

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

**Pharmakologische Vitreolyse mit Ocriplasmin (Jetrea®) als
Behandlungsoption bei symptomatischer fokaler
vitreomakulärer Traktion mit oder ohne Makulaforamen
($\leq 400 \mu\text{m}$) im Vergleich zur transkonjunktivalen Vitrektomie**

Christiane Frank

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Mathias M. Maier
2. Prof. Dr. Dr. Chris P. Lohmann

Die Dissertation wurde am 2.10.2019 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.08.2020
angenommen.

Inhalt

| | |
|--|----|
| 1. Einleitung | 5 |
| 1.1. Glaskörper und vitreoretinaler Übergang..... | 5 |
| 1.1.1. Aufbau des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzfläche..... | 5 |
| 1.1.2. Die hintere Glaskörperabhebung | 6 |
| 1.1.3. Epidemiologie der hinteren Glaskörperabhebung | 6 |
| 1.1.4. Stadieneinteilung der hinteren Glaskörperabhebung | 7 |
| 1.1.5. Komplikationen der hinteren Glaskörperabhebung | 8 |
| 1.2. Vitreomakuläres Traktionssyndrom | 8 |
| 1.2.1. Definition..... | 8 |
| 1.2.2. Geschichtliches..... | 8 |
| 1.2.3. Epidemiologie | 9 |
| 1.2.4. Klinik | 9 |
| 1.2.5. Klassifikation | 9 |
| 1.3. Idiopathisches Makulaforamen | 9 |
| 1.3.1. Definition..... | 9 |
| 1.3.2. Geschichtliches..... | 10 |
| 1.3.3. Epidemiologie | 10 |
| 1.3.4. Pathogenese..... | 11 |
| 1.3.5. Klassifikationssystem der internationalen VMT Study Group..... | 12 |
| 1.3.6. Klinik | 13 |
| 1.3.7. Prognose..... | 13 |
| 1.4. Diagnostik..... | 13 |
| 1.4.1. Bildgebende Verfahren | 13 |
| 1.5. Therapie | 14 |
| 1.5.1. Beobachten..... | 14 |
| 1.5.2. 23G-Vitrektomie | 15 |
| 1.5.3. Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 17 |
| 2. Patienten und Methodik | 18 |
| 2.1. Studientyp und Ziel der Studie | 18 |
| 2.2. Patientenkollektiv..... | 19 |
| 2.3. Untersuchungen | 20 |
| 2.3.1. Visusbestimmung..... | 20 |
| 2.3.2. Messung des Intraokularen Drucks..... | 20 |

| | | |
|--------|--|----|
| 2.3.3. | Amsler-Test..... | 20 |
| 2.3.4. | Spaltlampenuntersuchung | 20 |
| 2.3.5. | OCT-Diagnostik | 21 |
| 2.4. | Operationstechnik..... | 21 |
| 2.4.1. | Vitrektomie | 21 |
| 2.4.2. | Intravitreale Jetrea®-Injektion..... | 21 |
| 2.5. | Datenerfassung und statistische Auswertung..... | 21 |
| 3. | Ergebnisse | 21 |
| 3.1. | Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten..... | 21 |
| 3.1.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 21 |
| 3.1.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 22 |
| 3.2. | Lösungsrate der Vitreomakulären Traktionen..... | 22 |
| 3.2.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 22 |
| 3.2.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 23 |
| 3.3. | Verschlussrate der Makulaforamina | 23 |
| 3.3.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 23 |
| 3.3.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 24 |
| 3.4. | Zentrale Netzhautdicke..... | 24 |
| 3.4.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 24 |
| 3.4.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 25 |
| 3.5. | Visus..... | 26 |
| 3.5.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 26 |
| 3.5.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 26 |
| 3.6. | Kataraktausprägung | 27 |
| 3.6.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 27 |
| 3.6.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 27 |
| 3.7. | Metamorphopsien..... | 28 |
| 3.7.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 28 |
| 3.7.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 28 |
| 3.8. | Patientenbeispiele | 30 |
| 3.8.1. | 23-G-Vitrektomie..... | 30 |
| 3.8.2. | Ocriplasmin (Jetrea®)..... | 32 |
| 4. | Diskussion..... | 34 |
| 4.1. | Ocriplasmin (Jetrea®) | 34 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 4.2. 23-G-Vitrektomie | 39 |
| 4.3. Therapieempfehlung..... | 40 |
| 5. Zusammenfassung..... | 41 |
| 6. Literatur..... | 43 |
| 7. Appendix | 53 |
| 7.1. Abkürzungsverzeichnis..... | 53 |
| 7.2. Abbildungsverzeichnis..... | 53 |
| 8. Lebenslauf | |
| 9. Danksagung..... | 55 |

1. Einleitung

Im Alter kommt es häufig zur sogenannten hinteren Glaskörperabhebung. Komplikationen der hinteren Glaskörperabhebung führen zum vitreomakulären Traktionssyndrom (VMT).

Das heutzutage bevorzugte operative Verfahren zur Behandlung der vitreomakulären Traktion ist die transkonjunktivale Pars Plana Vitrektomie. Seit der Zulassung von Ocriplasmin (Jetrea®) stellt dies eine nichtinvasive Therapieoption bei strenger Indikationsstellung dar.

Die vorliegende Arbeit berichtet über unsere klinischen Erfahrungen bei der Behandlung der VMT mit und ohne Makulaforamen im Vergleich zur transkonjunktivalen Vitrektomie.

Die Ergebnisse der enzymatischen Vitreolyse mit Ocriplasmin sollen als Behandlungsoption im Vergleich zur Pars Plana Vitrektomie analysiert werden.

Im Folgenden wird ein Überblick über das vitreomakuläre Traktionssyndrom, das Makulaforamen und deren Diagnostik sowie Therapie gegeben.

1.1. Glaskörper und vitreoretinaler Übergang

1.1.1. Aufbau des Glaskörpers und der vitreoretinalen Grenzfläche

Der Glaskörper ist eine gelartige, durchsichtige Substanz und befindet sich zwischen der Linse und der Netzhaut. Er besteht aus Wasser, Hyaluronsäure und einem Netz aus Kollagenfasern. Untersuchungen im Elektronenmikroskop zeigten, dass die Kollagenfibrillen im Glaskörper bündelweise angeordnet sind. Diese Bündel sind wiederum über Verzweigungen miteinander verbunden (Bos et al. 2001).

Die Glaskörperrinde ist eine dünne Schicht ((100 - 300 µm) mit einer höheren Kollagendichte. Die hintere Glaskörperrinde liegt der Oberfläche der Retina an und ist mit der Membrana Limitans Interna (ILM) verbunden. Die Kollagenfibrillen der Rinde verlaufen parallel zur ILM, infiltrieren sie aber nicht. Über dem Sehnervenkopf befindet sich keine Glaskörperrinde und diese ist auf der Makula verdünnt (Matsumoto et al. 1984; Balazs 1975; Foos 1972).

Zwischen der hinteren Glaskörperrinde und der ILM ist eine Kombination von Kollagenfibrillen und oberflächlichen Proteoglycanen auf beiden Seiten vorhanden, die als eine Art Klebstoff agieren (Peter Stalmans, MD, PhD 2011). Diese Moleküle sind vor allem Laminin und Fibronectin, die eine hohe Affinität zu Kollagen aufweisen (Terranova et al. 1980; Engvall et al. 1978).

1.1.2. Die hintere Glaskörperabhebung

Die hintere Glaskörperabhebung beschreibt die Trennung der hinteren Glaskörpergrenzmembran von der ILM der Netzhaut (Sebag J. 1989).

Diese spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von altersabhängigen Erkrankungen wie dem Vitreomakulären Traktionssyndrom und dem Makulaforamen (Chauhan et al. 2000).

Es wird angenommen, dass an der hinteren Glaskörperabhebung zwei Prozesse beteiligt sind: Die Glaskörperverflüssigung und eine altersabhängige Schwächung der Adhäsion zwischen der hinteren Glaskörperrinde und der ILM der Retina (Sebag 1991).

Der Glaskörper durchläuft einen unvermeidlichen, aber physiologischen, altersabhängigen Prozess der Verflüssigung (Syneresis). Dieser beginnt bereits nach dem 4. Lebensjahr und im Alter von 14 - 18 Jahren sind ungefähr 20% des Glaskörpers flüssig. Nach dem 40. Lebensjahr steigt der flüssige Anteil des Glaskörpers konstant an, wobei der Anteil der gelartigen Substanz abnimmt. Im Alter von 80 - 90 Jahren ist bereits mehr als die Hälfte des Glaskörpers flüssig (Balazs EA, Denlinger JL. 1982).

Infolge der Verflüssigung kommt es zur Umverteilung der Kollagenfibrillen und damit zum Kollabieren des Glaskörpers (Synchisis) (Bishop et al. 2004; Bishop 2000). Die Kollagenfibrillen verbinden sich daraufhin zu größeren Strängen (Sebag 1987; Sebag und Balazs 1989).

Die Glaskörperabhebung entwickelt sich über Monate und Jahre hinweg, sie beginnt perifoveal und kann schließlich mit der kompletten Abhebung enden (Johnson 2005, 2010).

1.1.3. Epidemiologie der hinteren Glaskörperabhebung

Bei mehr als der Hälfte aller unter 50 Jährigen zeigt sich schon eine asymptomatische perifoveale hintere Glaskörperabhebung (Uchino et al. 2001).

Die Glaskörperverflüssigung und die hintere Glaskörperablösung findet bei myopen Augen im Vergleich zu hyperopen oder emmetropen Augen früher statt (Morita et al. 1995).

Das durchschnittliche Alter in dem die Glaskörperabhebung beginnt, ist bei Frauen niedriger als bei Männern (Yonemoto et al. 1994).

1.1.4. Stadieneinteilung der hinteren Glaskörperabhebung

Die hinterer Glaskörperabhebung lässt sich in 4 Stadien einteilen (Abbildung 1).

- Stadium 0: keine hintere Glaskörperabhebung
- Stadium 1: Perifoveale Glaskörperabhebung mit verbleibender vitreofovealer Adhäsion
- Stadium 2: hintere Glaskörperabhebung von der Makula ohne vitreofoveale Adhäsion
- Stadium 3: fast vollständige Abhebung mit lediglich vitreopapillärer Adhäsion
- Stadium 4: komplette hintere Glaskörperabhebung (Johnson 2005).

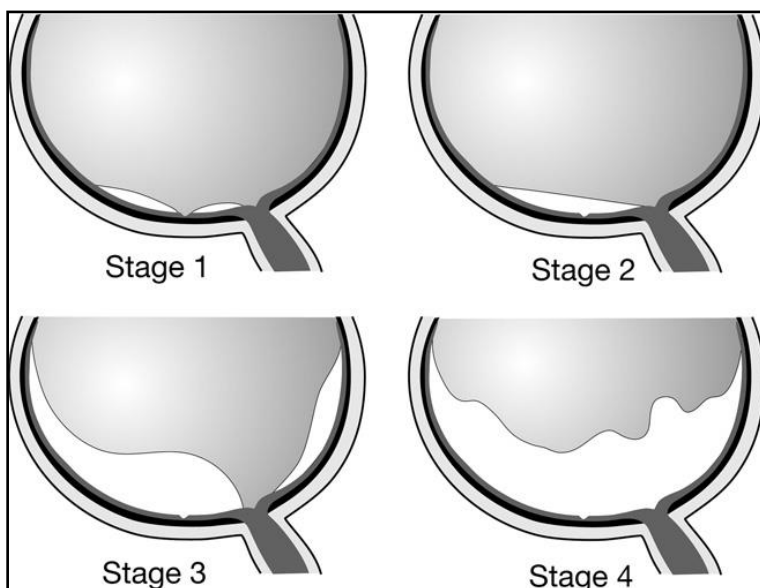


Abbildung 1 aus (Johnson 2005): Schematische Darstellung der Stadien der hinteren Glaskörperabhebung.

Die hintere Glaskörperabhebung beginnt vor allem perifoveal im oberen, äußeren Quadranten. (Uchino et al. 2001).

1.1.5. Komplikationen der hinteren Glaskörperabhebung

Meist löst sich der Glaskörper von der Retina ab, ohne dass der Patient dies bemerkt. Es können allerdings auch Beschwerden wie Blitze oder Mouches volantes auftreten (Johnson 2010).

Komplikationen der hinteren Glaskörperabhebung treten wahrscheinlicher in Augen auf, in denen sich der Glaskörper schnell verflüssigt, aber die vitreoretinale Adhäsion noch nicht geschwächt ist. Dieses Phänomen wird als anormale hintere Glaskörperabhebung bezeichnet (Sebag 2004). Kommt es dazu, entsteht eine vitreoretinale Traktion. Der Zug ist dort am stärksten wo die Adhäsion zwischen Glaskörper und Retina am festesten ist (Sebag 1992). Der Glaskörper ist in den Bereichen, in denen die ILM am dünnsten ist, am stärksten mit der Retina verbunden. Dies sind die periphere Retina, der Ziliarkörper, die peripapilläre Region, entlang großen Gefäßen und die Fovea (Johnson 2005).

Der Zug des Glaskörpers auf die Retina entsteht durch dynamische Bewegungen des Glaskörpers während den Augenbewegungen (Johnson 2010).

Die häufigsten Komplikationen der anormalen hinteren Glaskörperabhebung sind: Netzhautforamen, Glaskörperblutung, rhegmatogene Netzhautablösung und Netzhautblutungen (Jaffe 1968; Lindner 1966; Novak und Welch 1984).

1.2. Vitreomakuläres Traktionssyndrom

1.2.1. Definition

Das vitreomakuläre Traktionssyndrom (VMT) bezeichnet eine anormale partielle hintere Glaskörperabhebung (AHGA) bei der der Glaskörper an einigen Stellen noch fest an der Makula haftet. Daraus ergeben sich strukturelle und funktionelle Veränderungen der Makula. Die Traktion des Glaskörpers kann eine verdickte Makula mit traktiven Zysten verursachen. (Sebag J, Wang MY 2010).

1.2.2. Geschichtliches

1970 beschrieben Reese et al. einen Zustand der Makula bei dem eine unvollständige hintere Glaskörperabhebung einen Zug auf die Makula ausübte. Dies wurde von abnehmenden Visuswerten begleitet. Er bestätigte dies mit histologischen Studien und prägte damit den Begriff der Vitreomakulären Traktion (VMT) (Reese et al. 1970).

Heute ist mithilfe der Optischen Kohärenztomographie (OCT) eine genauere Diagnosestellung der Vitreomakulären Traktion möglich.

1.2.3. Epidemiologie

Die Prävalenz von isolierten idiopathischen Vitreomakulären Traktionen ohne Makulaforamen (MF) wird mit 22,5 Fällen pro 100 000 in der Bevölkerung angegeben. Die Inzidenz beträgt 0,6 je 100 000 Personen im Jahr (Jackson et al. 2013b).

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Diagnosestellung liegt zwischen 65 - 75 Jahre (Johnson 2005; Chang et al. 2008; Koizumi et al. 2008).

Die Inzidenz ist bei Frauen leicht höher als bei Männern. Dies kann der früheren Glaskörperverflüssigung bei Frauen und damit dem früheren Auftreten der hinteren Glaskörperabhebung zugeschrieben werden (Yonemoto et al. 1994).

1.2.4. Klinik

Patienten mit VMT können folgende klinische Symptome aufweisen: geringerer Visus, Photopsien (Lichtstrahlen oder Blitze), Mikropsie und Metamorphopsien (Smiddy et al. 1988; Shechtman und Dunbar 2009). Aber nur ungefähr 1,5% der Patienten haben klassische Symptome (Shao und Wei 2014).

Nach Beseitigung der Traktion, bildet sich die Formveränderung wieder zurück. Allerdings kann die Funktion nicht immer wieder komplett hergestellt werden (Mirza et al. 2007).

1.2.5. Klassifikation

Mithilfe des Spectral-Domain-OCTs (SD-OCT) können die vitreomakulären Traktionen in zwei Kategorien eingeteilt werden. Kleine Glaskörperadhäsionen (1500 µm oder kleiner) mit einer punktuellen Traktion verursachen häufig Makulaforamen. Größere vitreomakuläre Adhäsionen (größer als 1500 µm) führen eher zu einer diffusen Makulaverdickung (Johnson 2005; Gallemore et al. 2000; Koizumi et al. 2008).

1.3. Idiopathisches Makulaforamen

1.3.1. Definition

Ein Makulaforamen (MF) ist ein durchgreifender Defekt, der alle Schichten der Fovea betrifft (Barak et al. 2012; Takahashi et al. 2012).

Von den altersabhängigen idiopathischen Makulaforamina unterscheidet man die selteneren traumatisch bedingten Makulaforamen und sekundäre Makulaforamen anderer Genese.

1.3.2. Geschichtliches

1871 beschrieben Noyes und Knapp erstmals ein Trauma als Ursache dieser Erkrankung (Noyes 1871; Ogilvie FM 1900). Später wurden Patienten ohne vorangegangenes Trauma beschrieben und ab 1970 wurde ein Trauma nur noch bei 5% bis 9% der Makulaforamen als Auslöser angegeben (Reese et al. 1967; Aaberg et al. 1970).

1988 postulierte Gass seine Theorie von der Entstehung des Makulaforamens basierend auf biomikroskopischen Ergebnissen. Nach der Glaskörperabhebung verbleibe Glaskörperreste auf der Makula. Durch Kontraktion der Glaskörperreste entstehen tangentielle Zugkräfte welche ein Makulaforamen verursachen können (Gass 1988). Nach diesen Erkenntnissen erstellte Gass 1988 seine Klassifikation der Makulaforamina. Diese Einteilung wurde 1995 von ihm selbst nochmals überarbeitet (Gass 1995b, 1995a).

Mit der Einführung des OCTs konnten schließlich auch vitreomakuläre Adhäsionen an der zentralen Fovea in Makulaforamina Stadium 1 und 2 nachgewiesen werden (Gaudric et al. 1999; Hee et al. 1995).

1.3.3. Epidemiologie

Makulaforamen treten vor allem bei Personen, die älter als 65 Jahren sind auf (Sebag 1992; Johnson et al. 2001; Chew et al. 1999; McCannel et al. 2009). Die Inzidenz beträgt 3,3 auf 1000 Menschen, die älter als 55 Jahre sind (Mester und Kuhn 2000). Die Prävalenz wurde in mehreren internationalen Studien mit 0,02% bis 0,8% abhängig vom Alter angegeben (Klein et al. 1994; Rahmani et al. 1996; Mitchell et al. 1997; Wang et al. 2006; Sen et al. 2008). Frauen sind ungefähr dreimal so oft betroffen (Aaberg et al. 1970; Lewis et al. 1996; Kang et al. 2000).

Hat am Partnerauge noch keine komplette Glaskörperabhebung stattgefunden, ist das Risiko dort ein MF zu entwickeln 7 - 12% nach 5 Jahren und 17% nach 20 Jahren (Chew et al. 1999; Kumagai et al. 2012).

1.3.4. Pathogenese

1988 veröffentlichte Gass erstmals eine Beschreibung der Pathogenese von Makulaforamina basierend auf biomikroskopischen Ergebnissen (Gass 1988).

Er beschrieb eine zunehmende Verflüssigung des hinteren Glaskörpers mit zunehmendem Alter. Daraufhin bilde sich prämakulär ein optisch leerer Bereich („prämakuläre Bursa“), während die hintere Glaskörpergrenzmembran weiter der Netzhaut anliegt (Abbildung 2a). So entstehe eine tangentielle Traktion auf die Fovea. Seine erste, 1988 publizierte Darstellung der Pathogenese (Gass 1988) wurde 1995 von ihm noch modifiziert (Gass 1995b) und war danach allgemein anerkannt.

Er teilte das Makulaforamen in 4 Stadien ein: Stadium 1a beschreibt das drohende Makulaforamen, Stadium 1b weist einen Riss in der Photorezeptorenschicht auf, Stadium 2 beschreibt ein durchgreifendes Makulaforamen $\leq 400\mu\text{m}$, Stadium 3 ein Foramen $> 400\mu\text{m}$ mit über dem Foramen abgelösten Glaskörper und Stadium 4 ein durchgreifendes Makulaforamen mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung.

Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie konnte der vitreoretinale Übergang sowie deren Pathologien schließlich viel genauer beurteilt werden. Es zeigte sich, dass ein Makulaforamen initial hauptsächlich durch eine anterior-posteriore (a.p.) und keine tangentielle Traktion verursacht wird. Aufgrund der OCT-Befunde haben die pathogenetischen Vorstellungen von Gass nur noch begrenzte Gültigkeit (S. Dithmar 2005).

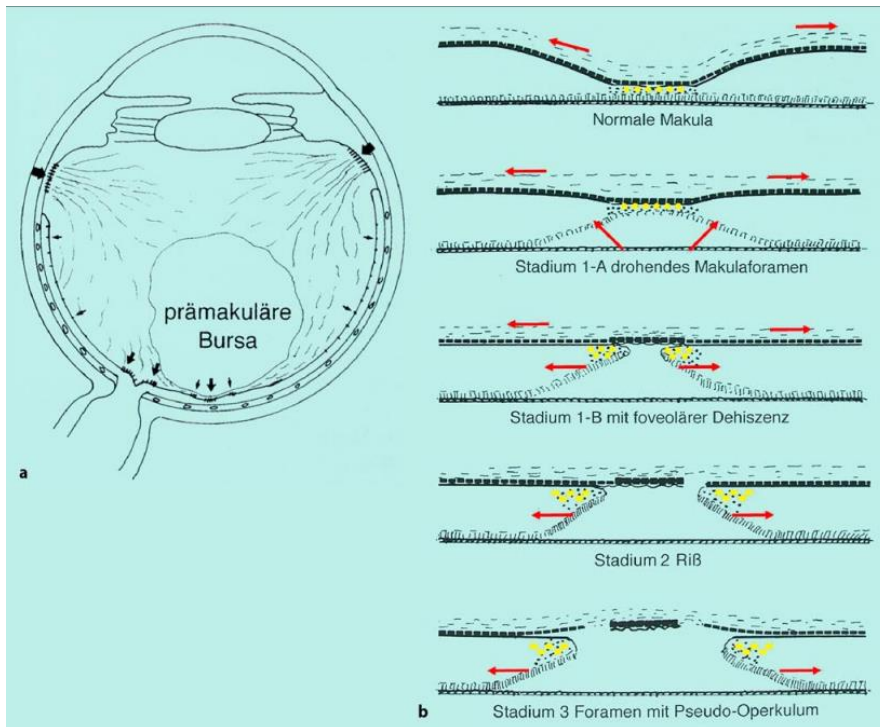


Abbildung 2 aus (S. Dithmar 2005): Von Gass postulierter Pathomechanismus des Makulaforamens:

a) prämakuläre Bursa, größere Pfeile: Orte stärkster vitreoretinaler Anheftung

b) Makulaforamenstadieneinteilung nach Gass, gelbe Punkte: Xanthophyll

Heute wird angenommen, dass ein Makulaforamen initial hauptsächlich durch eine anterior-posteriore vitreofoveale Traktion verursacht wird. Ist die hintere Glaskörpergrenzmembran vollständig vom hinteren Pol abgehoben besteht keine a.-p. Traktion mehr. Durch epiretinale Zellproliferationen stehen nun tangentialen Traktionen im Vordergrund (S. Dithmar 2005). Die proliferierenden Zellen können sich in Myofibroblasten differenzieren und durch tangentialen Zug eine Vergrößerung des Makulaforamens verursachen (Yoo et al. 1996).

1.3.5. Klassifikationssystem der internationalen VMT Study Group

Die aktuelle Einteilung der internationalen VMT Study Group basiert auf strukturellen Parametern der SD-OCT-Bildgebung. Eine VMA (vitreomakuläre Adhäsion) wird von einer VMT (vitreomakuläre Traktion) unterschieden. Die VMT weist strukturelle Veränderungen der Makula auf wie eine Verzerrung, Zysten oder subretinale Flüssigkeit. Diese VMT wird nach der Fläche der Anheftung in eine fokale ($\leq 1500\mu\text{m}$) und eine breite VMT ($> 1500\mu\text{m}$) unterteilt. Die Makulaforamina werden nach der Größe sowie dem Vorhandensein einer VMT klassifiziert. Die Größe wird anhand des

horizontalen Durchmessers an der engsten Stelle bestimmt: unterschieden wird zwischen klein ($\leq 250 \mu\text{m}$), mittel ($250\text{-}400 \mu\text{m}$) und groß ($> 400 \mu\text{m}$) (Duker et al. 2013).

1.3.6. Klinik

Die meisten MF im Stadium 1 und 2 sind asymptomatisch, besonders dann wenn das Partnerauge gesund ist (Ezra 2001).

Jedoch sind MF in höheren Stadien mit Sehschärfeverlust, Metamorphopsien, zentraler Sehverschlechterung und Zentralskotomen assoziiert (Sebag 1992; Chew et al. 1999; La Cour und Friis 2002). Die Sehschärfe korreliert invers mit der Größe des MF (Chew et al. 1999). Typisch für das Makulaforamen ist die kontinuierliche Verschlechterung über Monate, bis es letztlich zu einer Stabilisierung der Lochgröße und des Visus kommt. Dieser liegt meist im Bereich von 0,05 - 0,1 (Casuso et al. 2001).

1.3.7. Prognose

Foramina im Stadium 1 können sich spontan mittels Gliazellproliferation wieder verschließen (Degenring RF, Kampeter B, Sauder G, Jonas JB 2004; Smiddy und Flynn, Harry W Jr 2004). Allerdings wird das Risiko für ein Foramen im Stadium 1 sich zu einem durchgreifenden Foramen zu entwickeln mit 33% (Hikichi et al. 1995a) bis 56% (Gass 1988) angegeben. Foramina im Stadium 2 können sich ebenfalls spontan verschließen, jedoch weisen 74% (Kim et al. 1995) bis 84% (Hikichi et al. 1995a) der Patienten eine Progression auf.

Foramina im Stadium 3 und 4 schließen sich kaum spontan. Nur bei 4% (Freeman et al. 1997) der Foramina hatten sich die Foramenränder wieder verflacht, wobei noch keine normale Morphologie der Fovea wiederhergestellt war.

1.4. Diagnostik

1.4.1. Bildgebende Verfahren

Time Domain OCT

Die Optische Kohärenztomografie (OCT) ist eine berührungslose, nichtinvasive Bildgebungstechnologie die hochauflösende Querschnitts- und 3D-Bilder erzeugt.

Die 1991 erstmals entwickelte OCT funktioniert analog zur Ultraschallbildgebung. Anstatt Schallwellen werden Lichtwellen ausgesandt (Sakata et al. 2009). In

unterschiedlichen Ebenen der Netzhaut wird das Licht entweder reflektiert oder gestreut. Dies liefert räumliche Informationen über die Mikrostruktur des Gewebes (Huang et al. 1991). Die Time Domain OCT (TD-OCT) misst das reflektierte Licht des Messarms und bringt es zur Interferenz mit dem reflektierten Licht eines Referenzarms. Diese Interferenz wird mithilfe des Michelson Interferometer gemessen. Dabei wird Licht geringer Kohärenzlänge verwendet (Sakata et al. 2009). In Analogie zum Ultraschall, ist die Information der reflektierten Lichtintensität und der reflektierten Punkte ein optischer A-Scan (Wojtkowski 2010). Indem die Lichtquelle quer über die Retina bewegt wird, entsteht ein zweidimensionales Bild (B-Scan). Eine Reihe paralleler B-Scans wiederum erzeugen ein 3D-Bild (Schuman 2008). So können Bilder der Netzhaut, des Sehnervs und der retinalen Nervenfaserschicht erzeugt werden.

Spectral Domain OCT

Das erste Spectral Domain OCT (SD-OCT) wurde 2001 von Wojtkowski vorgestellt. Es ist eine Weiterentwicklung des TD-OCTs mit höherer Geschwindigkeit und besserer Auflösung (Schuman 2008).

Das Prinzip des SD-OCTs ist ähnlich, jedoch unterscheidet sich die Signalerhebung vom TD-OCT. Der Referenzarm ist nicht mehr beweglich, sondern fest und das Interferenzmuster wird in seine einzelnen Frequenzen aufgespalten. Die Frequenzen des reflektierten Lichts werden mithilfe der Fourier Transformation in ein Bild umgewandelt (Wojtkowski 2010).

Das SD-OCT ermöglicht eine deutlich schnellere Bildgebung von 18000 - 40000 A-Scans/s. Zudem sind Augenbewegungsartefakte reduziert (Sakata et al. 2009).

Das OCT ist die exakteste Methode um die hintere Glaskörperabhebung, die vitreomakuläre Traktion oder Makulaforamina darzustellen und zu diagnostizieren (Barak et al. 2012; Jaffe und Caprioli 2004).

1.5. Therapie

1.5.1. Beobachten

Patienten mit VMA bzw. asymptomatischer VMT haben in der Regel hohe Spontanheilungsraten und benötigen erstmals keine Behandlung (Charalampidou et al. 2012; John et al. 2014; Odrobina et al. 2011).

Bei 11 - 53% löst sich der hintere Glaskörper in einer Zeitspanne von 8 bis 15 Monaten spontan komplett von der Retina ab (Charalampidou et al. 2012; Hikichi et al. 1995b; John et al. 2014).

Es wird empfohlen die VMT für mindestens drei Monate zu beobachten. In dieser Zeit sollte der Patient sich regelmäßig mithilfe des Amslertests selbst untersuchen. Nach drei Monaten wird die VMT erneut mittels SD-OCT kontrolliert. Bei früherem Auftreten von Symptomen ist eine sofortige SD-OCT-Kontrolle erforderlich (Garcia-Layana et al. 2015).

Die spontane Verschlussrate eines durchgreifenden Makulaforamens wird mit 3 - 11 % angegeben (Theodossiadis et al. 2014; Ezra und Gregor 2004; Hikichi et al. 1993). Bei Makulaforamina im Stadium 1 ist die operative Intervention umstritten (Schmidt-Erfurth U 2009). Ab Stadium 2 ist sie jedoch eindeutig dem Spontanverlauf der Erkrankung überlegen (Kim et al. 1996).

1.5.2. 23G-Vitrektomie

Die standardmäßige Operation bei vitreomakulärer Traktion oder Makulaforamen mit subjektiv starken Beschwerden ist die transkonjunktivale Pars Plana Vitrektomie. Das Prinzip ist die Trennung der vitreoretinalen Traktion und die komplette Lösung der hinteren Glaskörpermembran von der retinalen Oberfläche. Dies wird durch die Entfernung des gesamten Glaskörpers und der ILM erreicht (Schneider und Johnson 2011).

Die nahtlose Vitrektomie mit 20G-Instrumenten wurde erstmals 1996 von Chen vorgestellt (Chen 1996). Darauf folgend wurden kontinuierlich kleinere Instrumente entwickelt (Peter Stalmans 2014). Eckardt stellte 2005 die Operation mit 23G-Instrumenten vor (Eckardt 2005). Die nahtlose 23G-Vitrektomie hat im Vergleich zur 20G-Vitrektomie mehrere Vorteile, wie verminderte postoperative Infektionsraten, geringere postoperative Schmerzen, schnellere Erholung, verminderte postoperative Morbidität und verkürzte OP-Zeiten. Verglichen mit den kleineren 25G- und 27G-Instrumenten sind 23G-Instrumente stabiler und die Beleuchtung ist besser, außerdem ist die Injektion von Öl besser möglich (Peter Stalmans 2014).

Ein häufiges Problem nach der Vitrektomie ist das Auftreten eines Katarakts bzw. die Verschlechterung eines bestehenden Katarakts (Hsuan et al. 2001; Hwang et al. 2006).

Nach der Vitrektomie können Glaskörperrindenüberreste auf der ILM verbleiben und sich zu einer epiretinalen Membran (ERM) umwandeln. Insbesondere Stadium 3 Foramina sind oft mit einer ERM vergesellschaftet, über die eine tangentielle Zugkraft auf den Makulaforamenrand wirken kann (Al-Abdulla et al. 2004). Um dies zu vermeiden wird die ILM inklusive möglicher Glaskörperreste durch ein mechanisches Peeling entfernt. Das ILM-Peeling erhöht auch die Verschlussrate der Makulaforamen und es zeigen sich nach 3 Monaten bessere Visus-Werte (Olsen et al. 1998; Park et al. 1999; Da Mata, Andrea P et al. 2004; Spiteri Cornish et al. 2014).

Mögliche Komplikationen des Peelings sind Netzhautblutungen, Netzhautrisse, Schäden der Nervenfaserschicht und parazentrale Skotome (Han et al. 1988; Vander und Kleiner 1992; Haritoglou et al. 2001).

Anschließend wird eine Luft-Gastamponade in den Glaskörperraum eingebracht. Dieses bewirkt, dass sich eine bereits abgelöste Netzhaut wieder anlegt und die Ränder eines Makulaforamens sich annähern.

Das Gas erleichtert den Foramenverschluss auf zwei Arten. Zum einen verhindert es, dass Flüssigkeit durch das Foramen dringt und ein Makulaödem verursacht. Zudem können die Gliazellen entlang der Gasoberfläche wandern und so die Foramenränder verschließen (Smiddy und Flynn, Harry W Jr 2004; Madreperla et al. 1994).

Postoperativ wird den Patienten empfohlen 10 Tage Bauchlage einzuhalten (Bainbridge et al. 2008). Allerdings ist diese empfohlene Lagerung umstritten. OCT-Untersuchungen zeigten, dass der Verschluss des Makulaforamens am ersten postoperativen Tag unabhängig vom eingebrachten Gas und der Kopfhaltung stattfindet (Masuyama et al. 2009). Verschiedene Studien berichteten von erfolgreichen Verschlüssen der Makulaforamina ohne durchgeführte Bauchlage. Der wichtigste Effekt der Gastamponade scheint die Isolierung und damit die Trocknung der Makula durch die Gastamponade zu sein (Tatham und Banerjee 2010; Tadayoni et al. 2011; Lange, C A K et al. 2012).

Bei großen Makulaforamina ($> 400 \mu\text{m}$) zeigt die primäre Operation oft keinen Erfolg. Deshalb wurde eine alternative Technik, die Inverted-flap-Technik beschrieben. Bei dieser wird die ILM nicht komplett entfernt, stattdessen wird der ILM-flap invertiert auf dem Makulaforamen abgelegt.

Mit dieser Technik wurden Verschlussraten von 98% bei großen MF erreicht. Mit der Standardtechnik waren lediglich 88% möglich (Michalewska et al. 2010).

1.5.3. Ocriplasmin (Jetrea®)

Ocriplasmin ist ein neues Medikament das intravitreal injiziert wird. Es induziert eine Glaskörperverflüssigung und wirkt mittels Proteolyse auf die vitreoretinale Grenzschicht (de Smet, Marc D et al. 2009a; de Smet, Marc D et al. 2009b).

Ocriplasmin ist eine verkürzte Form der humanen Serin-Protease Plasmin und besteht aus deren katalytischem Domäne (Wu et al. 1987). Es wirkt mittels Proteolyse auf die Proteinbestandteile Fibronectin und Laminin des Glaskörpers (Liotta et al. 1981; Hermel et al. 2010; Papp et al. 1987; Li et al. 2002). Beide Moleküle sind Bestandteile des vitreoretinalen Übergangs, wo sie eine zentrale Rolle in der Verbindung der ILM mit dem Glaskörper spielen (Li et al. 2002).

Substanzen, die Moleküle des vitreoretinalen Übergangs spalten, wie die Chondroitinase, Dispase und Hyaluronidase, wurden häufig getestet und wieder verworfen, da sie keinen ausreichenden klinischen Effekt zeigten oder schwerwiegende Komplikationen auftraten (Lopez-Lopez et al. 2009; Sebag 2009; Rheaume und Vavvas 2010).

Die Effekte von Ocriplasmin sind sehr spezifisch auf den Glaskörper und weniger aktiv auf andere Laminin- und Fibronectinhaltige Strukturen im Auge, wie die Linse, der Ziliarkörper, retinale Gefäße und die Lamina cribrosa (de Smet, Marc D et al. 2009b; Sakuma et al. 2005).

Ocriplasmin ist stabiler als Plasmin, außerdem ist es kleiner, wodurch es besser in den Glaskörper und in epiretinale Membranen eindringen kann (Sakuma et al. 2005).

Die Spaltung von Fibronectin und Laminin erklärt die pharmakologische Vitreolyse jedoch nur teilweise. Das Enzym muss in der Lage sein die vitreoretinale Adhäsion zu schwächen und gleichzeitig eine Glaskörperverflüssigung zu induzieren (Sebag 2009, 1998). Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass Ocriplasmin diese Anforderungen erfüllt (de Smet, Marc D et al. 2009a). Ocriplasmin aktiviert die endogenen Matrix-Metallo-Proteinasen MMP-2, die sich normalerweise im Glaskörper als Proenzym befinden (Plantner et al. 1998; Takano et al. 2005; Brown et al. 1996; Monea et al. 2002; Gandorfer und Kampik 2006; Sivak und Fini 2002). Brown et al. zeigte, dass eine erhöhte MMP-2 Aktivität die Glaskörperverflüssigung beschleunigt (Brown et al. 1996).

Basierend auf den Daten der Phase 3 - Studien (MIVI - Trust Studien 006, 007) (Stalmans et al. 2012) erlangte Ocriplasmin in Europa die Zulassungsempfehlung der European Medicines Agency (EMA) am 17. Januar 2013. Die Zulassung zur Behandlung einer symptomatischen vitreomakulären Traktion und kleiner Makulaforamina ($\leq 400\mu\text{m}$) erfolgte am 18. März 2013 (Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (Jetrea®) in der Augenheilkunde. Mai 2013 2013).

Bei einer VMT $\leq 1500\mu\text{m}$ ist die enzymatische Vitreolyse mit Ocriplasmin nun eine Therapieoption. Ist eine VMT $> 1500\mu\text{m}$ oder eine ERM vorhanden zeigt die Vitrektomie bessere Ergebnisse (Moisseiev et al. 2014).

Ocriplasmin ist auch bei durchgreifenden Makulaforamina $\leq 400\mu\text{m}$ mit VMT aber ohne ERM eine Option (Stalmans et al. 2012). Ist das Makulaforamen $> 400\mu\text{m}$, keine VMT vorhanden oder eine ERM vorhanden ist die Vitrektomie die Therapie der Wahl (Moisseiev et al. 2014).

2. Patienten und Methodik

2.1. Studientyp und Ziel der Studie

Die vorliegende Studie untersucht zwei Patientenkollektive mit Vitreomakulärem Traktionssyndrom bis 6 Monate postoperativ. Das erste Patientenkollektiv erhielt eine 23-G Pars Plana Vitrektomie mit Gas bzw. Lufttamponade. Beim zweiten Kollektiv wurde eine intravitreale Injektion von Jetrea® (Ocriplasmin) appliziert.

Ziel dieser Arbeit ist es die Lösungsrate von vitreomakulären Traktionen und die Verschlussrate von Makulaforamina nach Therapie mit intravitraler Injektion von Jetrea® (Ocriplasmin) bei Patienten mit symptomatischer vitreomakulärer Traktion ($\leq 1500\mu\text{m}$) mit oder ohne Makulaforamen ($\leq 400\mu\text{m}$) zu evaluieren. Diese sollen mit der chirurgischen Therapie der Vitrektomie verglichen werden. Die Ergebnisse der enzymatischen Vitreolyse mit Ocriplasmin sollen als Behandlungsoption im Vergleich zur Pars Plana Vitrektomie bei vitreomakulärer Traktion mit oder ohne Makulaforamen bei strenger Indikationsstellung analysiert werden.

Für die Erarbeitung der Studienziele wurde eine klinische, retrospektive Studie geplant. Es wurden die Dokumentationen aus den Patientenakten herangezogen. Falls Patienten im Verlauf beim niedergelassenen Augenarzt kontrolliert wurden, wurden fehlende Befunde nachgefordert.

2.2. Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden die Daten von 21 Augen von 21 Patienten erhoben. Alle Patienten wurden in der Augenklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum von 2008 bis 2014 mit transkonjunktivaler 23-G Pars Plana Vitrektomie chirurgisch versorgt und in definierten Abständen regelmäßig nachuntersucht. Die Nachuntersuchungen erfolgten 1, 3 und 6 Monate postoperativ. Es wurden ausschließlich Patienten mit einer vitreomakulären Traktion verschiedener Größe eingeschlossen. Zusätzlich zeigten 6 Patienten ein durchgreifendes Makulaforamen und 12 Patienten eine epiretinale Membran.

Retrospektiv wurde ein zweites Patientenkollektiv von 21 Augen von 21 Patienten erstellt. Diese Patienten wurden im Zeitraum von 2013 bis 2015 in der Augenklinik, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München mit einer intravitrealen Jetrea®-Injektion (Ocriplasmin) behandelt. Nachuntersuchungen erfolgten ebenfalls 1, 3 und 6 Monate postoperativ.

Ausschließlich Patienten mit einer fokalen vitreomakulären Traktion $\leq 1500 \mu\text{m}$ ohne ERM mit OCT-morphologisch nachweisbaren Veränderungen und korrelierbaren visuellen Symptomen wurden eingeschlossen. 5 Augen hatten zusätzlich ein Makulaforamen kleiner $400 \mu\text{m}$.

Präoperativ wurde von den Patienten beider Kollektive jeweils der bestkorrigierte Visus erhoben, der intraokulare Druck gemessen, der Amsler-Test durchgeführt und die Kataraktausprägung festgestellt. Der Linsenstatus des betreffenden Auges wurde festgehalten. Zudem erfolgte eine Auswertung des SD-OCTs. Evaluiert wurde die vitreomakuläre Adhäsions- bzw. Traktionsfläche, die in μm vermessen wurde. Die zentrale Netzhautdicke sowie das Makulavolumen wurden vermessen. Außerdem wurde die Basis, der minimale Durchmesser und die Höhe der Makulaforamina festgehalten.

Zudem wurde die Intaktheit der ellipsoiden und myoiden Zone bestimmt sowie das Vorhandensein einer epiretinalen Membran, intra- oder subretinaler Flüssigkeit festgehalten.

Postoperativ wurden bei allen Patienten nach 1, 3 und 6 Monaten jeweils die gleichen Untersuchungen wiederholt.

Im SD-OCT wurde außerdem die Lösung der vitreomakulären Traktion bestimmt bzw. falls keine Lösung stattgefunden hatte, die vitreomakuläre Traktionsfläche in μm vermessen. Im Falle eines Verschlusses des Makulaforamens wurde dies ebenfalls vermerkt.

2.3. Untersuchungen

2.3.1. Visusbestimmung

Bei jedem der Patienten wurde der bestkorrigierte Visus erhoben. Dieser wurde jeweils in Dezimal und in LogMAR festgehalten.

2.3.2. Messung des Intraokularen Drucks

Apparativ wurde der intraokulare Druck in mmHg mit dem Applanationstonometer nach Goldmann bestimmt.

2.3.3. Amsler-Test

Der Amsler-Test kann zur Diagnose zentraler Gesichtsfelddefekte und Metamorphopsien verwendet werden.

Der Test besteht aus einem quadratischen Gitter mit zentralem Fixationspunkt. Bei pathologischem Makulabefunden (wie Makulaforamen oder vitreomakuläre Traktion) nimmt der Patient verzerrte Linien (Metamorphopsien) oder Ausfälle der Linien wahr.

2.3.4. Spaltlampenuntersuchung

Mithilfe der Spaltlampenuntersuchung wurde die Kataraktausprägung festgestellt. Es folgte die Einteilung in die Entwicklungsstadien die beginnende Katarakt (Cataracta incipiens), die fortgeschrittene Katarakt (Cataracta präprovecta bzw. Cataracta provecta) und die vollständige Eintrübung der Linse (Cataracta matura). Das Vorhandensein einer Kunstlinse (Pseudophakie) wurde ebenfalls festgehalten.

2.3.5. OCT-Diagnostik

Die SD-OCT-Bildgebung erfolgte mit der Software Heidelberg Eye Explorer.

2.4. Operationstechnik

2.4.1. Vitrektomie

Die transkonjunktivale trokargeführter 3-Port 23-G Pars Plana Vitrektomie wurde jeweils vom selben Operateur durchgeführt. Es erfolgte eine Glaskörperentfernung mit Membranpeeling und Gastamponade. Die verwendeten Gase waren entweder Luft, Schwefelhexafluorid (SF₆) oder Perfluorpropan (C₃F₈).

2.4.2. Intravitreale Jetrea®-Injektion

Den Patienten wurde die empfohlene intravitreale Dosis von 0,125 mg in einem Volumen von 0,1 ml in das erkrankte Auge injiziert.

2.5. Datenerfassung und statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Operationsdatum, Diagnose, Nebendiagnose und Vorbehandlungen wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen.

Die Untersuchungsergebnisse sowie die Befunde der SD-OCT-Bilder und die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchungen nach 1, 3 und 6 Monaten postoperativ wurden ebenfalls festgehalten.

Eine statistische Analyse erfolgte über SPSS Statistics für Windows (Version 23.0, German) und Microsoft Office Excel 2007.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte ebenfalls über SPSS Statistics 23.0 und Microsoft Office Excel 2007.

3. Ergebnisse

3.1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

3.1.1. 23-G-Vitrektomie

Das mittlere Patientenalter bei Operation betrug $70 \pm 9,98$ Jahre mit einer Spanne von 48 bis 84 Jahren (Abbildung 3).

Insgesamt waren 18 (85,71%) der Patienten weiblich und 3 (14,29%) der Patienten männlich. 15 (71,43%) rechte Augen und 6 (28,57%) linke Augen wurden eingeschlossen.

3.1.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

Das mittlere Patientenalter bei Operation betrug $71 \pm 10,38$ Jahre mit einer Spanne von 48 bis 83 Jahren (Abbildung 3).

Insgesamt waren 17 (80,95%) der Patienten weiblich und 4 (19,05%) der Patienten männlich. 13 (61,9%) linke Augen und 8 (38,1%) rechte Augen wurden eingeschlossen.

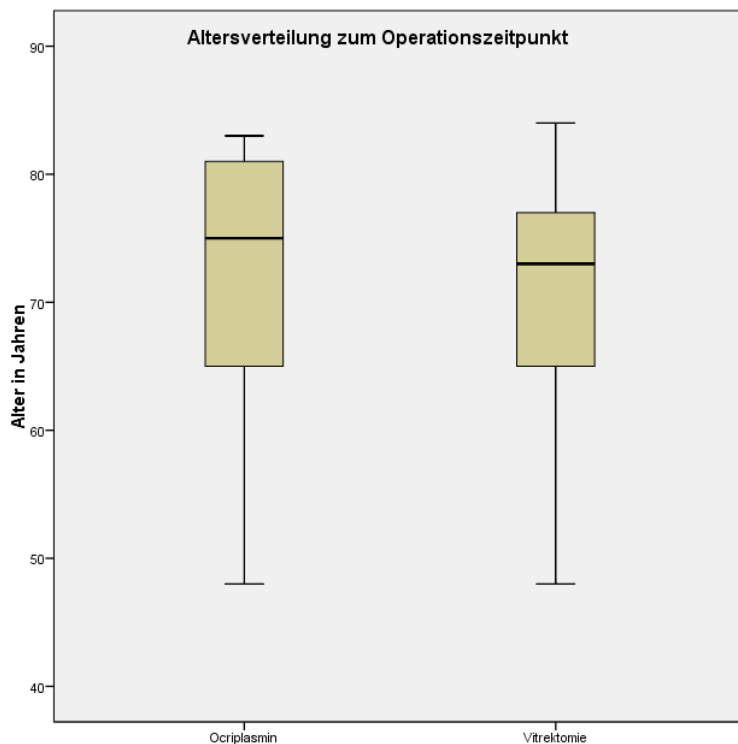


Abbildung 3: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt

3.2. Lösungsrate der Vitreomakulären Traktionen

3.2.1. 23-G-Vitrektomie

Die Lösungsrate wurde mithilfe des SD-OCTs nach 1 Monat postoperativ bestimmt. Nach Vitrektomie ergab sich eine Lösungsrate von 100% der Vitreomakulären Traktionen (Abbildung 4).

3.2.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

Insgesamt fand eine Lösung der Vitreomakulären Traktion bei 15 von 21 Augen statt (71,43%) (Abbildung 4).

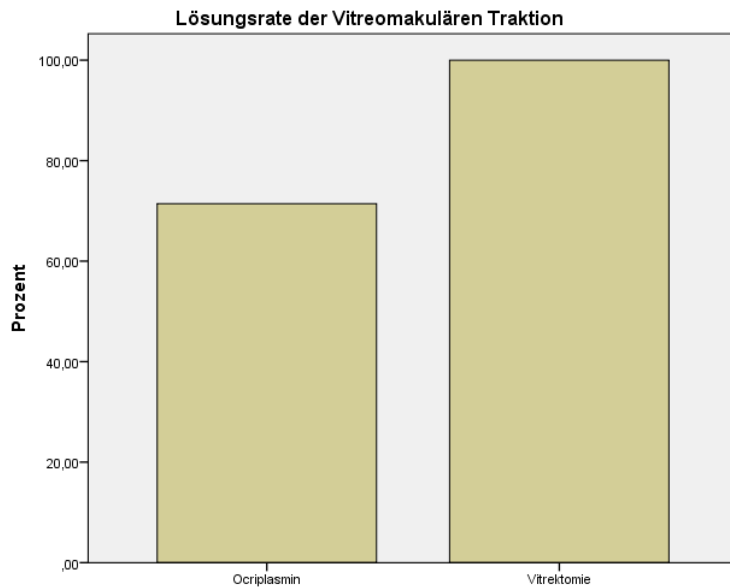


Abbildung 4: Lösungsrate der Vitreomakulären Traktion

3.3. Verschlussrate der Makulaforamina

3.3.1. 23-G-Vitrektomie

Initial zeigten 6 Patienten ein durchgreifendes Makulaforamen ($227,83 \pm 81,84\mu\text{m}$) mit einem durchschnittlichen minimalen Durchmesser von $227,83\mu\text{m}$. Bei 5 Patienten zeigte sich nach einem Monat ein verschlossenes Foramen. Bei 1 Patient blieb das Makulaforamen bis 6 Monate postoperativ geöffnet. Insgesamt wurden somit 5 von 6 initialen Makulaforamina nach Vitrektomie verschlossen (83,33%) (Abbildung 5).

3.3.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

Initial zeigten 5 Patienten ein durchgreifendes Makulaforamen ($235,8 \pm 70,65 \mu\text{m}$) mit einem durchschnittlichen minimalen Durchmesser von $235,8\mu\text{m}$. 2 Makulaforamina waren nach 1 Monat verschlossen. Die 3 nicht verschlossenen Foramen wurden mit Vitrektomie, ILM-Peeling und Gasamponade behandelt, sodass nach 6 Monaten alle Makulaforamina verschlossen waren.

Insgesamt zeigte sich eine Verschlussrate nach Ocriplasmin von 40% (Abbildung 5).

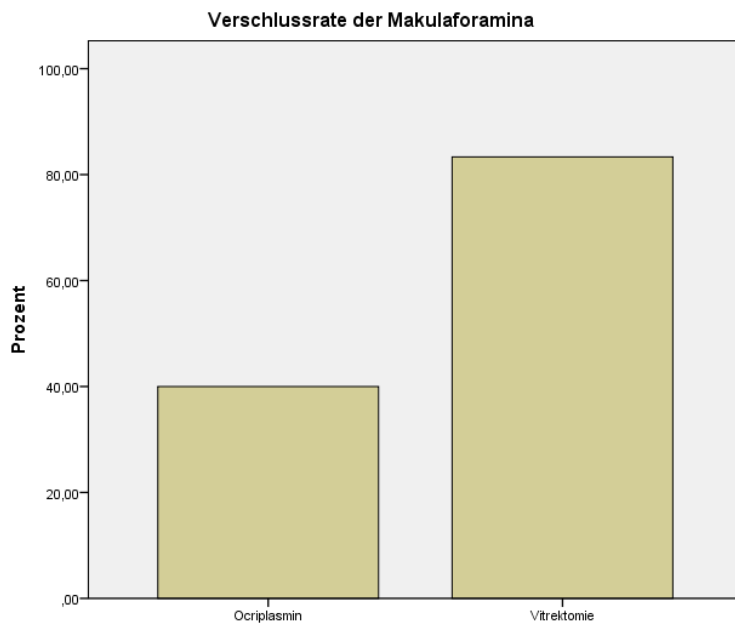


Abbildung 5: Verschlussrate der Makulaforamina

3.4. Zentrale Netzhautdicke

3.4.1. 23-G-Vitrektomie

Präoperativ (n=16) zeigte sich eine Netzhautdicke von $479 \pm 120,36 \mu\text{m}$. Nach dem 1. Monat (n=13) betrug die zentrale Netzhautdicke $383,38 \pm 125,09 \mu\text{m}$. Nach 3 Monaten (n=12) zeigte sich eine reduzierte Netzhautdicke mit $335,83 \pm 79,69 \mu\text{m}$ und nach 6 Monaten (n=12) betrug sie $324,5 \pm 81,57 \mu\text{m}$ (Abbildung 6). Die Abnahme der Netzhautdicke nach 3 und nach 6 Monaten war signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zum Ausgangswert. Die Netzhautdicke hat sich im gesamten Beobachtungszeitraum um $154,5 \mu\text{m}$ verringert.

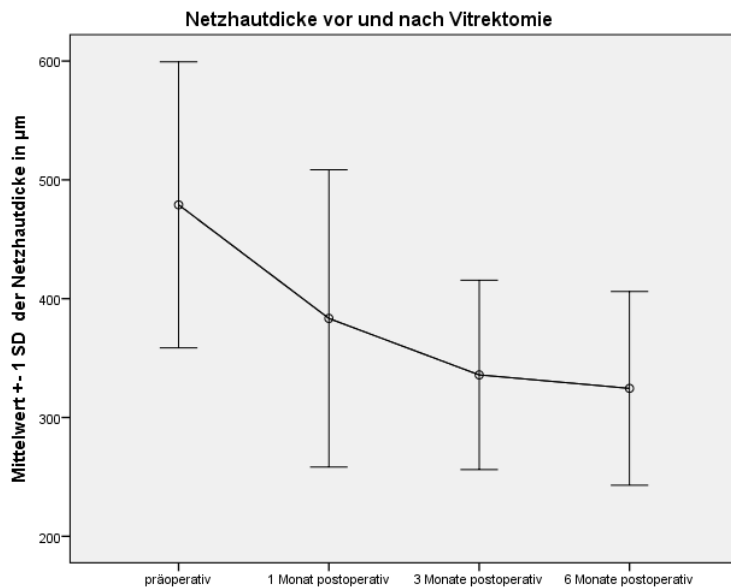


Abbildung 6: Netzhautdicke vor und nach Vitrektomie

3.4.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

Präoperativ (n=21) zeigte sich eine Netzhautdicke von $355,95 \pm 114,53 \mu\text{m}$. Nach dem 1. Monat (n=19) wurde die zentrale Netzhautdicke mit $303,68 \pm 98,15 \mu\text{m}$ erhoben. Nach 3 Monaten (n=13) zeigte sich eine Verminderung der Netzhautdicke auf $308 \pm 76,17 \mu\text{m}$ und nach 6 Monaten (n=10) auf durchschnittlich $273,9 \pm 39,89 \mu\text{m}$ (Abbildung 7). Jede postoperativ gemessene Netzhautdicke war signifikant ($p < 0,05$) besser als der Ausgangswert. Die Netzhautdicke hat sich im gesamten Beobachtungszeitraum um $82,05 \mu\text{m}$ verringert.

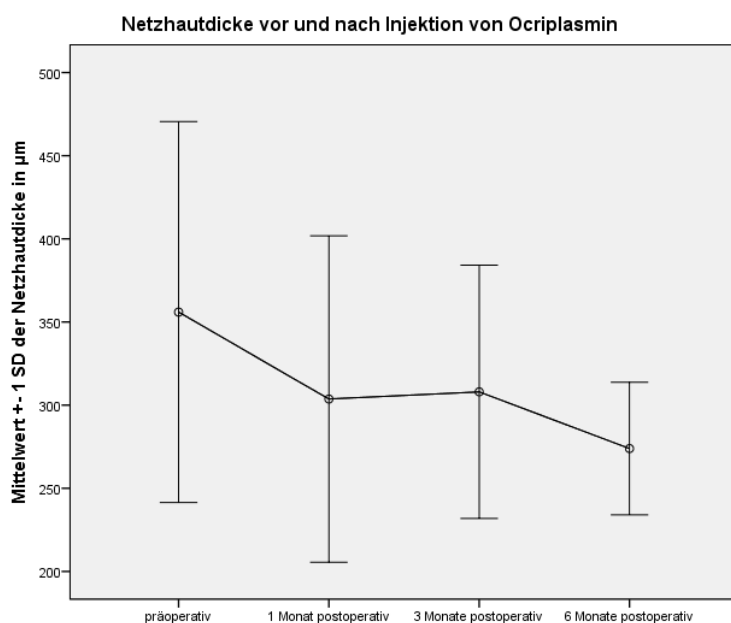


Abbildung 7: Netzhautdicke vor und nach Injektion von Ocriplasmin

3.5. Visus

3.5.1. 23-G-Vitrektomie

Die Auswertung des Visus erfolgte in logMar. Der mittlere bestkorrigierte Visus präoperativ betrug $0,58 \pm 0,29$. Postoperativ betrug der mittlere bestkorrigierte Visus nach 1 Monat (n=19) $0,52 \pm 0,35$, nach 3 Monaten (n=16) $0,55 \pm 0,38$ und nach 6 Monaten (n=16) $0,52 \pm 0,5$ (Abbildung 8). Die Veränderungen des Visus waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Gesamtverbesserung des Visus von präoperativ zu 6 Monaten postoperativ beträgt 0,06.

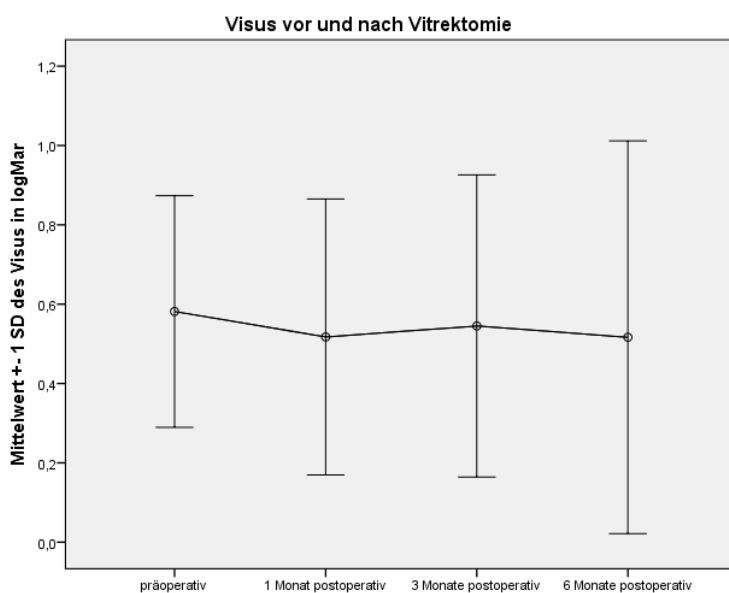


Abbildung 8: Visus vor und nach Vitrektomie

3.5.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

Der mittlere bestkorrigierte Visus präoperativ in logMar betrug $0,38 \pm 0,23$. Postoperativ betrug der mittlere bestkorrigierte Visus nach 1 Monat (n=19) $0,39 \pm 0,27$, nach 3 Monaten (n=13) $0,36 \pm 0,27$ und nach 6 Monaten (n=12) $0,3 \pm 0,22$ (Abbildung 9). Die Veränderungen des Visus waren nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Gesamtverbesserung des Visus von präoperativ zu 6 Monaten postoperativ beträgt 0,08.

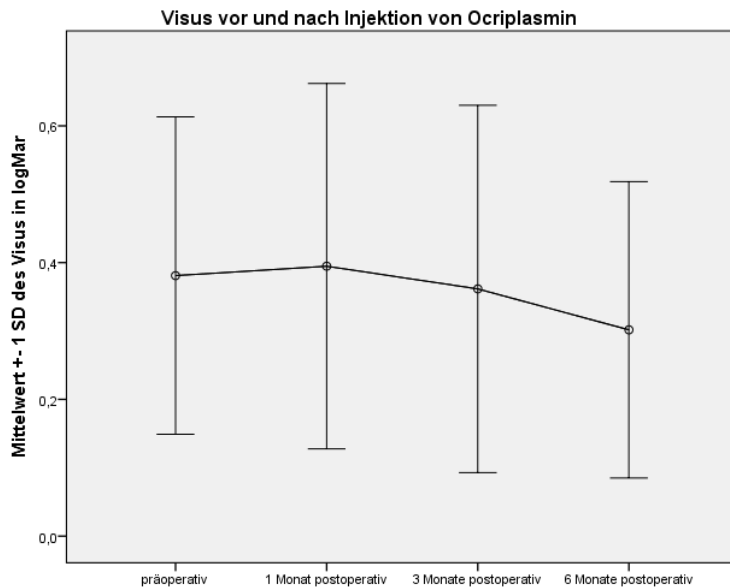


Abbildung 9: Visus vor und nach Injektion von Ocriplasmin

3.6. Kataraktausprägung

3.6.1. 23-G-Vitrektomie

8 Patienten (n=20) waren präoperativ bereits pseudophak. Alle anderen Patienten hatten eine Katarakt unterschiedlicher Ausprägung. 4 Patienten wurden innerhalb des ersten Monats postoperativ, 1 Patient innerhalb des zweiten oder dritten Monats postoperativ und 2 Patienten vor der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten pseudophak. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum somit noch 7 Patienten pseudophak.

3.6.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

6 Patienten (n=20) waren vor Durchführung der Ocriplasmin-Injektion bereits pseudophak. Innerhalb des ersten Monats postoperativ wurde 1 weiterer Patient pseudophak, innerhalb des zweiten oder dritten Monats postoperativ 1 weiterer Patient und vor der Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten 2 weitere Patienten.

3.7. Metamorphopsien

3.7.1. 23-G-Vitrektomie

Präoperativ gaben 13 Patienten (n=16) Metamorphopsien an. Nach 1 Monat klagten 11 Patienten (n=16), nach 3 Monaten 9 Patienten (n= 13) und nach 6 Monaten 8 Patienten (n=10) über Metamorphopsien (Abbildung 12).

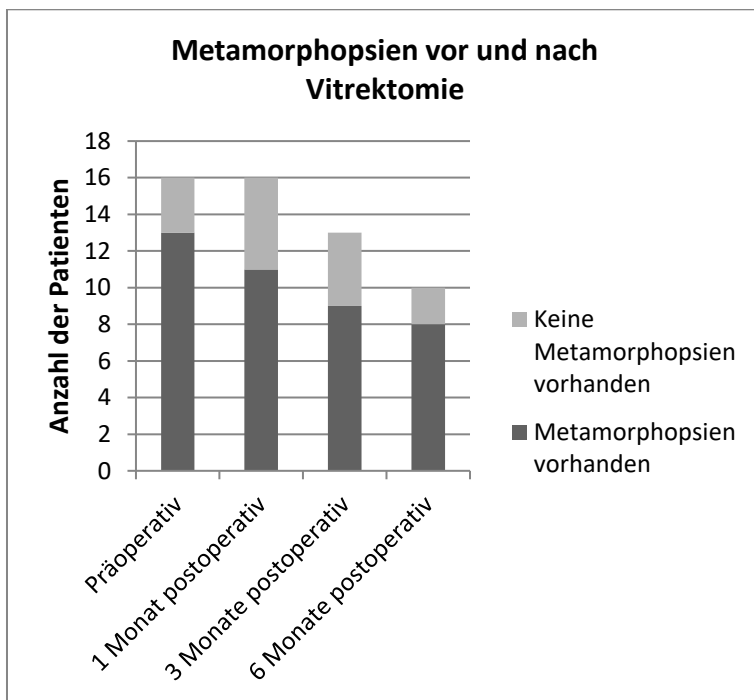


Abbildung 10: Metamorphopsien vor und nach Vitrektomie

3.7.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

Präoperativ gaben 10 Patienten (n=19) Metamorphopsien an. Nach 1 Monat klagten 7 Patienten (n=9), nach 3 Monaten 7 Patienten (n= 9) und nach 6 Monaten 1 Patient (n=5) über Metamorphopsien (Abbildung 13).

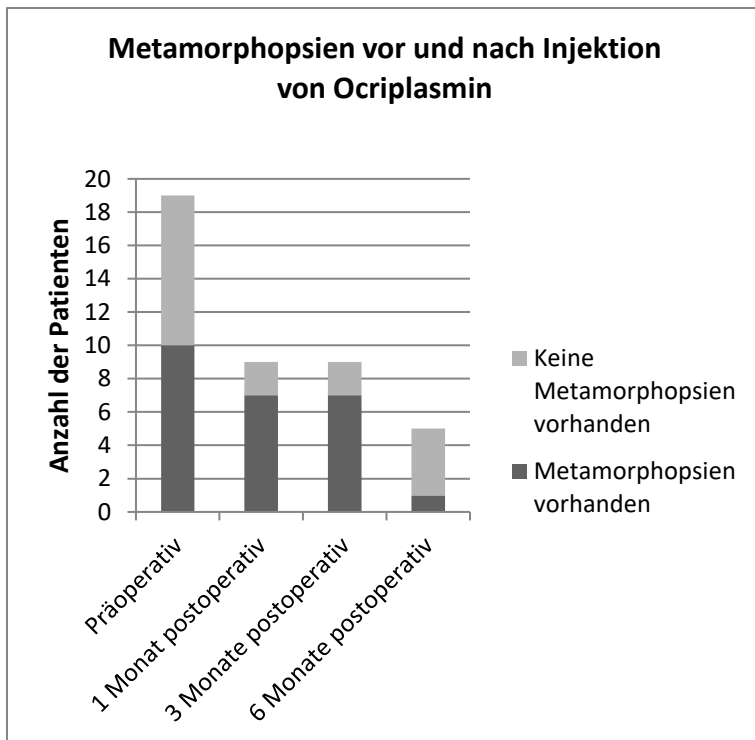


Abbildung 11: Metamorphopsien vor und nach Injektion von Ocriplasmin

3.8. Patientenbeispiele

3.8.1. 23-G-Vitrektomie

Dargestellt ist ein Patient mit breitbasiger VMT (Abbildung 14). Gezeigt werden das präoperative und das postoperative SD-OCT-Bild vom selben Patienten nach 1 Monat.

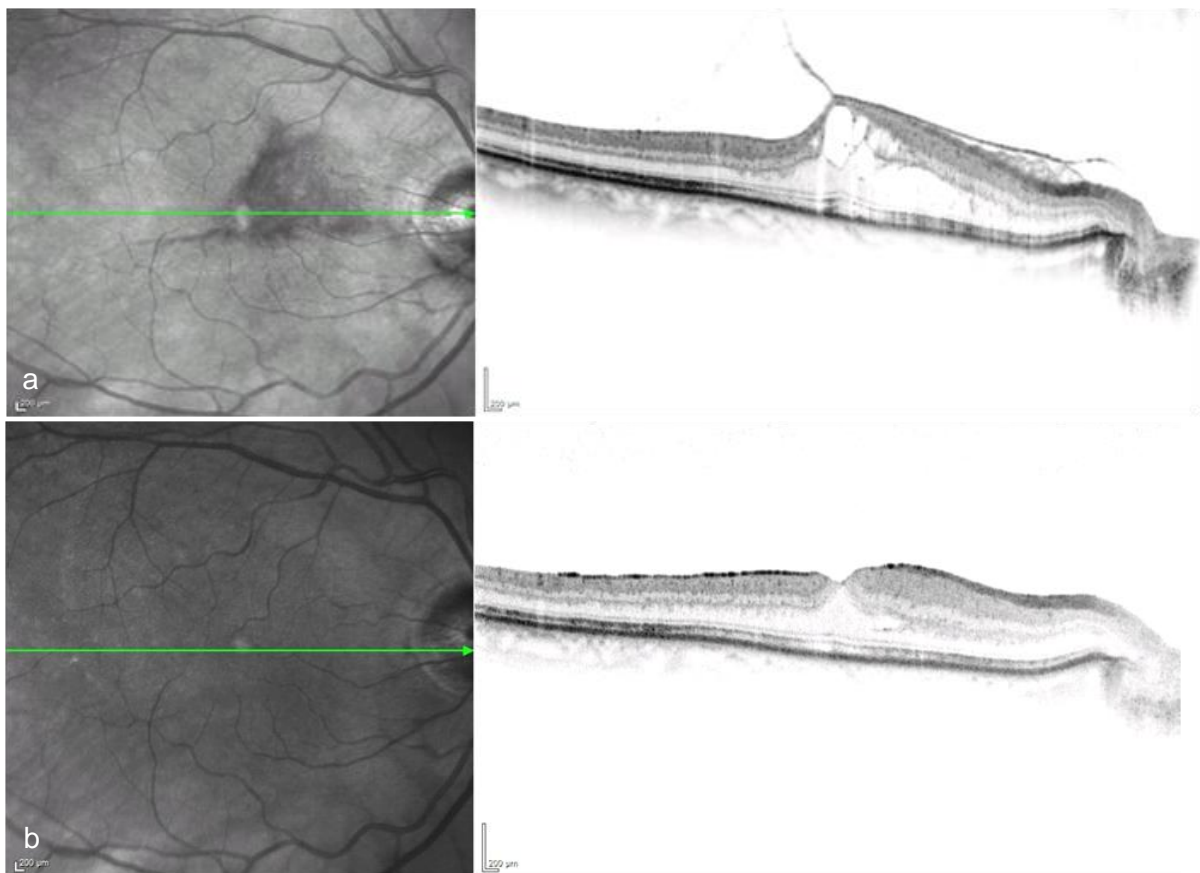


Abbildung 12: SD-OCTs eines Patienten mit breitbasiger VMT vor und nach ppV mit ILM-Peeling

a) Ausgangsbefund: VMT, Visus: 0,4, Metamorphopsien. b) 1 Monat nach transkonjunktivaler ppV und ILM-peeling: Lösung der VMT, Visus: 0,8.

Dargestellt ist ein Patient mit VMT (Abbildung 15). Gezeigt werden das präoperative und das postoperative SD-OCT-Bild vom selben Patienten nach 3 Monaten.

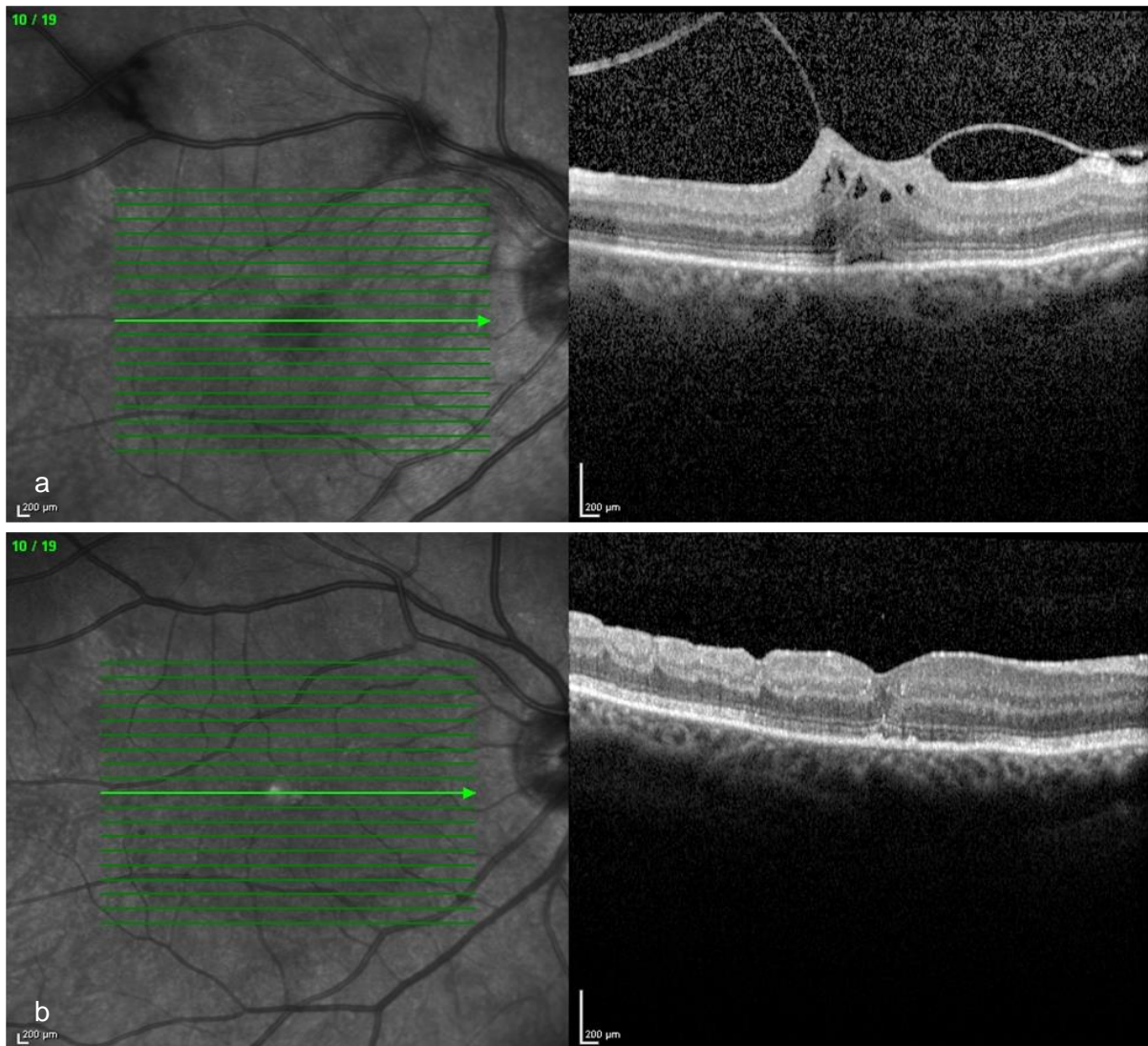


Abbildung 13: SD-OCTs eines Patienten mit VMT vor und nach ppV mit ILM-Peeling
a) Ausgangsbefund: VMT, Visus: 0,4, Metamorphopsien. b) 3 Monate nach transkonjunktivaler ppV und ILM-Peeling: Lösung der VMT, Visus: 0,6.

3.8.2. Ocriplasmin (Jetrea®)

Gezeigt wird eine Patientin mit VMT und kleinem MF. Dargestellt sind jeweils SD-OCT-Bilder in konsekutiven Untersuchungen (Abbildung 16).

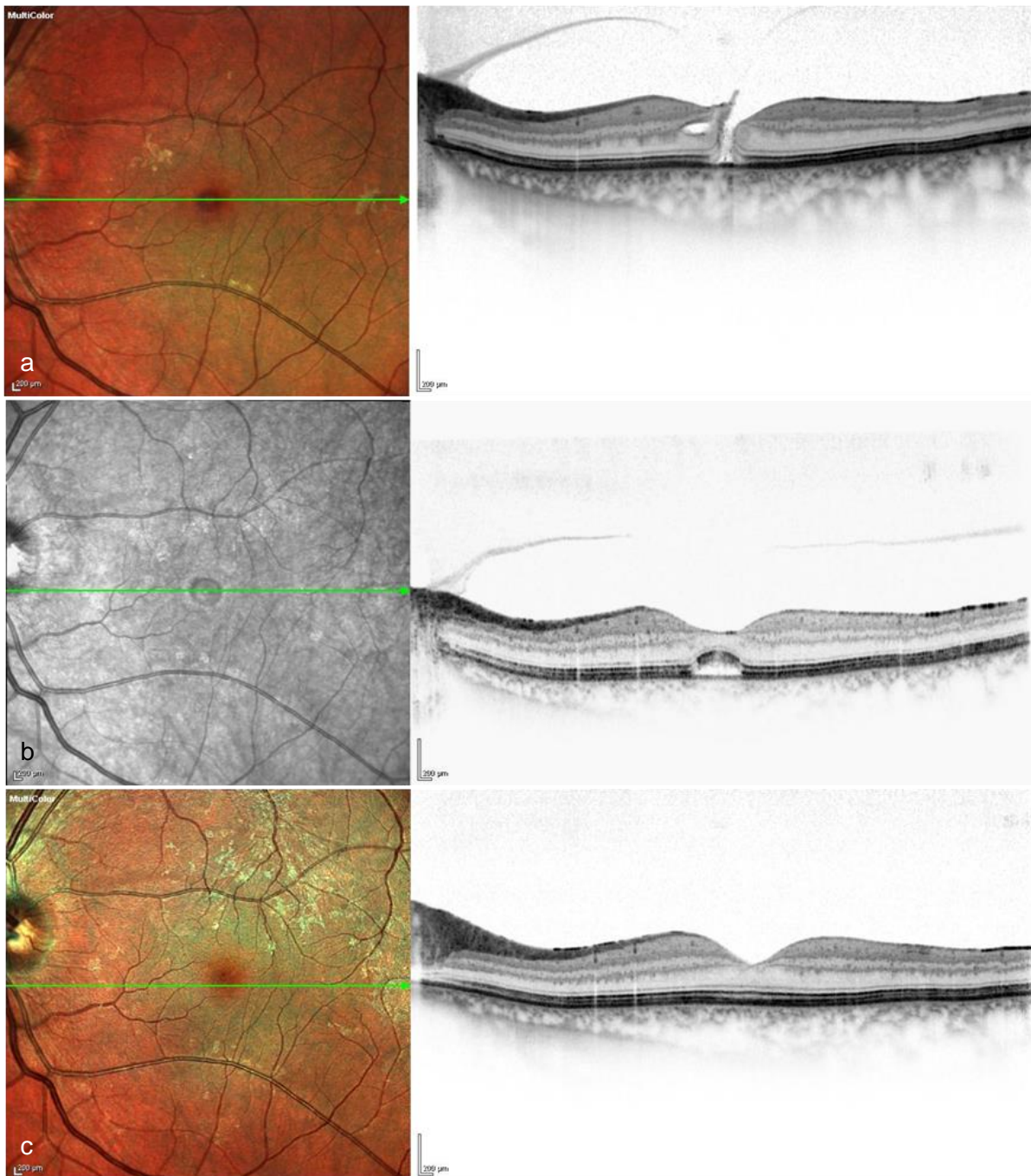


Abbildung 14: SD-OCTs einer Patientin mit VMT und MF vor und nach IVOM

a) Ausgangsbefund: VMT mit MF $\leq 250 \mu\text{m}$, Visus 0,5 p, Metamorphopsien. b) 3 Monate nach intravitrealer operativer Medikamentenapplikation (IVOM): MF geschlossen, subretinale Flüssigkeit, Visus 0,8 p. c) 9 Monate nach IVOM: MF geschlossen, subretinale Flüssigkeit resorbiert, Visus 0,9.

Dargestellt ist ein Patient mit vitreomakulärer Traktion (VMT) (Abbildung 17). Gezeigt wird das präoperative und das postoperative SD-OCT-Bild vom selben Patienten nach 3 Monaten

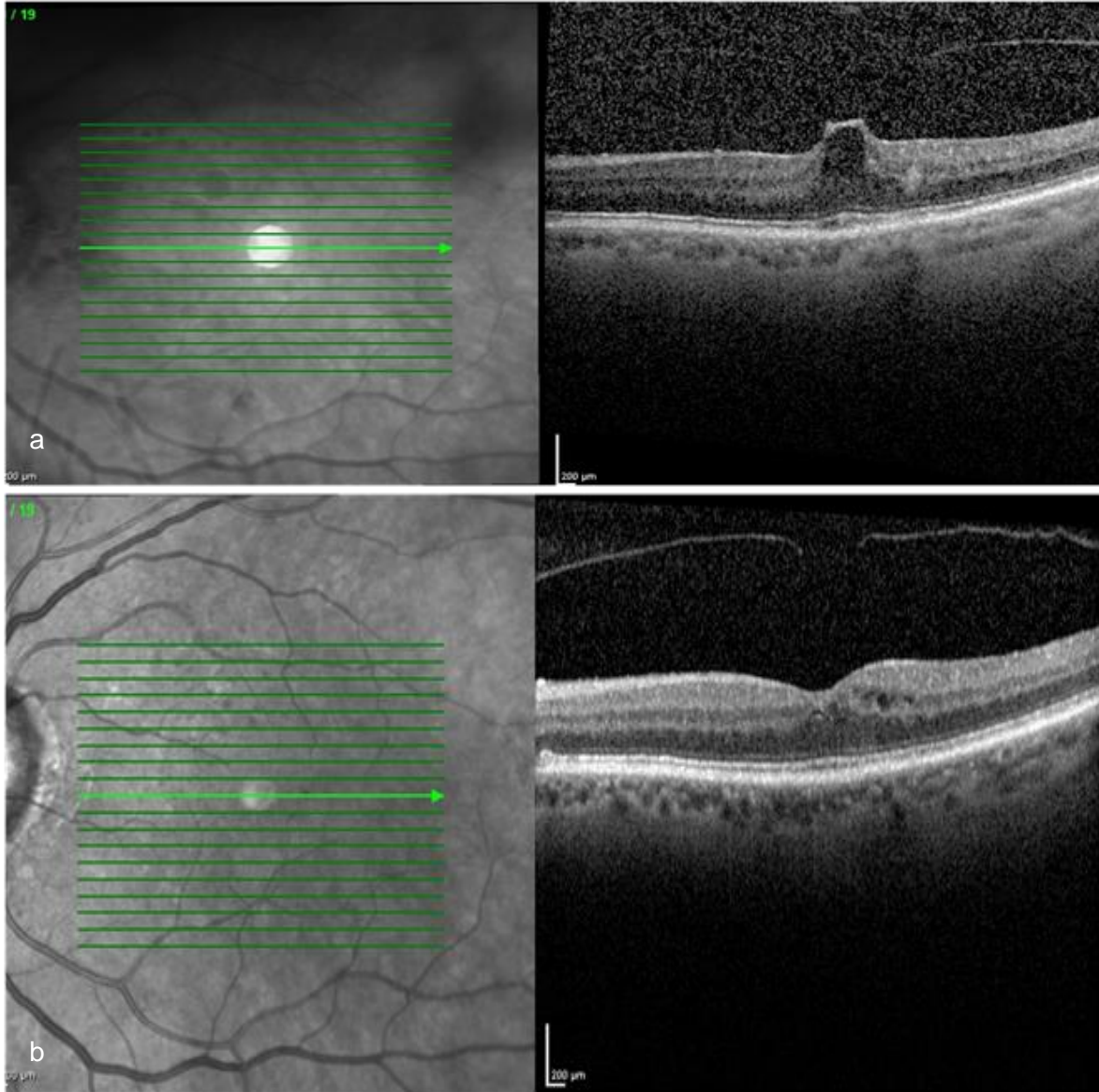


Abbildung 15: SD-OCTs einer Patientin mit VMT vor und nach IVOM

a) Ausgangsbefund: VMT (Visus 0,32), Metamorphopsien. b) 3 Monate nach Jetrea®: VMT gelöst, noch kleine Pseudozysten temporal der Fovea (Visus 0,8 p).

4. Diskussion

4.1. Ocriplasmin (Jetrea®)

Die intravitreale Therapie mit Ocriplasmin (Jetrea®) zur pharmakologischen Vitreolyse ist für die Behandlung einer symptomatischen VMT ($\leq 1500\mu\text{m}$) ohne und mit Makulaforamen ($\leq 400\mu\text{m}$) zugelassen (Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (Jetrea®) in der Augenheilkunde. Mai 2013).

Die kombinierten Daten der Phase-3-Studien (MIVI-6/7) ergaben hinsichtlich der Lösung der VMT am Tag 28 nach IVOM mit Ocriplasmin (26,5%) einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Placebobehandlung (10,1%) (Stalmans et al. 2012).

Auch im Hinblick auf den anatomischen Verschluss kleiner und mittelgroßer Makulaforamina zeigte sich ein signifikanter Unterschied (40,6% bei Ocriplasmin im Vergleich zu 10,6% bei Placebo) (Stalmans et al. 2012).

Andere kleinere Studien gaben Lösungsraten der VMT von 42,1 - 66,7% an. Die Verschlussrate der Makulaforamina betrug 16,7 - 80% (Kim et al. 2013; Singh et al. 2014; Warrow et al. 2015; Chatziralli et al. 2015; Sharma et al. 2015) (Tabelle 1).

Die für die vorliegende Arbeit durchgeführten eigenen Untersuchungen in einer kleineren Fallserie zeigten, dass bei fokaler VMT mit und ohne Makulaforamen die Traktion bei 71% der Patienten im SD-OCT gelöst war. Bei den Makulaforamina war trotz Lösung der VMT das MF nur in 2 von 5 Fällen verschlossen. Die beiden verschlossenen MF zeigten vor der Behandlung eine Foramengröße von $<250\mu\text{m}$, weshalb bzgl. der Foramengröße eine strengere Indikationsstellung diskutiert werden kann.

Alle offengebliebenen MF waren nach transkonjunktivaler ppV, ILM-Peeling und Gastamponade verschlossen. Die Ursache für die im Vergleich zu den Phase 3 Studien (MIVI 6/7) deutlich höhere Quote der VMT-Lösung ist wahrscheinlich in der strengen Indikationsstellung zu finden. Bei den MIVI-Studien waren größere Traktionsflächen nicht ausgeschlossen, eine begleitende ERM war deutlich öfters vorhanden (Stalmans et al. 2012) (Tabelle 2).

Die Verschlussrate der Makulaforamina entspricht trotz der niedrigen Fallzahl der Rate in den Zulassungsstudien von 40%.

| | MIVI-TRUST Treatment Group (Stalmans et al. 2012) | Kim (Kim et al. 2013) | Singh (Singh et al. 2014) | Warrow (Warrow et al. 2015) | Chatziralli (Chatziralli et al. 2015) | Sharma (Sharma et al. 2015) | Unsere Studie |
|------------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------|
| Lösung der VMT (%) | 26,5 | 42,1 | 47,1 | 42,9 | 66,7 | 50 | 71,4 |
| Verschluss des MF (%) | 40,6 | 50 | 80 | 16,7 | 28,6 | 27 | 40 |

Tabelle 1: Vergleich der Lösungsrate der VMT und Verschlussrate der MF verschiedener Studien

| | MIVI-TRUST Treatment Group (Stalmans et al. 2012) | Kim (Kim et al. 2013) | Singh (Singh et al. 2014) | Warrow (Warrow et al. 2015) | Unsere Studie |
|---|---|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------|
| MF vorhanden (%) | 22,8 | 31,6 | 29,4 | 17,1 | 23,8 |
| Phak (%) | 62,9 | 78,9 | 70,6 | 71,4 | 71,4 |
| ERM vorhanden (%) | 39,7 | 42,1 | 23,5 | 21,7 | 0 |
| VMT \leq 1500 μm (%) | 71,4 | 84,2 | 76,5 | 94,3 | 100 |

Tabelle 2 in Anlehnung an (Warrow et al. 2015): Vergleich verschiedener Studien und einiger Charakteristika vor Ocriplasmin-Injektion.

Die Lösung der Vitreomakulären Traktion und auch der Verschluss eines Foramens wurden in bisherigen Studien und in unserer Studie jeweils nach 28 Tagen bestimmt (Stalmans et al. 2012). Pharmakologische Daten weisen darauf hin, dass in der Mehrheit der Fälle der Effekt von Ocriplasmin innerhalb von 7 Tagen nach der Injektion eintritt und nahezu alle Veränderung bis zum 28. Tag nach Injektion stattgefunden haben (Syed und Dhillon 2013). Messungen zeigen, dass ab Tag 7 die Konzentration

von Ocriplasmin im Glaskörper absinkt (de Smet, Marc D et al. 2012). Jedoch wird auch von einigen Patienten berichtet deren VMT sich erst nach 2 bis 6 Monaten löste (Chatziralli et al. 2015; Sharma et al. 2015). Ocriplasmin könnte durch seine Eigenschaft die Vitreolyse zu beschleunigen bzw. in Gang zu setzen, auch nach 28 Tagen noch Einfluss auf die Lösung der VMT haben (Sharma et al. 2015). Weitere Studien sind nötig um diesen verzögerten Effekt von Ocriplasmin zu untersuchen.

In den Phase-3-Studien wurde nach 6 Monaten eine Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 3 Zeilen bei 12,3% nach Ocriplasmin und 6,4% nach Placebobehandlung beobachtet, dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,002$) (Stalmans et al. 2012).

Bei unseren Patienten konnten wir keine funktionelle Verbesserung bis 6 Monate nach der Behandlung mit Ocriplasmin beobachten. Die Gesamtverbesserung des Visus im Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 0,06 logMAR. Die Veränderungen des Visus waren jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Der Foramenverschluss führt nicht immer zu einer Visusverbesserung. Besonders die Wiederherstellung der Netzhautaußenschichten ist ausschlaggebend für eine Verbesserung des Visus (Garcia-Layana et al. 2015).

Veränderte Netzhautaußenschichten und die persistierende subretinale Flüssigkeit (SRF) könnten den fehlenden Visusanstieg nach einer Jetrea-IVOM erklären (Fahim et al. 2014; Freund et al. 2013; Johnson et al. 2015; Maier et al. 2015; Quezada Ruiz et al. 2015; Reiss et al. 2015; Tibbetts et al. 2014; Warrow et al. 2015; Abraham et al. 2015) .

Die häufigsten Komplikationen in den Zulassungsstudien waren milde Sehstörungen wie Glaskörperfloater, Lichtblitze, eine getrübbte Sicht und ein verminderter Visus. Die meisten dieser unerwünschten Nebenwirkungen waren jedoch vorübergehend und reversibel (Stalmans et al. 2012).

Jedoch zeigten weitere Studien schwere Visusverluste und weitere unerwünschte Wirkungen auf.

Möglicherweise hat Ocriplasmin eine enzymatische Wirkung auf weitere Strukturen in denen Laminin vorkommt, z.B. Interphotorezeptormatrix, Bruch Membran, externe

limitierende Membran, äußere plexiforme Schicht und ILM (Maier et al. 2015; Fahim et al. 2014; Johnson et al. 2015; Maier et al. 2015).

Tibbetts et al. beschrieben einen Fall, in dem der Patient nach einer Ocriplasmin Injektion über Nyktalopie klagte. Es sei möglich, dass der proteolytische Effekt von Ocriplasmin durch die Retina auf die Photorezeptoren oder das retinale Pigmentepithel wirkt. Angenommen die Stäbchen-Photorezeptoren seien sensitiver für die Ocriplasmin Effekte als die Zapfen-Photorezeptoren, würde dies einen stärkeren Verlust des Schwarz-Weiß-Sehens erklären (Tibbetts et al. 2014).

Dies zeigte sich auch bei einer Patientin unserer Studie. Diese entwickelte nach Gabe von Ocriplasmin eine Visusverschlechterung mit zunehmender Nyktalopie sowie diffusen Gesichtsfeldeinschränkungen. Im daraufhin durchgeführten Elektroretinogramm war die Stäbchenantwort im Gegensatz zur Zapfenantwort im ERG deutlicher reduziert, was auf eine vergrößerte Sensitivität der Stäbchen auf die Effekte von Ocriplasmin hinweist (Abraham et al. 2015).

Bei einem weiteren Patienten war nach einer Ocriplasmin-Injektion in einem durchgeführten ERG die Stäbchen- und die Zapfenantwort reduziert, wobei die Amplitudenminderung der Stäbchen größer war als die der Zapfen. Zudem zeigte sich eine Dysfunktion der Bipolarzellen. Laminin spielt auch eine wichtige Rolle in den Synapsen zwischen den Photorezeptoren und den Bipolarzellen.

Desweiteren zeigte sich im OCT ein Spalt in der ellipsoiden Zone. Auch in der Interphotorezeptormatrix befindet sich Laminin (Fahim et al. 2014).

In der äußeren plexiformen Schicht befindet sich Laminin in Synapsen zwischen den Photorezeptorzellen und den Bipolarzellen. In Knockout-Mäusen in denen die $\beta 2$ -Kette von Laminin gespalten wurde, zeigten sich verschmälerte Photorezeptoraußensegmente (Libby et al. 1999).

Zusätzlich war bei diesen Mäusen im ERG eine Amplitudenverminderung der B-Welle nachzuweisen. Nach Gabe von Ocriplasmin in Hasen, waren dort sowohl die A-Welle als auch die B-Welle im ERG dosisabhängig vermindert (Ito et al. 2003).

Freund et al. berichteten von einem Patienten der eine Woche nach Ocriplasmin-Injektion einen deutlichen Visusverlust erlitt. Im SD-OCT war zudem ein beschädigtes Photorezeptoraußensegment zu sehen. Drei Wochen später hatte sich der Visus

verbessert und die Integrität des Photorezeptoraußensegments war teilweise wieder hergestellt. Er geht davon aus, dass Ocriplasmin einen Spalt im Photorezeptoraußensegment verursacht, das zumindest teilweise reversibel ist (Freund et al. 2013).

Auch andere Autoren beobachteten die Verminderung der ellipsoiden Zone nach einer Ocriplasmin-Injektion, die mit einem Visusverlust einherging und reversibel war (Reiss et al. 2015; Warrow et al. 2015; Singh et al. 2014; Sharma et al. 2015).

Vorübergehende Veränderungen der äußeren Netzhautschichten gehen meist mit einer Lösung der VMT einher und könnten durch eine Umbildung der Netzhautschichten erklärt werden. Jedoch wäre es auch möglich, dass Ocriplasmin enzymatisch auf die Photorezeptoren wirkt (Warrow et al. 2015).

Auch bei dieser weniger invasiven Therapie ist deshalb eine Therapieindikation sehr streng und nur nach ausführlicher Aufklärung aller Risiken zu stellen.

Langzeitstudien sind nötig um die Reversibilität der anatomischen und funktionellen Veränderungen nach einer Injektion zu erfassen.

In den Phase-3-Studien zeigte sich zudem, dass die intravitreale Therapie mit Ocriplasmin (8,2% der phaken Augen) keine stärkere Kataraktprogression induziert im Vergleich zur Placebobehandlung (11,9% der phaken Augen) (Stalmans et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit waren bereits 6 Patienten vor der Durchführung der Ocriplasmin-Injektion pseudophak. Im Verlauf wurden weitere 3 Patienten pseudophak (14,3%). Dies entspricht in etwa der Rate der Zulassungsstudie.

Günstige prognostische Faktoren für eine erfolgreiche Vitreolyse sind Patienten jünger als 65 Jahre, die phak sind, keine ERM aufweisen und eine Anheftungsstrecke ≤ 1500 μm d.h. eine fokale VMT haben (Singh et al. 2014; Warrow et al. 2015).

Epiretinale Membranen, die jünger als 4 Monate sind bestehen größtenteils aus Zellen, wohingegen ältere Membranen signifikant weniger Zellen und mehr Kollagen aufweisen. Diese ältere Membranen enthalten außerdem seltener und weniger verstreut Fibronectin, das als Zielprotein für Ocriplasmin dient (Hiscott et al. 1985). Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass das Vorhandensein einer ERM mit einem geringeren Ansprechen von Ocriplasmin korreliert und sich Vitreomakuläre

Adhäsionen in frühen Stadien wahrscheinlicher durch Ocriplasmin lösen als in fortgeschrittenen Stadien (Warrow et al. 2015).

4.2. 23-G-Vitrektomie

Seit der standardmäßigen Entfernung der ILM werden postoperative Verschlussraten der Makulaforamina zwischen 90 und 100% berichtet (Brooks, H L Jr 2000; Park et al. 1999; Margherio et al. 2000; A. P. da Mata, S. E. Burk, C. D. Riemann et al. 2001; T. G. Sheidow, K. J. Blinder, N. Holekamp et al. 2003) (Garcia-Layana et al. 2015). Es entsteht zudem seltener eine Ablatio und die Reoperationsrate ist geringer (Vaziri et al. 2016). Dies entspricht der Verschlussrate unserer Studie von 83,33%.

In der Literatur wird eine Verbesserung der Sehschärfe von mindestens 2 Zeilen bis 6 Monate nach Vitrektomie angegeben (Liu et al. 2015). Eine funktionelle Verbesserung konnten wir bei unseren Patienten bis 6 Monate nach der Operation jedoch nicht beobachten. Dies kann möglicherweise daran liegen, dass die Patienten mit dem weniger ausgeprägteren Befund in die Ocriplasmin-Gruppe aufgenommen wurden und alle Patienten der Vitrektomie-Gruppe einen bereits ausgeprägteren Befund aufwiesen.

Da ein MF meist bei älteren Patienten auftritt, weisen diese häufig bereits eine Linsentrübung auf. Zudem entwickeln 75% bis 95% der Patienten nach einer Vitrektomie innerhalb von 3 Jahren eine Katarakt (Bhatnagar et al. 2007; Jackson et al. 2013a). Die Ursache für diese Kataraktprogression ist wahrscheinlich eine erhöhte intravitreale Sauerstoffkonzentrationen (Holekamp et al. 2005; Beebe et al. 2011).

In unserem kurzen Beobachtungszeitraum wurden lediglich 7 von 21 Patienten (33,3%) pseudophak.

Die neue Behandlungsoption der intravitrealen Ocriplasmin-Injektion wurde mit der bisherigen Therapie der Pars Plana Vitrektomie verglichen. Die Ergebnisse des Visus und der zentralen Netzhautdicke waren in beiden Gruppen vergleichbar. Zudem zeigte sich eine hohe Lösungsrate der vitreomakulären Traktion und eine moderate Verschlussrate der Makulaforamina. Ocriplasmin stellt eine weniger invasive Behandlungsoption im Vergleich zur chirurgischen Therapie dar.

4.3. Therapieempfehlung

Bei Verdacht auf eine VMT oder ein MF muss eine präzise Diagnosestellung erfolgen. Das hochauflösende SD-OCT erlaubt eine genaue Diagnose und Beurteilung von Traktionen des Glaskörpers an der Makula bzw. von Makulaforamina.

Eine VMT ohne und mit Makulaforamen ist behandlungsbedürftig, falls sie mit visuellen Symptomen wie Visusminderung, Verschwommensehen oder Metamorphopsien assoziiert ist. Ist der Patient asymptomatisch so ist eine Kontrolle mit SD-OCT nach 3 Monaten zu empfehlen. Bei Verschlechterung der Symptome sollte sich der Patient früher wieder vorstellen.

Bei einer VMT $\leq 1500 \mu\text{m}$ ohne epiretinale Membran und ohne Begleiterkrankungen ist die enzymatische Vitreolyse mit Ocriplasmin eine Therapieoption. Außerdem wird Ocriplasmin bei durchgreifenden Makulaforamina $\leq 250 \mu\text{m}$ mit VMT aber ohne ERM als Therapie in Betracht gezogen. Für alle anderen Patienten mit operationsbedürftiger VMT ohne und mit MF ist weiterhin die transkonjunktivale 23G-Vitrektomie indiziert.

Da Patienten mit einer Indikation für Ocriplasmin keine ERM aufweisen und die Makulaforamina nur sehr klein sind, sind die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs nicht direkt mit denen der Vitrektomie-Gruppe vergleichbar. Nach präziser Diagnostik muss eine Indikation für Ocriplasmin oder die ppV mit ILM-Peeling gestellt werden. Patienten, die für die Ocriplasmin-Injektion geeignet sind, haben in der Regel einen weniger ausgeprägteren Befund.

Ist 4 Wochen nach der Ocriplasmin-Injektion noch keine Lösung der VMT bzw. kein Verschluss des MF eingetreten, so ist ein Erfolg sehr unwahrscheinlich. In diesen Fällen sollte eine ppV mit ILM-Peeling durchgeführt werden.

Da es zahlreiche Fallbeschreibungen mit Hinweisen auf eine Ocriplasmin assoziierte nicht immer nur passagere Retinopathie gibt, ist die Indikation nur sehr streng und nach ausführlicher Aufklärung aller Risiken zu stellen.

5. Zusammenfassung

Die Behandlung einer vitreomakulären Traktion (VMT) mit Ocriplasmin (Jetrea®) war in großen Phase-3-Studien wirksam. Wir berichten über unsere klinischen Erfahrungen bei der Behandlung der VMT mit und ohne Makulaforamen im Vergleich zur transkonjunktivalen Vitrektomie.

Wir behandelten 21 Augen von 21 konsekutiven Patienten mit symptomatischer VMT $\leq 1500 \mu\text{m}$ mit und ohne Makulaforamen $\leq 400 \mu\text{m}$ mittels intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM) von Jetrea®. Retrospektiv analysierten wir 21 Augen von 21 konsekutiven Patienten mit VMT verschiedener Größe mit und ohne Makulaforamen. Diese wurden mit transkonjunktivaler 23-G Pars Plana Vitrektomie chirurgisch versorgt.

Präoperativ und 1, 3 und 6 Monate postoperativ wurde von den Patienten beider Kollektive jeweils der bestkorrigierte Visus erhoben und es erfolgte eine Auswertung des SD-OCTs. Die Lösung der vitreomakulären Traktion bzw. der Verschluss des Makulaforamens wurde vermerkt.

Die VMT löste sich bei 15 von 21 Augen (71 %) nach Jetrea. Zwei von 5 MF waren nach Ocriplasmieingabe verschlossen. Die 3 offen gebliebenen MF wurden mittels ppV, ILM-Peeling und Gastamponade erfolgreich operiert.

Der mittlere Visus ergab $0,38 \pm 0,23$ LogMAR vor und $0,3 \pm 0,22$ LogMAR ($p > 0,05$) 6 Monate nach Jetrea. Die mittlere zentrale Netzhautdicke betrug $355,95 \pm 114,53 \mu\text{m}$ vor Jetrea, sie reduzierte sich signifikant auf $273,9 \pm 39,89 \mu\text{m}$ nach 6 Monaten.

Eine Lösung der VMT nach Vitrektomie fanden wir bei 21 von 21 Augen (100 %). 5 von 6 MF (83,33%) waren nach ppV + MP verschlossen.

Der mittlere bestkorrigierte Visus betrug präoperativ $0,58 \pm 0,29$ LogMAR, und $0,52 \pm 0,5$ sechs Monate nach Vitrektomie ($p > 0,05$). Präoperativ zeigte sich eine zentrale Netzhautdicke von $479 \pm 120,36 \mu\text{m}$ und $324,5 \pm 81,57 \mu\text{m}$ nach 6 Monaten.

Die SD-OCT erlaubt eine genaue Diagnose und Beurteilung von Traktionen des Glaskörpers an der Makula. Bei einer VMT $\leq 1500 \mu\text{m}$ ohne ERM ist die enzymatische Vitreolyse mit Ocriplasmin eine Therapieoption. Ebenso bei durchgreifenden Makulaforamina $\leq 250 \mu\text{m}$ mit VMT aber ohne ERM. Für alle anderen Patienten mit

operationsbedürftiger VMT ohne und mit MF ist weiterhin die transkonjunktivale 23G-Vitrektomie indiziert.

Ist 4 Wochen nach der Ocriplasmin-Injektion noch keine Lösung der VMT bzw. kein Verschluss des MF eingetreten, so ist ein Erfolg sehr unwahrscheinlich. In diesen Fällen sollte eine ppV mit ILM-Peeling durchgeführt werden.

Da es zahlreiche Fallbeschreibungen mit Hinweisen auf eine Ocriplasmin assoziierte nicht immer nur passagere Retinopathie gibt, ist die Indikation nur sehr streng und nach ausführlicher Aufklärung aller Risiken zu stellen.

6. Literatur

- A P Da Mata, S E Burk, C D Riemann, R H Rosa Jr, M E Snyder, M R Petersen, R E Foster. (2001): Indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for macular hole repair. In: *Ophthalmology*, vol. 108, no. 7, pp. 1187–1192.
- Aaberg, T. M.; Blair, C. J.; Gass, J. D. (1970): Macular holes. In: *Am J Ophthalmol* 69 (4), S. 555–562.
- Abraham, S.; Wand, K.; Stumpfe, S.; Feucht, N.; Lohmann, C. P.; Maier, M. (2015): Unclear retinopathy after intravitreal injection of ocriplasmin. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. DOI: 10.1007/s00347-015-0080-0.
- Al-Abdulla, Nael A.; Thompson, John T.; Sjaarda, Raymond N. (2004): Results of macular hole surgery with and without epiretinal dissection or internal limiting membrane removal. In: *Ophthalmology* 111 (1), S. 142–149. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.05.005.
- Bainbridge, J.; Herbert, E.; Gregor, Z. (2008): Macular holes: vitreoretinal relationships and surgical approaches. In: *Eye (Lond)* 22 (10), S. 1301–1309. DOI: 10.1038/eye.2008.23.
- Balazs, E. A. (1975): Fine structure of the developing vitreous. In: *Int Ophthalmol Clin* 15 (1), S. 53–63.
- Balazs EA, Denlinger JL. (1982): Ageing changes in the vitreous. In: Dismukes K and Sekular R (eds). *Ageing and human visual function*, S. 45–57.
- Barak, Yoreh; Ihnen, Mark A.; Schaal, Shlomit (2012): Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of vitreoretinal interface pathologies. In: *J Ophthalmol* 2012, S. 876472. DOI: 10.1155/2012/876472.
- Beebe, David C.; Holekamp, Nancy M.; Siegfried, Carla; Shui, Ying-Bo (2011): Vitreoretinal influences on lens function and cataract. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 366 (1568), S. 1293–1300. DOI: 10.1098/rstb.2010.0228.
- Bhatnagar, Pawan; Kaiser, Peter K.; Smith, Scott D.; Meisler, David M.; Lewis, Hilel; Sears, Jonathan E. (2007): Reopening of previously closed macular holes after cataract extraction. In: *American Journal of Ophthalmology* 144 (2), S. 252–259. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.04.041.
- Bishop, Paul N. (2000): Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. In: *Progress in Retinal and Eye Research* 19 (3), S. 323–344. DOI: 10.1016/S1350-9462(99)00016-6.
- Bishop, Paul N.; Holmes, David F.; Kadler, Karl E.; McLeod, David; Bos, Kees Jan (2004): Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45 (4), S. 1041–1046.
- Bos, K. J.; Holmes, D. F.; Meadows, R. S.; Kadler, K. E.; McLeod, D.; Bishop, P. N. (2001): Collagen fibril organisation in mammalian vitreous by freeze etch/rotary shadowing electron microscopy. In: *Micron* 32 (3), S. 301–306.
- Brooks, H L Jr (2000): Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. In: *Ophthalmology* 107 (10), 1939-48; discussion 1948-9.
- Brown, D. J.; Bishop, P.; Hamdi, H.; Kenney, M. C. (1996): Cleavage of structural components of mammalian vitreous by endogenous matrix metalloproteinase-2. In: *Curr Eye Res* 15 (4), S. 439–445.
- Casuso, L. A.; Scott, I. U.; Flynn, H W Jr; Gass, J. D.; Smiddy, W. E.; Lewis, M. L.; Schiffman, J. (2001): Long-term follow-up of unoperated macular holes. In: *Ophthalmology* 108 (6), S. 1150–1155.
- Chang, Louis K.; Fine, Howard F.; Spaide, Richard F.; Koizumi, Hideki; Grossniklaus, Hans E. (2008): Ultrastructural correlation of spectral-domain optical coherence tomographic findings in

- vitreomacular traction syndrome. In: *Am J Ophthalmol* 146 (1), S. 121–127. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.03.001.
- Charalampidou, Sofia; Nolan, John; Beatty, Stephen (2012): The natural history of tractional cystoid macular edema. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (10), S. 2045–2051. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182561fe6.
- Chatziralli, Irini; Theodosiadis, George; Parikakis, Efstratios; Datseris, Ioannis; Theodosiadis, Panagiotis (2015): Real-life experience after intravitreal ocriplasmin for vitreomacular traction and macular hole: a spectral-domain optical coherence tomography prospective study. In: *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. DOI: 10.1007/s00417-015-3031-1.
- Chauhan, D. S.; Antcliff, R. J.; Rai, P. A.; Williamson, T. H.; Marshall, J. (2000): Papillofoveal traction in macular hole formation: the role of optical coherence tomography. In: *Arch Ophthalmol* 118 (1), S. 32–38.
- Chen, J. C. (1996): Sutureless pars plana vitrectomy through self-sealing sclerotomies. In: *Arch Ophthalmol* 114 (10), S. 1273–1275.
- E Y Chew, R D Sperduto, R Hiller, L Nowroozi, D Seigel, L A Yanuzzi, T C Burton, J M Seddon, E S Gragoudas, J A Haller, N P Blair, M Farber. (1999): Clinical course of macular holes: the Eye Disease Case-Control Study. In: *Arch Ophthalmol* 117 (2), S. 242–246.
- Da Mata, Andrea P; Burk, Scott E.; Foster, Robert E.; Riemann, Christopher D.; Petersen, Michael R.; Nehemy, M arcio Bittar; Augsburger, James J. (2004): Long-term follow-up of indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for idiopathic macular hole repair. In: *Ophthalmology* 111 (12), S. 2246–2253. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.05.037.
- de Smet, Marc D; Gandorfer, Arnd; Stalmans, Peter; Veckeneer, Marc; Feron, Eric; Pakola, Steve; Kampik, Anselm (2009a): Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. In: *Ophthalmology* 116 (7), 1349-55, 1355.e1-2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.051.
- de Smet, Marc D; Jonckx, Bart; Vanhove, Marc; van Calster, Joachim; Stalmans, Peter; Stassen, Jean Marie (2012): Pharmacokinetics of ocriplasmin in vitreous. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 53 (13), S. 8208–8213. DOI: 10.1167/iovs.12-10148.
- de Smet, Marc D; Valmaggia, Christophe; Zarranz-Ventura, Javier; Willekens, Ben (2009b): Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50 (2), S. 814–819. DOI: 10.1167/iovs.08-2185.
- Degenring RF, Kampeter B, Sauder G, Jonas JB (2004): Vorübergehende Visusminderung ohne Metamorphopsien. In: *Ophthalmologie* (101), S. 186–188.
- Jay S Duker, Peter K Kaiser, Susanne Binder, Marc D de Smet, Alain Gaudric, Elias Reichel, Srinivas R Sadda, Jerry Sebag, Richard F Spaide, Peter Stalmans (2013): The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. In: *Ophthalmology* 120 (12), S. 2611–2619. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042.
- Eckardt, Claus (2005): Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. In: *Retina* 25 (2), S. 208–211.
- Engvall, E.; Ruoslahti, E.; Miller, E. J. (1978): Affinity of fibronectin to collagens of different genetic types and to fibrinogen. In: *J Exp Med* 147 (6), S. 1584–1595.
- Ezra, E. (2001): Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. In: *Br J Ophthalmol* 85 (1), S. 102–108.

- Ezra, Eric; Gregor, Zdenek J. (2004): Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAeport no. 1. In: *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960) 122 (2), S. 224–236. DOI: 10.1001/archopht.122.2.224.
- Fahim, Abigail T.; Khan, Naheed W.; Johnson, Mark W. (2014): Acute panretinal structural and functional abnormalities after intravitreal ocriplasmin injection. In: *JAMA ophthalmology* 132 (4), S. 484–486. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.8142.
- Foos, R. Y. (1972): Vitreoretinal juncture; topographical variations. In: *Invest Ophthalmol* 11 (10), S. 801–808.
- Freeman, W. R.; Azen, S. P.; Kim, J. W.; el-Haig, W.; Mishell, D R 3rd; Bailey, I. (1997): Vitrectomy for the treatment of full-thickness stage 3 or 4 macular holes. Results of a multicentered randomized clinical trial. The Vitrectomy for Treatment of Macular Hole Study Group. In: *Arch Ophthalmol* 115 (1), S. 11–21.
- Freund, K. B.; Shah, S. A.; Shah, V. P. (2013): Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin. In: *Eye (London, England)* 27 (6), S. 773–774. DOI: 10.1038/eye.2013.94.
- Gallemore, R. P.; Jumper, J. M.; McCuen, B W 2nd; Jaffe, G. J.; Postel, E. A.; Toth, C. A. (2000): Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. In: *Retina* 20 (2), S. 115–120.
- Gandorfer, Arnd; Kampik, Anselm (2006): Intravitreal plasmin injection activates endogenous matrix metalloproteinase-2 in rabbit and human vitreous. In: *Am J Ophthalmol* 141 (4), 784-5; author reply 785. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.12.034.
- Garcia-Layana, Alfredo; Garcia-Arumi, Jose; Ruiz-Moreno, Jose M.; Arias-Barquet, Lluís; Cabrera-Lopez, Francisco; Figueroa, Marta S. (2015): A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. In: *Journal of ophthalmology* 2015, S. 809640. DOI: 10.1155/2015/809640.
- Gass, J. D. (1988): Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. In: *Arch Ophthalmol* 106 (5), S. 629–639.
- Gass, J. D. (1995a): Das altersabhängige idiopathische Makulaforamen. In: *Ophthalmologie* (92), S. 617–625.
- Gass, J. D. (1995b): Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. In: *Am J Ophthalmol* 119 (6), S. 752–759.
- Gaudric, A.; Haouchine, B.; Massin, P.; Paques, M.; Blain, P.; Erginay, A. (1999): Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. In: *Arch Ophthalmol* 117 (6), S. 744–751.
- Han, D. P.; Abrams, G. W.; Aaberg, T. M. (1988): Surgical excision of the attached posterior hyaloid. In: *Arch Ophthalmol* 106 (7), S. 998–1000.
- Haritoglou, C.; Ehrt, O.; Gass, C. A.; Kristin, N.; Kampik, A. (2001): Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. In: *Br J Ophthalmol* 85 (2), S. 231–233.
- M R Hee, C A Puliafito, C Wong, J S Duker, E Reichel, J S Schuman, E A Swanson, J G Fujimoto (1995): Optical coherence tomography of macular holes. In: *Ophthalmology* 102 (5), S. 748–756.
- Hermel, M.; Dailey, W.; Hartzler, M. K. (2010): Efficacy of plasmin, microplasmin, and streptokinase-plasmin complex for the in vitro degradation of fibronectin and laminin- implications for vitreoretinal surgery. In: *Curr Eye Res* 35 (5), S. 419–424. DOI: 10.3109/02713680903572517.
- Hikichi, T.; Akiba, J.; Trempe, C. L. (1993): Effect of the vitreous on the prognosis of full-thickness idiopathic macular hole. In: *American Journal of Ophthalmology* 116 (3), S. 273–278.

- Hikichi, T.; Yoshida, A.; Akiba, J.; Trempe, C. L. (1995a): Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. In: *Br J Ophthalmol* 79 (6), S. 517–520.
- Hikichi, T.; Yoshida, A.; Trempe, C. L. (1995b): Course of vitreomacular traction syndrome. In: *American Journal of Ophthalmology* 119 (1), S. 55–61.
- Hiscott, P. S.; Grierson, I.; McLeod, D. (1985): Natural history of fibrocellular epiretinal membranes: a quantitative, autoradiographic, and immunohistochemical study. In: *The British journal of ophthalmology* 69 (11), S. 810–823.
- Holekamp, Nancy M.; Shui, Ying-Bo; Beebe, David C. (2005): Vitrectomy surgery increases oxygen exposure to the lens: a possible mechanism for nuclear cataract formation. In: *American Journal of Ophthalmology* 139 (2), S. 302–310. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.09.046.
- Hsuan, J. D.; Brown, N. A.; Bron, A. J.; Patel, C. K.; Rosen, P. H. (2001): Posterior subcapsular and nuclear cataract after vitrectomy. In: *J Cataract Refract Surg* 27 (3), S. 437–444.
- David Huang, Eric A. Swanson, Charles P. Lin, Joel S. Schuman, William G. Stinson, Warren Chang, Michael R. Hee, Thomas Flotte, Kenton Gregory, Carmen A. Puliafito, James G. Fujimoto (1991): Optical coherence tomography. In: *Science* 254 (5035), S. 1178–1181.
- Hwang, Jong-uk; Yoon, Young Hee; Kim, Deok-Soo; Kim, June-Gone (2006): Combined phacoemulsification, foldable intraocular lens implantation, and 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. In: *J Cataract Refract Surg* 32 (5), S. 727–731. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.01.061.
- Ito, Yasuki; Terasaki, Hiroko; Suzuki, Toshimitsu; Kojima, Takeshi; Mori, Masako; Ishikawa, Kohei; Miyake, Yozo (2003): Mapping posterior vitreous detachment by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular hole. In: *Am J Ophthalmol* 135 (3), S. 351–355.
- Jackson, Timothy L.; Donachie, Paul H J; Sparrow, John M.; Johnston, Robert L. (2013a): United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. In: *Ophthalmology* 120 (3), S. 629–634. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.003.
- Jackson, Timothy L.; Nicod, Elena; Simpson, Andrew; Angelis, Aris; Grimaccia, Federico; Kanavos, Panos (2013b): Symptomatic vitreomacular adhesion. In: *Retina* 33 (8), S. 1503–1511. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31829232fd.
- Jaffe, Glenn J.; Caprioli, Joseph (2004): Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. In: *Am J Ophthalmol* 137 (1), S. 156–169.
- Jaffe, N. S. (1968): Complications of acute posterior vitreous detachment. In: *Arch Ophthalmol* 79 (5), S. 568–571.
- John, Vishak J.; Flynn, Harry W Jr; Smiddy, William E.; Carver, Adam; Leonard, Robert; Tabandeh, Homayoun; Boyer, David S. (2014): Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 34 (3), S. 442–446. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182a15f8b.
- Johnson, M. W.; Van Newkirk, M R; Meyer, K. A. (2001): Perifoveal vitreous detachment is the primary pathogenic event in idiopathic macular hole formation. In: *Arch Ophthalmol* 119 (2), S. 215–222.
- Johnson, Mark W. (2005): Perifoveal vitreous detachment and its macular complications. In: *Trans Am Ophthalmol Soc* 103, S. 537–567.
- Johnson, Mark W. (2010): Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. In: *Am J Ophthalmol* 149 (3), 371-82.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.11.022.
- Johnson, Mark W.; Fahim, Abigail T.; Rao, Rajesh C. (2015): Acute ocriplasmin retinopathy. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 35 (6), S. 1055–1058. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000667.

- Kang, H. K.; Chang, A. A.; Beaumont, P. E. (2000): The macular hole: report of an Australian surgical series and meta-analysis of the literature. In: *Clin Experiment Ophthalmol* 28 (4), S. 298–308.
- Brian T Kim, Stephen G Schwartz, William E Smiddy, Rishi R Doshi, Jaclyn L Kovach, Audina M Berrocal, Andrew A Moshfeghi, Jorge A Fortun (2013): Initial outcomes following intravitreal ocriplasmin for treatment of symptomatic vitreomacular adhesion. In: *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 44 (4), S. 334–343. DOI: 10.3928/23258160-20130715-05.
- Kim, J. W.; Freeman, W. R.; Azen, S. P.; el-Haig, W.; Klein, D. J.; Bailey, I. L. (1996): Prospective randomized trial of vitrectomy or observation for stage 2 macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. In: *Am J Ophthalmol* 121 (6), S. 605–614.
- Kim, J. W.; Freeman, W. R.; el-Haig, W.; Maguire, A. M.; Arevalo, J. F.; Azen, S. P. (1995): Baseline characteristics, natural history, and risk factors to progression in eyes with stage 2 macular holes. Results from a prospective randomized clinical trial. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. In: *Ophthalmology* 102 (12), 1818-28; discussion 1828-9.
- Klein, R.; Klein, B. E.; Wang, Q.; Moss, S. E. (1994): The epidemiology of epiretinal membranes. In: *Trans Am Ophthalmol Soc* 92, 403-25; discussion 425-30.
- Koizumi, Hideki; Spaide, Richard F.; Fisher, Yale L.; Freund, K. Bailey; Klancnik, James M Jr; Yannuzzi, Lawrence A. (2008): Three-dimensional evaluation of vitreomacular traction and epiretinal membrane using spectral-domain optical coherence tomography. In: *Am J Ophthalmol* 145 (3), S. 509–517. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.10.014.
- Kumagai, Kazuyuki; Ogino, Nobuchika; Hangai, Masanori; Larson, Eric (2012): Percentage of fellow eyes that develop full-thickness macular hole in patients with unilateral macular hole. In: *Arch Ophthalmol* 130 (3), S. 393–394. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.1427.
- La Cour, Morten; Friis, Jakob (2002): Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. In: *Acta Ophthalmol Scand* 80 (6), S. 579–587.
- C A K Lange, L Membrey, N Ahmad, L Wickham, R E Maclaren, L Solebo, W Xing, C Bunce, E Ezra, D Charteris, B Aylward, D Yorston, Z Gregor, H Zambarakji, J W Bainbridge (2012): Pilot randomised controlled trial of face-down positioning following macular hole surgery. In: *Eye (London, England)* 26 (2), S. 272–277. DOI: 10.1038/eye.2011.221.
- Lewis, M. L.; Cohen, S. M.; Smiddy, W. E.; Gass, J. D. (1996): Bilaterality of idiopathic macular holes. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 234 (4), S. 241–245.
- Li, Xiaoxin; Shi, Xuan; Fan, Jingyu (2002): Posterior vitreous detachment with plasmin in the isolated human eye. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 240 (1), S. 56–62.
- Libby, R. T.; Lavalley, C. R.; Balkema, G. W.; Brunken, W. J.; Hunter, D. D. (1999): Disruption of laminin beta2 chain production causes alterations in morphology and function in the CNS. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19 (21), S. 9399–9411.
- Lindner, B. (1966): Acute posterior vitreous detachment and its retinal complications. In: *Acta ophtalmologica, Sup.* 87, S. 1–108.
- Liotta, L. A.; Goldfarb, R. H.; Brundage, R.; Siegal, G. P.; Terranova, V.; Garbisa, S. (1981): Effect of plasminogen activator (urokinase), plasmin, and thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane. In: *Cancer Res* 41 (11 Pt 1), S. 4629–4636.
- Liu, Hanhan; Zuo, Shanru; Ding, Chun; Dai, Xunzhang; Zhu, Xiaohua (2015): Comparison of the Effectiveness of Pars Plana Vitrectomy with and without Internal Limiting Membrane Peeling for Idiopathic Retinal Membrane Removal: A Meta-Analysis. In: *Journal of ophthalmology* 2015, S. 974568. DOI: 10.1155/2015/974568.

- Lopez-Lopez, Fernando; Rodriguez-Blanco, Maria; Gomez-Ulla, Francisco; Marticorena, Joaquin (2009): Enzymatic vitreolysis. In: *Curr Diabetes Rev* 5 (1), S. 57–62.
- Madreperla, S. A.; Geiger, G. L.; Funata, M.; de la Cruz, Z; Green, W. R. (1994): Clinicopathologic correlation of a macular hole treated by cortical vitreous peeling and gas tamponade. In: *Ophthalmology* 101 (4), S. 682–686.
- Maier, M.; Abraham, S.; Frank, C.; Feucht, N.; Lohmann, C. P. (2015): Ocriplasmin as a treatment option for symptomatic vitreomacular traction with and without macular hole. First clinical experiences. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. DOI: 10.1007/s00347-015-0073-z.
- Margherio, R. R.; Margherio, A. R.; Williams, G. A.; Chow, D. R.; Banach, M. J. (2000): Effect of perifoveal tissue dissection in the management of acute idiopathic full-thickness macular holes. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 118 (4), S. 495–498.
- Masuyama, Kyoko; Yamakiri, Keita; Arimura, Noboru; Sonoda, Yasushi; Doi, Norihito; Sakamoto, Taiji (2009): Posturing time after macular hole surgery modified by optical coherence tomography images: a pilot study. In: *American Journal of Ophthalmology* 147 (3), 481-488.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.09.028.
- Matsumoto, B.; Blanks, J. C.; Ryan, S. J. (1984): Topographic variations in the rabbit and primate internal limiting membrane. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25 (1), S. 71–82.
- McCannel, Colin A.; Ensminger, Jennifer L.; Diehl, Nancy N.; Hodge, David N. (2009): Population-based incidence of macular holes. In: *Ophthalmology* 116 (7), S. 1366–1369. DOI: 10.1016/j.optha.2009.01.052.
- Mester, V.; Kuhn, F. (2000): Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. In: *Am J Ophthalmol* 129 (6), S. 769–777.
- Michalewska, Zofia; Michalewski, Janusz; Adelman, Ron A.; Nawrocki, Jerzy (2010): Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. In: *Ophthalmology* 117 (10), S. 2018–2025. DOI: 10.1016/j.optha.2010.02.011.
- Mirza, Rukhsana G.; Johnson, Mark W.; Jampol, Lee M. (2007): Optical coherence tomography use in evaluation of the vitreoretinal interface: a review. In: *Surv Ophthalmol* 52 (4), S. 397–421. DOI: 10.1016/j.survophthal.2007.04.007.
- Mitchell, P.; Smith, W.; Chey, T.; Wang, J. J.; Chang, A. (1997): Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. In: *Ophthalmology* 104 (6), S. 1033–1040.
- Moisseiev, Joseph; Moroz, Iris; Katz, Gabriel (2014): Effect of ocriplasmin on the management of macular holes: assessment of the clinical relevance of ocriplasmin. In: *JAMA ophthalmology* 132 (6), S. 709–713. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.8223.
- Monea, Sara; Lehti, Kaisa; Keski-Oja, Jorma; Mignatti, Paolo (2002): Plasmin activates pro-matrix metalloproteinase-2 with a membrane-type 1 matrix metalloproteinase-dependent mechanism. In: *J Cell Physiol* 192 (2), S. 160–170. DOI: 10.1002/jcp.10126.
- Morita, H.; Funata, M.; Tokoro, T. (1995): A clinical study of the development of posterior vitreous detachment in high myopia. In: *Retina* 15 (2), S. 117–124.
- Novak, M. A.; Welch, R. B. (1984): Complications of acute symptomatic posterior vitreous detachment. In: *Am J Ophthalmol* 97 (3), S. 308–314.
- Noyes, H. D. (1871): Detachment of Retina with Laceration at Macula. In: *Trans Am Ophthalmol Soc* 1 (8), S. 128–129.

- Odrobina, Dominik; Michalewska, Zofia; Michalewski, Janusz; Dziegielewska, Krzysztof; Nawrocki, Jerzy (2011): Long-term evaluation of vitreomacular traction disorder in spectral-domain optical coherence tomography. In: *Retina* (Philadelphia, Pa.) 31 (2), S. 324–331.
- Ogilvie FM (1900): On one of the results of concussion injuries of the eye (“holes” at the macula). In: *Trans Ophthalmol* (29), S. 202–229.
- Olsen, T. W.; Sternberg, P., JR; Capone, A., JR; Martin, D. F.; Lim, J. I.; Grossniklaus, H. E.; Aaberg, T M Sr (1998): Macular hole surgery using thrombin-activated fibrinogen and selective removal of the internal limiting membrane. In: *Retina* 18 (4), S. 322–329.
- Papp, B.; Kovacs, T.; Lerant, I.; Nagy, Z.; Machovich, R. (1987): Conditions of formation of the heparin-fibronectin-collagen complex and the effect of plasmin. In: *Biochim Biophys Acta* 925 (3), S. 241–247.
- Park, D. W.; Sipperley, J. O.; Sneed, S. R.; Dugel, P. U.; Jacobsen, J. (1999): Macular hole surgery with internal-limiting membrane peeling and intravitreal air. In: *Ophthalmology* 106 (7), 1392-7; discussion 1397-8. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00730-7.
- Peter Stalmans (2014): 23-Gauge Vitrectomy. In: *Dev Ophthalmol* (54), S. 38–44. DOI: 10.1159/000360447.
- Peter Stalmans, MD, PhD (2011): Management and Intervention Strategies for Symptomatic Vitreomacular Adhesions. Wanted: options to replace “watchful waiting.”. Online verfügbar unter <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleid=105651>, zuletzt geprüft am 25.03.2014.
- Plantner, J. J.; Smine, A.; Quinn, T. A. (1998): Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in human interphotoreceptor matrix and vitreous. In: *Curr Eye Res* 17 (2), S. 132–140.
- Quezada Ruiz, Carlos; Pieramici, Dante J.; Nasir, Ma'an; Rabena, Melvin; Avery, Robert L. (2015): Severe acute vision loss, dyschromatopsia, and changes in the ellipsoid zone on sd-oct associated with intravitreal ocriplasmin injection. In: *Retinal cases & brief reports* 9 (2), S. 145–148. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000120.
- Rahmani, B.; Tielsch, J. M.; Katz, J.; Gottsch, J.; Quigley, H.; Javitt, J.; Sommer, A. (1996): The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. In: *Ophthalmology* 103 (11), S. 1721–1726.
- Reese, A. B.; Jones, I. S.; Cooper, W. C. (1967): Macular changes secondary to vitreous traction. In: *Am J Ophthalmol* 64 (3), Suppl:544-9.
- Reese, A. B.; Jones, I. S.; Cooper, W. C. (1970): Vitreomacular traction syndrome confirmed histologically. In: *Am J Ophthalmol* 69 (6), S. 975–977.
- Reiss, Benjamin; Smithen, Lindsay; Mansour, Sam (2015): Transient vision loss after ocriplasmin injection. In: *Retina* (Philadelphia, Pa.) 35 (6), S. 1107–1110. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000542.
- Rheaume, Marc-Andre; Vavvas, Demetrios (2010): Pharmacologic vitreolysis. In: *Semin Ophthalmol* 25 (5-6), S. 295–302. DOI: 10.3109/08820538.2010.518865.
- S. Dithmar (2005): Makulaforamen. Überblick und aktuelle chirurgische Konzepte. In: *Ophthalmologe* (102), S. 191–207.
- Sakata, Lisandro M.; Deleon-Ortega, Julio; Sakata, Viviane; Girkin, Christopher A. (2009): Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. In: *Clin Experiment Ophthalmol* 37 (1), S. 90–99. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02015.x.
- Sakuma, Toshiro; Tanaka, Minoru; Mizota, Atsushi; Inoue, Junji; Pakola, Steve (2005): Safety of in vivo pharmacologic vitreolysis with recombinant microplasmin in rabbit eyes. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46 (9), S. 3295–3299. DOI: 10.1167/iovs.04-1517.

- Schmidt-Erfurth U (2009): Makulaforamen. In: *Ophthalmologe* (609-612).
- Schneider, Eric W.; Johnson, Mark W. (2011): Emerging nonsurgical methods for the treatment of vitreomacular adhesion: a review. In: *Clin Ophthalmol* 5, S. 1151–1165. DOI: 10.2147/OPTH.S14840.
- Schuman, Joel S. (2008): Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). In: *Trans Am Ophthalmol Soc* 106, S. 426–458.
- Sebag, J. (1987): Age-related changes in human vitreous structure. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 225 (2), S. 89–93.
- Sebag, J. (1991): Age-related differences in the human vitreoretinal interface. In: *Arch Ophthalmol* 109 (7), S. 966–971.
- Sebag, J. (1992): Anatomy and pathology of the vitreo-retinal interface. In: *Eye (Lond)* 6 (Pt 6), S. 541–552. DOI: 10.1038/eye.1992.119.
- Sebag, J. (1998): Pharmacologic vitreolysis. In: *Retina* 18 (1), S. 1–3.
- Sebag, J. (2004): Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. In: *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 242 (8), S. 690–698. DOI: 10.1007/s00417-004-0980-1.
- Sebag, J. (2009): Pharmacologic vitreolysis--premise and promise of the first decade. In: *Retina* 29 (7), S. 871–874. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ac7b3c.
- Sebag, J.; Balazs, E. A. (1989): Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. In: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (8), S. 1867–1871.
- Sebag J, Wang MY (2010): Combined Spectral-Domain Optical Coherence Tomography/Scanning Laser Ophthalmoscopy Imaging of Vitreous and the Vitreo-Retinal Interface. In: *Ophthalmology*, S. 157–168.
- Sebag J. (1989): *The Vitreous: Structure, Function, and Pathobiology*. New York: Springer Verlag.
- Sen, Parveen; Bhargava, Arun; Vijaya, Lingam; George, Ronnie (2008): Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. In: *Clin Experiment Ophthalmol* 36 (3), S. 257–260. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01715.x.
- Shao, Lei; Wei, Wenbin (2014): Vitreomacular traction syndrome. In: *Chin Med J (Engl)* 127 (8), S. 1566–1571.
- Sharma, Priya; Juhn, Alexander; Houston, Samuel K.; Fineman, Mitchell; Chiang, Allen; Ho, Allen; Regillo, Carl (2015): Efficacy of intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes. In: *American Journal of Ophthalmology* 159 (5), 861-7.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.01.034.
- Shechtman, Diana L.; Dunbar, Mark T. (2009): The expanding spectrum of vitreomacular traction. In: *Optometry* 80 (12), S. 681–687. DOI: 10.1016/j.optm.2009.07.014.
- Rishi P Singh, Ang Li, Rumneek Bedi, Sunil Srivastava, Jonathan E Sears, Justis P Ehlers, Andrew P Schachat, Peter K Kaiser (2014): Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. In: *The British journal of ophthalmology* 98 (3), S. 356–360. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304219.
- Sivak, Jeremy M.; Fini, M. Elizabeth (2002): MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology. In: *Prog Retin Eye Res* 21 (1), S. 1–14.
- Smiddy, W. E.; Michels, R. G.; Glaser, B. M.; deBustros, S. (1988): Vitrectomy for macular traction caused by incomplete vitreous separation. In: *Arch Ophthalmol* 106 (5), S. 624–628.
- Smiddy, William E.; Flynn, Harry W Jr (2004): Pathogenesis of macular holes and therapeutic implications. In: *Am J Ophthalmol* 137 (3), S. 525–537. DOI: 10.1016/j.ajo.2003.12.011.

- Kurt Spiteri Cornish, Noemi Lois, Neil W Scott, Jennifer Burr, Jonathan Cook, Charles Boachie, Ramin Tadayoni, Morten la Cour, Ulrik Christensen, Alvin K H Kwok (2014): Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. In: *Ophthalmology* 121 (3), S. 649–655. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.020.
- Stalmans, Peter; Benz, Matthew S.; Gandorfer, Arnd; Kampik, Anselm; Girach, Aniz; Pakola, Stephen; Haller, Julia A. (2012): Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. In: *N Engl J Med* 367 (7), S. 606–615. DOI: 10.1056/NEJMoa1110823.
- Stellungnahme von DOG, Retinologischer Gesellschaft und BVA zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (Jetrea®) in der Augenheilkunde. Mai 2013 (2013).
- Syed, Yahiya Y.; Dhillon, Sohita (2013): Ocriplasmin: a review of its use in patients with symptomatic vitreomacular adhesion. In: *Drugs* 73 (14), S. 1617–1625. DOI: 10.1007/s40265-013-0124-1.
- Tom G Sheidow, Kevin J Blinder, Nancy Holekamp, Daniel Joseph, Gaurav Shah, M Gilbert Grand, Mathew A Thomas, Jeff Bakal, Sanjay Sharma (2003): Outcome results in macular hole surgery: an evaluation of internal limiting membrane peeling with and without indocyanine green. In: *Ophthalmology*, vol. 110, no. 9, pp. 1697–1701.
- Ramin Tadayoni, Eric Vicaut, François Devin, Catherine Creuzot-Garcher, Jean-Paul Berrod, Yannick Le Mer, Jean-François Korobelnik, Mounir Aout, Pascale Massin, Alain Gaudric (2011): A randomized controlled trial of alleviated positioning after small macular hole surgery. In: *Ophthalmology* 118 (1), S. 150–155. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.04.040.
- Atsushi Takahashi, Akitoshi Yoshida, Taiji Nagaoka, Akira Takamiya, Eiichi Sato, Hiroyuki Kagokawa, Daiki Kameyama, Kenji Sogawa, Satoshi Ishiko, Hiroyuki Hirokawa (2012): Idiopathic full-thickness macular holes and the vitreomacular interface: a high-resolution spectral-domain optical coherence tomography study. In: *Am J Ophthalmol* 154 (5), 881-892.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.05.024.
- Takano, Akiomi; Hirata, Akira; Inomata, Yasuya; Kawaji, Takahiro; Nakagawa, Kuniko; Nagata, Shirou; Tanihara, Hidenobu (2005): Intravitreal plasmin injection activates endogenous matrix metalloproteinase-2 in rabbit and human vitreous. In: *Am J Ophthalmol* 140 (4), S. 654–660. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.04.017.
- Tatham, Andrew; Banerjee, Somnath (2010): Face-down posturing after macular hole surgery: a meta-analysis. In: *The British journal of ophthalmology* 94 (5), S. 626–631. DOI: 10.1136/bjo.2009.163741.
- Terranova, V. P.; Rohrbach, D. H.; Martin, G. R. (1980): Role of laminin in the attachment of PAM 212 (epithelial) cells to basement membrane collagen. In: *Cell* 22 (3), S. 719–726.
- Theodossiadis, George P.; Grigoropoulos, Vlassis G.; Theodoropoulou, Sofia; Datsis, Ioannis; Theodossiadis, Panagiotis G. (2014): Spontaneous resolution of vitreomacular traction demonstrated by spectral-domain optical coherence tomography. In: *American Journal of Ophthalmology* 157 (4), 842-851.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.01.011.
- Tibbetts, Michael D.; Reichel, Elias; Witkin, Andre J. (2014): Vision loss after intravitreal ocriplasmin: correlation of spectral-domain optical coherence tomography and electroretinography. In: *JAMA ophthalmology* 132 (4), S. 487–490. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.8258.
- Uchino, E.; Uemura, A.; Ohba, N. (2001): Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. In: *Arch Ophthalmol* 119 (10), S. 1475–1479.
- Vander, J. F.; Kleiner, R. (1992): A method for induction of posterior vitreous detachment during vitrectomy. In: *Retina* 12 (2), S. 172–173.

- Vaziri, Kamyar; Schwartz, Stephen G.; Kishor, Krishna S.; Fortun, Jorge A.; Moshfeghi, Andrew A.; Smiddy, William E.; Flynn, Harry W Jr (2016): Rates of Reoperation and Retinal Detachment after Macular Hole Surgery. In: *Ophthalmology* 123 (1), S. 26–31. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.015.
- Wang, Shuang; Xu, Liang; Jonas, Jost B. (2006): Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. In: *Am J Ophthalmol* 141 (3), S. 589–591. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.10.021.
- Warrow, David J.; Lai, Michael M.; Patel, Auvni; Raemis, Joseph; Berinstein, Daniel M. (2015): Treatment outcomes and spectral-domain optical coherence tomography findings of eyes with symptomatic vitreomacular adhesion treated with intravitreal ocriplasmin. In: *American Journal of Ophthalmology* 159 (1), 20-30.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.09.015.
- Wojtkowski, Maciej (2010): High-speed optical coherence tomography: basics and applications. In: *Appl Opt* 49 (16), D30-61. DOI: 10.1364/AO.49.000D30.
- Wu, H. L.; Shi, G. Y.; Bender, M. L. (1987): Preparation and purification of microplasmin. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 (23), S. 8292–8295.
- Yonemoto, J.; Ideta, H.; Sasaki, K.; Tanaka, S.; Hirose, A.; Oka, C. (1994): The age of onset of posterior vitreous detachment. In: *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232 (2), S. 67–70.
- Yooh, H. S.; Brooks, H L Jr; Capone, A., JR; L'Hernault, N. L.; Grossniklaus, H. E. (1996): Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. In: *Am J Ophthalmol* 122 (1), S. 67–75.

7. Appendix

7.1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AHGA | anormale hintere Glaskörperabhebung |
| CMÖ | zystoides Makulaödem |
| ERM | epiretinale Membran |
| ILM | Internal Limiting Membrane (Membrana Limitans Interna) |
| IVOM | intravitreale operative Medikamentenapplikation |
| MF | Makulaforamen |
| OCT | Optical Coherence Tomography |
| SD-OCT | Spectral Domain Optical Coherence Tomography |
| TD-OCT | Time Domain Optical Coherence Tomography |
| VMA | Vitreomakuläre Adhäsion |
| VMT | Vitreomakuläre Traktion |

7.2. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 aus (Johnson 2005): Schematische Darstellung der Stadien der hinteren Glaskörperabhebung. | 7 |
| Abbildung 2 aus (S. Dithmar 2005): Von Gass postulierter Pathomechanismus des Makulaforamens: | 12 |
| Abbildung 3: Altersverteilung zum Operationszeitpunkt | 22 |
| Abbildung 4: Lösungsrate der Vitreomakulären Traktion | 23 |
| Abbildung 5: Verschlussrate der Makulaforamina | 24 |
| Abbildung 6: Netzhautdicke vor und nach Vitrektomie | 25 |
| Abbildung 7: Netzhautdicke vor und nach Injektion von Ocriplasmin | 25 |
| Abbildung 8: Visus vor und nach Vitrektomie | 26 |
| Abbildung 9: Visus vor und nach Injektion von Ocriplasmin | 27 |
| Abbildung 10: Metamorphopsien vor und nach Vitrektomie | 28 |
| Abbildung 11: Metamorphopsien vor und nach Injektion von Ocriplasmin | 29 |
| Abbildung 12: SD-OCTs eines Patienten mit breitbasiger VMT vor und nach ppV mit ILM-Peeling | 30 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 13: SD-OCTs eines Patienten mit VMT vor und nach ppV mit ILM-Peeling | 31 |
| Abbildung 14: SD-OCTs einer Patientin mit VMT und MF vor und nach IVOM | 32 |
| Abbildung 15: SD-OCTs einer Patientin mit VMT vor und nach IVOM | 33 |

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Maier für die Überlassung dieser Arbeit sowie der freundlichen Hilfe und Unterstützung. Auch danke ich Frau Dr. Abraham für die hervorragende Einarbeitung und Betreuung. Herrn Prof. Dr. Dr. Lohmann, dem Direktor der Augenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München für die Ermöglichung meiner Promotion. Dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie an der Technischen Universität München für die Hilfestellung bei Fragen zur statistischen Auswertung. Außerdem danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanz für die Hilfe bei der Aktenbeschaffung.

Meinen Eltern möchte ich ganz besonders herzlich für die vielseitige Unterstützung während dem Verfassen dieser Arbeit und während meines gesamten Studiums danken. Meinem Freund Simon Schäfer danke ich von Herzen für seine uneingeschränkte Unterstützung und Motivation.