

**Stellungnahme
des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands,
der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und
der Retinologischen Gesellschaft**

**zur Entwicklung, Diagnostik und Behandlung der epiretinalen
Gliose**

Stand Oktober 2020

Kernaussagen

1. Neben der idiopathischen Form, bei der altersbedingte Glaskörperveränderungen primär an der *Pathogenese* beteiligt sind, treten epiretinale Membranen auch sekundär bei anderen Erkrankungen von Retina und Glaskörper auf, z.B. bei:
 - diabetischem Makulaödem
 - retinalem Venenverschluss
 - peripherem Netzhautforamen oder Ablatio retinae
 - Zustand nach Kryo- oder Lasertherapie der Netzhaut
 - Vaskulären, entzündlichen und traumabedingten Netzhauterkrankungen

Bei Vorliegen vitreoretinaler Grunderkrankungen sollen diese bei der Therapie berücksichtigt werden.

2. *Hauptsymptome* der epiretinalen Gliose sind Sehverschlechterung und Metamorphopsie, die sich potentiell auf das beidäugige Sehen störend auswirken. Bei der Beurteilung des subjektiven Leidensdrucks spielt die Funktion des Partnerauges eine wichtige Rolle.

3. Die *Diagnostik* und Indikationsstellung für eine eventuelle Behandlung einer epiretinalen Membran soll mittels folgender Untersuchungen an beiden Augen erfolgen:

- Bestkorrigierter Visus
- Prüfung auf Metamorphopsien (z.B. Amsler-Test)
- Stereoskopische Ophthalmoskopie in Mydriasis
- SD-OCT-Untersuchung der Makula

Hilfreich zur Verlaufskontrolle vor und nach einer Therapie kann ein Fundusfoto sein. Die Beurteilung im Infrarot-Bild oder in einer Multicolor-Darstellung kann zusätzlich hilfreich sein.

4. Die *Therapie* der Wahl bei symptomatischer epiretinaler Gliose ist die pars-plana-Vitrektomie mit Entfernen der traktiven Membranen. Bei einer flächigen

epiretinalen Gliose soll keine pharmakologische Vitreolyse mittels Ocriplasmin durchgeführt werden.

5. Zur *Indikationsstellung* einer Operation sollen folgende Parameter berücksichtigt werden:

- Visusverschlechterung
- Subjektive Symptomatik (insbesondere Probleme beim binokularen Sehen)
- Morphologie (z.B. pathologische Veränderung der äußeren Netzhaut in der SD-OCT, Zunahme einer traktionsbedingten Netzhautdicke)

Bei der Indikationsstellung zur pars-plana-Vitrektomie soll ein ausführliches Gespräch mit den Patienten hinsichtlich des individuellen Leidensdrucks beim beidäugigen Sehen geführt werden. Hierbei sollen die Aspekte Lesefähigkeit, Berufsfähigkeit und Fahrtauglichkeit Berücksichtigung finden.

6. Beim *Aufklärungsgespräch* für eine pars-plana-Vitrektomie soll einerseits auf den häufig benignen Spontanverlauf und die Option des beobachtenden Zuwartens hingewiesen werden, andererseits auch auf die Gefahr einer schlechteren Sehschärfenerholung nach Operation bei Zuwarten und Progression. Über die intra- und postoperativen Komplikationsmöglichkeiten und über eine lange, oft Monate dauernde funktionelle Erholungsphase soll ebenfalls aufgeklärt werden. Bei phaken Patienten soll über das Auftreten oder die Verschlechterung einer Katarakt gesprochen und kann eine simultane Katarakt-Operation erwogen werden.

7. Die *Prognose* für die Sehfunktion nach Vitrektomie ist gut. Eine Stabilisierung der Funktion wird bei ca. 90% durch pars-plana-Vitrektomie erreicht. Etwa zwei Drittel der Patienten profitieren von einer Operation durch Verringerung der Metamorphopsie oder Besserung des Visus. Bei etwa einem Drittel der Patienten persistieren die Beschwerden, selten tritt

ein postoperatives Makulaödem oder eine Verschlechterung durch eine Komplikation wie z.B. Ablatio retinae, Endophthalmitis oder durch zentrale und parazentrale Skotome auf.

8. Während einer pars-plana-Vitrektomie kann die Netzhautoberfläche mit einem *selektiven Vitalfarbstoff* angefärbt werden. Durch das Anfärben ist ein Entfernen der epiretinalen Membran häufig vereinfacht und sicherer.

9. Zur Vermeidung eines Rezidivs einer epiretinalen Membran kann ein *Peeling der Membrana limitans interna* (engl. internal limiting membrane, ILM) durchgeführt werden.

10. In der SD-OCT kommt es nur selten wieder zur Ausbildung einer völlig normalen *postoperativen Makulakonfiguration* nach der Entfernung einer epiretinalen Gliose. Dennoch kann sich die Sehfunktion erholen. Eine solche Verdickung darf nicht mit einem postoperativen zystoiden Makulaödem (welches manchmal auch nach Operation einer ERM auftritt) verwechselt werden und soll keine Indikation für eine IVOM darstellen.

Allgemein

Die epiretinale Gliose gehört zur Gruppe der traktiven Makulaerkrankungen. Sie ist eine benigne und häufig auftretende Erkrankung mit Entstehung dichter avaskulärer und kollagenhaltiger Zellverbände auf der zentralen Netzhautoberfläche. Die zellulären Elemente dieser epiretinal gelegenen Membranen verfügen aufgrund von Transformationsvorgängen migrierender Zellen über traktive Eigenschaften (Schumann 2014)..

Die pathologische mehrschichtige Membran entsteht bei der epiretinalen Gliose an der vitreoretinalen Grenzfläche, dem anatomischen Übergang von Glaskörper zu Netzhaut. Hauptbestandteil der vitreoretinalen Grenze ist die Membrana limitans interna, die innere Grenzmembran (internal limiting membrane, ILM). Sie stellt die Basalmembran der retinalen Müllerzellen dar und fungiert dabei als Leitschiene für die Ansammlung extraretinaler und retinaler Zellen. Neben den zellulären Komponenten sind Kollagene wesentliche Bestandteile epiretinaler Membranen.

Die Erstbeschreibung geht auf den russischen Pathologen Alexander Iwanoff zurück, der in Berlin im Jahr 1865 erstmals epiretinales Gewebe an postmortemem Auge mittels Lichtmikroskopie darstellte. (Iwanoff 1865) Er skizzierte die ILM mit mehrschichtigen zellulären Auflagerungen, die er als Wucherungen aus verschiedenartigen Zellen bezeichnete.

Die Begriffe „epiretinale Membran“ und „epiretinale Gliose“ werden synonym verwendet. Der Ursprung des meistverwendeten Begriffes „epiretinale Gliose“ wird auf das griechische Präfix *epi-* (ἐπί) „auf“, auf das lateinische Wort *rete* „Netz“ sowie auf das griechische Nomen *glía* „Leim“ zurückgeführt. Daneben existiert der Terminus „epimakulär“, da bei idiopathischen Formen die Membranen ausschließlich im Bereich der Makula auftreten.

Des Weiteren finden die Begriffe „prämakulär“ oder „präretinal“ synonyme Verwendung durch Anwendung des lateinischen Präfixes *prae-* „vor“. Die Frage, ob dem Präfix *epi-* oder *prae-* der Vorzug für eine korrekte Bezeichnung zu geben ist, wurde bisher nicht abschließend geklärt. Der fehlende Konsens beruht darauf, dass epiretinale Membranen bei einer ophthalmoskopischen Untersuchung Glaskörperseitig „vor“ der Netzhautoberfläche erscheinen, während sie in histologischen Präparaten und Aufnahmen der optischen Kohärenztomografie (SD-OCT) „auf“ der Netzhautoberfläche liegen.

Die Bezeichnung „Gliose“ bezieht sich auf das histopathologisch nachgewiesene Vorkommen von retinalen Gliazellen, die nach aktuellem Kenntnisstand neben Glaskörperzellen eine der zellulären Hauptkomponenten epiretinaler Membranen darstellen. Das deutlich heterogene klinische Erscheinungsbild der epiretinalen Gliose und die unterschiedliche Ausprägung der Membranbildung begründen die Begriffe „Zellophanmakulopathie“ und „Macular pucker“, die jedoch keine synonyme Verwendung finden sollten, da sie vielmehr unterschiedliche klinische Stadien der Erkrankung bezeichnen.

Die epiretinale Gliose besitzt eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung. Die Angaben zum Vorkommen der epiretinalen Gliose schwanken zwischen 2% und 34% in den verschiedenen Publikationen. (Mitchel 1997, Klein 1994, Ng 2011, Liesenborghs 2018, Duan 2009, Neurer 2015, Schuster 2020) Jedoch nur ein Teil dieser Betroffenen nimmt subjektiv funktionelle Einschränkungen durch die Erkrankung wahr. Die Diagnosesicherung epidemiologischer Studien basierte vor der Einführung der OCT vorrangig auf Auswertungen von Fundusfotografie und/oder klinischen Befunden. Die Prävalenz der epiretinalen Gliose betrug 1997 in der Blue Mountains Eye Study 21 % bei über 70-Jährigen. (Mitchel 1997) In einer anderen umfangreichen multi-ethnischen epidemiologischen Studie wies hingegen jeder Dritte über 45-Jährige funduskopisch sichtbare epiretinale Membranen auf. (Ng 2011)

Neuere epidemiologische Studien basieren zumeist auf Untersuchungen mittels OCT. Dazu zählen die Hanan Eye Study von 2009 (Duan 2009), die Beaver Dam Eye Study von 2015 (Meurer 2015) und die Maastricht Studie von 2018 (Liesenborghs 2018). In letztgenannter Studie wurde die Prävalenz mit 6,1% bei einer Gesamtpopulation von 40- bis 75-Jährigen angegeben. Sie stieg jedoch signifikant mit dem Alter an: 0,8% bei den 40- bis 49-Jährigen und 12,2% bei den 70- bis 75-Jährigen. Die Gutenberg-Studie zeigt eine ähnliche Prävalenz. Während die Prävalenz epiretinaler Membranen in der Hanan Eye Studie 3,4% betrug, konnte in der Beaver Dam Eye Studie eine Prävalenz von 34,1% eruiert werden. Trotz schwankender Angaben, die unter anderem auf unterschiedliche Häufigkeiten retinaler und systemischer Begleiterkrankungen sowie auf unterschiedliche ethnische Herkunft der untersuchten Populationen zurückgeführt werden können, wurde in allen Studien eine Assoziation der Prävalenz der epiretinalen Gliose mit dem Alter

nachgewiesen. Eine Korrelation mit dem Geschlecht wurde dagegen nur unregelmäßig häufig beschrieben.

0. Pathogenese

Die Assoziation der idiopathischen epiretinalen Gliose mit dem Alter ist nach aktuellen Erkenntnissen auf pathologische Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche zurückzuführen, die mit den physiologischen altersbedingten Veränderungen des Glaskörpers und der ILM eng verknüpft sind.

Die ILM ist die Hauptkomponente der vitreoretinalen Grenzfläche und setzt sich überwiegend aus einem fibrillären Geflecht von Kollagen Typ I und IV sowie aus Mukopolysacchariden zusammen. Zum Glaskörper hin weist sie eine glatte Oberfläche auf. Die retinale Seite ist hingegen charakteristisch unduliert, da sie den verzweigten Endplatten der retinalen Müller-Zellen anliegt. Diese charakteristische Struktur die ILM erlaubt in histologischen Schnittpräparaten eine eindeutige topografische Zuordnung pathologischer Veränderungen. Die größte Dicke von bis zu 2000 nm weist die ILM am hinteren Pol der Netzhaut auf (Haritoglou 2007).

Der Glaskörper unterliegt mit zunehmendem Alter einer physiologischen strukturellen Veränderung, bei der sich das Gleichgewicht von gelartiger zu flüssiger Konsistenz verschiebt. Die altersbedingte Verflüssigung des Glaskörpers, die Syneresis, wird durch eine Zunahme von Hyaluronsäure und eine Abnahme von Kollagenen verursacht (Sebag 2004, Schumann 2014). Darüberhinaus verändert sich auch die ILM. Die Dicke der ILM nimmt zu und der Gehalt des Glykosaminoglykans Laminin nimmt ab. Laminin stellt jedoch als extrazelluläres Bindungsprotein neben Fibronectin die biochemische Grundlage der Verbindung zwischen ILM und Glaskörper dar. (Heegard 1997) Demnach wird eine Ablösung des Glaskörpers von der Netzhautoberfläche von drei physiologischen Alterungsprozessen begünstigt: der Syneresis des Glaskörpers, der Dickenzunahme der ILM und der Abnahme des Bindungsproteins Laminin. (Stefansson 2014)

Die Abhebung des Glaskörpers vom hinteren Pol ist ein langsamer und über viele Jahre andauernder Prozess, der meist ab dem 40. Lebensjahr beginnt. (Uchino 2001) Die Prävalenz einer Glaskörperabhebung beträgt bei unter 50-jährigen Menschen weniger als 10%, bei den über 70-Jährigen mindestens 60-70%. Patienten mit idiopathischer epiretinaler Gliose sind älter. Sie weisen in der Mehrzahl

eine vollständige hintere Glaskörperabhebung auf. Durch die ungleiche Verteilung der altersabhängigen hinteren Glaskörperabhebung, die perifoveal im Bereich der Makula beginnt und sich langsam in die Peripherie der Netzhaut fortsetzt, können jedoch auch persistierende und pathogenetisch relevante Adhäsionen zwischen Glaskörper und Makula entstehen. Wenn Anheftungsstellen des Glaskörpers an der Netzhaut und/oder der Papille verbleiben, dann führen diese zu antero-posterior und tangential gerichteten vitreoretinalen und/oder vitreopapillären Traktionen und damit zu lokalisiertem Stress auf betroffene Netzhautbereiche. (Sebag 2004, Johnson 2010)

Glaskörpertraktionen begünstigen die Aktivierung von Gliazellen in tiefen retinalen Schichten, die dann auf die Netzhautoberfläche migrieren und dort an der Ausbildung epiretinaler Membranen beteiligt sind. (Hiscott 1984, Gandorfer 2011) Wenn vitreomakuläre Adhäsionen persistieren und dauerhaft Zugkräfte auf die Makula ausüben, dann entstehen durch Transdifferenzierung, Migration und Proliferation von extraretinalen und retinalen Zellen an Stellen der vitreomakulären Traktion mehrschichtige fibrozelluläre Membranen, die die bestehende vitreomakuläre Anheftungsstellen festigen und zu einem vitreomakulären Traktionssyndrom führen können.

Darüber hinaus kommt es bei der idiopathischen epiretinalen Gliose im Rahmen der altersbedingten hinteren Glaskörperabhebung häufig zu einer Spaltung der hinteren Glaskörperinnenschicht in paralleler Richtung zur Netzhautoberfläche. Der dadurch bedingte Verbleib von Glaskörperkollagen und Hyalozyten auf der vitrealen Seite der ILM wird Vitreoschisis genannt. (Sebag 2008) Nach aktuellen Erkenntnissen begünstigen Anteile der Glaskörperinnenschicht eine weitere Ansiedelung von Zellen und somit die Ausbildung epiretinaler Membranen. (Schumann 2019)

Retinale und extraretinale Zellen unterliegen bei der epiretinalen Gliose einer zellulären Transdifferenzierung, d.h. sie verändern ihren Phänotyp und nehmen neue Eigenschaften an. Wesentlicher Prozess in der Ausprägung des Krankheitsbildes ist die myofibroblastenartige Dedifferenzierung epiretinaler Zellen, die mit einer Schrumpfung des epiretinalen Gewebes einhergeht, ausgelöst durch Kontraktion zellulärer Komponenten, der Myofibroblasten. (Gandorfer 2002, Haritoglou 2006, Haritoglou 2007) Auf diese Weise kann die Ausbildung epiretinaler Membranen mit erheblichen Zugkräften auf die darunterliegende neurosensorische Netzhaut

verbunden sein. In Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Erkrankung führt dies zur Faltenbildung im Bereich der Netzhaut, die an der inneren, vitrealen Oberfläche der Netzhaut beginnt und bei fortgeschrittenen Befunden alle Netzhautschichten umfasst. In ausgeprägten Fällen findet sich auch eine umschriebene traktive Elevation der Netzhaut, die meist subfoveal vorkommt.

Mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurden durch Kampik und Kollegen bereits frühzeitig unterschiedliche Zellarten in fibrozellulären epiretinalen Membranen der vitreoretinalen Grenzfläche beschrieben. (Kampik 1980, Kampik 1984) Dazu zählen neben retinalen Zellen wie Astrozyten, Müller-Zellen und Mikrogliazellen, auch extraretinale Zellen wie Fibrozyten, Hyalozyten, Myofibroblasten, RPE Zellen (bei sekundärer epiretinaler Gliose) und Makrophagen. Chirurgisch gewonnenes und histopathologisch aufgearbeitetes Gewebe zeigt bei epiretinaler Gliose eine hohe Variabilität in der Gesamtzellzahl und im Kollagengehalt. Den Ursprung epiretinaler Zellen im Zellverband nachzuweisen, bleibt jedoch eine Herausforderung, da die Zellen transdifferenzieren und ihren Phänotyp einschließlich ihrer Zellfunktion und der damit verbundenen Antigenpräsentation verändern. Es gibt Belege dafür, dass sich Gliazellen, Hyalozyten und RPE Zellen zu Myofibroblasten transdifferenzieren können. (Schumann 2014, Schumann&Gandorfer 2014) Myofibroblasten besitzen eine höhere kontraktile Aktivität als glatte Muskelzellen und ziehen daher die darunterliegende ILM mit den unmittelbar angrenzenden retinalen Schichten nachhaltig in Falten.

Während bei der idiopathischen epiretinalen Gliose das Ausschwemmen von retinalen Pigmentepithelzellen (RPE) oder die Ansammlung von Entzündungszellen keine zentrale Rolle bei der Entstehung der epiretinalen Membranen spielen, sind diese Zellen entscheidende Faktoren für die Pathogenese der sekundären epiretinalen Gliose. (Guenther 2019) Sie lagern sich aus dem Glaskörperraum kommend oder von subretinal und retinal migrierend auf der Netzhautoberfläche ab und bilden dichte Zellverbände. Gerade die Transdifferenzierung von RPE Zellen zu Myofibroblasten treibt die Entwicklung der Zugkraft von epiretinalen Membranen massiv an. Dies erklärt die schnellere Progression der Erkrankung bei sekundärer als bei idiopathischer epiretinaler Gliose sowie das jüngere Alter der Betroffenen und den in diesen Fällen meist noch anliegenden hinteren Glaskörper. Sekundäre

epiretinale Gliosen entstehen in Assoziation mit durchgreifenden Defekten der Netzhaut, nach Laser- oder Kryokoagulation der Netzhaut, bei Entzündungen wie Uveitis posterior, nach Verletzungen des Bulbus (stumpfes wie auch perforierendes Trauma) oder bei verschiedenen vaskulären Erkrankungen einschließlich Diabetes mellitus. Auch operative Eingriffe wie die Netzhautchirurgie oder auch die Kataraktchirurgie sind mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung und oder Progredienz epiretinaler Membranen assoziiert. Nach unkomplizierter Kataraktchirurgie ist ein pathogenetischer Zusammenhang jedoch insbesondere in der Begünstigung einer hinteren Glaskörperabhebung zu suchen, der analog der Pathogenese idiopathischer epiretinaler Gliose in Folge zu einer Membranbildung führen kann.

1. Hauptsymptome

Die epiretinale Gliose ist bei Erkrankungsbeginn meist asymptomatisch. Bei Fortschreiten der pathologischen Veränderungen stellt sich eine langsam progrediente Abnahme der bestkorrigierten Sehschärfe ein, die der langsamen Progression der Erkrankung entspricht. Der Sehverlust kann in Abhängigkeit von der Dominanz des betroffenen Auges und der Funktion des Partnerauges zu einer leichten bis schweren Beeinträchtigung im täglichen Leben führen. Zusätzlich kann Metamorphopsie (Verzerrtsehen) auftreten, das sich auf das beidäugige Sehen auswirkt. Die Beeinträchtigung durch die Metamorphopsie ist wie der Visusverlust individuell variabel und kann vom Patienten als gering bis massiv störend beschrieben werden. Die Ursache für die Variabilität der subjektiven Beschwerden liegt in der Vielfalt des klinischen Befundes, der durch Ausmaß und Lokalisation der epiretinalen fibrozellulären Membranen bestimmt wird. Dabei kann die epiretinale Gliose nicht nur zentral im Makulabereich sondern auch exzentrisch am hinteren Pol auftreten, sodass die Fovea durch direkte oder indirekte Veränderungen wie Faltenbildung und Ödem betroffen ist. Bei der Beurteilung des subjektiven Leidensdrucks spielen demnach die Funktion des Partnerauges, ob das führende Auge betroffen ist sowie der binokulare Seheindruck eine wichtige Rolle.

In seltenen Fällen kann es trotz Vorliegens und Progredienz der Erkrankung zu einer Visusverbesserung oder einem Nachlassen einer Metamorphopsie kommen. Diese spontane Besserung ist in der Regel auf eine Änderung des Vektors der Zugwirkung

der epiretinalen Membranen zurückzuführen. Die spontane Lösung einer epiretinalen Gliose ist äußerst selten und wurde im Einzelfall beschrieben insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer vitreomakulären Traktion.

2. Diagnostik

Die Diagnose der epiretinalen Gliose wird zumeist mittels Spaltlampenbiomikroskopie unter Mydriasis und Einsatz der 78 oder 90 dpt Lupe gestellt und mittels Fundusfotografie zur Verlaufskontrolle dokumentiert. (Haritoglou 2014) Die Klassifikation der epiretinalen Gliose nach Donald Gass basiert auf einer klinischen Stadieneinteilung nach biomikroskopischem Befund. (Agrawal 2012, Wise 1975) Die Cellophanmakulopathie ohne Falten gilt als **Stadium 0** und stellt meist einen asymptomatischen Zufallsbefund dar. Hierbei ist die epiretinale Zellmembran noch wenig komplex und Netzhautfalten oder Verziehungen im Bereich der Makula fehlen. In diesen Fällen ist der Visus nicht beeinträchtigt und der Amsler-Test bleibt unauffällig. Biomikroskopisch zeigt sich ein glitzernder Reflex an der vitreoretinalen Grenzfläche.

Durch die Zunahme der fibrozellulären Ansammlungen, welche Myofibroblasten-ähnliche Zellen mit kontraktile Eigenschaften und aktiver Kollagensynthese aufweisen, entstehen zuerst Falten der inneren Grenzmembran und in den darunterliegenden inneren Netzhautschichten. Das **Stadium 1**, die Cellophanmakulopathie mit Falten (engl. surface wrinkling), bemerken Patienten subjektiv als beginnende Metamorphopsie sowie als Verschwommensehen. Je ausgeprägter die Netzhautfalten sind, desto mehr fühlen sich die Patienten durch Verzerrtsehen beeinträchtigt. Allerdings kann ein streng einseitiger Befund durch ein dominantes zweites Auge im binokulären Seheindruck auch unbemerkt bleiben und ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen.

Nimmt die Komplexität der epiretinalen Membran zu und verstärkt sich die Zugkraft in den Netzhautschichten im **Stadium 2**, liegt ein Macular pucker vor. Hierbei sind die Netzhautschichten auf das Epizentrum der Membran hin verzogen und die Falten beziehen alle Netzhautschichten mit ein. Biomikroskopisch findet sich ein grauweiß imponierendes epiretinales Gewebe, das auch exzentrisch im Makulabereich liegen und dennoch ausgeprägte tangentielle Traktion auf die Fovea ausüben kann. Des Weiteren werden häufig eine Tortuositas vasorum mit korkenzieherartigen

Gefäßveränderungen, unterschiedlich stark ausgeprägte traktive Makulaödeme oder umschriebene Netzhautverdichtungen beobachtet.

Eine Sonderform des Macular pucker ist das Pseudofoamen der Makula. Hierbei handelt es sich um einer dichte epiretinale Membran, die im Makulabereich über die Fovea zieht und lochförmig die foveale Depression ausspart. Die fovealen Ränder sind verdickt und aufgestellt, so dass sich in der biomikroskopischen Untersuchung der Aspekt eines Foramens ergibt. Der Watzke-Allen-Test dient in diesen Fällen der Differenzierung zum durchgreifenden Foramen und bleibt negativ, weil die epiretinale Gliose keinen Gewebedefekt verursacht.

Für die Diagnostik und Indikationsstellung zur eventuellen Behandlung der epiretinalen Gliose sollte neben der Erhebung des bestkorrigierten Visus und der stereoskopischen Ophthalmoskopie in Mydriasis beider Augen auch eine SD-OCT-Untersuchung der Makula erfolgen. Als diagnostisches Verfahren zur Darstellung der Netzhautschichten findet die SD-OCT heute bei epiretinale Gliose eine breite Anwendung. Die SD-OCT ist eine statische, nicht-invasive, interferometrische Messmethode mit optischer Quelle, die Infrarotlicht der Wellenlängen 800 - 1350 nm nutzt und einen axialen Scan (A-Scan), eine Schichtaufnahme (B-Scan) und einen Koronarschnitt (C-Scan) des abzubildenden Bereichs generieren kann. Als Schnittbildverfahren bietet die SD-OCT eine hohe Auflösung der retinalen Schichten von 5 - 7 µm bei schneller und gut reproduzierbarer Durchführbarkeit. Histopathologische Untersuchungen belegen, dass auch dann epiretinale Zellen an der inneren Grenzmembran nachgewiesen werden können, wenn sie mittels Biomikroskopie oder SD-OCT noch nicht als dichte Membranstruktur darstellbar sind. Immunologische Untersuchungen ergaben, dass epiretinale Zellverbände meist mit einer Clusterformation beginnen, in der sich Gliazellen und Hyalozyten nachweisen lassen. Der komplexe mehrschichtige Aufbau fibrozellulärer epiretinaler Membranen entwickelt sich über Monate bis Jahre. Erst eine mehrschichtige Membran kann im OCT als hochreflektive strichförmige Struktur dargestellt werden.

Epiretinales Gewebe kann in der hochauflösenden SD-OCT eine unterschiedliche Reflektivität aufweisen und damit Hinweise auf eine entsprechend unterschiedliche strukturelle Zusammensetzung aufzeigen. Klassische epiretinale Membranen, die einen großen Anteil an Myofibroblasten mit hoher Kontraktilität im Zellverband besitzen, stellen sich in der SD-OCT als hyperreflektive strichförmige Linie auf der

Netzhautoberfläche dar. Diese hyperreflektive epiretinale Membran ist zudem häufig mit dem Vorkommen von Netzhautfalten assoziiert und erscheint im SD-OCT Scan als vielwellige Unebenheit an der retinalen Oberfläche mit hyporeflektiven Räumen im Faltental. Durch die Kontraktilität der epiretinalen Zellen entsteht eine scheinbar straff gespannte strichförmige Membran. Der fibrozelluläre Charakter mit eingelagertem Kollagenfibrillen zwischen verschiedenen epiretinalen Zelltypen ist für die hohe Reflektivität des Gewebes in der SD-OCT verantwortlich.

Im Gegensatz dazu gibt es auch epiretinales Gewebe mit niedriger Reflektivität, welches sich charakteristischerweise in foveale bis perifoveale Areale auf der Netzhautoberfläche ausdehnt. Im SD-OCT Scan erscheint dieses epiretinale Material als dicke homogene Schicht. Es kann isoliert oder in Kombination mit einer klassischen epiretinalen Membran vorkommen und wurde 2011 erstmals durch Parolini et al beschrieben. (Parolini 2011) Die Nomenklatur für dieses atypische epiretinale Gewebe ist uneinheitlich. Begriffe wie epiretinale Proliferation (Hubschmann 2020), epiretinale atypische Membran (Parolini 2011) oder Schichtforamen-assoziierte epiretinale Proliferation (LHEP, engl. lamellar hole-associated epiretinal proliferation) (Pang 2014) wurden bisher in die Literatur eingeführt und fanden bereits Anwendung. Diese LHEP weist meist keine Traktion auf und stellt per se keine Indikation zu einer Vitrektomie dar. Da epiretinales atypisches Gewebe aber nicht ausschließlich bei Makulaschichtforamina sondern bei allen Formen der traktiven Makulopathien sowie bei chronischen Entzündungen und lange bestehenden Netzhautschädigungen im Bereich der Makula vorkommen kann, ist das Vorkommen auch bei primärer und sekundärer epiretinaler Gliose bereits beschrieben worden.

Histopathologisch wurde in diesem Gewebe eine große Anzahl von Makrogliazellen des Müllerzell-Typs nachgewiesen (Pang 2016, Vogt 2020). Diese Zellen bilden einen dichten homogenen Gewebeverband ohne zelluläre Komponenten anderen Ursprungs. Des Weiteren befindet sich in atypischem Gewebe kein Kollagen. Dieses liegt meist benachbart aber separiert in Form von nativem Glaskörperkollagen vor. Charakteristisches strukturelles Kriterium für das Vorkommen dieser atypischen Membranen ist das Fehlen von traktiven Eigenschaften. Als Ausdruck fehlender Myofibroblasten sind in der SD-OCT Scan keine Netzhautfalten darstellbar.

Netzhautfalten können jedoch in der Nachbarschaft entstehen, wenn zusätzlich eine traktive klassische epiretinale Membran in Kombination vorkommt. Nicht selten wird dabei in der OCT die atypische isoreflektive Membran anterior oder posterior bzw. perifoveal von einer hyperreflektiven Linie gesäumt, bei der es sich um kontraktile Anteile einer klassischen epiretinalen Membran mit traktiven Elementen handelt.

Für die Beurteilung der epiretinalen Gliose kann zusätzlich die Anwendung der konfokalen Scanning Laser Ophthalmoskopie (SLO) hilfreich sein. Dabei werden nur bestimmte Wellenlängen des Lichtes genutzt. Bei der Infrarot-Darstellung (Wellenlängenbereich ≥ 840 nm) gelingt durch ein tieferes Eindringen des längerwelligen Lichts eine verbesserte Abbildung von Strukturen retinaler Schichten. Bei der Multicolor-Darstellung werden mehrere Laserfarben simultan zu einer einzelnen Darstellung kombiniert. Diese Untersuchungsmethode vereint einen Infrarot-Scan, einen grünen und einen blauen Laserscan zu einem einzigen EnFace-Bild, das Strukturveränderungen, die in der Fundusbiomikroskopie und der traditionellen Fundusfarbfotografie nicht leicht sichtbar sind, deutlicher dargestellt. Epiretinale Membranen sind auf diese Weise selbst bei geringer Ausprägung frühzeitig zu erkennen und der Verlauf ist einfach zu dokumentieren. (Feng 2019) Besonders hilfreich ist die Beurteilung der paramakulären Gefäßverziehung. Aktuelle Arbeiten weisen auf einen prädiktiven Zusammenhang zwischen der Distanz zwischen Papille, Fovea und Gefäßbogen und Progression der epiretinalen Gliose hin (Lee 2018).

Mit dem SLO/OCT-System kann man zeitgleich ein konfokales Bild und einen OCT-Scan mit Pixel-zu-Pixel-Korrespondenz erstellen. Es entsteht eine EnFace OCT, die sich besonders für den Nachweis von Netzhautfalten eignet. Auf diese Weise kann sie das Vorliegen von traktiven Eigenschaften einer epiretinalen Membran sensitiv nachweisen und dokumentieren. Auch können Anteile einer nicht-traktiven atypischen epiretinalen Membran von einer klassisch traktiven epiretinalen Membran unterschieden werden. Insgesamt sollte bei der hochauflösenden retinalen Bildgebung besonderes Augenmerk auf die Integrität der äußeren Photorezeptorschicht gelegt werden. Die Makuladicke und die Intaktheit der ellipsoiden Zone mit äußerer Grenzmembran und inneren/äußeren Photorezeptorsegmenten in der hochauflösenden SD-OCT hat einen wichtigen prognostischen Wert für die funktionelle Rehabilitation nach Makulachirurgie.

(Oster,2010, Inoue 2014) Ein weiterer prädiktiver Hinweis scheint die Form der Adhärenz der epiretinalen Gliose darzustellen, wobei eine partielle Adhärenz mit kleinen Dehiszenzen zwischen Netzhautoberfläche und Gliose eher zur Progression der Beschwerden führte. Weitere Studien lassen hoffen, dass wir durch Verbesserung der prädiktiven Aussagekraft der OCT-Veränderungen bei epiretinaler Gliose die Beratung der betroffenen Patienten, die Festlegung von Kontrollintervallen und die Indikationsstellung einer Operation verbessern können.

Die Fundusautofluoreszenz ist ein sensitives Verfahren zur Darstellung intraretinaler und/oder subretinaler Veränderungen durch epiretinale Gliose. Dabei wird Licht einer kurzen Wellenlänge von 488 nm genutzt, um pathologische Veränderungen auf Ebene der äußeren plexiformen Schicht, der Müllerzellen, der Photorezeptoren oder des retinalen Pigmentepithels zu detektieren. Hierbei wird vorrangig die Autofluoreszenz der Bisretinoidfluorophore (Lipofuszin) in den retinalen Pigmentepithelzellen genutzt. In gesunden Augen zeigt die Fovea eine Abschattung im Vergleich zum umliegenden makulären Gewebe durch eine besonders große Menge an Makulapigment (Absorptionsmaximum 460nm) (Bottoni 2019). Da Makulapigment hauptsächlich in der Henle-Faserschicht lokalisiert ist, die in den äußeren zwei Drittel der äußeren plexiformen Schicht liegt, ist bei Defektbildung oder traktive Verzerrung innerhalb der äußeren plexiformen Schicht der Fovea eine gesteigerte Fundusautofluoreszenz in der Gesamtableitung sichtbar.

Die retinale Diagnostik bei epiretinaler Gliose, kann durch die Fluoreszenzangiografie (FLA) oder die Indocyaningrünangiografie (ICGA) ergänzt werden. Der diagnostische Wert angiografischer Untersuchungen begründet sich hauptsächlich im Ausschluss anderer pathologischer Veränderungen wie chorioidaler Neovaskularisationen oder Makula-Ischämien infolge retinaler Gefäßverschlüsse (Haritoglou 2014).

Die OCT-Angiografie (OCT-A) ist im Gegensatz zur Scanning-Laser-Angiografie mit Fluorescein oder Indocyaningrün nicht-invasiv und kann den Blutfluss in den einzelnen retinalen Gefäßnetzwerken dreidimensional darstellen. Jedoch kann sie keine Gefäßleckagen sichtbar machen. Aktuell findet die OCT-A in der Routinediagnostik der epiretinalen Gliose wenig Anwendung. In der klinischen Routine wird sie vor allem bei makulären Erkrankungen mit Gefäßveränderungen wie der neovaskulären altersbedingten Makuladegeneration, den makulären Teleangiektasien und der myopen chorioidalen Neovaskularisation genutzt, um die

verschiedenen Ausprägungen der Erkrankungen besser zu differenzieren. Allerdings wird für die OCT-A bei epiretinaler Gliose ein prognostischer Mehrwert in der Beurteilung der superfiziellen und tiefen retinalen Kapillarplexus vermutet (Nelis 2017, Muftuoglu 2019). Zukünftig wird geprüft werden, inwiefern die Korrelation der Befunde der OCT-A mit der Ausprägung der Erkrankung und der funktionellen Rehabilitation nach Makulachirurgie das Management der Patienten mit epiretinaler Gliose erleichtert.

3. Therapie

Aufgrund des variablen Schweregrades sowie der unterschiedlichen Genese weist das Krankheitsbild der epiretinalen Gliose eine sehr große Bandbreite auf, die bei der Indikationsstellung und Therapieplanung berücksichtigt werden muss. So können bei epiretinaler Gliose im Zusammenhang mit einer diabetischen Retinopathie, einem retinalen Venenverschluss oder bei entzündlichen Netzhauterkrankungen zusätzlich Veränderungen der Neuroretina, der vitreoretinalen Grenzfläche oder des Glaskörpers vorliegen, die eine Änderung der chirurgischen Vorgehensweise erforderlich machen oder diese erschweren. Das Grundprinzip der chirurgischen Therapie bei symptomatischer epiretinaler Gliose besteht jedoch immer in einer pars-plana-Vitrektomie mit Entfernen der epiretinalen Membranen.

Von den meisten Autoren wird dabei auch ein Peeling der Membrana limitans interna (ILM) unter Verwendung von Vitalfarbstoffen empfohlen, um das Risiko einer rezidivierenden epiretinalen Membranbildung zu reduzieren, s.u. (Azuma 2017, Schechet 2017, De Novelli 2019).

Die Wirksamkeit und der Erfolg dieses Therapieansatzes ist über Jahrzehnte hinweg in einer Vielzahl von Studien eingehend belegt worden (Schumann 2010, Shimada 2009, Tranos 2017, De Novelli 2019, Konstantinidis 2009, Liu 2015, Ahn 2014, Pournaras 2011, Machado 2015, Kumar 2016, Bovey 2016).

Die Mehrzahl der zur chirurgischen Therapie der epiretinalen Gliose veröffentlichten Arbeiten beziehen sich dabei auf die chirurgische Therapie bei idiopathischer epiretinaler Gliose.

Operationstechniken

Ziel der Therapie ist immer eine möglichst vollständige Entfernung aller Membrananteile zur Beseitigung der epiretinalen Traktionen. Im Gegensatz zu früheren, auf dem Einsatz der klassischen 20-gauge pars-plana-Vitrektomie basierenden Publikationen der 80er und 90er Jahre kommen dabei in der Regel nahtlose transkonjunktivale Vitrektomieverfahren im Format 23-, 25- oder 27-gauge zum Einsatz. Der am häufigsten verwendete Instrumententyp zur Membranmobilisierung bei epiretinaler Gliose ist die endgreifende Fasspinzette oder Glaskörperpinzette. Diese sind nicht einheitlich gestaltet, sondern in einer Vielzahl von geraden und abgewinkelten Pinzetten in unterschiedlichem Design verfügbar. Als zusätzliches Hilfsmittel bei der Membranmobilisierung kommen sogenannte "Scraper" zum Einsatz, mit denen insbesondere bei sehr stark adhäsiven Membranen ein Aufkratzen der Oberfläche möglich ist, um dann die so mobilisierten Membrananteile mit der Pinzette fassen zu können (Cox 1995). Ein solches Instrument, dessen Grundprinzip in einem mit Diamantstaub beschichteten Silikon-Tip bestand, wurde erstmals 1995 von Ohji und Tano beschrieben (Ohji 1995). Dieser sogenannte "Tano-Scraper" zählt zu den am weitesten verbreiteten Instrumenten dieser Art, die mittlerweile in zahlreichen Varianten verfügbar sind. Zu den klassischen für die chirurgische Therapie der epiretinalen Gliose verwendeten Instrumenten gehören auch spezielle Nadeln ("Picks") zum Anstechen bzw. Aufreißen der Membran (Peyman 1989).

Ziel der Initiierung einer Membranmobilisierung ist die umschriebene Eröffnung der geschlossenen Oberfläche der Membran, wodurch die Oberflächenspannung reduziert wird und hochstehende Lefzen der Membran mit der Pinzette gefasst werden können, um einen Anfang für das Peeling zu gewinnen.

Hierzu wird von den meisten Autoren der Einsatz von Vitalfarbstoffen empfohlen, da so ein relativ sichereres und vollständigeres Entfernen der epiretinalen Membran erreicht werden kann, s.u. (Hillenkamp 2005, Hillenkamp 2007, Da Mata 2001, Weinberger 2002, Wolf 2003, Kwok 2003).

Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung epiretinaler Membranen wird das Anfärben in der Regel direkt nach der Entfernung des Glaskörpers vorgenommen, um die vorhandenen Schichten besser differenzieren und einen Ansatzpunkt für den Beginn des Membranpeelings lokalisieren zu können, ggf. unter Einsatz verschiedener Vitalfarbstoffe (Shimada 2009, Oh 2013). Das Anfärben kann dann

während des Membranpeelings mehrfach wiederholt werden, u.a. um etwaige Reste der ILM darzustellen und eine vollständige Entfernung aller Membrananteile zu gewährleisten, zumal offenbar auch geringe Reste zentraler Anteile der ILM das Risiko von Rezidiven erhöhen (Russo 2019).

Zur Frage der Größe der Fläche des Membranpeelings existieren keine evidenzbasierten Vorgaben. Diese sollte mindestens den Bereich der Makula umfassen, richtet sich aber letztendlich nach der Ausdehnung des Befundes im individuellen Fall und kann eine Erweiterung im Bereich des hinteren Pols innerhalb oder sogar bis außerhalb der Gefäßbögen erfordern.

Epiretinale Membranen, die bereits über einen längeren Zeitraum bestehen, weisen oft ausgeprägte Netzhautadhäsionen sowie lokalisierte retinale Atrophien auf, weshalb die sichere und vollständige Entfernung unter Vermeidung der Gefahr von Netzhautdefekten besondere Vorsicht verlangt.

Bei einer stark ausgeprägten epiretinalen Gliose (Makula-Pucker), die meist im Zusammenhang mit einem zugrundeliegenden Netzhautdefekt oder einer Netzhautablösung entsteht, liegen ebenfalls oft ausgeprägte adhäsive Eigenschaften der Membran mit massiver traktiver Veränderung der Netzhautoberfläche vor (Snead 2008, Trese 1983). Die inhomogene Struktur mit einzelnen oder mehreren, unterschiedlich stark ausgeprägten Schichten, einer starken Faltenbildung der Netzhaut, traktiver Dislokation der Fovea bei parafoveolärer Lokalisation sowie eine sehr unterschiedlich stark ausgeprägte Adhäsion erschweren die chirurgische Resektion und können den Einsatz zusätzlicher Instrumente wie z.B. einer Glaskörperschere zur Vermeidung traktiver iatrogenen Netzhautdefekte erforderlich machen. Auch eine aufgrund der zellulären Zusammensetzung des Macular puckers unterschiedliche Konsistenz hat Einfluss auf den OP-Verlauf und die Unterscheidbarkeit von Membrangewebe und Neuroretina. Die ILM weist meist eine deutlich stärkere Adhäsion an der Neuroretina auf, als dies bei idiopathischen ERM der Fall ist. Daher kann der Einsatz von schwerer Flüssigkeit oder eine bimanuelle Vorgehensweise mit zusätzlichen Instrumenten unter Einsatz von Chandelier-Beleuchtungssystemen sinnvoll sein. Da die vollständige Entwicklung eines Macular puckers nach vorangegangenem Ereignis meist über einen Zeitraum von 6 bis 12 Wochen erfolgt und die OP idealerweise dann erfolgen sollte, wenn die Membran sich nicht mehr progredient traktiv zeigt,

kann eine Verzögerung des Operationszeitpunktes hilfreich sein (de Bustros 1988, Ishida 2020).

Bei adäquater chirurgischer Therapie von Patienten mit Macular pucker nach Netzhauttrissen oder Netzhautablösung kann in 65% bis 90% der Fälle ein Anstieg von ein bis zwei Visusstufen erreicht werden, wobei für die Visusprognose entscheidend ist, ob zuvor eine Makula-Beteiligung der Amotio retinae bestanden hatte (de Bustros 1988, Ishida 2020).

Entfernen der Membrana limitans interna (ILM-Peeling)

Anhand von immunzytochemischen Untersuchungen mittels Flachpräparation wurde nachgewiesen, dass circa 20% der ursprünglich in einer epiretinalen Membran (ERM) vorkommenden Zellen auf der ILM verbleiben, wenn diese bei ausgeprägter epiretinaler Gliose während des makulachirurgischen Eingriffes nicht mitentfernt wird. (Gandorfer 2009, Gandorfer 2012). Diese Reste der ERM können Ausgangspunkt einer erneuten epiretinalen Membranbildung sein, deren Häufigkeit mit bis zu 16% angegeben wird (Grewing 1996, Shimada 2009).

Nach aktueller Datenlage wird daher von einigen Autoren für die chirurgische Therapie der epiretinalen Gliose ein zusätzliches Peeling der ILM unter Verwendung von Vitalfarbstoffen empfohlen, um das Risiko eines Rezidivs zu reduzieren (Azuma 2017, Schechet 2017, De Novelli 2019). So zeigte sich z.B. in einer kürzlich veröffentlichten prospektiven randomisierten Pilotstudie, in der der Verlauf nach einem die Fovea aussparenden ILM-Peeling mit dem vollständigen Peeling der ILM verglichen wurde, dass die unvollständige Entfernung der ILM mit einer höheren Rezidivrate epiretinaler Membranen assoziiert war (Russo 2019).

Aus der gleichen Überlegung heraus empfehlen verschiedene Autoren zur Prophylaxe einer fortgeschrittenen Gliose bzw. eines Macular pucker auch ein primäres Peeling der ILM im Rahmen der Versorgung einer rhegmatogenen Amotio bzw. einer PVR-Amotio retinae durch Vitrektomie (Momota 2020, Foveau 2018, Forlini 2018, Storch 2019, Akiyama 2016, Yannuzzi 2018).

Inwieweit das zusätzliche Peeling der ILM einen positiven Effekt auf die funktionelle postoperative Entwicklung hat oder das Risiko der Entstehung eines postoperativen

Makulaödems reduziert, wird derzeit noch kontrovers beurteilt. Aktuelle Arbeiten weisen aber eher darauf hin, dass sich durch das zusätzliche Peeling der ILM zwar die Rezidivrate reduzieren, jedoch keine weitere Verbesserung der zentralen Sehschärfe erreichen lässt (Guber 2019, Diaz-Valverde 2018).

Grundsätzlich sind Veränderungen der Neuroretina, die nach einem Peeling der ILM häufig beobachtet werden, weniger Ausdruck einer akuten mechanischen Schädigung durch die chirurgische Manipulation, als Ausdruck einer Reorganisation der retinalen Strukturen nach dem Entfernen der membranbedingten Traktionen (Kim 2018). Trotz des offensichtlichen Vorteils einer Reduktion der ERM-Rezidivrate sollte aber insbesondere in Fällen, in denen eine sehr starke Adhäsion der ILM vorliegt, die Entscheidung zu einem forcierten und möglicherweise risikoreichem Peeling immer auch im individuellen Fall abgewogen werden, da eine Schädigung durch die chirurgische Manipulation bei der Mobilisierung eines ILM-Flaps nicht ausgeschlossen werden kann (Diaz-Valverde 2018, Uchida 2017). Auch die Frage, ob das zusätzliche Peeling der ILM mit einem höheren Risiko für die Entstehung von Mikroskotomen assoziiert ist, war Gegenstand verschiedener Studien und ist nicht abschließend geklärt (Ducloyer 2020, Leisser 2020, Christodoulou 2020).

Vitalfarbstoffe

Eine wesentliche Rolle für Techniken der Membranmobilisierung bei epiretinaler Gliose spielt die Verwendung von Vitalfarbstoffen. Während einer pars-plana-Vitrektomie kann, insbesondere bei schlechter Visualisierung der Gliose, das Anfärben der Membran mit einem selektiven Vitalfarbstoff erfolgen.

Der älteste für das Anfärben der ILM bei epiretinaler Gliose eingesetzte Farbstoff ist das Indocyaningrün (ICG), ein hydrophiler Farbstoff, der aufgrund seiner Eigenschaften als Fluorophor, das auch als Chromophor fungiert, für die Angiographie verwendet wird und aufgrund seiner Affinität zu Laminin und Kollagen Typ IV ein spezifisches Anfärben der ILM ermöglicht (Rodrigues 2005).

Grundsätzlich besteht bei der intraokulären Anwendung von Vitalfarbstoffen auch die Gefahr toxischer Effekte. So berichteten verschiedene Autoren über einen ungünstigen Visusverlauf sowie das Auftreten von Skotomen nach ICG-assistiertem Peeling der Membrana limitans interna (Haritoglou 2002, Haritoglou 2003, Ando

2004, Uemura 2003). Berichte zu toxischen Nebenwirkungen von ICG umfassen Schäden an retinalem Pigmentepithel (RPE), Gliazellen, Nervenfaserschicht, Ganglienzellen, und N. opticus (Gandorfer 2008).

Dabei wird das potentielle Risiko toxischer Schädigungen retinaler Strukturen u.a. durch die verwendete Konzentration, die Expositionsdauer sowie die chirurgische Vorgehensweise beeinflusst.

So sind bei der intraoperativen Anwendung von Vitalfarbstoffen verschiedene Techniken möglich. Meist wird im flüssigkeitsgefüllten Auge unter Drosselung der Infusion der Farbstoff über eine Kanüle am hinteren Pol appliziert und nach dem Anfärben wieder abgesaugt (Rodrigues 2007). Alternativ kann das Anfärben auch nach einem Flüssigkeits-Luft-Austausch erfolgen, wodurch ein stärkerer Färbefeffekt erzielt, jedoch durch die höhere Farbstoffkonzentration auf der Netzhautoberfläche möglicherweise auch eine stärkere Netzhauttoxizität induziert wird.

Insgesamt wird von den meisten Autoren der Einsatz von Vitalfarbstoffen für das Membranpeeling bei epiretinaler Gliose empfohlen, da so ein sichereres und vollständigeres Entfernen der epiretinalen Membran erreicht wird (Hillenkamp 2005, Hillenkamp 2007, Da Mata 2001, Weinberger 2002, Wolf 2003, Kwok 2003). Auch die Anwendung moderner bildgebender Verfahren wie der intraoperativen Optischen Kohärenztomografie (iOCT) hat die Bedeutung des Einsatzes von Vitalfarbstoffen für die chirurgische Therapie von Erkrankungen des vitreoretinalen Interface nicht verringert. Vielmehr können Vitalfarbstoff und Bildgebung sich sinnvoll ergänzen und sogar die Darstellung im iOCT verbessern (Hattenbach 2020, Maier 2020, Leisser 2019).

Mittlerweile stehen mehrere sicher anwendbare Vitalfarbstoffe zur Verfügung, die als Alternative zu ICG verwendet werden können:

- Gute funktionelle Ergebnisse wurden nach Infracyanin Green (IfCG)-unterstütztem ILM-Peeling bei Makula-Pucker erzielt. Niedrigkonzentriertes IfCG scheint gute Voraussetzungen für die Chromovitrektomie zu bieten und weniger toxischen Wirkungen aufzuweisen (Veritti 2012, Schmid-Kubista 2010).

- Brilliant Blue G (BBG), seit 2007 in der Europäischen Union als Brilliant Peel (Fluoron, Geuder AG, Heidelberg, Deutschland) zugelassen, ermöglicht ein selektives Anfärben der ILM (Schumann 2010). Aufgrund der besonderen Eigenschaften von Brilliant Peel sinkt der Farbstoff nach intravitrealer Applikation im flüssigkeitsgefüllten Auge auf den hinteren Pol ab, was ein gezieltes Anfärben ermöglicht, die benötigte Menge des Farbstoffs reduziert und ein unnötiges Verteilen im Glaskörperraum vermeidet. Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen lassen den Schluss zu, dass die intravitreale Anwendung von BBG sicher ist, ohne Anhalt für toxische Nebenwirkungen (Hisatomi 2015, Martins 2018, Shimada 2009, Oh 2013).
- Trypanblau ist ein in der Ophthalmochirurgie weit verbreiteter Farbstoff, der u.a. zum Anfärben der vorderen Linsenkapsel bei der Kataraktoperation verwendet wird. Für die Anwendung zur Membrandifferenzierung bei der chirurgischen Therapie der epiretinalen Gliose wurden zwar Veränderungen des RPE, jedoch keine funktionell relevanten neuroretinalen toxischen Effekte beobachtet (Beutel 2007, Romano 2018, Vote 2004, Farah 2008).

Chirurgische Komplikationen

Zu den direkten chirurgischen Komplikationen der Therapie bei epiretinaler Gliose zählen vor allem Netzhautdefekte, die in 1% bis 6% der Fälle auftreten und durch Bewegen der Instrumente oder periphere Traktionen in Richtung der Glaskörperbasis beim Abheben der hinteren Glaskörper-Grenzmembran in der Netzhautperipherie entstehen können (McDonald 1986). Eine Netzhautablösung als Folge iatrogen peripherer Netzhautdefekte oder von Kontraktionen des im Bereich der Sklerotomien inkarzerierten Glaskörpers ist in bis zu 7% der Fälle beschrieben. Auch posteriore Risse sind möglich und entstehen in der Regel iatrogen bei der Membranmobilisierung. Als mögliche postoperative Komplikationen sollte auf eine mögliche Endophthalmitis und eine Kataraktentstehung im Aufklärungsgespräch hingewiesen werden. Ebenfalls muss auf die Möglichkeit eines postoperativ persistierenden oder neuentstandenen CMÖ's und auch auf mögliche parazentrale und zentrale Skotome als mögliche postoperative Komplikationen hingewiesen werden.

Pharmakologische Vitreolyse

Obwohl bei der Mehrzahl der Patienten mit idiopathischer epiretinaler Gliose zum Zeitpunkt der Operation bereits eine komplette hintere Glaskörperabhebung vorliegt, ist auch eine inkomplette Abhebung mit vitreomakulärer/-papillärer Traktion sowie eine anomale Glaskörperabhebung mit Vitreoschisis oder der Status eines noch anliegenden Glaskörpers möglich. (Sebag 2006) Präoperativ bleibt die Differenzierung des Glaskörperstatus trotz hochauflösender vitreoretinaler Bildgebung oft unsicher. (Sebag 2007) Dies sollte beim operativen Vorgehen Berücksichtigung finden.

Die pharmakologische Vitreolyse durch die intravitreale Injektion von Ocriplasmin ist eine medikamentöse Therapieoption der vitreomakulären Traktion $\leq 1500 \mu\text{m}$ mit oder ohne idiopathischem, durchgreifendem Makulaforamen mit einem Durchmesser von $\leq 400 \mu\text{m}$. (Bartz-Schmidt 2013) Schon in der Zulassungsstudie zur Ocriplasmin Therapie zeigte sich, dass die Lösung der vitreomakulären Traktion bei epiretinaler Gliose im Vergleich zur Placebo-Injektionsgruppe nur relativ gering war (8,7% Lösung der VMA vs. 1,5% bei Placebo, $p=0,046$). (Stalmans 2010, Stalmans 2012) Ohne das Vorliegen einer epiretinalen Gliose war jedoch ein deutlicher Unterschied der Ablöseraten aufgefallen (37,4% Lösung der vitreomakulären Traktion vs. 14,3% bei Placebo; $p < 0,001$). In der Vergangenheit konnten verschiedene Studien anhand von Reallife-Daten die niedrige Ablöserate der vitreomakulären Traktion nach pharmakologischer Vitreolyse bei Vorliegen einer epiretinalen Membran bestätigen. (Warrow 2015, Schumann 2017).

4. Indikationsstellung

Für die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie bei epiretinaler Gliose sollten verschiedene Parameter berücksichtigt werden. Hierzu zählen insbesondere:

- Die Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe sowie die Visusentwicklung (rasch vs. langsam progredient)
- Das Vorliegen und die Ausprägung von Metamorphopsie
- Die subjektive Symptomatik (insbesondere beim binokularen Sehen) und der Leidensdruck (Wird die Symptomatik im Alltag bemerkt und führt diese zu Einschränkungen? Wurde die Symptomatik selbst bemerkt?)

- Die Morphologie und Befundprogredienz (z.B. pathologische Veränderung der äußeren und inneren Netzhaut, Zunahme einer traktionsbedingten Netzhautverdickung)
- Individuelle Besonderheiten (z.B. letztes Auge, besseres Auge)
- Bestehende Phakie (Gefahr der Kataraktentwicklung bei klarer Linse) oder Pseudophakie
- Bestehende okuläre Begleiterkrankungen, insbesondere Erkrankungen, die das funktionelle Ergebnis einer Operation beeinträchtigen, den Aufwand einer Operation erweitern (z.B. Katarakt) oder das Operationsrisiko erhöhen könnten (z.B. fortgeschrittenes Glaukom)
- Bestehende systemische Grunderkrankungen, die einen Einfluss auf das Operationsrisiko, den postoperativen Verlauf oder die Nachsorge haben könnten
- Der Allgemeinzustand des Patienten

Zur Beurteilung und Indikationsstellung sind folgende Untersuchungen erforderlich:

- Bestimmung der zentralen Sehschärfe (Nah- und Fernvisus)
- Amsler-Gitter-Test
- Spaltlampenuntersuchung
- Fundus in Mydriasis
- Optische Kohärenztomografie (empfohlen)

Bei der Indikationsstellung zur pars-plana-Vitrektomie soll ein ausführliches Gespräch mit dem Patienten hinsichtlich seines individuellen Leidensdrucks beim beidäugigen Sehen geführt werden. Hierbei sollten auch die Aspekte Berufsfähigkeit und Fahrtauglichkeit Berücksichtigung finden. Es sollte auch erwähnt werden, dass eine Stabilisierung der Funktion durchaus ein Therapieerfolg ist, besonders nach deutlicher präoperativer Progression.

Bei der Feststellung der Beeinträchtigung der Sehfunktion und der Indikationsstellung sollte berücksichtigt werden, dass der Grad der präoperativen Metamorphopsie und die präoperative zentrale Sehschärfe zwei voneinander unabhängige Parameter sind (Kinoshita 2012). Dabei lässt der Grad der präoperativen Metamorphopsie eine prognostische Aussage hinsichtlich der zu

erwartenden postoperativen Reduktion oder Persistenz von Metamorphopsie zu. Eine ausgeprägte oder rasch progrediente Metamorphopsie-Symptomatik kann daher trotz ausreichender erhaltener zentraler Sehschärfe für eine Indikationsstellung zur operativen Therapie sprechen, um eine weitere Verschlechterung der funktionellen Prognose zu verhindern.

Der natürliche Verlauf einer epiretinalen Gliose kann sehr unterschiedlich sein. Auch eine im SD-OCT-Bild deutliche epiretinale Membran kann über Jahre unverändert bleiben. Aber es gibt auch starke progrediente Verläufe mit einer raschen Sehminderung.

Bei einer gering ausgeprägten Symptomatik oder langsamen Befundprogredienz kann zunächst abgewartet und die Frage der Indikationsstellung zur Operation unter Fortsetzung regelmäßiger Kontrollen auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Hierzu sollte der Patient zu Selbstkontrollen (Amsler-Gitter) angewiesen, ggf. Kontroll-Intervalle festgelegt und aufgefordert werden, sich im Falle einer Progredienz der Symptomatik umgehend vorzustellen.

Aufgrund der unterschiedlichen Genese im Zusammenhang mit dem Auftreten einer epiretinalen Gliose muss bei der Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie einer epiretinalen Gliose immer auch die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung berücksichtigt werden, u.a. bei diabetischem Makulaödem, retinalem Venenverschluss, entzündlichen Netzhauterkrankungen, peripherem Netzhautforamen oder Ablatio retinae sowie Zustand nach Kryo- oder Lasertherapie der Netzhaut. Insbesondere ist dies wichtig bei einem bestehenden CMÖ und assoziierter epiretinaler Gliose. Hier ist es oft schwierig abzuschätzen, ob nach chirurgischer Entfernung der traktiven Komponente sich auch das CMÖ zurückbildet. Es kann es sinnvoll sein zuerst die Grunderkrankung zu therapieren, zum Beispiel ein CMÖ nach Pseudophakie und erst bei Persistenz oder bei hoher Behandlungsfrequenz die epiretinale Gliose.

5. Aufklärungsgespräch

Beim Aufklärungsgespräch für eine pars-plana-Vitrektomie mit Membranpeeling soll einerseits auf den häufig benignen Spontanverlauf und die Option des beobachtenden Zuwartens hingewiesen werden, andererseits auch auf die Gefahr eines möglichen schlechteren Visusergebnisses bei Zuwarten und weiterer

Progression des Befundes, insbesondere im Falle des Vorliegens von Metamorphopsie.

Phake Patienten sollten auf das Risiko der Kataraktentwicklung oder der Progredienz einer bestehenden Katarakt hingewiesen und die Möglichkeit einer zweizeitigen oder simultanen Katarakt-Operation in Erwägung gezogen werden. Das Risiko einer postoperativen Kataraktentwicklung bei phaken Augen wird mit 12% bis 68% angegeben. Je länger die Nachbeobachtungszeit, desto häufiger tritt eine fortschreitende Linsentrübung auf. Aufgrund der Häufigkeit einer postoperativen Kataraktentwicklung empfehlen viele Autoren ein kombiniertes Vorgehen (Blodi 1997, de Bustros 1988).

Grundsätzlich sollte jeder Patient auf die lange, auch bei benignem Verlauf oft Monate dauernde postoperative funktionelle Erholungsphase hingewiesen werden. Obwohl bei vielen Patienten eine verlässliche Beurteilung der endgültigen postoperativen Sehfunktion nach 6-12 Monaten möglich ist, kann in Einzelfällen auch noch eine Verbesserung nach mehr als 3 Jahren festgestellt werden (Dawson 2014, Treumer 2011).

Bei der Aufklärung über den Verlauf sowie die intra- und postoperativen Komplikationsmöglichkeiten sollte u.a. auf folgende Punkte hingewiesen werden:

- Eine verlässliche Aussage über das postoperative Visusergebnis ist nicht möglich
- Zur Beurteilung der endgültigen Sehfunktion muss in der Regel ein Verlauf von mehreren Monaten abgewartet werden
- Postoperativ vorübergehende Sehverschlechterung
- Eine dauerhafte postoperative Verschlechterung der Sehschärfe kann nicht ausgeschlossen werden
- Selbst bei normalem Verlauf kann ein zusätzlicher Eingriff erforderlich werden
- Erforderliche Lagerung bei Luft- oder Gastamponade
- Gefahr der Kataraktentwicklung bei phaken Augen
- Postoperative Schmerzsymptomatik
- Risiko der Entzündung / Infektion (Endophthalmitis)
- Postoperative Erhöhung des Augeninnendrucks
- Postoperative Hypotonie

- Intra- oder postoperative Blutung
- Risiko der Entstehung von Netzhautdefekten oder einer Netzhautablösung
- Gesichtsfeldausfälle
- Doppelbilder
- Ptosis
- Verlust des Auges
- Entstehung eines Rezidivs
- Zystoides Makulaödem

6. Prognose

Insgesamt kann die Prognose nach Vitrektomie und Membranpeeling bei epiretinaler Gliose hinsichtlich der Entwicklung der Sehfunktion als gut bezeichnet werden. Eine Stabilisierung oder Verbesserung der zentralen Sehschärfe wird in bis zu 70-90% der Fälle erreicht, etwa zwei Drittel der Patienten profitieren von einer Operation durch Verringerung der Metamorphopsie, während in etwa einem Drittel der Fälle ein Persistieren der Beschwerden beobachtet wird (Miguel 2017, Takabatake 2018, de Bustros 1988, Margherio 1985; Bouwen 2008, Lommatzsch 2007).

Für das postoperative funktionelle Ergebnis ist allerdings der klinische Ausgangsbefund und insbesondere die Dauer der Symptomatik sowie der präoperative Visus und die Ausprägung der Metamorphopsie von entscheidender Bedeutung, wahrscheinlich aber auch allgemeine Faktoren wie das Alter des Patienten (Asaria 2008, Falkner-Radler 2010). So haben Patienten mit einer erst kurzen Symptombdauer und gutem Ausgangsvisus eine deutlich bessere Ausgangssituation für ein günstiges postoperatives Ergebnis mit zentraler Sehschärfe auf hohem Niveau (Falkner-Radler 2010, Nitta 2013, Shiono 2013). Hinsichtlich des Visusanstiegs sind deutliche Steigerungen eher bei Patienten mit schlechtem Ausgangsvisus zu erwarten, allerdings mit reduzierter endgültiger absoluter Sehschärfe (Nitta 2013). Auch der präoperative Grad der Metamorphopsie ist ein wichtiger Prognosefaktor für die Entwicklung von postoperativem Visus und Metamorphopsie. Bei einem guten postoperativen Verlauf (ohne CMÖ) kann in der Mehrzahl der Fälle nach 6-12 Wochen der Ausgangsvisus erreicht sein, aber es kann sich dann immer noch eine langsamere Erholungsphase anschließen, die mitunter 1-

3 Jahre bis zum finalen maximalen postoperativen funktionellen Ergebnis dauert. (Kinoshita 2012).

Wie zahlreiche Studien zum morphologischen postoperativen Verlauf im SD-OCT zeigen, ist neben dem klinischen Ausgangsbefund vor der chirurgischen Therapie bei epiretinaler Gliose auch die Wiederherstellung der Integrität der neuroretinalen Strukturen von wesentlicher Bedeutung für den funktionellen Verlauf. Zu den SD-OCT-Parametern, die als prognostische Faktoren identifiziert wurden bzw. mit der funktionellen Entwicklung nach epiretinaler Makulachirurgie assoziiert sind, zählt die Intaktheit der ellipsoiden Zone mit äußerer Grenzmembran und inneren/äußeren Photorezeptor-segmenten (Inoue 2004), die präoperative Dicke von Ganglienzellschicht und innerer plexiformer Schicht sowie die postoperative Reduktion der Dicke des Ganglienzell-Komplexes (Pierro 2015, Kim 2013), aber auch die Länge des Außensegmentes der Photorezeptoren (Shiono 2013, Kinoshita 2016). In jüngerer Zeit wurde außerdem über eine negative Korrelation zwischen dem Vorhandensein „ektopischer innerer fovealer Schichten“ (EIFL) und der prä- und postoperativen bestkorrigierten Sehschärfe berichtet (Govetto 2019). Keinen wesentlichen Einfluss auf die postoperative funktionelle Entwicklung, scheint die meist ein bis drei Monate nach einem ILM-Peeling beobachtete Dissoziation der Optikusfaserschicht der Retina (DONFL) zu haben (Tadayoni Ophthalmology 2001, Kim 2018, Mitamura 2005). Darüber hinaus kann es zum Auftreten von Funktionseinschränkungen wie z.B. Mikroskotomen oder parazentralen Skotomen ohne postoperativ in der OCT nachweisbares morphologisches Korrelat kommen. Jüngere Untersuchungen zeigen, dass auch nur vorübergehend während der OP in der Echtzeit-OCT sichtbare Veränderungen wie eine transiente Netzhautverdickung durch die Traktion des Peelings Auswirkungen auf die postoperative Funktion haben können (Leisser 2020, Hattenbach 2020).

Häufigste Ursache für eine Visusminderung bzw. einen fehlenden Visusanstieg nach Makulachirurgie bei epiretinaler Gliose ist ein persistierendes postoperatives Makulaödem (Beutel 2007, Furino 2014, Kim 2009). Die Inzidenz des postoperativen zystoiden Makulaödems wird dabei in der Literatur mit bis zu 12,8% angegeben (Frisina 2015). Die Beeinträchtigung der Entwicklung der zentralen Sehschärfe durch das Makulaödem geht oft auch mit erheblichen Metamorphopsien einher und hat erheblichen Einfluss auf die langfristige Prognose. Zur Behandlung des

postoperativen Makulaödems nach Vitrektomie und Membranpeeling existieren bisher zwar keine eindeutigen therapeutischen Richtlinien, jedoch empfehlen zahlreiche Autoren den Einsatz von topischen oder oralen Kortikosteroiden sowie nichtsteroidalen Antiphlogistika zur Reduktion von Entzündungsmediatoren und zur Stabilisierung der Blut-Retina-Schranke. Zusätzlich kann die Gabe von oralen Carboanhydrase-Hemmern erwogen werden, deren Wirksamkeit jedoch unterschiedlich beurteilt wird (Johnson 2009, Zur 2010). Eine weitere Therapieoption stellt die subtenonale Gabe von Kortikosteroiden dar (Staudt 2003). Darüber hinaus kommen auch intravitreal applizierbare Wirkstoffe wie Triamcinolon und VEGF-Inhibitoren im off-label use zum Einsatz, bei denen jedoch insbesondere im Zusammenhang mit Triamcinolon neben der kurzen Halbwertszeit auch über Nebenwirkungen wie Pseudoendophthalmitis oder Sekundärglaukom berichtet wurde (Konstantinidis 2009, Konstantopoulos 2008, Otsuka 2013). Auch wurde eine mögliche direkte retinotoxische Wirkung nach ILM peeling in vivo und vitro nachgewiesen (Sturman 2007). In jüngerer Zeit wurde in einer Reihe von Studien über die erfolgreiche off-label Therapie des postoperativen Makulaödems nach Membranpeeling mit dem seit 2010 in Deutschland zur Behandlung des Makulaödems bei retinalem Venenverschluss, nichtinfektiöser posteriorer Uveitis und diabetischer Retinopathie zugelassenen intravitrealen Dexamethason-Implantat (Ozurdex®, Allergan, Dublin, Irland) berichtet (Hattenbach 2016, Hattenbach 2017, Bellocq 2015). Zu den weiteren Ursachen für eine funktionelle Verschlechterung nach chirurgischer Therapie epiretinaler Membranen gehören auch Komplikationen wie iatrogene Netzhautdefekte oder eine postoperative Ablatio retinae (bis 7%), Endophthalmitis (<0,1%) und postoperative Kataraktbildung (12-68%) in phaken Augen (McDonald 1986, Cohen 1995, Ben Ghezala 2020, Blodi 1997, de Bustros 1988). Nach Einführung der trockargeführten minimalinvasiven Vitrektomie wird die postoperative Ablatorate (0,5-3%) deutlich geringer angegeben (Hahn 2018, Schulz-Key 2011)

7. Postoperative Makulakonfiguration

Durch die chirurgische Entfernung von epiretinaler Membran und ILM kommt es häufig zu einer Verbesserung und Restitution der Morphologie der Makula. Diese stellt sich jedoch nur selten in Form einer in der OCT darstellbaren, völlig normalen

postoperativen Makulakonfiguration dar.

Zwar kann bei präoperativ bestehender Netzhautfältelung nach Entfernen der membranbedingten Traktion häufig ein Rückgang der neuroretinalen Faltenbildung beobachtet werden (Park 2003, Kwok 2005, Bovey 2004). Meist zeigt sich aber eine auch langfristig bestehende Unregelmäßigkeit der Netzhautoberfläche, eine Erhöhung der zentralen Makuladicke (Schechet 2017, Kumagai 2018) sowie minimale zystoide Veränderungen in der Nervenfaserschicht (Dolz-Marco 2016).

Eine solche Verdickung darf nicht mit einem postoperativen zystoiden Makulaödem verwechselt werden, das mit einer Inzidenz von bis zu 12,8% ebenfalls häufig in der postoperativen Phase beobachtet werden kann (Frisina 2015). Während ein über die ersten 6-12 Wochen hinaus persistierendes zystoides Makulaödem in der Regel behandelt werden sollte (s.o.), stellt die zentrale Netzhautverdickung ohne Ödem keine Indikation für die Anwendung einer intravitrealen Therapie dar.

Im postoperativen Verlauf zeigen sich im OCT darüber hinaus zahlreiche Veränderungen als Ausdruck der Wiederherstellung der Integrität der neuroretinalen Strukturen, die insbesondere für die funktionelle Prognose von wesentlicher Bedeutung sind (s.o.). Zudem finden sich weitere typische Veränderungen als Hinweis auf das vorbestehende Krankheitsbild und die chirurgische Membranresektion. So konnte u.a. gezeigt werden, dass sich in über 38% der Fälle nach Membranpeeling der Rand der verbliebenen Membranreste darstellen lässt (Gaber 2017). Auch kommt es im Vergleich zum Partnerauge und zu gesunden Kontrollaugen nach Membranpeeling zu einer Verkleinerung der fovealen avaskulären Zone (Kumagai 2018).

Aus der chirurgischen Therapie einer epiretinalen Gliose resultiert es also nur selten eine im OCT und anderen bildgebenden Verfahren darstellbare, völlige Normalisierung der Makulakonfiguration. Dies steht jedoch nicht im direkten Zusammenhang mit einer postoperativen funktionellen Verbesserung.

Redaktionskomitee:

Albrecht Lommatzsch (Münster)

Lars-Olaf Hattenbach (Ludwigshafen)

Ricarda Schumann (München)

Angaben zu den Interessenkonflikten siehe Anhang

Weitere Mitarbeit:

Hansjürgen Agostini (Freiburg)

Silvia Bopp. (Bremen)

Bernd Bertram (Aachen)

Norbert Bornfeld (Essen)

Nicolas Feltgen (Göttingen)

Horst Helbig (Regensburg)

Hans Hoerauf (Göttingen)

Frank Holz (Bonn)

Daniel Pauleikhoff (Münster)

Andreas Stahl (Greifswald)

Joachim Wachtlin (Berlin)

Peter Walter (Aachen)

Focke Ziemssen (Tübingen)

Literaturverzeichnis

1. **Agrawal A** (2012) Macular dysfunction caused by epiretinal membrane contraction. In: Gass´Atlas of Macular Diseases. Volume 1, 5th Edition, page 672
2. **Ahn SJ, Ahn J, Woo SJ, et al.** (2014). Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. *Retina*;34:172-181.
3. **Akiyama K, Fujinami K, Watanabe K, et al.** (2016). Internal Limiting Membrane Peeling to Prevent Post-vitreotomy Epiretinal Membrane Development in Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol*;171:1-10.
4. **Ando F, Sasano K, Ohba N, et al.** (2004). Anatomic and visual outcomes after indocyanine green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane in idiopathic macular hole surgery. *Am J Ophthalmol*;137:609–14.
5. **Asaria R, Garnham L, Gregor ZJ, Sloper JJ** (2008). A prospective study of binocular visual function before and after successful surgery to remove a unilateral epiretinal membrane. *Ophthalmology*;115 (11):1930–1937. doi:10.1016/j.ophtha.2008.05.020
6. **Azuma K, Ueta T, Eguchi S, et al.** (2017). Effects of internal limiting membrane peeling combined with removal of idiopathic epiretinal membrane: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis;37(10):1813-1819. doi: 10.1097/IAE.0000000000001537.
7. **Bartz-Schmidt K-U, Bertram B, Bornfeld N, et al** (2013) Current Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists for therapeutic intravitreal application of Ocriplasmin (JETREA ®) in ophthalmology (May 2013). *Klin Monbl Augenheilkd* 230:629-34
8. **Bellocq D, Korobelnik JF, Burillon C, et al.** (2015). Effectiveness and safety of dexamethasone implants for post-surgical macular oedema including Irvine-Gass syndrome: the EPISODIC study. *Br J Ophthalmol* 99:979–983.
9. **Ben Ghezala I, Mariet AS, Benzenine E, et al.** (2020). Incidence of acute postoperative endophthalmitis following macular surgery in France between 2006 and 2016. *Acta Ophthalmol*;98(3):e333-e338. doi: 10.1111/aos.14279.

10. **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
11. **Blodi BA**, Paluska SA (1997). Cataract after vitrectomy in young patients. *Ophthalmology*;104:1092-1095. doi:10.1016/s0161-6420(97)30180-8
12. **Bottoni F** (2019) Fundus autofluorescence in lamellar macular holes and pseudoholes: A review. *J Ophthalmol Feb* 10:4948212. doi:10.1155/2019/4948212
13. **Bovey EH**, Uffer S, Achache F (2004). Surgery for epimacular membrane: impact of retinal internal limiting membrane removal on functional outcome. *Retina* 2004;24:728-735.
14. **Christodoulou E**, Bastos G, Galinis P et al (2020) Vitrectomy for the removal of idiopathic epiretinal membrane with or without internal limiting membrane peeling: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Ophthalmology Vol. 12*: 1–11
15. **Cohen SM**, Flynn HW, Murray TG, Smiddy WE (1995). Endophthalmitis after pars plana vitrectomy. The Postvitrectomy Endophthalmitis Study Group. *Ophthalmology*;102(5):705–712.
16. **Cox MS**, Azen SP, Barr CC et al. (1995). Macular pucker after successful surgery for proliferative vitreoretinopathy. *Silicone Study Report 8*. *Ophthalmology*;102:1884-1891. doi:10.1016/s0161-6420(95)30779-8
17. **Da Mata AP**, Burk SE, Riemann CD, et al. (2001). Indocyanine- green-assisted peeling of the retinal internal limiting membrane during vitrectomy surgery for macular hole repair. *Ophthalmology*;108:1187–92.
18. **Dawson SR**, Shunmugam M, Williamson TH (2014). Visual acuity outcomes following surgery for idiopathic epiretinal membrane: an analysis of data from 2001 to 2011. *Eye (Lond)*;28(2):219–224. doi:10.1038/eye.2013.253
19. **de Bustros S**, Rice TA, Michels RG et al. (1988). Vitrectomy for macular pucker. Use after treatment of retinal tears or retinal detachment. *Arch Ophthalmol*;106:758-760. doi:10.1001/archopht.1988.01060130828032
20. **de Bustros S**, Thompson JT, Michels RG, et al. (1988). Vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes causing macular pucker. *Br J Ophthalmol*;72(9):692–695. doi:10.1136/bjo.72.9.692

21. **de Bustros S**, Thompson JT, Michels RG et al. (1988). Nuclear sclerosis after vitrectomy for idiopathic epiretinal membranes. *Am J Ophthalmol*;105:160-164. doi:10.1016/0002-9394(88)90180-8
22. **De Novelli FJ**, Goldbaum M, Monteiro MLR, et al. (2019). Surgical removal of epiretinal membrane with and without removal of internal limiting membrane: comparative study of visual acuity, features of optical coherence tomography, and recurrence rate. *Retina*;39:601-607.
23. **Díaz-Valverde A**, Wu L (2018). To peel or not to peel the internal limiting membrane in idiopathic epiretinal membranes. *Retina*;38 Suppl 1:S5-S11. doi: 10.1097/IAE.0000000000001906.
24. **Duan XR**, Liang YB, Friedman DS, et al (2009): Prevalence and associations of epiretinal membranes in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50: 2018–23
25. **Ducloyer JB**, Ivan J, Poinas A, et al. (2020). Does internal limiting membrane peeling during epiretinal membrane surgery induce microscotomas on microperimetry? Study protocol for PEELING, a randomized controlled clinical trial. *Trials*;21(1):500. doi: 10.1186/s13063-020-04433-9.
26. **Falkner-Radler CI**, Glittenberg C, Hagen S, et al. (2010). Spectral-domain optical coherence tomography for monitoring epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*;117(4):798–805. doi:10.1016/j.ophtha.2009.08.034
27. **Farah ME**, Maia M, Furlani B, et al. (2008). Current concepts of trypan blue in chromovitrectomy. *Dev Ophthalmol*;42:91-100.
28. **Feng HL**, Sharma S, Stinnett S, et al (2019) Identification of posterior segment pathology with en face retinal imaging using multicolour confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Retina* 39:972-79
29. **Foveau P**, Leroy B, Berrod JP, et al. (2018). Internal Limiting Membrane Peeling in Macula-off Retinal Detachment Complicated by Grade B Proliferative Vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*;191:1-6. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.037.
30. **Forlini M**, Date P, Ferrari LM, et al. (2018). Comparative Analysis of Retinal Reattachment Surgery With or Without Internal Limiting Membrane Peeling to Prevent Postoperative Macular Pucker. *Retina*;38(9):1770-1776. doi: 10.1097/IAE.0000000000001775.

31. **Frisina R**, Pinackatt SJ, Sartore M, et al. (2015). Cystoid macular edema after pars plana vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;253(1):47–56. doi:10.1007/s00417-014-2655-x
32. **Furashova O**, Engelmann K. To Peel or Not to Peel: Pars Plana Vitrectomy with Macular Membrane Peel in Eyes with Abnormalities of Vitreomacular Interface and Coexisting Dry Age-Related Macular Degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:389-396. doi: 10.2147/OPHTH.S240480.
33. **Furino C**, Boscia F, Recchimurzo N, Sborgia C, Alessio G (2014) Intravitreal dexamethasone implant for refractory macular edema secondary to vitrectomy for macular pucker. *Retina* 34(8):1612-1616
34. **Gaber R**, You QS, Muftuoglu IK, et al. (2017). Characteristics of Epiretinal Membrane Remnant Edge by Optical Coherence Tomography after Pars Plana Vitrectomy. *Retina*;37(11):2078-2083. doi: 10.1097/IAE.0000000000001466.
35. **Govetto A**, Virgili G, Rodriguez FJ, et al. (2019). Functional and anatomical significance of the ectopic inner foveal layers in eyes with idiopathic epiretinal membranes: Surgical results at 12 months. *Retina*;39(2):347-357. doi: 10.1097/IAE.0000000000001940.
36. **Guber J**, Pereni I, Scholl HPN, et al. (2019). Outcomes after Epiretinal Membrane Surgery with or Without Internal Limiting Membrane Peeling. *Ophthalmol Ther*;8(2):297-303. doi: 10.1007/s40123-019-0185-7.
37. **Gandorfer A**, Rohleder M, Kampik A (2002) Epiretinal pathology of vitreomacular traction syndrome *Br J Ophthalmol* 86:902-9
38. **Gandorfer A**, Scheler R, Schumann R, et al (2009) Interference microscopy delineates cellular proliferation on flat mounted internal limiting membrane specimens. *Br J Ophthalmol* 93:120-122
39. **Gandorfer A**, Schumann R, Scheler R, Haritoglou C, Kampik A (2011) Pores of the inner limiting membrane in flat-mounted surgical specimens. *Retina*. 31(5): 977-81
40. **Gandorfer A**, Haritoglou C, Scheler R, et al (2012) Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. *Retina* 32:477-485
41. **Gandorfer A**, Haritoglou C, Kampik A (2008). Toxicity of indocyanine green in vitreoretinal surgery. *Dev Ophthalmol*;42:69-81. doi: 10.1159/000138974.

42. **Grewing R, Mester U** (1996). Results of surgery for epiretinal membranes and their recurrences. *Br J Ophthalmol*;80(4):323–326. doi:10.1136/bjo.80.4.323
43. **Guenther SR, Schumann RG, Hagenau F, et al** (2019) Comparison of surgically excised premacular membranes in eyes with macular pucker and proliferative vitreoretinopathy. *Corr Eye Res* 44:341-49
44. **Hahn U, Krummenauer F, Ludwig L** (2018) 23G pars plana vitrectomy for vitreal floaters: prospective assessment of subjective self-reported visual impairment and surgery-related risks during the course of treatment *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* doi.org/10.1007/s00417-018-3979-8
45. **Haritoglou C, Schumann R, Reiniger I, Rohleder M, Priglinger SG, Kampik A, Gandorfer A** (2006) Evaluation of the internal limiting membrane after conventional peeling during macular hole surgery. *Retina* 26:21-4
46. **Haritoglou C, Schumann RG, Kampik A, Gandorfer A** (2007) Glial cell proliferation under the internal limiting membrane in a patient with cellophane maculopathy. *Arch Ophthalmol* 125:1301-2
47. **Haritoglou C, Schumann RG, Wolf A** (2014) Epiretinal gliosis. *Ophthalmologie* 111: 485-97. doi: 10.1007/s00347-014-3040-1. German.
48. **Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, et al.** (2003). The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery. *Am J Ophthalmol*;135:328–37.
49. **Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, et al.** (2002). Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery affects visual outcome: a clinicopathologic correlation. *Am J Ophthalmol*;134:836–41.
50. **Hattenbach LO** (2020). The Role of Intraoperative Microscope-Integrated OCT in Retinal Surgery. Part 1: Pro. *Klin Monbl Augenheilkd.* [Epub ahead of print] Jul 20. doi: 10.1055/a-1193-9045. Online ahead of print.
51. **Hattenbach LO, Springer-Wanner C, Hoerauf H, et al.** (2017). Intravitreal Sustained-Release Steroid Implants for the Treatment of Macular Edema following Surgical Removal of Epiretinal Membranes. *Ophthalmologica*;237(4):232-237. doi: 10.1159/000464259.
52. **Hattenbach LO, Kuhli-Hattenbach C, Springer C, et al.** (2016). Intravitreal dexamethasone implant for treatment of persistent postoperative macular edema after vitrectomy. *Ophthalmologie*;113(7):581-8. doi: 10.1007/s00347-016-0223-y.

53. **Heegaard S** (1997) Morphology of the vitreoretinal border region. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 222: 1-31
54. **Hillenkamp J**, Saikia P, Herrmann WA, et al. (2007). Surgical removal of idiopathic epiretinal membrane with or without the assistance of indocyanine green: a randomised controlled clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;245(7):973-9. doi: 10.1007/s00417-006-0485-1.
55. **Hillenkamp J**, Saikia P, Gora F, et al. (2005). Macular function and morphology after peeling of idiopathic epiretinal membrane with and without the assistance of indocyanine green. *Br J Ophthalmol*;89(4):437-43. doi: 10.1136/bjo.2004.051250.
56. **Hisatomi T**, Notomi S, Tachibana T, et al. (2015). Brilliant Blue G double staining enhances successful internal limiting membrane peeling with minimal adverse effect by low cellular permeability into live cells. *Retina*;35(2):310-8. doi: 10.1097/IAE.0000000000000289.
57. **Hiscott PS**, Grierson I, Trombetta CJ, et al (1984) Retinal and epiretinal glia - an immunohistochemical study. *Br J Ophthalmol* 68:698-707
58. **Hubschman JP**, Govetto A, Spaide RF, et al (2020) Optical coherence tomography-based consensus definition for lamellar macular hole. *Br J Ophthalmol* Feb 27: ahead of print. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315432
59. **Inoue M** and Kadonosono K (2014) Macular diseases: Epiretinal membranes. *Dev Ophthalmol* 54:159-63
60. **Ishida Y**, Iwama Y, Nakashima H et al. (2020). Risk Factors, Onset, and Progression of Epiretinal Membrane after 25-Gauge Pars Plana Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Ophthalmology Retina*;4(3):284-288.
61. **Iwanoff A** (1865) Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges. *Arch Ophthalmol* 11:135-70
62. **Johnson MW** (2010) Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages. *Am J Ophthalmol* 49:371-382
63. **Johnson MW** (2009), Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 147(1):11-21 e1.
64. **Kampik A**, Green WR, Michels RG, et al (1980) Ultrastructural features of progressive idiopathic epiretinal membrane removed by vitreous surgery. *Am J Ophthalmol* 90:797-809

65. **Kampik A**, Kenyon KB, Michels RG, et al (1981) Epiretinal and vitreous membranes: comparative study of 56 cases. *Arch Ophthalmol* 99:1445-54
66. **Kim YJ**, Lee KS, Joe SG, Kim JG (2018). Incidence and quantitative analysis of dissociated optic nerve fiber layer appearance: real loss of retinal nerve fiber layer?. *Eur J Ophthalmol*;28(3):317-323. doi: 10.5301/ejo.5001067. Epub 2017 Apr 11.
67. **Kim JH**, Kang SW, Kong MG, Ha HS (2013). Assessment of retinal layers and visual rehabilitation after epiretinal membrane removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;251(4):1055–1064. doi:10.1007/s00417-012- 2120-7
68. **Kim SJ**, Martin DF, Hubbard GB 3rd, et al. (2009). Incidence of postvitrectomy macular edema using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 116(8):1531-1537
69. **Kinoshita T**, Imaizumi H, Okushiba U, et al. (2012). Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;53(7):3592–3597. doi:10.1167/iovs.12-9493
70. **Kinoshita T**, Imaizumi H, Miyamoto H, et al. (2016). Two-year results of metamorphopsia, visual acuity, and optical coherence tomographic parameters after epiretinal membrane surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;254(6):1041–1049. doi:10.1007/s00417-015-3147-3
71. **Kinoshita T**, Imaizumi H, Okushiba U, et al. (2012). Time course of changes in metamorphopsia, visual acuity, and OCT parameters after successful epiretinal membrane surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;53(7):3592–3597. doi:10.1167/iovs.12-9493
72. **Klein R**, Klein BE, Wang Q & Moss SE (1994): The epidemiology of epiretinal membranes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 92: 403– 425; discussion 425–30
73. **Konstantinidis L**, Berguiga M, Beknazar E, Wolfensberger TJ (2009) Anatomic and functional outcome after 23-gauge vitrectomy, peeling, and intravitreal triamcinolone for idiopathic macular epiretinal membrane. *Retina* 29(8):1119-1127
74. **Konstantopoulos A**, Williams CP, Luff AJ (2008) Outcome of intravitreal triamcinolone acetonide in postoperative cystoid macular oedema. *Eye (Lond)* 22(2):219-222

75. **Kumagai K**, Furukawa M, Suetsugu T, Ogino N (2018). Foveal avascular zone area after internal limiting membrane peeling for epiretinal membrane and macular hole compared with that of fellow eyes and healthy controls. *Retina*;38(9):1786-1794. doi: 10.1097/IAE.0000000000001778.
76. **Kumar K**, Chandnani N, Raj P, et al. (2016). Clinical outcomes of double membrane peeling with or without simultaneous phacoemulsification/gas tamponade for vitreoretinal-interface-associated (VRI) disorders. *Int Ophthalmol*;36:547–556.
77. **Kwok AK**, Lai TY, Man-Chan W, et al. (2003). Indocyanine green assisted retinal internal limiting membrane removal in stage 3 or 4 macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*;87:71–4.
78. **Kwok AK**, Lai TY, Li WW, et al. (2004). Indocyanine green-assisted internal limiting membrane removal in epiretinal membrane surgery: a clinical and histologic study. *Am J Ophthalmol*;138(2):194-9. doi: 10.1016/j.ajo.2004.03.013.
79. **Lee SM, Pak KY, Know HJ et al (2018) Association between tangential contraction and early vision loss in idiopathic epiretinal membrane. Retina 38(3): doi:10.1097/IAE.00000000001559**
80. **Leisser C**, Hirschschall N, Palkovits S, et al. (2019). Intraoperative Optical Coherence Tomography-Guided Membrane Peeling for Surgery of Macular Pucker: Advantages and Limitations. *Ophthalmologica*;241(4):234-240. doi: 10.1159/000493279.
81. **Leisser C**, Palkovits S, Hienert J, et al. (2020). Effect of iatrogenic traction during macular peeling surgery on postoperative microperimetry. *Ophthalmic Res.* [Epub ahead of print] Apr 1. doi: 10.1159/000507633.
82. **Liesenborghs I**, De Clerck EEB, Berendschot TTJM, et al (2018) Prevalence of optical coherence tomography detected vitreomacular interface disorders: The Maastricht Study. *Acta Ophthalmol* 96:729-36
83. **Liu H**, Zuo S, Ding C, et al. Comparison of the effectiveness of pars plana vitrectomy with and without internal limiting membrane peeling for idiopathic retinal membrane removal: a meta- analysis. *J Ophthalmol*;97:45-68.
84. **Lommatzsch A**, Heimes B, Trieschmann M et al. (2008) Long-term results after pars plana vitrectomy with 25 gauge technique *Ophthalmologie* May;105(5):445-51

85. **Machado** LM, Furlani BA, Navarro RM, et al. (2015). Preoperative and intraoperative prognostic factors of epiretinal membranes using chromovitrectomy and internal limiting membrane peeling. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015;46:457-462.
86. **Maier** M, Hattenbach LO, Klein J, et al. (2020). Real-time optical coherence tomography-assisted high-precision vitreoretinal surgery in the clinical routine. *Ophthalmologie*;117(2):158-165. doi: 10.1007/s00347-019-01007-2.
87. **Margherio** RR, Cox MS, Trese MT, et al. (1985). Removal of epimacular membranes. *Ophthalmology*;92 (8):1075–1083.
88. **Martins** D, Neves P (2018). Epiretinal membrane negative staining and double peeling in a single block with Brilliant Blue G. *Eur J Ophthalmol*;28(1):112-116. doi: 10.5301/ejo.5000975.
89. **Mayer** WJ, Vogel M, Neubauer A, et al (2013) Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. *Ophthalmologica* 230:9-17
90. **Meuer** SM, Myers CE, Klein BE et al. (2015): The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral- domain optical coherence tomography: the beaver dam eye study. *Ophthalmology* 122: 787–95
91. **Miguel** AI, Legris A (2017). Prognostic factors of epiretinal membranes: A systematic review. *J Fr Ophtalmol*;40(1):61-79. doi: 10.1016/j.jfo.2016.12.001.
92. **Mitamura** Y, Ohtsuka K (2005). Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology*;112(10):1766-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.04.026.
93. **Mitchell** P, Smith W, Chey T, Wang JJ, Chang A (1997) Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. *Ophthalmology* 104: 1033-40
94. **Momota** A, Iwase T, Akahori T, et al. (2020). Association between displacement and thickness of macula after vitrectomy in eyes with epiretinal membrane. *Sci Rep*;10(1):13227. doi: 10.1038/s41598-020-70197-6.
95. **Muftuoglu** IK, Amador M, Meshi A, et al (2019) Foveal avascular zone distortion in epiretinal membrane by optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 50:295-301
96. **Nelis** P, Alten F, Clemens CR, et al (2017) Quantification of changes in foveal

- capillary architecture caused by idiopathic epiretinal membrane using OCT angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:1319-24
97. **Ng Ch**, Cheung N, Wang JJ, et al (2011) Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. *Ophthalmology* 118:694-99
98. **Nitta E**, Shiraga F, Shiragami C, et al. (2013). Displacement of the retina and its recovery after vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane. *Am J Ophthalmol*;155 (6):1014–1020.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.01.021
99. **Niwa T**, Terasaki H, Kondo M, et al. (2003). Function and morphology of macula before and after removal of idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;44:1652–6.
100. **Oh HN**, Lee JE, Kim KW (2013). Clinical outcomes of double staining and additional ILM peeling during ERM surgery. *Korean J Ophthalmol*;27(4):256–60.
101. **Ohji M, Tano Y** (1995). Membrane delaminating wedge. *Arch Ophthalmol*;113(10):1335-6. doi: 10.1001/archopht.1995.01100100123044.
102. **Oster SF**, Mojana F, Brar M, et al (2010) Disruption of the photoreceptor inner segment/outer segment layer on spectral domain-optical coherence tomography is a predictor of poor visual acuity in patients with epiretinal membranes. *Retina* 30(5):713-8
103. **Otsuka H**, Kawano H, Sonoda S, Nakamura M, Sakamoto T (2013) Particle-induced endophthalmitis: possible mechanisms of sterile endophthalmitis after intravitreal triamcinolone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(3):1758-1766
104. **Pang CE**, Spaide RF, Freund KB (2014) Epiretinal proliferation seen in association with lamellar macular holes: a distinct clinical entity. *Retina* 34:1513-23
105. **Pang CE**, Maberley DA, Freund KB, et al (2016) Lamellar hole-associated epiretinal proliferation: A clinicopathologic correlation. *Retina* 36:1408-12
106. **Parolini B**, Schumann RG, Cereda MG, Haritoglou C, Pertile G (2011) Lamellar macular hole: a clinicopathologic correlation of surgically excised epiretinal membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52:9074-83
107. **Peyman GA** (1989). A combination pick and flute needle. *Arch Ophthalmol*;107(11):1687. doi: 10.1001/archopht.1989.01070020765045

108. **Pierro L**, Iuliano L, Gagliardi M, et al. (2015). Role of ganglion cell complex in visual recovery following surgical internal limiting membrane peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;253(1):37–45. doi:10.1007/s00417-014-2665-8
109. **Pournaras CJ**, Emarah A, Petropoulos IK (2011). Idiopathic macular epiretinal membrane surgery and ILM peeling: anatomical and functional outcomes. *Semin Ophthalmol*;26:42-46.
110. **Rice TA**, De Bustros S, Michels RG et al. (1986). Prognostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula. *Ophthalmology*;93:602-610. doi:10.1016/s0161-6420(86)33689-3
111. **Rodrigues EB**, Meyer CH, Kroll P (2005). Chromovitrectomy: a new field in vitreoretinal surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 243(4):291-3.
112. **Romano MR**, Ilardi G, Ferrara M, et al. (2018). Macular peeling-induced retinal damage: clinical and histopathological evaluation after using different dyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;256(9):1573-1580. doi: 10.1007/s00417-018-4029-2.
113. **Romano MR**, Ilardi G, Ferrara M (2018). The Combination of Trypan Blue and Brilliant Blue G-Assisted Vitrectomy for Macular Pucker: Histopathological Findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;256(9):1573-1580. doi: 10.1007/s00417-018-4029-2.
114. **Russo A**, Morescalchi F, Gambicorti E, et al. 2019. Epiretinal membrane removal with foveal-sparing internal limiting membrane peeling: A Pilot Study. *Retina*;39(11):2116-2124. doi: 10.1097/IAE.0000000000002274.
115. **Schechet SA**, DeVience E, Thompson JT (2017). The effect of internal limiting membrane peeling on idiopathic epiretinal membrane surgery, with a review of the literature. *Retina*;37(5):873-880. doi: 10.1097/IAE.0000000000001263.
116. **Schmid-Kubista KE**, Lamar PD, Schenk A, et al. (2010). Comparison of macular function and visual fields after membrane blue or infracyanine green staining in vitreoretinal surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;248(3):381-8. doi: 10.1007/s00417-009-1213-4.
117. **Schulz.Hey S**, Carlsson JO, Grafoord S (2011) Longterm follow-up of pars plana vitrectomy for vitreous floaters: complications, outcomes and patient satisfaction *Acta Ophthalmol*. 2011; 89: 159–165

118. **Schumann** RG, Gandorfer A, Eibl KH, et al. 2010. Sequential epiretinal membrane removal with internal limiting membrane peeling in brilliant blue G-assisted macular surgery. *Br J Ophthalmol*. 2010 Oct;94(10):1369-72. doi: 10.1136/bjo.2010.183210.
119. **Schumann** RG, Gandorfer A (2014) Pathophysiology of vitreo-macular interface. In: Girach A, de Smet M. *Diseases of the vitreo-macular interface*. Singh AD, Springer, Heidelberg, pp. 43-53
120. **Schumann** RG, Gandorfer A, Ziada J, et al (2014) Hyalocytes in idiopathic epiretinal membranes: a correlative light and electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252:1887-94
121. **Schumann** RG, Langer J, Compera D, et al (2017) Assessment of intravitreal ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 255:2081-89
122. **Schumann** RG, Hagenau F, Guenther SR, et al (2019) Premacular cell proliferation profiles in tangential traction vitreo-maculopathies suggest a key role for hyalocytes. *Ophthalmologica* 242:106-1
123. **Schuster** AK, Kluck AK, Korb CA et al (2020) Characteristics and pathologies of the vitreo-macular interface – results from the Gutenberg health study. *Acta Ophthalmol*. 98(3): Epub2019 Nov3,
124. **Szurman** P, Sierra A, Kaczmarek R et al (2002) Different biocompatibility of crystallinetriamcinolone deposits on retinal cells in vitro and in vivo *Exp Eye Res* 85(1):44-53.
125. **Sebag** J (2004) Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefes Arch Clin Exp* 242:690-98
126. **Sebag** J, Gupta P, Rosen RR, Garcia P, Sadun AA (2007) Macular holes and macular pucker: the role of vitreoschisis as imaged by optical coherence tomography/scanning laser ophthalmoscopy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 105:121-9
127. **Sebag** J (2008) Vitreochisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246:329–32
128. **Sebag** J, Wang MY, Nguyen D, et al (2009) Vitreopapillary adhesion in macular diseases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 107:35-46
129. **Shimada** H, Nakashizuka H, Hattori T (2009). Double staining with brilliant blue G and double peeling for epiretinal membranes. *Ophthalmology*;116(7):1370–76.

130. **Shiono A**, Kogo J, Klose G, et al. (2013). Photoreceptor outer segment length: a prognostic factor for idiopathic epiretinal membrane surgery. *Ophthalmology*;120(4):788–794. doi:10.1016/j.optha. 2012.09.044
131. **Snead DR**, James S, Snead MP (2008). Pathological changes in the vitreoretinal junction 1: epiretinal membrane formation. *Eye (Lond)*;22:1310-1317. doi:10.1038/eye.2008.36
132. **Stalmans P**, Benz MS, Gandorfer A, et al (2012) Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 367:606-615
133. **Stalmans P**, Delaey C, De Smet MD et al. (2010) Intravitreal injection of microplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: results of a prospective, randomized, sham-controlled phase II trial (the MIVI-IIT trial). *Retina* 30:1122-1127
134. **Staudt S**, Miller DW, Unnebrink K, Holz FG (2003) Inzidenz und Ausprägung von postoperativem Makulaödem nach Makulaforamenoperation mit und ohne kombinierte Kataraktoperation. *Ophthalmologe* 100(9):702-707
135. **Stefánsson E** (2014) Vitreous physiology. In: *Vitreous in health and disease* (Hrsg. Sebag J) S. 437-457. Springer, New York
136. **Storch MW**, Khattab MH, Lauermann P, et al. (2019). [Macular pucker surgery with and without delamination of the internal limiting membrane-a prospective randomized study] *Ophthalmologe*;116(11):1038-1045. doi: 10.1007/s00347-019-0936-9.
138. **Takabatake M**, Higashide T, Udagawa S, Sugiyama K (2018). Postoperative changes and prognostic factors of visual acuity, metamorphopsia, and aniseikonia after vitrectomy for epiretinal membrane. *Retina*;38(11):2118-2127. doi: 10.1097/IAE.0000000000001831.
139. **Tranos P**, Koukoura S, Charteris DG, et al. (2017). The role of internal limiting membrane peeling in epiretinal membrane surgery: a randomised controlled trial. *Br J Ophthalmol*;101:719-724.
140. **Trese MT**, Chandler DB, Machemer R (1983). Macular pucker. I. Prognostic criteria. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*;221:12-15. doi:10.1007/BF02171725

141. **Treumer F**, Wacker N, Junge O, et al. (2011). Foveal structure and thickness of retinal layers long-term after surgical peeling of idiopathic epiretinal membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;52(2):744-50. doi: 10.1167/iovs.10-6310.
142. **Uemura A**, Kanda S, Sakamoto Y, et al. (2003). Visual field defects after uneventful vitrectomy for epiretinal membrane with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*;136:252–7.
143. **Uchida A**, Srivastava SK, Ehlers JP (2017). Analysis of Retinal Architectural Changes Using Intraoperative OCT Following Surgical Manipulations With Membrane Flex Loop in the DISCOVER Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;58(9):3440-3444. doi: 10.1167/iovs.17-21584.
144. **Uchino E**, Uemura A, Ohba N (2001) Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 119: 1475-1479
145. **Veritti D**, Toneatto G, Lanzetta P. (2012). Low-concentration infracyanine green-assisted internal limiting membrane peeling in idiopathic macular pucker 25-gauge surgery. *Eur J Ophthalmol*;22(4):626-34. doi: 10.5301/ejo.5000066.
146. **Vote BJ**, Russell MK, Joondeph BC (2004). Trypan blue-assisted vitrectomy. *Retina*;24(5):736-8. doi: 10.1097/00006982-200410000-00008.
147. **Warrow DJ**, Lai MM, Patel A, et al (2015) Treatment outcomes and spectral-domain optical coherence tomography findings of eyes with symptomatic vitreomacular adhesion treated with intravitreal ocriplasmin. *Am J Ophthalmol* 159:20-30
148. **Weinberger AW**, Schlossmacher B, Dahlke C, et al. Indocyanine-green- assisted internal limiting membrane peeling in macular hole surgery: a follow- up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:913–17.
149. **Wise GN** (1975) Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am J Ophthalmol*; 79:349
150. **Wolf S**, Reichel MB, Wiedemann P, et al. Clinical findings in macular hole surgery with indocyanine-green assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:589–92.
151. **Yannuzzi NA**, Callaway NF, Sridhar J, Smiddy WE (2018). Internal limiting membrane peeling during pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal

detachment: Cost analysis, review of the literature, and meta-analysis.

Retina;38(10):2081-2087. doi: 10.1097/IAE.0000000000002248.

152. **Zur D, Fischer N, Tufail A, et al. (2010). Postsurgical cystoid macular edema. Eur J Ophthalmol 21(S6): 62-68**

Anhang Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Stellungnahme zur Entwicklung, Diagnostik und Behandlung der epiretinalen Gliose

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Bezug zur Stellungnahme
Prof. Dr. Hattenbach	-	Allergan, Novartis Pharma, Roche	Novartis Pharma Bayer, Allergan, Alcon, Bausch & Lomb, Zeiss	-	Novartis Pharma, Chengdu Kanghong Biotech Co.,	Apellis	Mitgliedschaften: DOG (Gesamtpräsidium), DOCH (Mitglied Vorstand), Retinologische Gesellschaft, BVA, EURETINA	gering
Prof. Dr. med. Lommatzsch	-	Bayer vital, Novartis Pharma	Bayer vital, Novartis Pharma, Pharmallergan, Zeiss	Bayer vital	Bayer vital, Novartis, Roche	Nein	Mitgliedschaften: DOG, RWA, RG	gering
Prof. Dr. Ricarda Schumann	-	-	Novartis, Allergan				Mitgliedschaften: DOG, DOC, Euretina, Club Jules Gion, BVA	gering