

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR AUGENHEILKUNDE  
PROF. DR. HORST HELBIG  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER FAKTOREN AUF DAS FUNKTIONELLE  
UND MORPHOLOGISCHE ERGEBNIS BEI DER CHIRURGISCHEN BEHANDLUNG  
IDIOPATHISCHER MAKULAFORAMINA

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Teresa Jenisch

2017



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR AUGENHEILKUNDE  
PROF. DR. HORST HELBIG  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

DER EINFLUSS UNTERSCHIEDLICHER FAKTOREN AUF DAS FUNKTIONELLE  
UND MORPHOLOGISCHE ERGEBNIS BEI DER CHIRURGISCHEN BEHANDLUNG  
IDIOPATHISCHER MAKULAFORAMINA

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Teresa Jenisch

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Wolfgang Herrmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Mark Berneburg

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 2017

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Abstract .....	2
2. Zusammenfassung der Publikationspromotion .....	3
2.1 Hintergrund .....	3
2.2 Einleitung .....	3
2.2.1 Definition und Klinik des Makulaforamens .....	3
2.2.2 Pathophysiologie und Therapie der unterschiedlichen Formen des Makulaforamens .....	4
2.2.4 Therapie des idiopathischen Makulaforamens .....	10
2.2.4.1 Pharmakologische Vitreolyse .....	10
2.2.4.2 Pars plana Vitrektomie mit ILM-Peeling, Endotamponade, ggf. Membran-Peeling .....	10
2.2.5 Zielsetzung der Studie .....	11
2.3 Material und Methoden .....	12
2.4 Statistische Analyse.....	14
2.5 Studienergebnisse.....	14
2.6 Diskussion .....	18
2.8. Literaturverzeichnis.....	22
2.9. Abkürzungsverzeichnis .....	29
3. Danksagung .....	30
4. Publikation.....	31

## 1. Abstract

**Zielsetzung:** Ziel der retrospektiven Studie war die Erhebung unterschiedlicher Faktoren, die das morphologische und funktionelle Ergebnis bei der chirurgischen Behandlung idiopathischer Makulaforamina (IMF) beeinflussen. Im Besonderen wurde der Einfluss der chirurgischen Erfahrung des einzelnen Operateurs auf das postoperative Ergebnis untersucht.

**Methodik:** Insgesamt wurden 225 Operationen (pars plana Vitrektomie (ppV) mit Peeling der Lamina limitans interna (ILM) und Endotamponade) an IMF, die von 6 Operateuren unterschiedlichen Erfahrungsgrades an der Augenklinik der Universität Regensburg durchgeführt wurden, untersucht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 20.5 Monate. Erhoben wurden die Verschlussrate, intra- und postoperative Komplikationen und der Visusanstieg nach erfolgter Operation. Die Ergebnisse wenig erfahrener vitreoretinaler Chirurgen wurden mit denjenigen sehr erfahrener Operateure verglichen.

**Ergebnisse:** Die durchschnittliche Lochgröße betrug 381  $\mu\text{m}$  (SD=168). Zur Entfernung der Lamina limitans interna (ILM) wurde Brilliant Blue G (BBG) in 109 Augen (48%) und Indozyaningrün (ICG) in 116 (52%) Augen verwendet. Als Endotamponade fungierte 20% SF6 in 38 (17%) Augen, 16% C2F6 in 33 (15%) Augen und 16% C3F8 in 154 (68%) Augen. In 194 (86%) Augen konnte das IMF primär operativ verschlossen werden. Der durchschnittliche präoperative Visus betrug 0.84 log MAR (logarithm of the Minimum Angle of Resolution) (log MAR; SD=0.29, range: 0.3-1.5); die Operation führte zu einem durchschnittlichen Visusanstieg um 0.4 (SD=0.37) log MAR Einheiten. Obwohl sich die Verschlussraten der Löcher hinsichtlich der intraoperativen Verwendung von BBG und ICG nicht unterschieden, zeigte sich in der Gruppe der Augen, die unter Zuhilfenahme von BBG operiert wurden, ein besserer postoperativer Visus (log MAR: BBG: 0.38 [95% Konfidenzintervall (CI):0.32,0.44] vs. ICG: 0.48 [95%CI:0.42,0.54], P=0.029). Einziger Risikofaktor für den erfolgreichen Lochverschluss war die Größe des IMF (Odds Ratio (OR)=2.36 per 100  $\mu\text{m}$ , 95%CI: 1.71, 3.25, P<0.001). Chirurgen mit  $\geq 6$  Jahren vitreoretinalchirurgischer Erfahrung erzielten allerdings einen besseren postoperativen Visus als Chirurgen mit 0-3 Jahren Erfahrung, unabhängig von der Lochgröße, dem präoperativen Visus, dem verwendeten Vitalfarbstoff und der Nachbeobachtungszeit (0-3 Jahre [0.27,  $\Delta\text{log MAR}$ ] vs.  $\geq 6$  Jahre 0.43,  $\Delta\text{log MAR}$ ], P=0.009).

**Zusammenfassung:** Unsere Daten zeigen, dass wenig erfahrene Operateure gute anatomische und funktionelle Resultate erzielten. Chirurgen mit einem hohen Erfahrungsgrad erreichten jedoch noch bessere funktionelle Ergebnisse.

## **2. Zusammenfassung der Publikationspromotion**

„Der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf das funktionelle und morphologische Ergebnis bei der chirurgischen Behandlung idiopathischer Makulaforamina“

### **2.1 Hintergrund**

Die Pars plana Vitrektomie (ppV) mit Entfernung der Lamina limitans interna (ILM) ist eine etablierte Therapie zur Behandlung idiopathischer primärer Makulaforamina (IMF).

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde analysiert, welche Einflussfaktoren das anatomische und funktionelle postoperative Resultat beeinflussen.

Im Speziellen wurde hierbei auch der Einfluss des Erfahrungsgrades des Operateurs auf das postoperative Ergebnis untersucht.

### **2.2 Einleitung**

#### **2.2.1 Definition und Klinik des Makulaforamens**

##### *Definition*

Als Makulaforamen bezeichnet man einen durchgreifenden Defekt der Neuroretina im Bereich der Fovea, von der ILM der Retina bis zum retinalen Pigmentepithel (RPE) reichend. [1]

Hiervon abzugrenzen sind lamalläre Makulaforamina und sogenannte Pseudoforamina, bei denen kein durchgreifender Netzhautdefekt besteht.

Eine weitere Unterteilung erfolgt nach dem Entstehungsmechanismus. IMF werden von sekundären Makulaforamina unterschieden.

## *Klinik*

Das Makulaforamen führt zu einer Verschlechterung oder dem Verlust der zentralen Sehschärfe. Zusätzlich können begleitende Metamorphopsien auftreten.

### **2.2.2 Pathophysiologie der unterschiedlichen Formen des Makulaforamens**

#### *Hintere Glaskörperabhebung (PVD)*

Für den Mechanismus der Lochentstehung spielen Alterungsprozesse des Glaskörpers eine entscheidende Rolle. Der Glaskörper ist von gelartiger Konsistenz und besteht zu 98% aus Wasser und zu 2 % aus strukturellen Makromolekülen. [2,3] Der Glaskörper ist mit der ILM der Retina verbunden. Das Interface zwischen ILM und Glaskörperrinde besteht aus einem Adhäsionskomplex, der Fibronectin und Laminin beinhaltet und die Anheftung der Glaskörperrinde an der ILM vermittelt. [4] Im Laufe des Lebens findet eine physiologische Verflüssigung des Glaskörpers mit einer hinteren Glaskörperabhebung im Bereich der vitreoretinalen Grenzfläche statt (posterior vitreal detachment, PVD). Dieser Prozess verläuft bei den meisten Menschen problemlos. Gewöhnlich beginnt die Abhebung des Glaskörpers vielerorts im Bereich der peripheren Netzhaut. Die physiologische hintere Glaskörperabhebung schreitet dann langsam voran, bevor die Komplettierung der Glaskörperabhebung im Bereich der Makularegion und im Bereich des Nervus Opticus stattfindet.

Im Rahmen einer pathologischen hinteren Glaskörperabhebung, auch inkomplette Glaskörperabhebung genannt, kann es zur Ausbildung verschiedener krankhafter Veränderungen kommen, die sich im Bereich der vitreoretinalen Grenzfläche abspielen. Neben der Entstehung eines IMF sind das Auftreten präretinaler traktiver Membranen, das vitreofoveale Traktionssyndrom (VMT) und das zystische Makulaödem zu erwähnen. Auch bei der Pathogenese anderer retinaler Erkrankungen ist eine inkomplette PVD involviert. So spielt diese im Rahmen der proliferativen diabetischen Retinopathie (pDRP) oder der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration (nAMD) ebenfalls eine Rolle.



## *Pathophysiologie und Therapie der unterschiedlichen Formen des Makulaforamens*

### *IMF*

Bei der pathologischen/ inkompletten PVD mit unvollständiger Vitreolyse und fehlender Lösung der vitreoretinalen Adhärenzen mit eventueller Spaltung des Glaskörpers (Vitreoschisis) können mechanische traktive Komponenten zum Auseinanderweichen der fovealen Netzhaut führen, was in einem IMF resultiert. [1] Therapeutisch kommen eine medikamentöse Vitreolyse bei kleinen Löchern bis 250 µm mittels Ocriplasmin oder eine ppV mit ILM-Peeling und Endotamponade zum Einsatz.

### *Sekundäres Makulaforamen*

Neben dem häufigeren IMF finden sich seltener sekundäre Makulaforamina, die ohne das Vorhandensein einer pathologischen PVD in Folge anderer Ursachen entstehen können, z.B. nach okulärem Trauma, im Rahmen von Endophthalmitiden, nach Netzhautoperationen oder im Rahmen diverser Makulopathien (z.B. pDRP, nAMD, myope Makulopathie, makuläre Teleangiektasien Typ 2).

### *Lamelläres Makulaforamen*

Von durchgreifenden Makulaforamina abzugrenzen sind lamelläre Makulaforamina, welche sich durch einen partiellen fovealen retinalen Defekt auszeichnen, wobei die äußeren Netzhautschichten meist erhalten bleiben. Lamelläre Makulaforamina führen in der Regel zu einer deutlich geringeren Sehbeeinträchtigung als durchgreifende Makulalöcher. Eine Visusverschlechterung schreitet meist nur sehr langsam voran. Als ursächlich werden anterioposteriore und tangentielle Glaskörpertraktionen und Kraftvektoren durch präretinale Membranen angesehen. Wie das sekundäre durchgreifende Makulaforamen können sekundäre lamelläre Foramina auch im Rahmen multipler Makulopathologien entstehen. Eine operative Versorgung wird kontrovers diskutiert, da sich die Erfolge bezüglich einer postoperativen Visuserholung in Grenzen halten. Die postoperative Visusverbesserung, die in 25%-75% der Fälle angegeben wird, wird eher auf die Entfernung einer vorhandenen präretinalen Membran zurückgeführt und weniger auf den Lochverschluss. [4,5]

### *Pseudomakulaforamen*

Pseudomakulaforamina führen ebenfalls zu einem deutlich geringeren Visusabfall als durchgreifende Makulaforamina. Im Gegensatz zu durchgreifenden Makulaforamina oder lamellären Makulaforamina liegt im Falle eines Pseudoforamens kein fovealer Gewebsverlust vor. Die zentrale Netzhautdicke ist normal oder lediglich leicht verdünnt. Pathognomonisch ist das Vorhandensein einer begleitenden präretinalen Membran. Durch deren traktive Komponente verzieht sie die foveale Kontur indem sie das retinale Gewebe Richtung Zentrum verschiebt. Die hierdurch aufgetriebenen, verdickten, steilen foavealen Ränder führen zum klinischen Aspekt eines vermeintlichen Loches bzw. lamellären Loches, wobei zentral kein Gewebsverlust vorliegt. [6] Falls die epiretinale Membran zu Metamorphopsien und einem Visusabfall führt kann eine ppV mit Membran - Peeling indiziert sein.

### **2.2.3 Epidemiologie, Diagnostik und Stadieneinteilung des idiopathischen Makulaforamens**

#### *Epidemiologie*

Das IMF tritt meist bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres auf. Die Prävalenz liegt bei 3/1000, wobei Frauen häufiger als Männer betroffen sind. [7,8] In diesem Zusammenhang wird ein veränderter postmenopausaler Hormonhaushalt, der Einfluss auf vitreoretinale Pathologien nehmen könnte, diskutiert. [9] Zeigt sich auf einem Auge bereits ein IMF, ist das Risiko am Partnerauge für die Entstehung eines IMF mit 7-15% in einem Zeitraum von 4-6 Jahren deutlich erhöht. [10,11]

## *Biomikroskopie*

Biomikroskopisch können kleine Foramina als kleiner gelber Punkt im Foveabereich, der sich in fortgeschrittenen Stadien zu einem gelblichen Ring ausbreitet, gesehen werden. Ein durchgreifendes Loch kann aufgeworfene Ränder und den typischen „Salamischeibenaspekt“ aufweisen.

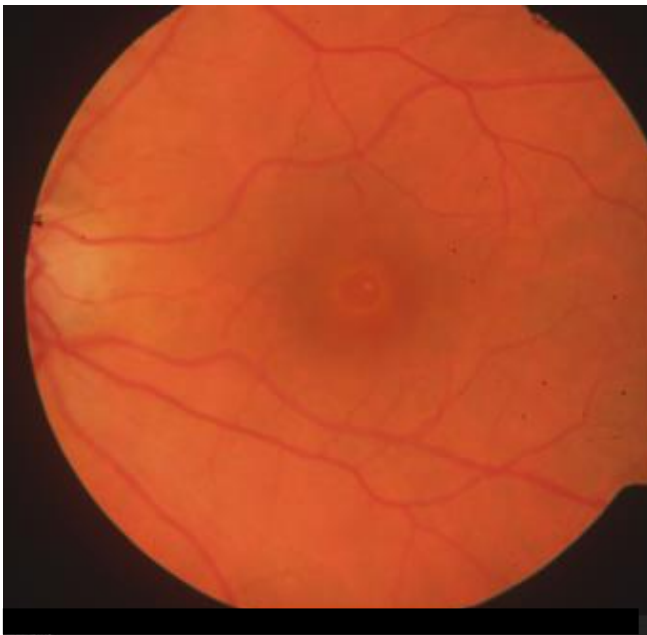


Abb.1:

Fundusfoto durchgreifendes Makulaforamen:  
„Salamischeibenaspekt“ und zystisch aufgeworfene, weissliche Lochränder.

Bei größeren Löchern kann ein sog. „Operkulum/Pseudooperkulum“ als verdichtetes präfoveales Gewebe vor dem Loch im Glaskörperaum sichtbar sein. Histologische Untersuchungen dieser (Pseudo-) operkula zeigten proliferierte Astrozyten und Müller-Zellen, in einigen Fällen auch neuronale bzw. Photorezeptorzellelemente. [11-13]

JM. Gass erarbeitete 1995 anhand biomikroskopischer Beobachtungen die Einteilung des IMF in vier Stadien. [14]

## *Optische Kohärenztomographie (OCT)*

Im Zeitalter der OCT wird die Einteilung nach Gass von einer Stadieneinteilung nach OCT-Kriterien abgelöst. Die OCT ist ein hochauflösendes Bildgebungsverfahren, mit der die einzelnen Netzhautschichten, der Durchmesser des Loches, die Glaskörpersituation und eventuelle traktive Komponenten und epiretinale Membranen sehr genau visualisiert werden können. Sie lieferte durchschlagende neue Erkenntnisse zum Verständnis des Pathomechanismus bei der Lochentstehung. Mittels OCT Bildern lassen sich wichtige Aufschlüsse über die Wahl der geeigneten Therapie sowie die postoperative Verschluss- und Visusprognose geben.

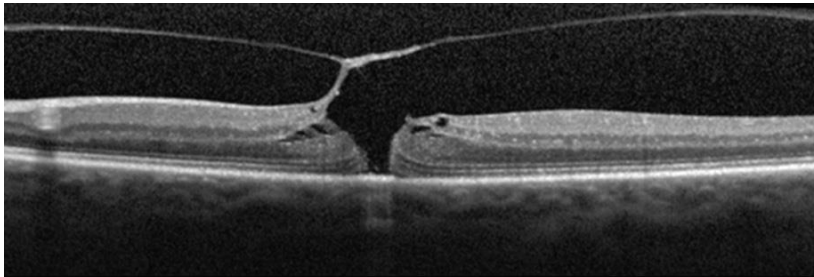


Abb.2:

Bild und Beschreibung aus Duker JS, Kaiser PK, Binder S et al (2013).

The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole.

Ophthalmology 120(12):2611–2619

Primary macular hole. The inner flap of retina was adherent to the vitreous, there were cystoid spaces in the retina, and there was a slight upturn of the inner margins of the hole.

Anhand der Lochgröße in der OCT, der Glaskörpersituation in der OCT und dem Entstehungsmechanismus hat die **International Vitreomacular Traction Study Group** im Jahr 2013 folgende Klassifikation erarbeitet: [4]

*Characteristic Attributes of Clinical Stages of the International Vitreomacular Traction Study Classification System for Vitreomacular Adhesion, Traction, and Macular Hole*

Tabelle 1 nach Duker JS, Kaiser PK, Binder S et al (2013) The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 120(12):2611–2619

<b>Clinical Stages</b>	<b>Attributes</b>	<b>Comments</b>
VMA	Vitreous adhesion to central macula with no demonstrable retinal morphologic changes	Has been called stage 0 in the past when contralateral eye has FTMH; normal appearance on clinical examination; no symptoms
VMT	Vitreous adhesion to central macula with demonstrable changes by OCT but no full thickness tissue dehiscence; may include the following: tissue cavitation, cystoid changes in macula, loss of foveal contour, elevation of fovea above RPE	May or may not have yellow changes in central macula on examination; can be referred to as impending macular hole if FTMH in contralateral eye
Small FTMH	Hole <250 µm, may be round or have a flap adherent to vitreous; operculum may or may not be present	Visual acuity may be relatively good; optimal size for successful repair by pharmacologic vitreolysis; very high probability of success with vitrectomy surgery
Medium FTMH	Hole >250 but <400 µm; may be round or have a flap adherent to vitreous; operculum may or may not be present	High probability of success with vitrectomy surgery
Large FTMH	Hole >400 µm; vitreous more likely to be fully separated from macula	Slightly less probability of successful closure with vitrectomy surgery

Legend: FTMH = full-thickness macular hole; OCT = optical coherence tomography; RPE = retinal pigment epithelium; VMA = vitreomacular adhesion; VMT = vitreomacular traction.

## **2.2.4 Therapie des idiopathischen Makulaforamens**

### **2.2.4.1 Pharmakologische Vitreolyse**

Über Jahrzehnte galt als einzige Therapieoption zum Verschluss eines IMF die operative Versorgung, meist mittels ppV, ILM-Peeling und Endotamponade. Seit Mai 2013 ist Ocriplasmin, ein Wirkstoff zur enzymatischen Vitreolyse, in Deutschland zugelassen. Ocriplasmin besitzt die Eigenschaft, die durch Fibronektin und Laminin vermittelte Adhäsion im vitreoretinalen Übergangsbereich der Makula zu lösen. [15,16]

Eine intravitreale Medikamentenapplikation von Ocriplasmin – (Jetrea®) – kann alternativ zur ppV bei fokaler vitreomakulärer Traktion (VMT) mit einer Anheftungsbasis von  $\leq 1500 \mu\text{m}$  im Makulabereich, ohne sichtbare epiretinale Membran bei kleinen IMF ( $\leq 250 \mu\text{m}$ ) versucht werden. Die Erfolgsaussichten für einen Lochverschluss kleinerer Makulaforamen bewegen sich je nach Studie im Bereich von ca. 40%. [16,17]

Nach pharmakologischer Vitreolyse wurden Nebenwirkungen wie passagere Photopsien, Glaskörpertrübungen bis hin zu vorübergehendem Visusverlust, Nacht- und Farbsehstörungen beschrieben. [16,17]

Falls sich 4 Wochen nach stattgehabter Ocriplasmin -Injektion kein Lochverschluss zeigt wird derzeit die Durchführung einer ppV mit ILM - Peeling und Endotamponade empfohlen. [18]

### **2.2.4.2 Pars plana Vitrektomie mit ILM-Peeling, Endotamponade, ggf. Membran-Peeling**

Standard für die Therapie größerer IMF bleibt weiterhin die operative Versorgung mittels ppV, ILM-Peeling und Endotamponade. Hierbei wird der Glaskörper entfernt, die ILM unter Zuhilfenahme von Vitalfarbstoffen dargestellt und vorsichtig mit feinsten Pinzetten von der Netzhaut innerhalb der makulären Gefäßarkaden abgezogen.

Die erfolgreiche Entfernung der ILM ist mit einem geringeren Risiko der postoperativen Wiedereröffnung des Makulaforamens vergesellschaftet. Die ILM scheint als eine Art Leitstruktur für Zellproliferationen zu fungieren. Beim ILM-Peeling werden verbliebene Glaskörperreste und Myofibroblasten entfernt. Dies verhindert die Ausbildung postoperativer traktiver Membranen. Ein durch ILM-Peeling induziertes mechanisches Trauma im Bereich

der ILM könnte außerdem zu einer vermehrten Zytokinfreisetzung mit Aktivierung der Gliazellproliferation führen, welche in einem erfolgreichen Lochverschluss resultiert. [19-21] Falls zusätzlich eine epi/präretinale Membran vorliegt wird diese ebenfalls entfernt.

Im Anschluss erfolgt eine Endotamponade (Luft, SF6, C2F6, C3F8). Diese hat die Funktion, potentielle Flüssigkeit aus dem Lochbereich zu verdrängen. Somit wird der Verschluss des Foramens durch proliferierendes gliöses Gewebe ermöglicht. Damit die Tamponade erfolgreich wirken kann, wird dem Patient meist für mindestens eine Woche zu einer Gesichtstief-Haltung geraten. Hierdurch tamponiert die im Augapfel befindliche Gasblase den Makulabereich. Die Verschlussrate nach erfolgter ppV mit ILM-Peeling und Endotamponade ist hoch und wird mit 55% bis zu über 90% in neueren Studien angegeben. [22-30] Jüngere Patienten, ein besserer Ausgangsvisus, eine kurze Symptombdauer und das Vorhandensein eines kleinen Loches sind mit besseren postoperativen Ergebnissen vergesellschaftet. Die Visuserholung findet über mehrere Monate bis zu über einem Jahr postoperativ statt. Ein ausschlaggebendes Kriterium für den Visusanstieg nach der Operation scheint die Reorganisation der äußeren Netzhautschichten zu sein. Diese korreliert signifikant mit dem Visusanstieg. [31] Im Rahmen der operativen Versorgung können verschiedene intra- und postoperative Komplikationen auftreten die das Ergebnis negativ beeinflussen. Beschrieben werden z.B. Netzhautrisse und Netzhautablösungen, iatrogene Makulaforamina, Makulaödem, ausbleibender Lochverschluss, Wiedereröffnen des Makulaforamens und eine postoperative Endophthalmitis. [32-34]

Zudem hängt der operative Erfolg mit den mikrochirurgischen Fertigkeiten des Operateurs wie seiner Fähigkeit der Koordination im Raum und der Präzision seiner Bewegungen zusammen, wobei diese größtenteils mit dem Erfahrungsgrad des Operateurs korrelieren. [35]

### **2.2.5 Zielsetzung der Studie**

In der vorliegenden Studie wurden die Komplikationsrate und die postoperativen Ergebnisse der Makulalochoperationen an IMF an der Augenklinik der Universität Regensburg untersucht. Risikofaktoren, die Einfluss auf das anatomische und funktionelle Ergebnis nehmen können, wurden ermittelt, insbesondere wurde der Einfluss des Erfahrungsgrades des Chirurgen auf Komplikationen und das postoperative Ergebnis im Rahmen der ppV mit ILM-

Peeling und Endotamponade untersucht und mit den Ergebnissen sehr erfahrener Chirurgen verglichen.

## **2.3 Material und Methoden**

### *Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien*

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Operationen an IMF, die von 6 Chirurgen mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad durchgeführt wurden, ausgewertet. Alle Operationen wurden im Zeitraum zwischen Januar 2005 und Dezember 2011 an der Augenklinik der Universität Regensburg durchgeführt. Anhand einer elektronischen Patientendatenbank, der Patientenakten, der Operationsprotokolle und der durchgeführten OCT- Dokumentation (Stratus OCT [Carl Zeiss Meditec, Jena] oder Spectralis OCT [Heidelberg Engineering, Heidelberg]) wurden die für die Studie relevanten Patientendaten ermittelt. Eingeschlossen wurden insgesamt 225 Augen die auf Grund eines IMF operiert worden waren. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines durchgreifenden Makulaforamens. Augen mit einer anderen vorbestehenden visusbeeinträchtigenden Erkrankung und voroperierte Augen - mit Ausnahme einer zuvor durchgeführten Kataraktoperation - wurden ausgeschlossen. Die erhobenen Parameter beinhalteten Alter, Geschlecht, präoperativer bestkorrigierter Visus (best corrected vision acuity, BCVA), Linsenstatus, Vorhandensein einer präretinalen Membran in der OCT, Stadium des IMF und Größe des Makulaforamens. Die Lochgröße wurde anhand der präoperativ durchgeführten OCT- Scans erhoben (6 Scans), wobei der Scan mit der größten sichtbaren Öffnung zur Vermessung verwendet wurde. Die Vermessung erfolgte mittels Caliper Funktion im Bereich der engsten Stelle des Loches in der Mitte der Netzhautschichten.

### *Postoperatives Ergebnis*

Kontrolliert wurde der Verschluss des IMF 6-8 Wochen nach stattgehabter Operation mittels OCT. Der Lochverschluss wurde als Verbindung der Lochränder miteinander oder als Wiederanlegen der Lochränder an das RPE definiert. Der Status der ellipsoiden Zone (EZ) wurde anhand der postoperativen OCT Scans kontrolliert. Aus den elektronischen Patientenakten und aus den Operationsprotokollen wurden der Linsenstatus sowie intra- und postoperative Komplikationen entnommen. Hierzu zählen eine postoperative



Endophthalmitis, iatrogene intraoperative Netzhautrisse und postoperative Netzhautablösungen. Der bestkorrigierte postoperative Visus bei der letzten Vorstellung in der Klinik wurde dokumentiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 20.5 Monaten (range: 1-80 Monate).

### *Operationsverfahren*

In allen Fällen erfolgte eine 23 Gauge oder 20 Gauge Vitrektomie mit ILM –Peeling und Gastamponade. Alle Operationen wurden mit einer Alcon Accurus Einheit (Alcon, Freiburg, Deutschland) durchgeführt. Für das ILM- Peeling wurde ICG 0.05% (ICG-Pulson; Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) oder Brilliant Peel (Brilliant Peel; Geuder, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Der Färbevorgang dauerte ca. 10-20s.

In allen phaken Augen erfolgte im Rahmen der Vitrektomie eine Phakoemulsifikation mit Implantation einer Kunstlinse. Postoperativ wurde allen Patienten zu einer Gesicht-tief-Haltung für mindestens eine Woche geraten.

### *Erfahrungsgrad des Chirurgen*

Die 225 Makulalochoperationen wurden von 6 Operateuren durchgeführt. Jeder Operateur (Nr. [n] 1-6) operierte eine unterschiedliche Anzahl von Makulalöchern im Untersuchungszeitraum (n1=36 vs. n2=67 vs. n3=34 vs. n4= 31 vs. n5=15 vs. n6=42). 5 der 6 Operateure wurden durchgehend an der Augenklinik der Universität Regensburg ausgebildet. Ein Operateur verfügte über extern erworbene vitreoretinal- chirurgische Vorerfahrung von mindestens 6 Jahren. Um den individuellen Grad an operativer Erfahrung zu beschreiben, wurden alle Operationsprotokolle der Augenklinik der Universität Regensburg der einzelnen Operateure ermittelt. Die Anzahl an Jahren, in denen der Chirurg vor der Makulalochoperation bereits vitreoretinal-chirurgisch tätig war, wurde für den Zeitpunkt jeder Makulalochoperation für den Operateur festgestellt. Somit erfolgte die Einteilung nach dem Grad der Erfahrung des Operateurs in Subgruppen von 0- mehr als 6 Jahren an Erfahrung: Gruppe I (0-3 Jahre Erfahrung, n=43), Gruppe II (4 Jahre Erfahrung, n=41) Gruppe III (5 Jahre Erfahrung, n=44) Gruppe IV ( $\geq$  6 Jahre Erfahrung, n=97).

Wir verglichen die Ergebnisse der unerfahrenen Chirurgen (Gruppe I) mit denjenigen sehr erfahrener Chirurgen (Gruppe IV). Die Gruppen II und III wurden dazu verwendet, einen eventuellen Erfahrungszugewinn, der Einfluss auf das operative Ergebnis nehmen könnte, aufzuzeigen und um eine eventuelle Lernkurve darstellen zu können.

## **2.4 Statistische Analyse**

Die Daten wurden in einer SPSS-Tabelle erfasst und mit Hilfe der SPSS-Software Version 20,0 analysiert. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.

Für die statistische Analyse wurden die Visuswerte in log Mar (logarithm of the minimum angle of resolution) Äquivalente konvertiert. Die Patientencharakteristika wurden für kontinuierliche Variablen zu Mittelwerten (Standardabweichung) und für Bereiche mit Minimum bis Maximum, für kategoriale Variablen zu Häufigkeiten und Prozenten zusammengefasst. Um zwei kontinuierliche Variablen zu vergleichen wurde der Student's t-test verwendet, wohingegen für den Vergleich kategorialer Variablen ein exact unconditional Pearson's chi-squared statistic (z-pooled) verwendet wurde.

Für den Vergleich der Visusänderung in log MAR zwischen den Gruppen wurde eine Kovarianzanalyse verwendet (ANCOVA), worin die Gruppe als Hauptfaktor und der Ausgangsvisuswert (log MAR) als Kovariate verwendet wurden um unterschiedliche Ausgangsvisuswerte ausgleichen zu können. Zusammenhänge zwischen Patienten-/Operationsparametern und dem Lochverschluss wurden unter Verwendung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse analysiert. Einfache und multivariable logistische Regressionsmodelle wurden berechnet, wobei das multivariable Modell nur Variablen mit einem p-Wert  $< 0.05$  im einfachen Modell beinhaltete.

## **2.5 Studienergebnisse**

### *Patientencharakteristika*

In die Studie wurden 225 Augen von 225 Patienten im Alter von 48 bis 85 Jahren (Mittelwert=70, [SD=7]) eingeschlossen. Von 225 Patienten waren 73 (32%) männlich und 181 (80%) Augen waren phak. In 36 Augen (16%) war eine epi-/präretinale Membran auf den

präoperativen OCT Bildern sichtbar. Der durchschnittliche präoperative Visus lag bei 0.84 log MAR (SD=0.29, range: 0.3–1.5). Die durchschnittliche Lochgröße betrug 381  $\mu\text{m}$  (SD=168, range: 50–1,185  $\mu\text{m}$ ).

### *Operationsmethode, Ergebnisse und Komplikationen*

In 177 (79%) Augen wurde eine 20 Gauge Vitrektomie und in 48 (21%) Augen eine 23 Gauge Vitrektomie durchgeführt. Für das ILM- Peeling wurde Brilliant peel in 109 (48%) Augen und ICG in 116 (52%) Augen verwendet. Als intraokulare Tamponade fungierte 20% SF<sub>6</sub> in 38 (17%), 16% C<sub>2</sub>F<sub>6</sub> in 33 (15%) und 16% C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> in 154 (68%) Augen. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 63 Minuten (SD=19, range: 24–117 Minuten) wobei unerfahrene Chirurgen mehr Zeit als erfahrene Operateure benötigten (Gruppe I vs. Gruppe IV: 75.88 Minuten [SD=17.68] vs. 53.41 Minuten [SD=13.60]).

### *Intraoperative and postoperative Komplikationen*

Eine postoperative Netzhautablösung trat insgesamt in 8 (3.6%) Augen auf, häufiger in Gruppe I (7%) und II (7.3%) als in den Gruppen III (0%) und IV (2.1%). In 96 (43%) Augen erfolgte intraoperativ eine Kryokoagulation und/oder Laserphotokoagulation vermuteter oder manifester Netzhautrisse. Es zeigten sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der mehr und weniger erfahrenen Operateure, allerdings wurde tendenziell häufiger Kryokoagulation und/oder Laserkoagulation in den Gruppen II und III durchgeführt, in den Gruppen I und IV hingegen fanden weniger Behandlungen statt. Ein persistierendes Makulaödem wurde in 4 von 225 (1.8%) Augen beobachtet. In diesen Fällen erfolgte eine zeitgleiche Kataraktoperation. Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit zeigte sich keine postoperative Endophthalmitis und in den postoperativ durchgeführten OCT-Bildern kein Wiedereröffnen eines Loches und kein iatrogen verursachtes Makulaforamen.

### *Anatomische und funktionelle Ergebnisse*

Insgesamt erfolgte in 194/225 (86%) Augen ein primärer postoperativer Lochverschluss. Hinsichtlich der Verschlussrate zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die univariate Regressionsanalyse wurde mit dem Makulalochverschluss als abhängige Variable und mit allen erhobenen Patienten- und Operationscharakteristika (Alter, Geschlecht, Inzisionsgröße, präoperativer Visus, präoperative epiretinale Membran, Vitalfarbstoff, Erfahrungsgang des Operateurs, Operationsdauer, Tamponade) als unabhängige Variable berechnet. Die einzigen Risikofaktoren, die sich signifikant auf die Wahrscheinlichkeit des Lochverschlusses auswirkten, waren Lochgröße (OR: 2,36 pro 100µm: 95%-CI 1,72 – 3,23,  $P<0.001$ ) und Lochstadium (OR (Stadium 3 vs Stadium 2) 12,7; 95%-CI 3,6 – 44,6;  $P<0.001$ ; OR (Stadium 4 vs Stadium 2) 14,6; 95%-CI 3,8 – 56,9;  $P<0.001$ ). Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass die Lochgröße der einzige signifikante Risikofaktor mit einem OR von 2,36 pro 100 µm war (95% CI: 1,71, 3,25,  $P<0.001$ ).

Der durchschnittliche bestkorrigierte präoperative Visus aller Patienten betrug 0.84 (SD=0.29, range: 0.3–1.5) log MAR. Im Median wurde der postoperative Visus nach 20.5 Monaten erhoben.

Erzielt wurde ein durchschnittlicher Visusanstieg um 0.4 (SD=0.37) log MAR Einheiten. Unter Bezugnahme der verschiedenen Basiskriterien (präoperativer Visus, Lochgröße, Nachbeobachtungszeit, Vitalfarbstoff) ergaben die Daten, dass der postoperative Visusanstieg in der Gruppe der wenig erfahrenen Operateure (Gruppe I/0-3 Jahre Erfahrung) im Vergleich zu denjenigen der Gruppe sehr erfahrener Operateure (Gruppe IV/ $\geq$  6 Jahre Erfahrung) geringer war. ( $\Delta$ log MAR [change of visual acuity after surgery: pre-log MAR–post-log MAR]: Gruppe I: vs  $\Delta$ log MAR: Gruppe IV: 0.27 [0.18, 0.37] vs 0.43 [0.37, 0.49],  $P=0.009$ )

### *Zusätzliche Ergebnisse*

#### *Vitalfarbstoff*

ILM-Peeling nach Anfärbung mit BBG führte zu einem signifikant besseren Visusergebnis als ILM-Peeling mittels ICG (log MAR: BBG: 0.38 [95% CI: 0,32, 0,44] vs. ICG: 0.48 [95% CI: 0,42, 0,54],  $P=0.029$ ).

### *Epi-/präretinale Membran*

Augen mit präoperativ sichtbarer epi-/präretinaler Membran in der OCT zeigten im Hinblick auf das funktionelle Ergebnis keine Unterschiede im Vergleich zu Augen ohne sichtbare präoperative Membran. (log MAR: 0.42 [95%-CI: 0,31 – 0,53] vs. 0.43 [95%-CI: 0,38 – 0,48],  $P=0.85$ ).

### *Inzisionsgröße (Gauge) in Zusammenhang mit postoperativer Ablatio*

Eine Ablatio trat in 8 von 225 Augen auf. Netzhautablösungen ereigneten sich nur in der 20 Gauge Gruppe (5%,  $n=8/177$  Augen) und niemals nach einer 23 Gauge Vitrektomie (0%,  $n=0/48$  Augen,  $P=0.21$ ).

### *Inzisionsgröße (Gauge) in Zusammenhang mit intraoperativen Rissen*

Es zeigte sich kein höheres Risiko ( $P=0.32$ ) für die Entstehung intraoperativer, retinaler Risse während der 20 Gauge Vitrektomie (45%,  $79/177$ ) verglichen mit der 23 Gauge Vitrektomie (35%,  $17/48$ ).

### *Integrität der EZ*

Durchschnittlich erfolgte die OCT- Kontrolle 6-8 Wochen postoperativ. In  $61/225$  Augen konnte aufgrund eines Wechsels der Hardware der verwendeten OCT Systeme keine Beurteilung der äußeren Netzhautschichten erfolgen. In  $92/164$  Augen zeigte sich eine durchgängige EZ, in  $72/164$  Augen blieb die Reorganisation aus. Die Reorganisation der EZ korrelierte mit dem Erfahrungsgrad des Chirurgen, das Ergebnis zeigte jedoch keine statistische Signifikanz.

## 2.6 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde erstmals der Einfluss des Erfahrungsgrades des Chirurgen auf das Ergebnis im Rahmen von Makulalochoperationen an IMF untersucht.

Die Daten zeigen, dass Chirurgen während ihrer Ausbildung im Bereich der vitreoretinalen Chirurgie gute anatomische und funktionelle Ergebnisse erreichten.

Chirurgen mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der vitreoretinalen Chirurgie erzielten allerdings noch bessere funktionelle Resultate.

Zahlreiche Studien haben sich mit der Erhebung potentieller Risikofaktoren, die mit einem fehlenden postoperativen Verschluss des Makulaforamens nach Makulalochchirurgie einhergehen, beschäftigt. [36-42] Lochgröße, schlechter präoperativer Visus und Dauer der Symptome gelten als prognostisch ungünstige Faktoren.

Darüber hinaus konnte anhand der immer präziser werdenden hochauflösenden OCT-Aufnahmen gezeigt werden, dass der präoperative Status der äußeren Netzhautschichten bzw. deren Reorganisation nach der Operation entscheidend mit der Visusprognose korreliert. [31] Der Nutzen des ILM -Peelings unter Verwendung verschiedener Vitalfarbstoffe, die verschiedenen Möglichkeiten der Endotamponade und die Notwendigkeit der Dauer der postoperativen Gesicht-tief-Lagerung wurden in der Literatur ausführlich diskutiert. [43,44] Wir analysierten die Komplikationsrate und den Erfolg im Rahmen der Makulalochchirurgie im Zusammenhang mit dem Erfahrungsgrad des Operateurs. Klinische Studien demonstrieren, dass eine höhere Komplikationsrate während der Ausbildung von Kataraktoperateuren zu verzeichnen ist. [35,45] Im Rahmen der Makulalochoperation stellt das ILM -Peeling neben der ppV eine große Herausforderung für den unerfahrenen Operateur dar.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass unerfahrene Operateure eine akzeptable Verschlussrate erreichten (Gruppe I, 84%), die sich im Bereich der in der Literatur angegebenen Verschlussraten von 55% bis über 90 % bewegt. [22-30] Die Prävalenz für die Entstehung von iatrogenen Netzhautrissen während der Makulalochoperation wird mit 0%-14.6% angegeben, retinale postoperative Ablationes werden in 1.1-14 % der Fälle verzeichnet. [32,46-48] Im Untersuchungszeitraum traten in 3.6 % der Augen postoperative Ablationes auf. Weder eine Endophthalmitis noch ein Wiedereröffnen eines Makulaloches fand statt.

Während des Untersuchungszeitraums wurde das Operationsverfahren im Hinblick auf die verwendeten Vitalfarbstoffe, den Durchmesser der verwendeten Instrumente und die Wahl der Gastamponade modifiziert. Dennoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Lochverschluss und dem verwendeten Vitalfarbstoff, dem Durchmesser der verwendeten Instrumente und der unterschiedlichen Gastamponaden.

In der Literatur wird beschrieben, dass die Verwendung von 23 Gauge oder 25 Gauge Instrumenten im Rahmen der ppV das Risiko für die Entstehung von Sklerotomie-assoziierten Netzhautrissen und von postoperativer Netzhautablösung senken kann. Durch die Verwendung kleiner Trokare im Rahmen der 23 Gauge Vitrektomie komme es beim Ein- und Ausführen der Instrumente zu geringerer Interaktion und Bewegung im Bereich der Glaskörperbasis. [48]

Unsere Ergebnisse konnten im Vergleich der 23 Gauge Gruppe mit der 20 Gauge Gruppe keinen Unterschied bezüglich der Anzahl intraoperativ aufgetretener Netzhautrisse finden, allerdings traten postoperative Netzhautablösungen nur in der 20 G Gruppe auf. Dieses Ergebnis könnte einen protektiven Effekt der Vitrektomie mittels möglichst kleiner Zugangswege und mit Instrumenten möglichst geringen Durchmessers im Hinblick auf retinale Komplikationen im Rahmen der Makulalochoperationen aufzeigen. Um eine statistische Aussage über eine Signifikanz zu treffen war die Fallzahl zu klein.

Die Operateure der Gruppen II und III führten häufiger intraoperative Kryo- oder Laserkoagulationen auf Grund intraoperativ entdeckter Netzhautrisse oder degenerativer behandlungsbedürftiger Netzhautregionen durch als Operateure der Gruppen I und IV. Möglicherweise entdeckten wenig erfahrene Operateure weniger behandlungsbedürftige Netzhautregionen, erfahrenere Chirurgen der Gruppe II und III entdeckten und behandelten mehr retinale Läsionen wohingegen sehr erfahrene Chirurgen (Gruppe IV) eventuell weniger Netzhautkomplikationen verursachten und daher weniger Behandlungen durchführten. Iatrogene Makulaforamina waren in den postoperativen OCT Kontrollen nicht sichtbar. Da die Makularegion postoperativ nur mit 6 OCT –Scans der Scanlänge von 5,780 µm untersucht wurde, könnten kleine Löcher allerdings übersehen worden sein.

Vielfach wurde über die mögliche Toxizität des Vitalfarbstoff ICG, der zum Darstellen der ILM eingesetzt wurde, diskutiert. ICG wird z.B. dafür verantwortlich gemacht in vitro retinale Zelluntergänge zu verursachen und darüber hinaus zur Atrophie des Sehnervs und zu

persistierenden Gesichtsfeldeinschränkungen zu führen. [49-52] BBG hingegen gilt als sicherer und nur minimal toxisch. [53-54] Unsere Ergebnisse zeigen bessere Visusergebnisse derjenigen Augen, die unter Verwendung von BBG operiert wurden.

Insgesamt konnte ein postoperativer Visusanstieg um mehr als 0.2 log MAR Einheiten in 64% Fällen erreicht werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten anderer Studien. [23, 26, 55] Allerdings erreichten Chirurgen mit  $\geq 6$  Jahren Erfahrung auf dem Gebiet der vitreoretinalen Chirurgie bessere postoperative Visusergebnisse.

Nicht immer ist ein erfolgreicher Lochverschluss mit einem postoperativen Visusanstieg vergesellschaftet. Seit der Einführung der hochauflösenden OCT konnte gezeigt werden, dass die Reorganisation der äußeren Netzhautschichten maßgeblich am Visusergebnis beteiligt ist. [31, 56, 57] Die Studienergebnisse zeigten, dass die in der OCT darstellbare postoperative Durchgängigkeit der ellipsoiden Zone (EZ) mit der Erfahrung des Operateurs zusammenhängen könnte, die Unterschiede zwischen den Gruppen I-IV waren allerdings nicht statistisch signifikant.

### *Zusammenfassung*

Unsere Daten demonstrieren, dass einziger Risikofaktor für einen postoperativ ausbleibenden Lochverschluss die Größe des IMF war. Die multivariate Analyse ergab, dass alle anderen Risikofaktoren keinen Einfluss auf den Lochverschluss hatten, wohingegen das funktionelle Ergebnis mit dem Erfahrungsgrad des Operateurs korrelierte. Möglicherweise wird die Reorganisation der äußeren Netzhautschichten, die mit der postoperativen Visuserhöhung zusammenhängt, durch unterschiedliche Faktoren negativ beeinflusst. Eventuelle Mikroverletzungen der Netzhaut während des ILM-Peelings oder aber auch eine längere Expositionszeit der Vitalfarbstoffe im Bereich der Netzhaut (unerfahrene Chirurgen zeigten längere Operationszeiten), deren toxische Eigenschaften diskutiert werden, sind als Ursache vorstellbar.

Aufgrund des retrospektiven Charakters ist die Aussagekraft der Studie limitiert. Weder eine postoperative Gesichtsfelduntersuchung noch eine Prüfung des Nahvisus wurden durchgeführt. Gesichtsfeld und Nahvisus könnten zusätzlich Aufschluss über den postoperativen Zustand des Sehnervs und der Makula geben. Darüber hinaus variierten die



individuelle Erfahrung der Operateure sowie die Operationsmethoden innerhalb der Gruppen, wodurch das funktionelle postoperative Ergebnis beeinflusst worden sein könnte.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass auch wenig erfahrene Chirurgen über die nötige operative Fertigkeit verfügten, zufriedenstellende anatomische und funktionelle Ergebnisse im Rahmen der von ihnen durchgeführten Makulalochoperationen zu erzielen.

## 2.7. Literaturverzeichnis

1. J. Sebag, VMR Institute for Vitreous Macula Retina, Huntington Beach, California, USA  
Die vitreoretinale Grenzfläche und ihre Rolle in der Pathogenese vitreomakulärer Erkrankungen *Ophthalmologe* 2015; 112:10–19.
2. Bishop PN. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res.* 2000; 19:323–44.
3. Sebag J. Vitreous: the resplendent enigma. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:989–91.
4. Duker JS, Kaiser PK, Binder S et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 2013; 120(12):2611–2619.
5. Androudi S, Stangos A, Brazitikos PD. Lamellar macular holes: tomographic features and surgical outcome. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148:420–6.
6. Allen AW Jr, Gass JD. Contraction of a perifoveal epiretinal membrane simulating a macular hole. *Am J Ophthalmol.* 1976; 82:684–91.
7. La Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002; 80(6):579–587.
8. Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. *Ophthalmology* 2012; 120(3):629–634.
9. Inokuchi N, Ikeda T, Nakamura K, Morishita S, Fukumoto M, Kida T, Oku H. Vitreous estrogen levels in patients with an idiopathic macular hole. *Clin Ophthalmol.* 2015 Mar 20; 9:549-52.
10. Chew EY, Sperduto RD, Hiller R et al. Clinical course of macular holes: the eye disease case-control study. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 242–246.

11. Dithmar S. Macular hole. Survey and relevant surgical concepts. *Ophthalmologie* 2005; 102(2):191-206.
12. Zellen Madreperla SA, McCuen BW, Hickinbotham D, Green WR. Clinicopathologic correlation of surgically removed macular hole opercula. *Am J Ophthalmol.* 1995;120: 197–207.
13. Ezra E, Munro PM, Chartens DG et al. Macular hole opercula. Ultrastructural features and clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol.* 1997;115: 1381–1387.
14. Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of macular hole. *Am J Ophthalmol.* 1995;119(6)752–759.
15. Lommatzsch AP, Gutfleisch M, Dietzel M, Helmes B, Spital G, Böhme M, Bornfeld N, Pauleikoff D Erste klinische Erfahrungen bei der Behandlung von vitreomakulären Traktionen mit Ocriplasmin. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2014; 231:909–914.
16. Maier, M., Abraham, S., Frank, C. et al. Ocriplasmin zur Behandlung der symptomatischen vitreomakulären Traktion mit und ohne Makulaforamen. *Ophthalmologie* 2015;112: 990.
17. Stefanini FR, Maia M, Falabella P, Pfister M, Niemeyer M, Kashani AH, Humayun MS, Koss MJ. Profile of ocriplasmin and its potential in the treatment of vitreomacular adhesion. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:847–856.
18. Maier, M., Abraham, S., Frank, C. et al. Pharmakologische Vitreolyse mit Ocriplasmin als Behandlungsoption bei symptomatischer fokaler vitreomakulärer Traktion mit oder ohne Makulaforamen ( $\leq 400 \mu\text{m}$ ) im Vergleich zur transkonjunktivalen Vitrektomie. *Ophthalmologie* 2017; 114:148.
19. Ehsan Rahimy, Md,\*† Colin A. Mccannel, Md, Facs\* Impact Of Internal Limiting Membrane Peeling On Macular Hole Reopening. A Systematic Review and Meta-Analysis *Retina* 2016; 36:679–687.

20. Yoo HS, Brooks HL Jr., Capone A Jr, et al. Ultrastructural features of tissue removed during idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 1996;122:67–75.
21. Schumann RG, Rohleder M, Schaumberger MM, et al. Idiopathic macular holes: ultrastructural aspects of surgical failure. *Retina* 2008; 28:340–349.
22. Benson WE, Cruickshanks KC, Fong DS, et al. Surgical management of macular holes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2001; 108(7):1328–1335.
23. Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, et al; Macular Hole Surgery Study Group. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology*. 2006; 113(8):1401–1410.
24. Christensen UC, Krøyer K, Sander B, et al. Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(8):1005–1015.
25. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Gandorfer A, Ulbig MW, Kampik A. Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134(5):661–666.
26. Meng Q, Zhang S, Ling Y, Cui D, Jin Y. Long-term anatomic and visual outcomes of initially closed macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(5):896–900.
27. Schaal S, Barr CC. Management of macular holes: a comparison of 1-year outcomes of 3 surgical techniques. *Retina* 2009; 29(8):1091–1096.
28. Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A. Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2012; 153(1):111–119.

29. Gupta B, Laidlaw DA, Williamson TH, Shah SP, Wong R, Wren S. Predicting visual success in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93(11):1488–1491.
30. Tranos P, Ghazi-Nouri S, Rubin G, Adams Z, Charteris D. Visual function and subjective perception of visual ability after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138(6):995–1002.
31. Ruiz-Moreno JM, Lugo F, Montero JA, Piñero DP. Restoration of macular structure as the determining factor for macular hole surgery outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250(10):1409–1414.
32. Guillaubey A, Malvitte L, Lafontaine PO, et al. Incidence of retinal detachment after macular surgery: a retrospective study of 634 cases. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91(10):1327–1330.
33. Passemard M, Yakoubi Y, Muselier A, et al. Long-term outcome of idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2010; 149(1):120–126.
34. Banker AS, Freeman WR, Kim JW, Munguia D, Azen SP. Vision-threatening complications of surgery for full-thickness macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology* 1997; 104(9):1442–1452. Discussion 1452–1453.
35. Briszi A, Prahs P, Hillenkamp J, Helbig H, Herrmann W. Complication rate and risk factors for intraoperative complications in resident-performed phacoemulsification surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 250(9):1315–1320.
36. Tadayoni R, Gaudric A, Haouchine B, Massin P. Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(10):1239–1241.
37. Suda K, Hangai M, Yoshimura N. Axial length and outcomes of macular hole surgery assessed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151(1):118–127.

38. Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD. Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology* 1993; 100(11):1671–1676.
39. Ryan EH, Gilbert HD. Results of surgical treatment of recent-onset full-thickness idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol*. 1994; 112(12):1545–1553.
40. Gander IC, Senn P, Lüthi M, Schipper I. Prognostic factors and results after surgical treatment of idiopathic macular holes, stage 2 and 3. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2000; 216(5):272–277.
41. Ip MS, Baker BJ, Duker JS, et al. Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(1):29–35.
42. Kang SW, Ahn K, Ham DI. Types of macular hole closure and their clinical implications. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87(8):1015–1019.
43. Rahman R, Madgula I, Khan K. Outcomes of sulfur hexafluoride (SF<sub>6</sub>) versus perfluoroethane (C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>) gas tamponade for non-posturing macular-hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(2):185–188.
44. Krohn J. Duration of face-down positioning after macular hole surgery: a comparison between 1 week and 3 days. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005; 83(3):289–292.
45. Blomquist PH, Rugwani RM. Visual outcomes after vitreous loss during cataract surgery performed by residents. *J Cataract Refract Surg*. 2002; 28(5):847–852.
46. Chung SE, Kim K-H, Kang SW. Retinal breaks associated with the induction of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(6):1012–1016.
47. Sjaarda RN, Glaser BM, Thompson JT, Murphy RP, Hanham A. Distribution of iatrogenic retinal breaks in macular hole surgery. *Ophthalmology* 1995; 102(9):1387–1392.

48. Krishnan R, Tossounis C, Fung Yang Y. 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes. *Eye (Lond)* 2013; 27(1):72–77.
49. Stanescu-Segall D, Jackson TL. Vital staining with indocyanine green: a review of the clinical and experimental studies relating to safety. *Eye (Lond)* 2009; 23(3):504–518.
50. Kanda S, Uemura A, Yamashita T, Kita H, Yamakiri K, Sakamoto T. Visual field defects after intravitreal administration of indocyanine green in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(10):1447–1451.
51. Yuen D, Gonder J, Proulx A, Liu H, Hutnik C. Comparison of the in vitro safety of intraocular dyes using two retinal cell lines: a focus on brilliant blue G and indocyanine green. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147(2):251–259.
52. Yamashita T, Uemura A, Kita H, Sakamoto T. Analysis of the retinal nerve fiber layer after indocyanine green-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2006; 113(2):280–284.
53. Remy M, Thaler S, Schumann RG, et al. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(8):1142–1147.
54. Kumar A, Gogia V, Shah VM, Nag TC. Comparative evaluation of anatomical and functional outcomes using brilliant blue G versus triamcinolone assisted ILM peeling in macular hole surgery in Indian population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249(7):987–995.
55. Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(5):654–659.
56. Chang YC, Lin WN, Chen KJ, et al. Correlation between the dynamic postoperative visual outcome and the restoration of foveal microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160(1):100–106.

57. Grewal DS, Reddy V, Mahmoud TH. Assessment of foveal microstructure and foveal lucencies using optical coherence tomography radial scans following macular hole surgery. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):990–999.



## 2.8. Abkürzungsverzeichnis

IMF:	idiopathisches Makulaforamen
ILM:	Lamina limitans interna der Retina
BBG:	Brilliant blue G
ICG:	Indozyaningrün
ppV:	pars plana Vitrektomie
OCT:	optische Kohärenztomographie
SF6:	Schwefelhexafluorid
C2F6:	Hexafluorethan
C3F8:	Perfluorpropan
Log MAR:	Logarithm oft the minimum angle of resolution
SD:	Standardabweichung
CI:	Konfidenzintervall
OR:	Odds Ratio

### **3. Danksagung**

Für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Promotionsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums der Universität Regensburg möchte ich dem Direktor der Klinik, Herrn Prof. Dr. med. Horst Helbig, sowie Herrn PD Dr. med. Wolfgang Herrmann sehr herzlich danken.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Wolfgang Herrmann für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung der Arbeit, die ständige Erreichbarkeit und die Beantwortung von Fragen. Seine hilfreichen Ratschläge haben entscheidend zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Koller und Herrn Florian Zeman, Zentrum für Klinische Studien des Klinikums der Universität Regensburg, die mich ermutigten, mir stets prompt Fragen beantworteten und wichtige Ratschläge gaben und ohne deren exzellente Betreuung und Hilfe die Fertigstellung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Dank gilt meiner Tochter Katharina und meinem Mann Alexander für die Geduld während der Anfertigung der Arbeit.

#### **4. Publikation**

Clinical Ophthalmology, 2017

Online publiziert: 13. Juni 2017

© Dove Press journal 2017

#### **Macular hole surgery: an analysis of risk factors for the anatomical and functional outcomes with a special emphasis on the experience of the surgeon**

Teresa M Jenisch<sup>1</sup>, Florian Zeman<sup>2</sup>, Michael Koller<sup>2</sup>, David A Märker<sup>1</sup>, Horst Helbig<sup>1</sup>,  
Wolfgang A Herrmann<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Regensburg

<sup>2</sup>Zentrum für klinische Studien der Klinik der Universität Regensburg

<sup>3</sup>Augenklinik Regensburg, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg

# Macular hole surgery: an analysis of risk factors for the anatomical and functional outcomes with a special emphasis on the experience of the surgeon

Teresa M Jenisch<sup>1</sup>  
Florian Zeman<sup>2</sup>  
Michael Koller<sup>2</sup>  
David A Märker<sup>1</sup>  
Horst Helbig<sup>1</sup>  
Wolfgang A Herrmann<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology,

<sup>2</sup>Centre for Clinical Studies,  
University Hospital Regensburg,

<sup>3</sup>Department of Ophthalmology,  
St John of God Hospital, Regensburg,  
Germany

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate risk factors for the anatomical and functional outcomes of macular hole (MH) surgery with special emphasis on the experience of the surgeon.

**Methods:** A total of 225 surgeries on idiopathic MHs (IMHs) performed by 6 surgeons with a mean follow-up period of 20.5 months were reviewed in this retrospective study. Outcome parameters focused on IMH closure, complications and visual acuity improvement. The results of MH surgeries performed by experienced surgeons were compared to those of surgeons in training.

**Results:** The average MH size was 381  $\mu\text{m}$  (standard deviation [SD]=168). Brilliant blue G (BBG) for internal limiting membrane (ILM) staining was used in 109 (48%) eyes and indocyanine green (ICG) in 116 (52%) eyes. As endotamponade, 20% SF6 was used in 38 (17%) cases, 16% C2F6 in 33 (15%) cases and 16% C3F8 in 154 (68%) cases. IMH closure was achieved in 194 eyes (86%). Mean preoperative visual acuity was 0.84 logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR; SD=0.29, range: 0.3–1.5); surgery led to a mean improvement of 0.40 (SD=0.37) log MAR. Although the MH closure rate was the same using BBG or ICG for ILM peeling, visual acuity improvement was better in eyes peeled with BBG compared to eyes peeled with ICG (log MAR: BBG: 0.38 [95% CI: 0.32, 0.44] vs ICG: 0.48 [95% CI: 0.42, 0.54],  $P=0.029$ ). Surgeons with previous experience in vitreoretinal surgery of  $\geq 6$  years achieved better visual outcomes compared to surgeons with 0–3 years of experience, regardless of the MH size, preoperative visual acuity, time to follow-up or dye used for ILM peeling (0–3 years [0.27,  $\Delta\text{log MAR}$ ] vs  $\geq 6$  years [0.43,  $\Delta\text{log MAR}$ ],  $P=0.009$ ).

**Conclusion:** Our results indicate that vitrectomy with ILM peeling performed by non-experienced surgeons is a safe procedure leading to good anatomical and functional results. Very experienced surgeons may achieve even better functional outcomes.

**Keywords:** idiopathic macular hole, vitrectomy, ILM peeling, intraocular tamponade, brilliant peel

## Introduction

Idiopathic macular hole (IMH) is a condition that usually affects patients aged  $>50$  years, resulting in poor central vision. The prevalence is 3/1,000 with a female predominance.<sup>1,2</sup>

Since the first description of vitreoretinal surgery for macular holes (MHs) by Kelly and Wendel,<sup>3</sup> operation methods for MH surgery continue to undergo refinement. Vitrectomy, internal limiting membrane (ILM) peeling using dyes such as trypan blue (TB), brilliant blue G (BBG) and indocyanine green (ICG) and gas endotamponade have become the most frequently carried out procedures.<sup>4</sup> Surgical intervention may lead to significant

Correspondence: Teresa M Jenisch  
Department of Ophthalmology,  
University Hospital Regensburg,  
Franz-Joseph-Strauss Alle 11, 93053  
Regensburg, Germany  
Tel +49 176 2214 5384  
Fax +49 941 5043 2911  
Email t.jenisch@outlook.de

vision improvement and favorable anatomical closure rates in >90% of the cases.<sup>5–13</sup> Shorter duration of symptoms, earlier stage of MH, better preoperative visual acuity and younger patient age have been reported to be significantly associated with better surgical results.<sup>14–20</sup> Recent studies also showed the influence of the structure of the external limiting membrane (ELM) and the photoreceptor ellipsoid zone (EZ) before and after MH surgery on the functional outcome.<sup>21</sup>

However, after surgical intervention, some MHs still remain open or even reopen after several years.<sup>22–25</sup>

MH surgery can be accompanied by a broad spectrum of intra- and postoperative complications, including retinal tears and detachments, iatrogenic MHs, macular edema, postoperative endophthalmitis and development of progressive cataract, compromising the functional outcome of surgery.<sup>26–28</sup>

Surgical success depends on microsurgical skills such as spatial coordination and precision of movement that largely depend on the experience of the surgeon.<sup>29</sup>

The aim of this study was to evaluate the anatomical and functional outcomes of MH surgery at a tertiary care academic center with special emphasis on the experience of the surgeon.

## Materials and methods

### Study design and inclusion and exclusion criteria

This study was designed as a retrospective cohort study. In total, we evaluated MH surgeries of 6 surgeons with variable levels of experience in vitreoretinal surgery. The study was conducted according to the tenets of the Declaration of Helsinki. The ethics committee of the University of Regensburg did not require an ethics approval and patient's consent to be sought for this study due to its retrospective nature, because all data were de-identified. Medical data were obtained by retrospective chart review of patients who underwent surgery for IMH at the Department of Ophthalmology, University of Regensburg Medical Centre, Regensburg, Germany, between January 2005 and December 2011. A total of 225 eyes of 225 patients with previous MH surgery for IMH were included. Inclusion criterion was the presentation of a full-thickness IMH. Eyes were excluded from the study if they had preexisting ocular diseases that could have adversely influenced the outcome of the surgery and all eyes with a history of ocular trauma. Moreover, all eyes with a history of ocular surgery except for cataract surgery were excluded. Preoperative chart data obtained included age of the patient, gender, preoperative best-corrected visual acuity (BCVA), lens status, visibility of an epiretinal membrane in preoperative optical coherence tomography (OCT) scans (Stratus

OCT [Carl Zeiss Meditec, Jena, Germany] or Spectralis OCT [Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany]), stage of MH according to the classification of Gass<sup>30</sup> and diameter of the MH at presentation. The maximum MH diameter was defined as the diameter of the aperture (6 radial line scans), and only the largest measurement was considered.

### Anatomical and functional outcomes

The focus of the analysis was the rate of MH closure at the postoperative visit 6–8 weeks after surgery. MH closure was evaluated by OCT scans. MH closure was defined as reattachment of the edges of the hole to the retinal pigment epithelium or connection from the edge from side to side. The EZ was evaluated on postoperative OCT scans. Lens status and intraoperative or postoperative complications were taken from the patient's charts and the operative reports. Postoperative endophthalmitis, iatrogenic retinal breaks and retinal detachment were considered as intraoperative or postoperative complications. The BCVA at the last postoperative visit was assessed. Median postoperative follow-up was 20.5 months (range: 1–80 months).

### Surgical technique

All eyes underwent 23 G or 20 G 3-port pars plana vitrectomy with ILM peeling and gas endotamponade. All surgeries were carried out applying an Alcon Accurus Unit (Alcon, Freiburg, Germany). The ILM was stained in all eyes with a vital dye. For this purpose, ICG with a concentration of 0.05% (ICG-Pulsion; Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) or brilliant peel (brilliant peel; Geuder, Heidelberg, Germany) was used. Staining time ranged between 10 seconds and 20 seconds.

In all phakic eyes, pars plana vitrectomy was combined with clear corneal phacoemulsification and implantation of an intraocular lens.

All patients were encouraged to maintain a face-down position for at least 1 week after surgery.

### Surgeon characteristics

In total, we included surgical interventions of 6 vitreoretinal surgeons. Due to the retrospective character of the study, each surgeon (number [n] 1–6) contributed a different number of MH surgeries (n1=36 vs n2=67 vs n3=34 vs n4=31 vs n5=15 vs n6=42). To describe the surgeon's individual level of experience, operative reports of each surgeon were evaluated. The number of years of previous experience in vitreoretinal surgery of the surgeon was assigned to each MH intervention. Finally, we classified subgroups from 0 to >6 years of previous experience in vitreoretinal surgery:

group I (0–3 years of previous experience in vitreoretinal surgery, n=43), group II (4 years of experience, n=41), group III (5 years of experience, n=44) and group IV ( $\geq 6$  years of experience, n=97). We compared very non-experienced surgeons (group I) with very experienced surgeons (group IV). Groups II and III were created to detect a potential gain of experience influencing the results to demonstrate a prospective learning curve.

## Statistical analyses

Data were collected in an SPSS spreadsheet and were analyzed with SPSS statistical software system version 20.0. A *P*-value of  $<0.05$  was considered statistically significant. All visual acuity values were converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (log MAR) equivalent for statistical analysis. Patient characteristics were summarized by means of mean values (standard deviation, SD) and ranges (minimum to maximum) for continuous variables, as well as by frequency counts and percentages for categorical data. For a comparison of 2 continuous variables, Student's *t*-test was used, while comparisons between categorical variables were performed by the use of the exact unconditional Pearson's chi-squared statistic (*z*-pooled). For the comparison of changes in log MAR between groups, analysis of covariance (ANCOVA) was used including group as the main factor and the baseline value of log MAR as a covariate to adjust for baseline differences. Associations between patient/surgery characteristics and closure of the MH were described using logistic

regression analysis. Univariable and multivariable logistic regression models were calculated, while the multivariable model contained only variables with a *P*-value of  $<0.05$  in the univariable model.

## Results

### Patient characteristics

A total of 225 eyes of 225 patients, aged between 48 and 85 years (mean =70 [SD=7]), were included in this study. Of 225 patients, 73 (32%) were males and 181 (80%) eyes undergoing surgery were phakic. In 36 eyes (16%), an epiretinal membrane was visible on the OCT images before surgery. The mean preoperative visual acuity was 0.84 log MAR (SD=0.29, range: 0.3–1.5). On average, the size of the MHs was 381  $\mu\text{m}$  (SD=168, range: 50–1,185  $\mu\text{m}$ ). All baseline characteristics are presented in Table 1.

### Operation methods, outcome and postoperative complications

A 20 G vitrectomy was performed in 177 (79%) eyes and 23 G vitrectomy in 48 (21%) eyes. Brilliant peel for ILM peeling was used in 109 (48%) eyes and ICG in 116 (52%) eyes. As intraocular tamponade, 20% SF6 was used in 38 (17%) eyes, 16% C2F6 in 33 (15%) eyes and 16% C3F8 in 154 (68%) eyes. Mean operation time was 63 minutes (SD=19, range: 24–117 minutes), while non-experienced surgeons needed more time than experienced surgeons (group I vs group IV: 75.88 minutes [SD=17.68] vs 53.41 minutes [SD=13.60]; Table 2).

**Table 1** Demographic and clinical patient characteristics

Characteristics	Years of previous experience in vitreoretinal surgery					P-value
	All (n=225)	0–3 years (n=43)	4 years (n=41)	5 years (n=44)	$\geq 6$ years (n=97)	
Age (years)	70 (SD=7)	70 (SD=7)	70 (SD=5)	70 (SD=7)	69 (SD=7)	0.822 <sup>A</sup>
Gender (male), n (%)	73 (32)	10 (23)	12 (29)	16 (36)	35 (36)	0.434 <sup>C</sup>
Side, n (%)						
Left	112 (50)	19 (44)	18 (44)	24 (54.5)	51 (53)	0.613 <sup>C</sup>
Right	113 (50)	24 (56)	23 (56)	20 (46.5)	46 (47)	
Stage of macular hole*, n (%)						
II	117 (52)	23 (54)	21 (51)	17 (39)	56 (58)	0.292 <sup>C</sup>
III	72 (32)	13 (30)	15 (37)	15 (34)	29 (30)	
IV	36 (16)	7 (16)	5 (12)	12 (27)	12 (12)	
Maximum size of hole ( $\mu\text{m}$ )	381 (SD=168)	418 (SD=190)	385 (SD=145)	432 (SD=163)	340 (SD=161)	0.007 <sup>A</sup>
Lens status, n (%)						
Phakic	181 (80)	34 (79)	32 (78)	38 (86)	77 (79)	0.741 <sup>C</sup>
Pseudophakic	44 (20)	9 (21)	9 (22)	6 (14)	20 (21)	
Epiretinal membrane (OCT), n (%)	36 (16)	3 (7)	9 (22)	8 (18)	16 (17)	0.277 <sup>C</sup>
Visual acuity before surgery (log MAR)	0.84 (SD=0.29)	0.9 (SD=0.28)	0.87 (SD=0.3)	0.9 (SD=0.27)	0.78 (SD=0.3)	0.041 <sup>A</sup>

**Notes:** Data are presented as n (%) or mean (SD). <sup>A</sup>Represents ANCOVA, <sup>C</sup>represents Pearson's chi-squared test. \*Classification according to Gass.<sup>30</sup>

**Abbreviations:** ANCOVA, analysis of covariance; log MAR, logarithm of the minimum angle of resolution; MH, macular hole; OCT, optical coherence tomography; SD, standard deviation.

**Table 2** Surgery and complications

	All (n=225)	0–3 years (n=43)	4 years (n=41)	5 years (n=44)	≥6 years (n=97)
Follow-up (months)	20.5 (SD=19)	32 (SD=23)	22 (SD=19)	14 (SD=12)	24 (SD=18)
Operation time (minutes)	63 (SD=19)	76 (SD=18)	70 (SD=19)	66 (SD=19)	53 (SD=14)
Dye, n (%)					
ICG	116 (52)	43 (100)	15 (37)	9 (20.5)	49 (50.5)
BBG	109 (48)	0	26 (63)	35 (79.5)	48 (49.5)
Incision size, n (%)					
20 G	177 (79)	43 (100)	31 (76)	24 (54.5)	79 (81)
23 G	48 (21)	0	10 (24)	20 (45.5)	18 (19)
Tamponade, n (%)					
SF6	38 (17)	15 (35)	5 (12)	1 (2)	17 (18)
C2F6	33 (15)	8 (19)	4 (10)	8 (18)	13 (13)
C3F8	154 (68)	20 (47)	32 (78)	35 (80)	67 (69)
Postoperative retinal detachment, n (%)	8 (4)	3 (7)	3 (7)	0	2 (2)
Kryocoagulation/laser retinopexy applied, n (%)	96 (43)	15 (35)	22 (54)	24 (55)	35 (36)
Persistent macular edema, n (%)	4 (1.8)	1 (2.3)	1 (2.4)	1 (2.3)	1 (1)
Infection, reopening, iatrogenic MH, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Note:** Data are presented as n (%) or mean (SD).

**Abbreviations:** BBG, brilliant blue G; ICG, indocyanine green; MH, macular hole; SD, standard deviation.

**Intraoperative and postoperative complications**

Postoperative retinal detachment occurred in 8 eyes (3.6%), whereas it occurred more often in groups I (7%) and II (7.3%) than in groups III (0%) and IV (2.1%).

In 96 (43%) eyes, kryocoagulation and/or laser photocoagulation of retinal breaks or suspected retinal breaks was performed during surgery. There were no significant differences between the more experienced and the less experienced groups, but we could see a trend of more use of kryocoagulation and/or lasercoagulation within groups II and III, and less retinal treatments in groups I and IV.

Persistent macular edema occurred in 4 of 225 (1.8%) eyes. In those cases, cataract surgery was performed simultaneously.

Furthermore, no case of endophthalmitis, no case of reopening of MHs and no case of iatrogenic MH were observed during the follow-up period (Table 2).

**Anatomical and functional outcomes**

In total, MH closure was achieved in 194/225 (86%) eyes after primary surgery. Concerning the closure rates, there were no significant differences between the groups (Table 3).

Univariable logistic regression analyses were calculated with MH closure as the dependent variable and each of the risk factors mentioned earlier as independent variables. The only variables that yielded significant effects were the size of the MH (odds ratio [OR] =2.36 per 100 μm, 95% CI: 1.71, 3.25, *P*<0.001) and stage of the MH (*P*<0.01). Thus, the larger the hole, the greater the likelihood that the hole remained open. Multivariable logistic regression analysis

showed that the size of the hole emerged as the only statistically significant risk factor with an OR of 2.36 per 100 μm (95% CI: 1.71, 3.25, *P*<0.001; Table 3).

The mean BCVA of all patients was 0.84 (SD=0.29, range: 0.3–1.5) log MAR before surgery. Median postoperative BCVA was obtained at 20.5 months after surgery with a mean postoperative visual acuity of 0.40 (SD=0.37) log MAR. Visual acuity increased (difference of at least 0.2 units log MAR) in 143 eyes (64%), remained unchanged in 49 eyes (24%) and decreased in 10 eyes (4%). Taking into account the different baseline characteristics (preoperative visual acuity, size of the MH, follow-up time and dye), visual outcome of the surgeons in group I/surgeons with 0–3 years of experience compared to group IV/surgeons with ≥6 years of experience was worse (Δlog MAR [change of visual acuity after surgery: pre-log MAR–post-log MAR]: Δlog MAR: group I: vs Δlog MAR: group IV: 0.27 [0.18, 0.37] vs 0.43 [0.37, 0.49], *P*=0.009; Table 4).

**Table 3** Multivariable logistic regression models on MH closure

	n	MH closure	No MH closure	OR (95% CI)	P-value
Experience					
0–3 years	43	36 (84%)	7 (16%)	Reference category	
4 years	41	35 (85%)	6 (15%)	1.23 (0.31, 4.82)	0.768
5 years	44	36 (82%)	8 (18%)	1.02 (0.28, 3.74)	0.976
≥6 years	97	87 (90%)	10 (10%)	1.00 (0.29, 3.43)	0.993
Size MH	225	351	569	2.36 (1.71, 3.25) <sup>a</sup>	<0.001
		(SD=145)	(SD=184)		

**Notes:** Data are presented as n (%) or mean (SD). <sup>a</sup>Per 100 μm. The odds ratio of each experience level refers to the reference category 0–3 years.

**Abbreviations:** CI, confidence interval; MH, macular hole; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

**Table 4** Change of visual acuity after surgery (pre-log MAR–post-log MAR)

	n	Mean <sup>a</sup> (95% CI)	P-value vs reference
Experience			
0–3 years	37	0.27 (0.18, 0.37)	Reference
4 years	37	0.38 (0.28, 0.48)	0.144
5 years	39	0.43 (0.31, 0.56)	0.052
≥6 years	89	0.43 (0.37, 0.49)	0.009

**Note:** <sup>a</sup>Estimated marginal mean and 95% CI using an ANCOVA adjusted by preoperative visual acuity, size of MH, follow-up time and dye.

**Abbreviations:** ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; log MAR, logarithm of the minimum angle of resolution; MH, macular hole.

## Additional results

### Dye

ILM peeling with BBG led to a significant better visual outcome compared to ILM peeling with ICG (log MAR: BBG: 0.38 [95% CI: 0.32, 0.44] vs ICG: 0.48 [95% CI: 0.42, 0.54],  $P=0.029$ ).

### Epiretinal membrane

Eyes with epiretinal membranes seen on the OCT scans before surgery had the same functional outcome as eyes without epiretinal membranes ( $\Delta$ log MAR: 0.40 [SD=0.37] vs 0.40 [SD=0.37],  $P=0.97$ ).

### Incision size and retinal detachment

Retinal detachment occurred in 8 of 225 patients. It was only observed in the 20 G group (5%,  $n=8/177$  eyes), whereas it never occurred after 23 G vitrectomy (0%,  $n=0/48$  eyes,  $P=0.21$ ).

### Incision size and intraoperative complications

There was no higher risk ( $P=0.32$ ) for retinal tears using 20 G instruments (45%, 79/177) compared to 23 G vitrectomy (35%, 17/48).

**Table 5** Multivariable logistic regression on restoration of macular structure ( $n=164$ )

	n	Restoration	No restoration	OR (95% CI)	P-value
Experience					
0–3 years	24	7 (29%)	17 (71%)	Reference category	
4 years	33	21 (64%)	12 (36%)	0.34 (0.09, 1.28)	0.110
5 years	39	26 (67%)	13 (33%)	0.16 (0.04, 0.61)	0.007
≥6 years	68	38 (56%)	30 (44%)	0.70 (0.21, 2.28)	0.548
Size MH	164	325 (SD=136)	506 (SD=164)	2.76 (1.95, 3.89) <sup>a</sup>	<0.001

**Notes:** Data are presented as n (%) or mean (SD). <sup>a</sup>Per 100  $\mu$ m. The odds ratio of each experience level refers to the reference category 0–3 years.

**Abbreviations:** CI, confidence interval; OR, odds ratio; SD, standard deviation; MH, macular hole.

## Integrity of the EZ

Mean OCT follow-up was 6–8 weeks after surgery. Regarding 61/225 eyes, due to a hardware exchange in the used OCT systems, we were unable to evaluate OCT images. In 92/164 eyes, the EZ was restored, whereas in 72/164 eyes no restoration was seen. We could find a positive correlation between restoration of the EZ and the surgeon's experience, but these results were not statistically significant (Table 5).

## Discussion

This is the first study evaluating the surgeon's experience regarding the success of MH intervention.

Our data show that surgeons in training achieved good anatomical and functional results after MH surgery, whereas very experienced surgeons gained statistically significant better visual outcomes. Several studies have focused on the risk factors for non-closure after MH surgery.<sup>14–20</sup> Size of the hole, poor preoperative BCVA and duration of symptoms emerged as statistically significant factors for non-closure of hole. Moreover, in recent studies, restoration of macular structure as the determining factor for postoperative functional outcome has been discussed.<sup>31</sup> Operation methods including the need of ILM peeling with the use of different vital dyes (ICG, triamcinolone, TB, BBG) and different tamponades (air, gases, oil) and postoperative duration of face-down positioning have also been debated extensively.<sup>32,33</sup> We evaluated the complications and the success of MH intervention in relation to the surgeon's level of expertise in vitreoretinal surgery. Previous clinical studies have reported more complications occurring in cataract surgery during the surgeon's learning phase.<sup>29,34</sup> In MH surgery, in addition to the difficulties of pars plana vitrectomy, peeling of the delicate ILM represents a supplementary challenge for a non-experienced surgeon. Our data show that less experienced vitreoretinal surgeons achieved an acceptable closure rate of MHs (group I: 84%) as compared to closure rates assessed in previous studies ranging from 55% to 100%.<sup>5–13</sup>

For MH surgery, the prevalence of iatrogenic breaks has been reported to be between 0% and 14.6%, with postoperative retinal detachment occurring in 1.1%–14% of the cases.<sup>26,35–37</sup> In our study, postoperative retinal detachments were seen in 3.6% in total as a result of new or missed retinal breaks. No case of endophthalmitis or reopening of MH was detected. During the study period, operation methods underwent refinement with regard to the use of dyes, incision sizes and tamponades. However, there was



no significant correlation between hole closure and incision size and no correlation between the used dyes and gases and hole closure.

According to the literature, small-gauge vitreoretinal surgery using 23 G or 25 G cannulated systems may be advantageous in reducing the incidence of sclerotomy-associated breaks and postoperative retinal detachment.<sup>37</sup> Our data show that, compared to the 20 G group, with the use of 23 G instruments, the risk of intraoperative retinal tears could not be reduced. However, postoperative retinal detachments were only observed in the 20 G group and never in the 23 G group. This result might demonstrate the advantage of microincisional surgery in preventing postoperative retinal detachments, but the number of cases was too small for statistical testing.

Kryocoagulation and/or lasercoagulation was more frequently used in groups II and III than in groups I and IV. This result might show that non-experienced surgeons did not detect as much suspicious retinal regions as surgeons with a wider experience. According to these data, during the learning phase, more retinal defects might have been not only created but also seen and treated by medium experienced surgeons (groups II and III). Very experienced surgeons (group IV) probably created less tears and therefore had to treat less.

In our OCT findings, we did not detect any iatrogenic MHs. Since only 6 radial line scans with a scan size of 5,780  $\mu\text{m}$  were performed, small or eccentric iatrogenic MHs might have stayed unrevealed.

ICG has been suspected to cause retinal toxicity including apoptotic retinal cell death in vitro, optic nerve atrophy and persistent visual field defects with clinical studies reporting conflicting results.<sup>38-41</sup> BBG has been reported to be safe with minimal toxicity.<sup>42,43</sup> However, our results do show a statistically significant trend for a better visual outcome in the group of eyes peeled by using BBG.

In total, functional long-term improvement in visual acuity (defined as an improvement of  $>0.2$  log MAR) was achieved in 64% of the cases, ranging from 0.84 log MAR before surgery to 0.45 log MAR postoperatively, which is consistent with the findings of other studies.<sup>3,6,9</sup>

Nevertheless, surgeons with  $\geq 6$  years of previous experience in vitreoretinal surgery achieved significantly better visual outcomes.

At first sight, this result could also be related to the use of ICG. Eyes treated with ICG instead of BBG for ILM peeling had worse postoperative visual outcome. In group I (0–3 years of experience in vitreoretinal surgery), in all cases, ICG was used for ILM peeling, in group IV (the group

with  $\geq 6$  years of experience) only 49 of 97 (50.5%) eyes were peeled with ICG and another 48 of 97 (49.5%) eyes were peeled with the help of BBG. Nevertheless, multivariate analyses including used dye, MH size, preoperative visual acuity and postoperative follow-up showed a statistically better visual outcome in group IV, indicating that differences between the groups concerning visual outcome were not depending only on the use of ICG.

Successful MH closure is not always associated with good visual rehabilitation. Several studies indicate that restoration of the outer retina plays a key role in good functional outcome. The reconstruction of the outer retina seems to be the better prognostic factor for a good postoperative visual improvement.<sup>21,31,44</sup>

Our results hint at a trend that restoration of the EZ is more frequently achieved according to the surgeon's experience, but the differences between the groups were not statistically significant.

## Conclusion

Our data demonstrate that the only significant risk factor for non-closure was the size of the hole. Multivariate statistical analysis represented that all other risk factors had no influence on the anatomical outcome, whereas visual outcome after MH surgery correlated with the experience of the surgeon. It is possible that, during the surgeon's learning phase, the restoration and structure of the outer retina and the functional outcome have been negatively influenced by micro-traumata during the ILM peeling or by longer lasting exposure of the macular region to vital dyes.

Due to its retrospective design, this study has its limitations. The structure of the outer retina could not be sufficiently examined because of the short and also varying OCT follow-up periods. Visual field and near visual acuity testing would have been desirable but were not routinely performed in this investigation. Moreover, the individual experience of each surgeon and also the operation methods varied among the groups what is likely to have influenced the functional outcome.

However, our results show that surgeons performed well in MH surgery because of previous acquired surgical skills documented in a good closure rate and acceptable visual outcome. An additional study would be desirable to examine the visual field function and macular morphology in detail in eyes operated on MHs during the surgeon's learning phase.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

- La Cour M, Friis J. Macular holes: classification, epidemiology, natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(6):579–587.
- Jackson TL, Donachie PH, Sparrow JM, Johnston RL. United Kingdom National Ophthalmology Database study of vitreoretinal surgery: report 2, macular hole. *Ophthalmology*. 2012;120(3):629–634.
- Kelly NE, Wendel RT. Vitreous surgery for idiopathic macular holes. Results of a pilot study. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(5):654–659.
- Gupta D. Face-down posturing after macular hole surgery: a review. *Retina*. 2009;29(4):430–443.
- Benson WE, Cruickshanks KC, Fong DS, et al. Surgical management of macular holes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2001;108(7):1328–1335.
- Tognetto D, Grandin R, Sanguinetti G, et al; Macular Hole Surgery Study Group. Internal limiting membrane removal during macular hole surgery: results of a multicenter retrospective study. *Ophthalmology*. 2006;113(8):1401–1410.
- Christensen UC, Kroyer K, Sander B, et al. Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole stage 2 and 3: a randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(8):1005–1015.
- Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, Gandorfer A, Ulbig MW, Kampik A. Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(5):661–666.
- Meng Q, Zhang S, Ling Y, Cui D, Jin Y. Long-term anatomic and visual outcomes of initially closed macular holes. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):896–900.
- Schaal S, Barr CC. Management of macular holes: a comparison of 1-year outcomes of 3 surgical techniques. *Retina*. 2009;29(8):1091–1096.
- Itoh Y, Inoue M, Rii T, Hiraoka T, Hirakata A. Significant correlation between visual acuity and recovery of foveal cone microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(1):111–119.
- Gupta B, Laidlaw DA, Williamson TH, Shah SP, Wong R, Wren S. Predicting visual success in macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1488–1491.
- Tranos P, Ghazi-Nouri S, Rubin G, Adams Z, Charteris D. Visual function and subjective perception of visual ability after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):995–1002.
- Tadayoni R, Gaudric A, Haouchine B, Massin P. Relationship between macular hole size and the potential benefit of internal limiting membrane peeling. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1239–1241.
- Suda K, Hangai M, Yoshimura N. Axial length and outcomes of macular hole surgery assessed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1):118–127.
- Wendel RT, Patel AC, Kelly NE, Salzano TC, Wells JW, Novack GD. Vitreous surgery for macular holes. *Ophthalmology*. 1993;100(11):1671–1676.
- Ryan EH, Gilbert HD. Results of surgical treatment of recent-onset full-thickness idiopathic macular holes. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(12):1545–1553.
- Gander IC, Senn P, Lüthi M, Schipper I. Prognostic factors and results after surgical treatment of idiopathic macular holes, stage 2 and 3. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2000;216(5):272–277.
- Ip MS, Baker BJ, Duker JS, et al. Anatomical outcomes of surgery for idiopathic macular hole as determined by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(1):29–35.
- Kang SW, Ahn K, Ham DI. Types of macular hole closure and their clinical implications. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(8):1015–1019.
- Chang YC, Lin WN, Chen KJ, et al. Correlation between the dynamic postoperative visual outcome and the restoration of foveal microstructures after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):100–106.
- Christmas NJ, Smiddy WE, Flynn HW. Reopening of macular holes after initially successful repair. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1835–1838.
- Paques M, Massin P, Blain P, Duquesnoy AS, Gaudric A. Long-term incidence of reopening of macular holes. *Ophthalmology*. 2000;107(4):760–765. Discussion 766.
- Scott IU, Moraczewski AL, Smiddy WE, Flynn HW, Feuer WJ. Long-term anatomic and visual acuity outcomes after initial anatomic success with macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):633–640.
- Bhatnagar P, Kaiser PK, Smith SD, Meisler DM, Lewis H, Sears JE. Reopening of previously closed macular holes after cataract extraction. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(2):252–259.
- Guillaubey A, Malvitte L, Lafontaine PO, et al. Incidence of retinal detachment after macular surgery: a retrospective study of 634 cases. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(10):1327–1330.
- Passemard M, Yakoubi Y, Muselier A, et al. Long-term outcome of idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):120–126.
- Banker AS, Freeman WR, Kim JW, Munguia D, Azen SP. Vision-threatening complications of surgery for full-thickness macular holes. Vitrectomy for Macular Hole Study Group. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1442–1452. Discussion 1452–1453.
- Briszi A, Prah P, Hillenkamp J, Helbig H, Herrmann W. Complication rate and risk factors for intraoperative complications in resident-performed phacoemulsification surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(9):1315–1320.
- Gass JD. Reappraisal of biomicroscopic classification of stages of development of macular hole. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(6):752–759.
- Ruiz-Moreno JM, Lugo F, Montero JA, Piñero DP. Restoration of macular structure as the determining factor for macular hole surgery outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(10):1409–1414.
- Rahman R, Madgula I, Khan K. Outcomes of sulfur hexafluoride (SF6) versus perfluoroethane (C2F6) gas tamponade for non-posturing macular-hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(2):185–188.
- Krohn J. Duration of face-down positioning after macular hole surgery: a comparison between 1 week and 3 days. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(3):289–292.
- Blomquist PH, Rugwani RM. Visual outcomes after vitreous loss during cataract surgery performed by residents. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(5):847–852.
- Chung SE, Kim K-H, Kang SW. Retinal breaks associated with the induction of posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(6):1012–1016.
- Sjaarda RN, Glaser BM, Thompson JT, Murphy RP, Hanham A. Distribution of iatrogenic retinal breaks in macular hole surgery. *Ophthalmology*. 1995;102(9):1387–1392.
- Krishnan R, Tossounis C, Fung Yang Y. 20-gauge and 23-gauge phacovitrectomy for idiopathic macular holes: comparison of complications and long-term outcomes. *Eye (Lond)*. 2013;27(1):72–77.
- Stanescu-Segall D, Jackson TL. Vital staining with indocyanine green: a review of the clinical and experimental studies relating to safety. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):504–518.
- Kanda S, Uemura A, Yamashita T, Kita H, Yamakiri K, Sakamoto T. Visual field defects after intravitreal administration of indocyanine green in macular hole surgery. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(10):1447–1451.
- Yuen D, Gonder J, Proulx A, Liu H, Hutnik C. Comparison of the in vitro safety of intraocular dyes using two retinal cell lines: a focus on brilliant blue G and indocyanine green. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):251–259.
- Yamashita T, Uemura A, Kita H, Sakamoto T. Analysis of the retinal nerve fiber layer after indocyanine green-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2006;113(2):280–284.
- Remy M, Thaler S, Schumann RG, et al. An in vivo evaluation of Brilliant Blue G in animals and humans. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8):1142–1147.
- Kumar A, Gogia V, Shah VM, Nag TC. Comparative evaluation of anatomical and functional outcomes using brilliant blue G versus triamcinolone assisted ILM peeling in macular hole surgery in Indian population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(7):987–995.
- Grewal DS, Reddy V, Mahmoud TH. Assessment of foveal microstructure and foveal lucencies using optical coherence tomography radial scans following macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(5):990–999.

## Clinical Ophthalmology

Dovepress

### Publish your work in this journal

Clinical Ophthalmology is an international, peer-reviewed journal covering all subspecialties within ophthalmology. Key topics include: Optometry; Visual science; Pharmacology and drug therapy in eye diseases; Basic Sciences; Primary and Secondary eye care; Patient Safety and Quality of Care Improvements. This journal is indexed on

PubMed Central and CAS, and is the official journal of The Society of Clinical Ophthalmology (SCO). The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-ophthalmology-journal>