

# **Funktionelle und morphologische Ergebnisse der invertierten ILM Flap Technik bei Patienten mit idiopathischem durchgreifendem Makulaforamen**

Nathalie Bleidißel

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health  
der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban  
Prüfer\*innen der Dissertation: 1. Prof. Dr. Mathias M. Maier  
2. Priv.-Doz. Dr. Nikolaus Feucht  
3. Priv.-Doz. Dr. Julie Cleuziou

Die Dissertation wurde am 02.03.2023 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.09.2023  
angenommen.

# WIDMUNG

Meinen Eltern

## **Vorbemerkung**

Bei der vorliegenden Dissertationsschrift handelt es sich gemäß § 6 Abs. 2 der TUM-Promotionsordnung (mit Wirkung vom 1. Januar 2014) um eine publikationsbasierte Dissertation. Aus dem Promotionsprojekt sind zwei akzeptierte Veröffentlichungen mit Erstautorenschaften der Autorin dieser Dissertation hervorgegangen (full paper in einem englischsprachigen, international verbreiteten Publikationsorgan, peer reviewed). Die eingebundenen Veröffentlichungen wurden federführend von der Doktorandin abgefasst. Der Betreuer (Univ.-Prof. Dr. Mathias Maier) des Promotionsprojekts hat sein schriftliches Einverständnis zur Verfassung einer publikationsbasierten Dissertation erteilt. Im Folgenden sind ein kurz gefasster Einleitungs- und Methodenteil des Promotionsprojekts sowie ein themenübergreifender Diskussionsteil mit Reflexion zur bestehenden Literatur dargestellt. Die jeweilige Zusammenfassung der Veröffentlichungen beinhaltet die relevantesten Aspekte. Die detaillierten Ausführungen sowie die Ergebnisse sind den beiden eingebundenen Originalarbeiten zu entnehmen.

Die Einbindung der beiden Originalarbeiten in diese Dissertation erfolgte mit freundlicher Genehmigung durch den Springer Verlag.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und alle anderen Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich miteingeschlossen.

## I. Inhaltsverzeichnis

<b>I</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>II</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
	<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
	1.1 Durchgreifendes Makulaforamen .....	8
	1.1.1 Definition und Abgrenzung.....	8
	1.1.2 Epidemiologie .....	8
	1.1.3 Pathogenese.....	8
	1.1.4 Diagnostik.....	11
	1.1.5 Stadieneinteilung und Klassifikation .....	13
	1.1.6 Therapie.....	16
	1.2 Fragestellung .....	21
	<b>2. Patientenkollektiv und Methodik.....</b>	<b>22</b>
	2.1 Studientyp und Studiendesign .....	22
	2.2 Patientenkollektiv .....	22
	2.3 Methodik der Datenerhebung .....	23
	2.3.1 Präoperative Daten .....	23
	2.3.2 Postoperative Daten .....	24
	2.4 Chirurgisches Verfahren.....	26
	2.5 Statistische Methoden .....	28
	<b>3. Veröffentlichungen .....</b>	<b>29</b>
	3.1 Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes .....	29
	3.2 Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months .....	43

<b>4. Zusammenfassung der Veröffentlichungen.....</b>	<b>55</b>
4.1 Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes.....	55
4.2 Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months.....	56
4.3 Darstellung des Eigenanteils.....	57
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>58</b>
5.1 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur.....	58
5.2 Stärken und Limitationen.....	64
5.3 Ausblick und Fazit für die Praxis.....	65
<b>III LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>67</b>
<b>IV ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>83</b>
<b>V ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>84</b>
<b>VI TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>85</b>
<b>VII PUBLIKATIONEN UND KONGRESSBEITRÄGE.....</b>	<b>86</b>
<b>VIII DANKSAGUNG.....</b>	<b>89</b>
<b>IX EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>90</b>
<b>X LEBENS LAUF.....</b>	<b>91</b>

## II. Abstract

**Purpose:** This study aims to investigate the morphological and functional outcomes of the inverted internal limiting membrane (I-ILM) flap technique in idiopathic full-thickness macular holes (FTMH) over a follow-up period of 12 months. Special focus was put on the improvement of best-corrected visual acuity (BCVA) and the reduction in defect length of the external limiting membrane (ELM) and the ellipsoid zone (EZ) in small (< 250  $\mu\text{m}$ ), medium ( $\geq 250 \mu\text{m}$ ) and large ( $\geq 400 \mu\text{m}$ ) FTMH.

**Methods:** In this retrospective study, 91 eyes of 87 consecutive patients were included. The BCVA and a spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) examination were conducted preoperatively as well as 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively. SD-OCT allowed to analyze the reintegration of the ELM and EZ as well as the different postoperative I-ILM flap appearances.

**Results:** FTMH closure was achieved in all cases (91/91). Over the follow-up period of 12 months, the BCVA significantly improved from  $0.83 \pm 0.39$  LogMAR preoperatively to  $0.33 \pm 0.20$  LogMAR at 12 months postoperatively ( $p < 0.001$ ). The three different postoperative I-ILM flap appearances did not correlate with the postoperative BCVA. Better preoperative BCVA, complete restoration of the ELM and EZ, higher Macular Hole Index (MHI), smaller FTMH base diameter and smaller FTMH linear diameter were significantly connected to higher improvement of BCVA. A significant improvement of BCVA occurred in the group of small, medium, and large FTMH over the period of 12 months. During the first 9 months, BCVA improvement did not depend on the size of FTMH. Interestingly, large FTMH showed significant higher BCVA improvement compared to small and medium FTMH after 12 months postoperatively. The defect length of the ELM and the EZ reduced continuously over the period of 12 months. Smaller defect lengths of the ELM and the EZ significantly correlated with better postoperative BCVA.

**Conclusion:** Our study emphasizes the favorable morphological and functional outcomes of the I-ILM flap technique in small, medium and large FTMH in the short- as well as in the long-term. The continuous reintegration of the ELM and the EZ demonstrated to be crucial for the improvement of BCVA.

**Hintergrund:** Ziel dieser Arbeit war es, die morphologischen und funktionellen Ergebnisse bei Patienten mit idiopathischem durchgreifendem Makulaforamen (engl. full-thickness macular hole, FTMH) nach Therapie mittels inverted ILM Flap (I-ILM Flap) Technik über einen Zeitraum von 12 Monaten zu analysieren. Insbesondere die Verbesserung der bestkorrigierten Sehschärfe (engl. best-corrected visual acuity, BCVA) und die Reduktion der Defektlänge der äußeren Grenzmembran (engl. external limiting membrane, ELM) und ellipsoiden Zone (engl. ellipsoide zone, EZ) bei kleinen ( $< 250 \mu\text{m}$ ), mittleren ( $\geq 250 \mu\text{m}$ ), und großen ( $\geq 400 \mu\text{m}$ ) FTMH wurden untersucht.

**Methodik:** Es wurden 91 Augen von 87 konsekutiven Patienten in diese Arbeit eingeschlossen. Die Erhebung der BCVA und eine Spektral-Domänen-optische Kohärenztomographie (SD-OCT) wurden präoperativ sowie 1, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ durchgeführt. Insbesondere die Reintegration der äußeren Netzhautschichten sowie die verschiedenen Heilungsmuster wurden analysiert.

**Ergebnisse:** Die Verschlussrate der FTMH lag bei 100% (91/91). Die BCVA verbesserte sich signifikant über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten von  $0.83 \pm 0.39$  LogMAR präoperativ auf  $0.33 \pm 0.20$  LogMAR nach 12 Monaten postoperativ ( $p < 0.001$ ). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den verschiedenen Heilungsmustern und der BCVA. Eine bessere präoperative BCVA, eine vollständige Regeneration der ELM und EZ, ein höherer MHI und ein kleinerer Foramendurchmesser sowie eine kleinere Foramenbasis waren signifikant mit einer größeren Verbesserung der BCVA assoziiert. Die BCVA verbesserte sich signifikant bei Patienten mit kleinem, mittlerem und großem FTMH über den Zeitraum von 12 Monaten, wobei sich die BCVA-Verbesserung in den drei Gruppen innerhalb von neun Monaten postoperativ nicht signifikant unterschied. Lediglich nach 12 Monaten zeigten Patienten mit großem FTMH eine signifikant größere BCVA-Verbesserung im Vergleich zu Patienten mit kleinem oder mittlerem FTMH. Die Defektlänge von ELM und EZ reduzierte sich kontinuierlich über den Zeitraum von 12 Monaten und korrelierte signifikant mit einer besseren postoperativen BCVA.

**Schlussfolgerung:** Diese Arbeit verdeutlicht die hervorragenden kurz- und langfristigen morphologischen und funktionellen Ergebnisse der I-ILM Flap Technik bei Patienten mit FTMH. Einen entscheidenden prognostischen Faktor für die BCVA-Verbesserung stellt die kontinuierliche Regeneration der äußeren Netzhautschichten dar.

## 1. Einleitung

### 1.1 Durchgreifendes Makulaforamen

#### 1.1.1 Definition und Abgrenzung

Das Makulaforamen ist eine Erkrankung der vitreoretinalen Grenzfläche. Es beschreibt einen durchgreifenden neurosensorischen Defekt der Makula, welcher mit der Unterbrechung aller Netzhautschichten von der inneren limitierenden Membran (engl. internal limiting membrane, ILM) bis zum retinalen Pigmentepithel (RPE) einhergeht (Duker et al., 2013; Salmon 2020). In etwa 90% der Fälle handelt es sich um ein idiopathisches durchgreifendes Makulaforamen (Ezra 2001; Forsaa et al., 2018; la Cour & Friis 2002). Dieses ist abzugrenzen von iatrogenen, traumatischen, entzündlichen und myopen durchgreifenden Makulaforamen (Ezra 2001). Symptomatisch kann ein durchgreifendes Makulaforamen mit einem ausgeprägten Visusverlust, Metamorphopsien und Zentralskotom einhergehen (la Cour & Friis 2002, Salmon 2020).

#### 1.1.2 Epidemiologie

Ein idiopathisches durchgreifendes Makulaforamen tritt meist einseitig auf. Im Verlauf ist ein Auftreten am Partnerauge in 2-13% je nach Status der hinteren Glaskörperabhebung zu beobachten, wobei das Risiko bei vollständiger hinterer Glaskörperabhebung am geringsten ist (Choi et al., 2020; Ezra, 2001; Lewis et al., 1996; McCannel et al., 2009). Die Prävalenz wird in epidemiologischen Studien zwischen 0,09 und 0,7% angegeben (la Coeur et al., 2002; Liew et al., 2021; Meuer et al., 2015; Sen et al., 2008; Wang et al., 2006). Die Inzidenz wurde in einer großen epidemiologischen Studie mit 7,8 Personen pro 100000 pro Jahr angegeben, wobei etwa drei Viertel der Betroffenen weiblich waren und das Durchschnittsalter zwischen dem 60.-70. Lebensjahr lag (McCannel et al., 2009).

#### 1.1.3 Pathogenese

Der Glaskörper (lat. Corpus vitreum) stabilisiert den Augapfel, indem er den Bereich zwischen Linse und Netzhaut ausfüllt. Er ist durchsichtig, da er zu 98% aus Wasser besteht, welches an Hyaluronsäure gebunden ist. Seine Stabilität erlangt er hauptsächlich durch anterior-posterior verlaufende Kollagenfibrillen (Typ II). Sie bilden auch die



vitreoretinale Grenzfläche, welche die Anheftung von Glaskörper und der inneren Grenzmembran der Netzhaut beschreibt (Grehn et al., 2012; Johnson 2010; Sebag et al., 2004; Steel & Lotery, 2013).

Mit fortschreitendem Lebensalter kommt es im Rahmen von degenerativen Veränderungen zu einer voranschreitenden Verflüssigung (Liquefaktion) des gelförmigen Glaskörpers sowie zur Aggregation (Syneresis) der Kollagenfibrillen. Diese Prozesse führen im Verlauf zu einer Destruktion der Glaskörperstruktur und letztlich zu einer hinteren Glaskörperabhebung, womit die Ablösung des hinteren vitrealen Kortex von der ILM bezeichnet wird (Grehn et al., 2012, Johnson 2010; Spitzer & Januschowski, 2015). Bei 65% der über 65-Jährigen besteht bereits eine vollständige hintere Glaskörperabhebung. Bei Personen mit hoher Myopie, nach Augapfelprellung (Contusio bulbi) oder nach Kataraktoperation tritt die hintere Glaskörperabhebung bereits früher auf (Gekeler et al., 2015; Johnson 2010).

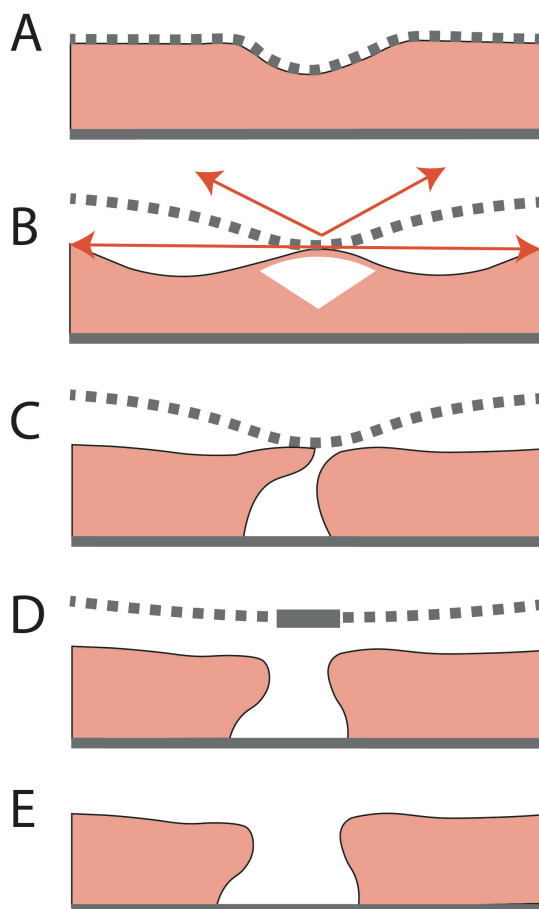
Die physiologischen Anheftungsstellen des Glaskörpers an der Papille, der Ora serrata, an peripheren Gefäßen und an der Makula können im Rahmen der hinteren Glaskörperabhebung eine pathologische Bedeutung erlangen (Grehn et al., 2012, Sebag et al., 2004). So können Zugkräfte (lat. Traktionen) des Glaskörpers beispielsweise auf die Makula ausgeübt werden. Diese vitreomakuläre Traktion (VMT) wird als Schlüsselfaktor in der Pathogenese von idiopathischen durchgreifenden Makulaforamen angesehen (Johnson, 2010; Gass, 1988; Gass, 1995; Gaudric et al., 1999; Grehn et al., 2012; Steel & Lotery, 2013).

Gass (1988; 1995) konstatierte, dass die tangentielle Traktion, welche durch Müllerzellproliferation und eine konsekutive Kontraktion der vitreoretinalen Grenzfläche entstehe, ursächlich für die Entstehung von Makulaforamen sei. Mit dem Aufkommen neuer diagnostischer Möglichkeiten, wie der Spektral-Domänen-optischen Kohärenztomographie (SD-OCT) und dem Ultraschall, wurde die Theorie von Gass zur Pathogenese des Makulaforamens überarbeitet. Mehrere Studien konnten zeigen, dass eine anterior-posteriore Traktion durch VMT mit intrafovealer Zystenbildung im Rahmen der hinteren Glaskörperabhebung in den meisten Fällen der Entstehung eines durchgreifenden Makulaforamens vorausgeht und somit die entscheidende Rolle in der Pathogenese des Makulaforamens einnimmt. Durch Ruptur des Dachs der intrafovealen

Zyste resultiert ein durchgreifendes Makulaforamen mit einem Pseudooperculum (Abbildung 1; Azzolini et al., 2001; Gaudric et al., 1999; Steel & Lotery, 2013; Oh, 2014). Zusammenfassend wird heutzutage angenommen, dass initial die anterior-posteriore Traktion ursächlich für die Entstehung durchgreifender Makulaforamen ist und diese im Verlauf von einer tangentialen Traktion abgelöst wird. Die tangentielle Traktion nimmt nach hinterer Glaskörperabhebung zu, indem es zur Ausbildung epiretinaler Zellproliferationen kommt, welche durch den tangentialen Zug an den Foramenrändern eine Vergrößerung des Makulaforamens bewirken können (Yoo et al. 1996).

Auch das Partnerauge sollte auf Auffälligkeiten der vitreoretinalen Grenzfläche untersucht werden. Liegt am Partnerauge bereits eine vollständige hintere Glaskörperabhebung vor, so ist das Risiko für das Auftreten eines Makulaforamens am Partnerauge niedriger (Choi et al., 2020; la Coeur et al., 2002).

**Abbildung 1.** Schema der Entstehung des durchgreifenden Makulaforamens



*Anmerkung:*

(A) Normale foveale Kontur mit anhaftendem Glaskörper (gepunktete Linie).

(B) Drohendes Makulaforamen mit intraretinalen Zysten. Perifoveale Glaskörperabhebung mit anterior-posteriorer Traktion und tangentialer Traktion (mit roten Pfeilen dargestellt).

(C) Durchgreifendes Makulaforamen mit vitreoretinaler Traktion.

(D) Durchgreifendes Makulaforamen mit fovealer Glaskörperabhebung, jedoch mit Anheftung am Sehnerv. Ein Pseudooperculum ist häufig sichtbar.

(E) Durchgreifendes Makulaforamen mit vollständiger hinterer Glaskörperabhebung. (in Anlehnung an Gaudric et al., 1999; la Cour & Friis, 2002).

### 1.1.4 Diagnostik

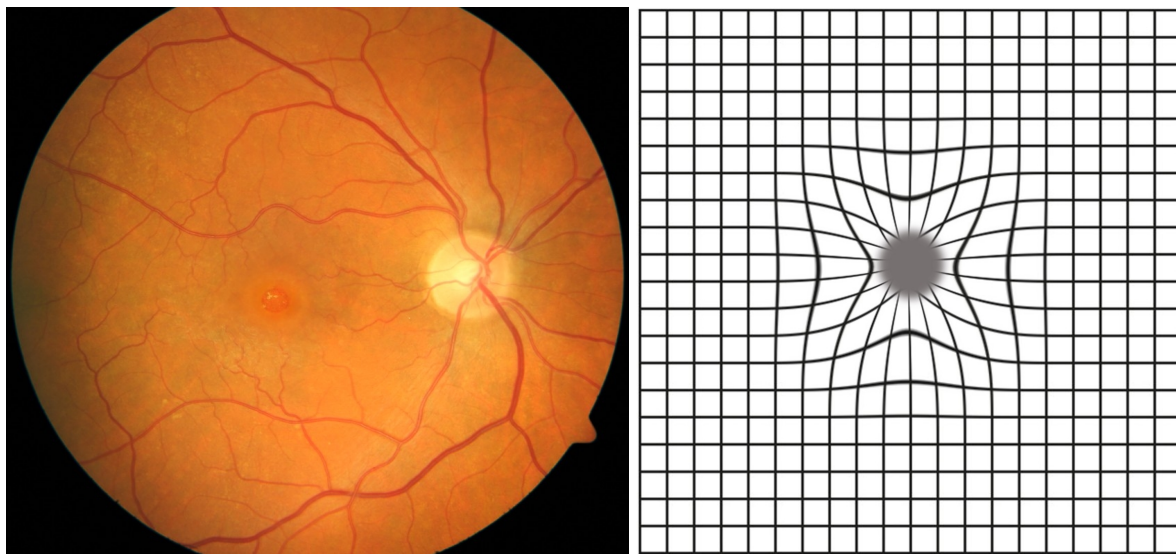
#### Klinisch-funktionale Diagnostik

Das Vorliegen eines durchgreifenden Makulaforamens kann funduskopisch gesichert werden. Das Makulaforamen imponiert als zentraler, ausgestanzter Defekt der Makula (la Cour & Friis 2002; Abbildung 2).

Der Watzke-Allen Test ist ein einfacher klinischer Test, welcher die Unterscheidung zwischen einem durchgreifendem Makulaforamen und einem Pseudoforamen erlaubt. Hierbei wird beim Funduskopieren ein schmaler Lichtspalt an der Spaltlampe auf die Fovea gerichtet und der Patient darum gebeten, den Lichtspalt zu beschreiben. Bei einem durchgreifenden Makulaforamen beschreibt der Patient den Spalt als unterbrochen und der Watzke-Allen Test wird als positiv gewertet. Patienten mit einem Pseudoforamen beschreiben den Lichtspalt als durchgängig aber mit Ausdünnung in der Mitte. Der Laser Aiming Beam Test beschreibt die Projektion eines Laserpunktes auf die Makula, dieser wird bei einem durchgreifenden Makulaforamen nicht gesehen, bei einem Pseudoforamen allerdings schon (Martinez et al., 1994; Watzke & Allen, 1969).

Bei Durchführung des Amsler-Tests nimmt der Patient am betroffenen Auge häufig Metamorphopsien und Skotome wahr (Martinez et al., 1994; Abbildung 2).

**Abbildung 2.** Das durchgreifende Makulaforamen aus Sicht des Untersuchers und Patienten



*Anmerkung:* Funduskopisches Erscheinungsbild eines durchgreifenden Makulaforamens eines rechten Auges aus Sicht des Untersuchers (links). Befund des Amsler-Tests aus Sicht des Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen bei monokularer Durchführung mit dem betroffenen Auge (rechts).

## Apparative Diagnostik

Mit der Entwicklung der optischen Kohärenztomographie (OCT) Anfang der 90er Jahre ergaben sich neue diagnostische Möglichkeiten. Es handelt sich um eine hochauflösende, berührungslose, nicht-invasive Bildgebungstechnik zur Darstellung und Beurteilung der Netzhaut, der vitreoretinalen Grenzfläche, des Sehnervenkopfs sowie des vorderen Augenabschnitts (Huang et al., 1991; Inhoffen, 2020).

Die OCT ist mit der Sonographie vergleichbar, mit dem Unterschied, dass Lichtwellen aus dem Nahinfrarotbereich anstelle von Ultraschallwellen verwendet werden. Das Funktionsprinzip der OCT beruht auf der Weißlichtinterferometrie entsprechend dem Aufbau eines Michelson-Interferometers. Das ausgestrahlte Licht wird in zwei Strahlengänge getrennt: Der Erste verbleibt als Referenzstrahl innerhalb des Gerätes und der Zweite wird auf die Netzhaut gelenkt. Das von den unterschiedlichen Geweben reflektierte Signal wird mit dem Referenzstrahl durch Interferometrie verglichen, wodurch räumliche Informationen über die retinale Mikrostruktur gewonnen werden (Huang et al., 1991; Inhoffen, 2020). Die ältere Time-Domänen-OCT unterscheidet sich von der neueren, hochauflösenden SD-OCT in ihrer Prozessierung des interferometrischen Signals. Die SD-OCT füllt mit einer Auflösung im Mikrometer-Bereich und einer Eindringtiefe von 1-2 mm die Lücke zwischen Konfokalmikroskopie und Sonographie (Inhoffen, 2020; Wolf & Wolf-Schnurrbusch, 2010; Yaqoob et al., 2005). Die erste Durchführung einer SD-OCT Aufnahme der menschlichen Retina in vivo erfolgte im Jahr 2002 (Wojtkowski et al., 2002). In den vergangenen Jahren fand eine kontinuierliche Weiterentwicklung der SD-OCT statt. Die heute kommerziell verfügbare SD-OCT verfügt über eine Auflösung im Bereich von 5-10  $\mu\text{m}$  und stellt den Goldstandard zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des Makulaforamens dar (Fujimoto & Swanson, 2016; Hattenbach et al., 2016; Spaide et al., 2018; Wolf & Wolf-Schnurrbusch, 2010). Eine weitere Ergänzung ist die intraoperative SD-OCT, welche eine intraoperative Darstellung der Netzhautschichten in Echtzeit und somit eine größere Sicherheit und Kontrolle bei retinalen mikrochirurgischen Eingriffen ermöglicht (Dayani et al., 2009; Ehlers et al., 2018; Hattenbach et al., 2016; Maier et al., 2019; Maier et al., 2020). Der breite Einsatz der SD-OCT ermöglichte in den vergangenen Jahren die Identifikation zahlreicher retinaler Biomarker (Fragiotta et al., 2021; Haritoglou et al., 2021; Klaas et al., 2021; Lee et al., 2012; Maier et al., 2021; Mehta et al., 2021; Salter et al., 2012).

## 1.1.5 Stadieneinteilung und Klassifikation

Die Beschreibung von Makulaforamen kann zum einen anhand des klinischen Erscheinungsbildes und zum anderen anhand von SD-OCT Parametern erfolgen.

Nach der klinischen, biomikroskopischen Einteilung von Gass (1988; 1995) kann das Makulaforamen in vier Stadien unterteilt werden (Abbildung 3; Tabelle 1).

In Stadium 1 liegt demzufolge ein drohendes Makulaforamen vor, welches durch eine voranschreitende Aufhebung der fovealen Depression charakterisiert wird. In Stadium 1a zeigt sich ein ophthalmoskopisch sichtbarer gelber Punkt von 100-150 µm Durchmesser, in Stadium 1b ein gelber Ring. Die spontane Verschlussrate liegt in diesem Stadium bei etwa 50%. Eine operative Therapie sollte erfolgen, wenn der Patient unter einer Visuseinschränkung leidet oder das Makulaforamen für eine längere Zeit persistiert (Gass, 1988; Gass, 1995).

In Stadium 2 besteht bereits ein durchgreifender Defekt der neurosensorischen Netzhaut, welcher weniger als 400 µm beträgt. Ein Fortschreiten in Stadium 3 ist in nahezu allen Fällen zu beobachten (Gass, 1988; Gass, 1995).

In Stadium 3 liegt ein durchgreifender Defekt der neurosensorischen Netzhaut größer als 400 µm vor. In einigen Fällen ist ein gräulicher Rand um das Makulaforamen sichtbar, welcher subretinaler Flüssigkeit entspricht. Nahezu alle Makulaforamen in diesem Stadium gehen in Stadium 4 über (Gass, 1988; Gass, 1995).

Stadium 4 entspricht dem Makulaforamen in Stadium 3, zusätzlich besteht jedoch eine vollständige hintere Glaskörperabhebung (Gass, 1988; Gass, 1995).

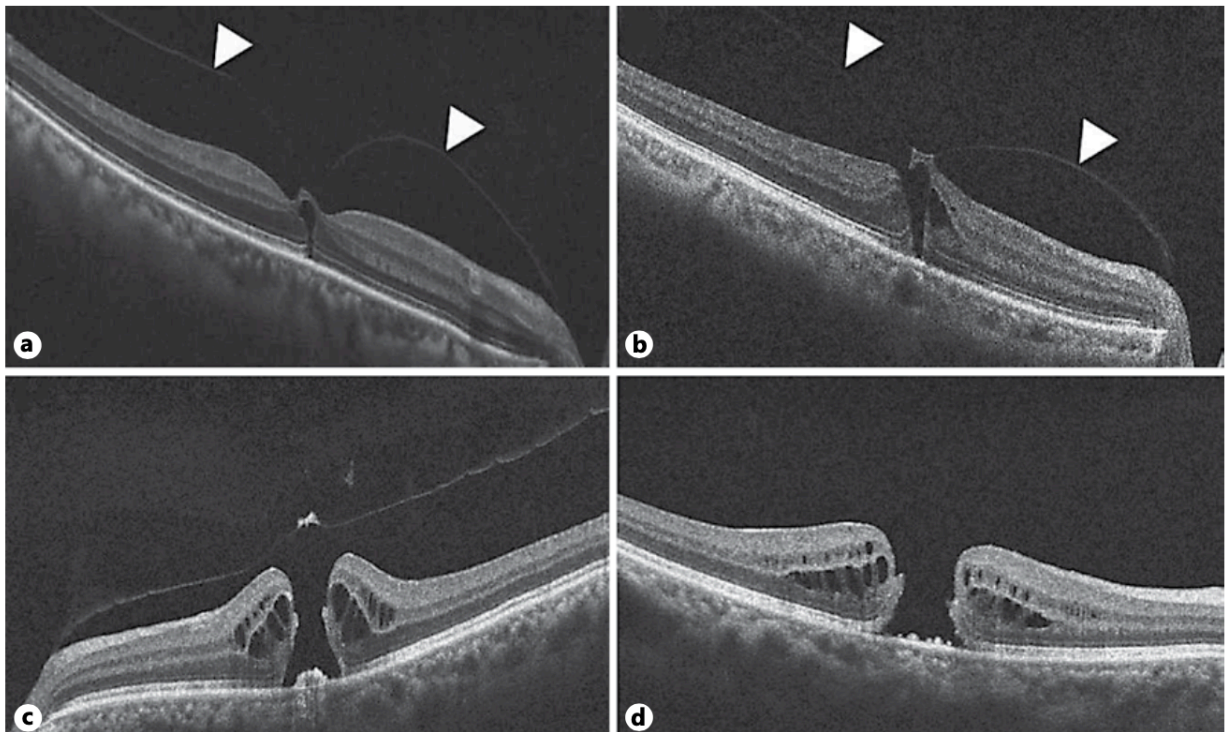
Aufgrund der besseren diagnostischen Möglichkeiten basierend auf Befunden mittels SD-OCT, führte die International Vitreomacular Traction Study (IVTS) Group eine neue Klassifikation für vitreoretinale Erkrankungen wie z.B. durchgreifendes Makulaforamen (engl. full-thickness macular hole, FTMH), Makulaschichtforamen, vitreomakulären Adhäsion (VMA) und vitreomakulären Traktion (VMT) ein (Tabelle 1 und 2). Diese Klassifikation hatte die Zielsetzung einer systematischen Identifikation vitreoretinaler Erkrankungen und Therapieentscheidung (Duker et al., 2013; Oh 2014).

Ein durchgreifendes Makulaforamen kann demnach anhand seiner Größe, seiner Ätiologie und dem Vorhandensein von VMT klassifiziert werden.

Die IVTS Group unterteilt in kleine, mittlere und große durchgreifende Makulaforamen gemäß dem kleinsten horizontal gemessenen Durchmesser parallel zum RPE im SD-OCT (Duker et al., 2013).

Die Ätiologie wird unterteilt in primäre und sekundäre durchgreifende Makulaforamen, wobei Ersteres durch VMT bedingt ist und Letzteres alle anderen Ursachen umfasst (z.B. traumatisch, hohe Myopie; Duker et al., 2013).

**Abbildung 3.** Darstellung der Stadien eines Makulaforamens mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT)



*Anmerkung:* (a) Stadium 1 mit aufgehobener fovealer Kontur und drohendem Makulaforamen, (b) Stadium 2 mit durchgreifendem Makulaforamen kleiner als 400 µm, (c) Stadium 3 mit durchgreifendem Makulaforamen größer als 400 µm, (d) Stadium 4 mit durchgreifendem Makulaforamen und vollständiger hinterer Glaskörperabhebung. Die Pfeilspitzen markieren den Glaskörper (Klassifikation nach Gass, 1988; Gass, 1995, aus Oh 2014).

**Tabelle 1.** Gegenüberstellung der klinischen Einteilung des Makulaforamens und der Klassifikation für vitreoretinale Erkrankungen der IVTS Group

Stadien des Makulaforamens nach Gass (1988; 1995)	Klassifikation nach der IVTS Group (Duker et al., 2013)
Stadium 0	VMA: Keine Veränderung der fovealen Kontur
Stadium 1: Drohendes FTMH	VMT: Veränderungen der fovealen Kontur oder strukturelle Veränderungen der intraretinalen Schichten ohne ein FTMH
Stadium 2: Kleines FTMH	Kleines oder mittleres FTMH mit VMT
Stadium 3: Großes FTMH	Mittleres oder großes FTMH mit VMT
Stadium 4: FTMH mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung	Kleines, mittleres oder großes FTMH ohne VMT

Anmerkung: VMA = Vitreomakuläre Adhäsion, VMT = Vitreomakuläre Traktion, FTMH = Full-thickness macular hole (dt. durchgreifendes Makulaforamen). Adaptiert nach Duker et al., 2013.

**Tabelle 2.** Die Klassifikation für vitreoretinale Erkrankungen der IVTS Group

Klassifikation	Subklassifikation
Vitreomakuläre Adhäsion	Größe der hinteren Glaskörperanheftung: Fokal ( $\leq 1500 \mu\text{m}$ ) oder breit ( $> 1500 \mu\text{m}$ ) isoliert oder gleichmäßig, keine strukturellen Netzhautveränderungen
Vitreomakuläre Traktion	Größe der hinteren Glaskörperanheftung: Fokal ( $\leq 1500 \mu\text{m}$ ) oder breit ( $> 1500 \mu\text{m}$ ) isoliert oder gleichmäßig, mit strukturellen Netzhautveränderungen
Durchgreifendes Makulaforamen	Größe: Klein ( $\leq 250 \mu\text{m}$ ), mittel ( $> 250 \mu\text{m}$ bis $\leq 400 \mu\text{m}$ ), groß ( $> 400 \mu\text{m}$ ) Glaskörperstatus: Mit oder ohne VMT Ätiologie: Primär oder sekundär

Anmerkung: VMT = Vitreomakuläre Traktion. Adaptiert nach Duker et al., 2013.

## 1.1.6 Therapie

Therapeutisch stehen für das durchgreifende Makulaforamen drei verschiedene Ansätze zur Verfügung: Ein abwartendes Verhalten, die pneumatische sowie die enzymatische Vitreolyse oder die operative Therapie mit Vitrektomie. Im Nachfolgenden werden diese verschiedenen Optionen ausführlich erläutert.

### Abwarten des Spontanverlaufs

Bei durchgreifenden Makulaforamen in Stadium 1 stellt ein abwartendes Verhalten eine Therapieoption dar. Die Spontanverschlussrate liegt bei etwa 50%. Insbesondere bei Vorliegen einer VMT kann sich das Makulaforamen nach Lösen der VMT spontan verschließen (Gass, 1988). Es sollte jedoch eine engmaschige Verlaufskontrolle über maximal drei Monate mit Erhebung der BCVA, Amsler-Test, Funduskopie und Durchführung einer SD-OCT erfolgen. Ein spontaner Verschluss ist bei durchgreifenden Makulaforamen in Stadium 2 in 16-26% beschrieben (Hikichi et al., 1995; Kim et al., 1995). In Stadium 3 und 4 ist ein Spontanverschluss sehr selten, sodass hier kein abwartendes Verhalten empfohlen wird (Dithmar, 2005; Freeman et al., 1997; Oh, 2014).

### Enzymatische oder Pneumatische Vitreolyse

Die enzymatische Vitreolyse mittels Ocriplasmin hat das Ziel einer kompletten hinteren Glaskörperabhebung. Ocriplasmin ist eine gekürzte Form des menschlichen Plasmins. Plasmin besitzt eine proteolytische Aktivität und führt zur Auflösung von Fibronectin und Laminin, wodurch die Anheftung der Kollagenfibrillen an die ILM gelockert werden (de Smet et al., 2009; Singh et al., 2014; Stalmans et al., 2012). Ocriplasmin (JETREA®, ThromboGenics, USA, Alcon/Novartis EU) ist in Deutschland zur Therapie von Patienten mit symptomatischer VMA bzw. VMT sowie bei assoziiertem Makulaforamen ( $\leq 400 \mu\text{m}$ ) zugelassen (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. et al., 2013). Durch eine intravitreale Eingabe von Ocriplasmin in einer Dosis von 0,125 mg in 0,1 ml Lösung wird eine Glaskörperabhebung induziert. Prognostisch günstige Faktoren für einen Therapieerfolg mit Ocriplasmin sind eine kurze Anamnese, ein VMA-Diameter  $\leq 1500 \mu\text{m}$ , phaker Linsenstatus, keine ERM, Patientenalter unter 65 Jahre (Maier et al., 2015; Singh et al., 2014; Prospero et al., 2016). Die Erfolgsrate liegt zwischen 30-40,6% (Muqit



et al., 2018; Juncal et al., 2018; Dugel et al., 2016; Stalmans et al., 2012). Mit dieser Therapieoption erreichen weniger als die Hälfte der Fälle einen Foramenverschluss, sodass der operativen Therapie mit Vitrektomie die größte Bedeutung zukommt. Falls nach einem Monat nach Therapie mit Ocriplasmin kein Foramenverschluss beobachtet wird, sollte eine Vitrektomie durchgeführt werden (Oh, 2014).

Die pneumatischen Vitreolyse hat ebenfalls die Zielsetzung einer kompletten hinteren Glaskörperabhebung. Es erfolgt eine intravitreale Eingabe von 0,3 ml Gas (z.B. C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, SF<sub>6</sub>) mit anschließender Kopftieflagerung. Es zeigten sich Verschlussraten zwischen 50-66,7% (Chan et al., 2017; Mori et al., 2007; Neffendorf et al., 2018). In einer aktuellen multizentrischen Studie zeigte sich bei durchgreifenden Makulaforamen lediglich eine Verschlussrate von 29% (Chan et al., 2021). Die pneumatische Vitreolyse zur Therapie von durchgreifenden Makulaforamen mit VMT weist gegenüber der Therapie mit Vitrektomie oder enzymatischer Vitreolyse eine ungünstige Nutzen-Risiko-Bewertung auf, sodass die multizentrische Studie von Chan et al. vorzeitig abgebrochen werden musste (Chan et al., 2021; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. et al., 2022).

### Vitrektomie, ILM-Peeling, Vitalfarbstoffe und Tamponade

Bis Anfang der 90er Jahre war keine effektive operative Therapie für durchgreifende Makulaforamen verfügbar. Dies änderte sich als Kelly und Wendel im Jahr 1991 die Pars-Plana-Vitrektomie (PPV) mit Flüssigkeits-Luft-Austausch und Gastamponade als effiziente Therapiemethode für durchgreifende Makulaforamen einführen. Diese operative Therapie führte zu Verschlussraten von 58% und einem Visusanstieg in 42% der Fälle. Das Ziel der Vitrektomie besteht darin, die Glaskörperanheftung und -traktionen zu lösen, um eine Restoration der regulären Netzhautarchitektur zu ermöglichen (Kelly & Wendel, 1991; Steel & Lotery, 2013). Die Vitrektomie wurde seitdem kontinuierlich weiterentwickelt, heute sind 20-, 23-, 25- und 27-gauge Systeme verfügbar (Oshima et al., 2010). Verbesserte intraoperative Darstellung mit Weitwinkelsystemen und intraoperativer SD-OCT haben zu einer sichereren und effizienteren Durchführbarkeit der Vitrektomie geführt. Im Rahmen der Vitrektomie wird eine hintere Glaskörperabhebung induziert – falls noch nicht vorhanden – und der Glaskörper wird möglichst vollständig entfernt (Dithmar, 2005; Oh, 2014).

In den 90er Jahren wurde ergänzend zur Vitrektomie das ILM-Peeling eingeführt, wodurch bessere anatomische und funktionelle Ergebnisse erzielt werden konnten (Eckardt et al., 1997; Park et al., 1999; Spiteri et al., 2014; Yoo et al., 1996). Das ILM-Peeling dient der Entfernung von verbleibenden Glaskörperresten auf der Oberfläche der ILM, assoziierter fibrozellulärer Verbindungen und der ILM selbst, welche verglichen zur restlichen Netzhaut rigide ist. Außerdem führt die Entfernung der ILM zu einer Proliferation von Gliazellen, die den Verschluss des Makulaforamens begünstigen (Steel & Lotery, 2013). Die ILM wird standardmäßig über einen Radius von etwa einem Papillendurchmesser um das Makulaforamen herum gepeelt, wobei inzwischen viele verschiedene Variationen des ILM-Peelings bestehen (Chatziralli et al., 2018).

Durch die Entwicklung verschiedener Vitalfarbstoffe konnten die ILM und die ERM, wenn vorhanden, besser visualisiert werden. Zum Einsatz kommen Indocyaningrün (0,05%), Trypanblau (0,15%), Brilliant Blue G (0,025%), wobei sie eine unterschiedliche ILM-/ERM-Spezifität aufweisen. Die verschiedenen Vitalfarbstoffe werden im Durchschnitt nach einer Minute Wirkung ausgespült, um potenziell toxischen Effekten entgegenzuwirken. Insbesondere Indocyaningrün wurde mehrfach mit retinaler Toxizität in Verbindung gebracht (Enaida et al., 2002; Gandorfer et al., 2008; Li et al., 2019; Schumann et al., 2009; Steel & Lotery, 2013). Dem Flüssigkeits-Luft-Austausch folgt die Eingabe einer Gastamponade, wobei unterschiedliche Gase eingesetzt werden können. Zum Einsatz kommen beispielsweise  $C_3F_8$ ,  $C_2F_6$ ,  $SF_6$  welche sich vor allem in der Dauer bis zur vollständigen Resorption des Gases unterscheiden (Dithmar, 2005).

Einen entscheidenden Faktor für den Therapieerfolg stellt die postoperative Lagerung dar, wobei die Dauer der empfohlenen Kopftief-/Bauchlagerung variiert (Eckardt et al., 2008; Krohn, 2005; Ruparelia et al., 2022; Ye et al., 2019). Diese hat den Hintergrund, dass die Gasblase in Richtung des hinteren Pols aufsteigt und die Ränder des Makulaforamens angedrückt und trocken gehalten werden. Es ist wichtig, die Patienten darüber aufzuklären, dass nach Eingabe einer Gastamponade keine Höhenunterschiede überwunden werden sollten, da sonst eine Expansion des Gases mit konsekutivem Augennendruckanstieg und Minderperfusion resultieren können (Dithmar, 2005). Falls keine postoperative Lagerung durch den Patienten eingehalten werden kann, wird alternativ zur Gastamponade eine Silikonöltamponade verwendet. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, dass einige Monate später eine Folgeoperation zur Entfernung

des Silikonöls notwendig ist und das Silikonöl potenziell zu einer toxischen Optikopathie oder einem Sekundärglaukom führen kann (Dithmar, 2005; Karia et al., 2001; Papp et al., 2007).

Die Verschlussrate nach Vitrektomie mit ILM-Peeling und Einsatz von Vitalfarbstoffen stieg auf bis zu 97% an. Seither stellt die PPV mit ILM-Peeling und Flüssigkeits-Luft-Austausch und Gastamponade die operative Standardtherapie für durchgreifende Makulaforamen dar. Allerdings zeigten große, myope und traumatische Makulaforamen mit der Standardtherapie lediglich Verschlussraten von 50-88%. Auch ein erneutes Auftreten des Makulaforamens wird in diesen Fällen häufiger beobachtet (Ip et al., 2002). Im Jahr 2010 führten Michalewska und Kollegen die invertierte ILM (I-ILM) Flap Technik ein. Bei diesem Verfahren wird ein ILM Flap an den Rändern des Makulaforamens belassen und über das Foramen invertiert. Diese Technik führte zu Verschlussraten von 98% bei großen Makulaforamen gegenüber der Standardtherapie mit Verschlussraten von 81% (Michalewska et al., 2010). Auch bei myopen oder traumatischen Makulaforamen zeigten sich mit der I-ILM Flap Technik bessere anatomische und funktionelle Ergebnisse verglichen zur Standardtherapie (Chatziralli et al., 2021; Ghoraba et al., 2019; Michalewska et al. 2014).

### Mögliche Komplikationen der verschiedenen Therapieansätze

Ein abwartendes Verhalten kann zu einer Vergrößerung des Makulaforamens und einer Sehverschlechterung führen. Auch im Verlauf, nach Entscheidung für eine operative Therapie, ist bei Größenzunahme des Makulaforamens die BCVA des Patienten bereits schlechter und die Operation unter Umständen anspruchsvoller (Oh, 2014; Ullrich et al., 2002).

Bei der Therapie mittels Ocriplasmin wurde ein signifikant häufigeres Auftreten von Glaskörpertrübungen, Netzhautrissen oder -ablösungen, Hyposphagma, Photopsien und Augenschmerzen verglichen mit einer Placebo-Gruppe festgestellt (Stalmans et al., 2012).

Im Rahmen der pneumatische Vitreolyse zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Netzhautablösungen oder Netzhautrissen, neuer Makulaforamen, einer okularen Hypertension sowie einer iatrogenen Katarakt (Chan et al., 2021; Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. et al., 2022).

Die Vitrektomie mit ILM-Peeling als intraokularer ophthalmochirurgischer Eingriff bringt Risiken mit sich, wie beispielsweise Blutungen, Kataraktentwicklung (>80% in 2 Jahren postoperativ), Druckentgleisungen (3-16%), Netzhautrisse (3-19%), Netzhautablösungen (2-6%), Glaskörperblutungen (5%), Gesichtsfelddefekte (1%), Endophthalmitis (0,02-1%), über welche der Patient präoperativ aufgeklärt werden muss. Bei einer unvollständigen Vitrektomie können Glaskörperreste auf der ILM erneut zu Traktionen oder Zellproliferation auf der vitreoretinalen Grenzfläche führen. Des Weiteren kann es postoperativ zu einer erneuten Öffnung des Makulaforamens kommen, wodurch ein weiterer operativer Eingriff notwendig wird (Dithmar, 2005; Guillaubey et al., 2007; la Cour & Friis 2002; Oh, 2014; Park et al., 1995; Thompson et al., 1995). Weiterhin wurde nach ILM-Peeling eine Dissoziation der Optikusfaserschicht (engl. dissociated optic nerve fiber layer, DONFL) beobachtet. Hierbei zeigte sich bisher kein Zusammenhang zur BCVA, jedoch war DONFL mit einer reduzierten Netzhautsensitivität assoziiert (Runkle et al., 2018; Spaide, 2012; Tadayoni et al., 2001).

## 1.2 Fragestellung

Zielsetzung dieser retrospektiven Arbeit war es, die funktionellen und morphologischen Ergebnisse bei Patienten mit idiopathischem durchgreifendem Makulaforamen nach Therapie mittels I-ILM Flap Technik im Langzeitverlauf zu analysieren.

Als Parameter für die funktionellen Ergebnisse wurden der postoperative Visus und die postoperative Visusverbesserung verwendet. Zur Beurteilung der morphologischen Ergebnisse wurden SD-OCT Parameter herangezogen.

Weiterhin wurden prognostische Faktoren im Hinblick auf die postoperative BCVA und die postoperative BCVA-Verbesserung untersucht:

- SD-OCT Parameter: Foramengröße, Foramenbasis, Kontinuität der äußeren Netzhautschichten, Heilungsmuster, Macular Hole Index (MHI), zentrale Netzhautdicke
- Symptombdauer
- Patientenalter
- Präoperative BCVA

Bezüglich des Langzeitverlaufs von einem Jahr war von besonderem Interesse, ob ein erneutes Auftreten eines durchgreifenden Makulaforamens oder einer epiretinalen Retinopathie zu beobachten ist.

Zudem erfolgten Untergruppenvergleiche, um herauszufinden inwiefern sich die Ergebnisse in den Gruppen der kleinen, mittleren und großen Makulaforamen sowie bei zusätzlichem Vorliegen einer epiretinalen Membran unterscheiden.

## 2. Patientenkollektiv und Methoden

### 2.1 Studientyp und Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv morphologische und funktionelle Daten von Augen mit durchgreifendem idiopathischem Makulaforamen, welche mittels I-ILM Flap Technik behandelt wurden, über einen Zeitraum von 12 Monaten analysiert. Die jeweiligen Auswertungszeitpunkte erfolgten präoperativ sowie 1, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ. Es wurden zudem Gruppenvergleiche zwischen Augen mit kleinen, mittleren und großen durchgreifenden Makulaforamen und zwischen Augen mit oder ohne zusätzlicher epiretinaler Membran durchgeführt. Der Ethikantrag der vorliegenden Arbeit wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität München geprüft und die Durchführung der Studie wurde genehmigt.

### 2.2 Patientenkollektiv

Die Patientenrekrutierung erfolgte retrospektiv. Hierfür erfolgte die Sichtung von Patientenakten, die im Zeitraum von Dezember 2009 bis Juli 2020 an der Augenklinik der Technischen Universität München aufgrund eines idiopathischen durchgreifenden Makulaforamens mittels I-ILM Flap Technik operiert wurden. Alle eingeschlossenen Augen wurden vom selben Ophthalmochirurgen operiert. Es wurden nur Augen mit idiopathischem durchgreifenden Makulaforamen des Stadiums 3 und 4 nach Gass (1988; 1995) einbezogen. Insgesamt wurden 91 Augen von 87 konsekutiven Patienten in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren vitreoretinale Voroperationen, Diabetische Retinopathie, ein Zustand nach Trauma, retinalem Gefäßverschluss oder Netzhautablösung, feuchte altersabhängige Makuladegeneration, hohe Myopie ( $> -6.00$  Dioptrien), Glaukom oder Uveitis am betroffenen Auge. Alle Patienten wurden präoperativ über den Nutzen und die Risiken der Operation aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis wurde eingeholt. Dadurch, dass nicht alle Kontrolltermine durch die Patienten wahrgenommen wurden, fehlen teilweise Daten der Verlaufskontrollen. Die Patienten wurden nur eingeschlossen, wenn mindestens eine postoperative Wiedervorstellung in unserer Klinik erfolgte.

## 2.3 Methodik der Datenerhebung

### 2.3.1 Präoperative Daten

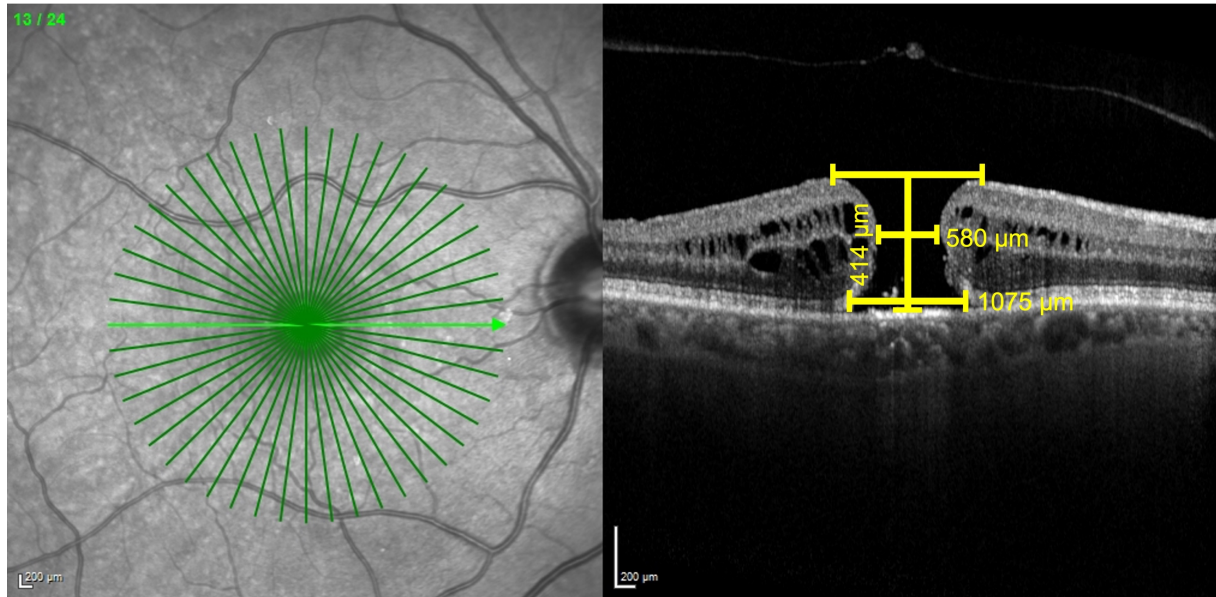
Präoperativ wurde bei jedem Patienten eine standardisierte ophthalmologische Untersuchung mit Ermittlung der BCVA (Dezimalvisus), Kontrolle des vorderen Augenabschnitts, Funduskopie und Tonometrie sowie eine SD-OCT (Heidelberg Eye Explorer, HEYEX, Spectralis, Heidelberg, Deutschland) Aufnahme durchgeführt. Aus den Aktenaufzeichnungen wurden retrospektiv die präoperative BCVA, Patientenalter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht, Linsenstatus und die Symptomdauer bis zur operativen Versorgung ermittelt.

Im SD-OCT in der Einstellung *White on Black* wurde der Status der hinteren Glaskörperabhebung, die Präsenz einer epiretinalen Membran (ERM) sowie die Konfiguration des Makulaforamens über einen digitalen Archivzugang bestimmt. Letztere wurde beschrieben als Durchmesser der minimalen Foramenapertur (in  $\mu\text{m}$ ), Durchmesser der Foramenbasis (in  $\mu\text{m}$ ) und zentraler Netzhautdicke (in  $\mu\text{m}$ ). Die minimale Foramenapertur wurde als geringster Foramendurchmesser parallel zum RPE mithilfe des Caliper Tools gemessen definiert (Duker et al., 2013). Die Foramenbasis wurde direkt über dem RPE in der größten Ausdehnung des Makulaforamens mittels Caliper Tool gemessen. Die zentrale Netzhautdicke wurde direkt über das Programm HEYEX ermittelt und zusätzlich mittels Caliper Tool vermessen. Das standardisierte Messprotokoll ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Messung wurde zur Gewährleistung eines standardisierten Vorgehens durch eine geschulte Person durchgeführt. Bei Unklarheiten erfolgte die Rücksprache mit einem erfahrenen Ophthalmochirurgen. Die Einteilung in die Kategorien kleines ( $<250 \mu\text{m}$ ), mittleres ( $\geq 250 \mu\text{m}$ ) und großes ( $>400 \mu\text{m}$ ) Makulaforamen erfolgte anhand der International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS Group; Duker et al., 2013).

Zudem wurde der MHI berechnet, welcher das Verhältnis der zentralen Netzhautdicke zur Foramenbasis abbildet (Kusuhara et al., 2004):

$$MHI = \frac{\text{Netzhautdicke in } \mu\text{m}}{\text{Foramenbasis in } \mu\text{m}}$$

**Abbildung 4.** Standardisiertes Messprotokoll eines Makulaforamens mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT) und Caliper Tool



*Anmerkung:* Durchmesser der Foramenbasis 1075 µm, minimale Foramenapertur 580 µm, jeweils gemessen parallel zum retinalen Pigmentepithel (RPE). Zentrale Netzhautdicke 414 µm.

### 2.3.2 Postoperative Daten

Nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten postoperativ wurde erneut eine standardisierte ophthalmologische Untersuchung durchgeführt.

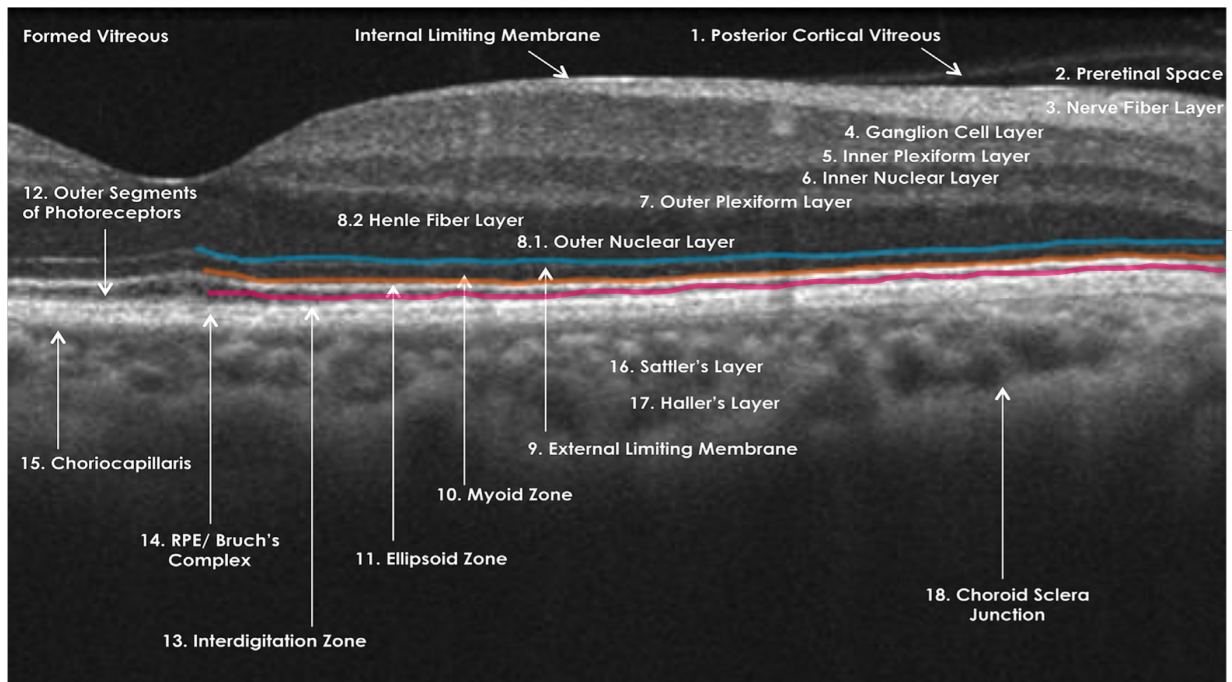
In der SD-OCT wurde der Verschluss des Makulaforamens, die Integrität der äußeren Netzhautschichten (ELM, EZ, äußere Photorezeptorsegmente, engl. Outer Segments of Photoreceptors, OS; Abbildung 5), die zentrale Netzhautdicke, das Vorliegen einer epiretinalen Re-Gliose sowie das Heilungsmuster beurteilt. Das Makulaforamen wurde als geschlossen definiert, wenn kein durchgreifender Defekt der Netzhautschichten vorhanden war. Die ELM, OS und EZ wurden als intakt definiert, wenn jeweils eine durchgängige hyperreflektive Linie im SD-OCT in allen Schnitten erkennbar war. Die Kontinuitätsdefekte der ELM, OS und EZ wurde in µm parallel zum RPE vermessen (Abbildung 6).

Neben der erhobenen BCVA wurde zudem die BCVA-Verbesserung berechnet. Dies erfolgte durch die Berechnung der Differenz von postoperativer BCVA nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten und präoperativer BCVA. Zudem wurde der Linsenstatus ermittelt.

Es erfolgten Subgruppenanalysen zwischen Augen mit kleinem, mittleren und großem Makulaforamen sowie zwischen Augen mit und ohne präoperative Präsenz einer ERM.

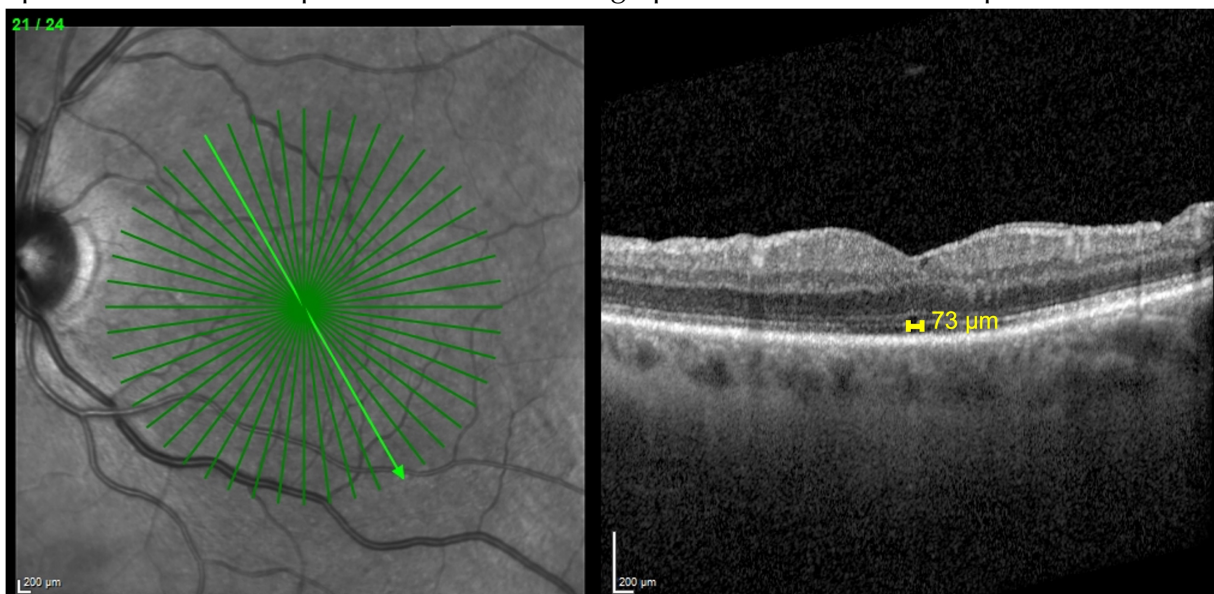


**Abbildung 5.** Darstellung der Netzhautschichten mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT)



*Anmerkung:* Darstellung einer gesunden Netzhaut im SD-OCT mit Beschreibung der Netzhautschichten nach der Internationalen Nomenklatur für optische Kohärenztomographie. Markierung der äußeren Grenzmembran (engl. External Limiting Membrane, ELM) in blau, der ellipsoiden Zone (engl. Ellipsoide Zone, EZ) in orange und der äußeren Photorezeptorsegmente (engl. Outer Segments of Photoreceptors, OS; adaptiert nach Staurenghi et al., 2014).

**Abbildung 6.** Vermessung der Defektlängen der äußeren Netzhautschichten mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT) und Caliper Tool



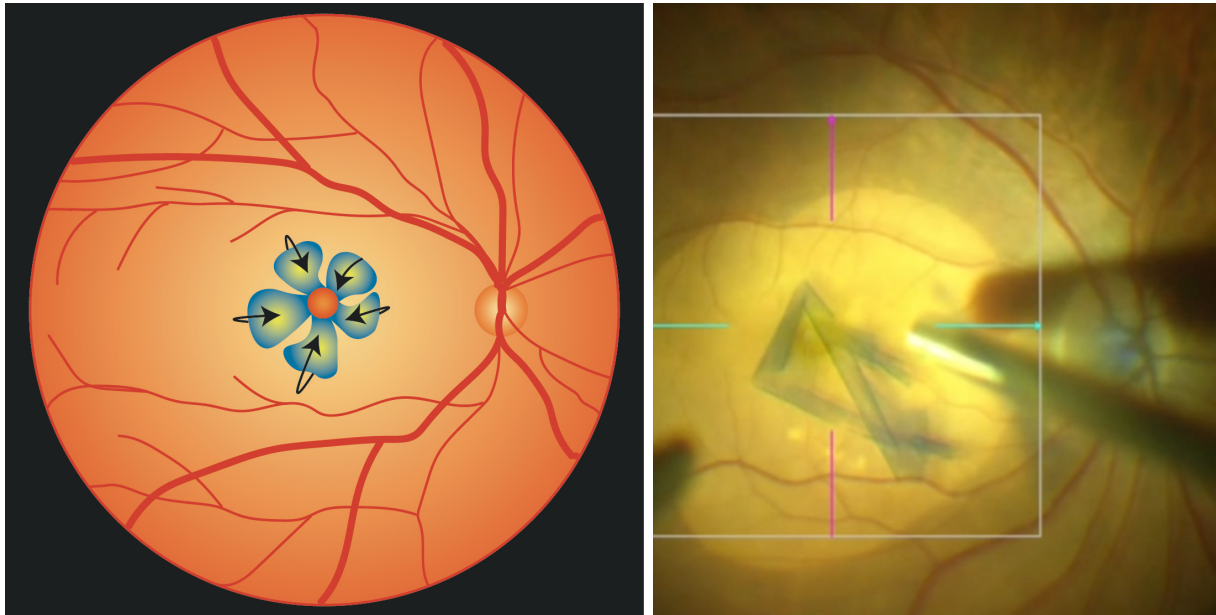
*Anmerkung:* Intakte External Limiting Membrane (ELM). Ellipsoide Zone (EZ) mit Defekt: Die Defektlänge beträgt 73 µm gemessen parallel zum retinalen Pigmentepithel (RPE).

### 2.4 Chirurgisches Verfahren

Jede Operation wurde vom selben Ophthalmochirurgen durchgeführt. Es erfolgte eine standardisierte transkonjunktivale 23-Gauge PPV (D.O.R.C, Düsseldorf, Deutschland). Eine Phakoemulsifikation mit Implantation einer intraokularen Linse wurde bei Vorhandensein einer Katarakt durchgeführt. Die ILM und die ERM, falls vorhanden, wurden für etwa 30 Sekunden mit 0.025% Brilliant Blue G (Brilliant Peel®; Fluoron, Ulm, Deutschland) angefärbt. Die ERM wurde durch ihr Färbungsmuster von der ILM unterschieden. Im Anschluss erfolgte, falls vorhanden, ein ERM-Peeling. Die Durchführung der I-ILM Flap Technik erfolgte auf eine modifizierte Art („Rosetten-I-ILM Flap Technik“): Die ILM wurde rosettenartig bis an die temporalen Gefäßbögen reichend gepeelt, wobei die zentralen Reste der ILM an den Rändern des Makulaforamens anhaftend blieben (Abbildung 7). Es erfolgte ein Trimmen der ILM-Reste und das Invertieren der rosettenartigen ILM Flaps über das Makulaforamen, wobei dieses nur bedeckt und nicht gefüllt wurde („cover-Technik“). Nach Dellen der Peripherie zum Ausschluss von peripheren Netzhautforamen erfolgte abschließend der Flüssigkeits-Luft-Austausch, wobei 12% Perfluoropropane (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>; EasyGas® C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>; Fluoron, Ulm, Deutschland) als Tamponade verwendet wurde.

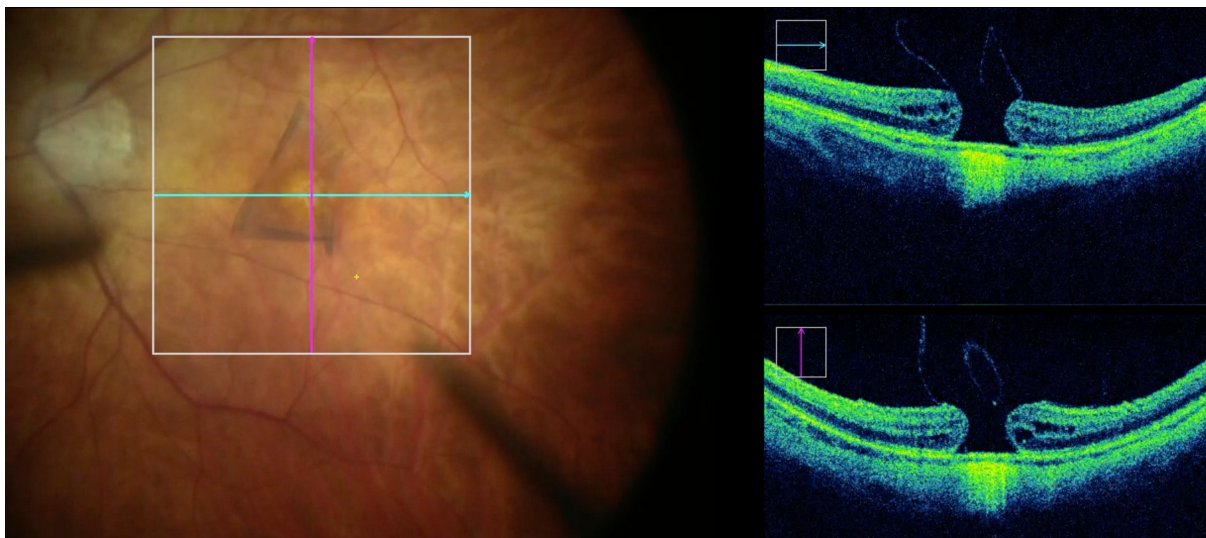
Es wurde das Operationsmikroskop OPMI Lumera 700 mit der integrierten iSD-OCT Rescan 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland) verwendet. Dies ermöglichte eine dynamische Darstellung der Netzhautschichten sowie eine sichere und kontrollierte Positionierung des I-ILM Flaps am Ende der Operation (Abbildung 8). Postoperativ wurden die Patienten instruiert, eine Kopftief- oder Bauchlagerung für drei Tage einzuhalten. Die angewandte I-ILM Flap Technik unterscheidet sich von der durch Michalewska et al. (2010) beschriebenen Technik insofern, als dass nicht ein einzelner I-ILM Flap, sondern ein radiärer, rosettenartiger I-ILM Flap kreiert wurde („Rosetten-I-ILM Flap Technik“). Diese adjustierte Technik wurde bei allen Patienten dieser Arbeit angewandt.

**Abbildung 7.** Die „Rosetten-I-ILM Flap Technik“



*Anmerkung:* Schematische Darstellung der „Rosetten-I-ILM Flap Technik“. Mehrere ILM Flaps, welche am Rand des Makulaforamens haften, werden über das Makulaforamen invertiert (links). Intraoperative mikroskopische Darstellung der „Rosetten-I-ILM Flap Technik“ vor Trimmen der ILM Flaps und Invertieren der ILM Flaps über das Makulaforamen (rechts).

**Abbildung 8.** Intraoperative Darstellung der I-ILM Flap Technik mittels intraoperativer SD-OCT



*Anmerkung:* Intraoperativer Ausschnitt nach Kreation der ILM Flaps vor Trimmen und Invertieren der ILM Flaps über das Makulaforamen. Mikroskopbild (links), intraoperative SD-OCT mit horizontalem Scan (rechts oben) und vertikalem Scan (links unten). Operationsmikroskop OPMI Lumera 700 mit der integrierten iSD-OCT Rescan 700 von Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland.

## 2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit IBM® SPSS® Statistics (Version 28.0.0.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Zur statistischen Analyse wurden BCVA-Werte (Dezimalvisus) in ihr LogMAR Äquivalent konvertiert. Kleinere Zahlen entsprechen hierbei einer besseren zentralen Sehschärfe. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung oder Median und Spannweite angegeben. Kategoriale Variablen wurden in Häufigkeiten (absolute Zahlen) und Prozentwerten (%) angegeben. Korrelationen zwischen zwei kontinuierlichen, nicht normalverteilten Variablen wurden mittels Spearman Korrelation, der Zusammenhang zwischen zwei kontinuierlichen normalverteilten Variablen wurde mittels Pearson Korrelation berechnet. Zweiseitige t-Tests, Chi-Quadrat Tests oder Mann-Whitney U-Tests wurden bei Gruppenvergleichen, abhängig von den Charakteristiken der zu testenden Variablen, durchgeführt. Gepaarte t-Tests wurden durchgeführt, um postoperative Veränderungen der Messvariablen zu analysieren. Univariate Varianzanalysen mit postoperativer BCVA als abhängiger Variable wurden durchgeführt. Kovariablen und unabhängige Variablen umfassten die präoperative BCVA, Alter, Geschlecht, Linsenstatus, Symptombdauer, Foramenbasis, Foramengröße, Integrität von ELM, OS und EZ sowie das Heilungsmuster. Faktoren, die in der univariaten Varianzanalyse einen signifikanten Einfluss auf die postoperative BCVA zeigten, wurden in eine multiple Regressionsanalyse eingeschlossen. Ergebnisse mit p-Werten  $< 0.05$  (zweiseitig) bei einem 95% Konfidenzintervall wurden als statistisch signifikant betrachtet. Post-hoc Poweranalysen wurden mit G\*Power (Version 3.1, 2014) durchgeführt.

Primärer Endpunkt war die postoperative BCVA und BCVA-Verbesserung. Sekundäre Endpunkte waren der Foramenverschluss, das Heilungsmuster sowie die Integrität der äußeren Netzhautschichten.

### **3. Veröffentlichungen**

**3.1 Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes (Bleidißel et al., 2021)**



# Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes

Nathalie Bleidißel<sup>1</sup> · Julia Friedrich<sup>1</sup> · Julian Klaas<sup>1</sup> · Nikolaus Feucht<sup>2</sup> · Chris Patrick Lohmann<sup>1</sup> · Mathias Maier<sup>1</sup>

Received: 3 November 2020 / Revised: 21 December 2020 / Accepted: 9 January 2021 .....  
© The Author(s) 2021

## Abstract

**Purpose** To investigate morphological and functional outcomes of the inverted internal limiting membrane (I-ILM) flap technique in large ( $\geq 400 \mu\text{m}$ ) idiopathic full-thickness macular holes (FTMH) over a follow-up period of 12 months.

**Methods** In this retrospective study, 55 eyes of 54 consecutive patients were enrolled. Best-corrected visual acuity (BCVA) and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT, Heidelberg, Spectralis) were performed preoperatively as well as 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively. Special focus was put on the reintegration of outer retinal layers and the different ILM flap appearances.

**Results** FTMH closure rate was 100% (55/55). BCVA significantly improved over the follow-up period of 12 months from  $0.98 \pm 0.38$  LogMAR preoperatively to  $0.42 \pm 0.33$  LogMAR at 12 months postoperatively ( $p < 0.001$ ). There was no significant correlation between the three different ILM flap appearances and BCVA. Better preoperative BCVA, complete restoration of the external limiting membrane (ELM), higher macular hole index (MHI), and smaller MH base diameter were associated with higher improvement of BCVA.

**Conclusion** Our study highlights the favorable morphological and functional outcomes of the I-ILM flap technique in the short as well as in the long term. While complete ELM restoration revealed to be an important factor for improvement in BCVA, the different postoperative ILM flap appearances seem not to be related to BCVA.

**Keywords** Inverted internal limiting membrane flap technique · Large macular hole · Spectral-domain optical coherence tomography · External limiting membrane · Flap appearance · Macular hole index

---

This article is part of topical collection on *Macular Holes*.

---

✉ Nathalie Bleidißel  
n.bleidissel@tum.de

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich (TUM), Ismaningerstr. 22, 81675 Munich, Germany

<sup>2</sup> Smile Eyes Augenklinik Airport, Munich, Germany

**Key messages**

- The inverted internal limiting membrane (I-ILM) flap technique is a promising method for treatment of large idiopathic full-thickness macular holes (FTMH) with favorable hole closure rates and improvement of best corrected visual acuity (BCVA).
- There is no significant association between different postoperative ILM flap appearances and BCVA neither in the short-nor in the long-term. No re-glioses was observed during the time-period of 12 months in any of the 55 eyes enrolled, independent of the postoperative ILM flap appearance.
- The microstructural regeneration of retinal layers endured longer than 12 months in most of the patients. The complete restoration of the external limiting membrane (ELM) was significantly associated with improved visual acuity emphasizing that the process of functional improvement is ongoing at least up to 12 months postoperatively.
- Prognostic factors concerning greater improvements in postoperative BCVA were pointed out. Better preoperative BCVA, a fully intact ELM, higher macular hole index (MHI) and a smaller base and minimal linear diameter were significantly associated with greater improvement of BCVA.

**Introduction**

A full-thickness macular hole (FTMH) is a sight-threatening condition which is defined as a retinal defect arising from the internal limiting membrane (ILM) extending up to the retinal pigment epithelium (RPE) [1]. This vitreoretinal disorder is considered to be idiopathic in most of the cases and has an estimated incidence of 7.8 new cases per 100,000 population per year. It mostly occurs in individuals older than 65 years with a predominance of females [2–6].

In 1991, Kelly and Wendel first described pars plana vitrectomy (PPV) and fluid-gas exchange as an effective treatment of FTMH with macular hole (MH) closure in 58% and visual acuity (VA) improvement in 42% of all cases [7]. With the introduction of ILM peeling and the development of different staining agents for better visualization of the ILM, the success rate of MH surgery increased up to 97% [8–14]. Since then, PPV, ILM peeling, and fluid-gas exchange have become the standard surgical treatment for MH [15, 16].

However, in large MH (minimum linear diameter > 400 μm), anatomical and functional success is more difficult to achieve with reported closure rates between 50 and 88% [13, 17–21]. The risk of surgical failure is higher among large MH. Failure to close, reopening, flat-open closure, or flat MH margins with bare RPE occur more often than in MH with a minimum linear diameter < 400 μm [7, 21, 22]. Further effort in improving vitreoretinal surgery for MH led to the development of the inverted ILM (I-ILM) flap technique, first described by Michalewska et al. in 2010 [21]. This technique resulted in an improvement of closure rates and visual function in large MH. Since then, several studies have reported the

superiority of the I-ILM flap technique over ILM peeling in the treatment of large MH achieving better anatomical and functional outcomes [22–28]. Further studies have demonstrated the dependence of functional improvement on the postoperative integrity of the outer retinal layers. Especially, the restoration of the external limiting membrane (ELM), ellipsoid zone (EZ), and outer photoreceptor segments (OS) were reported to significantly correlate with an improved postoperative best-corrected visual acuity (BCVA) [29–35]. Over the last 10 years, several modifications of the original I-ILM flap technique with similar favorable results have been described [36–42].

The development of intraoperative spectral-domain optical coherence tomography (iSD-OCT; Spectralis HRA Oct; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) further improved MH surgery, providing real-time information about the vitreous body, retinal layers, and its manipulation during vitreoretinal surgery. iSD-OCT proved to be an efficient tool in performing the I-ILM flap technique allowing a controlled ILM peeling and proper positioning of the ILM flap [43–47]. However, despite promising functional and anatomical results for large MH, some vitreoretinal surgeons are still reserved in performing this new technique because of concerns regarding the long-term outcomes. Especially, the microstructural regeneration of the outer retinal layers is a matter of concern [48]. The purpose of this study was to report the long-term anatomical and functional outcomes of the I-ILM flap technique in the treatment of large idiopathic FTMH. In regard to the anatomical outcomes, we put special focus on different postoperative ILM flap appearances and microstructural regeneration of the retinal layers using SD-OCT.

**Methods**

**Study design**

We retrospectively reviewed the medical records of all patients who underwent surgery for MH repair using the I-ILM flap technique at the University Hospital rechts der Isar of the Technical University Munich, Germany, between December 2009 and July 2020. Only patients with idiopathic FTMH in stage 3 or 4 according to Gass [49] and a minimum linear diameter of 400  $\mu\text{m}$  were included. Exclusion criteria were coexisting ocular pathologies such as retinal vascular diseases (e.g., diabetic retinopathy, retinal vascular occlusion), age-related macular degeneration, glaucoma, history of previous retinal surgery, history of trauma, uveitis, high myopia (refractive error of more than  $-6.00$  diopters), or retinal detachment. Finally, 55 eyes of 54 consecutive patients were enrolled in this study. Prior to surgery, each patient was informed about the risks and benefits, and written informed consent was obtained from all patients. This study was approved by the local ethics committee of the Technical University Munich and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

All patients underwent a comprehensive ophthalmologic examination, including measurement of BCVA (decimal values) using the 4-m Snellen chart, slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure measurements, indirect ophthalmoscopy, and SD-OCT, at baseline as well as 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively.

Further patient demographics collected included age, sex, duration of symptoms, lens status, and presence of an epiretinal membrane (ERM).

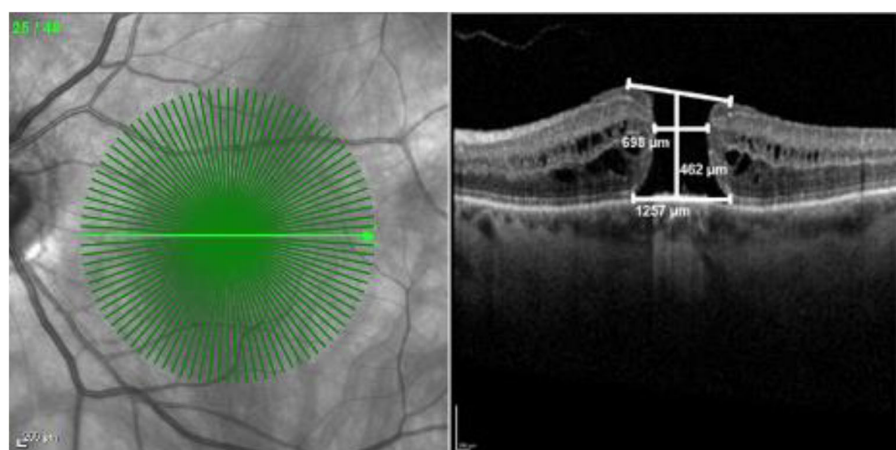
Pre- and postoperative SD-OCT measurements were taken using the same sectional images. The minimum linear and base diameters of the MH, the foveal configuration, and the central retinal thickness were assessed by SD-OCT. The

minimum linear diameter (minimal extent of the MH parallel to the RPE), the base diameter (diameter at the level of the RPE), and the central retinal height (maximal distance between the RPE and the vitreoretinal interface) were measured using the caliper software tool. Our measurement protocol is visualized in Fig. 1. The macular hole index (MHI, ratio of the macular hole height to its base diameter) was calculated for each patient [50]. The layers were considered intact if a regular and continuous hyperreflective line corresponding to the EZ, ELM, or OS displayed in SD-OCT. Disrupted layers were characterized by hyporeflective discontinuities in the EZ, ELM, or OS line (Fig. 2). These classifications are based on the agreement of two authors (M.M. and N.B.). SD-OCT was used to confirm MH closure, defined by the integrity of the retinal layers in the macular area without evidence of a bare RPE. Flat-open and elevated-open closure-type configurations were considered as surgical failure. The primary outcome measure was defined as MH closure; secondary outcomes were postoperative BCVA, postoperative flap appearance, and the integrity of retinal layers.

**Surgical procedure**

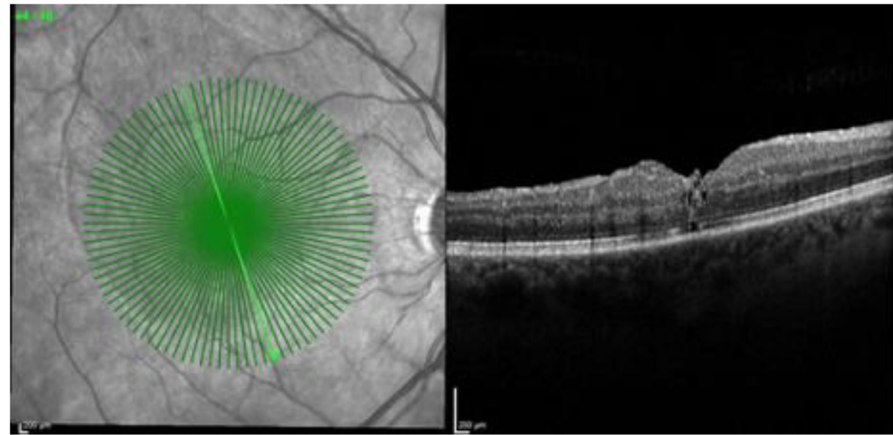
Standard three-port 23-gauge pars plana vitrectomy (Constellation; Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, USA) with I-ILM flap technique was performed in all patients by one experienced vitreoretinal surgeon (M.M.). The vitrectomy was combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation if a visually significant cataract was present. After core and peripheral vitrectomy, the ILM was stained with 0.025% Brilliant Blue G (Brilliant Peel, Fluoron, Germany) for about 30 s followed by the air-fluid exchange to wash the excess dye. A present ERM was differentiated from the ILM by its staining pattern and peeled consequently. Thereafter, the ILM was grasped and peeled off in a

**Fig. 1** SD-OCT scan of a full-thickness macular hole (FTMH) using our measurement protocol with the caliper tool (Spectralis, Heidelberg). Minimum linear diameter 698  $\mu\text{m}$ , base diameter 1257  $\mu\text{m}$ , central retinal thickness 462  $\mu\text{m}$





**Fig. 2** Optical coherence tomography scan of a closed FTMH at 3 months postoperative with gradings of ELM = 0 (continuous), EZ = 1 (disrupted), and OS = 0 (disrupted). The integrity of the ELM, EZ, and OS was nominally graded as 0 if the layer was fully restored and continuous or as 1 if the layer was absent or partially restored but disrupted

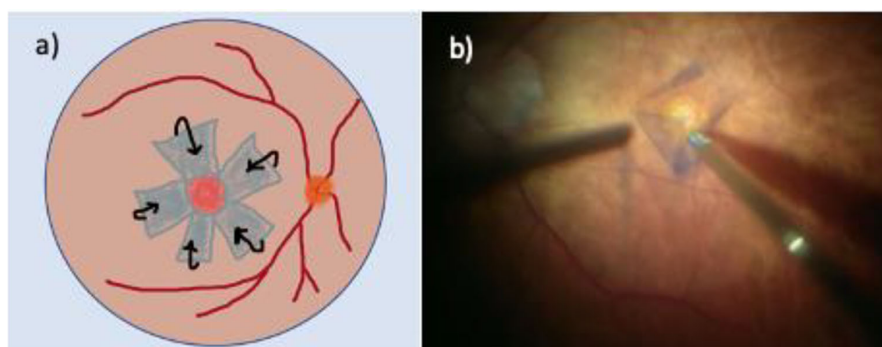


circumferential pattern for about 2.0–2.5 disk diameters surrounding the MH using end-gripping forceps, leaving the innermost part attached at the rim of the MH (Fig. 3). During this maneuver, perfusion was set at a low level. Edges of the ILM were trimmed with a vitreous cutter and the remnant was gently inverted to cover the MH in such a way that the surface which normally faced the vitreous body was now directed towards the RPE, covering the entire area of exposed RPE. No additional manipulation of the ILM flap was done hereafter. In all patients, fluid-air exchange and gas insufflation of 12% perfluoropropane (C3F8; Perfluoron, Alcon Laboratories, Fort Worth, Texas, USA) into the vitreous cavity was performed at the end of surgery (online resource 1). For dynamic intraoperative imaging, the microscope-integrated iSD-OCT system Rescan 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen, Germany) was used. The patients were advised to maintain a face-down position for 3 days postoperatively [46]. The I-ILM flap technique used in our study differed from the original I-ILM flap technique. Instead of

creating a single I-ILM flap, a radial I-ILM flap, resembling a rosette, was peeled and inverted over the MH [21, 46].

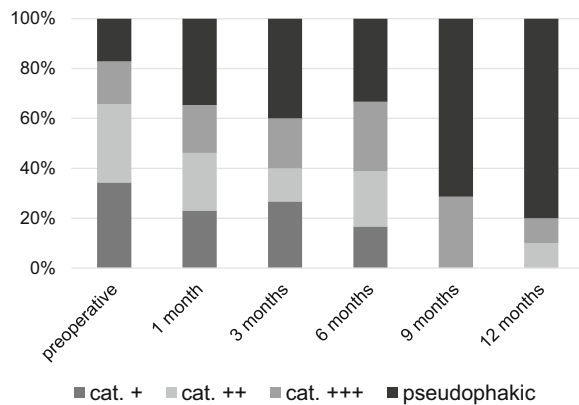
**Statistical analysis**

Numerical data was reported as mean ± standard deviation (SD) or median and range, whereas qualitative variables were presented as frequencies (absolute) and percentages (%). For comparison of variables between two or more groups, the Mann-Whitney *U* test, the *t* test, or the chi-square test were used depending on the characteristics of the groups and the variables of the *t* test. The correlation between two continuous, non-normally distributed data were calculated with the Spearman correlation, the relationship between two continuous, normally distributed variables with the Pearson correlation. Paired *t* tests were conducted to evaluate postoperative changes in measured outcomes, with BCVA converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) for analysis. Univariate variance models were conducted with



**Fig. 3** Inverted ILM flap technique. **a** Visualization of the inverted internal limiting membrane (I-ILM) flap technique in a schematic drawing. Circumferential ILM peeling 2.0–2.5 disk diameters surrounding the full-thickness macular hole (MH), leaving the edges attached to the

margins of the FTMH. An ILM rosette is created and inverted to cover the FTMH. **b** Microscope image demonstrating the preparation of the ILM flap in a patient with large FTMH. Edges of the flap were trimmed with a vitreous cutter



**Fig. 4** Patients' lens status preoperatively as well as 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperative. At 12 months postoperative, 80% of the patients were pseudophakic compared to 25.5% at baseline

postoperative BCVA as the dependent variable. Covariates and independent factors involved preoperative BCVA, age, gender, lens status, duration of symptoms, MH minimal diameter, MH base diameter, postoperative state of ELM, EZ, and OS as well as the postoperative appearance of an ILM flap. Factors which tested significantly in a univariate association were included in the multiple regression analysis to determine the factors significantly associated with postoperative BCVA. Statistical testing was performed at the 2-tailed alpha level of 0.05. All analyses were performed using SPSS (version 24.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

**Results**

A total of 55 eyes in 54 consecutive patients, 39 (70.9%) women and 16 (29.1%) men, with a mean age of 67 ± 7 years were included. At baseline, 41 (74.5%) patients were phakic and 14 (25.5%) patients were pseudophakic. Phacoemulsification and intraocular lens implantation were performed in combination with PPV in 13 cases (23.6%). The lens status of patients

during the follow-up period is illustrated in Fig. 4. Lens status was included as a possible confounder variable in our statistical analysis.

On a SD-OCT examination at baseline, the mean minimal MH diameter was 517 μm (± 117 μm, range 401–863 μm), the mean MH base diameter was 1014 μm (± 368 μm, range 526–2389 μm), and the mean central retinal height was 413 μm (± 88 μm, range 243–758 μm). This results in a mean MHI of 0.45 ± 0.16. The MHI showed a significant negative correlation to BCVA (LogMAR) at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively ( $r = -.35$ ,  $r = -.42$ ,  $r = -.48$ ,  $r = -.67$ ,  $p < 0.05$ ). A higher MHI was associated with a lower LogMAR value in terms of a better VA. Patients' demographics and baseline characteristics are reported in Table 1.

The mean BCVA improved from 0.98 ± 0.38 LogMAR (Snellen's equivalent 20/200) preoperatively to 0.60 ± 0.34 (Snellen's equivalent 20/80), 0.51 ± 0.27 (Snellen's equivalent 20/63), 0.58 ± 0.39 (Snellen's equivalent 20/80), 0.47 ± 0.33 (Snellen's equivalent 20/63), and 0.42 ± 0.33 LogMAR (Snellen's equivalent 20/50) at 1, 3, 6, 9, and 12 months after surgery, respectively ( $p < 0.001$ ). Changes in preoperative and postoperative BCVA are shown in Fig. 5. The mean improvement of BCVA equaled an improvement of 4 Snellen lines. There was no loss of BCVA in any of the patients.

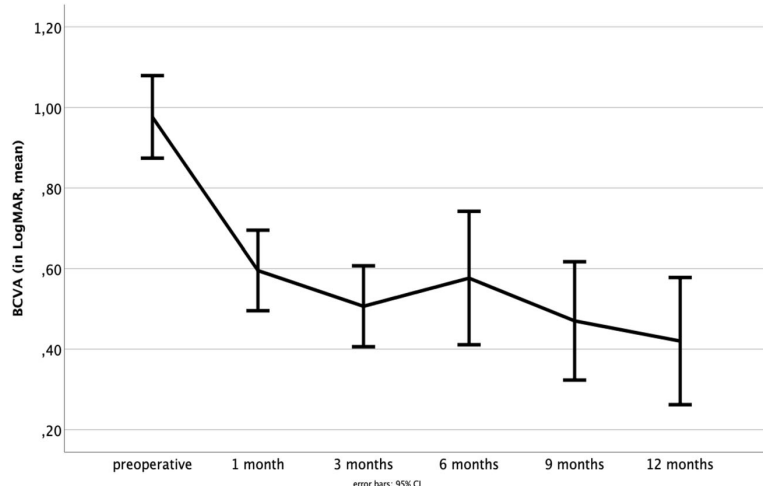
Patients' age significantly correlated with preoperative BCVA ( $r = .35$ ,  $p < 0.05$ ) but not with postoperative BCVA improvements. Regarding MH parameter, we found a significant correlation between the base diameter as well as the minimal linear diameter and BCVA ( $r = .83$ ,  $r = .40$ ,  $p < 0.01$ ) as a larger base diameter and a larger minimal linear diameter were connected to higher values of LogMAR and thus poorer BCVA. Furthermore, final BCVA was associated with initial BCVA, as a worse preoperative BCVA came along with worse postoperative BCVA ( $r = .46$ ,  $p < 0.01$ ). No significant correlations were observed between gender, duration of symptoms, and improvements of BCVA in our study ( $p > 0.05$ ).

**Table 1** Baseline characteristics of the patients ( $n = 54$ ) and affected eyes ( $n = 55$ )

Age, years (mean ± SD; range)	67.0 (±7.0)
Female gender, $n$ (%)	39 (70.9%)
Right eye, $n$ (%)	25 (45.5%)
Lens status, phakic	41 (74.5%)
ERM, $n$ (%)	22 (40.0%)
Mean duration of symptoms, months (median)	7.3, range 0.5–28
Mean MH minimal linear diameter (μm)	517 (±117), range 401–863
Mean MH base diameter (μm)	1014 (±368), range 526–2389
Preoperative BCVA (mean LogMAR ± SD), Snellen	0.98 (±0.38), 20/200

*IOL*, intraocular lens; *ERM*, epiretinal membrane; *BCVA*, best-corrected visual acuity; *logMAR*, logarithm of minimal angle of resolution; *MH*, macular hole; *SD*, standard deviation

**Fig. 5** The mean BCVA improved from  $0.98 \pm 0.38$  LogMAR preoperatively to  $0.60 \pm 0.34$  to  $0.51 \pm 0.27$ ,  $0.58 \pm 0.39$ ,  $0.47 \pm 0.33$ , and  $0.42 \pm 0.33$  at 1, 3, 6, 9, and 12 months after surgery, respectively ( $p < 0.001$ ). Error bars 95% CI



The median duration of symptoms reported by the patients was 7.3 months (range 0.5 to 28 months). Interestingly, we found a statistically significant correlation between the duration of symptoms and the MH minimal diameter. A longer duration of symptoms was associated with a larger MH minimal diameter ( $r = .46$ ,  $p < 0.01$ ). Postoperative SD-OCT scans confirmed MH closure in 55 of 55 eyes within 3 months (closure rate 100%). No case of flat-open or elevated-open MH was found. No adverse events were recorded during surgery or the follow-up period of 12 months. Postoperative data are presented in Table 2.

SD-OCT enabled us to distinguish between three different postoperative ILM flap appearances (Fig. 6). In type A, the ILM flap was not visible at all (32.1%,  $n = 17$ ); in type B, the ILM flap was partly visible (18.9%,  $n = 10$ ); and in type C, the ILM flap was visible over the whole foveal area (49.1%,  $n = 26$ ). Statistical analysis did not show a significant association between the different postoperative ILM flap appearances and BCVA ( $p > 0.05$ ). The ILM flap appearance was categorized at each follow-up time point. Remarkably, the ILM flap appearance type remained stable for each eye over the follow-up period.

An ERM was detected and peeled in 22 (40.0%) eyes. We did not detect an excessive proliferation of glia cells in terms

of gliosis in SD-OCT during the 12-month follow-up period in any eye.

There was a significant reduction of retinal thickness 1 month postoperatively compared to baseline retinal thickness ( $p > 0.001$ ). During the further follow-up period, retinal thickness stayed constant (Fig. 7). Retinal thickness and BCVA did not correlate significantly ( $p > 0.05$ ).

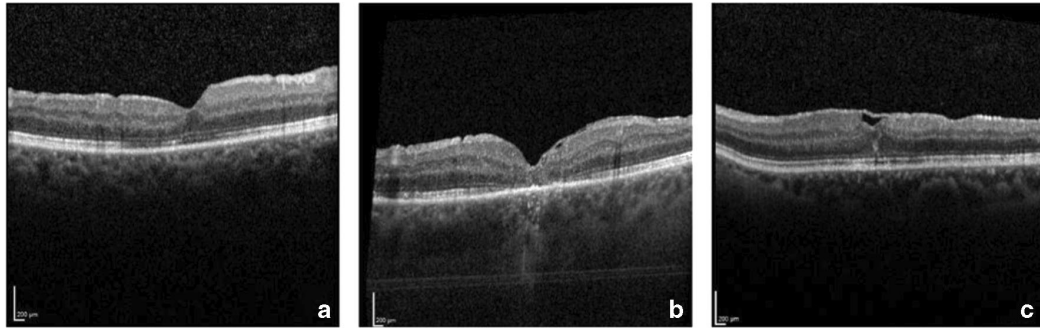
The retrospective design of our study led to missing data at different examination time points. Although a complete assessment after 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively is the scheduled standard procedure in our clinic, only a few patients met each appointment. However, each patient attended two or more examinations. Additionally, the examination intervals differed because of organizational limitations. The exact follow-up characteristics are illustrated in Table 3.

Only 17 eyes (30.9%) completed the whole examination period. In one of these patients, SD-OCT was not evaluated due to poor quality. In the remaining patients, SD-OCT showed complete restoration of foveal microstructures (ELM, EZ, and OS) at the end of the follow-up period in 31.3% (5/16) of the eyes. The ELM, EZ, and OS were fully restored in 62.5% (10/16), 31.3% (5/16), and 31.3% (5/16) eyes at the end of the follow-up period, respectively. Postoperative recovery of the photoreceptor layers is

**Table 2** Postoperative characteristics

MH closure, $n$ (%)	55 (100%)
BCVA 1 month postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.60 ( $\pm 0.34$ ), 20/80
BCVA 3 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.51 ( $\pm 0.27$ ), 20/63
BCVA 6 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.58 ( $\pm 0.39$ ), 20/80
BCVA 9 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.47 ( $\pm 0.33$ ), 20/63
BCVA 12 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.42 ( $\pm 0.33$ ) (20/50)

BCVA, best-corrected visual acuity; logMAR, logarithm of minimal angle of resolution; MH, macular hole; SD, standard deviation



**Fig. 6** The three different ILM flap appearances. In type A, the ILM flap was not visible at all (32.1%,  $n = 17$ ); in type B, the ILM flap was partly visible (18.9%,  $n = 10$ ); and in type C, the ILM flap was visible over the whole foveal area (49.1%,  $n = 26$ )

illustrated in Fig. 8. Complete EZ and OS restoration was not observed without complete restoration of the ELM. Restoration of the ELM preceded the restoration of the EZ and OS in all cases.

Univariate variance analysis was conducted to detect differences between BCVA of patients with a complete restoration of ELM, EZ, and OS compared to patients with ongoing defects regarding the foveal microstructure. ELM defects were associated with poorer BCVA compared to patients with an intact ELM after 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively ( $p < 0.05$ ). In our study, EZ and OS were either both intact or both impaired ( $r = 1.00$ ,  $p < 0.001$ ). Therefore, we studied them as one factor in a univariate variance analysis. There was a significant association between ongoing EZ and OS defects and poorer BCVA after 1 month postoperatively ( $p < 0.01$ ).

A stepwise multiple regression analysis was conducted to predict improvement of BCVA after 12 months postoperatively based on the minimal linear diameter, MHI, and preoperative BCVA. A significant regression equation was found ( $F(3.13) = 13.9$ ,  $p < 0.001$ ), with an  $R^2$  of .76. Preoperative BCVA and MHI were included in the explanatory model

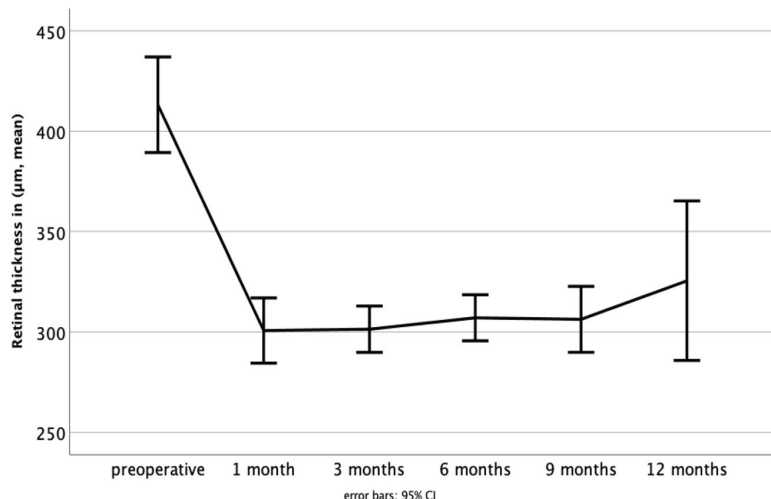
since they were identified to be significant predictors of improvement in BCVA after 12 months ( $p = 0.001$ ,  $p > 0.001$ , respectively, Table 4).

iSD-OCT imaging allowed real-time visualization of the retinal structures and its manipulation with vitreoretinal instruments during the whole surgery. Secure and controlled ILM peeling as well as the positioning of the I-ILM flap was successfully performed in all eyes. At the end of the surgery, a complete fluid-air exchange and a proper position of the ILM flap covering the MH was confirmed with iSD-OCT in all cases. Figure 9 shows a representative case demonstrating SD-OCT imaging during the follow-up period of 12 months.

**Discussion**

In 2010, Michalewska et al. proposed an approach for the initial surgery of large MH, in which the ILM is not completely removed, but a small remnant is left attached to the margins of the MH to cover it [21]. Although PPV, ILM peeling, and fluid-gas exchange still remain the standard surgical treatment

**Fig. 7** The mean retinal thickness (in  $\mu\text{m}$ ) 1 month postoperative decreased significantly compared to the preoperative mean retinal thickness ( $p > 0.001$ ). There were no significant differences in retinal thickness over further time points. Error bars 95% CI



**Table 3** Follow-up characteristics of the patients ( $n = 54$ ) and affected eyes ( $n = 55$ )

Follow-up time point	Eyes ( $n$ , %)	Examination interval in months (mean $\pm$ SD, range)
1 month postoperatively	46 (83.6%)	1.28 $\pm$ 0.4 (0.6–2.1)
3 months postoperatively	30 (54.5%)	3.25 $\pm$ 0.7 (2.2–4.6)
6 months postoperatively	22 (40%)	5.95 $\pm$ 0.8 (4.5–7.1)
9 months postoperatively	20 (36.4%)	9.21 $\pm$ 1.0 (7.9–11.4)
12 months postoperatively	17 (30.9%)	14.3 $\pm$ 5.1 (11.4–34.3)

SD, standard deviation

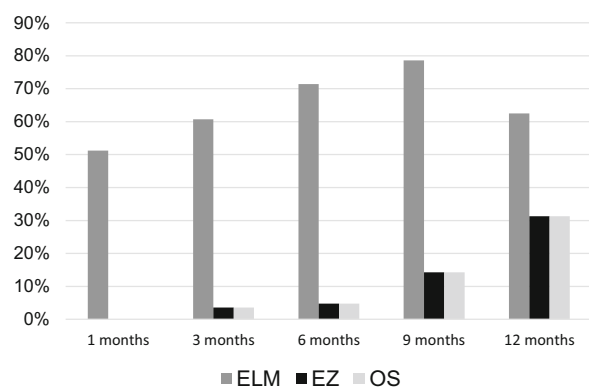
for MH, several studies showed the superiority of the I-ILM flap technique. Especially, for large MH (diameter > 400  $\mu$ m), higher closure rates and improvements in BCVA have been reported [26–28, 35, 36, 51]. A meta-analysis of Gu and Qiu concluded that the I-ILM flap technique is an effective and safe method for the treatment of large MH, with high closure rates and good functional outcomes [26]. Shen et al. conducted a meta-analysis to compare the efficacy of the I-ILM flap technique and ILM peeling for treating large MH. Their data demonstrated a statistically significant higher closure rate in MH treated with I-ILM flap technique than with ILM peeling. After 3 months postoperatively, BCVA was significantly better with the I-ILM flap technique compared to ILM peeling only. However, there was no difference in visual outcomes between the two groups at the follow-up measurement 6 months postoperatively [28].

As stated in the “Introduction” section, our main objective was to analyze the functional and morphological outcomes of the I-ILM flap technique during a time period of 12 months. Our study emphasizes the good anatomic and functional results of the I-ILM flap technique in the short as well as in the long term. Compared to preoperative BCVA, postoperative

BCVA improved statistically significant over all measurement time points and the MH closure rate was 100%.

The closure mechanism of MH treated with the I-ILM flap technique is yet not fully understood. The ILM flap seems to work as a scaffold for the proliferation and migration of Müller cells [26]. Migrated Müller cells as well as the ILM flap itself provide neurotrophic factors and basic fibroblast growth factor (bFGF) which induce glia cell proliferation, possibly leading to MH closure [26, 48, 52, 53]. Shiode et al. identified histological components which increase the proliferation of Müller cells (type 4 collagen, fibronectin, laminin). Eventually, it may be possible to use them as intraoperative adjuvants to fasten up hole closure in the future [46, 52]. Further studies are pivotal to understand the MH closure mechanism and to investigate the effects of type IV collagen, fibronectin, and laminin on MH closure [52].

Several studies found an association between the microstructural regeneration of retinal layers and the improvement of BCVA [29, 34, 46, 51, 54–56]. Especially, the complete reintegration of the ELM was identified to be a prognostic factor for the improvement of BCVA [30, 34, 46, 55, 57, 58]. The microstructural regeneration of retinal layers can endure up to 2 years. In this context, it is important to educate the patients about the ongoing process of functional improvement [48]. In our study, BCVA improved even after 12 months postoperatively. We also identified the integrity of ELM correlating with an improvement of BCVA. Consistent with findings in other studies, the reintegration of ELM always preceded the reintegration of the EZ and OS in our study [29, 53, 54, 59–61]. The I-ILM flap technique helps to restore foveal architecture [36, 51].



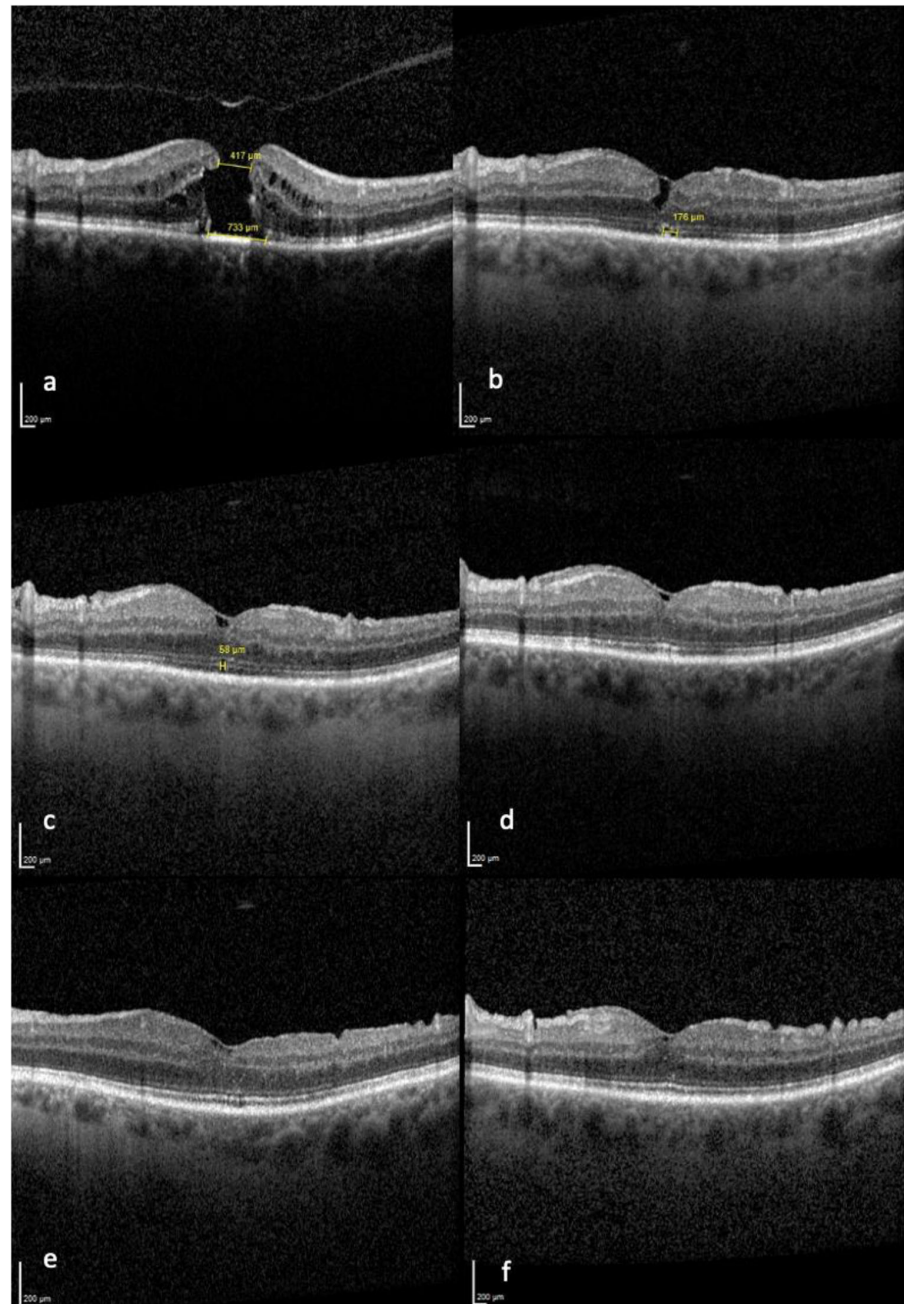
**Fig. 8** Regeneration of retinal layers in percentage after 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperative. SD-OCT showed complete restoration of foveal microstructures (ELM, EZ, and OS) at the end of the follow-up period in 31.3% (5/16) of the eyes. The ELM, EZ, and OS were fully restored in 62.5% (10/16), 31.3% (5/16), and 31.3% (5/16) eyes at the end of the follow-up period, respectively. Restoration of the ELM preceded the restoration of the EZ and OS in all cases

**Table 4** Independent factors associated with the change of BCVA after 12 months by multiple linear regression with a stepwise approach,  $R^2 = 0.76$

Multiple regression analysis	Standardized coefficient	$p$ value
Preoperative BCVA (LogMAR)	–0.85	0.000
MHI	–0.74	0.001

BCVA, best-corrected visual acuity; logMAR, logarithm of minimal angle of resolution; MHI, macular hole index

**Fig. 9** Representative case of a 70-year-old patient with large FTMH (417  $\mu\text{m}$ ), preoperatively (a); 3 months postoperatively, ELM intact, EZ/OS defects (b); 6 months postoperatively, ELM intact, EZ/OS defects (c); 9 months postoperatively, ELM and EZ/OS intact (d), 12 months postoperatively, ELM and EZ/OS intact (e). BCVA (decimal) improved from 0.1 preoperatively to 0.3 after 3 and 6 months and to 0.6 after 9 and 12 months, respectively. An additional follow-up measurement after 24 months showed a stable visual acuity of 0.6, ELM and EZ/OS intact (f)



The development of SD-OCT facilitated analysis of morphological retinal aspects and their correlation with functional and anatomical results. Various authors studied prognostic factors in terms of morphological aspects and functional outcome, observing a correlation between MH size, MH base diameter, and improvement of BCVA [1, 18, 22, 59]. In our study, some prognostic factors could be identified. We found

statistically significant correlations between the base diameter of MH and improvement of BCVA. A large MH basis correlated with a poorer BCVA in our study. Kusahara et al. as well as Ruiz-Moreno et al. found significant correlations between the MHI and postoperative BCVA [50]. In our study, a greater improvement of BCVA was observed in patients with higher MHI values, confirming the observations of the formerly

mentioned authors. Interestingly, this correlation was especially strong concerning BCVA values after 12 months. This indicates the MHI to be a good prognostic factor in the long term.

According to Kazmierczak et al., a short duration of symptoms was associated with higher improvement of BCVA [54]. We did not observe this correlation. Remarkably, a longer duration of symptoms was associated with larger MH minimal diameter in our study. Therefore, fast diagnosis and intervention seem to be very important to guarantee the best possible outcome.

Boniska et al. observed hyperreflective remnants of the ILM on the retinal surface in eyes operated with the I-ILM flap technique. It did not change over time and had no influence on the final VA [59]. To the best of our knowledge, we are the first to describe three different ILM flap appearances following the I-ILM flap technique [46]. In this study, we analyzed those different groups in terms of BCVA and re-gliosis. We did not find any correlation between different ILM flap appearance and BCVA. The reason for the distinct ILM flap appearance remains unclear and requires further histological studies. Gliosis induced by the proliferation of Müller cells is effective in closing MH, though excessive gliosis has cytotoxic effects on retinal neurons and may lead to worse BCVA [52]. Liu et al. reported hyperreflective foveal lesions in SD-OCT as a possible indicator for excessive foveal glia cell proliferation. An aberrant active glial proliferation in the macular area is associated with worse VA [61]. However, in our study, there was no indication for re-gliosis in any patient in the long-term cohort. One explanation for this finding could be the use of the “cover” technique instead of the “filling” technique [37].

Some concerns with the I-ILM flap technique have been evoked. The difficulty of the surgical procedure implicates a steep learning curve as the ILM only needs to be removed partly leaving their remnants attached to the margins of the MH. One main concern is the occurrence of ILM flap displacement, especially during fluid-air exchange [21]. Further complications associated with this technique could be damage to Müller cells, the formation of paracentral retinal holes, retinal thinning, and RPE atrophy [38, 54, 60, 62]. In our study, we did not find any of these complications. Particularly, we monitored the retinal thickness and did not find a statistically significant retinal thinning over 12 months. In order to encounter some of the risks, we used iSD-OCT when performing the I-ILM flap technique. iSD-OCT is a useful tool that provides valuable real-time information during surgery allowing to individualize surgical treatment for each patient [63]. The usage of iSD-OCT allows a safe and controlled performance of the I-ILM flap technique [11, 17, 44–47]. iSD-OCT helped us to confirm the correct positioning of the ILM flap at the very end of surgery. Furthermore, we

controlled for a dry milieu after a fluid-air exchange, which is very important for hole closure [52].

Over the last years, several modifications of the original I-ILM flap technique have been developed, e.g., variations of the size, shape, number, and manner in which the flaps are put on the MHs as well as the usage of perfluoro-n-octane (PFO), different dyes, autologous blood, and adhesive viscoelastics [36–42]. These various modifications with their concomitant risks and benefits need to be further explored. In our study, the I-ILM flap technique also was performed in a modified version as a radial I-ILM flap (I-ILM flap rosette) was used to cover the MH instead of a single I-ILM flap [46].

There are a few limitations to our study. First of all, the retrospective character of our study led to variations of measurement time points and missing data during the follow-up (Table 3). The statistical power is reduced due to the missing data and our results need to be interpreted cautiously. Further studies with a larger sample size should validate these results. Secondly, the subgroups concerning the different ILM flap appearances were relatively small which limited the statistical strength. Further long-term studies with bigger subgroups should address these different ILM flap appearances and their possible effects on BCVA and re-gliosis. The strength of our study lies in the long follow-up period over 12 months and the standardized surgery procedure which was conducted by one surgeon (M.M.) in all cases. Future studies should examine even longer follow-up periods to investigate if changes in BCVA are ongoing over 12 months.

## Conclusion

The findings of this study indicate the I-ILM flap technique to be an effective and safe method for treating large idiopathic MH, with favorable short- as well as long-term results. In our study, each MH was closed at 3 months postoperatively and BCVA significantly improved. This work has highlighted a few prognostic factors concerning the postoperative development of BCVA. Better preoperative BCVA, complete restoration of the ELM, smaller MH base diameter, and higher MHI were significantly associated with greater improvement of postoperative BCVA. The results support the idea that the reintegration of outer retinal layers is an ongoing process leading to improvements of BCVA at least over 12 months. In this study, there was no association between different postoperative ILM flap appearances and BCVA in our study. Larger case series are required to further understand MH closure and long-term results. Further indications should be considered for applying the promising I-ILM flap technique, e.g., an unfavorable MH constitution (large base), AMD, or worse BCVA in the contralateral eye [46].

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05082-7>.

**Data availability** All the data are available upon request.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethics declarations** This research study was conducted retrospectively from data obtained for clinical purposes. Approval was obtained from the ethics committee of the Technical University of Munich. The procedures used in this study adhere to the tenets of the Declaration of Helsinki.

**Informed consent** This type of study does not require informed consent.

**Code availability** Not applicable.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### References

- Duker J, Kaiser P, Binder S, de Smet M, Gaudric A, Reichel E, Sadda S, Sebag J, Spaide R, Stalmans P (2013) The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 120:2611–2619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.042>
- Wang S, Xu L, Jonas J (2006) Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing eye study. *Am J Ophthalmol* 141:589–591. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.10.021>
- Jackson T, Donachie P, Sparrow J, Johnston R (2013) United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: Report 2, Macular Hole. *Ophthalmology* 120:629–634. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.003>
- McCannel C, Ensminger J, Diehl N, Hodge D (2009) Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology* 116:1366–1369. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.01.052>
- Ezra E (2001) Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 85:102–109. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.1.102>
- Steel D, Lotery A (2013) Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye* 27:S1–S21. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.212>
- Kelly NE, Wendel RT (1991) Vitreous surgery for idiopathic macular holes: results of a pilot study. *Arch Ophthalmol* 109:654–659. <https://doi.org/10.1001/archophth.1991.01080050068031>
- Eckardt CL, Eckardt U, Groos ST, Luciano LI, Reale EN (1997) Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings. *Ophthalmologie* 94(8):545–551. <https://doi.org/10.1007/s003470050156>
- Almony A, Nudleman E, Shah GK, Blinder KJ, Elliott DB, Mittra RA, Tewari A (2012) Techniques, rationale, and outcomes of internal limiting membrane peeling. *Retina* 32(5):877–891. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e318227ab39>
- Kadonosono K, Itoh N, Uchio E, Nakamura S, Ohno S (2000) Staining of internal limiting membrane in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol* 118:1116–1118. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.8.1116>
- Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, Schaumberger M, Ulbig M, Kampik A (2002) Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol* 134:836–841. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01816-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01816-0)
- Beutel J, Dahmen G, Ziegler A, Hoerauf H (2007) Internal limiting membrane peeling with indocyanine green or trypan blue in macular hole surgery: a randomized trial. *Arch Ophthalmol* 125(3):326–332. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.3.326>
- Williamson TH, Lee E (2014) Idiopathic macular hole: analysis of visual outcomes and the use of indocyanine green or brilliant blue for internal limiting membrane peel. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252(3):395–400. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2477-2>
- Bae K, Kang SW, Kim JH, Kim SJ, Kim JM, Yoon JM (2016) Extent of internal limiting membrane peeling and its impact on macular hole surgery outcomes: a randomized trial. *Am J Ophthalmol* 69:179–188. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.06.041>
- Benson WE, Cruickshanks KC, Fong DS, Williams GA, Bloome MA, Frambach DA et al (2001) Surgical management of macular holes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 108(7):1328–1335. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00731-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00731-x)
- Parravano M, Giansanti F, Eandi CM, Yap YC, Rizzo S, Virgili G (2015) Vitrectomy for idiopathic macular hole. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(5):CD009080. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009080.pub2>
- Ip MS, Baker BJ, Duker JS, Reichel E, Bauman CR, Gangnon R, Puliafito CA (2002) Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 120(1):29–35. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.1.29>
- Ullrich S, Haritoglou C, Gass C, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A (2002) Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 86(4):390–393. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.390>
- Salter AB, Folgar FA, Weissbrodt J, Wald KJ (2012) Macular hole surgery prognostic success rates based on macular hole size. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 43(3):184–189. <https://doi.org/10.3928/15428877-20120102-05>
- García-Layana A, García-Arumí J, Ruiz-Moreno JS, Arias-Barquet L, Cabrera-López F, Figueroa MS (2015) A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. *J Ophthalmol* 2015:809640. <https://doi.org/10.1155/2015/809640>
- Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J (2010) Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology* 117(10):2018–2025. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.011>
- Yamashita T, Sakamoto T, Terasaki H, Iwasaki M, Ogushi Y, Okamoto F, Takeuchi M, Yasukawa T, Takamura Y, Ogata N, Nakamura Y, writing committee of Japan-Clinical Retina Research Team (J-CREST) (2018) Best surgical technique and outcomes for large macular holes: retrospective multicentre study in Japan. *Acta Ophthalmol* 96(8):e904–e910. <https://doi.org/10.1111/aos.13795>



23. Yuan J, Zhang LL, Lu YJ, Han MY, Yu AH, Cai XJ (2017) Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole-induced retinal detachment: a systematic review of literature and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 17(1):219. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0619-8>
24. Kannan NB, Kohli P, Parida H, Adenuga OO, Ramasamy K (2018) Comparative study of inverted internal limiting membrane (ILM) flap and ILM peeling technique in large macular holes: a randomized-control trial. *BMC Ophthalmol* 18(1):177. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0826-y>
25. Narayanan R, Singh SR, Taylor S, Berrocal MH, Chhablani J, Tyagi M, Ohno-Matsui K, Pappuru RR, Apte RS (2019) Surgical outcomes after inverted internal limiting membrane flap versus conventional peeling for very large macular holes. *Retina* 39(8):1465–1469. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002186>
26. Gu C, Qiu Q (2018) Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(6):1041–1049. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3956-2>
27. Rizzo S, Tartaro R, Barca F, Caporossi T, Bacherini D, Giansanti F (2018) Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina* 38(Suppl 1):S73–S78. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001985>
28. Shen Y, Lin X, Zhang L, Wu M (2020) Comparative efficacy evaluation of inverted internal limiting membrane flap technique and internal limiting membrane peeling in large macular holes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 20(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1271-2>
29. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A (2012) Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 153(1):111–119.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.05.039>
30. Hayashi H, Kuriyama S (2014) Foveal microstructure in macular holes surgically closed by inverted internal limiting membrane flap technique. *Retina* 34(12):2444–2450. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000252>
31. Chang YC, Lin WN, Chen KJ, Wu HJ, Lee CL, Chen CH, Wu KY, Wu WC (2015) Correlation between the dynamic postoperative visual outcome and the restoration of foveal microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 160:100–106.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.03.019>
32. Iwasaki M, Kinoshita T, Miyamoto H, Imaizumi H (2019) Influence of inverted internal limiting membrane flap technique on the outer retinal layer structures after a large macular hole surgery. *Retina* 39(8):1470–1477. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002209>
33. Faria M, Proença H, Ferreira N, Sousa D, Neto E, Marques-Neves C (2020) Inverted internal limiting membrane flap techniques and outer retinal layer structures. *Retina* 40:1299–1305. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002607>
34. Baumann C, Kaye S, Iannetta D, Sultan Z, Dwivedi R, Pearce I (2019) Effect of inverted internal limiting membrane flap on closure rate, postoperative visual acuity, and restoration of outer retinal layers in primary idiopathic macular hole surgery. *Retina* 40(10):1955–1963. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000002707>
35. Ramtohul P, Parrat E, Denis D, Lorenzi U (2020) Inverted internal limiting membrane flap technique versus complete internal limiting membrane peeling in large macular hole surgery: a comparative study. *BMC Ophthalmol* 20(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1294-8>
36. Velez-Montoya R, Ramirez-Estudillo J, Sjöholm-Gomez de Liano C, Bejar-Cornejo F, Sanchez-Ramos J, Guerrero-Naranjo J, Morales-Canton V, Hernandez-Da Mota S (2018) Inverted ILM flap, free ILM flap and conventional ILM peeling for large macular holes. *Int J Retina Vitreous* 4:8. <https://doi.org/10.1186/s40942-018-0111-5>
37. Park J, Lee S, Park S, Lee J, Byon I (2018) Comparative analysis of large macular hole surgery using an internal limiting membrane insertion versus inverted flap technique. *Br J Ophthalmol* 103:245–250. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311770>
38. Ghassemi F, Khojasteh H, Khodabande A, Dalvin L, Mazloumi M, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M (2019) Comparison of three different techniques of inverted internal limiting membrane flap in treatment of large idiopathic full-thickness macular hole. *Clin Ophthalmol* 13:2599–2606. <https://doi.org/10.2147/oph.s236169>
39. Xu Q, Luan J (2020) Internal limiting membrane flap technique in macular hole surgery. *Int J Ophthalmol* 13(5):822–831. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.05.19>
40. Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, Adelman R, Nawrocki J (2015) Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique. *Retina* 35:1844–1850. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000555>
41. Shin M, Park K, Park S, Byon I, Lee J (2014) Perfluoro-n-octane-assisted single-layered inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole surgery. *Retina* 34:1905–1910. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000339>
42. Casini G, Mura M, Figus M, Loiudice P, Peiretti E, De Cillà S, Fuentes T, Nasini F (2017) Inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole surgery without extra manipulation of the flap. *Retina* 37:2138–2144. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001470>
43. Riazi-Esfahani M, Khademi MR, Mazloumi M, Khodabandeh A, Riazi-Esfahani H (2015) Macular surgery using intraoperative spectral domain optical coherence tomography. *J Ophthalmic Vis Res* 10(3):309–315. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.170355M>
44. Hattenbach L, Framme C, Junker B, Pielen A, Agostini H, Maier M (2016) Intraoperative Echtzeit-OCT in der Makulachirurgie [Intraoperative real-time OCT in macular surgery]. *Ophthalmologie* 113(8):656–662. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0297-6>
45. Borrelli E, Palmieri M, Aharh-Gnama A, Ciciarelli V, Mastropasqua R, Carpineto P (2018) Intraoperative optical coherence tomography in the full-thickness macular hole surgery with internal limiting membrane inverted flap placement. *Int Ophthalmol* 39:929–934. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0880-8>
46. Maier M, Bohnacker S, Klein J, Klaas J, Feucht N, Nasseri A, Lohmann C (2018) Vitrektomie mit iOCT-assistierter invertierter ILM-Flap-Technik bei großen Makulaforamina. *Ophthalmologie* 116(7):617–624. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0769-y>
47. Lytvynchuk LM, Falkner-Radler CI, Krepler K, Glittenberg C, Ahmed D, Petrovski G, Lorenz B, Ansari-Shahrezaei S, Binder S (2019) Dynamic intraoperative optical coherence tomography for inverted internal limiting membrane flap technique in large macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 257(8):1649–1659. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04364-5>
48. Vieregge M, Valmaggia C, Scholl H, Guber J (2018) Microstructural retinal regeneration after internal limiting membrane flap surgery for repair of large macular holes: a 1-year follow-up study. *Int Ophthalmol* 39:1277–1282. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0941-z>
49. Gass J (1988) Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Arch Ophthalmol* 106(5):629–639. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060130683026>
50. Kusahara S, Teraoka Escaño M, Fujii S, Nakanishi Y, Tamura Y, Nagai A, Yamamoto H, Tsukahara Y, Negi A (2004) Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 138:709–716. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.04.063>

51. Hu X, Pan Q, Zheng J, Zhang Z (2019) Foveal microstructure and visual outcomes of myopic macular hole surgery with or without the inverted internal limiting membrane flap technique. *Br J Ophthalmol* 103:1495–1502. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313311>
52. Shiode Y, Morizane Y, Matoba R, Hirano M, Doi S, Toshima S, Takahashi K, Araki R, Kanzaki Y, Hosogi M, Yonezawa T, Yoshida A, Shiraga F (2017) The role of inverted internal limiting membrane flap in macular hole closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58:4847. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21756>
53. Oh J, Yang SM, Choi YM, Kim SW, Huh K (2012) Glial proliferation after vitrectomy for a macular hole: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251(2):477–484. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2058-9>
54. Kaźmierczak K, Stafiej J, Stachura J, Żuchowski P, Malukiewicz G (2018) Long-term anatomic and functional outcomes after macular hole surgery. *J Ophthalmol* 2018:1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/3082194>
55. Caprani S, Donati S, Bartalena L, Vinciguerra R, Mariotti C, Testa F, Porta G, Azzolini C (2017) Macular hole surgery: the healing process of outer retinal layers to visual acuity recovery. *Eur J Ophthalmol* 27:235–239. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000905>
56. Villate N, Lee J, Venkatraman A, Smiddy W (2005) Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes. *Am J Ophthalmol* 139:280–289. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.09.029>
57. Wakabayashi T, Fujiwara M, Sakaguchi H, Kusaka S, Oshima Y (2010) Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology* 117:1815–1824. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.017>
58. Shimozono M, Oishi A, Hata M, Kurimoto Y (2011) Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:1469–1476. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1681-1>
59. Bonińska K, Nawrocki J, Michalewska Z (2018) Mechanism of “flap closure” after the inverted internal limiting membrane flap technique. *Retina* 38:2184–2189. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001861>
60. Takai Y, Tanito M, Sugihara K, Ohira A (2019) The role of single-layered flap in temporal inverted internal limiting membrane flap technique for macular holes: pros and cons. *J Ophthalmol* 2019:1–8. <https://doi.org/10.1155/2019/5737083>
61. Liu Y, Wu C, Wang Y, Dong Y, Liang D, Xiao B, Han Q, Chu Y (2019) Risk factors for glial cell proliferation after idiopathic macular hole repair with internal limiting membrane flap. *BMC Ophthalmol* 19(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1265-0>
62. Imai H, Azumi A (2014) The expansion of RPE atrophy after the inverted ILM flap technique for a chronic large macular hole. *Case Rep Ophthalmol* 5(1):83–86. <https://doi.org/10.1159/000360693>
63. Hernan Gonzalez-Cortes J, Olvera-Barrios A, Emiliano Gonzalez-Cantu J, Mohamed-Hamsho J (2019) Microscope-integrated intra-operative optical coherence tomography in retinal surgery. *Novel Diagn Methods Ophthalmol*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.83511>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**3.2 Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months (Bleidißel et al., 2022)**



# Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months

Nathalie Bleidißel<sup>1</sup> · Julia Friedrich<sup>1</sup> · Nikolaus Feucht<sup>2</sup> · Julian Klaas<sup>3</sup> · Mathias Maier<sup>1</sup>

Received: 2 January 2022 / Revised: 18 March 2022 / Accepted: 14 April 2022  
© The Author(s) 2022

## Abstract

**Purpose** This study aims to compare the improvement of best-corrected visual acuity (BCVA) and the reduction in defect length of external limiting membrane (ELM) and ellipsoid zone (EZ) in small (< 250 µm), medium (≥ 250 µm), and large (≥ 400 µm) full-thickness macular holes (FTMH) treated with inverted internal limiting membrane (I-ILM) flap technique over a follow-up period of 12 months.

**Methods** Ninety-one eyes of 87 patients were enrolled in this retrospective study. BCVA and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) were conducted preoperatively as well as after 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively. The defect length of the ELM and the EZ was measured using the caliper tool at each follow-up time point.

**Results** BCVA improved significantly in the group of small, medium, and large FTMH over the time of 12 months, whereby the improvement did not depend on FTMH size over 9 months. Only after 12 months, large FTMH showed significantly higher BCVA improvement compared to small and medium FTMH. The closure rate was 100% (91/91). The defect length of ELM and EZ reduced continuously over the period of 12 months. There was a significant correlation between defect length of ELM and EZ with postoperative BCVA.

**Conclusion** The I-ILM flap technique has very good morphological and functional outcomes in small, medium, and large FTMH over a long-time period, indicating that it can be considered as a treatment option in small and medium FTMH. The defect length of ELM and EZ is directly connected to postoperative BCVA.

**Keywords** Inverted internal limiting membrane flap technique · Macular hole size · Spectral-domain optical coherence tomography · External limiting membrane · Ellipsoid zone · Defect length

---

We dedicate this scientific paper to Professor Chris Patrick Lohmann an outstanding person, clinician, and researcher who passed away suddenly and much too young.

---

✉ Nathalie Bleidißel  
nathalie.bleidissel@mri.tum.de

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Klinikum rechts der Isar, Technical University Munich (TUM), Ismaningerstraße 22, 81675 Munich, Germany

<sup>2</sup> Smile Eyes Augenklinik Airport, Terminalstraße Mitte 18, 85356 Munich, Germany

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, University Hospital Munich (LMU), Mathildenstraße 8, 80336 Munich, Germany

**Key messages**

- The inverted internal limiting membrane (I-ILM) flap technique shows favorable functional and morphological outcomes in large, traumatic and myopic full-thickness macular holes (FTMH)
- Small, medium and large FTMH treated with the I-ILM flap technique did not differ significantly in best-corrected visual acuity (BCVA) improvement over a period of 9 months. Though, after 12 months the BCVA improvement of large FTMH was significantly higher than in small FTMH. The BCVA in small FTMH was significantly better than in large FTMH at baseline as well as at each follow-up time point over 12 months.
- The continuous reduction in defect length of the external limiting membrane (ELM) and the ellipsoid zone (EZ) is significantly associated with the improvement of postoperative BCVA.
- A smaller defect length of the ELM and EZ, a higher macular hole index, a better preoperative BCVA, a smaller FTMH basis diameter as well as a smaller FTMH linear diameter were significantly connected to a better postoperative BCVA.

**Introduction**

A full-thickness macular hole (FTMH) mostly occurs idiopathic and is defined as a macular lesion with the interruption of all retinal layers from the internal limiting membrane (ILM) to the retinal pigment epithelium (RPE). It is a common cause of significant visual impairment, metamorphopsia, and central visual field loss with a prevalence between 0.02 and 0.33%, while two thirds of the affected persons are female. Vitreoretinal traction has been considered as the key factor in the pathogenesis of idiopathic FTMH [1].

Since spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) has been extensively applied to the diagnosis and prognosis of FTMH, various predictive preoperative and postoperative SD-OCT parameters have been discussed. A smaller preoperative minimal linear diameter of the FTMH in SD-OCT has been found to be associated with a better BCVA [2–7]. The International Vitreomacular Traction Study Group categorized FTMH according to the size of the minimal diameter of the FTMH on SD-OCT as follows: small ( $\leq 250 \mu\text{m}$ ), medium (251–400  $\mu\text{m}$ ), and large ( $> 400 \mu\text{m}$ ) [2]. Still, the classification of FTMH and the consequences on decision for a therapeutic strategy have been discussed in various studies [8–11].

While pars plana vitrectomy (PPV) and intravitreal gas tamponade results in relatively high closure rates for small FTMH, additional ILM peeling improves closure rates and has become the mainstay treatment for FTMH with reported closure rates from 55 to 100% [12–15]. However, the success rate of hole closure is reduced in large FTMH [16–19]. In 2010, Michalewska et al. introduced the internal limiting membrane flap technique for the treatment of large FTMH [18]. Since then, several studies reported favorable anatomic and functional outcomes for large, traumatic, myopic, and

chronic FTMH treated with this technique. Comparative studies and meta-analyses evaluating the I-ILM flap technique and the conventional ILM peeling have demonstrated better morphological and functional outcomes in FTMH treated with the I-ILM flap technique [20–29]. However, most of the studies included focused on large FTMH. Only few studies examined the functional and morphological outcomes of small and medium FTMH treated with I-ILM flap technique [9, 29, 30]. Two studies found significantly better postoperative BCVA in small and medium FTMH treated with the I-ILM flap technique compared to conventional ILM peeling as well as faster regeneration of retinal layers [9, 28]. Another study did not find any differences between the I-ILM flap technique and conventional ILM peeling regarding the postoperative BCVA and the integrity of retinal layers in small and medium FTMH [30]. The benefits of the I-ILM flap technique in FTMH of different sizes remain unclear and need to be further investigated.

The complete microstructural regeneration is another important prognostic factor for the functional outcome after FTMH surgery. Persisting photoreceptor layer discontinuity, in particular the external limiting membrane (ELM) and the ellipsoid zone (EZ), is associated with worse BCVA [31–38]. However, studies analyzing the quantitative longitudinal changes in the ELM and EZ as well as its relationship with changes in BCVA after FTMH surgery are necessary.

Our study aims to compare the functional and morphological outcomes of FTMH of different sizes after treatment with the ILM flap technique over a period of 12 months. To the best of our knowledge, we are the first study to analyze the microstructural defect length of ELM and EZ as well as the BCVA improvement after treatment with I-ILM flap technique in small, medium, and large FTMH.

## Methods

### Study design

This retrospective study was approved by the local ethics committee of the Technical University Munich and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. All participants had given their written informed consent prior to surgery.

The consecutive records of patients who underwent surgery for FTMH repair using the I-ILM flap technique at the university hospital rechts der Isar of the Technical University Munich, Germany, between December 2009 and July 2020 were reviewed.<sup>1</sup> Patients with coexisting ocular pathologies in the operated eye such as retinal vascular diseases (e.g., diabetic retinopathy, retinal vascular occlusion), age-related macular degeneration, glaucoma, history of previous retinal surgery, history of trauma, uveitis, high myopia (refractive error of more than  $-6.00$  diopters), or retinal detachment were excluded. Finally, 91 eyes of 87 consecutive patients were enrolled in this study.

Standard eye examinations were performed before surgery as well as 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively, including BCVA, slit-lamp biomicroscopy, intraocular pressure measurements, and indirect ophthalmoscopy. Additional covariates collected were the patient's age and gender, the duration of symptoms, lens status, and presence of an epiretinal membrane (ERM).

Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT, Heidelberg, Spectralis) was conducted at baseline as well as 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively. The minimum linear and base FTMH diameter and the defect lengths of the ELM and EZ were measured on their narrowest point parallel to the RPE using the manual caliper software tool. The macular hole index (MHI) (ratio of the macular hole height to the base diameter) was calculated for each patient [39].

The outer retinal layers of the ELM and EZ were defined as intact if a continuous hyperreflective line was displayed in SD-OCT. Any hyoreflexive discontinuity of the ELM and EZ was classified as a disrupted layer. FTMH closure was confirmed via SD-OCT; a flat-open and elevated-open closure type configuration was considered as surgical failure. These classifications and measurement results are based on the agreement of two authors (M. M. and N. B.).

The International Vitreomacular Traction Study Group Classification System was used to divide the FTMH into three subgroups according to FTMH size depending on the minimal linear diameter as follows: small ( $\leq 250$   $\mu\text{m}$ ), medium (251–400  $\mu\text{m}$ ), and large ( $> 400$   $\mu\text{m}$ ) [2].

<sup>1</sup> The I-ILM flap technique was presented by Michalewska et al. during the DOG conference in 2009.

The main outcome measure was the time course of changes in BCVA in the three subgroups. Secondary outcome measures were the FTMH closure and the changes in defect length of ELM and EZ.

### Surgical procedure

Standard three-port vitrectomy was performed using a 23-gauge system (DORC, Zuidland, The Netherlands) by a single surgeon (M. M.) in all patients. Phacoemulsification with intraocular lens (IOL) implantation was performed if a visually significant cataract was present. After core and peripheral vitrectomy, the ILM was stained with 0.025% Brilliant Blue G (Brilliant Peel, Fluoron, Germany). A potentially present ERM was differentiated from the ILM by its staining pattern and peeled consequently. In all cases, the I-ILM flap cover technique was performed creating a radial I-ILM flap (I-ILM flap rosette) to cover the FTMH [40, 41]. At the end of the surgery, 12% perfluoropropane (C3F8; Perfluoron, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, USA) was substituted in all cases. All patients were instructed to maintain a face-down position for 3 days after surgery. Dynamic intraoperative imaging with the microscope integrated iSD-OCT system Rescan 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen, Germany) was used to reassure a safe and controlled surgery with correct flap positioning at the end of surgery.

### Statistical analysis

For statistical analysis, the decimal visual acuity was converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR). SPSS (version 28.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analyses. Continuous variables were reported as the mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and range, whereas categorical variables were expressed as percentages and absolutes. Two-tailed standard *t* test, Chi-square test, or Mann–Whitney *U* tests were used for comparison of variables between two groups. Paired *t* tests were conducted to analyze postoperative changes in measured outcomes. Univariate variance models were conducted with postoperative BCVA as the dependent variable. *P* values  $< 0.05$  were considered statistically significant. Post hoc statistical power analysis was performed using G\*Power (version 3.1, 2014).

## Results

We included 91 eyes of 87 consecutive patients in the study. The mean age of the patients was  $67 \pm 7$  years. Two thirds (65.9%,  $n = 60$ ) of the patients were female. At baseline, 69 (75.8%) eyes were phakic, and 22 (24.2%) eyes were pseudophakic.

**Table 1** Baseline characteristics of the patients ( $n=87$ ) and affected eyes ( $n=91$ )

	In total	Small FTMH	Medium FTMH	Large FTMH
Age, years (mean $\pm$ SD; range)	67.0 ( $\pm$ 7.0)	63.7 ( $\pm$ 10.7)	68.7 ( $\pm$ 7.0)	66.7 ( $\pm$ 6.8)
Female gender, $n$ (%)	60 (66%)	12 (63.2%)	13 (59.1%)	35 (70%)
Lens status, phakic	69 (75.8%)	14 (73.7%)	15 (68.2%)	40 (80.0%)
ERM, $n$ (%)	44 (48.4%)	13 (68.4%)	12 (54.5%)	19 (38%)
Mean duration of symptoms, months (median), range	3.3, 0.3–27.6	2.7, 0.6–14.6	2.8, 0.3–10.8	4.9, 0.6–27.6
Mean FTMH minimal linear diameter in $\mu$ m, range	395 ( $\pm$ 147), 105–863	203 ( $\pm$ 38.6), 105–241	319 ( $\pm$ 50.7), 251–400	502 ( $\pm$ 97.3), 401–863
Mean FTMH base diameter in $\mu$ m, range	809 ( $\pm$ 340), 217–2389	512 ( $\pm$ 180), 217–936	702 ( $\pm$ 243), 384–1310	969 ( $\pm$ 331), 526–2389
Mean MHI	0.58 ( $\pm$ 0.27)	0.83 ( $\pm$ 0.43)	0.61 ( $\pm$ 0.17)	0.48 ( $\pm$ 0.14)
Preoperative BCVA (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.83 ( $\pm$ 0.39), 20/125	0.56 ( $\pm$ 0.32), 20/80	0.81 ( $\pm$ 0.40), 20/125	0.93 ( $\pm$ 0.37), 20/160

ERM, epiretinal membrane; FTMH, full-thickness macular hole; BCVA, best-corrected visual acuity; LogMAR, logarithm of minimal angle of resolution; SD, standard deviation; MHI, macular hole index

**Table 2** Postoperative characteristics of the patients ( $n=87$ ) and affected eyes ( $n=91$ )

	In total	Small FTMH	Medium FTMH	Large FTMH
FTMH closure, $n$ (%)	91 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	50 (100%)
BCVA 1 month postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.47 ( $\pm$ 0.29), 20/63	0.29 ( $\pm$ 0.20), 20/40	0.40 ( $\pm$ 0.15), 20/50	0.57 ( $\pm$ 0.32), 20/80
BCVA 3 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.42 ( $\pm$ 0.25), 20/50	0.28 ( $\pm$ 0.15), 20/40	0.44 ( $\pm$ 0.31), 20/50	0.46 ( $\pm$ 0.25), 20/63
BCVA 6 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.37 ( $\pm$ 0.30), 20/50	0.17 ( $\pm$ 0.13), 20/32	0.35 ( $\pm$ 0.20), 20/50	0.45 ( $\pm$ 0.34), 20/63
BCVA 9 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.32 ( $\pm$ 0.28), 20/40	0.21 ( $\pm$ 0.18), 20/32	0.27 ( $\pm$ 0.24), 20/40	0.39 ( $\pm$ 0.31), 20/50
BCVA 12 months postoperative (mean LogMAR $\pm$ SD), Snellen	0.33 ( $\pm$ 0.20), 20/40	0.19 ( $\pm$ 0.12), 20/32	0.36 ( $\pm$ 0.23), 20/50	0.38 ( $\pm$ 0.19), 20/50
BCVA improvement 1 month postoperatively (mean LogMAR $\pm$ SD)	-0.33 ( $\pm$ 0.34)	-0.28 ( $\pm$ 0.35)	-0.34 ( $\pm$ 0.24)	-0.34 ( $\pm$ 0.38)
BCVA improvement 3 months postoperatively (mean LogMAR $\pm$ SD)	-0.42 ( $\pm$ 0.36)	-0.28 ( $\pm$ 0.26)	-0.41 ( $\pm$ 0.37)	-0.47 ( $\pm$ 0.38)
BCVA improvement 6 months postoperatively (mean LogMAR $\pm$ SD)	-0.48 ( $\pm$ 0.40)	-0.34 ( $\pm$ 0.16)	-0.49 ( $\pm$ 0.30)	-0.53 ( $\pm$ 0.49)
BCVA improvement 9 months postoperatively (mean LogMAR $\pm$ SD)	-0.52 ( $\pm$ 0.44)	-0.51 ( $\pm$ 0.63)	-0.54 ( $\pm$ 0.38)	-0.50 ( $\pm$ 0.45)
BCVA improvement 12 months postoperatively (mean LogMAR $\pm$ SD)	-0.50 ( $\pm$ 0.35)	-0.31 ( $\pm$ 0.10)	-0.39 ( $\pm$ 0.21)	-0.62 ( $\pm$ 0.41)

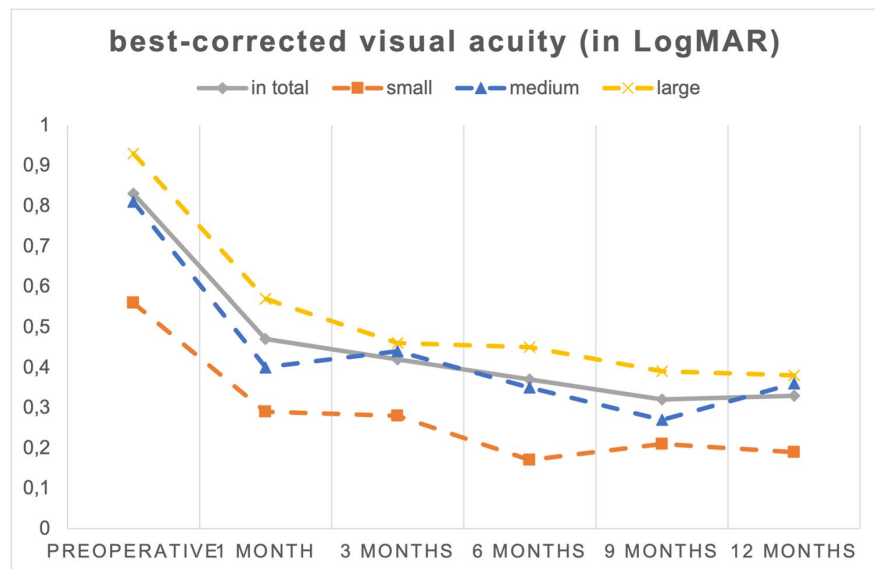
FTMH, full-thickness macular hole; BCVA, best-corrected visual acuity; logMAR, logarithm of minimal angle of resolution; SD, standard deviation

Combined phacoemulsification and intraocular lens implantation with PPV were performed in 22 cases (24.2%). Lens status of patients during the follow-up was included as a possible confounder variable in our statistical analysis.

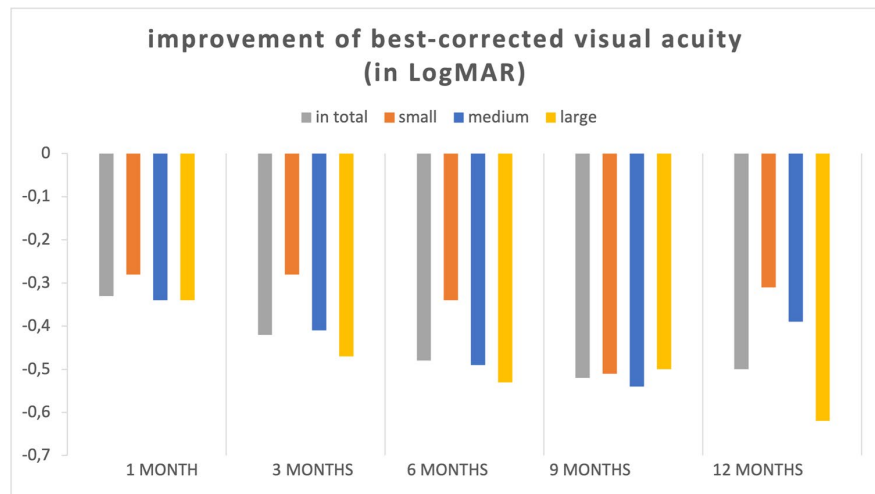
The mean minimal FTMH diameter at baseline was 395  $\mu$ m ( $\pm$  147  $\mu$ m, range 105–863  $\mu$ m). Divided into subgroups, 19 (20.9%) small (<250  $\mu$ m), 22 (24.2%) medium ( $\geq$  250  $\mu$ m), and 50 (54.9%) large FTMH ( $\geq$  400  $\mu$ m) were included. The mean FTMH base diameter was 809  $\mu$ m

( $\pm$  340  $\mu$ m, range 217–2389  $\mu$ m), and the mean central retinal height was 408  $\mu$ m ( $\pm$  78  $\mu$ m, range 233–758  $\mu$ m). The calculated mean MHI was 0.58  $\pm$  0.27. The MHI showed a significant negative correlation to BCVA (LogMAR) at baseline as well as at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively ( $r = -0.31$ ,  $r = -0.49$ ,  $r = -0.42$ ,  $r = -0.32$ ,  $r = -0.39$ ,  $p < 0.05$ ). A higher MHI was correlated with better postoperative BCVA values. Patients' demographics and baseline characteristics are resumed in Table 1.

**Fig. 1** The mean BCVA improved from  $0.83 \pm 0.39$  LogMAR preoperative to  $0.47 \pm 0.29$ , to  $0.42 \pm 0.25$ , to  $0.37 \pm 0.30$ , to  $0.32 \pm 0.28$ , and to  $0.33 \pm 0.20$  LogMAR at 1, 3, 6, 9, and 12 months after surgery, respectively ( $p < 0.001$ ). The mean BCVA improved from  $0.56 \pm 0.32$  to  $0.19 \pm 0.12$  LogMAR in small FTMH, from  $0.81 \pm 0.40$  to  $0.36 \pm 0.23$  LogMAR in medium FTMH, and from  $0.93 \pm 0.37$  to  $0.38 \pm 0.19$  LogMAR in large FTMH ( $p < 0.05$ )



**Fig. 2** The BCVA improvement did not differ significantly between the three subgroups after 1, 3, 6, and 9 months postoperatively. Only after 12 months postoperatively, the BCVA improvement in large FTMH was significantly higher compared to small FTMH ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences in BCVA improvement between the group of small and medium FTMH as well as between the group of medium FTMH and large FTMH

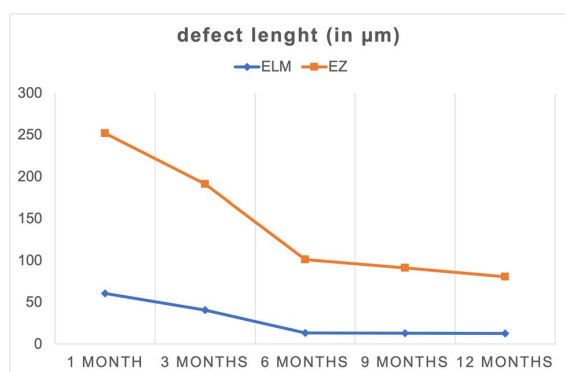


FTMH closure was confirmed in 91 of 91 eyes within 3 months based on SD-OCT scans (closure rate 100%). We did not observe any case of flat-open or elevated-open FTMH. There were no adverse events during surgery or the follow-up period of 12 months in terms of a reopening. Postoperative data are shown in Table 2. An additional ERM peeling was performed in 44 (48.4%) eyes. We found no significant differences in baseline BCVA as well as BCVA and BCVA improvement 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively between eyes with and without additional ERM peeling. An ERM was detected in 38% ( $n = 19/50$ ) eyes with large FTMH, in 54.5% ( $n = 12/22$ ) eyes with medium FTMH, and in 68.4% ( $n = 13/19$ ) eyes with small FTMH. However, there was no significant correlation between FTMH size and

ERM occurrence. The contingency coefficient only showed a tendency for a higher occurrence of ERM in small FTMH ( $p = 0.063$ ). During the 12-month follow-up period, there was no observation of re-gliosis in any eye.

The mean BCVA improved from  $0.83 \pm 0.39$  LogMAR (Snellen's equivalent 20/125) preoperative to  $0.47 \pm 0.29$  (Snellen's equivalent 20/63),  $0.42 \pm 0.25$  (Snellen's equivalent 20/50),  $0.37 \pm 0.30$  (Snellen's equivalent 20/50),  $0.32 \pm 0.28$  (Snellen's equivalent 20/40), and  $0.33 \pm 0.20$  LogMAR (Snellen's equivalent 20/40) at 1, 3, 6, 9, and 12 months after surgery, respectively ( $p < 0.001$ ). Changes in preoperative and postoperative BCVA are displayed in Fig. 1. The mean improvement of BCVA equaled an improvement of approximately 5 Snellen lines. The





**Fig. 3** The mean reduction in defect length of ELM and EZ was continuously ongoing over a period of 12 months. Defect lengths of ELM were smaller as of EZ at all time points. The mean defect length of ELM at 1 month postoperatively was 60.5 μm (± 120 μm). It reduced significantly from 40.7 μm (± 84 μm) to 13.2 μm (± 57 μm), to 13 μm (± 50 μm), and to 0.12.8 μm (± 34 μm) at 3, 6, 9, and 12 months postoperatively, respectively ( $p < 0.05$ ). The mean defect length of EZ at 1 month postoperatively was 252 μm (± 174 μm). It reduced significantly from 191 μm (± 167 μm), to 101 μm (± 102 μm), to 91 μm (± 121 μm), and to 80.6 μm (± 123 μm) at 3, 6, 9, and 12 months postoperatively, respectively ( $p < 0.05$ )

postoperative BCVA improved in every patient compared to baseline BCVA. In small FTMH, the preoperative BCVA as well as at 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively was significantly better than in large FTMH ( $p < 0.05$ ). Also, the preoperative BCVA was significantly better in small FTMH compared to medium FTMH ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1, Table 2). There were no significant differences in BCVA between medium and large FTMH. BCVA improved significantly in each of the three subgroups over the period of 12 months, from  $0.56 \pm 0.32$  LogMAR (Snellen's equivalent 20/80) to  $0.19 \pm 0.12$  LogMAR (Snellen's equivalent 20/32) in small FTMH,  $0.81 \pm 0.40$  LogMAR (Snellen's equivalent 20/125) to  $0.36 \pm 0.23$  (Snellen's equivalent 20/50) in medium FTMH, and  $0.93 \pm 0.37$  LogMAR (Snellen's equivalent 20/160) to  $0.38 \pm 0.19$  LogMAR (Snellen's equivalent 20/50) in large FTMH ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2, Table 2). The BCVA improvement did not differ significantly between the

three subgroups after 1, 3, 6, and 9 months postoperatively. Only after 12 months postoperatively, the BCVA improvement in large FTMH was significantly higher compared to small FTMH ( $p < 0.05$ ). There were no significant differences in BCVA improvement between the group of small and medium FTMH as well as between the group of medium FTMH and large FTMH (Table 2).

The mean defect length of ELM at 1 month postoperatively was 60.5 μm (± 120 μm). Divided into subgroups, it was 94.9 μm (± 132 μm) in large FTMH, 32.4 μm (± 120 μm) in medium FTMH, and 0 μm in small FTMH. The mean defect length of EZ at 1 month postoperatively was 252 μm (± 174 μm). Divided into subgroups, it was 288 μm (± 136 μm) in large FTMH, 257 μm (± 159 μm) in medium FTMH, and 150 μm (± 85.6 μm) in small FTMH. The defect lengths of the ELM and EZ reduced significantly over the course of time ( $p < 0.05$ ) (Fig. 3, Table 3). A smaller size of FTMH led to a faster complete regeneration of the foveal microstructure. The ELM was completely intact in 28/31 (90.3%) eyes; the EZ was completely intact in 13/31 (41.9%) eyes 12 months postoperatively. Complete regeneration of the ELM preceded complete regeneration of the EZ in all cases. Therefore, the foveal microstructure (ELM and EZ) was fully restored in 13/31 (41.9%) eyes after 12 months postoperatively (Fig. 4, Table 3).

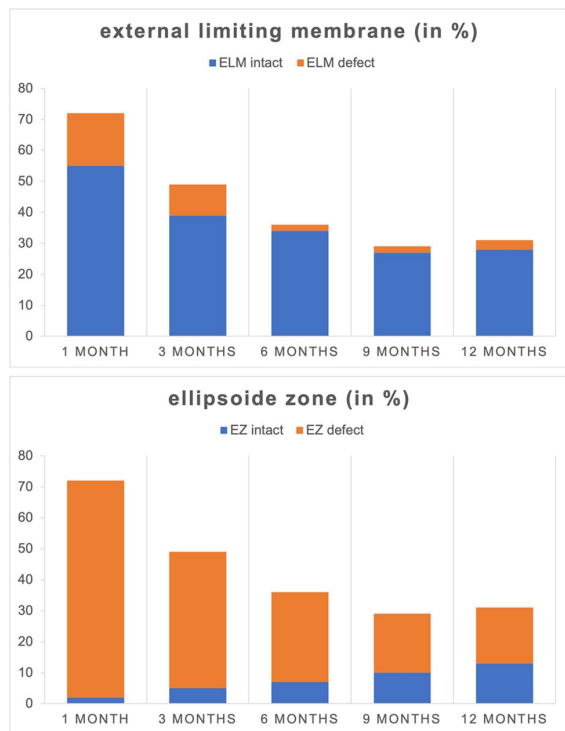
The mean defect length of the ELM was significantly smaller than the defect length of the EZ at all time points postoperatively ( $p < 0.05$ ). Larger defect lengths of the ELM and EZ correlated significantly with a poorer BCVA after 1, 3, and 12 months postoperatively (ELM,  $r = 0.32$ ,  $r = 0.35$ ,  $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ; EZ,  $r = 0.45$ ,  $r = 0.47$ ,  $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ).

We validated prognostic factors concerning higher values of LogMAR and thus poorer BCVA of our previous study [40]. A larger base diameter and a larger minimal linear diameter of FTMH were connected to a worse BCVA ( $r = 0.52$ ,  $r = 0.46$ ,  $p < 0.001$ ). A better baseline BCVA was associated with a higher postoperative BCVA ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.01$ ). There were no significant correlations between gender, age, duration of symptoms, retinal thickness, and BCVA improvement in our study ( $p > 0.05$ ).

**Table 3** Regeneration of ELM and EZ over 12 months postoperatively

Follow-up time point	ELM defect length (in μm, range)	EZ defect length (in μm, range)	ELM restored (in %, n)	EZ restored (in %, n)
1 month postoperatively	60.5 ± 120(0–510)	252 ± 174(0–868)	76.4% (55/72)	2.8% (2/72)
3 months postoperatively	40.7 ± 84(0–312)	191 ± 167(0–680)	79.6% (39/49)	10.2% (5/49)
6 months postoperatively	13.2 ± 57(0–287)	101 ± 102(0–420)	94.4% (34/36)	19.4% (7/36)
9 months postoperatively	13.0 ± 50(0–226)	91.0 ± 121(0–503)	93.1% (27/29)	34.5% (10/29)
12 months postoperatively	12.8 ± 34(0–111)	80.6 ± 123(0–485)	90.3% (28/31)	41.9% (13/31)

ELM, external limiting membrane; EZ, ellipsoid zone



**Fig. 4** Regeneration of retinal layers in percent after 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperative. SD-OCT showed complete restoration of foveal microstructures (ELM and EZ) at the end of the follow-up period in 41.9% (13/31) eyes. In 90.3% (28/31) an intact ELM and in 41.9% (13/31) an intact EZ were identified. Restoration of the ELM preceded restoration of the EZ in all cases. The integrity of the ELM and EZ was nominally graded as 0 if the layer was fully restored and continuous or as 1 if the layer was absent or partially restored but disrupted in SD-OCT

The recorded median duration of symptoms was 3.3 months (range 0.3 to 27.6 months). As in our previous study [40], we found a statistically significant correlation between the duration of symptoms and the FTMH minimal diameter as well as the FTMH base diameter. A longer

duration of symptoms related to a larger FTMH minimal diameter as well as a larger FTMH base diameter ( $r=0.39$ ,  $r=0.32$ ,  $p < 0.01$ ). The duration of symptoms was significantly longer in the group of large FTMH than in the group of small or medium FTMH ( $p < 0.05$ ).

The standard postoperative assessment in our clinic schedules visits after 1, 3, 6, 9, and 12 months postoperatively. However, not every patient meets all the scheduled appointments. Due to the retrospective design of our study, only 33 eyes (36.3%) completed the whole follow-up period. We analyzed the data for a possible bias concerning the patients who completed the follow-up in our clinic. We did not find a significant difference between patients who attended our clinic after 12 months postoperatively and those who did not. The composition of the follow-up collective did not differ significantly at the different time points concerning FTMH size, initial BCVA, age, and gender. The exact follow-up characteristics are displayed in Table 4.

**Discussion**

Since the introduction of the I-ILM flap technique by Michalewska et al. in 2010, many modifications of this technique have been developed [18, 42–45]. In our study, we also modified the original I-ILM flap technique as we created a I-ILM flap rosette which cover the FTMH instead of a single I-ILM flap [40, 41]. The I-ILM flap technique and its modifications have been examined in various studies in the recent years showing favorable functional and morphological outcomes [20–29]. We confirmed FTMH closure in all eyes and found significant improvements in postoperative BCVA in general as well as in the three subgroups.

The application of the I-ILM flap technique has been described for large, traumatic, and myopic macular holes in the literature [20–29]. PPV and ILM peeling are the standard procedure for the treatment of small and medium FTMH [11]. Chou et al. examined FTMH smaller 400 μm treated with either I-ILM flap technique or conventional ILM

**Table 4** Follow-up characteristics of the patients ( $n=87$ ) and affected eyes ( $n=91$ )

Follow-up time point	Eyes ( $n$ , %)	FTMH size large, medium, small ( $n$ , %)	Examination interval in months (mean $\pm$ SD, range)
1 month postoperatively	76 (83.5%)	42 (55%), 18 (24%), 16 (21%)	1.26 $\pm$ 0.4 (0.6–2.1)
3 months postoperatively	52 (57.1%)	31 (60%), 11 (21%), 10 (19%)	2.3 $\pm$ 0.8 (2.3–4.6)
6 months postoperatively	39 (42.9%)	22 (56%), 9 (23%), 8 (21%)	6.0 $\pm$ 0.8 (4.5–7.4)
9 months postoperatively	31 (34.1%)	16 (52%), 10 (32%), 5 (16%)	9.4 $\pm$ 1.2 (7.2–11.6)
12 months postoperatively	33 (36.3%)	19 (58%), 6 (18%), 8 (24%)	13.8 $\pm$ 2.8 (8.5–22.8)

FTMH, full-thickness macular hole; SD, standard deviation

peeling. They found favorable results in eyes treated with the I-ILM flap technique with less re-gliosis and faster regeneration of outer retinal layers as well as higher BCVA improvement in the first 6 months postoperatively [9]. The I-ILM flap technique should be considered as a treatment option for small and medium FTMH. In our study, we performed the I-ILM flap technique for medium and small FTMH as well as in large FTMH. To our knowledge, this is the first study to analyze differences of functional and morphological outcomes in different FTMH sizes. Comparing the BCVA improvement in eyes with small, medium, and large FTMH over the period of 12 months, we found no significant differences during the first 9 months. The preoperative BCVA as well as the BCVA after 1, 3, 6, 9, and 12 months was significantly better in the group of small FTMH compared to medium and large FTMH as well as it was better in the group of medium FTMH compared to large FTMH. After 12 months postoperatively the BCVA improvement was significantly higher in the group of large FTMH compared to the group of small or medium FTMH, indicating a longer ongoing process of BCVA improvement in the group of large FTMH and a higher BCVA improvement in total compared to preoperative BCVA. This can be explained by a "ceiling effect" as small FTMH have better preoperative BCVA and therefore cannot improve as much as large FTMH.

The leading hypothesis of FTMH closure mechanism after treatment with the I-ILM flap technique is the ILM flap to serve as a scaffold for Muller cells whose migration and proliferation promote the process of FTMH closure [46–48]. Morawski et al. established an *in vitro* model of the interaction between the ILM and the Muller cells which showed the ILM to be an optimal growth surface for Muller cells [46].

The microstructural regeneration of the outer retinal layers, especially of the ELM and the EZ, and their influence on the postoperative improvement of BCVA have been addressed more often over the last years. A complete regeneration of the ELM and EZ showed to be a prognostic factor for a better BCVA compared to eyes with remaining defects of the ELM and EZ [31–38]. To our knowledge, we are the first to assess the defect length of ELM and EZ over a period of 12 months and its direct connection to BCVA. Smaller defect lengths of the ELM and EZ were significantly associated to better postoperative BCVA. Therefore, we state that not only the full microstructural regeneration of the ELM and EZ predicts a better BCVA. Defect lengths of the respective retinal layers showed to be directly connected to postoperative BCVA in our study. The process of reintegration of the outer retinal layers is continuously ongoing over a period of 12 months or even longer. A fully regenerated ELM was identified to be essential for EZ regeneration [34, 40]. Our study validates this finding, as the ELM defects were smaller than the EZ defects at all time points, and a fully re-integrated ELM always preceded an intact EZ. Comparative

research found a faster regeneration of the ELM and EZ in eyes treated with the I-ILM flap technique compared to treatment with conventional ILM peeling [9, 28, 49].

At 12 months postoperatively, 41.9% (13/31) eyes had a fully re-integrated ELM and EZ, while in 90.3% (28/31) an intact ELM and in 41.9% (13/31) an intact EZ were identified. Necessarily, patients should be educated about the long-ongoing process of microstructural reintegration and its connection to BCVA improvement. In our study, we focused on the defect length of ELM, and EZ while other studies have been performed on thickness of retinal layers. Lee et al. found an association between thickness of the inner retinal layer and better BCVA [50].

In our study, we confirmed prognostic factors concerning BCVA improvement [40]. A smaller defect length of ELM and EZ, a higher MHL, a better preoperative BCVA, a smaller FTMH basis diameter, and a smaller FTMH linear diameter were significantly connected to a better postoperative BCVA. A longer duration of symptoms correlated significantly with a higher linear diameter of FTMH. Therefore, we again pronounce the importance of an early diagnosis and treatment of FTMH [3, 10, 40]. This is emphasized by our finding that BCVA was significantly higher at each measure point for the group of small FTMH compared to medium and large FTMH.

Our study has several limitations. First, the number of eyes included reduced over the follow-up period of 12 months which led to missing data. This is explained by the retrospective design of our study as not every patient attended the recommended postoperative follow-up procedure. Further prospective studies with large sample sizes are necessary to validate our data. However, we did explicitly not exclude patients who were lost to follow-up as this may possess a significant selection bias. Second, we only addressed BCVA concerning the functional outcome. Different parameters like, e.g., retinal sensitivity should be further investigated. The strength over our study is the relatively large sample size and the standardized surgery procedure and analysis protocol over a period of 12 months. Comparative studies of the three subgroups treated with either conventional ILM peeling or with I-ILM flap technique should be conducted to further examine the functional and morphological benefits of the I-ILM flap technique not only for large but also for small and medium FTMH.

## Conclusion

In our study, the I-ILM flap technique showed very good functional and morphological outcomes in small, medium, and large FTMH over a period of 12 months. Each FTMH was closed postoperatively and BCVA improved

significantly in all groups. The three subgroups only differed at the measure point of 12 months in BCVA improvement whereby the BCVA improvement of large FTMH was significantly higher than in small FTMH. Therefore, we state that small, medium, and large FTMH benefit equally from the I-ILM flap technique. It should be considered as treatment option in a small and medium sized FTMH, especially in a functional oculus unicus situation or an unfavorable FTMH configuration (e.g., large basis diameter) [39, 40]. Our results underline the importance of the regeneration of outer retinal layers for postoperative BCVA improvement. We showed that the reduction of defect length of ELM and EZ is continuously ongoing over a period of at least 12 months and that ELM regeneration precedes EZ regeneration. A higher defect length of ELM and EZ was directly connected to a poorer postoperative BCVA.

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Data availability** All the data are available upon request.

**Code availability** Not applicable.

## Declarations

**Ethics declarations** This research study was conducted retrospectively from data obtained for clinical purposes. Approval was obtained from the ethics committee of the Technical University of Munich. The procedures used in this study adhere to the tenets of the Declaration of Helsinki.

**Consent to participate** This type of study does not require informed consent.

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

1. Forsaa VA, Lindtjørn B, Kvaløy JT, Frøystein T, Krohn J (2018) Epidemiology and morphology of full-thickness macular holes. *Acta Ophthalmol* 96(4):397–404. <https://doi.org/10.1111/aos.13618>
2. Duker J, Kaiser P, Binder S, de Smet M, Gaudric A, Reichel E, Sadda S, Sebag J, Spaide R, Stalmans P (2013) The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 120:2611–2619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.042>
3. Fallico M, Jackson TL, Chronopoulos A, Hattenbach LO, Longo A, Bonfiglio V, Russo A, Avitabile T, Parisi F, Romano M, Fiore T, Cagini C, Lupidi M, Frisina R, Motta L, Rejdak R, Nowomijaska K, Toro M, Ventre L, Reibaldi M (2021) Factors predicting normal visual acuity following anatomically successful macular hole surgery. *Acta Ophthalmol* 99(3):e324–e329. <https://doi.org/10.1111/aos.14575>
4. Wakely L, Rahman R, Stephenson J (2012) A comparison of several methods of macular hole measurement using optical coherence tomography, and their value in predicting anatomical and visual outcomes. *Br J Ophthalmol* 96(7):1003–1007. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301287>
5. Ullrich S, Haritoglou C, Gass C, Schaumberger M, Ulbig MW, Kampik A (2002) Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol* 86(4):390–393. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.390>
6. Ip MS, Baker BJ, Duker JS, Reichel E, Bauman CR, Gangnon R, Puliafito CA (2002) Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 120(1):29–35. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.1.29>
7. Roth M, Schön N, Jürgens L, Engineer D, Kirchhoff K, Guthoff R, Schmidt J (2021) Frequently assessed and used prognostic factors for outcome after macular hole surgery: which is better? *BMC Ophthalmol* 21(1):398. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-02164-2>
8. Ch'ng SW, Patton N, Ahmed M, Ivanova T, Baumann C, Charles S, Jalil A (2018) The Manchester Large Macular Hole Study: is it time to reclassify large macular holes? *Am J Ophthalmol* 195:36–42. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.027>
9. Chou HD, Liu L, Wang CT, Chen KJ, Wu WC, Hwang YS, Chen YP, Kang EY, Chen YH, Yeung L, Lai CC (2021) Single-layer inverted internal limiting membrane flap versus conventional peel for small- or medium-sized full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 235(9):111–119. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.08.016>
10. Steel DH, Donachie PHJ, Aylward GW, Laidlaw DA, Williamson TH, Yorston D (2021) Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye (Lond)* 35(1):316–325. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0844-x>
11. Silva N, Ferreira A, Nawrocka Vel Michalewska ZA, Meireles A (2021) Inverted internal limiting membrane flap technique: is it the best option for macular holes? *Clin Ophthalmol* 8(15):3295–3303. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S284614>
12. Tadayoni R, Gaudric A, Haouchine B, Massin P (2006) Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol* 90(10):1239–1241. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.091777>
13. Christensen UC, Kroyer K, Sander B, Larsen M, Henning V, Vil-lumsen J, la Cour M (2009) Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 93(8):1005–1015. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.151266>
14. Spiteri Cornish K, Lois N, Scott NW, Burr J, Cook J, Boachie C, Tadayoni R, la Cour M, Christensen U, Kwok AK (2014) Vitrectomy with internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology* 121(3):649–655. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.020>
15. Liu L, Enkh-Amgalan I, Wang NK, Chuang LH, Chen YP, Hwang YS, Chang CJ, Chen KJ, Wu WC, Chen TL, Lai CC

- (2018) Results of macular hole surgery: evaluation based on the International Vitreomacular Traction Study classification. *Retina* 38(5):900–906. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001647>
16. Salter AB, Folgar FA, Weissbrodt J, Wald KJ. Macular hole surgery prognostic success rates based on macular hole size. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*;43(3):184–189. <https://doi.org/10.3928/15428877-20120102-05>
  17. García-Layana A, García-Arumí J, Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Cabrera-López F (2015) Figueroa MS (2015) A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. *J Ophthalmol* 2015:809640. <https://doi.org/10.1155/2015/809640>
  18. Michalewska Z, Michalewski J, Adelman RA, Nawrocki J (2010) Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology* 117(10):2018–2025. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.011>
  19. Yamashita T, Sakamoto T, Terasaki H, Iwasaki M, Ogushi Y, Okamoto F, Takeuchi M, Yasukawa T, Takamura Y, Ogata N, Nakamura Y, writing committee of Japan-Clinical Retina Research Team (J-CREST) (2018) Best surgical technique and outcomes for large macular holes: retrospective multicentre study in Japan. *Acta Ophthalmol.* 96(8):e904–e910. <https://doi.org/10.1111/aos.13795>
  20. Silva N, Ferreira N, Pessoa B, Correia N, Beirao JM, Meireles A (2021) Inverted internal limiting membrane flap technique in the surgical treatment of macular holes: 8-year experience. *Int Ophthalmol* 41(2):499–507. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01600-4>
  21. Gu C, Qiu Q (2018) Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 256(6):1041–1049. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3956-2>
  22. Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, Nawrocki J (2014) Inverted internal limiting membrane flap technique for surgical repair of myopic macular holes. *Retina* 34(4):664–669. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000042>
  23. Chatziralli I, Machairoudia G, Kazantzis D, Theodossiadi S, Theodossiadi P (2021) Inverted internal limiting membrane flap technique for myopic macular hole: a meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 66(5):771–780. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.02.010>
  24. Ghoraba HH, Leila M, Ghoraba H, Heikal MA, Elgemai EEM (2019) Comparative study between pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peel and pars plana vitrectomy with internal limiting membrane flap technique for management of traumatic full thickness macular holes. *J Ophthalmol.*:1959082. <https://doi.org/10.1155/2019/1959082>
  25. Chen G, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y, Li W (2020) Inverted ILM flap technique versus conventional ILM peeling for idiopathic large macular holes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 15(7):e0236431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236431>
  26. Marques RE, Sousa DC, Leal I, Faria MY, Marques-Neves C (2020) Complete ILM peeling versus inverted flap technique for macular hole surgery: a meta-analysis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 51(3):187–A182. <https://doi.org/10.3928/23258160-20200228-08>
  27. Shen Y, Lin X, Zhang L, Wu M (2020) Comparative efficacy evaluation of inverted internal limiting membrane flap technique and internal limiting membrane peeling in large macular holes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 20(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1271-2>
  28. Ramtohl P, Parrat E, Denis D, Lorenzi U (2020) Inverted internal limiting membrane flap technique versus complete internal limiting membrane peeling in large macular hole surgery: a comparative study. *BMC Ophthalmol* 20(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1294-8>
  29. Rizzo S, Tartaro R, Barca F, Caporossi T, Bacherini D, Giansanti F (2018) Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a comparative study in a large series of patients. *Retina* 38(Suppl1):S73–S78. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001985>
  30. Baumann C, Dervenis N, Kirchmair K, Lohmann CP, Kaye SB, Sandinha MT (2021) Functional and morphological outcomes of the inverted internal limiting membrane flap technique in small and medium sized macular holes <400microm. *Retina* 41(10):2073–2078. <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000003160>
  31. Bottoni F, Parrulli S, Mete M, D'Agostino I, Cereda M, Cigada M, Maggio E, Maraone G, Iacovello D, Bottega E, Staurengli G, Pertile G (2020) Large idiopathic macular hole surgery: remodeling of outer retinal layers after traditional internal limiting membrane peeling or inverted flap technique. *Ophthalmologica* 243(5):334–341. <https://doi.org/10.1159/000505926>
  32. Park SJ, Woo SJ, Park KH, Hwang JM, Chung H (2010) Morphologic photoreceptor abnormality in occult macular dystrophy on spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51(7):3673–3679. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4169>
  33. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A (2012) Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 153:111–119.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.05.039>
  34. Iwasaki M, Ando R, Aoki S, Miyamoto H (2021) Restoration process of the outer retinal layers after surgical macular hole closure. *Retina*; <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003323>
  35. Yang J, Xia H, Liu Y, Wang X, Yuan H, Hou Q, Ge Y, Ding Y, Wang Y, Wang C, Li X (2021) Ellipsoid zone and external limiting membrane-related parameters on spectral domain-optical coherence tomography and their relationships with visual prognosis after successful macular hole surgery. *Front Med* 8:779602. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.779602>
  36. Carpineto P, Borrelli E, Cerino L, Guarini D, Aharrh-Gnama A, Ciciarelli V, Iafigliola C, Mastropasqua L (2021) Inverted ILM flap technique in idiopathic full-thickness macular hole surgery: functional outcomes and their correlation with morphologic findings. *J Ophthalmol* 2021:6624904. <https://doi.org/10.1155/2021/6624904>
  37. Morawski K, Jedrychowska-Jamborska J, Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B (2016) The analysis of spontaneous closure mechanisms and regeneration of retinal layers of a full-thickness macular hole: relationship with visual acuity improvement. *Relatsh Vis Acuity Improv Retina* 36(11):2132–2139. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001074>
  38. Sevgi DD, Yee PS, Srivastava SK, Le TK, Abraham JR, Reese J, Ehlers JP (2021) Longitudinal ellipsoid zone dynamics after macular hole repair in the discover study: structure-function assessment. *Retina* 41(5):915–920. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002983>
  39. Kusahara S, Teraoka Escaño M, Fujii S, Nakanishi Y, Tamura Y, Nagai A, Yamamoto H, Tsukahara Y, Negi A (2004) Prediction of postoperative visual outcome based on hole configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 138:709–716. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.04.063>
  40. Bleidissel N, Friedrich J, Klaas J, Feucht N, Lohmann CP, Maier M (2021) Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 259(7):1759–1771. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05082-7>
  41. Maier M, Bohnacker S, Klein J, Klaas J, Feucht N, Nasseri A, Lohmann C (2018) Vitrektomie mit iOCT-assistierter invertierter

- ILM-Flap-Technik bei großen Makulaforamina. *Ophthalmologie* 116(7):617–624. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0769-y>
42. Michalewska Z, Michalewski J, Dulczewska-Cichecka K, Adelman RA, Nawrocki J (2015) Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: a comparative study. *Retina* 35(9):1844–1850. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000555>
  43. Ghassemi F, Khojasteh H, Khodabande A, Dalvin LA, Mazloumi M, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M (2019) Comparison of three different techniques of inverted internal limiting membrane flap in treatment of large idiopathic full-thickness macular hole. *Clin Ophthalmol* 13:2599–2606. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S236169>
  44. Hu Z, Qian H, Fransisca S, Gu X, Ji J, Wang J, Liu Q, Xie P (2020) Minimal internal limiting membrane peeling with ILM flap technique for idiopathic macular holes: a preliminary study. *BMC Ophthalmol* 20(1):228. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01505-x>
  45. Chou HD, Chong YJ, Teh WM, Chen KJ, Liu L, Chen YP, Yeung L, Hwang YS, Wu WC, Lai CC (2021) Nasal or temporal internal limiting membrane flap assisted by sub-perfluorocarbon viscoelastic injection for macular hole repair. *Am J Ophthalmol* 223:296–305. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.09.023>
  46. Morawski K, Kocemba-Pilarczyk K, Zarzycka M, Dudzik P, Trojan SE, Laidler P (2021) In vitro culture Muller cell model to study the role of inverted internal limiting membrane flap technique in macular hole closure. *J Physiol Pharmacol*:72(3). <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.3.08>
  47. Shiode Y, Morizane Y, Matoba R, Hirano M, Doi S, Toshima S, Takahashi K, Araki R, Kanzaki Y, Hosogi M, Yonezawa T, Yoshida A, Shiraga F (2017) The role of inverted internal limiting membrane flap in macular hole closure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58(11):4847–4855. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21756>
  48. Wu AL, Liu YT, Chou HD, Chuang LH, Chen KJ, Chen YP, Liu L, Yeung L, Wang NK, Hwang YS, Wu WC, Lai CC (2021) Role of growth factors and internal limiting membrane constituents in Müller cell migration. *Exp Eye Res* 202:108352. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108352>
  49. Hu XT, Pan QT, Zheng JW, Zhang ZD (2019) Foveal microstructure and visual outcomes of myopic macular hole surgery with or without the inverted internal limiting membrane flap technique. *Br J Ophthalmol* 103(10):1495–1502. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313311>
  50. Lee MW, Kim TY, Song YY, Baek SK, Lee YH (2021) Changes in each retinal layer and ellipsoid zone recovery after full-thickness macular hole surgery. *Sci Rep* 11(1):11351. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90955-4>
- Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 4. Zusammenfassung der Veröffentlichungen

### **4.1 Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes (Bleidißel et al., 2021)**

Ein durchgreifendes Makulaforamen führt zu einem ausgeprägten Visusverlust mit Zentralskotom. Die Standardtherapie ist die Vitrektomie mit ILM-Peeling. Michalewska et al. (2010) entwickelten eine neue operative Technik zur Versorgung von Augen mit durchgreifendem Makulaforamen. Bei dem als invertierte ILM (I-ILM) Flap Technik bezeichneten Vorgehen wird ein ILM Flap kreiert, welcher über das Makulaforamen invertiert wird. Insbesondere für große, persistierende oder myope Makulaforamen zeigte die I-ILM Flap Technik in Studien bessere funktionelle und morphologische Ergebnisse im Vergleich zur Standardtherapie. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die funktionellen und morphologischen Ergebnisse bei Augen mit großem durchgreifendem idiopathischem Makulaforamen ( $\geq 400 \mu\text{m}$ ) nach Therapie mit I-ILM Flap Technik über einen Zeitraum von 12 Monaten zu analysieren. Insgesamt wurden 55 Augen von 54 Patienten mit großem durchgreifendem idiopathischem Makulaforamen in die retrospektive Studie eingeschlossen. Alle Augen wurden mittels I-ILM Flap Technik vom selben Ophthalmochirurgen operiert. Die BCVA sowie eine SD-OCT Untersuchung wurden präoperativ sowie 1, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ erhoben. Insbesondere die Integrität der äußeren Netzhautschichten sowie die verschiedenen Heilungsmuster wurden in der SD-OCT analysiert. Die BCVA verbesserte sich signifikant von  $0.98 \pm 0.38$  LogMAR präoperativ auf  $0.42 \pm 0.33$  LogMAR nach 12 Monaten postoperativ ( $p < 0.001$ ). Die Verschlussrate betrug 100% (55/55). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den verschiedenen Heilungsmustern und der BCVA. Die vollständige Regeneration der ELM, eine bessere präoperative BCVA, ein höherer MHI, ein kleinerer Basisdurchmesser sowie ein kleinerer mittlerer Foramendurchmesser erwiesen sich als signifikante prognostische Faktoren für die postoperative BCVA-Verbesserung. Die I-ILM Flap Technik zeigte zusammenfassend sehr gute funktionelle und morphologische Ergebnisse bei Patienten mit großem durchgreifenden idiopathischem Makulaforamen über einen Langzeitverlauf von 12 Monaten. Ein erneutes Auftreten eines durchgreifenden Makulaforamens oder einer Re-Gliose wurde nicht beobachtet.

### **4.2 Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months (Bleidißel et al., 2022)**

Die I-ILM Flap Technik zur Therapie von durchgreifenden Makulaforamen und deren morphologische und funktionelle Ergebnisse wurden insbesondere für große, persistierende oder myope Makulaforamen untersucht. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die morphologischen und funktionellen Ergebnisse bei Augen mit kleinem ( $< 250 \mu\text{m}$ ), mittlerem ( $\geq 250 \mu\text{m}$ ) und großem ( $\geq 400 \mu\text{m}$ ) durchgreifendem idiopathischem Makulaforamen nach Therapie mit I-ILM Flap Technik über einen Zeitraum von 12 Monaten zu analysieren und miteinander zu vergleichen.

91 Augen von 87 Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen und Therapie mittels I-ILM Flap Technik wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen. Die BCVA sowie eine SD-OCT Untersuchung wurden präoperativ sowie 1, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ erhoben. Die Defektlänge von ELM und EZ wurden in der SD-OCT vermessen. Die BCVA verbesserte sich signifikant über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die BCVA war bei Patienten mit kleinem FTMH präoperativ sowie 1, 3, 6, 9 und 12 Monate postoperativ signifikant besser als bei Patienten mit großem FTMH. Die BCVA-Verbesserung zeigte keine signifikanten Unterschiede in kleinen, mittleren und großen Makulaforamen über neun Monate postoperativ. Lediglich nach 12 Monaten postoperativ zeigte sich in der Gruppe der großen Makulaforamen eine signifikant größere BCVA-Verbesserung als in der Gruppe der kleinen und mittleren Makulaforamen. Die Verschlussrate betrug 100% (91/91). Die Defektlänge von ELM und EZ reduzierte sich kontinuierlich über den Zeitraum von 12 Monaten. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Defektlänge von ELM und EZ und der BCVA, wobei kleinere Defektlängen mit einer besseren BCVA einhergingen.

Die I-ILM Flap Technik zeigte sehr gute morphologische und funktionelle Ergebnisse bei kleinen, mittleren und großen durchgreifenden Makulaforamen über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die I-ILM Flap Technik stellt somit nicht nur für große, sondern auch für mittlere und kleine Makulaforamen eine sehr gute Therapieoption dar. Sie sollte insbesondere dann erwogen werden, wenn eine ungünstige Foramenkonfiguration – im Sinne eines niedrigen MHI – oder eine funktionelle Oculus unicus Situation vorliegen.



### 4.3 Darstellung des Eigenanteils

Beide Veröffentlichungen (Bleidißel et al., 2020; Bleidißel et al., 2021) wurden nahezu komplett eigenständig ausgearbeitet. Der Eigenanteil an beiden Veröffentlichungen bestand detailliert im Folgenden:

- die Mitentwicklung des Forschungsvorhabens und der Fragestellung
- die Verfassung des Ethikantrags
- die vollständige Literaturrecherche
- die anteilige Erarbeitung der zu erhebenden Parameter
- die vollständige Datenerhebung – in unklaren Fällen erfolgte die Rücksprache mit den Co-Autoren
- die vollständige statistische Auswertung der Daten
- die vollständige graphische Darstellung der Daten
- die eigenständige Verfassung der beiden Manuskripte – Korrekturen durch die Co-Autoren wurden eingearbeitet
- die eigenständige Einreichung zur Veröffentlichung sowie die Betreuung des Peer-Review-Prozesses – bei Rückfragen durch die Reviewer erfolgte Rücksprache mit den Co-Autoren

Insgesamt betrug der Eigenanteil an beiden Veröffentlichungen über 90% der Gesamtarbeit.

## 5. Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse im Kontext der Literatur

Im Jahr 2010 führten Michalewska et al. die I-ILM Flap Technik zur Therapie bei großen durchgreifenden Makulaforamen ein. Seither wurde diese neue Therapieoption in mehreren Studien auf verschiedene Aspekte hin untersucht und zeigte sich hinsichtlich der Verschlussrate und BCVA-Verbesserung gegenüber der Standardtherapie mit ILM-Peeling und Gastamponade überlegen (Chen et al., 2020; Friedrich et al., 2021; Hu et al., 2019; Marques et al., 2020; Michalewska et al., 2010; Ramtohul et al., 2020; Rizzo et al., 2018; Shen et al., 2020; Velez-Montoya et al., 2018). Die I-ILM Flap Technik zeigte auch über den Langzeitverlauf sehr gute anatomische und funktionelle Ergebnisse (Gu & Qiu, 2018; Silva et al., 2021). Die I-ILM Technik wurde nicht nur bei großen, sondern auch bei myopen und traumatischen Makulaforamen durchgeführt und erzielte ebenfalls sehr gute Ergebnisse (Chatziralli et al., 2021; Ghoraba et al., 2019; Michalewska et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit konnten die sehr guten funktionellen und morphologischen Ergebnisse bei Patienten mit idiopathischen durchgreifenden kleinen, mittleren und großen Makulaforamen nach Therapie mittels I-ILM Flap Technik über einen Zeitraum von 12 Monaten bestätigt werden.

#### Foramenverschluss

Der Verschluss des Makulaforamens wurde in dieser Arbeit in allen Fällen erreicht (Verschlussrate 100%). Der Mechanismus des Foramenverschluss nach I-ILM Flap Technik ist noch nicht hinreichend untersucht. Der ILM Flap scheint als Leitschiene für die Migration und Proliferation von Müllerzellen zu fungieren (Gu & Qiu, 2018; Morawski et al., 2021; Shiode et al., 2017; Wu et al., 2021). Der ILM Flap sowie die migrierten Müllerzellen liefern neurotrophe Faktoren und basische Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, wodurch es zu Gliazellproliferation und in der Folge zum Foramenverschluss kommt (Maier et al., 2019; Oh et al., 2012; Vieregge et al., 2018). In histologischen Untersuchungen konnten verschiedene Komponenten identifiziert werden, die zur Proliferation von Müllerzellen führen und zum Foramenverschluss beitragen, insbesondere Kollagen Typ 4, Fibronektin und Laminin (Shiode et al., 2017).

### Foramenkonfiguration

Die Entwicklung der SD-OCT ermöglicht eine detaillierte Analyse der morphologischen Parameter und deren Zusammenhang mit der Funktionalität. Ein entscheidender Faktor für die postoperative BCVA-Verbesserung ist die präoperative morphologische Konfiguration des Makulaforamens. So konnten in mehreren Studien ein größerer Foramendurchmesser und eine größere Foramenbasis mit einer schlechteren BCVA und schlechteren Verschlussraten in Verbindung gebracht werden (Bonińska et al., 2018; Duker et al., 2013; Ip et al. 2002; Lachance et al., 2022; Mehta et al., 2021; Salter et al., 2012; Ullrich et al., 2002; Yamashita et al., 2018). Auch in der vorliegenden Arbeit korrelierte ein größerer Foramendurchmesser und eine größere Foramenbasis mit einer schlechteren BCVA. In ihrer Arbeit beschrieben Kusuhara et al. (2004) erstmals den MHI und konnten einen höheren MHI mit einer höheren Visusverbesserung in Verbindung bringen. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Höhere Werte des MHI zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit einer größeren postoperativen BCVA-Verbesserung. Dieser Zusammenhang war nach 12 Monaten postoperativ besonders ausgeprägt, was darauf hindeutet, dass der MHI einen guten prognostischen Faktor für den Langzeitverlauf darstellt.

### Regeneration der äußeren Netzhautschichten

Die mikrostrukturelle Regeneration der äußeren Netzhautschichten konnte als ein besonders wichtiger prognostischer Faktor für die postoperative Visusverbesserung identifiziert werden. Insbesondere die vollständige Reintegration der ELM ist entscheidend für die postoperative BCVA-Verbesserung (Baumann et al., 2020; Bottoni et al., 2020; Caprani et al., 2017; Carpineto et al., 2021; Hu et al., 2019; Itoh et al., 2012; Iwasaki et al., 2022; Kaźmierczak et al., 2018; Maier et al., 2019; Morawski et al., 2016; Sevgi et al., 2021; Shimozono et al., 2011; Villate et al., 2005; Wakabayashi et al., 2010; Yang et al., 2021). In dieser Arbeit wurde eine intakte ELM und eine intakte EZ als entscheidend für eine BCVA-Verbesserung bestätigt.

Weiterhin untersuchte die vorliegende Arbeit erstmals den Zusammenhang der Defektlänge von ELM und EZ mit der postoperativen BCVA-Verbesserung. Es wurde eine kontinuierliche Reduktion der Defektlänge von ELM und EZ über 12 Monate beobachtet.

Diese korrelierte signifikant mit der BCVA-Verbesserung, wobei eine kleinere Defektlänge mit einer besseren BCVA zusammenhing.

Die Defektlänge der ELM war in unserer Arbeit stets kleiner als die Defektlänge der EZ und die vollständige Regeneration der ELM ging der vollständigen Regeneration von EZ und OS stets voraus. Dies wurde auch in Arbeiten von Iwasaki et al. (2022) und Wakabayashi et al. (2010) bestätigt.

Einige Autoren konnten eine schnellere Reintegration der ELM und EZ bei Patienten nach Therapie mit I-ILM Flap Technik verglichen zu Patienten nach ILM-Peeling zeigen (Chou et al., 2022; Hu et al., 2019; Ramtohul et al., 2020).

Die vollständige Reintegration der äußeren Netzhautschichten kann bis zu zwei Jahre andauern. Es ist wichtig, die Patienten über diesen langandauernden Prozess und der damit verbundenen funktionellen Verbesserung aufzuklären (Lee et al., 2021; Vieregge et al., 2018).

### Heilungsmuster und Epiretinale Membran

Bonińska et al. (2018) beobachteten hyperreflektive ILM-Reste nach I-ILM Flap Technik, welche sich im Zeitverlauf nicht veränderten und keinen Einfluss auf die BCVA hatten. In der vorliegenden Arbeit wurde die postoperative Erscheinung des ILM Flaps analysiert. Es konnten erstmals drei verschiedene Heilungsmuster nach I-ILM Flap Technik identifiziert werden (Maier et al., 2019). Diese blieben über den Beobachtungszeitraum stabil und es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den verschiedenen Heilungsmustern und den anatomischen und funktionellen Ergebnissen. Andere Arbeiten konzentrierten sich bisher auf die Erscheinungsform der fovealen Kontur nach Verschluss des Makulaforamens. So beschrieben Tsui & Yang (2021) zwei verschiedene Verschlussmuster in der frühen postoperativen Phase nach I-ILM Flap Technik sowie vier verschiedene Erscheinungsformen der fovealen Kontur in der späten postoperativen Phase. Rossi et al. (2020) entwickelten eine Klassifikation für verschiedene Verschlussmuster, welche sie anhand der Integrität der Netzhautschichten differenzierten.

Ein kombiniertes Vorliegen einer ERM und eines durchgreifenden Makulaforamens ist ein häufiges Phänomen. Cheng et al. (2000) fanden bei 65% der Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen eine ERM, wobei diese mit zunehmendem

Foramendurchmesser signifikant häufiger assoziiert war. Hingegen zeigte sich in einer Arbeit von Forsaa et al. (2018) ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer ERM und einem kleineren Foramendurchmesser. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Tendenz für ein häufigeres Auftreten einer ERM bei kleinen Makulaforamen gegenüber mittleren oder großen Makulaforamen. Es wurde in über der Hälfte der Fälle präoperativ eine ERM beobachtet. Ein Zusammenhang zu postoperativen anatomischen und funktionellen Ergebnissen wurde nicht gefunden. In einer Arbeit von Yang et al. (2022) kam es hingegen bei kombiniertem Vorliegen einer epiretinalen Membran und einem durchgreifenden Makulaforamen postoperativ signifikant seltener zu einem Foramenverschluss.

Eine induzierte Gliose durch Proliferation der Müllerzellen ist ein wichtiger Mechanismus, der zum Verschluss des Makulaforamens beiträgt. Jedoch hat eine überschießende Gliose zytotoxische Effekte auf Netzhautzellen, welche zu einer schlechteren BCVA führen können (Shiode et al., 2017). Liu et al. (2019) beschrieben hyperreflektives foveales Material im SD-OCT als Ausdruck einer exzessiven Proliferation von Müllerzellen nach I-ILM Flap Technik, welche mit einer schlechteren BCVA zusammenhing. Es wurden vereinzelt Fallberichte über das Auftreten einer epiretinalen Gliose nach I-ILM Flap Technik publiziert (Kanda et al., 2022; Singh et al., 2021). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum keine exzessive Gliose beobachtet. Dies könnte unter anderem damit begründet sein, dass die „cover“ und nicht die „insertion“ I-ILM Flap Technik angewandt wurde. Park et al. (2019) zeigten, dass die „insertion“ I-ILM Flap Technik und die „cover“ I-ILM Flap Technik zu gleich hohen Verschlussraten bei großen Makulaforamen kamen, wobei die „cover“ I-ILM Flap Technik in Bezug auf die Regeneration der äußeren Netzhautschichten und auf die BCVA überlegen war.

### Visus

Bezogen auf die funktionellen Ergebnisse, ist zu betonen, dass in der vorliegenden Arbeit sowohl die BCVA als auch die BCVA-Verbesserung untersucht wurde.

In dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter postoperativer BCVA-Anstieg über alle Messzeitpunkte von etwa fünf Zeilen im Snellen-Diagramm.

Eine bessere präoperative BCVA korrelierte signifikant mit einer besseren postoperativen BCVA. Zu diesem Ergebnis kamen auch andere Arbeiten (Lachance et al., 2022; Sevgi et al., 2021).

Hervorzuheben in der vorliegenden Arbeit ist der Subgruppenvergleich der funktionellen Ergebnisse abhängig von der Foramengröße. So hatten die Patienten mit kleinem Makulaforamen zu jedem Untersuchungszeitpunkt eine signifikant bessere BCVA als die Patienten mit mittlerem und großem Makulaforamen. In den drei Untergruppen der kleinen, mittleren und großen Makulaforamen zeigte sich in den ersten neun Monaten postoperativ kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die BCVA-Verbesserung. Lediglich nach 12 Monaten zeigte die Gruppe der Patienten mit großem Makulaforamen eine signifikant höhere BCVA-Verbesserung als die Gruppe der Patienten mit kleinem und mittlerem Makulaforamen. Dies könnte damit begründet sein, dass die Patienten mit großem Makulaforamen ein größeres Potenzial der BCVA-Verbesserung aufweisen, da die präoperative BCVA schlechter ist als bei Patienten mit kleinem und mittlerem Makulaforamen („Ceiling-Effekt“).

In wenigen Arbeiten wurde bisher die Verwendung der I-ILM Flap Technik bei mittleren und kleinen Makulaforamen untersucht. Kastl et al. (2022) fanden sehr gute anatomische und funktionelle Ergebnisse bei Augen mit kleinen, mittleren und großen Makulaforamen nach Therapie mittels I-ILM Flap Technik. In einer Arbeit von Chou et al. (2022) wurden Patienten mit kleinem und mittlerem Makulaforamen nach I-ILM Flap Technik bzw. konventionellem ILM-Peeling untersucht. Es zeigte sich eine bessere postoperative BCVA nach sechs Monaten bei Patienten, die mittels I-ILM Flap Technik behandelt wurden. In einer weiteren Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich BCVA und Integrität der EZ bei kleinen und mittleren Makulaforamen nach I-ILM Flap Technik bzw. konventionellem ILM-Peeling (Baumann et al., 2021).

Yamada et al. (2022) fanden keine Unterschiede in der BCVA-Verbesserung bei kleinen und mittleren Makulaforamen nach Therapie mittels I-ILM Flap Technik bzw. konventionellem ILM-Peeling. Jedoch fanden sie eine langsamere Reintegration der Netzhautschichten bei Makulaforamen, welche mittels I-ILM Flap Technik operiert wurden. Ventre et al. (2022) untersuchten kleine und mittlere Makulaforamen und fanden hinsichtlich der Netzhautsensitivität ein schlechteres Ergebnis nach I-ILM Flap Technik verglichen zum konventionellen ILM-Peeling.

### Symptomdauer

In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen einer kürzeren Symptomdauer und einer besseren postoperativen BCVA beschrieben (Kaźmierczak et al., 2018; Lachance et al., 2022). In der vorliegenden Arbeit konnten wir dies nicht bestätigen. Jedoch zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einer längeren Symptomdauer und einem größeren Foramendurchmesser. Dieser steht wiederum mit einer längeren Dauer der Reintegration der äußeren Netzhautschichten und schlechteren BCVA-Werten in Zusammenhang. Daher sind eine frühe Diagnostik und Therapie bedeutsam (Fallico et al., 2021; Steel et al., 2021).

### Modifikationen der I-ILM Flap Technik

Die I-ILM Flap Technik wurde in den vergangenen Jahren in vielen modifizierten Varianten angewandt. Es wurde die Größe, die Form und die Art, in welcher der ILM Flap über des Makulaforamen invertiert wird, variiert. Die Ergänzung der I-ILM Flap Technik mit Applikation von subretinaler Flüssigkeit, Sub-Perfluoro-n-octane (PFO) Injektion, viskoelastischem Material, verschiedenen Vitalfarbstoffen, freien Flaps, und autologem Serum kam in Studien zum Einsatz (Casini et al., 2017; Chou et al., 2021; Ghassemi et al., 2019; Hu et al., 2020; Lai et al., 2015; Lai et al., 2020; Lytvynchuk et al., 2021; Morizane et al., 2014; Michalewska et al., 2015; Park et al., 2019; Velez-Montoya et al., 2018; Xu et al., 2020). Hu et al. (2020) verglichen die „Insertion“ I-ILM Flap Technik mit der I-ILM Flap Technik in Kombination mit autologem Serum. Es zeigten sich in der Gruppe mit autologem Serum bessere anatomische und funktionelle Ergebnisse gegenüber der „Insertion“ I-ILM Flap Technik.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde eine modifizierte Variante der I-ILM Flap Technik beschrieben, welche bei allen Patienten aus diesem Kollektiv angewandt wurde. Bei der sogenannten „Rosetten-I-ILM Flap Technik“ werden mehrere ILM Flaps kreiert, welche dann über das Makulaforamen invertiert werden (Maier et al., 2019).

Die Kopftief-/Bauchlagerung wurde in unserem Kollektiv für drei Tage postoperativ durchgeführt. Ruparelia et al. (2022) zeigten sehr gute Verschlussraten ohne postoperative Lagerung.

## 5.2 Stärken und Limitationen

Diese Arbeit weist einige Stärken auf. Sie liefert neue Erkenntnisse zu morphologischen und funktionellen Ergebnissen bei Patienten mit durchgreifenden Makulaforamen nach Therapie mittels I-ILM Flap Technik, insbesondere durch bisher noch nicht erfolgte Subgruppenanalysen anhand der Foramengröße und der quantitativen Erfassung von Defektlängen der äußeren Netzhautschichten. Das Patientenkollektiv entspricht dabei dem Durchschnitt bei Auftreten eines durchgreifenden Makulaforamens in der Literatur (McCannel et al., 2009), sodass von einer repräsentativen Studie ausgegangen werden kann. Ein weiterer Vorteil dieser Arbeit ist das große Patientenkollektiv und der lange Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Zudem wurden alle Augen vom selben Ophthalmochirurgen nach einem standardisierten Protokoll operiert. Dabei wurde stets die „Rosetten-I-ILM Flap Technik“ angewandt und die gleiche Gastamponade ( $C_3F_8$ ) verwendet. Die prä- und postoperativen Daten wurden nach einem standardisierten Protokoll von stets derselben Person analysiert. Hierdurch konnte ein Interrater-Bias ausgeschlossen werden.

Jedoch hat die vorliegende Arbeit mehrere Limitationen. Es liegt keine gleichmäßige Verteilung von großen, mittleren und kleinen Makulaforamen vor. Dies ist auch dadurch begründet, dass die I-ILM Flap Technik in den vergangenen Jahren bevorzugt bei großen Makulaforamen angewandt wurde, sodass diese den größten Anteil in dieser Arbeit abbilden. Zudem handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign, sodass trotz standardisierter klinischer Abläufe Untersuchungsdaten fehlen. Aufgrund von organisatorischen Schwierigkeiten (lange Anreise der Patienten, Terminvergabe) führten einige Patienten ihre Nachkontrollen extern durch. Allerdings erfolgte von allen Patienten innerhalb von drei Monaten postoperativ mindestens eine Kontrolle in unserer Klinik. Weiterhin variierten die Messzeitpunkte um den vorgegebenen Zeitpunkt von 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten. Um diesem Umstand zu begegnen, wurden exakt gültige Zeitspannen in diesen Bereichen definiert. Das Vorliegen einer Katarakt führt zu einem ausgeprägten Bias hinsichtlich der BCVA. Daher wurde der Linsenstatus bei jedem Untersuchungszeitpunkt erfasst und es wurden separate Analysen der phaken bzw. pseudophaken Patienten durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde kein Vergleich mit der konventionellen Operationsmethode (ILM-Peeling mit Gastamponade) durchgeführt. Dies hätte eine interessante Ergänzung dargestellt, um Aussagen über die



Unterschiede dieser beiden Methoden treffen zu können. Jedoch lag der Fokus dieser Arbeit auf der Untersuchung einer großen Kohorte nach I-ILM Flap Technik und deren Langzeitverlauf sowie den verschiedenen Subgruppenanalysen. Weiterhin beschränkte sich die vorliegende Arbeit bei den funktionellen Parametern auf die BCVA. Weitere Parameter, wie beispielsweise die Netzhautsensitivität in der Mikroperimetrie sowie die retinale Gefäßdichte in der OCT-A (Savastano et al., 2021; Wons et al., 2022), sollten in nachfolgenden Studien untersucht werden.

### **5.3 Ausblick und Fazit für die Praxis**

Die I-ILM Flap Technik führt bei Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen zu sehr guten anatomischen und funktionellen Ergebnissen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine Verschlussrate von 100% und eine signifikante BCVA-Verbesserung über 12 Monate. Diese korrelierte mit der Abnahme der Defektlänge von ELM und EZ, welche einen langandauernden Prozess darstellt. Es wurde insbesondere dargelegt, dass die I-ILM Flap Technik auch für kleine und mittlere durchgreifende Makulaforamen eine gute Therapieoption darstellt, da sich die BCVA-Verbesserung in den Untergruppen über neun Monate postoperativ nicht signifikant unterschied. Lediglich nach 12 Monaten zeigte sich bei Patienten mit großem Makulaforamen eine signifikant größere BCVA-Verbesserung als bei Patienten mit kleinem Makulaforamen. In der vorliegenden Arbeit wurden einige prognostische Faktoren hervorgehoben: Eine kleinere Defektlänge der ELM/EZ bzw. intakte ELM/EZ, ein größerer MHI, eine bessere präoperative BCVA, ein kleinerer Foramendurchmesser sowie eine kleinere Foramenbasis, korrelierten signifikant mit einer besseren postoperativen BCVA.

Die anatomischen Ergebnisse waren auch nach 12 Monaten sehr gut, insbesondere kam es zu keinem erneuten Auftreten eines durchgreifenden Makulaforamens und zu keiner Entstehung einer Re-Gliose. Dies ist insbesondere deswegen hervorzuheben, da die I-ILM Flap Technik bisher aufgrund von Bedenken in Bezug auf die anatomischen Langzeitergebnisse, wie Schädigung der Müllerzellen, Netzhautatrophie und einer möglichen Flap-Dislokation (insbesondere intraoperativ) nur von wenigen Ophthalmochirurgen auch bei kleinen und mittleren durchgreifenden Makulaforamen angewandt wurde (Ghassemi et al., 2019; Imai et al., 2014; Kaźmierczak et al., 2018; Liu et al., 2019; Michalewska et al., 2010; Takai et al., 2019). In der vorliegenden Arbeit

konnten keine intra- oder postoperativen Komplikationen beobachtet werden. Zur Unterstützung der korrekten I-ILM Flap Position und eines trockenen Milieus nach Flüssigkeits-Luft-Austausch kam in der vorliegenden Arbeit die iSD-OCT zum Einsatz. Diese ermöglicht eine kontrollierte Durchführung der I-ILM Flap Technik (Borrelli et al., 2018; Friedrich et al., 2022; Hattenbach et al., 2016; Ip et al., 2002; Lytvynchuk et al., 2019; Maier et al., 2019; Maier et al., 2020). Insbesondere bei Vorliegen von Zusatzfaktoren, wie einer funktionellen Oculus unicus Situation, einer ungünstigen Foramenkonfiguration (hoher MHI) oder einer gleichzeitig vorliegenden altersabhängige Makuladegeneration sollte die I-ILM Flap Technik zur Therapie des durchgreifenden Makulaforamens angewandt werden (Maier et al., 2019; Michalewska & Nawrocki, 2021). In zukünftigen Studien sollte der Langzeitverlauf über einen längeren Zeitraum als 12 Monaten untersucht werden und die zu untersuchenden funktionellen Parameter ergänzt werden.

### III. Literaturverzeichnis

- Azzolini, C., Patelli, F., & Brancato, R. (2001). Correlation between optical coherence tomography data and biomicroscopic interpretation of idiopathic macular hole. *American journal of ophthalmology*, 132(3), 348–355. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01005-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01005-4)
- Baumann, C., Kaye, S., Iannetta, D., Sultan, Z., Dwivedi, R., & Pearce, I. (2020). Effect of inverted internal limiting membrane flap on closure rate, postoperative visual acuity, and restoration of outer retinal layers in primary idiopathic macular hole surgery. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 40(10), 1955–1963. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002707>
- Baumann, C., Dervenis, N., Kirchmair, K., Lohmann, C. P., Kaye, S. B., & Sandinha, M. T. (2021). Functional and morphological outcomes of the inverted internal limiting membrane flap technique in small-sized and medium-sized macular holes <400 µm. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 41(10), 2073–2078. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003160>
- Bleidißel, N., Friedrich, J., Feucht, N., Klaas, J., & Maier, M. (2022). Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 260(10), 3161–3171. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05676-9>
- Bleidißel, N., Friedrich, J., Klaas, J., Feucht, N., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2021). Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 259(7), 1759–1771. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05082-7>
- Bonińska, K., Nawrocki, J., & Michalewska, Z. (2018). Mechanism of "flap closure" after the inverted internal limiting membrane flap technique. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 38(11), 2184–2189. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001861>
- Borrelli, E., Palmieri, M., Aharrh-Gnama, A., Ciciarelli, V., Mastropasqua, R., & Carpineto, P. (2019). Intraoperative optical coherence tomography in the full-thickness macular hole surgery with internal limiting membrane inverted flap placement. *International ophthalmology*, 39(4), 929–934. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0880-8>
- Bottoni, F., Parrulli, S., Mete, M., D'Agostino, I., Cereda, M., Cigada, M., Maggio, E., Maraone, G., Iacovello, D., Bottega, E., Staurenghi, G., & Pertile, G. (2020). Large idiopathic macular hole surgery: remodelling of outer retinal layers after traditional internal limiting membrane peeling or inverted flap technique. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde*, 243(5), 334–341. <https://doi.org/10.1159/000505926>

- Caprani, S. M., Donati, S., Bartalena, L., Vinciguerra, R., Mariotti, C., Testa, F., Porta, G., & Azzolini, C. (2017). Macular hole surgery: the healing process of outer retinal layers to visual acuity recovery. *European journal of ophthalmology*, 27(2), 235–239. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000905>
- Carpineto, P., Borrelli, E., Cerino, L., Guarini, D., Aharrh-Gnama, A., Ciciarelli, V., Iafigliola, C., & Mastropasqua, L. (2021). Inverted ILM flap technique in idiopathic full-thickness macular hole surgery: functional outcomes and their correlation with morphologic findings. *Journal of ophthalmology*, 2021, 6624904. <https://doi.org/10.1155/2021/6624904>
- Casini, G., Mura, M., Figus, M., Loiudice, P., Peiretti, E., De Cillà, S., Fuentes, T., & Nasini, F. (2017). Inverted internal limiting membrane flap technique for macular hole surgery without extra manipulation of the flap. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 37(11), 2138–2144. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001470>
- Chan, C. K., Crosson, J. N., Mein, C. E., & Daher, N. (2017). Pneumatic vitreolysis for relief of vitreomacular traction. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 37(10), 1820–1831. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001448>
- Chan, C. K., Mein, C. E., Glassman, A. R., Beaulieu, W. T., Calhoun, C. T., Jaffe, G. J., Jampol, L. M., MacCumber, M. W., Maguire, M. G., Maturi, R. K., Salehi-Had, H., Rofagha, S., Sun, J. K., Martin, D. F., & DRCR Retina Network (2021). Pneumatic vitreolysis with perfluoropropane for vitreomacular traction with and without macular hole: DRRCR Retina Network Protocols AG and AH. *Ophthalmology*, 128(11), 1592–1603. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.05.005>
- Chatziralli, I., Theodossiadis, P. G., & Steel, D. H. W. (2018). Internal limiting membrane peeling in macular hole surgery; why, when, and how?. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 38(5), 870–882. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001959>
- Chatziralli, I., Machairoudia, G., Kazantzis, D., Theodossiadis, G., & Theodossiadis, P. (2021). Inverted internal limiting membrane flap technique for myopic macular hole: a meta-analysis. *Survey of ophthalmology*, 66(5), 771–780. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2021.02.010>
- Chen, G., Tzekov, R., Jiang, F., Mao, S., Tong, Y., & Li, W. (2020). Inverted ILM flap technique versus conventional ILM peeling for idiopathic large macular holes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 15(7), e0236431. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236431>
- Cheng, L., Freeman, W. R., Ozerdem, U., Song, M. K., & Azen, S. P. (2000). Prevalence, correlates, and natural history of epiretinal membranes surrounding idiopathic macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology*, 107(5), 853–859. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00032-4](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00032-4)
- Choi, J. H., Kim, K. T., Kang, S. W., Bae, K., Lee, S. E., & Kim, A. Y. (2020). Development of idiopathic macular hole in fellow eyes: spectral domain optical coherence tomography features. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 40(4), 765–772. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002439>
- Chou, H. D., Chong, Y. J., Teh, W. M., Chen, K. J., Liu, L., Chen, Y. P., Yeung, L., Hwang, Y. S., Wu, W. C., & Lai, C. C. (2021). Nasal or temporal internal limiting membrane flap assisted by sub-perfluorocarbon viscoelastic injection for macular hole repair. *American journal of ophthalmology*, 223, 296–305. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.09.023>

- Chou, H. D., Liu, L., Wang, C. T., Chen, K. J., Wu, W. C., Hwang, Y. S., Chen, Y. P., Kang, E. Y., Chen, Y. H., Yeung, L., & Lai, C. C. (2022). Single-layer inverted internal limiting membrane flap versus conventional peel for small- or medium-sized full-thickness macular holes. *American journal of ophthalmology*, 235, 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.08.016>
- Dayani, P. N., Maldonado, R., Farsiu, S., & Toth, C. A. (2009). Intraoperative use of handheld spectral domain optical coherence tomography imaging in macular surgery. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 29(10), 1457–1468. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181b266bc>
- Dithmar, S. (2005). Makulaforamen Überblick und aktuelle chirurgische Konzepte [Macular hole. Survey and relevant surgical concepts]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 102(2), 191–207. <https://doi.org/10.1007/s00347-004-1155-5>
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Retinologische Gesellschaft e.V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA, 2022). S1 Leitlinie: Makulaforamen und vitreomakuläre Traktion. AWMF-Registernummer 045-0256. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-0261\\_S1\\_Makulaforamen-und-vitreomakulaere-Traktion\\_2022-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-0261_S1_Makulaforamen-und-vitreomakulaere-Traktion_2022-09.pdf)
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG), Retinologische Gesellschaft e.V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA, 2013). Stellungnahme zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriplasmin (Jetrea®) in der Augenheilkunde. [https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme\\_Ocriplasmin..pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin..pdf)
- Dugel, P. U., Tolentino, M., Feiner, L., Kozma, P., & Leroy, A. (2016). Results of the 2-year ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. *Ophthalmology*, 123(10), 2232–2247. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.043>
- Duker, J. S., Kaiser, P. K., Binder, S., de Smet, M. D., Gaudric, A., Reichel, E., Sadda, S. R., Sebag, J., Spaide, R. F., & Stalmans, P. (2013). The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*, 120(12), 2611–2619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.042>
- Eckardt, C., Eckardt, U., Groos, S., Luciano, L., & Reale, E. (1997). Entfernung der Membrana limitans interna bei Makulalöchern. Klinische und morphologische Befunde [Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 94(8), 545–551. <https://doi.org/10.1007/s003470050156>
- Eckardt, C., Eckert, T., Eckardt, U., Porkert, U., & Gesser, C. (2008). Macular hole surgery with air tamponade and optical coherence tomography-based duration of face-down positioning. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 28(8), 1087–1096. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318185fb5f>
- Ehlers, J. P., Modi, Y. S., Pecun, P. E., Goshe, J., Dupps, W. J., Rachitskaya, A., Sharma, S., Yuan, A., Singh, R., Kaiser, P. K., Reese, J. L., Calabrise, C., Watts, A., & Srivastava, S. K. (2018). The DISCOVER study 3-year results: feasibility and usefulness of microscope-integrated

- intraoperative OCT during ophthalmic surgery. *Ophthalmology*, 125(7), 1014–1027.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.037>
- Enaida, H., Sakamoto, T., Hisatomi, T., Goto, Y., & Ishibashi, T. (2002). Morphological and functional damage of the retina caused by intravitreal indocyanine green in rat eyes. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 240(3), 209–213. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0433-7>
- Ezra E. (2001). Idiopathic full thickness macular hole: natural history and pathogenesis. *The British journal of ophthalmology*, 85(1), 102–108. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.1.102>
- Fallico, M., Jackson, T. L., Chronopoulos, A., Hattenbach, L. O., Longo, A., Bonfiglio, V., Russo, A., Avitabile, T., Parisi, F., Romano, M., Fiore, T., Cagini, C., Lupidi, M., Frisina, R., Motta, L., Rejdak, R., Nowomiejska, K., Toro, M., Ventre, L., & Reibaldi, M. (2021). Factors predicting normal visual acuity following anatomically successful macular hole surgery. *Acta ophthalmologica*, 99(3), e324–e329. <https://doi.org/10.1111/aos.14575>
- Forsaa, V. A., Lindtjørn, B., Kvaløy, J. T., Frøystein, T., & Krohn, J. (2018). Epidemiology and morphology of full-thickness macular holes. *Acta ophthalmologica*, 96(4), 397–404.  
<https://doi.org/10.1111/aos.13618>
- Fragiotta, S., Abdolrahimzadeh, S., Dolz-Marco, R., Sakurada, Y., Gal-Or, O., & Scuderi, G. (2021). Significance of hyperreflective foci as an optical coherence tomography biomarker in retinal diseases: characterization and clinical implications. *Journal of ophthalmology*, 2021, 6096017.  
<https://doi.org/10.1155/2021/6096017>
- 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. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 115(1), 11–21.  
<https://doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150013002>
- Friedrich, J. S., Bleidißel, N., Nasser, A., Feucht, N., Klaas, J., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2022). iOCT in der klinischen Anwendung: Korrelation von intraoperativer Morphologie und postoperativem Ergebnis bei Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen [iOCT in clinical use: Correlation of intraoperative morphology and postoperative visual outcome in patients with full thickness macular hole]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 119(5), 491–496. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01527-w>
- Friedrich, J., Bleidißel, N., Klaas, J., Feucht, N., Nasser, A., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2021). Großes Makulaforamen – immer eine schlechte Prognose? [Large macular hole-Always a poor prognosis?]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 118(3), 257–263. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01178-3>
- Fujimoto, J., & Swanson, E. (2016). The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography. *Investigative ophthalmology & visual science*, 57(9), OCT1–OCT13.  
<https://doi.org/10.1167/iovs.16-19963>

- Gandorfer, A., Haritoglou, C., & Kampik, A. (2008). Toxicity of indocyanine green in vitreoretinal surgery. *Developments in ophthalmology*, 42, 69–81. <https://doi.org/10.1159/000138974>
- Gass J. D. (1988). Idiopathic senile macular hole. Its early stages and pathogenesis. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 106(5), 629–639. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060130683026>
- Gass J. D. (1995). Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of a macular hole. *American journal of ophthalmology*, 119(6), 752–759. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72781-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72781-3)
- Gaudric, A., Haouchine, B., Massin, P., Paques, M., Blain, P., & Erginay, A. (1999). Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 117(6), 744–751. <https://doi.org/10.1001/archophth.117.6.744>
- Gekeler, K., Priglinger, S., Gekeler, F., & Priglinger, C. (2015). Rolle des Glaskörpers für Erkrankungen benachbarter Strukturen [The role of the vitreous body in diseases of neighboring structures]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 112(7), 564–571. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-0056-0>
- Ghassemi, F., Khojasteh, H., Khodabande, A., Dalvin, L. A., Mazloumi, M., Riazi-Esfahani, H., & Mirghorbani, M. (2019). Comparison of three different techniques of inverted internal limiting membrane flap in treatment of large idiopathic full-thickness macular hole. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 13, 2599–2606. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S236169>
- Ghoraba, H. H., Leila, M., Ghoraba, H., Heikal, M. A., & Elgemai, E. E. M. (2019). Comparative study between pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peel and pars plana vitrectomy with internal limiting membrane flap technique for management of traumatic full thickness macular holes. *Journal of ophthalmology*, 2019, 1959082. <https://doi.org/10.1155/2019/1959082>
- Grehn, F. (2012). Glaskörper, Vitrektomie. In *Augenheilkunde (31. Auflage)*, S. 273-286. Springer.
- Gu, C., & Qiu, Q. (2018). Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes: a systematic review and single-arm meta-analysis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 256(6), 1041–1049. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3956-2>
- Guillaubey, A., Malvitte, L., Lafontaine, P. O., Hubert, I., Bron, A., Berrod, J. P., & Creuzot-Garcher, C. (2007). Incidence of retinal detachment after macular surgery: a retrospective study of 634 cases. *The British journal of ophthalmology*, 91(10), 1327–1330. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.115162>
- Haritoglou, C., Hubschman, J. P., Schumann, R. G., & Maier, M. (2021). Optische Kohärenztomographie-Biomarker bei epimakulären Membranen und vitreomakulärem Traktionssyndrom [Optical coherence tomography biomarkers in epimacular membranes and vitreomacular traction syndrome]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 118(4), 308–319. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01349-w>

- Hattenbach, L. O., Framme, C., Junker, B., Pielen, A., Agostini, H., & Maier, M. (2016). Intraoperative Echtzeit-OCT in der Makulachirurgie [Intraoperative real-time OCT in macular surgery]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 113(8), 656–662. <https://doi.org/10.1007/s00347-016-0297-6>
- Hikichi, T., Yoshida, A., Akiba, J., & Trempe, C. L. (1995). Natural outcomes of stage 1, 2, 3, and 4 idiopathic macular holes. *The British journal of ophthalmology*, 79(6), 517–520. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.6.517>
- Hu, X. T., Pan, Q. T., Zheng, J. W., & Zhang, Z. D. (2019). Foveal microstructure and visual outcomes of myopic macular hole surgery with or without the inverted internal limiting membrane flap technique. *The British journal of ophthalmology*, 103(10), 1495–1502. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313311>
- Hu, Z., Lin, H., Liang, Q., & Wu, R. (2020). Comparing the inverted internal limiting membrane flap with autologous blood technique to internal limiting membrane insertion for the repair of refractory macular hole. *International ophthalmology*, 40(1), 141–149. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01162-0>
- Hu, Z., Qian, H., Fransisca, S., Gu, X., Ji, J., Wang, J., Liu, Q., & Xie, P. (2020). Minimal internal limiting membrane peeling with ILM flap technique for idiopathic macular holes: a preliminary study. *BMC ophthalmology*, 20(1), 228. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01505-x>
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., & Puliafito, C. A. (1991). Optical coherence tomography. *Science (New York, N.Y.)*, 254(5035), 1178–1181. <https://doi.org/10.1126/science.1957169>
- Imai, H., & Azumi, A. (2014). The Expansion of RPE Atrophy after the Inverted ILM Flap Technique for a Chronic Large Macular Hole. *Case reports in ophthalmology*, 5(1), 83–86. <https://doi.org/10.1159/000360693>
- Inhoffen, W. (2020). Optische Kohärenztomografie. In Kellner U., Heimann H., Wachtlin J., Lommatzsch A. (Hrsg.), *Atlas des Augenhintergrundes*. (2., vollständig überarbeitete Auflage, S. 64-69). Stuttgart: Thieme. doi: 10.1055/b-002-40807
- Ip, M. S., Baker, B. J., Duker, J. S., Reichel, E., Baumal, C. R., Gangnon, R., & Puliafito, C. A. (2002). Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 120(1), 29–35. <https://doi.org/10.1001/archopht.120.1.29>
- Itoh, Y., Inoue, M., Rii, T., Hiraoka, T., & Hirakata, A. (2012). Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *American journal of ophthalmology*, 153(1), 111–9.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.05.039>
- Iwasaki, M., Ando, R., Aoki, S., & Miyamoto, H. (2022). Restoration process of the outer retinal layers after surgical macular hole closure. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 42(2), 313–320. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003323>



- Johnson M. W. (2010). Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *American journal of ophthalmology*, 149(3), 371–82.e1.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.11.022>
- Juncal, V. R., Chow, D. R., Vilà, N., Kapusta, M. A., Williams, R. G., Kherani, A., & Berger, A. R. (2018). Ocriplasmin versus vitrectomy for the treatment of macular holes. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 53(5), 441–446.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2018.01.017>
- Kanda, K., Nakashima, H., & Emi, K. (2022). Macular pucker formation after inverted internal limiting membrane flap technique: Two case reports. *American journal of ophthalmology case reports*, 25, 101282. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2022.101282>
- Karia, N., Laidlaw, A., West, J., Ezra, E., & Gregor, M. Z. (2001). Macular hole surgery using silicone oil tamponade. *The British journal of ophthalmology*, 85(11), 1320–1323.  
<https://doi.org/10.1136/bjo.85.11.1320>
- Kastl, G., Heidenkummer, P., & Koss, M. J. (2022). 360° inverted internal limiting membrane flap technique for idiopathic macular holes  $\leq 250 \mu\text{m}$ ,  $> 250$  and  $\leq 400 \mu\text{m}$ , and  $> 400 \mu\text{m}$ . *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 260(7), 2183–2190. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05587-9>
- Kaźmierczak, K., Stafiej, J., Stachura, J., Żuchowski, P., & Malukiewicz, G. (2018). Long-Term Anatomic and Functional Outcomes after Macular Hole Surgery. *Journal of ophthalmology*, 2018, 3082194. <https://doi.org/10.1155/2018/3082194>
- Kelly, N. E., & Wendel, R. T. (1991). Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 109(5), 654–659.  
<https://doi.org/10.1001/archopht.1991.01080050068031>
- 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. *American journal of ophthalmology*, 121(6), 605–614.  
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70625-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70625-7)
- Klaas, J. E., Rechl, P., Feucht, N., Siedlecki, J., Friedrich, J., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2021). Functional recovery after macula involving retinal detachment and its correlation with preoperative biomarkers in optical coherence tomography. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 259(9), 2521–2531. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05113-3>
- Krohn J. (2005). Duration of face-down positioning after macular hole surgery: a comparison between 1 week and 3 days. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 83(3), 289–292.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00462.x>
- Kusuhara, S., Teraoka Escaño, M. F., Fujii, S., Nakanishi, Y., Tamura, Y., Nagai, A., Yamamoto, H., Tsukahara, Y., & Negi, A. (2004). Prediction of postoperative visual outcome based on hole

- configuration by optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *American journal of ophthalmology*, 138(5), 709–716. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.04.063>
- la Cour, M., & Friis, J. (2002). Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 80(6), 579–587. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2002.800605.x>
- Lachance, A., Hébert, M., You, E., Rozon, J. P., Bourgault, S., Caissie, M., Tourville, É., & Dirani, A. (2022). Prognostic factors for visual outcomes in closed idiopathic macular holes after vitrectomy: outcomes at 4 years in a monocentric study. *Journal of ophthalmology*, 2022, 1553719. <https://doi.org/10.1155/2022/1553719>
- Lai, C. C., Wu, A. L., Chou, H. D., Teh, W. M., Chen, K. J., Chen, Y. P., Liu, L., Hwang, Y. S., & Wu, W. C. (2020). Sub-perfluoro-n-octane injection of ocular viscoelastic device assisted inverted internal limiting membrane flap for macular hole retinal detachment surgery: a novel technique. *BMC ophthalmology*, 20(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01393-1>
- Lai, C. C., Chen, Y. P., Wang, N. K., Chuang, L. H., Liu, L., Chen, K. J., Hwang, Y. S., Wu, W. C., & Chen, T. L. (2015). Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Repositioning and Autologous Blood for Macular Hole Retinal Detachment in Highly Myopic Eyes. *Ophthalmology*, 122(9), 1889–1898. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.040>
- Lee, C. S., Koh, H. J., Lim, H. T., Lee, K. S., & Lee, S. C. (2012). Prognostic factors in vitrectomy for lamellar macular hole assessed by spectral-domain optical coherence tomography. *Acta ophthalmologica*, 90(8), e597–e602. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2012.02456.x>
- Lee, M. W., Kim, T. Y., Song, Y. Y., Baek, S. K., & Lee, Y. H. (2021). Changes in each retinal layer and ellipsoid zone recovery after full-thickness macular hole surgery. *Scientific reports*, 11(1), 11351. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90955-4>
- Lewis, M. L., Cohen, S. M., Smiddy, W. E., & Gass, J. D. (1996). Bilaterality of idiopathic macular holes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 234(4), 241–245. <https://doi.org/10.1007/BF00430416>
- Li, S. S., You, R., Li, M., Guo, X. X., Zhao, L., Wang, Y. L., & Chen, X. (2019). Internal limiting membrane peeling with different dyes in the surgery of idiopathic macular hole: a systematic review of literature and network Meta-analysis. *International journal of ophthalmology*, 12(12), 1917–1928. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.12.15>
- Liew, G., Nguyen, H., Ho, I. V., White, A. J., Burlutsky, G., Gopinath, B., & Mitchell, P. (2021). Prevalence of vitreoretinal interface disorders in an Australian population: the blue mountains eye study. *Ophthalmology science*, 1(2), 100019. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2021.100019>
- Liu, Y., Wu, C., Wang, Y., Dong, Y., Liang, D., Xiao, B., Han, Q., & Chu, Y. (2019). Risk factors for glial cell proliferation after idiopathic macular hole repair with internal limiting membrane flap. *BMC ophthalmology*, 19(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1265-0>
- Lytvynchuk, L. M., Falkner-Radler, C. I., Krepler, K., Glittenberg, C. G., Ahmed, D., Petrovski, G., Lorenz, B., Ansari-Shahrezaei, S., & Binder, S. (2019). Dynamic intraoperative optical coherence

- tomography for inverted internal limiting membrane flap technique in large macular hole surgery. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 257(8), 1649–1659.  
<https://doi.org/10.1007/s00417-019-04364-5>
- Lytvynchuk, L. M., Ruban, A., Meyer, C., Stieger, K., Grzybowski, A., & Richard, G. (2021). Combination of inverted ILM flap technique and subretinal fluid application technique for treatment of chronic, persistent and large macular holes. *Ophthalmology and therapy*, 10(3), 643–658.  
<https://doi.org/10.1007/s40123-021-00361-2>
- Maier, M., Abraham, S., Frank, C., Feucht, N., & Lohmann, C. P. (2015). Ocriplasmin zur Behandlung der symptomatischen vitreomakulären Traktion mit und ohne Makulaforamen. Erste klinische Erfahrungen [Ocriplasmin as a treatment option for symptomatic vitreomacular traction with and without macular hole. First clinical experiences]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 112(12), 990–994. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-0073-z>
- Maier, M., Bohnacker, S., Klein, J., Klaas, J., Feucht, N., Nasser, A., & Lohmann, C. P. (2019). Vitrektomie mit iOCT-assistierter invertierter ILM-Flap-Technik bei großen Makulaforamina [Vitrectomy and iOCT-assisted inverted ILM flap technique in patients with full thickness macular holes]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 116(7), 617–624. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0769-y>
- Maier, M., Hattenbach, L. O., Klein, J., Nasser, A., Chronopoulos, A., Strobel, M., Lohmann, C. P., & Feucht, N. (2020). Echtzeit-optische Kohärenztomographie-assistierte Hochpräzisionsvitreoretinalchirurgie in der klinischen Routine [Real-time optical coherence tomography-assisted high-precision vitreoretinal surgery in the clinical routine]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 117(2), 158–165.  
<https://doi.org/10.1007/s00347-019-01007-2>
- Maier, M., Schumann, R., Friedrich, J., Klaas, J., & Haritoglou, C. (2021). Biomarker bei durchgreifenden und lamellären Defekten der Makula [Biomarkers in full-thickness and lamellar defects of the macula]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 118(4), 321–336. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01340-5>
- Marques, R. E., Sousa, D. C., Leal, I., Faria, M. Y., & Marques-Neves, C. (2020). Complete ILM peeling versus inverted flap technique for macular hole surgery: a meta-analysis. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 51(3), 187–A2. <https://doi.org/10.3928/23258160-20200228-08>
- Martinez, J., Smiddy, W. E., Kim, J., & Gass, J. D. (1994). Differentiating macular holes from macular pseudoholes. *American journal of ophthalmology*, 117(6), 762–767.  
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70319-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70319-8)
- McCannel, C. A., Ensminger, J. L., Diehl, N. N., & Hodge, D. N. (2009). Population-based incidence of macular holes. *Ophthalmology*, 116(7), 1366–1369.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.01.052>

- Mehta, N., Lavinsky, F., Larochelle, R., Rebhun, C., Mehta, N. B., Yanovsky, R. L., Cohen, M. N., Lee, G. D., Dedania, V., Ishikawa, H., Wollstein, G., Schuman, J. S., Waheed, N., & Modi, Y. (2021). Assessing the ability of preoperative quantitative spectral-domain optical coherence tomography characteristics to predict visual outcome in idiopathic macular hole surgery. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 41(1), 29–36. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002797>
- Meuer, S. M., Myers, C. E., Klein, B. E., Swift, M. K., Huang, Y., Gangaputra, S., Pak, J. W., Danis, R. P., & Klein, R. (2015). The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology*, 122(4), 787–795. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.10.014>
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Adelman, R. A., & Nawrocki, J. (2010). Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*, 117(10), 2018–2025. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.011>
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Dulczewska-Cichecka, K., & Nawrocki, J. (2014). Inverted internal limiting membrane flap technique for surgical repair of myopic macular holes. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 34(4), 664–669. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000042>
- Michalewska, Z., Michalewski, J., Dulczewska-Cichecka, K., Adelman, R. A., & Nawrocki, J. (2015). Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: a comparative study. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 35(9), 1844–1850. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000555>
- Michalewska, Z., & Nawrocki, J. (2021). Vitrectomy with the inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with full-thickness macular hole and dry age-related macular degeneration. *European journal of ophthalmology*, 31(3), 1320–1325. <https://doi.org/10.1177/1120672120921376>
- Morawski, K., Jędrychowska-Jamborska, J., Kubicka-Trzaska, A., & Romanowska-Dixon, B. (2016). The analysis of spontaneous closure mechanisms and regeneration of retinal layers of a full-thickness macular hole: relationship with visual acuity improvement. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 36(11), 2132–2139. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001074>
- Morawski, K., Kocemba-Pilarczyk, K., Zarzycka, M., Dudzik, P., Trojan, S. E., & Laidler, P. (2021). In vitro culture muller cell model to study the role of inverted internal limiting membrane flap technique in macular hole closure. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 72(3), 10.26402/jpp.2021.3.08. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.3.08>
- Mori, K., Saito, S., Gehlbach, P. L., & Yoneya, S. (2007). Treatment of stage 2 macular hole by intravitreal injection of expansile gas and induction of posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*, 114(1), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.07.001>
- Morizane, Y., Shiraga, F., Kimura, S., Hosokawa, M., Shiode, Y., Kawata, T., Hosogi, M., Shirakata, Y., & Okanouchi, T. (2014). Autologous transplantation of the internal limiting membrane for refractory macular holes. *American journal of ophthalmology*, 157(4), 861–869.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.12.028>

- Muqit, M. M. K., Hamilton, R., Ho, J., Tucker, S., & Buck, H. (2018). Intravitreal ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole- A study of efficacy and safety based on NICE guidance. *PloS one*, 13(5), e0197072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197072>
- Neffendorf, J. E., Simpson, A. R. H., Steel, D. H. W., Desai, R., McHugh, D. A., Pringle, E., & Jackson, T. L. (2018). Intravitreal gas for symptomatic vitreomacular adhesion: a synthesis of the literature. *Acta ophthalmologica*, 96(7), 685–691. <https://doi.org/10.1111/aos.13547>
- Oh, J., Yang, S. M., Choi, Y. M., Kim, S. W., & Huh, K. (2013). Glial proliferation after vitrectomy for a macular hole: a spectral domain optical coherence tomography study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 251(2), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2058-9>
- Oh, H. (2014). Idiopathic macular hole. *Developments in ophthalmology*, 54, 150–158. <https://doi.org/10.1159/000360461>
- Oshima, Y., Wakabayashi, T., Sato, T., Ohji, M., & Tano, Y. (2010). A 27-gauge instrument system for transconjunctival sutureless microincision vitrectomy surgery. *Ophthalmology*, 117(1), 93–102.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.043>
- Papp, A., Kiss, E. B., Tímár, O., Szabó, E., Berecki, A., Tóth, J., & Páli, J. (2007). Long-term exposure of the rabbit eye to silicone oil causes optic nerve atrophy. *Brain research bulletin*, 74(1-3), 130–133. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.06.002>
- Park, S. S., Marcus, D. M., Duker, J. S., Pesavento, R. D., Topping, T. M., Frederick, A. R., Jr, & D'Amico, D. J. (1995). Posterior segment complications after vitrectomy for macular hole. *Ophthalmology*, 102(5), 775–781. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30956-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30956-6)
- 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. *Ophthalmology*, 106(7), 1392–1398. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)00730-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00730-7)
- Park, J. H., Lee, S. M., Park, S. W., Lee, J. E., & Byon, I. S. (2019). Comparative analysis of large macular hole surgery using an internal limiting membrane insertion versus inverted flap technique. *The British journal of ophthalmology*, 103(2), 245–250. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311770>
- Prospero Ponce, C. M., Stevenson, W., Gelman, R., Agarwal, D. R., & Christoforidis, J. B. (2016). Ocriplasmin: who is the best candidate?. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 10, 485–495. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S97947>
- 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*. *Ophthalmology*, 103(11), 1721–1726. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30435-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30435-1)
- Ramtohul, P., Parrat, E., Denis, D., & Lorenzi, U. (2020). Inverted internal limiting membrane flap technique versus complete internal limiting membrane peeling in large macular hole surgery: a comparative study. *BMC ophthalmology*, 20(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1294-8>
- Rizzo, S., Tartaro, R., Barca, F., Caporossi, T., Bacherini, D., & Giansanti, F. (2018). Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: a

- comparative study in a large series of patients. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 38 Suppl 1, S73–S78. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001985>
- Rossi, T., Bacherini, D., Caporossi, T., Telani, S., Iannetta, D., Rizzo, S., Moysidis, S. N., Koullis, N., Mahmoud, T. H., & Ripandelli, G. (2020). Macular hole closure patterns: an updated classification. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 258(12), 2629–2638. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04920-4>
- Ruiz-Moreno, J. M., Staicu, C., Piñero, D. P., Montero, J., Lugo, F., & Amat, P. (2008). Optical coherence tomography predictive factors for macular hole surgery outcome. *The British journal of ophthalmology*, 92(5), 640–644. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.136176>
- Runkle, A. P., Srivastava, S. K., Yuan, A., Kaiser, P. K., Singh, R. P., Reese, J. L., & Ehlers, J. P. (2018). Factors associated with development of dissociated optic nerve fiber layer appearance in the pioneer intraoperative optical coherence tomography study. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 38 Suppl 1(Suppl 1), S103–S109. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002017>
- Ruparelia, S., Tuli, R., Park, J. S. Y., Shoham-Hazon, N., & Berco, E. (2022). Inverted internal limiting membrane flap technique without postoperative face-down positioning for macular hole repair. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 42(3), 548–552. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003350>
- Savastano, A., Bacherini, D., Savastano, M. C., Finocchio, L., Dragotto, F., Lenzetti, C., Moroni, R., Caporossi, T., & Rizzo, S. (2021). Optical coherence tomography angiography findings before and after vitrectomy for macular holes: useful or useless?. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 41(7), 1379–1388. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003059>
- Salmon, J. F. (2019). Acquired Macular Disorders. In *Kanski's clinical ophthalmology: A systematic approach (9th ed.)*, S. 592-598. Elsevier Health Sciences.
- Salter, A. B., Folgar, F. A., Weissbrodt, J., & Wald, K. J. (2012). Macular hole surgery prognostic success rates based on macular hole size. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging: the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*, 43(3), 184–189. <https://doi.org/10.3928/15428877-20120102-05>
- Schumann, R. G., Gandorfer, A., Priglinger, S. G., Kampik, A., & Haritoglou, C. (2009). Vital dyes for macular surgery: a comparative electron microscopy study of the internal limiting membrane. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 29(5), 669–676. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318196b1c8>
- Sebag J. (2004). Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 242(8), 690–698. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-0980-1>
- Sen, P., Bhargava, A., Vijaya, L., & George, R. (2008). Prevalence of idiopathic macular hole in adult rural and urban south Indian population. *Clinical & experimental ophthalmology*, 36(3), 257–260. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01715.x>
- Sevgi, D. D., Yee, P. S., Srivastava, S. K., Le, T. K., Abraham, J. R., Reese, J., & Ehlers, J. P. (2021). Longitudinal ellipsoid zone dynamics after macular hole repair in the discover study: structure-

- function assessment. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 41(5), 915–920.  
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002983>
- Shen, Y., Lin, X., Zhang, L., & Wu, M. (2020). Comparative efficacy evaluation of inverted internal limiting membrane flap technique and internal limiting membrane peeling in large macular holes: a systematic review and meta-analysis. *BMC ophthalmology*, 20(1), 14.  
<https://doi.org/10.1186/s12886-019-1271-2>
- Shimozono, M., Oishi, A., Hata, M., & Kurimoto, Y. (2011). Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 249(10), 1469–1476.  
<https://doi.org/10.1007/s00417-011-1681-1>
- Shiode, Y., Morizane, Y., Matoba, R., Hirano, M., Doi, S., Toshima, S., Takahashi, K., Araki, R., Kanzaki, Y., Hosogi, M., Yonezawa, T., Yoshida, A., & Shiraga, F. (2017). The role of inverted internal limiting membrane flap in macular hole closure. *Investigative ophthalmology & visual science*, 58(11), 4847–4855. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21756>
- Silva, N., Ferreira, N., Pessoa, B., Correia, N., Beirão, J. M., & Meireles, A. (2021). Inverted internal limiting membrane flap technique in the surgical treatment of macular holes: 8-year experience. *International ophthalmology*, 41(2), 499–507. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01600-4>
- Singh, R. P., Li, A., Bedi, R., Srivastava, S., Sears, J. E., Ehlers, J. P., Schachat, A. P., & Kaiser, P. K. (2014). Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *The British journal of ophthalmology*, 98(3), 356–360.  
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304219>
- Singh, D. V., Reddy, R. R., Sharma, Y. R., & Upadhyay, A. (2021). Epiretinal membrane from uncontrolled gliosis after inverted ILM flap technique for idiopathic macular hole. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina*, 52(12), 663–665. <https://doi.org/10.3928/23258160-20211126-01>
- de Smet, M. D., Gandorfer, A., Stalmans, P., Veckeneer, M., Feron, E., Pakola, S., & Kampik, A. (2009). Microplasma intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. *Ophthalmology*, 116(7), 1349–1355.e13552.  
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.03.051>
- Spaide R. F. (2012). "Dissociated optic nerve fiber layer appearance" after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 32(9), 1719–1726.  
<https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182671191>
- Spaide, R. F., Fujimoto, J. G., Waheed, N. K., Sadda, S. R., & Staurenghi, G. (2018). Optical coherence tomography angiography. *Progress in retinal and eye research*, 64, 1–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.11.003>
- Spiteri Cornish, K., Lois, N., Scott, N. W., Burr, J., Cook, J., Boachie, C., Tadayoni, R., la Cour, M., Christensen, U., & Kwok, A. K. (2014). Vitrectomy with internal limiting membrane peeling

- versus no peeling for idiopathic full-thickness macular hole. *Ophthalmology*, 121(3), 649–655. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.020>
- Spitzer, M. S., & Januschowski, K. (2015). Gesunder Glaskörper und seine Alterung [Aging and age-related changes of the vitreous body]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 112(7), 552–558. <https://doi.org/10.1007/s00347-015-0031-9>
- Stalmans, P., Benz, M. S., Gandorfer, A., Kampik, A., Girach, A., Pakola, S., Haller, J. A., & MIVI-TRUST Study Group (2012). Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *The New England journal of medicine*, 367(7), 606–615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110823>
- Staurengi, G., Sadda, S., Chakravarthy, U., Spaide, R. F., & International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel (2014). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology*, 121(8), 1572–1578. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.023>
- Steel, D. H., & Lotery, A. J. (2013). Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eye (London, England)*, 27 Suppl 1(Suppl 1), S1–S21. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.212>
- Steel, D. H., Donachie, P. H. J., Aylward, G. W., Laidlaw, D. A., Williamson, T. H., Yorston, D., & BEAVRS Macular hole outcome group (2021). Factors affecting anatomical and visual outcome after macular hole surgery: findings from a large prospective UK cohort. *Eye (London, England)*, 35(1), 316–325. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0844-x>
- Tadayoni, R., Paques, M., Massin, P., Mouki-Benani, S., Mikol, J., & Gaudric, A. (2001). Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*, 108(12), 2279–2283. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00856-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00856-9)
- Takai, Y., Tanito, M., Sugihara, K., & Ohira, A. (2019). The role of single-layered flap in temporal inverted internal limiting membrane flap technique for macular holes: pros and cons. *Journal of ophthalmology*, 2019, 5737083. <https://doi.org/10.1155/2019/5737083>
- Thompson, J. T., Glaser, B. M., Sjaarda, R. N., & Murphy, R. P. (1995). Progression of nuclear sclerosis and long-term visual results of vitrectomy with transforming growth factor beta-2 for macular holes. *American journal of ophthalmology*, 119(1), 48–54. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73812-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73812-7)
- Tsui, M. C., & Yang, C. M. (2021). Early and late macular changes after the inverted internal limiting membrane flap technique for a full-thickness macular hole. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 41(1), 20–28. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002796>
- Ullrich, S., Haritoglou, C., Gass, C., Schaumberger, M., Ulbig, M. W., & Kampik, A. (2002). Macular hole size as a prognostic factor in macular hole surgery. *The British journal of ophthalmology*, 86(4), 390–393. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.4.390>
- Velez-Montoya, R., Ramirez-Estudillo, J. A., Sjöholm-Gomez de Liano, C., Bejar-Cornejo, F., Sanchez-Ramos, J., Guerrero-Naranjo, J. L., Morales-Canton, V., & Hernandez-Da Mota, S. E. (2018).



- Inverted ILM flap, free ILM flap and conventional ILM peeling for large macular holes. *International journal of retina and vitreous*, 4, 8. <https://doi.org/10.1186/s40942-018-0111-5>
- Ventre, L., Fallico, M., Longo, A., Parisi, G., Russo, A., Bonfiglio, V., Marolo, P., Caselgrandi, P., Avitabile, T., Borrelli, E., & Reibaldi, M. (2022). Conventional internal limiting membrane peeling versus inverted flap for small-to-medium idiopathic macular hole: A Randomized Trial. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 42(12), 2251–2257. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003622>
- Vieregge, M., Valmaggia, C., Scholl, H. P. N., & Guber, J. (2019). Microstructural retinal regeneration after internal limiting membrane flap surgery for repair of large macular holes: a 1-year follow-up study. *International ophthalmology*, 39(6), 1277–1282. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0941-z>
- Villate, N., Lee, J. E., Venkatraman, A., & Smiddy, W. E. (2005). Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes. *American journal of ophthalmology*, 139(2), 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.09.029>
- Wakabayashi, T., Fujiwara, M., Sakaguchi, H., Kusaka, S., & Oshima, Y. (2010). Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology*, 117(9), 1815–1824. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2010.01.017>
- Wang, S., Xu, L., & Jonas, J. B. (2006). Prevalence of full-thickness macular holes in urban and rural adult Chinese: the Beijing Eye Study. *American journal of ophthalmology*, 141(3), 589–591. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.10.021>
- Watzke, R. C., & Allen, L. (1969). Subjective slitbeam sign for macular disease. *American journal of ophthalmology*, 68(3), 449–453. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(69\)90712-0](https://doi.org/10.1016/0002-9394(69)90712-0)
- Wojtkowski, M., Leitgeb, R., Kowalczyk, A., Bajraszewski, T., & Fercher, A. F. (2002). In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *Journal of biomedical optics*, 7(3), 457–463. <https://doi.org/10.1117/1.1482379>
- Wolf, S., & Wolf-Schnurrbusch, U. (2010). Spectral-domain optical coherence tomography use in macular diseases: a review. *Ophthalmologica. Journal international d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde*, 224(6), 333–340. <https://doi.org/10.1159/000313814>
- Wons, J., Pfister, I. B., Anastasi, S., Steinhauer, S., Niederprim, S. A., & Garweg, J. G. (2022). Functional outcome after macular hole surgery: comparison of standard perimetry with microperimetry. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 16, 2235–2243. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S367431>
- Wu, A. L., Liu, Y. T., Chou, H. D., Chuang, L. H., Chen, K. J., Chen, Y. P., Liu, L., Yeung, L., Wang, N. K., Hwang, Y. S., Wu, W. C., & Lai, C. C. (2021). Role of growth factors and internal limiting membrane constituents in müller cell migration. *Experimental eye research*, 202, 108352. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108352>

- Xu, Q., & Luan, J. (2020). Internal limiting membrane flap technique in macular hole surgery. *International journal of ophthalmology*, 13(5), 822–831. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.05.19>
- Yamada, K., Oishi, A., Kusano, M., Kinoshita, H., Tsuiki, E., & Kitaoka, T. (2022). Effect of inverted internal limiting membrane flap technique on small-medium size macular holes. *Scientific reports*, 12(1), 731. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04739-x>
- Yamashita, T., Sakamoto, T., Terasaki, H., Iwasaki, M., Ogushi, Y., Okamoto, F., Takeuchi, M., Yasukawa, T., Takamura, Y., Ogata, N., Nakamura, Y., & writing committee of Japan-Clinical Retina Research Team (J-CREST) (2018). Best surgical technique and outcomes for large macular holes: retrospective multicentre study in Japan. *Acta ophthalmologica*, 96(8), e904–e910. <https://doi.org/10.1111/aos.13795>
- Yang, J., Xia, H., Liu, Y., Wang, X., Yuan, H., Hou, Q., Ge, Y., Ding, Y., Wang, Y., Wang, C., & Li, X. (2021). Ellipsoid zone and external limiting membrane-related parameters on spectral domain-optical coherence tomography and their relationships with visual prognosis after successful macular hole surgery. *Frontiers in medicine*, 8, 779602. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.779602>
- Yang, J. M., Choi, S. U., Kim, Y. J., Kim, R., Yon, D. K., Lee, S. W., Shin, J. I., Lee, J. Y., & Kim, J. G. (2022). Association between epiretinal membrane, epiretinal proliferation, and prognosis of full-thickness macular hole closure. *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 42(1), 46–54. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003262>
- Yaqoob, Z., Wu, J., & Yang, C. (2005). Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *BioTechniques*, 39(6 Suppl), S6–S13. <https://doi.org/10.2144/000112090>
- Ye, T., Yu, J. G., Liao, L., Liu, L., Xia, T., & Yang, L. L. (2019). Macular hole surgery recovery with and without face-down posturing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC ophthalmology*, 19(1), 265. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1272-1>
- Yoo, 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. *American journal of ophthalmology*, 122(1), 67–75. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)71965-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71965-8)

## IV. Abkürzungsverzeichnis

BCVA	Bestkorrigierte Sehschärfe (engl. best-corrected visual acuity)
BVA	Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V.
C <sub>3</sub> F <sub>8</sub>	Perfluoropropane (Summenformel)
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
DONFL	Dissoziation der Optikusfaserschicht (engl. dissociated optic nerve fiber layer)
ELM	Äußere Grenzmembran (engl. external limiting membrane)
ERM	Epiretinale Membran
EZ	Ellipsoide Zone (engl. ellipsoide zone)
FTMH	Durchgreifendes Makulaforamen (engl. full-thickness macular hole)
HEYEX	Heidelberg Eye Explorer
ILM	Innere limitierende Membran (engl. internal limiting membrane)
IVTS Group	International Vitreomacular Traction Study Group
iSD-OCT	Intraoperative SD-OCT
LogMAR	Einheit für den Visus (engl. logarithm of the minimum angle of resolution)
MHI	Makulaforamenindex (engl. Macular Hole Index)
OCT	Optische Kohärenztomographie (engl. optical coherence tomography)
OS	Äußere Photorezeptorsegmente (engl. outer segments of photoreceptors)
PPV	Pars-Plana-Vitrektomie
RG	Retinologische Gesellschaft e.V.
RPE	Retinales Pigmentepithel
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spektral-Domänen-optische-Kohärenztomographie (engl. spectral domain)
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion

### V. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schema der Entstehung des durchgreifenden Makulaforamens
- Abbildung 2: Das durchgreifende Makulaforamen aus Sicht des Untersuchers und Patienten
- Abbildung 3: Darstellung der Stadien eines Makulaforamens mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT)
- Abbildung 4: Standardisiertes Messprotokoll eines Makulaforamens mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT) und Caliper Tool
- Abbildung 5: Darstellung der Netzhautschichten mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT)
- Abbildung 6: Vermessung der Defektlängen der äußeren Netzhautschichten mittels Spektral-Domänen-Optische Kohärenztomographie (SD-OCT) und Caliper Tool
- Abbildung 7: Die „Rosetten-I-ILM Flap Technik“
- Abbildung 8: Intraoperative Darstellung der I-ILM Flap Technik mittels intraoperativer SD-OCT

### VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der klinischen Einteilung des Makulaforamens und der Klassifikation für vitreoretinale Erkrankungen der IVTS Group

Tabelle 2: Die Klassifikation für vitreoretinale Erkrankungen der IVTS Group

### VII. Publikationen und Kongressbeiträge

#### Publikationen

**Bleidißel**, N., Friedrich, J., Klaas, J., Feucht, N., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2021). Inverted internal limiting membrane flap technique in eyes with large idiopathic full-thickness macular hole: long-term functional and morphological outcomes. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 259(7), 1759–1771. <https://doi.org/10.1007/s00417-021-05082-7>

**Bleidißel**, N., Friedrich, J., Feucht, N., Klaas, J., & Maier, M. (2022). Visual improvement and regeneration of retinal layers in eyes with small, medium, and large idiopathic full-thickness macular holes treated with the inverted internal limiting membrane flap technique over a period of 12 months. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 260(10), 3161–3171. <https://doi.org/10.1007/s00417-022-05676-9>

Friedrich, J., **Bleidißel**, N., Klaas, J., Feucht, N., Nasser, A., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2021). Großes Makulaforamen – immer eine schlechte Prognose? [Large macular hole- Always a poor prognosis?]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 118(3), 257–263. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01178-3>

Friedrich, J. S., **Bleidißel**, N., Nasser, A., Feucht, N., Klaas, J., Lohmann, C. P., & Maier, M. (2022). iOCT in der klinischen Anwendung: Korrelation von intraoperativer Morphologie und postoperativem Ergebnis bei Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen [iOCT in clinical use: correlation of intraoperative morphology and postoperative visual outcome in patients with full thickness macular hole]. *Der Ophthalmologe: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 119(5), 491–496. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01527-w>

### Kongressbeiträge

MOG 2023, München, Deutschland: Multiple Evanescent White Dot Syndrome (MEWDS). **Bleidißel, N.**

EyeCademy 2022, München, Deutschland: Zentrale areoläre Aderhautdystrophie (CACD). **Bleidißel, N.**

DOG 2022, Berlin, Deutschland: Durchgreifendes Makulaforamen und epiretinale Membran – gemeinsam eine schlechtere Prognose? **Bleidißel N.;** Friedrich J., Klaas J., Feucht N., Maier M.

DOG 2022, Berlin, Deutschland: Funktionelle und morphologische Ergebnisse bei Patienten mit großem durchgreifendem Makulaforamen nach Vitrektomie mit invertierter ILM Flap Technik. Maier M., Friedrich J., Klaas J., **Bleidißel N.**

DOG 2022, Berlin, Deutschland: Durchgreifendes Makulaforamen in Zeiten von COVID-19. **Bleidißel N.;** Klaas J., Maier M.

DOG 2021, virtuell: Die Rolle lamellärer Makuladefekte bei der Entstehung durchgreifender Makulaforamen nach kompletter hinterer Glaskörperabhebung. Klaas J., **Bleidißel N.;** Feucht N., Schworm B., Siedlecki J., Priglinger S.G., Maier M.

DOG 2021, virtuell: Funktionelle und morphologische Ergebnisse nach Pars-Plana-Vitrektomie und ILM-Peeling mit invertierter ILM Flap Technik bei Patienten mit kleinen, mittelgroßen und großen durchgreifenden Makulaforamen. **Bleidißel N.;** Klaas J., Friedrich J., Feucht N., Lohmann C.P., Maier M.

DOG 2021, virtuell: Funktionelle und morphologische Langzeitergebnisse über 4 Jahre nach Vitrektomie und ILM-Peeling mit invertierter ILM Flap Technik bei Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen. Maier M., Friedrich J., Feucht N., Klaas J., Lohmann C.P., **Bleidißel N.**

DOG 2020, virtuell: Mikrostrukturelle foveale Reintegration nach Pars-Plana-Vitrektomie und ILM-Peeling mit invertierter ILM Flap Technik bei Patienten mit durchgreifendem Makulaforamen – eine funktionelle und morphologische Langzeitanalyse. Maier M., **Bleidißel N.**, Klein J., Feucht N., Lohmann C.P., Klaas J.

DOG 2019, Berlin, Deutschland: Funktionelle und morphologische Ergebnisse nach Pars-Plana-Vitrektomie und i-OCT assistiertem ILM-Peeling mit invertierter ILM Flap Technik bei Patienten mit durchgreifenden Makulaforamen – eine Analyse über 12 Monate. Maier M., **Bleidißel N.**, Bohnacker S., Lohmann C.P., Feucht N.

DOG 2019, Berlin, Deutschland: iSD-OCT kontrollierte Chirurgie – Postoperativer Verlauf von inverted-Flap ILM-Peeling im Vergleich zum konventionellen ILM-Peeling bei durchgreifendem Makulaforamen. Klein J., **Bleidißel N.**, Klaas J., Feucht N., Nasseri A., Lohmann C.P., Maier M.

ARVO 2019 Vancouver, Kanada: Functional and Morphological Outcomes in Patients with Idiopathic Full-Thickness Macular Hole using the Inverted Internal Limiting Membrane Flap Technique – A Subgroup Analysis. **Bleidißel N.**, Bohnacker S., Feucht N., Lohmann C.P., Maier, M.

EURETINA 2018, Wien, Österreich: Functional and morphological outcomes in patients with large idiopathic full-thickness macular holes using the inverted internal limiting membrane flap technique. **Bleidißel N.**, Bohnacker S., Feucht N., Lohmann C.P., Maier M.

DOG 2018, Bonn, Deutschland: Funktionelle und morphologische Ergebnisse nach Pars-Plana-Vitrektomie und i-OCT assistiertem ILM-Peeling mit invertierter ILM Flap Technik bei Patienten mit großem durchgreifenden Makulaforamen. Maier M., **Bleidißel N.**, Bohnacker S., Nasseri A., Lohmann C.P., Feucht N.



### VIII. 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, dem kommissarischen Direktor der Augenklinik am Klinikum rechts der Isar, Herrn Prof. Dr. Mathias M. Maier. Ich bin sehr dankbar für die freundliche Überlassung dieses spannenden Themas und dem damit ermöglichten Einstieg in die Welt der Augenheilkunde. Ich konnte zu jeder Zeit auf seine freundliche, motivierende Unterstützung vertrauen und von seiner großen fachlichen Kompetenz profitieren. Vielen Dank, für die Motivation zur Teilnahme an zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen im Rahmen des Dissertationsprojekts und darüber hinaus.

Herrn Prof. Dr. Dr. Chris Patrick Lohmann, dem ehemaligen und bedauerlicherweise viel zu früh von uns gegangenen Direktor der Augenklinik, danke ich für die Ermöglichung meiner Promotion und meinem Einstieg zur Facharztausbildung in der Augenheilkunde am Klinikum rechts der Isar.

Ich danke Herrn PD Dr. Nikolaus Feucht, dem Mentor meiner Dissertation, für sein Interesse an meiner Arbeit, die fortwährende Motivation und die gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank an Frau Dr. Julia Friedrich, meiner Arbeitskollegin und Freundin, die mich hervorragend in das Thema der Makulaforamen und der optischen Kohärenztomographie eingearbeitet hat.

Meinen Eltern, Julia und Steffen Bleidißel, danke ich von ganzem Herzen für Ihre unendliche, liebevolle Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg. Ich weiß, dass ich immer auf sie zählen kann.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinem Freund Christoph Gold, der über die gesamte Zeit der Dissertation immer ein guter Zuhörer, Ratgeber und Motivator für mich war.

### **XI. Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Nathalie Bleidißel, erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

*„Funktionelle und morphologische Ergebnisse der invertierten ILM Flap Technik bei Patienten mit idiopathischem durchgreifendem Makulaforamen“*

eigenständig verfasst habe, ohne mich Hilfsmitteln zu bedienen, die in dieser Arbeit nicht angegeben sind. Ich versichere, dass ich alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich bestätige hiermit, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form und nicht in Auszügen oder Teilen bei dieser oder einer anderen Universität zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht in: Bleidißel et al., 2021; Bleidißel et al., 2022; Friedrich et al., 2021.

Nathalie Bleidißel

München, den 20.01.2023