druckniveau im Auginneren zu halten. Danach wird die subretinale Flüssigkeit durch eine präretinale Perfluordekalin- oder Perfluorcarbontamponade verdrängt. Die Netzhautlöcher werden identisch wie bei den eindellenden Operationsverfahren vernarbend mit Vereisung oder Laserkoagulation behandelt. Anschließend wird der ehemalige Glaskörperraum (ca. 5 ml) mit einer Tamponade befüllt, welche die Netzhaut an den Bulbus andrückt. Dieser Druck muss solange aufrechterhalten werden, bis sich eine Narbe über die ehemaligen Netzhautlöcher gebildet hat, die diese verschließt. Als Tamponade werden ein Luft-/Gasgemisch oder eine Silikonöltamponade verwendet. In einfacheren Situationen wird meist ein Luft-/Gasgemisch angewendet welches aus Schwefelhexafluorid (SF₆), Perfluorethan (C₂F₆) oder Perfluorpropan (C₃F₈) bestehen kann. Im Durchschnitt werden die Gase innerhalb von 2 Wochen bis 2 Monaten resorbiert, abhängig von Augeninnendruck, dem injizierten Volumen und dem verwendeten Gas. Bei komplizierteren Situationen muss Silikonöl verwendet werden. Da dies nicht resorbiert wird, bietet es eine dauerhaft stabile Tamponade, muss jedoch anschließend operativ entfernt werden. Letztlich weist die Vitrektomie ebenfalls eine hohe Anlagerate mit circa 85-90 % auf (D'Amico 2008).



(Eigene Darstellung)

Abbildung 4: Schematische Skizze eines Auges - Vitrektomie bei Netzhautablösung

- a) Man sieht die drei Zugänge: Vitrektom, Licht und Infusion. Der Glaskörper ist bereits teilweise entfernt und *balanced salt solution* wird durch die Infusion in das Auge eingegeben.
- b) Zentral wurde schwere Flüssigkeit (Perfluordekalin) eingefüllt, wodurch die Netzhaut intraoperativ an die Unterlage angepresst wird (Netzhautanlage). Im Glaskörperraum befindet sich noch *balanced salt solution*, welche anschließend durch eine Tamponade ersetzt wird.

Beide Operationsvarianten weisen eine hohe, jedoch keine 100-prozentige Erfolgsquote auf. In einigen Fällen kann es zur erneuten Netzhautablösung kommen. Ursächlich dafür sind nicht erfolgreich verschlossene Löcher, neue oder unentdeckte Netzhautlöcher oder die überschießende Wundheilung der Retina durch Membranen und Narbengewebe (proliferative Vitreoretinopathie). In diesem Fall ist eine erneute operative Korrektur notwendig (D'Amico 2008).

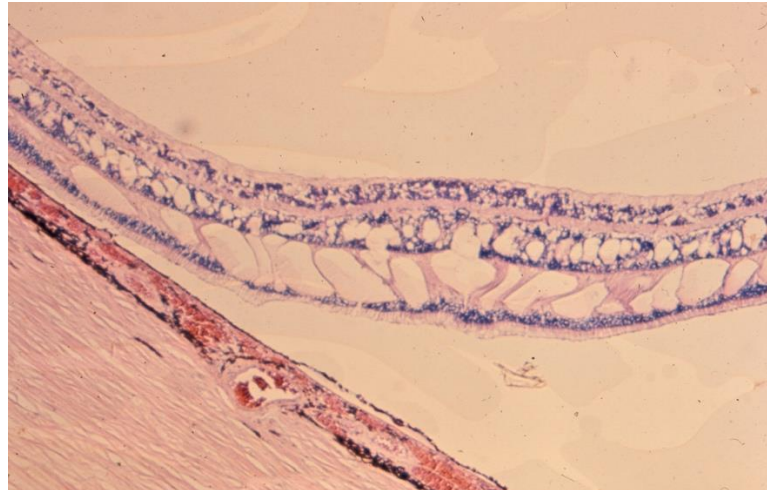
1.2.3 Komplikationen nach erfolgreicher operativer Behandlung der Netzhautablösung

Die operative Korrektur einer rissbedingten Netzhautablösung kann verschiedene Komplikationen wie erhöhten Augeninnendruck, subretinale Flüssigkeit, Ablösung der Chorioidea, Doppelbilder, Augenmuskeldysfunktionen, Katarakt, epiretinale Gliose, Zunahme der Myopie, Vitreoretinopathie oder epiretinale Membranen mit sich bringen (Lv et al. 2015). Das zystoide Makulaödem ist eine der häufigsten Komplikationen, mit Inzidenzraten zwischen 5,6 und 43 %, abhängig vom Studienaufbau (Lobes und Grand 1980; Meredith et al. 1980; Sabates et al. 1989; Tunc et al. 2007; D'Amico 2008; Benson et al. 2009; Lai et al. 2017).

Unser Ziel ist es, diese breite Spanne durch einen akkurateren Studienaufbau und neuere diagnostische Methoden einzugrenzen und ein genaueres Inzidenzergesult bei der Verwendung standardisierter moderner Operationsverfahren zu erzielen.

1.3 Zystoides Makulaödem

Als Makulaödem wird eine Schwellung der Netzhaut als Folge eines operativen Eingriffs bezeichnet. Es handelt sich vor allem um eine extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung am Ort des schärfsten Sehens, der sogenannten Makula. Histologisch findet man dort radiär angeordnete zystoide Räume, durch die andere Zellen komprimiert werden (Rotsos und Moschos 2008)(Abbildung 5; Abbildung 6).



(Eigene Darstellung von Herrn Prof. Dr. Feltgen)

Abbildung 5: zystoides Makulaödem (Histologie)

Es sind große Zysten in der äußeren plexiformen Schicht sichtbar.



(Eigene Darstellung von Herrn Prof. Dr. Feltgen)

Abbildung 6: Radiär angeordnetes zystoides Makulaödem

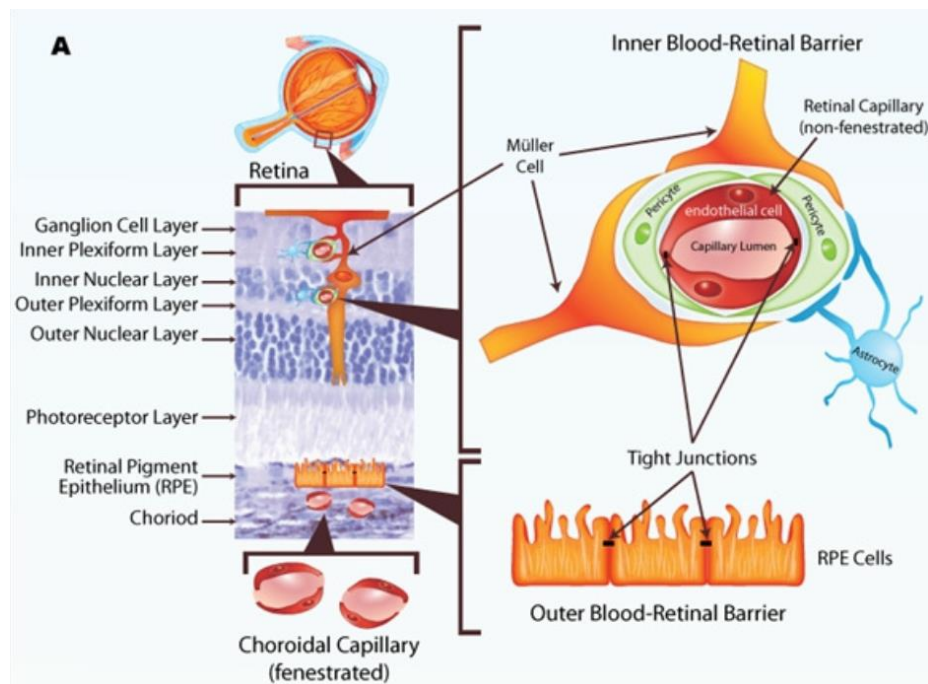
Links: Multicolor-OCT; Rechts: Fluoreszenzangiografie

1.3.1 Physiologie der Netzhaut

Die Netzhaut besteht aus zahlreichen Zellschichten (Abbildung 13). Eine Blut-Retina-Schranke (BRS) in den Gefäßen der Netzhaut sorgt für die Aufrechterhaltung der Homöo-

stase und bewirkt ein Gleichgewicht zwischen Filtration und Flüssigkeitsabtransport. Die innere BRS wird aus tight junctions zwischen den Endothelzellen, Perizyten, Müllerzellen und Astrozyten gebildet, die äußere BRS aus tight junctions zwischen den epithelialen Zellen des retinalen Pigmentepithels (

Abbildung 7). *Tight junctions* sind transmembranöse Moleküle, welche Zellen miteinander verbinden und im Zellverband eine Diffusionsbarriere bilden. Dadurch werden passive Flüssigkeitsbewegungen unterbunden. Die BRS separiert Blut vom retinalen Gewebe und reguliert die Passage von Molekülen. Dazu zählen Proteine, Aminosäuren, Lipide, Kalium- und Chlorid-Ionen, Glukose oder Leukozyten im Falle einer Entzündung. Sie sorgt für die Stabilisierung der okulären Neurone und Photorezeptoren, um ihre physiologische Funktion zu gewährleisten. Normalerweise erfolgt der Wasserrücktransport ins Blut transzellulär, osmotisch an Kalium und Chlorid gekoppelt, über verschiedene Transporter und Kanäle (AQP4, AQP1), welche in den Gliazellen (Müllerzellen) und im retinalen Pigmentepithel lokalisiert sind (Abbildung 8). Anatomisch bedingt gelangt jedoch nur eine geringe Menge an Wasser in den subretinalen Raum, in dem das RPE für den Flüssigkeitsabtransport zuständig ist. Da dessen Transportkapazität nur auf kleine Wassermengen ausgelegt ist, kann sich nach Kapazitätsüberschreitung leichter ein Makulaödem entwickeln (Scholl et al. 2010).



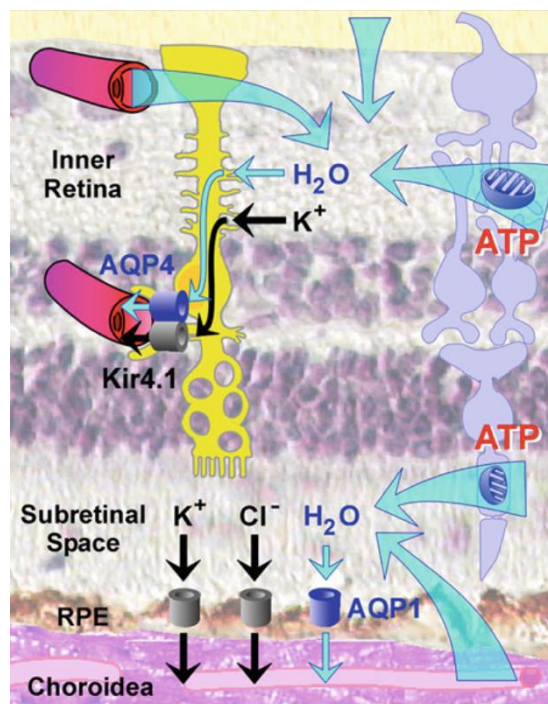
(Yang und Huang 2012)

Abbildung 7: Blut-Retina-Schranke, Genehmigung von Taylor & Francis, veröffentlicht unter einer CC-BY-NC-SA 3.0 Lizenz (<https://www.intechopen.com/books/oxidative->

stress-and-diseases/oxidative-stress-and-retinal-vein-occlusion)

Die Retina ist ein vielschichtiges Gewebe im hinteren Augensegment. Die Zelltypen der inneren und der äußeren Blut-Retina-Schranke sind rechts vergrößert, schematisch abgebildet. *Tight junctions* bilden die Basis der Blut-Retina-Schranke.

Bildbeschriftung: *Ganglion Cell Layer* – Ganglienzellschicht; *Inner Plexiform Layer* – innere plexiforme Schicht; *Inner nuclear Layer* – innere Körnerschicht; *Outer Plexiform Layer* – äußere plexiforme Schicht; *Outer Nuclear Layer* – äußere Körnerschicht; *Photoreceptor Layer* – Photorezeptoren Schicht; *Retinal Pigment Epithelium (RPE)/RPE cells* – retinales Pigmentepithel; *Choroid* – Choroidea; *Choroideal Capillary (fenestred)* – choroideale Kapillaren (gefenestert); *inner Blood-Retinal Barrier* – innere Blut Retina Schranke; *Müller cell* - Müller Zelle; *Retinal Capillary (not-fenestred)* – retinale Kapillaren (nicht gefenestert); *Pericyte* – Perizyt; *endothelial cell* – endotheliale Zelle; *Capillary Lumen* – Kapillarlumen; *Astrocyte* – Astrozyt; *Tight junctions* – Tight junctions (Haftkontakte); *outer Blood-Retinal Barrier* – äußere Blut-Retina-Schranke



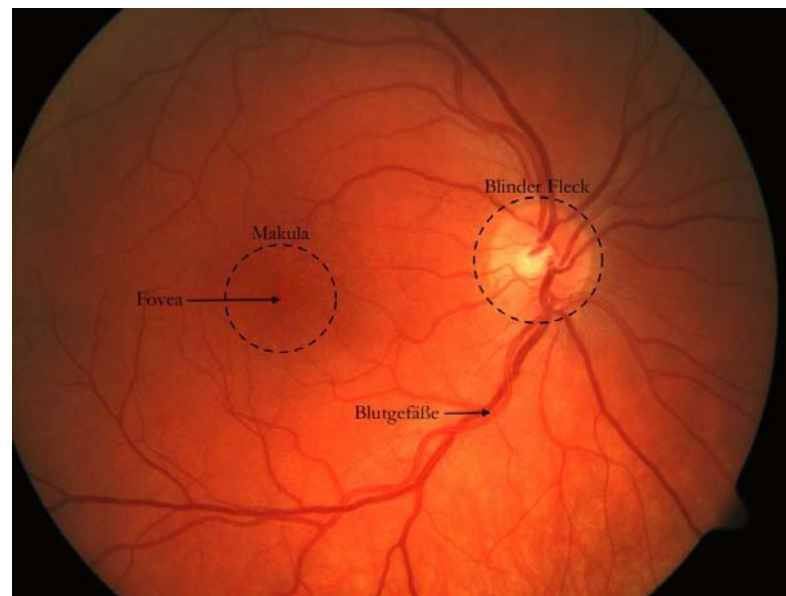
(Reichenbach und Bringmann 2013)

Abbildung 8: Wasserhomöostase der Retina, Genehmigung/Lizenz von Springer Nature erhalten (https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4614-1997-6_22) Normalerweise sammelt sich das Wasser in der neuronalen Retina oder im subretinalen Raum. Zum einen gelangt es durch Blutgefäße, gekoppelt an die Aufnahme von Nährstoffen und Glukose in die Netzhaut, zum anderen bewirkt der Augeninnendruck einen Einstrom aus dem Glaskörperraum. Auch durch die oxidative ATP (Energie) Synthese in den Mitochondrien, fallen Kohlenstoffdioxid und Wasser als Abbauprodukte an. Müllerzellen und das retinales Pigmentepithel befördern das überschüssige Wasser anschließend transzellulär durch Aquaporin-Wasserkanäle (AQP) zurück ins Blutsystem. Die Zellen des retinales Pigmentepithels exprimieren AQP1, die Müllerzellen hingegen AQP4. Der transzelluläre Transport erfolgt an Osmolyte gekoppelt, vor allem an Kalium und Chlorid. Diese Ionen gelangen durch Transportermoleküle oder Ionenkanäle zurück ins Blutsystem. In den Müllerzellen befinden sich dafür Kir4.1 Kalium-Kanäle, welche mit AQP4 in den Membranen kolokalisiert sind.

Bildbeschriftung: *Inner Retina* – innere Retina; *Subretinal Space* – subretinaler Raum; *RPE* – retinales Pigmentepithel; *Choroidea* - Choroidea

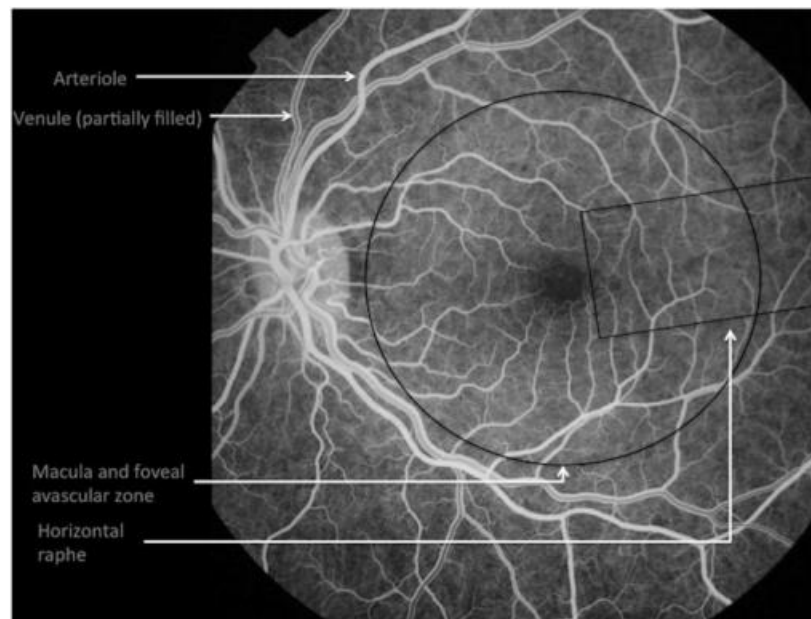
1.3.2 Pathophysiologie

Die Makula reagiert besonders empfindlich auf Veränderungen des homöostatischen Gleichgewichts, da hier die meiste retinale Stoffwechselaktivität vorliegt und außerdem im Bereich der foveolären avaskulären Zone (Abbildung 9; Abbildung 10) keine Gefäße existieren, die Flüssigkeit des Makulaödems wieder abtransportieren könnten (Scholl et al. 2010). Dadurch entsteht in diesem dünnsten Netzhautbereich schneller eine Dekompensation und das Ödem entwickelt sich vor allem dort. Das perifoveale Areal ist hingegen gefäßreich (Abbildung 10), um den metabolischen Anforderungen der Fovea centralis gerecht zu werden (Bertelmann et al. 2012; Spaide 2016). Operativ freigesetzte Entzündungsmediatoren sind somit in der Lage die Gefäße und damit die BRS zu schädigen um dadurch anschließend in die zentrale Makula zu diffundieren und ein Ödem auszulösen (Ascaso et al. 2014). Diese retinale Flüssigkeitsansammlung verstärkt die BRS Schädigung zusätzlich, wodurch noch mehr Entzündungsmediatoren sezerniert werden und das System letztlich zu einem Circulus vitiosus führt (Bertelmann et al. 2012).



(Eigene Darstellung)

Abbildung 9: Lagebeziehungen zwischen blindem Fleck, Makula und Fovea



(MacCormick et al. 2014)

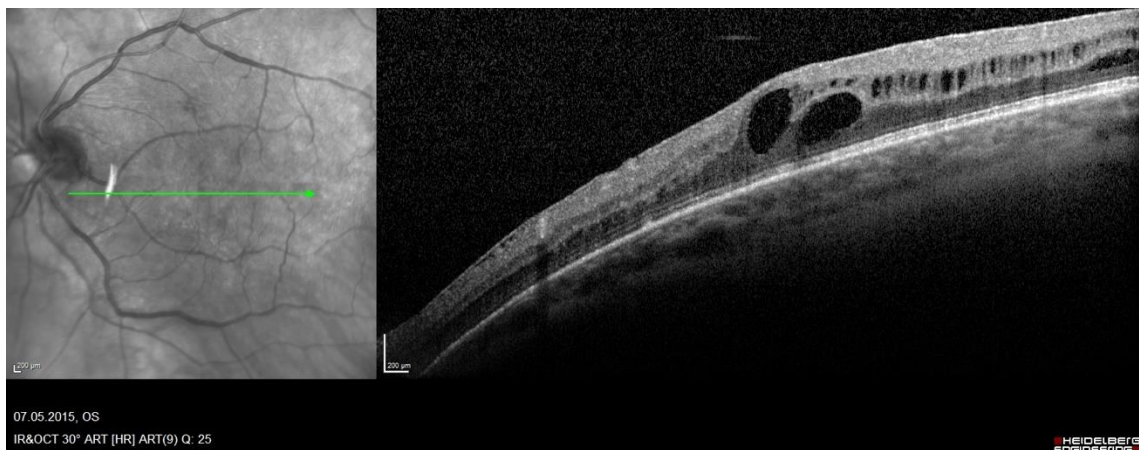
Abbildung 10: Makula und foveale avaskuläre Zone, Genehmigung von Oxford University Press, veröffentlicht unter einer CC BY-NC 3.0 Lizenz (<https://academic.oup.com/brain/article/137/8/2119/289255>)

Aufnahme durch Fluoreszenzangiografie; Arteriole – kleine Arterie; Venule (partially filled) – kleine Vene (zum Teil gefüllt); Macula and foveal avascular zone – Makula und foveale avaskuläre Zone; Horizontal raphe – horizontale Raphe (Retinal vascular anatomy seen on fluorescein angiograph | Open-i)

Verschiedene Entzündungsmediatoren, wie Wachstumsfaktoren (VEGF), Interleukine und Prostaglandine, bewirken eine Schädigung der Haftkontakte und beeinträchtigen dadurch die BRS. Aktivierte Lymphozyten sezernieren weitere Interleukine und die Entzündungsreaktion potenziert sich. Die Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen bewirkt eine verstärkte Haftung der Leukozyten am Gefäßrand. Diese Leukostase führt zu einer konsekutiven Migration zum Entzündungsgebiet (Scholl et al. 2010; Bertelmann et al. 2012).

Sowohl die extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung als auch das Anschwellen der Müllerzellen (intrazelluläres Ödem) werden als Hauptfaktoren für die Entstehung eines zystoiden Makulaödems gesehen. Der operative Eingriff kann metabolische Veränderungen hervorrufen, die zum Zusammenbruch der BRS führen und folglich zum Austritt von Proteinen aus den Gefäßen, denen Flüssigkeit passiv folgt (Dithmar und Holz 2008). Neben der osmotischen Kraft sorgt auch der Augeninnendruck für eine Wasseranhäufung im retinalen Gewebe (Scholl et al. 2010; Ascaso et al. 2014).

Diese Flüssigkeitsansammlung ist wiederum durch 2 Diffusionsbarrieren, die innere und äußere plexiforme Schicht eingegrenzt (Abbildung 7). Flüssigkeitsaustritte aus intraretinalen Gefäßen sammeln sich meist in der inneren Körnerschicht, während sich Flüssigkeitsaustritte aus der Choroidea bzw. dem Pigmentepithel in der Henle Nervenfaserschicht ablagern (Abbildung 7; Abbildung 8). Die Henle-Nervenfaserschicht besteht aus unmyelinisierten Photorezeptoraxonen der Zapfen und Stäbchen, deren Synapsen in der äußeren plexiformen Schicht landen (Lujan et al. 2011). Ischämische Veränderungen kleinster retinaler Gefäße bewirken in den Müllerzellen eine Herunterregulierung von Kaliumkanälen und somit ist der Hauptweg, der osmotische Wasserabtransport gesperrt. Die konsekutive intrazelluläre Kaliumanhäufung zieht Flüssigkeit in das Zellinnere, was zu einer Schwellung der Müllerzellen und damit zu einem intrazellulären Ödem führt. Diese intrazelluläre Dekompensation bewirkt die Freisetzung von Exotoxinen und freien Radikalen, wodurch die BRS zunehmend geschädigt wird. Durch die gleichzeitige, vor allem extrazelluläre Wasseransammlung entsteht das Makulaödem mit der radial orientierten zystoiden Anordnung (Rotsos und Moschos 2008; Scholl et al. 2010)(Abbildung 6). Letztlich verändert das Ödem die Morphologie der Netzhaut. Durch eine Aufwölbung entstehen Lücken zwischen den Sinneszellen (Abbildung 11). Sollte es länger bestehen, kann es durch Verdrängung der Neurone deren Apoptose induzieren und dadurch zur Visusverschlechterung führen. Diese ist geprägt durch verschwommene und verzerrte Bilder, vermindertes Kontrastsehen und dem Funktionsverlust einzelner Bereiche im zentralen Gesichtsfeld.



(Eigene Darstellung von Herrn Prof. Dr. Feltgen)

Abbildung 11: OCT Schnittbild eines zystoiden Makulaödems
links: SD-OCT en-face Bild (Übersichtsbild) mit grüner überlagerter OCT-Scan-Linie
rechts: Querschnittsbild; obere schwarze Fläche entspricht dem Glaskörper; intraretinal befinden sich schwarze zystoide Räume welche die Nervenzellen verdrängen

1.3.3 Risikofaktoren des postoperativen Makulaödems

In verschiedenen retrospektiven Studien wurden unterschiedliche Risikofaktoren für die Entstehung eines zystoiden Makulaödems nach Netzhautablösung identifiziert. Höheres Patientenalter, Aphakie bzw. Pseudophakie, intraokuläre Entzündung, externe Drainagen,

stark ausgeprägte Netzhautablösung und präoperative Makulaablösung zählen dazu (Lai et al. 2017).

1.3.4 Therapie des postoperativen Makulaödems

Ein Makulaödem führt zu einer reduzierten Sehschärfe und Kontrastverlust. Meist ist das Makulaödem und die damit verbundene Sehverschlechterung selbstlimitierend, in 1-3 % persistiert es jedoch für Monate und kann mit dauerhaften Seheinschränkungen verbunden sein (Loewenstein und Zur 2010; Benson et al. 2009).

Prophylaxe: Es gab bereits Untersuchungen an Patienten mit rhegmatogener Ablatio retinae, um der Entstehung eines postoperativen zystoiden Makulaödems vorzubeugen. Die orale Gabe von Parecoxid/Valecoxid oder Steroiden (Triamcinolonacetonid oder Prednisolon) bei eindellender Operation nach primärer rhegmatogener Netzhautablösung (Ausschluss von Traumata oder okulären Pathologien) führte allerdings nicht zum gewünschten Erfolg (Benson et al. 2009; Dehghan et al. 2010). Selbst eine intravitreale Steroidapplikation mit Triamcinolon konnte auch keine besseren Ergebnisse als die Placebogruppe aufweisen (Mirshahi et al. 2014).

Therapie: Bei der Behandlung im Vergleich zur Prophylaxe haben Steroide aber durchaus eine Wirkung gezeigt. Die intravitreale Gabe eines Dexamethason Implantats hatte bei der Makulaödembehandlung nach Kataraktoperation (Irvine-Gass-Syndrom) einen Effekt und konnte eine signifikante funktionelle und anatomische Visusverbesserung zeigen (Bellocq et al. 2016). Auch in der Studie von Lai et al. wurden 5 Patienten mit zystoidem Makulaödem nach primärer rhegmatogener Ablatio retinae mit einer intravitrealen Triamcinolonacetonid, Injektion behandelt (durchschnittlich 2,8 Injektionen, Range 2-4), bei allen Patienten zeigte sich eine vollständige Remission. Thanos et al. untersuchten die Wirkung einer intravitrealen Triamcinolonacetonid-Injektion bei Patienten mit behandlungsresistentem Makulaödem nach erfolgreicher chirurgischer Ablatiobehandlung. Zum einen verbesserte sich der Visus (vor der Injektion $0,75 \pm 0,37$ Log Mar = ungefähr 0,18 dezimale Sehschärfe) signifikant nach dem ersten ($P < 0,001$; $0,58 \pm 0,34$ Log Mar = ungefähr 0,25 dezimale Sehschärfe) und dritten Monat ($p = 0,01$; $0,51 \pm 0,27$ Log Mar = ungefähr 0,32 dezimale Sehschärfe) und dritten Monat ging die Netzhautschwellung deutlich zurück (Vor der Injektion: $505 \mu\text{m}$; nach der Injektion $215 \pm 96 \mu\text{m}$). Die Injektion wurde abhängig vom Verlauf alle 3 Monate wiederholt, wodurch sich ein Mittelwert von 4 Applikationen (range 1-14) ergab. Letztlich bestand das Makulaödem seit der Diagnose im Durchschnitt für $23,5 \pm 17$ Monate (Thanos et al. 2018).

Das Ansprechen auf eine intravitreale Steroidtherapie lässt den Rückschluss zu, dass die Entzündung ein entscheidender Schlüsselfaktor in der Entstehung eines zystoiden Makulaödems ist. Im entzündeten Gebiet der Makula stimuliert das von Gliazellen produzierte VEGF die Leukozytenadhäsion im Gefäßlumen, was zu weiterer Zytokinproduktion und einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke (

Abbildung 7) führt (Felinski und Antonetti 2005; Ascaso et al. 2014). Glukokortikoide heben den VEGF-Effekt auf die *tight junctions* auf und führen zur Expression von Molekülen wie Occludin und Claudin, welche zum Aufbau der Haftverbindungen in der Blut-Retina-Schranke benötigt werden. Außerdem werden bestimmte Gene proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B supprimiert, um der Entzündung entgegenzuwirken. Die ebenfalls unterdrückte Zytokinproduktion führt zur Apoptose der Leukozyten im Entzündungsgebiet. Letztlich bewirken all diese Effekte der Glukokortikoide eine reduzierte vaskuläre Permeabilität, wodurch weniger Flüssigkeit ins Interstitium diffundiert und sich die ödematöse Schwellung besser zurückbilden kann (Felinski und Antonetti 2005).

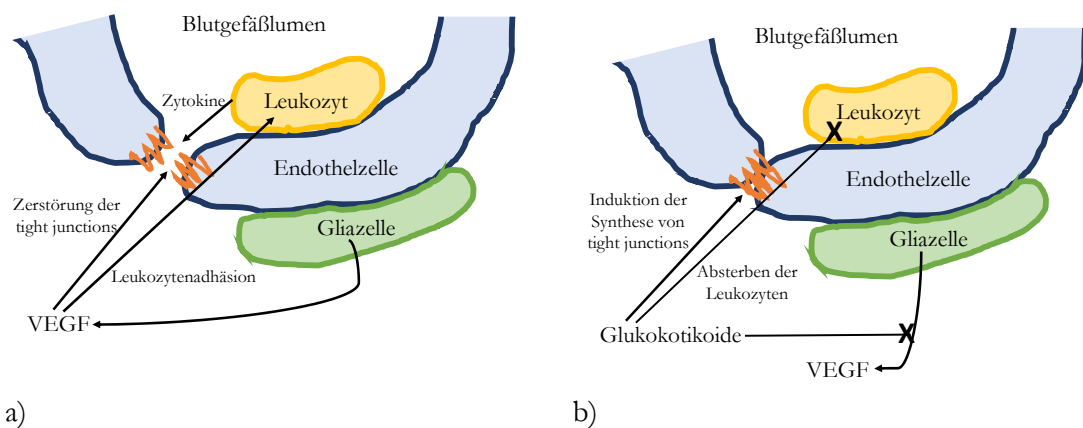
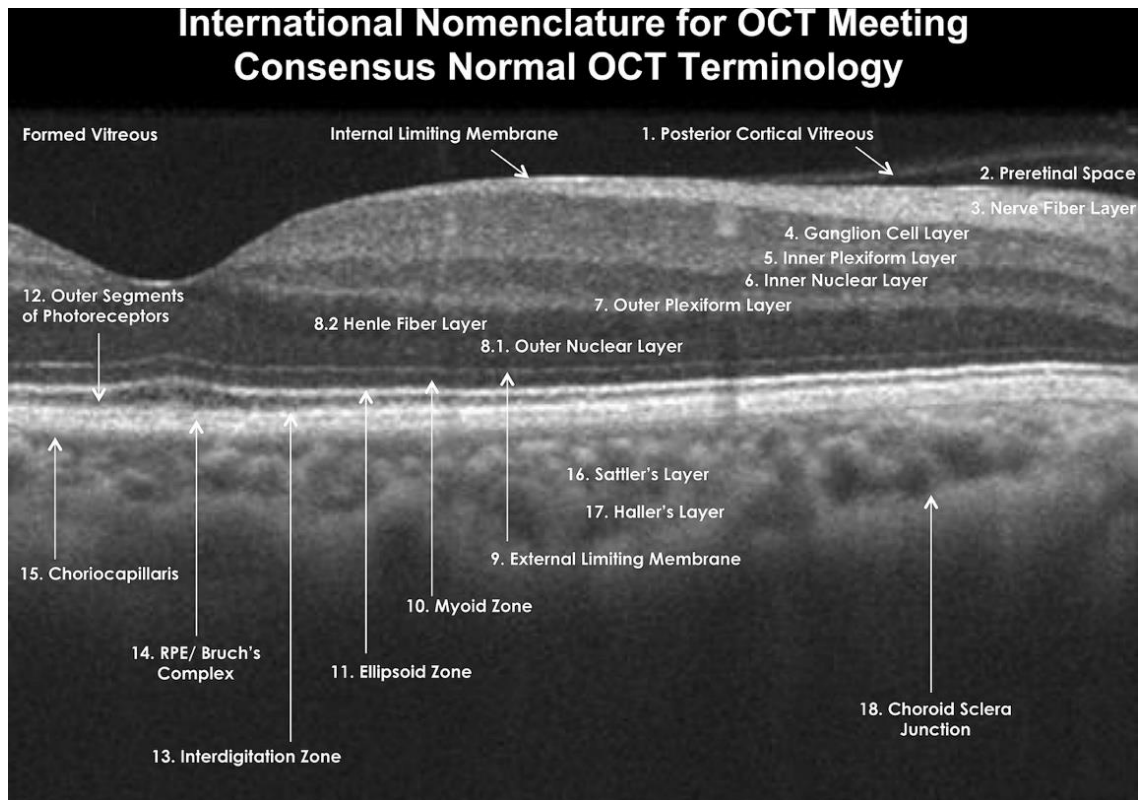


Abbildung 12: Funktionsweise von Glukokortikoiden

- Von Gliazellen ausgeschüttetes VEGF stimuliert die Leukozytenadhäsion im Gefäßlumen. Dies wiederum führt zu weiterer Zytokinproduktion und dadurch zum Zusammenbruch der BRS. Zusätzlich hat VEGF auch eine direkte schädigende Wirkung auf die *tight junctions*.
- Glukokortikoide heben den Effekt von VEGF auf die endothelialen *tight junctions* auf, indem sie die Zytokinproduktion hemmen, Apoptose der Leukozyten induzieren und direkt Synthese von Barrierebestandteilen fördern.

1.4 Bildgebung

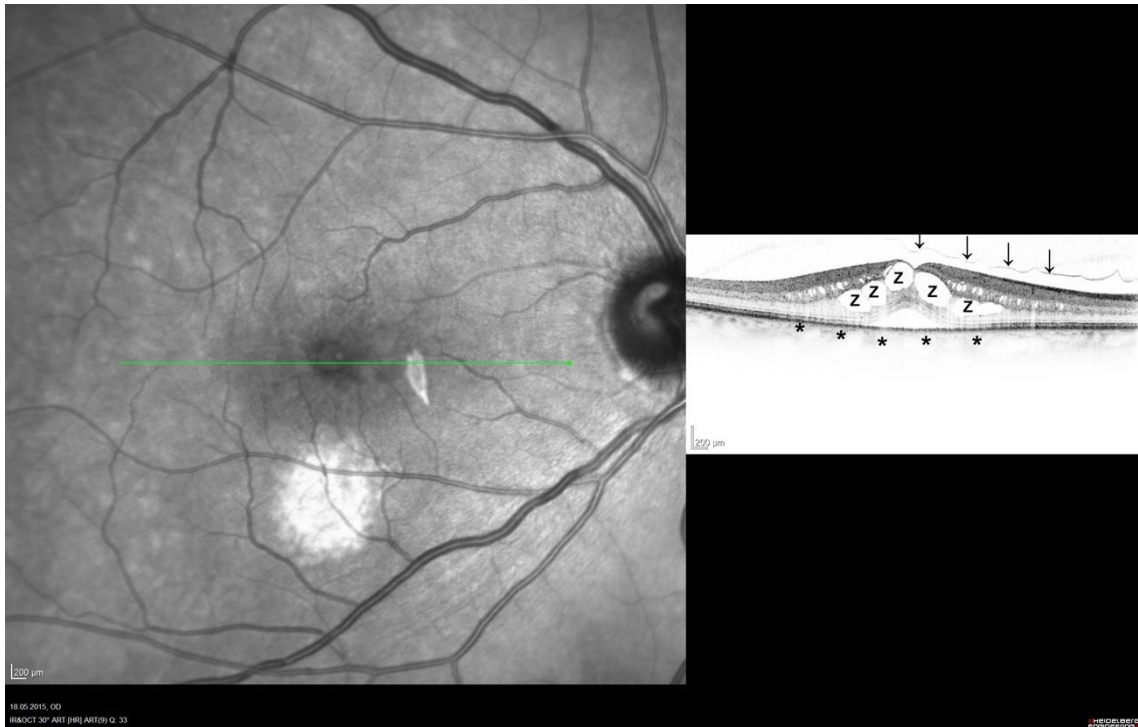
Zur Diagnosesicherung und Verlaufsbeurteilung eines zystoiden Makulaödems wählten wir für unsere Studie die Methode der optischen Kohärenztomografie (OCT). Die OCT ermöglicht mittels Infrarotlicht eine Schichtdarstellung der Netzhaut *in vivo* (Abbildung 13; Abbildung 14). Durch Reflektion der verschiedenen Netzhautschichten wird ein Schichtbild generiert und Veränderungen in der Oberfläche und Tiefe sind messbar (D'Amico 2008). Eine Pupillenerweiterung erleichtert die Untersuchung und ermöglicht eine bessere Bildqualität mit weniger Artefakten.



(Staurenghi et al. 2014)

Abbildung 13: Aufbau der Netzhaut (OCT-Darstellung), Genehmigung/ Lizenz von Springer Nature erhalten ([https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(14\)00187-0/abstract](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(14)00187-0/abstract))

Bildbeschriftung: *Formed Vitreous* –Anliegender Glaskörper; *Internal Limiting Membrane* – Membrana limitans interna; 1. *Posterior Cortical Vitreus* – hintere Glaskörperrinde; 2. *Preretinal Space* – präretinaler Raum; 3. *Nerve Fiber Layer* – Nervenfaserschicht; 4. *Ganglion Cell Layer* – Ganglienzellschicht; 5. *Inner Plexiform Layer* – innere plexiforme Schicht; 6. *Inner nuclear Layer* – innere Körnerschicht; 7. *Outer Plexiform Layer* – äußere plexiforme Schicht; 8.1 *Outer Nuclear Layer* – äußere Körnerschicht; 8.2 *Henle Fiber Layer* – Henle-Faserschicht; 9. *External Limiting Membrane* – Membrana limitans externa; 10. Myoide Zone und 11. Ellipsoide Zone ; 12. *Outer Segments of Photoreceptors* – äußere Anteile der Photorezeptoren; 13. *Interdigitation Zone* – Verzahnungzone; 14. *RPE/ Bruch's Complex* – retinales Pigmentepithel/Bruch-Membran; 15. *Choriocapillaris* – Choroidea/Aderhaut; 16. *Sattler's Layer* – Sattler Schicht, 17. *Haller's Layer* – Haller Schicht; 18. *Choroid Sclera Junction* – Verbindung zwischen Choroidea und Sklera



(Eigene Darstellung von Herrn Prof. Dr. Feltgen)

Abbildung 14: OCT Schnittbild eines zystoiden Makulaödems
 links: SD-OCT en-face Bild (Übersichtsbild) mit grüner überlagerter OCT-Scan-Linie (positioniert auf Makula) aus dem das Querschnittsbild (rechts) generiert wird
 rechts: Querschnittsbild; Man sieht den großteils abgelösten, traktiven Glaskörper (↓), die Choroidea (*) und intraretinale zystoide Räume (Z).

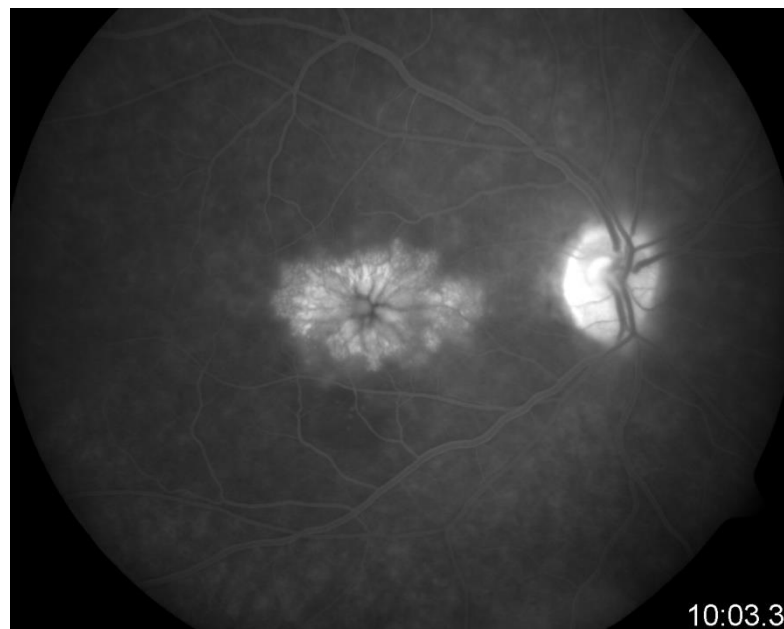
Die Fluoreszenzangiografie (FAG) ist ebenfalls eine Methode zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung unklarer Gefäßprozesse (Abbildung 15). Dafür wird ein wasserlöslicher fluoreszierender Farbstoff (Natriumfluorescein oder Indocyaningrün) intravenös appliziert (Meyer-Rüsenberg HW, Emmerich KH 2007). Die Gefäßsysteme werden zeitlich versetzt, je nach Anreicherung durch eine Funduskamera, dargestellt. Diesem Farbstoff ist es physiologisch nicht möglich, aus dem Gefäßbett zu entweichen. Die Fluoreszenzphänomene der Aderhaut- und Netzhautgefäße schwächen sich normalerweise nach 40-60 Sekunden ab. Sollten danach noch Hyperfluoreszenzen sichtbar sein, bedeutet das, dass Leckagen vorhanden sind und der Fluoreszenzstoff aus den geschädigten Gefäßen austritt. Diese Leckagen entstehen durch eine operationsbedingte Störung der Blut-Retina-Schranke (siehe 1.3.2 Pathophysiologie des zystoiden Makulaödems) und das zystoide Makulaödem zeigt sich in seinem typischen blütenähnlichen Erscheinungsbild (Meyer-Rüsenberg HW, Emmerich KH 2007; Dithmar und Holz 2008).

Die OCT bietet im Gegensatz zur FAG den Vorteil, dass sie nicht invasiv und schnell durchführbar ist, es entsteht keine schädliche Strahlen- oder Lichtbelastung. Sie birgt deshalb keine Risiken oder Nebenwirkungen für den Patienten. Außerdem weist sie einen hohen Grad der Reproduzierbarkeit auf (Yang et al. 2016). Demzufolge ist sie sowohl für Entscheidungen über die weitere Prozedur als auch für die Verlaufsbeobachtung geeignet

(Bhende et al. 2018). Die OCT bietet eine vertikale Darstellung der Netzhaut ohne dynamische Phänomene.

Die FAG liefert ebenfalls eine sehr präzise Netzhautdarstellung, allerdings geht sie mit einigen möglichen Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen, Blässe oder einem anaphylaktischem Schock einher. Das Verfahren ist aufwendiger und beansprucht mehr Zeit bei der Durchführung (Lai et al. 2017). Zudem ist die Interpretation der Ergebnisse sehr subjektiv. Die FAG ist eine Summenantwort der Netzhaut mit dynamischen Phänomenen wie der Leckage.

Nimmt man die FAG als Referenzmethode, so erreicht die OCT eine Sensitivität von 89 % bis 96 % und eine Spezifität von 100 % für das Erfassen zystoider Räume (Antcliff et al. 2000). Die Detektionsrate von zystoiden Makulaödemen ist bei den beiden Verfahren annähernd gleichzusetzen (Antcliff et al. 2000; Lai et al. 2017). Zudem können durch die OCT bereits Frühstadien eines Makulaödems erkannt werden, die in der FAG zu diesem Zeitpunkt noch nicht zu sehen sind, da möglicherweise noch kein Fluoreszein entweicht (Benson et al. 2009). Die OCT ermöglicht eine extrem hohe axiale Auflösung von 3,9 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ und eine laterale von 5,7 $\mu\text{m}/\text{pixel}$. Somit können auch mikrostrukturelle Veränderungen veranschaulicht werden (Wakabayashi et al. 2009; Lai et al. 2017; Heidelberg Engineering). Sofern ein Makulaödem vorhanden ist äußert sich dies in einer fovealen Dickenzunahme, verbunden mit verminderter Sehschärfe (2.5.2 Optische Kohärenztomografie (OCT)). Bei Patienten ohne Ödem ist keine Dickenzunahme und ebenso ein besserer Visus feststellbar (Loewenstein und Zur 2010).



(Eigene Darstellung von Herrn Prof. Dr. Feltgen)

Abbildung 15: Fluoreszenzangiografie zur Darstellung eines zystoiden Makulaödems
Bildmitte: weiße zystoide Raumforderungen in radiärer blütenförmiger Anordnung (Makulaödem)
Rechts: Gefäßaustritt aus der weiß leuchtenden Papille

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

In einer prospektiven Studie soll untersucht werden, wie häufig ein postoperatives Makulaödem nach primärer rissbedingter Netzhautablösung auftritt. Durch Ausschluss ödembeeinflussender Faktoren und der Anwendung neuerer diagnostischer Methoden soll eine genauere Inzidenzrate bestimmt und nach Möglichkeit ein Risikoprofil formuliert werden. Dazu wurden ausdrücklich alle Unterformen der operativen Ablatiobehandlung eingeschlossen, um einen möglichst realitätsnahen Eindruck zu gewinnen.

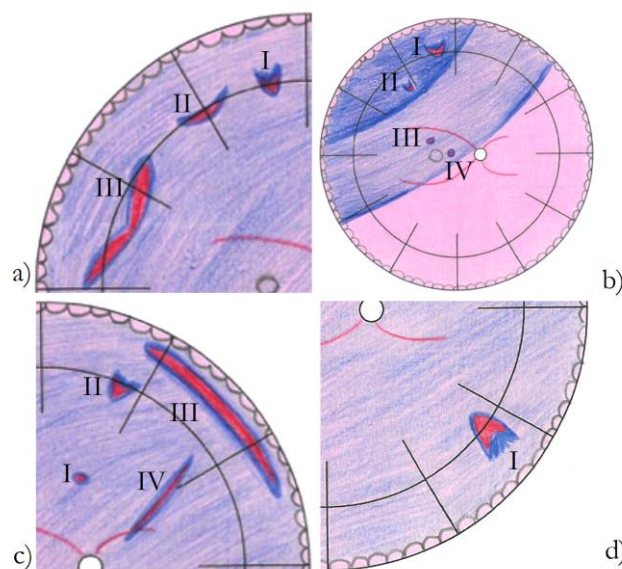
2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden, prospektiven Studie (Abbildung 17) soll das Auftreten eines Makulaödems nach primärer rhegmatogener Ablatio retinae erfasst werden. Allen Patienten mit einer primären rhegmatogenen Ablatio retinae wurde im Zeitraum von April 2016 bis Oktober 2017 eine Teilnahme an der Studie angeboten. Die Rekrutierung erfolgte monozentrisch und konsekutiv (6.1 Patienteninformation & -einwilligung). Geplant und von der Ethik-Kommission der UMG genehmigt war die Rekrutierung von 150 Patienten. Die Studienteilnehmer wurden in der Augenklinik der Georg-August-Universität Göttingen von verschiedenen Netzhautspezialisten operiert.

Abhängig von den Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten für die Studie rekrutiert, informiert und untersucht (6.1 Patienteninformation & -einwilligung; Tabelle 1).

Präoperativ wurden Beschwerdedauer, Zeit der subjektiven Sehverschlechterung, Linsenstatus, Visus und Dioptrien-Wert bestimmt (6.2 Worksheets). Ein Skizzenbild veranschaulichte die Verteilung und Größe der Netzhautlöcher (Abbildung 16). Aufgrund des Notfallcharakters war eine präoperative OCT-Untersuchung nicht vorgesehen.



(Eigene Darstellung, angelehnt an Feltgen et al. 2007)

Abbildung 16: Fundusskizze

Bildbeschriftung: blau -Ablatiofläche; rot – Löcher mit Blick auf die unterliegende Aderhaut

- a) Größe des Foramens: I – kleiner als eine Uhrzeit; II – eine Uhrzeit; III – größer als eine Uhrzeit
 b) Lokalisation des Foramens: I – anterior/vorne; II – intermediär/dazwischen; III – central; IV – an der Makula

- c) Form des Foramens: I – rund; II – Hufeisenform; III – rissförmig; IV – ungewöhnlich
- d) I – Traktion am Lochdeckel

Die Operationsplanung, der Eingriff und der stationäre Aufenthalt unterschieden sich nicht von dem im klinischen Alltag üblichen Vorgehen. Sofern es keine Komplikationen gab, konnten die Patienten am zweiten postoperativen Tag aus dem Krankenhaus entlassen werden. Operationsbezogene Daten wurden dem OP-Bericht (6.2 Worksheets) entnommen. Alle Patienten wurden entweder unter Vollnarkose oder in lokaler Anästhesie operiert. Eindellende Operationstechniken, Glaskörperentfernung (Vitrektomie) oder die Kombination beider Varianten wurden unterschieden. Der OP-Bericht gab Aufschluss über die Koagulationsmethode (Laser vs. Kryokoagulation) und die Art der Tamponade. Außerdem wurden Anzahl, Verteilung und Größe der Netzhautlöcher sowie das mögliche Vorhandensein eines Ora-/Riesenrisses erfasst.

Eine postoperative Kontrolle mit Untersuchung des vorderen und hinteren Augenschnittes inklusive OCT-Untersuchung (Spectral-Domain-OCT bzw. SD-OCT) fand nach 3 und 6 Wochen statt. An beiden Terminen wurden die gleichen Daten ermittelt und in Worksheets dokumentiert (6.2 Worksheets). Als erstes wurden bestkorrigierte Sehschärfe (Visus) und Refraktion bestimmt. Anschließend folgte die medikamentöse Pupillenerweiterung, um eine optimale OCT-Auflösung zu erhalten, sowie eine funduskopische Untersuchung und Beurteilung der Netzhaut.

Im Nachhinein erfassten wir zusätzlich, bei welchen Patienten die Makula initial an der Netzhautablösung beteiligt war. Dies ermittelten wir durch die Berichte der stationären Aufnahme/des Stationsaufenthalts, anhand einer Sehschärfe unter 0,1 und durch den Operationsbericht.

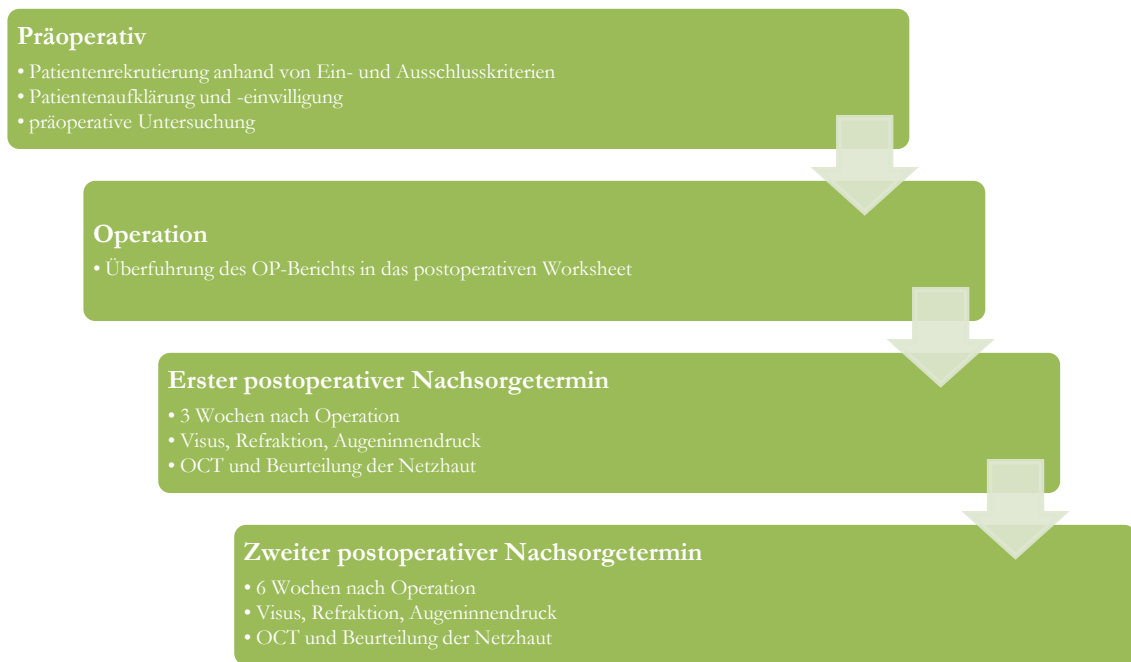


Abbildung 17: Studiendesign als Flussdiagramm

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

- Operationsindikation aufgrund einer primären rhegmatogenen Netzhautablösung (Ab- la- tio retinae)
- Alter > 18 Jahre
- Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Fehlende Einwilligungs-/Aufklärungsmöglichkeit des Patienten
- Z. n. Voroperationen an der Netzhaut
- Bekannte entzündliche Netzhauterkrankungen
- Bekannte Makuladegeneration
- Patienten mit funduskopisch sichtbarem präoperativ bestehendem zystoidem Maku- laödem (z. B. Uveitis, Diabetes, retinaler Venenverschluss, Irvine-Gass-Syndrom nach Kataraktoperation, chorioidale Neovaskularisation im Rahmen einer altersabhängigen Makuladegeneration).
- Patienten mit angeborenen Netzhauterkrankungen (z. B. Retinopathia prä maturorum, Retinopathia pigmentosa, familiäre exsudative Vitreoretinopathie (FEVR), Morbus

COATS) oder bekannten Netzhaut-Glaskörperdystrophien (z. B. Stickler-Syndrom, Wagner-Syndrom)

- Gleichzeitig erforderliche Kataraktoperation
- Dichte Trübung der optischen Medien, so dass eine präoperative Diagnostik nicht durchführbar oder aussagekräftig ist (z. B. dichte Katarakt, Glaskörperblutungen, Synchisis scintillans)
- Entzündliche Allgemeinerkrankungen, die häufiger mit einem zystoiden Makulaödem assoziiert sind (z. B. M. Crohn, M. Wegener, Vaskulitis)

2.2.3 Abbruchkriterien

Patienten, die beide Nachsorgetermine nicht wahrnehmen konnten oder wollten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Bei einigen Patienten wurde innerhalb der beobachteten sechs Wochen eine erneute Netzhautablösung, eine sogenannte Reablatio, festgestellt, welche eine wiederholte operative Korrektur erforderte. Da diese Patienten durch die abermalige Netzhautmanipulation ein höheres Risiko für ein Makulaödem aufweisen, wurden die Betroffenen ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

2.3 Befunderhebung/Visitenplan

Tabelle 1: Befunderhebung/Visitenplan

Merkmal	Präop.	OP-Bericht	T3	T6
Geschlecht	X	X	X	X
Alter	X	X	X	X
Operiertes Auge	X	X	X	X
Beschwerdedauer	X			
Sehverschlechterung	X			
Linsenstatus	X			
Myopie	X		X	X
Refraktion	X		X	X
Visus	X		X	X
Augeninnendruck			X	X
Netzhautdicke			X	X
Intraretinale Flüssigkeit			X	X
Gliose			X	X
Neurosensorische Abhebung			X	X
Aktuelle Gasmenge/Öl			X	X
Art des Eingriffs		X		
Ora-Riss/Riesentriss		X		
Koagulation		X		
Art der Tamponade		X		
Gesamtzahl d. Netzhautlöcher und Lochverteilung	X	X		
Reablatio			X	X
Initiale Makulabeteiligung	X	X		

2.4 Zielparameter

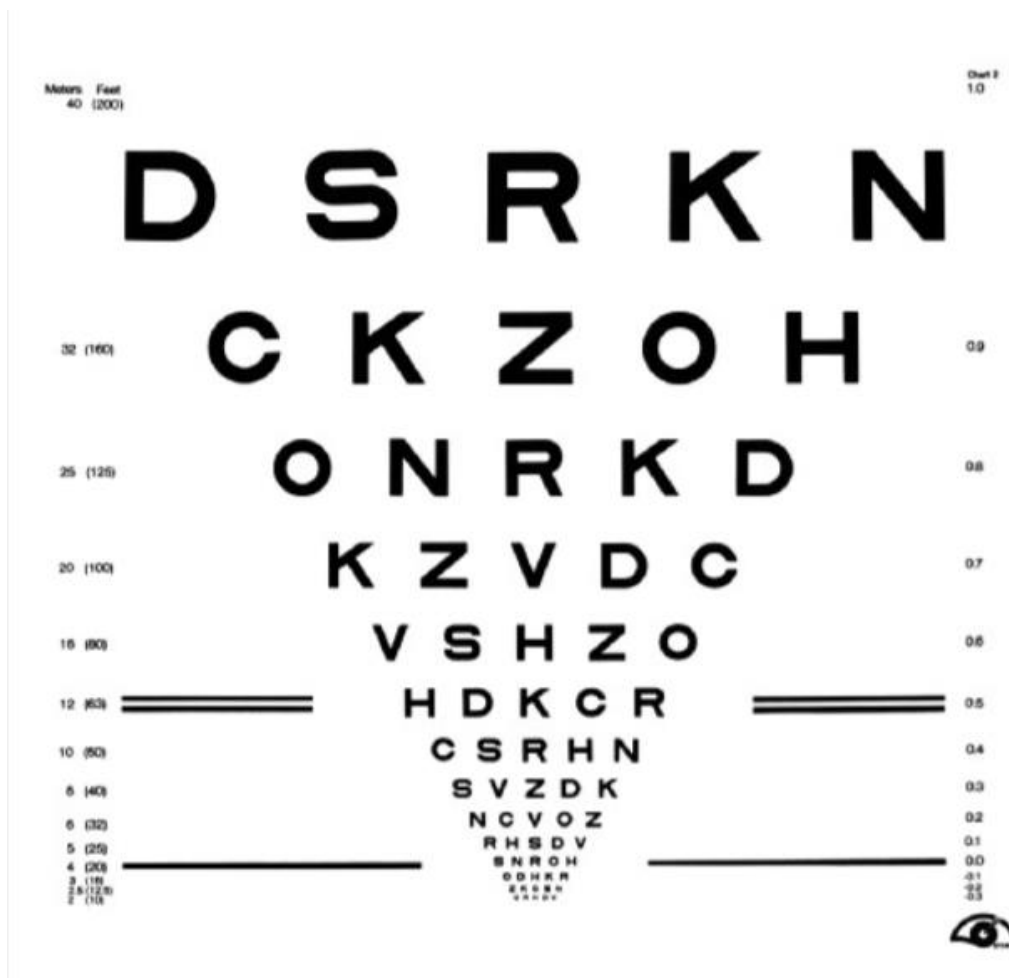
Das Hauptziel der Studie ist es, den Anteil der Patienten mit postoperativer intraretinaler Flüssigkeit (Makulaödem) zu erfassen.

Nebenbei untersuchten wir, ob andere Faktoren wie Geschlecht, Alter, Beschwerdedauer, Sehverschlechterung, Linsenstatus, Kurzsichtigkeit, Refraktion, Visus, Augeninnendruck, Netzhautdicke, Gliose, neurosensorische Abhebung, Art des Eingriffs, Ora-/Riesentriss, Koagulation, Art der Tamponade, Gesamtzahl der Netzhautlöcher und Lochverteilung oder die initiale Makulabeteiligung einen Einfluss auf die Makulaödementwicklung haben oder zumindest damit korrelieren.

2.5 Diagnostische Methoden

2.5.1 Sehschärfestimmung

Bestkorrigierte Sehschärfe bedeutet, dass der Patient die bestmögliche Brillenkorrektur erhält. Dieser Punkt ist bei der vorliegenden Studie besonders zu beachten, da sich die Brechkraft durch den operativen Eingriff deutlich ändern kann. Durch das Refraktometer wird zunächst die Fehlsichtigkeit des Patienten objektiv bestimmt, um anschließend eine passende Linse zum Ausgleich zu ermitteln. Während des monokularen Sehtests wird diese vor das zu prüfende Patientenaugen gehalten, das andere Auge wird abgedunkelt. Dadurch kann der Visus mit der individuellen maximalen Sehkraft bestimmt werden. Hierfür sind Normwerte für Sehtafeln und Beleuchtung vorgeschrieben. Wir verwendeten die in klinischen Studien üblichen ETDRS-Tafeln (Gräf et al. 2007)(Abbildung 18). Die Patienten werden aufgefordert, Buchstaben im Abstand von 4 Metern mit bestmöglicher Refraktionskorrektur vorzulesen. Falls eine Mindestanzahl an Buchstaben nicht gelesen werden kann, die Sehschärfe demnach zu schlecht ist, wird der Testabstand auf 1 m verkürzt und ein Korrekturfaktor angewendet.



(Institute NE 2012)

Abbildung 18: ETDRS-Tafel, Genehmigung von Flickr, veröffentlicht unter einer CC BY 2.0 Lizenz (<https://www.flickr.com/photos/nationaleyeinstitute/7544604904>)

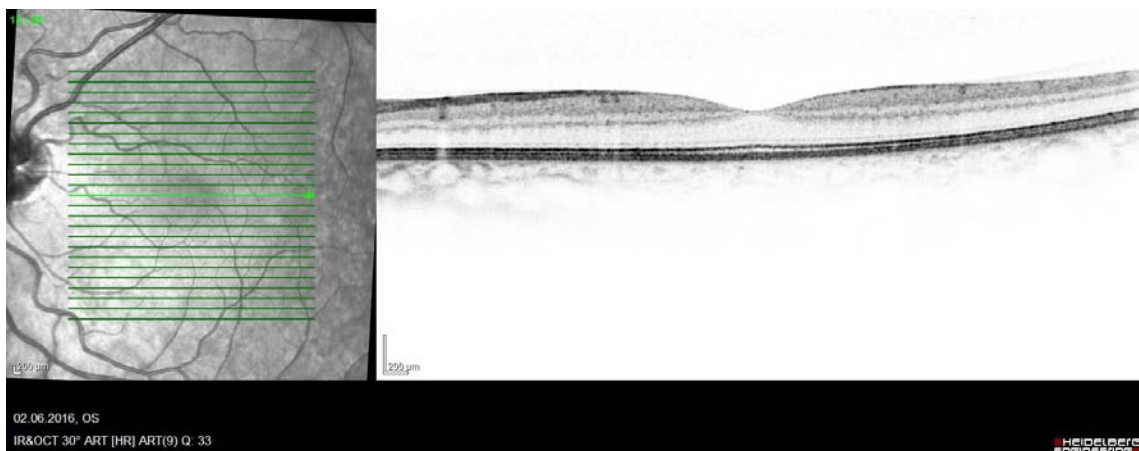
Der Buchstabenwert entspricht der Sehkraft und lässt sich in eine Dezimalzahl oder einen LogMAR-Wert übertragen. LogMAR ist der dekadische Logarithmus des „*minimum angle of resolution*“ also der Logarithmus der visuellen Auflösungsschärfe. Diese Einheit ist für wissenschaftliche Zwecke besonders geeignet, da somit die korrekten Verhältnisse bei Betrachtung einer größeren Visusspanne adäquat zum Ausdruck kommen. Visusunterschiede im oberen und im unteren Bereich werden somit in angemessenen Dimensionen dargestellt (Kroll et al. 2007).

2.5.2 Optische Kohärenztomografie (OCT)

Eine optische Kohärenztomografie wurde nach 3 und 6 Wochen postoperativ zur Kontrolle der Netzhaut durchgeführt. Zum einen wurde die Netzhautdicke bzw. die foveale Dicke bestimmt (Abbildung 21), zum anderen wurde ermittelt, ob intraretinale Flüssigkeit, eine Gliose, eine neurosensorische Abhebung oder eine Reablatio besteht. Die foveale Dicke definiert sich als die Durchschnittsdicke im zentralen Netzhautbereich bei einem Durch-

messer von 1000 μm (Abbildung 21, linkes Bild, zentraler Kreis mit Beispieldicke von 405 μm). Eine kolorierte Karte, auf der jede Farbe einer bestimmten Netzhautdicke entspricht, visualisiert ebenfalls das Netzhautdickenprofil und veranschaulicht die Oberflächenveränderung (Chan et al. 2006) (Abbildung 21, rechtes Bild). Die intraretinalen zystoiden Läsionen sind nicht mit den ORT („outer retinal tubulations“) zu verwechseln, welche histologisch die Degeneration von Photorezeptoren darstellen. Dies sind ebenso runde hyporeflektive Hohlräume, welche im Gegensatz zum zystoiden Makulaödem von einer stark hyperreflektiven Linie umgeben sind (Schmitz-Valckenberg et al. 2017).

Wir verwendeten ausschließlich das Gerät von Heidelberg Engineering, SPECTRALIS HRA + OCT, mit dem eine Kombination aus retinaler Angiografie und optischer Kohärenztomografie möglich ist. Zu jedem Kontrolltermin wurde eine OCT-Aufnahme erstellt. Pro Messung wurden 25 parallele Schnitte (raster Scan) mit einem Abstand von 240 μm und einer Länge von 8 mm und einem Aufnahmewinkel von 20x20 Grad angefertigt (Abbildung 19; Abbildung 20). Wir wählten den FAST RNFL (retinal nerve fiber layer – retinale Nervenfaserschicht) Scan Modus und kombinierten diesen mit dem HR/„High resolution“-Modus (hohe Auflösung). Dieser ist zwar nicht ganz so schnell wie der HS/„High Speed“-Modus, generiert jedoch eine höhere Aufnahmequalität und ist dennoch in weniger als 30 Sekunden durchführbar (Heidelberg Engineering).

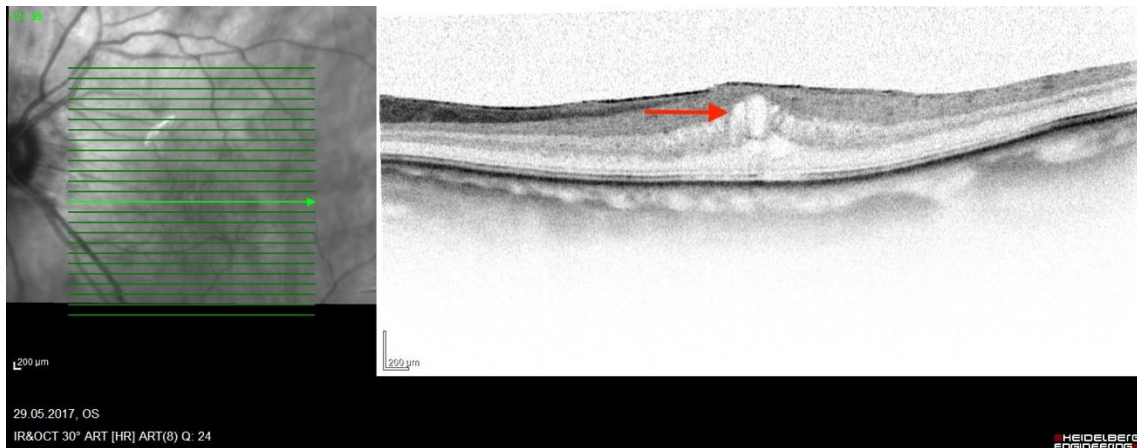


(Universitätsmedizin Göttingen, Augenklinik, Studienpatient NA-0002)

Abbildung 19: Raster-Scan, OCT - kein Makulaödem

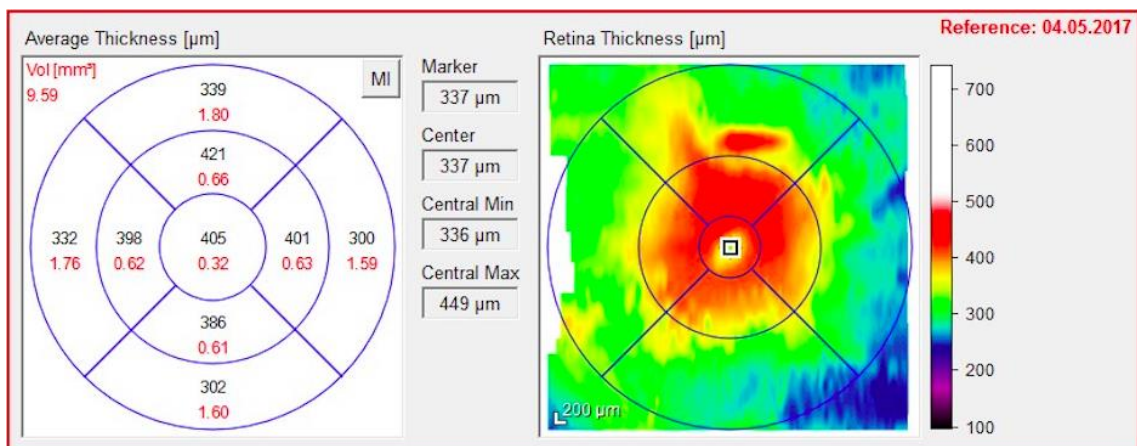
Links: Abbildung vom Raster-Scan der Retina, Blick auf die Netzhaut; Grüne Linien = Netzhaut-schnitte; Grüner Pfeil = ausgewählte Schnittebene (Rechts)

Rechts: Schnitt durch die Retina; Einsenkung = Makula; Normalbefund



(Universitätsmedizin Göttingen, Augenklinik, Studienpatient NA-0094)

Abbildung 20: Raster-Scan, OCT - zystoides Makulaödem sichtbar
 Links: Abbildung vom Raster-Scan der Retina, Blick auf die Netzhaut; Grüne Linien = Netzhaut-schnitte; Grüner Pfeil = ausgewählte Schnittebene (Rechts)
 Rechts: Schnitt durch die Retina; im Bereich der Makula sind weiße zystoide Vakuolen sichtbar (roter Pfeil)



(Universitätsmedizin Göttingen, Augenklinik, Studienpatient NA-0094)

Abbildung 21: Retinale Dickenmessung, OCT
 Links: Durchschnittliche Dickenmessung (schwarze Zahlen); Volumen (rote Zahlen); Bereich der Makula = mittlerer Kreis
 Rechts: Farbdarstellung der retinalen Dicke; Jede Farbe definiert eine bestimmte Netzhautdicke wieder (Farbskala rechts neben dem Übersichtsbild)

2.6 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in Kooperation mit Herrn Sebastian Pfeiffer von der AG Biometrie und Studiendokumentation des Studienzentrums der UMG analysiert.

Dabei wurden für die erhobenen Parameter zunächst deskriptive Werte berechnet.

Wir verwendeten den t-Test für den Vergleich der Mittelwerte (Alter, Gesamtzahl der Netzhautlöcher, Netzhautdicke, Visus) in den beiden Populationen (Patienten mit Makulaödem vs. Patienten ohne Makulaödem).

Um potentielle Risikofaktoren für ein postoperatives Makulaödem herauszufinden, nutzten wir die Methode der logischen Regression. Die logische Regression ist verglichen mit der ANCOVA-Methode beim vorliegenden Datensatz sinnvoller, da es sich in unserer Studie um einen binären Endpunkt handelt (Makulaödem vorhanden vs. Makulaödem nicht vorhanden). Parameter mit einem p-Wert $<0,2$ stellen mögliche Einflussfaktoren für die Makulaödementwicklung dar und wurden anschließend auf eine signifikante Korrelation getestet.

Bei den kategorialen Variablen (Geschlecht, Beschwerdedauer vor der Operation, Gliose, neurosensorische Abhebung, Makulabeteiligung, Art des Eingriffs, Art der Tamponade, Netzhautdicke $>300 \mu\text{m}$) nutzten wir Fishers exakter Test sowie Pearson's Chi-Quadrat-Test. Fishers exakter Test fand Anwendung, wenn die Anzahl der Beobachtungen in mindestens einer Zelle der Häufigkeitstabelle kleiner als fünf ist, ansonsten wählten wir den Chi-Quadrat-Test.

2.7 Ethik-Votum

Der Arbeitsplan wurde von der Ethik-Kommission der UMG begutachtet und am 14.01.2016 genehmigt (Antragsnummer 1/12/15).

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von April 2016 bis Oktober 2017 wurden 150 Augen von 150 Patienten in die Studie eingeschlossen.

22 der Patienten haben sich entschlossen die Studie zu verlassen. Mögliche Gründe waren fehlende Zeit der Patienten, weite Anreise, keine Transportmöglichkeit oder fehlende Motivation an der Studie teilzunehmen. 18 weitere Patienten erlitten eine erneute Netzhautablösung, eine sogenannte Reablatio, und mussten wiederholt operiert werden, weshalb sie ebenfalls aus dieser Studie ausgeschlossen wurden.

Schließlich konnten die Datensätze von 110 Patienten analysiert werden. Die Basischarakteristika dieses Studienkollektivs sind in Tabelle 2 dargestellt. Es wurden insgesamt 61 männliche (55,5 %) und 49 weibliche Patienten (44,5 %) eingeschlossen. In 52,7 % war das rechte, in 47,3 % das linke Auge betroffen. Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten betrug 61,8 Jahren (SD 11,5). Zwei Drittel der Patienten besaßen noch die eigene Linse, bei dem restlichen Drittel war bereits eine Kunstlinsenimplantation durchgeführt worden. Die Beschwerdedauer vor der Operation (T0) ließ sich bei 90 Patienten zuverlässig ermitteln. Davon konsultierte die eine Hälfte in den ersten 3 Tagen der Symptome den Arzt (44 Patienten/ 40,0 %), die andere Hälfte erst später (46 Patienten/ 41,8 %). Bei 20 Patienten (18,2 %) ließ sich die Beschwerdedauer nicht ermitteln.

Tabelle 2: Basischarakteristika

Gesamtzahl der Patienten/Augen (n)	110 (100 %)
Geschlecht (Anzahl/ %)	
Frauen	49 (44,5)
Männer	61 (55,5)
Alter zur OP in Jahren (\pm SD; Range)	61,8 \pm SD 11,5 (23-86)
Linsenstatus (Anzahl/ %)	
Phak	63 (57,3)
Pseudophak	33 (30,0)
Fehlende Werte	14 (13,4)
OP-Auge (Anzahl/ %)	
Rechts	58 (52,7)
Links	52 (47,3)
Beschwerdedauer vor der OP (Anzahl/ %)	
\leq 3 d	44 (40,0)

>3 d	46 (41,8)
Fehlende Werte	20 (18,2)

3.1 Netzhautmorphologie

Postoperativ wurden die Patienten nach 3 (T3) und 6 Wochen (T6) untersucht. Wurde an einem der Termine, eine Komplikationen (intraretinale Flüssigkeit, neurosensorische Abhebung, epiretinale Gliose) festgestellt, wurden die Patienten als ‚positiv‘ für den entsprechenden Befund über den gesamten Zeitraum gewertet, so dass Mehrfachnennungen nicht möglich sind (Abbildung 22). Bei 19 Patienten (17,3 %) wurde eine postoperative intraretinale Flüssigkeitsansammlung, also ein zystoides Makulaödem diagnostiziert. 23 Patienten (20,9 %) hatten bei mindestens einer der postoperativen Kontrollen eine epiretinale Gliose und 24 Patienten (21,8 %) eine neurosensorische Abhebung.

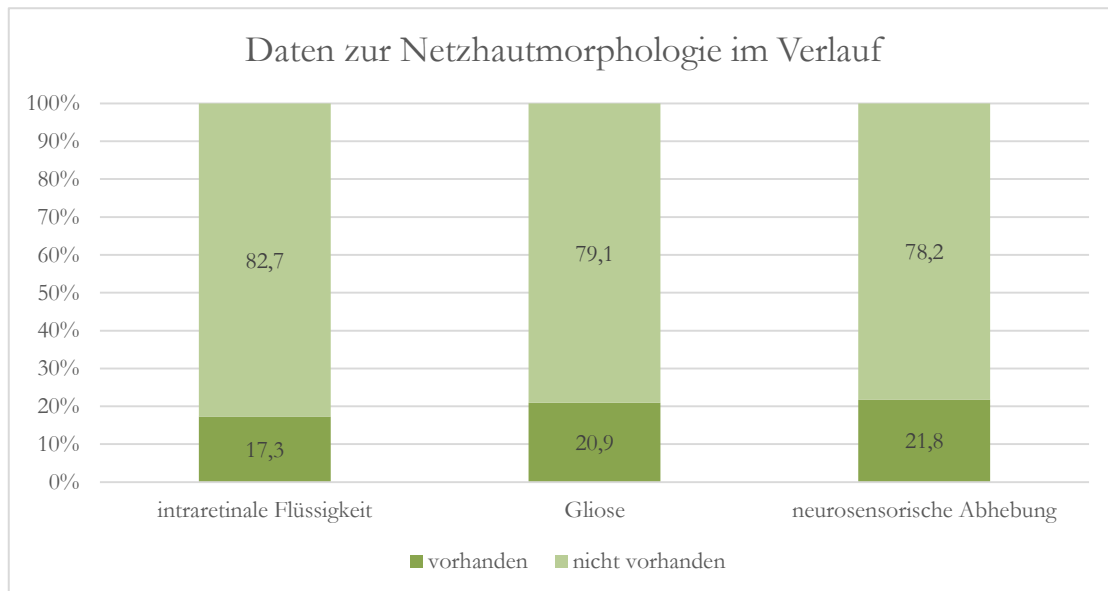


Abbildung 22: Daten zur Netzhautmorphologie im Verlauf (n=110)

Die durchschnittliche Netzhautdicke (Tabelle 3) unterschied sich kaum an den beiden Kontrollpunkten (T3 (n=101): 296,1 μm ; T6 (n=99): 298,9 μm). Insgesamt wiesen ungefähr die Hälfte der Patienten eine erhöhte Netzhautdicke (>300 μm) auf (T3 (n=101): 50 Patienten (49,5 %); T6 (n=99): 53 Patienten (53,5 %)).

Tabelle 3: Netzhautdicke im Verlauf

Merkmal	3 Wochen postop. (T3)	6 Wochen postop. (T6)	Gesamtzahl der Patienten/Augen (T3/T6)
Durchschnittliche Netzhautdicke (μm)	296,1	298,9	101/99

Erhöhte Netzhautdicke \geq 300 μm (Anzahl/ %)	50 (49,5 %)	53 (53,5 %)	101/99
--	-------------	-------------	--------

Bei 50 Patienten (45,5 %) wurde eine initiale Makulabeteiligung festgestellt (Tabelle 4). Bei 56 Patienten (50,9 %) war die Makula anliegend und nicht von der Netzhautablösung betroffen. Patienten mit einem postoperativen Makulaödem (n=19) hatten initial häufiger eine Netzhautablösung mit Makulabeteiligung (10 Patienten/ 52,6 %) als Patienten ohne eine initial abgehobene Makula (8 Patienten/ 42,1 %). Bei Patienten ohne Makulaödem war die Makula meist nicht von der Netzhautablösung betroffen (48 Patienten/52,7 %). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativ abgehobener Makula und Nachweis eines postoperativen Makulaödems war nicht nachweisbar ($p=0,5248$; Fishers exakter Test)

Tabelle 4: Initiale Makulabeteiligung bei der Netzhautablösung

Merkmal	präoperative Makulabeteiligung	Keine präoperative Makulabeteiligung	Fehlende Werte	Total
Makulaödem vorhanden	10 (52,6)	8 (42,1)	1 (5,3)	19 (100)
Makulaödem nicht vorhanden	40 (44,0)	48 (52,7)	3 (3,3)	91 (100)
Total	50 (45,5)	56 (50,9)	4 (3,7)	110 (100)

3.2 Augeninnendruck

Der mittlere Augeninnendruck lag an beiden Kontrollvisiten im Normbereich (10-21 mmHg) und war nahezu identisch (T3 (n=103): 17,5 mmHg; T6 (n=97): 16,0 mmHg).

Tabelle 5: Augeninnendruck im Verlauf

Merkmal	3 Wochen postop. (T3)	6 Wochen postop. (T6)	Gesamtzahl der Patienten/Augen (3 Wochen postop./6Wochen postop.)
Durchschnittlicher Augeninnendruck (mmHg)	17,5	16,0	103/97

3.3 Operationsdaten

Die Operation erfolgte entweder durch einen eindellenden Eingriff, eine Vitrektomie oder eine Kombination beider Verfahren (Abbildung 23; n=110). Über die Hälfte der Patienten wurden eindellend operiert (60 Patienten/ 54,5 %). Die zweithäufigste Methode war die Vitrektomie mit 27 Patienten (24,5 %), gefolgt von der Kombination der beiden Verfahren mit 23 Patienten (20,9 %).

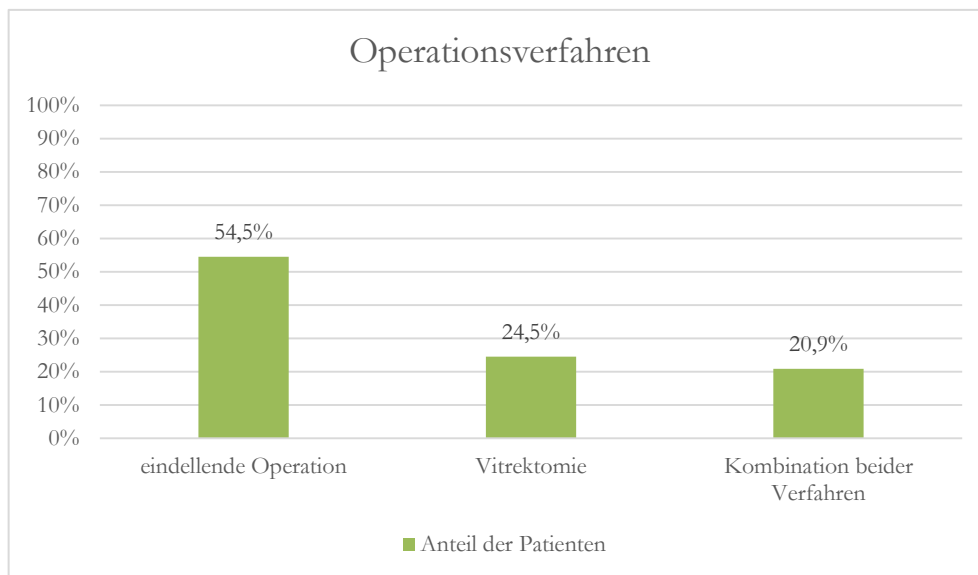


Abbildung 23: Operationsverfahren (n=110)

Die Netzhautlöcher wurden vernarbend durch Laser- und/oder Kryokoagulation behandelt (Abbildung 24; n=110). Mit Abstand am häufigsten wurde die Kryokoagulation gewählt (85 Patienten/ 77,3 %). Laserkoagulation (17 Patienten/ 15,5 %) und die Kombination beider Varianten (8 Patienten/ 7,3 %) fanden seltener Verwendung.

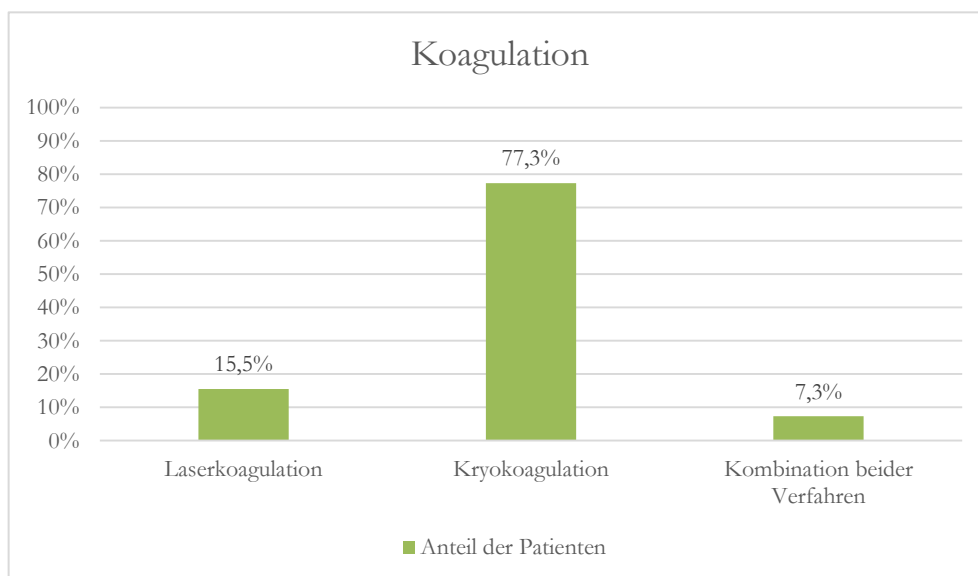


Abbildung 24: Koagulationsverfahren (110 Patienten)

Im Rahmen der Operation wurden verschiedene Tamponaden (Abbildung 25; n=110) genutzt. Am häufigsten wurde SF6-Gas verwendet (56 Patienten/ 50,9 %), gefolgt von C2F6-Gas (18 Patienten/ 16,4 %) und Öl (14 Patienten/ 12,7 %). Bei 22 Patienten (20,0 %) war keine spezifische Tamponade erforderlich.

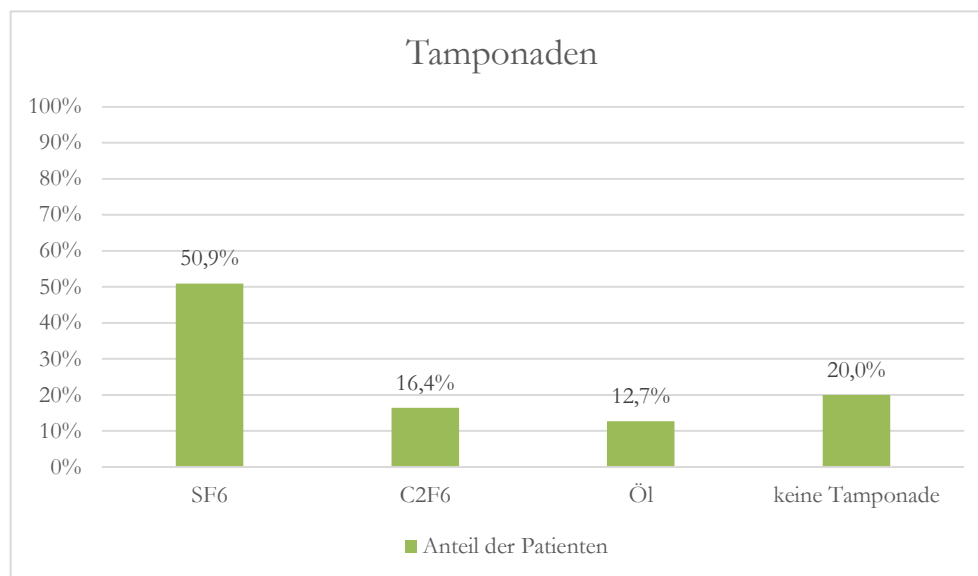


Abbildung 25: Tamponaden (110 Patienten)

3.4 Netzhautlöcher

Im Durchschnitt wurden präoperativ (T0 (n=84)) 2,2 Löcher festgestellt (Tabelle 6). Dieser Wert entspricht nahezu dem intraoperativ (n=82) ermittelten Durchschnittswert (2,3 Löcher). Die maximal identifizierte Lochzahl betrug präoperativ 10, intraoperativ wurden höchstens 8 Löcher angegeben. Ein Ora-Riss/Riesenriss wurde bei 3 Patienten festgestellt (3,1 %; n=97), von denen 2 ein Makulaödem entwickelt haben.

Tabelle 6: Gesamtzahl der Netzhautlöcher

Visite	N	NMiss	Mean	STD	SEM	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95%L CL)	Mean (95% UCL)
präop. (T0)	84	26	2,2	1,9	0,2	1,0	1,0	1,0	2,0	10,0	1,8	2,6
operativ	82	28	2,3	1,5	0,2	1,0	1,0	2,0	3,0	8,0	1,9	2,6

3.5 Visus

Der durchschnittliche Visus (Tabelle 7; Tabelle 8) war präoperativ am geringsten (T0 (n=92): 1,0 LogMar = 0,1 dezimale Sehschärfe). Postoperativ fanden sich bessere Werte.

Zum Zeitpunkt T3 (n=108) betrug die Sehschärfe 0,37 LogMar (entspricht 0,4 dezimale Sehschärfe; Differenz zu T0: -0,65 LogMar) und zum Zeitpunkt T6 (n=105) 0,29 LogMar (entspricht 0,5 dezimale Sehschärfe; Differenz zu T0: -0,75 Log Mar).

Die mittlere präoperative Brechkraft lag bei -3,5 Dioptrien (sphärisches Äquivalent) und bedeutet, dass die meisten Patienten myop waren (Tabelle 9; n=54). Die mittlere Brechkraft verbesserte sich zur ersten Kontrolle (n=105) auf -2,3 Dioptrien und erreichte den besten Wert von -2,2 Dioptrien zur zweiten Kontrollvisite (n=105).

Tabelle 7: Visus - LogMar Absolutwerte

LogMar Absolutwerte												
Visite	N	NMiss	Mean	STD	SEM	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95%L CL)	Mean (95%U CL)
präop.	92	18	1,00	0,90	0,09	0,00	0,16	0,70	2,28	2,28	0,81	1,18
T3	108	2	0,37	0,45	0,04	-0,08	0,09	0,26	0,52	2,28	0,28	0,45
T6	105	5	0,29	0,29	0,03	-0,16	0,06	0,22	0,52	1,16	0,24	0,35
LogMar Werte – Differenz zum präoperativen Wert												
T3	90	20	-0,65	0,76	0,08	-2,34	-1,40	-0,38	-0,06	0,50	-0,80	-0,49
T6	88	22	-0,75	0,77	0,08	-2,36	-1,52	-0,45	-0,10	0,34	-0,91	-0,59

Tabelle 8: Visus - Umrechnung

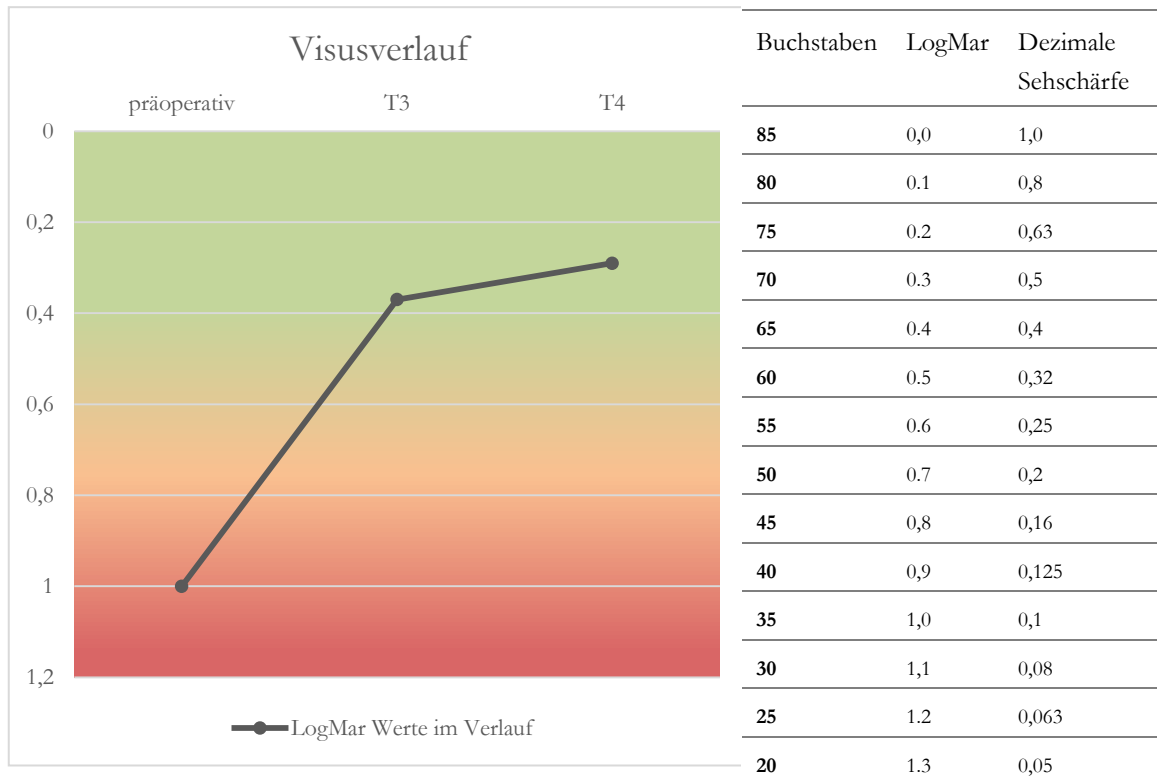


Abbildung 26: Visusverlauf

Der Farbverlauf verdeutlicht die Visusverbesserung (rot → grün)

Tabelle 9: Refraktion

Refraktion Absolutwerte (in dpt.)												
Visite	N	NMiss	Mean	STD	SEM	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean (95%L CL)	Mean (95%U CL)
präop.	54	56	-3,5	4,2	0,6	-17,0	-6,0	-2,9	-1,0	10,0	-4,6	-2,3
T3	105	5	-2,3	3,6	0,4	-14,0	-3,8	-2,0	-0,4	6,1	-3,0	-1,5
T6	105	5	-2,2	3,6	0,4	-14,0	-4,3	-1,9	-0,1	5,3	-2,9	-1,5

3.6 Risikofaktoren für ein zystoides Makulaödem

Keiner der Parameter Geschlecht, Alter, Gesamtzahl der Netzhautlöcher, Linsenstatus, initiale Makulabeteiligung, Koagulationsmethode, Art des Eingriffs oder der Tamponade konnte in der multivariaten Analyse als Risikofaktor für ein zystoides Makulaödem nachgewiesen werden (Tabelle 10; alle $p > 0,05$). Auch eine neurosensorische Abhebung oder ein verminderter Visus war nicht vermehrt mit einem Makulaödem assoziiert (alle $p > 0,05$).

Eine signifikanten Einfluss zeigte die epiretinale Gliose. Diese ging häufiger mit einem postoperativen Makulaödem einher ($p = 0,0125$).

Außerdem trat das postoperative Makulaödem signifikant häufiger (p -Wert = 0,0061) bei Patienten mit kürzerer Beschwerdedauer auf (bei einer Beschwerdedauer von ≤ 3 d hatten 31,8 % ein postoperatives Makulaödem; bei einer Beschwerdedauer von > 3 d, 8,7 %).

Die durchschnittliche Netzhautdicke (Tabelle 10) war bei Patienten, die ein zystoides Makulaödem aufwiesen an beiden Kontrollterminen erhöht (T3 (n=16): 315,7 μm ; T6 (n=17): 324,4 μm) und lag weit über der Grenze von 300 μm . Patienten ohne Makulaödem hatten im Durchschnitt keine erhöhte Netzhautdicke (T3 (n=85): 292,4 μm ; T6 (n=81): 293,2 μm). Dieses Ergebnis liegt jedoch nur nahe an der Grenze zur Signifikanz ($p = 0,0504$). Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit Makulaödem, so weisen circa zwei Drittel der Patienten zu beiden Visiten eine Netzhautdicke über 300 μm auf (T3 (n=16): 9 Patienten/ 56,3 %; T6 (n=18): 12 Patienten/ 66,7 %).

Tabelle 10: Risikofaktoren für ein Makulaödem

Merkmal/Risikofaktor	Makulaödem		Total	p-Wert
	Ja	Nein		
Geschlecht (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
Frauen	7 (36,8)	42 (46,2)	49	$p = 0,4576$
Männer	12 (63,2)	49 (53,8)	61	Fishers exakt Test:
Total	19	91	110	$p = 0,6129$
Alter zur OP in Jahren (\pm SD; Spektrum)	61,9 \pm SD 15,0; (24-86)	61,8 \pm SD 10,7; (23-82)		t-Test: $p = 0,9870$
Total	19	91	110	
Beschwerdedauer vor der OP (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test: $p = 0,0061$
≤ 3 d	14 (77,8)	30 (41,7)	44	Fishers exakt Test:
> 3 d	4 (22,2)	42 (58,3)	46	$p = 0,0081$
Total	18	72	90	
Linsenstatus (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
Phak	10 (58,8)	53 (67,1)	63	$p = 0,5151$
Pseudophak	7 (41,2)	26 (32,9)	33	Fishers exakt Test:

Merkmal/Risikofaktor	Makulaödem		Total	p-Wert
Total	17	79	96	p=0,5779
Gliose (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
Ja	8 (42,1)	15 (16,5)	23	p=0,0125
Nein	11 (57,9)	76 (83,5)	87	Fishers exakter Test:
Total	19	91	110	p=0,0255
Neurosensorische Abhebung (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
Ja	2 (10,5)	22 (24,2)	24	p=0,1901
Nein	17 (89,5)	69 (75,8)	86	Fishers exakter Test:
Total	19	91	110	P=0,2366
Initiale Makulabeteiligung (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
Ja	10 (52,6)	40 (44,0)	50	p=0,6780
Nein	8 (42,1)	48 (52,7)	56	Fishers exakter Test:
Fehlende Werte	1 (5,3)	3 (3,3)	4	p=0,5248
Total	19	91	110	
Art des Eingriffs (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
Eindellende Operation	10 (52,6)	50 (54,9)	60	p=0,9778
Vitrektomie	5 (26,3)	22 (24,2)	27	Fishers exakter Test:
Kombination beider Verfahren	4 (21,1)	19 (20,9)	23	p=1,0000
Total	19	91	110	
Koagulationsmethode (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
Laserkoagulation	1 (5,9)	16 (94,1)	17	p=0,3476
Kryokoagulation	17 (20)	68 (80)	85	Fishers exakter Test:
Kombination beider Verfahren	1 (12,5)	7 (87,5)	8	P=0,4829
Total	19	91	110	
Art der Tamponade (Anzahl/ %)				Chi-Quadrat-Test:
SF6	11 (57,9)	45 (49,5)	56	p=0,3254
C2F6	4 (21,1)	14 (15,4)	18	Fishers exakter Test:
Öl	0 (0)	14 (15,4)	14	p=0,3014
Keine Tamponade/ Ringer	4 (21,1)	18 (19,8)	22	
Total	19	91	110	
Gesamtzahl der Netzhautlöcher (Spektrum)				
T0	2,2 (1-10)	2,2 (1-9)	/	t-Test:
				p=0,9605
intraoperativ	2,4 (1-5)	2,2 (1-8)	/	t-Test:
				p=0,7381
Netzhautdicke in μm (Spektrum)				

Merkmal/Risikofaktor	Makulaödem		Total	p-Wert	
T3	315,7 (226-626)	292,4 (170-509)	/	t-Test:	
Total	16	85	101	p=0,3446	
T6	324,4 (241-528)	293,2 (168-528)	/	t-Test:	
Total	17	81	98	p=0,0504	
Netzhautdicke $\geq 300 \mu\text{m}$ (Anzahl/ %)					
T3	Ja	9 (56,3)	41 (48,2)	50	Chi-Quadrat-Test:
	Nein	7 (43,8)	44 (51,8)	51	p=0,5564
	Total	16	85	101	Fishers exakter Test: p=0,5962
T6	Ja	12 (66,7)	41 (50,6)	53	Chi-Quadrat-Test:
	Nein	6 (33,3)	40 (49,4)	46	p=0,2169
	Total	18	81	99	Fishers exakter Test: p=0,2975
Visus (LogMar)					
T3	0,48	0,35	/	t-Test:	
Total	19	89	108	p=0,2428	
T6	0,31	0,29	/	t-Test:	
Total	19	86	105	p=0,7808	

4 Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Studie betrug der Anteil der 110 Ablatio-Patienten mit einem postoperativen zystoiden Makulaödem 17,3 %. Damit ist diese postoperative Komplikation, unabhängig von der Operationsart, bei jedem 6. Patienten zu erwarten, was ein überraschend häufiges und bisher nicht bekanntes Ereignis darstellt.

Retrospektive Studien haben eine breite Spanne für die Inzidenz des zystoiden Makulaödems von 5,6-43 % beschrieben (Lobes und Grand 1980; Meredith et al. 1980; Sabates et al. 1989; Tunc et al. 2007; D'Amico 2008; Benson et al. 2009; Lai et al. 2017). Gründe dafür könnten Unterschiede in der chirurgischen Technik, im Patientenkollektiv, in den Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Analyse, in der diagnostischen Methode zum Nachweis des Makulaödems oder in einer erhöhten chirurgischen Komplikationsrate zu finden sein (Loewenstein und Zur 2010; Bechrakis und Dimmer 2018). Aufgrund der außergewöhnlichen Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik der zentralen Netzhaut müssen die meisten bisher angewendeten Untersuchungsmethoden mittlerweile als veraltet bezeichnet und die Ergebnisse hinterfragt werden (Benson et al. 2009).

Als Goldstandard zum Nachweis eines Makulaödems galt bisher die Fluoreszenzangiografie (FAG), die Sensitivität der optischen Kohärenztomografie (OCT) hat sich in den vergangenen Jahren aber enorm verbessert. Besonders durch die ‚spectral-domain‘ (SD), Technik der neuen Gerätegeneration und deutlich schnellere Prozessoren hat die OCT mittlerweile eine vergleichbare Sensitivität/Spezifität wie die FAG erreicht (Antcliff et al. 2000; Lai et al. 2017). Da bei der invasiven FAG auch Komplikationen bis hin zu Todesfällen beschrieben wurden, haben wir uns in der aktuellen Untersuchung ausschließlich für die SD-OCT als diagnostisches Instrument entschieden (Lai et al. 2017).

Nebenzielkriterium der Studie war es, assoziierende Faktoren für die Entstehung eines Makulaödems zu detektieren. Die meisten untersuchten Parameter zeigten jedoch keinen entscheidenden Einfluss, wobei die epiretinale Gliose bei Patienten mit Makulaödem mehr als doppelt so häufig vorzufinden war und ein Zusammenhang vermutet werden kann (Gliose bei Patienten mit Makulaödem 42,1 % vs. Gliose bei Patienten ohne Makulaödem 16,5 %; $p=0,0125$, Chi-Quadrat-Test). Auch bei Patienten mit kürzerer Beschwerdedauer trat signifikant häufiger ein postoperatives Makulaödem auf ($p=0,0061$, Chi-Quadrat-Test). Möglicherweise sind gravierendere Symptome und folglich eine zeitnahe Arztkonsultation dafür ausschlaggebend.

4.1 Besonderheiten der Studie

Es handelt sich um die weltweit erste prospektive Untersuchung mit OCT-Technik zu dieser Fragestellung. Durch die klaren Ein- und Ausschlusskriterien konnten wir Vorerkrank-

kungen ausschließen, die besonders häufig mit einem Makulaödem assoziiert sind. Ausgeschlossen wurden vor allem Patienten mit entzündlichen Erkrankungen und Vorbehandlungen an der Netzhaut (Sabates et al. 1989).

4.2 Studienaufbau

Da sich das postoperative Makulaödem im Anschluss an eine Kataraktoperation meist 4-12 Wochen (Häufigkeitsgipfel: 4-6 Wochen) nach dem operativen Eingriff entwickelt, entschieden wir uns für postoperative Kontrollen nach 3 und 6 Wochen, um den Beginn einer möglichen Ödementwicklung festzuhalten (Wolfensberger 2008; Loewenstein und Zur 2010; Scholl et al. 2010). Bei anderen Studien fand der erste Nachsorgetermin dagegen nach 8-12 Wochen statt, weshalb möglicherweise auch Ödeme, die sich frühzeitig zurückbildeten nicht erfasst wurden (Lai et al. 2017). Dies bietet neben dem jungen Durchschnittsalter (45,7 Jahre \pm SD 14,6) eine Erklärung für die geringe Inzidenz von 6,9 % in der Studie von Lai et al. (Lai et al. 2017). In der Studie von Benson et al. (n=116) wurde hingegen eine noch geringere Inzidenz von 5 % beschrieben, obwohl die erste postoperative Kontrolle bereits nach 10 bis 14 Tagen, und die zweite nach 4-6 Wochen (2,2 % mit Makulaödem) stattfanden. Eine Erklärung könnte hier das ungewöhnlich junge Durchschnittsalter der Patienten mit 36 Jahren sein (Benson et al. 2009). In jungem Lebensalter ist der Glaskörper noch nicht komplett gelöst, wie das bei einer typischen rhegmatogenen Netzhautablösung der Fall ist. Es wäre denkbar, dass der Glaskörper über der Makula noch anliegt und sich Entzündungsmediatoren nicht bis ins Zentrum vorarbeiten können. Das wiederum könnte die geringere Rate eines Makulaödems erklären, ist aber spekulativ.

4.3 Patientenkollektiv

Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig betroffen, was sich mit der Literatur gut deckt. Das mittlere Patientenalter 61,8 Jahre \pm SD 11,5 (Altersverteilung zwischen 23-86 Jahren) ist ebenfalls typisch für Ablatio-Patienten weshalb das hier untersuchte Studienkollektiv besser die üblichen Ablatiopatienten repräsentiert als die Studien von Wakabayashi et al. und von Lai et al. (Wakabayashi et al. 2009; Lai et al. 2017).

Zwei Drittel unserer Patienten hatten noch ihre natürliche Augenlinse (phak), bei einem Drittel war die Augenlinse bereits durch eine Kunstlinse ersetzt worden (pseudophak). In älteren Studien sieht man ein ähnliches Verhältnis (Sabates et al. 1989).

4.4 Basischarakteristika im Literaturvergleich

4.4.1 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung unserer Studie war mit 61 Männern (55,5 %) und 49 Frauen (44,5 %) relativ ausgeglichen (n=110). Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf den Nachweis eines postoperativen zystoiden Makulaödems ($p=0,4576$, Chi-Quadrat-Test). Vergleichbare Studien haben diesen Parameter nicht diskutiert (Sabates et al. 1989; Lai et al. 2017).

4.4.2 Patientenalter

In der Untersuchung von Lai et al. wurde eine Korrelation zwischen Makulaödem und Patientenalter beschrieben ($p=0,9870$). Als Erklärung wurden altersbedingte Veränderungen retinaler Gefäße, sowohl in der Stabilität als auch Permeabilität vermutet, durch die bei der chirurgischen Manipulation leichter Flüssigkeit nach extravasal austreten und ein retinales Ödem induzieren kann (Lai et al. 2017). Diese Ergebnisse konnten weder Sabates et al., noch wir in unserer Studie bestätigen (Sabates et al. 1989). Der Gesamaltersdurchschnitt unserer Patienten lag bei 61,8 Jahren \pm SD 11,5 (Altersverteilung zwischen 23-86 Jahren) und die Mittelwerte von Patienten mit bzw. ohne Makulaödem sind fast identisch ($p=0,9870$, t-Test). Obwohl es sich bei dieser Frage um ein Nebenzielkriterium handelt und die Studie nicht auf die Beantwortung der Frage ausgelegt war, ergibt sich aus den Ergebnissen kein Verdacht, dass das Patientenalter einen relevanten Einfluss für die Entwicklung eines postoperativen zystoiden Makulaödems spielt.

4.4.3 Alter der Ablatio, Dauer der präoperativen Beschwerden

90 Patienten konnten Angaben zur Beschwerdedauer machen, dabei hatten circa 50 % der Patienten (44 Patienten) Symptome innerhalb der vergangenen 3 Tage bemerkt. Bei den anderen 46 Patienten bestanden die Beschwerden länger. Ein postoperatives Makulaödem entwickelte sich vor allem Patienten mit kürzerer Beschwerdedauer (31,8 %, <3 Tage Beschwerden). Patienten die nach 3 oder mehr Tagen einen Arzt konsultiert hatten zeigten mit 8,7 % eine deutlich geringere Auftrittshäufigkeit. Der p-Wert (0,0061) zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied. Möglicherweise hatten Patienten, die früher eine ärztliche Abklärung suchten gravierendere Beschwerden und damit eine schwerwiegendere Netzhautablösung. Ein ausgeprägtes, kompliziertes Krankheitsbild könnte das häufigere Auftreten eines Makulaödems trotz kürzerer Symptombdauer erklären. Diese Annahmen sind aber spekulativ.

4.5 Netzhautmorphologie

4.5.1 Epiretinale Membran und Makulaödem

Eine bekannte Komplikation nach rhegmatogener Netzhautablösung ist die Ablagerung von Gliagewebe auf der Netzhautoberfläche, die sog. epiretinale Gliose. In unserem Kollektiv war sie bei 23 Patienten (20,9 %) nachweisbar. Ähnliche Werte zeigten die Ergebnisse von Wakabayashy et al. (n=53; 23 %). In der Literatur wurden aber auch geringere Werte beschrieben (8 %, Sabates et al. 1989). In unserer Studie war bei 42,1 % der Patienten mit Makulaödem postoperativ eine Gliose sichtbar, bei Patienten ohne Makulaödem hingegen nur bei 16,5 %. Damit war die Gliose signifikant vermehrt mit dem Nachweis eines Makulaödems assoziiert ($p=0,0125$, Chi-Quadrat-Test). Möglicherweise beeinflusst oder verstärkt das Makulaödem die Bildung epiretinale Membranen. Zudem beschreiben Sabates et al., dass eine länger andauernde Ablösung der Netzhautmitte signifikant mit einer vermehrten Bildung epiretinale Membranen einhergeht (Sabates et al. 1989). Es kann aber auch so gedeutet werden, dass Augen mit präretinalen Ablagerungen empfindlicher auf die Entstehung eines Makulaödems in Stresssituationen reagieren. Die Zuordnung kann anhand des von uns gewählten Studiendesigns nicht getroffen werden.

4.5.2 Neurosensorische Abhebung

Über ein Fünftel der Patienten zeigten postoperativ eine neurosensorische Abhebung in der OCT (24 Patienten/ 21,8 %), allerdings ließ sich keine Korrelation zur Entwicklung eines Makulaödems nachweisen ($p=0,1901$, Chi-Quadrat-Test). Benson et al. stellten bei der postoperativen Kontrolle nach 6 Wochen bei 15 % der Beteiligten subretinale Flüssigkeit fest (n=100), verwendeten jedoch ausschließlich die Vitrektomie als Operationsverfahren (Benson et al. 2006). Andere Autoren beschrieben eine neurosensorische Abhebung (mit subretinaler Flüssigkeit) bei 22 % nach Vitrektomie (n=9) und bei 47 % nach eindellender Operation (n=33), wobei auch nur Patienten mit initialer Makulabeteiligung betrachtet wurden (Roohipoor et al. 2015). Einen ähnlich hohen Anteil (50 % nach 6 Monaten, 6 % nach 12 Monaten, n=20) zeigten auch die Ergebnisse von Shimoda et al., welche ebenfalls Patienten mit Vitrektomie nach rhegmatogener Netzhautablösung mit Makulabeteiligung untersuchten (Shimoda et al. 2010). Durch die SD-OCT-Geräte der neuen Generation wird zunehmend über postoperative subretinale Flüssigkeit in unterschiedlichster Ausprägung berichtet. Dabei scheint das Ausmaß der subretinalen Flüssigkeit keinen Einfluss auf die Funktion zu haben, die Bedeutung ist noch nicht geklärt.

4.5.3 Netzhautdicke

Bei beiden Nachsorgeterminen waren die Mittelwerte für die Netzhautdicke vergleichbar (T3 (n=101): 296,1 μm ; T6 (n=99): 298,9 μm). In unserer Studie haben wir einen Wert von $>300 \mu\text{m}$ als pathologisch erhöhte Netzhautdicke gewertet. An beiden Kontrollterminen

hatten circa die Hälfte der Patienten eine zentral verdickte Netzhaut (T3 (n=101): 50 Patienten (49,5 %); T6 (n=99): 53 Patienten (53,5 %)). In vergleichbaren Studien (n=53) wird eine deutlich niedrigere durchschnittliche Netzhautdicke ($212 \pm 86 \mu\text{m}$ (Range 60-634), gemessen mit der älteren Time-Domain-Technik) beschrieben, was einen erheblichen Unterschied darstellt (Wakabayashi et al. 2009). Die Ursache ist in der veralteten Technik und den mittlerweile genaueren Definitionen der Messpunkte für die Bestimmung der retinalen Schichtdicke zu suchen. Die vorliegende Arbeit liefert deshalb die aktuellsten Daten für die Vermessung und für die zeitliche Entwicklung der retinalen Schichtdicke.

Patienten mit einem zystoiden Makulaödem hatten bei beiden Kontrollterminen eine deutlich erhöhte Netzhautdicke (T3 (n=16): $315,7 \mu\text{m}$; T6 (n=17): $324,4 \mu\text{m}$). Beide Werte liegen weit über der $300 \mu\text{m}$ Grenze, im Gegensatz zu den Patienten ohne Makulaödem, bei denen 3 Wochen nach der Operation ein Mittelwert von $292,4 \mu\text{m}$ (n=85) und 6 Wochen nach der Operation ein Mittelwert von $293,2 \mu\text{m}$ (n=81) dokumentiert wurde ($p=0,0504$, t-Test). Auffällig ist, dass in der Gruppe der Makulaödem-Patienten an beiden Visiten deutlich mehr als die Hälfte der Patienten eine erhöhte Netzhautdicke über $300 \mu\text{m}$ aufweisen (T3 (n=16): 9 Patienten/ 56,3 %; T6 (n=18): 12 Patienten/ 66,7 %). Schließlich das Ergebnis nicht überraschend, da die ödembedingte Flüssigkeitseinlagerung in die Netzhaut zu einer Volumenzunahme führt.

4.5.4 Augeninnendruck

Der mittlere Augeninnendruck blieb an beiden Kontrollterminen nahezu unverändert (T3 (n=103): $17,5 \text{ mmHg}$; T6 (n=97): $16,0 \text{ mmHg}$) und liegt im IOD-Normbereich ($10\text{-}21 \text{ mmHg}$). Die Werte sind absolut und im Verlauf unauffällig

4.5.5 Makulabeteiligung

Bei 50 Patienten (47,2 %) war die Makula vor der Operation abgelöst, bei 56 Patienten (52,8 %) nicht (n=106). In der Studie von Sabates et al. 1989 konnte eine ähnliche Verteilung ermittelt werden (bei 100 Patienten/57,14 % war die Makula initial beteiligt, bei 75 Patienten/ 42,9 % nicht), allerdings hatten geringfügig mehr Patienten eine Makulabeteiligung (Sabates et al. 1989). Wakabayashi et al. zeigten bei drei Vierteln eine abgelöste Makula (Wakabayashi et al. 2009). Diese unterschiedlichen Werte kommen vermutlich zufällig durch das unterschiedliche Patientenkollektiv zustande.

Von allen Patienten, bei denen die Makula präoperativ von der Netzhautablösung gespart war (n=56), entwickelten 8 Patienten (14,3 %) ein Makulaödem. Schaut man hingegen auf die Patienten bei denen die Makula beteiligt war (n=50), so kann man bei 10 Patienten (20 %) ein Makulaödem feststellen. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen ist allerdings nicht signifikant ($p=0,5248$, Fishers exakter Test). Die Makulabeteiligung scheint demnach kein relevanter Faktor bei der Entstehung eines postoperativen zystoiden Makulaödems zu sein. In anderen Studien wurden vergleichbare Beobachtungen bereits be-

schrieben (Lobes und Grand 1980; Meredith et al. 1980; Sabates et al. 1989). In der Studie von Lai et al. war hingegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen Makulabeteiligung und Entstehung eines postoperativen Makulaödems nachweisbar ($p=0,038$). Aufgrund unserer Daten halten wir die Makulabeteiligung nicht für ursächlich bei der Entstehung eines postoperativen zystoiden Makulaödems nach Ablatiochirurgie.

4.6 Operation

4.6.1 Operationsverfahren

In der vorliegenden Studie wurde am häufigsten eine eindellende Operation durchgeführt (60 Patienten/ 54,5 %). Das könnte daran liegen, dass die komplizierteren und voroperierten Fälle durch die Ein- und Ausschlusskriterien keinen Platz in der Studie fanden und folglich seltener mit einer Vitrektomie behandelt werden mussten (27 Patienten/ 24,5 %). Allerdings zeigte keines der Operationsverfahren einen signifikanten Zusammenhang mit der Entstehung eines Makulaödems ($p=0,9778$, Chi-Quadrat-Test), was sich auch in anderen Studien widerspiegelt (Ahmadiet al. 2005). In der zitierten Studie von Ahmadiet al. wurden die Operationstechniken miteinander verglichen: Es konnten weder signifikant assoziierte Risikofaktoren, noch Komplikationen wie zum Beispiel das Makulaödem, ermittelt werden (Ahmadiet al. 2005).

4.6.2 Koagulationsmethode

Zum Lochverschluss verwendeten wir Laser- und/oder Kryokoagulation, wobei am häufigsten die Kryokoagulation eingesetzt wurde (85 Patienten/ 77,3 %). Andere Studien wählten ausschließlich die Kryokoagulation als vernarbendes Verfahren (Lai et al. 2017). Ein Zusammenhang mit einem postoperativen Makulaödem konnten wir nicht feststellen ($p=0,3476$, Chi-Quadrat-Test).

4.6.3 Tamponade

SF6-Gas war wie in vergleichbaren Studien (Benson et al. 2006; Lai et al. 2017) die am häufigsten verwendete Tamponade (56 Patienten/ 50,9 %), gefolgt von C2F6-Gas (18 Patienten/ 16,4 %) und Öl (14 Patienten/ 12,7 %). Bei 20 % (22 Patienten) wurde keine Tamponade eingesetzt. Letztlich konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tamponade und der Bildung eines Makulaödems festgestellt werden ($p=0,3014$, Fishers exakter Test), was auch andere Studien bestätigen (Lai et al. 2017).

4.7 Netzhautlöcher

Die durchschnittliche Lochzahl von 2,2/2,3 Löchern (präoperativ, $n=84$; intraoperativ, $n=82$) unterscheidet sich kaum von anderen Studien (Benson et al. 2006; Feltgen et al.

2007; Lai et al. 2017). Die maximale Lochzahl lag zwischen 10 (präoperativ) und 8 (intraoperativ). Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Lochanzahl und einer Ödembildung festgestellt (T0: $p=0,9605$, t-Test; intraoperativ: $p=0,7381$, t-Test).

Ein Ora-Riss/Riesenriss kommt sehr selten vor und wurde in unserer Studie nur bei 3 Patienten festgestellt (3,1 %; $n=97$). Interessant ist, dass 2 der 3 Patienten ein Makulaödem entwickelt haben. Dieser Wert ist durch die geringe Gesamtzahl jedoch nicht aussagekräftig.

4.8 Visus und Refraktion

Eine Kurzsichtigkeit gilt als Risikofaktor für eine rhegmatogene Netzhautablösung (The Eye Disease Case-Control Study Group 1993; Mitry et al. 2010b; Bechrakis und Dimmer 2018). In der Studie von Benson et al. sieht man, dass zu zwei Dritteln myope Patienten von der rhegmatogenen Netzhautablösung betroffen waren (Benson et al. 2006). Demzufolge ist es nicht verwunderlich, dass auch in unserer Studie eine durchschnittliche präoperative Refraktion von -3,5 Dioptrien festgestellt wurde.

Die mittlere Sehschärfe war initial deutlich reduziert (T0 ($n=92$): 1,0 Log Mar = 0,1 dezimale Sehschärfe). Beim ersten postoperativen Kontrolltermin konnte eine deutliche Visusverbesserung festgestellt werden (T3 ($n=108$): 0,4 Log Mar = 0,4 dezimale Sehschärfe; Differenz zu T0: -0,6 Log Mar, das entspricht einer Verbesserung um 6 Zeilen auf der Visusskala), die bis zum zweiten Kontrolltermin noch weiter anstieg (T6 ($n=105$): 0,3 Log Mar = 0,5 dezimale Sehschärfe; Differenz zu T0: -0,7 Log Mar). Vergleicht man diese Werte mit der Studie von Lai et al. (2017), so sieht man, dass die Patienten dort im Mittel einen besseren präoperativen Visus hatten (0,7 Log Mar = 0,2 dezimale Sehschärfe), aber dennoch einen vergleichbaren Visus 8-12 Wochen nach der Operation erzielten (0,41 Log Mar = 0,4 dezimale Sehschärfe). Lai et al. konnten eine signifikante postoperative Visusverbesserung nachweisen, wobei der absolute Visusgewinn geringer als in unserem Kollektiv war. Zudem wird beschrieben, dass die postoperative Visusverbesserung signifikant mit dem Fehlen eines postoperativen Makulaödems zusammenhängt (Lai et al. 2017). Die Daten von Wakabayashi et al. belegen ebenfalls eine bessere initiale mittlere Sehschärfe (0,68 Log Mar = 0,2 dezimale Sehschärfe) und führten zu einer deutlichen postoperativen Verbesserung auf 0,16 Log Mar (= circa 0,7 dezimale Sehschärfe; Kontrolle nach $10,3 \pm 7,3$ Monaten)(Wakabayashi et al. 2009).

Ein Makulaödem verschlechtert die Ergebnisse bei der Visustestung. So zeigen auch unsere Daten, dass Patienten mit Makulaödem zur ersten Kontrolle einen Visus von 0,5 Log Mar (= 0,32 dezimale Sehschärfe) erreichen, während Patienten ohne Makulaödem hingegen einen besseren postoperativen Visus von 0,3 Log Mar aufwiesen (= 0,5 dezimale Sehschärfe). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist allerdings nicht signifikant ($p=0,3349$, t-Test). Cheng et al. beschreiben in ihrer Studie ($n=43$) ebenfalls nur eine geringfügig unterschiedliche Visusverbesserung ($p=0,11$) beider Gruppen (Visusdifferenz der Patienten mit

Makulaödem: $-0,43 \pm 0,05$ Log Mar = 0,4 dezimale Sehschärfe; Visusdifferenz der Patienten ohne Makulaödem: $-0,3 \pm 0,12$ Log Mar = 0,5 dezimale Sehschärfe). Allerdings gab es insgesamt nur 4 Patienten mit Makulaödem - bei einem Patientenkollektiv mit obligater Makulabeteiligung - weshalb die Aussagekraft eingeschränkt ist (Cheng et al. 2016).

Sabates et al. beschreiben, dass in ihrer Studie eine epiretinale Gliose, eine initiale Makulabeteiligung oder ein Makulaödem die Wiederherstellung des Visus beeinträchtigen. Auch das Versagen der Rezeptorregeneration, Atrophie des retinalen Pigmentepithels, Veränderungen der Photorezeptoren oder Rezeptorfehlausrichtung sind mögliche Erklärungen für den schlechten postoperativen Visus bei einigen Patienten (Sabates et al. 1989).

4.9 Risikofaktoren

Besonders interessant ist, dass eine epiretinale Gliose und keine kürzere Symptombdauer signifikant häufiger mit dem Nachweis eines Makulaödems assoziiert sind (siehe 4.5 Netzhautmorphologie). Alle anderen untersuchten Parameter zeigen sich unauffällig. Sabates et al. fanden in ihrer Studie ebenso keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter, Makulabeteiligung, Behandlungsart oder Dauer der Netzhautablösung und der Entwicklung eines Makulaödems. Es gab lediglich eine Tendenz, dass ältere und noch phake Patienten häufiger ein Ödem entwickeln (Sabates et al. 1989). Die Studie von Lai et al. zeigte auch keinen signifikanten Einfluss von Tamponade, Dauer der Operation oder Linsenstatus bezogen auf die Entwicklung eines Makulaödems. Allerdings konnten sie in ihrer retrospektiven Studie ein vorangeschrittenes Patientenalter ($p=0,013$), eine stark ausgeprägte Netzhautablösung ($p=0,03$), präoperative Makulabeteiligung ($p=0,083$) und die externe Drainage ($p=0,033$) als signifikante Risikofaktoren identifizieren (Lai et al. 2017).

In unserer Sekundäranalyse konnten wir zeigen, dass eine epiretinale Gliose signifikant mit einem postoperativen Makulaödem korreliert, wobei durch die fehlende präoperative OCT-Untersuchung unklar bleibt, ob es sich bei der Gliose um eine Folge des Ödems handelt oder umgekehrt.

Zudem konnten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen kürzerer präoperativer Beschwerdedauer und der Bildung eines Makulaödems nachweisen. Dieses interessante Ergebnis ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Patienten mit starken Beschwerden auch ein gravierenderes Krankheitsbild aufweisen und dadurch eher einen Arzt aufsuchen. Diese Annahme ist jedoch rein spekulativ.

4.10 Einschränkungen der Studie

Als Bildgebung wäre die Fluoreszenzangiografie die Methode mit größtmöglicher Sensitivität und Spezifität, die wir wegen starker potentieller Nebenwirkungen nicht rechtfertigen konnten und deshalb die OCT als nahezu gleichwertiges Verfahren favorisierten. Ebenso war eine präoperative OCT-Darstellung nicht möglich, da der Zeitverzug in der Notfallsi-

tuation ethisch nicht vertretbar wäre, obwohl dadurch ein vorhandenes Makulaödem nahezu vollkommen ausgeschlossen werden könnte. Auch eine präoperativ vorhandene Gliose hätte mit höherer Sensitivität entdeckt und ausgeschlossen werden können.

5 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Studie sollte die Häufigkeit des zystoiden Makulaödems nach operativer Versorgung einer primären rhegmatogenen Ablatio retinae, dem häufigsten retinologischen Notfall, ermittelt werden. Dafür erfassten wir innerhalb von 1,5 Jahren prospektiv die Daten von 110 Patienten mit frischer rhegmatogener Netzhautablösung. Alle Studienteilnehmer wurden 3 und 6 Wochen nach der Operation erneut untersucht, um die Makulaödementwicklung zu dokumentieren.

In 17,3 % der Patienten konnte ein zystoides Makulaödem nachgewiesen werden, was einer überraschend hohen Anzahl entspricht. Der Pathomechanismus ist derzeit nicht vollständig verstanden. Plausibel ist eine operationsbedingte Freisetzung von Entzündungsmediatoren, wodurch die Blut-Retina-Schranke durchlässig wird und zur intraretinalen Wasseransammlung führt (Bertelmann et al. 2012; Ascaso et al. 2014).

Von den untersuchten sekundären Zielkriterien fand sich bei einer epiretinalen Gliose eine signifikante Korrelation zur Entstehung eines Makulaödems ($p=0,0125$, Chi-Quadrat-Test). Das ist insofern relevant, als das in den letzten Jahren einige Autorengruppen propagierten, die epiretinale Gliose bei der operativen Behandlung der Netzhautablösung routinemäßig mit zu entfernen, was allerdings ein größeres Operationstrauma bedeutet.

Zudem fanden wir heraus, dass Patienten mit einer kürzeren Beschwerdedauer häufiger ein postoperatives Makulaödem aufweisen ($p=0,0061$, Chi-Quadrat-Test). Dies liegt vermutlich nicht an einer frühzeitigen Arztkonsultation, sondern eher an gravierenderen Symptomen, welche ein schwerwiegendes Krankheitsbild darstellen. Diese Annahme ist jedoch spekulativ.

Andere potentielle Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter, Gesamtzahl der Netzhautlöcher, initiale Makulabeteiligung, Art des Eingriffs, neurosensorische Abhebung in der OCT, ein verminderter präoperativer Visus oder die Wahl der Tamponade korrelierten nicht mit dem Nachweis eines zystoiden Makulaödems.

Die Stärken der vorliegenden Arbeit liegen in dem prospektiven Ansatz und den strikten Ein-/Ausschlusskriterien. Wünschenswert wäre eine zusätzliche Untersuchung mittels FAG gewesen, aufgrund der invasiven Prozedur und der daraus erwachsenden ethischen Bedenken haben wir darauf aber verzichtet. Ebenfalls wäre eine präoperative OCT sinnvoll gewesen, was aber aufgrund des Notfallcharakters der Erkrankung (Problem der verzögerten Behandlung) und nicht durchgeführt wurde. Da ungefähr die Hälfte aller Patienten sich aber erst in der Klinik vorstellte, als die Makula bereits abgelöst war, stellt das Patientenkollektiv eine realistische und alltagsnahe Auswahl dar. Folgestudien könnten versuchen, ausschließlich Patienten mit anliegender Makula zu untersuchen und ein OCT-Gerät in räumlich möglichst geringer Entfernung zum Operationssaal aufzustellen.

Fasst man zusammen, so stellt das postoperative zystoide Makulaödem bei Patienten mit primärer rhegmatogener Netzhautablösung ein relevantes Problem innerhalb der ersten 6 Wochen postoperativ dar. Ungefähr jeder 6. Patient ist davon betroffen und es sollte postoperativ daran gedacht werden. Nur so könnten präventive oder therapeutische Aspekte, wie sie bereits beim Makulaödem nach Kataraktoperation angewandt werden, auch in diesem Fall überlegt werden.

6 Anhang

6.1 Patienteninformation & -einwilligung

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik

Abteilung Augenheilkunde

Direktor: Prof. Dr. med. Hans Hoerauf

Studienleiter: Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen

Robert-Koch-Strasse 40, 37075 Göttingen

Tel.: 0551-39 66776/ Fax: 0551-39 66787

E-mail: nicolas.feltgen@med.uni-goettingen.de

Häufigkeit der zentralen Netzhautschwellung nach Operation einer erstmaligen rissbedingten Netzhautablösung

(Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach

primärer rhegmatogener Ablatio retinae)

– Patienteninformation –

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir bitten Sie um die freiwillige Teilnahme an einem wissenschaftlichen Forschungsprojekt. Bei Ihnen wurde die Empfehlung einer Netzhautoperation ausgesprochen. Wir möchten untersuchen, ob nach der Operation eine entzündungsbedingte Flüssigkeitsansammlung in ihrer Netzhaut nachweisbar ist.

Dafür untersuchen wir Ihre Augen im Rahmen von zwei ambulanten Kontrollen 3 und 6 Wochen nach Ihrer Netzhautoperation. Die Beurteilung der Flüssigkeitsansammlung erfolgt durch einen Blick der behandelnden Ärzte in Ihr Auge und zusätzlich durch eine bildgebende Untersuchung (die sogenannte Optische Kohärenztomographie/ OCT). Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, das mit einer Fotografie der Netzhaut vergleichbar ist. Bei der bei Ihnen bestehenden Erkrankung wird diese Aufnahme immer bei jeder ambulanten Kontrolle durchgeführt, sie dauert nur wenige Minuten. Bisher wurden die Daten aber nicht standardisiert ausgewertet.

Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie werden nur dann in diese Untersuchung einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Untersuchung teilnehmen oder diese später abbrechen möchten, entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile. Bitte lesen Sie die nachstehende Information sorgfältig. Bei Unklarheiten wird Ihr Arzt Sie ausführlich beraten.

Was ist das Ziel der Untersuchung?

Ziel unserer Studie ist, herauszufinden, ob die Operation nach Netzhautablösung eine anschließende Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut verursacht. Zentrale Flüssigkeitsansammlungen in der Netzhaut können als Folge einer keimfreien Entzündung nach Augenoperationen auftreten. Bei der Augenlinsenoperation bei grauem Star sind derartige Flüssigkeitsansammlungen bereits bekannt. Das Auftreten ist selten und hat eine gute Prognose, bei Nachweis kann durch eine medikamentöse Tropftherapie die Heilung beschleunigt werden. Vergleichbare Daten für Netzhautoperationen sind bisher nicht bekannt. Für den Nachweis der Flüssigkeitsansammlung werden mit Hilfe einer lasergestützten Aufnahmetechnik Bilder ihrer Netzhaut angefertigt. Durch die Laserbildgebung können einzelne Schichten der Netzhaut wie in einem Gewebeschnitt dargestellt und Flüssigkeitsansammlungen erkannt werden.

Wir erhoffen uns außerdem in Zukunft Patienten individueller zu den Eingriffen beraten zu können. Sie werden separat über den operativen Eingriff aufgeklärt und gebeten, die Operationsaufklärung zu unterschreiben.

Was sind die Voraussetzungen für eine Teilnahme?

Voraussetzung zur Teilnahme ist, dass bei Ihnen eine Netzhautablösung vorliegt, die operativ versorgt werden muss. Nach eingehender mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Sinn und den Ablauf der Studie werden wir Sie bitten, schriftlich Ihr Einverständnis zur Teilnahme zu bekunden.

Wie ist der Ablauf der Studie? Welche Untersuchungen werden durchgeführt?

Nachdem die Netzhautoperation durchgeführt wurde erhalten Sie 2 Termine zur ambulanten Kontrolle. Diese finden 3 und 6 Wochen nach der stationären Entlassung statt. Üblicherweise werden die Augen von Patienten mit der bei Ihnen vorliegenden Erkrankung 3 Wochen nach der stationären Entlassung kontrolliert. Die Kontrolle nach 6 Wochen bedeutet demnach einen zusätzlichen Termin an der Universitäts-Augenklinik Göttingen.

Diese ersetzt aber den sonst üblichen Kontrolltermin beim Augenarzt. Die Untersuchungen nach dem operativen Eingriff unterscheiden sich nicht von routinemäßig durchgeführten Kontrollen und dauern circa 60 Minuten. Geplant ist die Bestimmung der Sehschärfe (ca. 5 min), des Augeninnendrucks (5 min), des vorderen Augenabschnitts (5 min), des hinteren Augenabschnitts (10 min), der Laserbildgebung (OCT, 5 min) und des Beratungsgesprächs durch einen Operateur. Bei beiden Kontrollterminen erfolgt eine medikamentöse Pupillenerweiterung.

Was sind die möglichen Risiken oder Nachteile einer Teilnahme an der Studie?

Die Studienteilnahme birgt keine Risiken. Das OCT (Spectral-Domain-OCT bzw. SD-OCT) ist eine ungefährliche und nicht belastende Laser-Untersuchung, vergleichbar mit einer Fotografie. Sie

Nachuntersuchung hat keinen nachteiligen Einfluss auf den operativen Eingriff oder das funktionelle Ergebnis.

Welchen Vorteil haben Sie durch Ihre Teilnahme an der Studie?

Eigennutzen: Durch die Teilnahme an der Studie könnten Flüssigkeitsansammlungen frühzeitig erkannt und möglicherweise individuell therapiert werden. Das kann sich günstig auf den postoperativen Heilungsverlauf auswirken. Von anderen Erkrankungen ist bekannt, dass die frühe Behandlung besser Endergebnisse erzielt.

Gruppennutzen: Die Ergebnisse der Untersuchungen können helfen, herauszufinden wie häufig eine derartige Flüssigkeitsansammlungen nach einer Netzhautoperation auftreten. So könnten in der Zukunft möglicherweise schon vor der Operation Vorsorgemedikamente verabreicht werden und man könnte der Flüssigkeitsbildung bzw. deren Ausprägung vorbeugen.

Was geschieht mit Ihren medizinischen Daten?

Es gilt die ärztliche Schweigepflicht. Jede Information über Sie wird zu jeder Zeit mit der größtmöglichen Vertraulichkeit behandelt. Die medizinischen Daten verbleiben in Ihrer Patientenakte. Die für die Untersuchung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und / oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. In keiner wissenschaftlichen Veröffentlichung wird Ihr Name erscheinen. Ihre Daten werden auf keinen Fall bekannt gegeben. Ihre personenbezogenen Studiendaten werden für 10 Jahre gespeichert. Sie können jederzeit die Erlaubnis zur Speicherung Ihrer Daten widerrufen.

Kontaktadresse/Telefon bei Fragen und Problemen

Bei Fragen oder Problemen können Sie sich an den Operateur wenden. Sie haben stets die Gelegenheit zu Beratungsgesprächen, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der klinischen Studie zu klären.

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Im Falle einer Rücknahme der Einwilligung verbleiben die Daten Bestandteil Ihrer Patientenakte werden auf Ihren Wunsch aber nicht in der Auswertung verwendet.

Ihre Ansprechpartner sind

Prof. Dr. Nicolas Feltgen – Leitender Oberarzt

Frau Marie Gebler – Doktorandin

Frau Katarzyna Kallus – Studienkoordinatorin

Zentrum 13 – Augenklinik mit Poliklinik**Klinik für Augenheilkunde**

Direktor: Prof. Dr. med. Hans Hoerauf

Studienleiter: Prof. Dr. med. Nicolas Feltgen

Robert-Koch-Strasse 40, 37075 Göttingen

Tel.: 0551-39 66776/ Fax: 0551-39 66787

E-mail: nicolas.feltgen@med.uni-goettingen.de

**Häufigkeit der zentralen Netzhautschwellung nach Operation
einer erstmaligen rissbedingten Netzhautablösung***(Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach
primärer rhegmatogener Ablatio retinae)***Einwilligungserklärung**

Patientenaufkleber

Teilnehmer-Nr.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Untersuchung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Untersuchung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur zusätzlichen Untersuchung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Untersuchung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Untersuchung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Universitäts-Augenklinik Göttingen aufgezeichnet werden. Die Daten werden nicht weitergegeben.
2. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten kann ich jederzeit widerrufen. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, können auf meinen Wunsch hin auch meine Daten aus der Studiensammlung gelöscht werden.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).
4. Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 genannten Zwecke noch erforderlich sind.
5. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.
6. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung personenbezogene Daten, Bestandteil meiner Patientenakte in der Universitäts-Augenklinik Göttingen wird.
7. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten ohne Hinweis auf die Person für eine Auswertung und Veröffentlichung verwendet werden kann.

Ich erkläre mich freiwillig dazu bereit, an der Studie teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienteninformation und -Einwilligung habe ich erhalten.

Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....
Name des Probanden in Druckbuchstaben



.....
Datum

.....
Unterschrift des **Probanden**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden eingeholt.

.....
Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

6.2 Worksheets

Studie: Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach primärer rhegmatogener Ablatio Retinae

Worksheet präoperativ

Studien-Patientennummer: PM 0 ___/___/___

Geburtsdatum: ___/___/___

Geschlecht: männlich weiblich

Datum: ___/___/___

zu operierendes Auge: rechts links

1. Ein- und Ausschlusskriterien: Bitte Betreffendes ankreuzen

→ **Alle Aussagen beziehen sich auf das zu operierende Auge**

Ein- und Ausschlusskriterien	ja	nein
Operationsindikation aufgrund einer primären rhegmatogenen Ablatio Retinae		
Alter >18		
Schriftliches Einverständnis des Patienten		
Z.n. Voroperation an der Netzhaut		
Z.n. entzündlichen oder degenerativen Netzhauterkrankungen mit funduskopisch sichtbarem präoperativ bestehendem, zystoidem Makulaödem		
Patient mit angeborener Netzhauterkrankung		
Gleichzeitige Netzhaut- und Kataraktoperation		
Dichte Trübung der optischen Medien, sodass eine präoperative Diagnostik nicht durchführbar oder aussagekräftig ist		
Entzündliche Allgemeinerkrankung, die häufiger mit einem zystoiden Makulaödem assoziiert sind		

→ **Patientenaufnahme in die Studie**, wenn **alle** grau hinterlegten Kästchen angekreuzt wurden.

2. Bitte kleben Sie einen **Patientenaufkleber** in die **Wiedererkennungsliste** im Ordner. Notieren Sie anschließend die **Studien-Patientennummer** oben auf dem Worksheet.

3. Händigen Sie dem Patienten die **Patienteninformation** aus und heften Sie die **Einverständniserklärung** des Patienten in dem Studienordner ab.

4. **Vereinbarung der Nachsorgetermine** (nach 3 und 6 Wochen postoperativ) telefonisch mit **Frau Pieper**

Telefonnummer: 0551-39-7233 (am besten Montag oder Donnerstag)

Termin postoperativ nach 3 Wochen → Datum: ___./___./2016; Uhrzeit: ___./___ Uhr

Termin postoperativ nach 6 Wochen → Datum: ___./___./2016; Uhrzeit: ___./___ Uhr

5. Fragebogen

Bitte füllen Sie den **Fragebogen** für die auf der **Rückseite** aus.

Fragebogen präoperativ**Alle Aussagen beziehen sich auf das zu operierende Auge**

1. Wie lange haben sie schon Beschwerden? _____
2. Verspüren sie eine Sehverschlechterung? ja nein
3. Phakie oder Pseudophakie ?
4. Sind Sie kurzsichtig oder waren Sie jemals kurzsichtig? ja nein
 → Wenn Ja, wie war Ihre Sehstärke? _____dpt.
5. Best korrigierte Sehschärfe/Visus: Untersucher: _____
 Anzahl der Buchstaben _____; Dezimal _____
6. Liegt die Netzhaut am zu operierenden Auge an? ja nein
7. Sichtbare Gliose? ja nein
8. Ablatiofläche abgelöst in Uhrzeiten (laut Zeichnung):

Nummerierung/Benennung der Netzhautlöcher (Gesamtzahl: _____)	Lokalisation der Netzhautlöcher (Uhrzeit)	Welche Netzhautlöcher sind größer als eine Uhrzeit		
		≤1	1	≥1
Loch 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 8		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 10		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Studie: Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach primärer rhegmatogener Ablatio Retinae**Worksheet postoperativ → Entnahme aus OP-Bericht**

Studien-Patientennummer: PM 0 ___/___/___

Geburtsdatum: ___/___/___

Geschlecht: männlich weiblich

Datum: ___/___/___

operiertes Auge: rechts links

1. Art des Eingriffs: eindellend Vitrektomie Kombination
2. Intraoperative Komplikationen: ja nein
→ Wenn Ja, welche Komplikation? _____
3. Postoperative Komplikationen (während des stationären Aufenthalts): ja nein
→ Wenn Ja, welche Komplikation? _____
4. Ist ein Ora-Riss/Riesenriss (ab 3 Uhrzeiten) vorhanden? ja nein
5. Koagulation Laser Kryo
- 5.1 Fläche der Koagulation (Uhrzeiten) ≤1 1 ≥1
6. Art der Tamponade SF6 C2F6 Öl
7. Netzhautlöcher

Nummerierung/Benennung der Netzhautlöcher (Gesamtzahl: _____)	Lokalisation der Netzhautlöcher (Uhrzeit)	Welche Netzhautlöcher sind größer als eine Uhrzeit		
		≤1	1	≥1
Loch 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 4		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 5		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 6		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 7		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 8		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 9		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Loch 10		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Sonstiges:

Studie: Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach primärer rhegmatogener Ablatio Retinae

Worksheet postoperativ nach 3 Wochen

Studien-Patientennummer: PM / /

Geburtsdatum: / / Geschlecht: männlich weiblich

Datum: / / operiertes Auge: rechts links

Alle Angaben bis auf das DCT beidäugig beziehen sich auf das operierte Auge.

1. Refraktion (Dokumentation auf DTRS Sheet):

Sphäre dpt.; Zylinder dpt.; Achse °

2. Bestkorrigierte Sehschärfe/Visus:

Anzahl der Buchstaben; Dezimal

3. Augeninnendruck: mmHg

4. DCT (spectral, RA und LA)

→ DCT bitte ausdrucken und dem Worksheet anhängen

Befund	rechts	links
Zentrale Netzhautdicke	µm	µm
intraretinale Flüssigkeit	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Gliose	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Neurosens. Abhebung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja

Liegt die Netzhaut am operierten Auge an? ja nein

(Ausschluss persistierende oder Re-Ablatio)

→ Wenn erneute Netzhaut DP stattfinden muss, dann KEIN Ausschluss aus der Studie

→ Nachsorgetermine sollen weiter wie geplant wahrgenommen werden

5. Wie viel Gasfüllung ist noch vorhanden? 100% 2/3 1/3 0%

6. Sonstiges:

Studie: Häufigkeit des postoperativen Makulaödems nach primärer rhegmatogener Ablatio Retinae

Worksheet postoperativ nach 10 Wochen

Studien-Patientennummer: PM / /

Geburtsdatum: / / Geschlecht: männlich weiblich

Datum: / / operiertes Auge: rechts links

Alle Angaben bis auf das DCT beidäugig beziehen sich auf das operierte Auge.

1. Refraktion (Dokumentation auf DTRS Sheet):

Sphäre dpt.; Zylinder dpt.; Achse °

2. Bestkorrigierte Sehschärfe/Visus:

Anzahl der Buchstaben; Dezimal

3. Augeninnendruck: mmHg

4. DCT (spectral, RA und LA)

→ DCT bitte ausdrucken und dem Worksheet anhängen

Table with 3 columns: Befund, rechts, links. Rows include Zentrale Netzhautdicke, intraretinale Flüssigkeit, Gliose, Neurosens. Abhebung.

Liegt die Netzhaut am operierten Auge an? nein ja

(Ausschluss persistierende oder Re-Ablatio)

→ Wenn erneute Netzhaut DP stattfinden muss, dann KEIN Ausschluss aus der Studie

→ Nachsorgetermine sollen weiter wie geplant wahrgenommen werden

5. Wie viel Gasfüllung ist noch vorhanden? 100% 2/3 1/3 0%

6. Sonstiges:

Literaturverzeichnis

- Ahmadi H, Moradian S, Faghihi H, Parvaresh MM, Ghanbari H, Mehryar M, Heidari E, Behboudi H, Banaee T, Golestan B, et al. (2005): Anatomic and Visual Outcomes of Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Pseudophakic and Aphakic Retinal Detachment: six-month follow-up of a single operation - report no. 1. *Ophthalmology* 112, 1421–1429
- Antcliff RJ, Stanford MR, Chauhan DS, Graham EM, Spalton DJ, Shilling JS, Ffytche TJ, Marshall J (2000): Comparison between Optical Coherence Tomography and Fundus Fluorescein Angiography for the Detection of Cystoid Macular Edema in Patients with Uveitis. *Ophthalmology* 107, 593–599
- Ascaso FJ, Huerva V, Grzybowski A (2014): The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Macular Edema Secondary to Retinal Vascular Diseases. *Mediators Inflamm* 2014, 432685
- Bechrakis NE, Dimmer A (2018): Rhegmatogene Netzhautablösung: Epidemiologie und Risikofaktoren. *Ophthalmologie* 115, 163–178
- Bellocq D, Pierre-Kahn V, Matonti F, Burillon C, Voirin N, Dot C, Akesbi J, Milazzo S, Baillif S, Soler V, et al. (2016): Effectiveness and safety of dexamethasone implants for postsurgical macular oedema including Irvine–Gass syndrome: the EPISODIC-2 study. *Br J Ophthalmol* 101, 333–341
- Benson SE, Schlottmann PG, Bunce C, Xing W, Charteris DG (2006): Optical Coherence Tomography Analysis of the Macula after Vitrectomy Surgery for Retinal Detachment. *Ophthalmology* 113, 1179–1183
- Benson SE, Ratcliffe S, Van Raders P, Schlottmann PG, Khan I, Newsom R, Langford RM, Charteris DG (2009): A Randomized Comparison of Parecoxib/Valdecoxib and Placebo for the Prevention of Cystoid Macular Edema After Scleral Buckling Surgery. *Retina* 29, 387–394
- Bertelmann T, Witteborn M, Mennel S (2012): Das pseudophakiebedingte zystoide Makulaödem. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229, 798–811
- Bertelmann T, Witteborn M, Mennel S (2012): Das pseudophakiebedingte zystoide Makulaödem. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 229, 798–811
- Bhende M, Shetty S, Parthasarathy MK, Ramya S (2018): Optical coherence tomography: A guide to interpretation of common macular diseases. *Indian J Ophthalmol* 66, 20–35
- Brazitikos PD, Androudi S, Christen WG, Stangos NT (2005): Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: A Randomized Clinical Trial. *Retina* 25, 957–964

- Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS (2006): Normal Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Stratus Optical Coherence Tomography. *Arch Ophthalmol* 124, 193–198
- Cheng K-C, Cheng K-Y, Cheng K-H, Chen K-J, Chen C-H, Wu W-C (2016): Using optical coherence tomography to evaluate macular changes after surgical management for rhegmatogenous retinal detachment. *Kaohsiung J Med Sci* 32, 248–254
- D’Amico DJ (2008): Primary Retinal Detachment. *N Engl J Med* 359, 2346–2354
- Dehghan MH, Ahmadi H, Soheilian M, Azarmina M, Moradian S, Ramezani AR, Tavalal A, Naghibozakerin J (2010): Effect of oral prednisolone on visual outcomes and complications after scleral buckling. *Eur J Ophthalmol* 20, 419–423
- Dithmar S, Holz FG: Fluoreszenzangiographie in der Augenheilkunde: Fluoreszein-Angiographie, Indozyanin-Grün-Angiographie, Fundus-Autofluoreszenz. 1. Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2008
- Eye Disease Case-Control Study Group (1993): Risk Factors for Idiopathic Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Am J Epidemiol* 137, 749–757
- Felinski EA, Antonetti DA (2005): Glucocorticoid Regulation of Endothelial Cell Tight Junction Gene Expression: Novel Treatments for Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res* 30, 949–957
- Feltgen N, Walter P (2014): Rissbedingte Netzhautablösung - ein ophthalmologischer Notfall. *Dtsch Arztebl Int* 111, 12–22
- Feltgen N, Weiss C, Wolf S, Ottenberg D, Heimann H, SPR Study Group (2007): Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment study (SPR Study): recruitment list evaluation. Study report no. 2. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245, 803–809
- Gass JD, Norton EW (1966): Cystoid Macular Edema and Papilledema Following Cataract Extraction: A Fluorescein Fundoscopic and Angiographic Study. *Arch Ophthalmol* 76, 646–661
- Ghazi NG, Green WR (2002): Pathology and pathogenesis of retinal detachment. *Eye (Lond)* 16, 411–421
- Gräf M: Sehschärfebestimmung. In: Kroll P, Küchle H-J, Küchle M (Hrsg.): *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. 3. Aufl.; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2007, 407–417
- Grehn F: Erbliche Augenkrankheiten. In: Grehn F (Hrsg.): *Augenheilkunde*. 29. Aufl.; Springer-Verlag, Berlin 2006
- Haritoglou C, Brandlhuber U, Kampik A, Priglinger SG (2010): Anatomic Success of Scler-

ral Buckling for Rhegmatogenous Retinal Detachment – A Retrospective Study of 524 Cases. *Ophthalmologica* 224, 312–318

Heidelberg Engineering Downloads - SPECTRALIS OCT - Die modulare Bildgebungsplattform - Technische Spezifikationen. <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/de/de/products/spectralis/spectralis/downloads/#downloads>; Zugriff am 26.01.19

Heimann H, Bartz-Schmidt KU, Bornfeld N, Weiss C, Hilgers R-D, Foerster MH (2007): Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Ophthalmology* 114, 2142-2154.e4

Institute NE: Visual Acuity Chart. 2012. <https://www.flickr.com/photos/nationaleyeinstitute/7544604904/>; Zugriff am 18.08.19

Lai TT, Huang JS, Yeh PT (2017): Incidence and risk factors for cystoid macular edema following scleral buckling. *Eye (Lond)* 31, 566–571

Lobes LA, Grand MG (1980): Incidence of cystoid macular edema following scleral buckling procedure. *Arch Ophthalmol* 98, 1230–1232

Loewenstein A, Zur D (2010): Postsurgical Cystoid Macular Edema. *Dev Ophthalmol* 47, 148–159

Lujan BJ, Roorda A, Knighton RW, Carroll J (2011): Revealing Henle's Fiber Layer Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52, 1486–1492

Lv Z, Li Y, Wu Y, Qu Y (2015): Surgical Complications of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 10, e0116493

MacCormick IJC, Beare NAV, Taylor TE, Barrera V, White VA, Hiscott P, Molyneux ME, Dhillon B, Harding SP (2014): Cerebral malaria in children: using the retina to study the brain. *Brain* 137, 2119–2142

Meyer-Rüsenberg HW, Emmerich KH: Fluoreszenzangiografie. In: Kroll P, Küchle H-J, Küchle M (Hrsg.): *Augenärztliche Untersuchungsmethoden*. 3. Aufl.; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2007, 407-417

Meredith TA, Reeser FH, Topping TM, Aaberg TM (1980): Cystoid macular edema after retinal detachment surgery. *Ophthalmology* 87, 1090–1095

Mirshahi A, Karkhaneh R, Zamani Amir J, Movassat M, Azadi P (2014): Influence of Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection in Scleral Buckling Surgery for Macula-Off Retinal Detachment. *Ophthalmic Res* 52, 160–164

- Mitry D, Fleck BW, Wright AF, Campbell H, Charteris DG (2010a): Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: Predisposing Anatomy and Cell Biology. *Retina* 30, 1561–1572
- Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J (2010b): The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br J Ophthalmol* 94, 678–684
- Petousis V, Sallam AA, Haynes RJ, Patel CK, Tyagi AK, Kirkpatrick JN, Johnston RL (2016): Risk factors for retinal detachment following cataract surgery: the impact of posterior capsular rupture. *Br J Ophthalmol* 100, 1461–1465
- Reichenbach A, Bringmann A: Retina: Neuroanatomy and Physiology. In: Pfaff DW (Hrsg.): *Neuroscience in the 21st Century*. Springer-Verlag, New York 2013, 557–628
- Roohipour R, Mohammadi N, Ghassemi F, Karkhaneh R, Rezaei M, Nili-Ahmadabadi M, Ebrahimiadib N (2015): Foveal structure in macula-off rhegmatogenous retinal detachment after scleral buckling or vitrectomy. *J Ophthalmic Vis Res* 10, 172–177
- Rotsos TG, Moschos MM (2008): Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2, 919–930
- Sabates NR, Sabates FN, Sabates R, Lee KY, Ziemianski MC (1989): Macular changes after retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol* 108, 22–29
- Schaub F, Fauser S, Kirchhof B, Witte A, Hörster R (2018): Laser Flare Photometrie zur Identifizierung von Hochrisikopatienten für proliferative Vitreoretinopathie. *Ophthalmologie* 115, 1079–1083
- Schmitz-Valckenberg S, Brinkmann CK, Fleckenstein M, Heimes B, Liakopoulos S, Spital G, Holz FG (2017): Fallstricke in der Netzhautbildgebung mittels optischer Kohärenztomographie. *Ophthalmologie* 114, 275–290
- Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ (2010): Pathophysiology of Macular Edema. *Ophthalmologica* 224, 8–15
- Shimoda Y, Sano M, Hashimoto H, Yokota Y, Kishi S (2010): Restoration of Photoreceptor Outer Segment after Vitrectomy for Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol* 149, 284–290
- Spaide RF (2016): Retinal vascular cystoid macular edema: Review and New Theory. *Retina* 36, 1823–1842
- Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF (2014): Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 121, 1572–1578
- Thanos A, Todorich B, Yonekawa Y, Papakostas TD, Khundkar T, Elliott D, Dass AB,

- Williams GA, Capone A, Faia LJ, et al. (2018): Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of recalcitrant macular edema after rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina* 38, 1084–1090
- Trepel M: Neuroanatomie. 5. Auflage; Urban & Fischer/Elsevier, München 2012
- Tunc M, Lahey JM, Kearney JJ, Lewis JM, Francis R (2007): Cystoid macular oedema following pneumatic retinopexy vs scleral buckling. *Eye (Lond)* 21, 831–834
- Wakabayashi T, Oshima Y, Fujimoto H, Murakami Y, Sakaguchi H, Kusaka S, Tano Y (2009): Foveal Microstructure and Visual Acuity after Retinal Detachment Repair. *Ophthalmology* 116, 519–528
- Wolfensberger TJ (1999): The historical discovery of macular edema. *Doc Ophthalmol* 97, 207–216
- Wolfensberger TJ: Makulaödem. In: Kampik A, Grehn F (Hrsg.): *Augenärztliche Differenzialdiagnose*. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008, 206-220
- Yang AH, Huang W: Retinal Vein Occlusion Induced by a MEK Inhibitor - Impact of Oxidative Stress on the Blood-Retinal Barrier. In: Lushchak V (Hrsg.): *Oxidative Stress and Diseases*. InTechOpen, Rijeka 2012, 469-494
- Yang JH, Yu S-Y, Kim TG, Seo KH, Kwak HW (2016): Repeatability and Reproducibility of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Measurements of Retinal Thickness in Rats. *Curr Eye Res* 41, 1346–1352
- Yoshimura N, Hangai M: *Oct-atlas*. 1 Auflage; Springer-Verlag, Berlin 2014

Danksagung

In erster Linie möchte mich bei meinem Doktorvater, Prof. Dr. Feltgen, für den Vorschlag und die Ideenfindung zu dieser prospektiven Studie bedanken sowie für die tatkräftige, wissenschaftliche Unterstützung und die motivierenden Worte während der letzten Jahre. Auch die beiden Netzhautspezialisten Dr. Callizo und Dr. Bemme steuerten viele innovative Ideen bei, um die Arbeit voran zu bringen.

Danken möchte ich ebenso dem restlichen Ärzteteam der Augenheilkunde, ohne dessen Unterstützung die prä- und postoperativen Visiten nicht möglich gewesen wären. Vor allem der Studiensekretärin, Frau Pieper, gilt großer Dank für all ihre Mühen und Organisation rund um die Studie.

Weiterhin möchte ich Herrn Sebastian Pfeiffer von der AG Biometrie und Studiendokumentation des Studienzentrums der UMG für die statistische Auswertung und stete Hilfsbereitschaft danken.