

Ophthalmologie 2024 · 121:207–215
<https://doi.org/10.1007/s00347-024-01989-8>

Eingegangen: 30. August 2023

Überarbeitet: 14. Dezember 2023

Angenommen: 17. Januar 2024

Online publiziert: 22. Februar 2024

© The Author(s) 2024



Selektive Vitalfarbstoffe in der Makulachirurgie

Erhöhen sie die Wahrscheinlichkeit der intraoperativen ILM-Identifizierung auch bei einem erfahrenen Operateur?

Severin F. Mueller¹ · Jakob Siedlecki¹ · Arthur J. Mueller²

¹ Augenklinik und Poliklinik, LMU Klinikum München, München, Deutschland

² Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Auf dem Markt existieren verschiedene Vitalfarbstoffe zur intraoperativen ILM-Identifizierung. Ziel dieser Untersuchung war die Überprüfung des Zusatznutzens dieser Farbstoffe zur Identifizierung der ILM und der Schwierigkeit des ILM-Peelings während Pars-plana-Vitrektomien (ppV) bei einem einzelnen, in dieser Operation sehr erfahrenen Operateur.

Material und Methoden: Es wurden retrospektiv 400 ppV-Operationsberichte mit ILM-Peeling analysiert. Die intraoperative Einschätzung der Identifizierung und Schwierigkeit des intraoperativen ILM-Peelings mussten im OP-Bericht dokumentiert sein. Die Gesamtgruppe bestand aus 2 Kohorten mit je 200 Operationsberichten (1. Kohorte ohne selektive Vitalfarbstoffe, Zeitraum: 2004 bis 2006; 2. Kohorte mit Vitalfarbstoffen in der Mehrzahl der ppVs, Zeitraum: 2013 bis 2020).

Ergebnisse: Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die intraoperative Identifizierung der ILM war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Jedoch wurde kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,951$) zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Schwierigkeit des ILM-Peelings festgestellt. In der logistischen Regressionsanalyse waren weder das Geschlecht noch das Alter der Patienten, die Augenseite, der Linsenstatus oder der Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran signifikant mit der ILM-Identifizierung assoziiert.

Diskussion: Die Einführung selektiver Vitalfarbstoffe stellt einen entscheidenden Fortschritt in der Netzhautchirurgie dar. In der untersuchten Stichprobe wurde dieser Vorteil anhand zweier exakt definierter Operationskohorten eines einzelnen sehr erfahrenen Operateurs evident. Dies unterstreicht den Zusatznutzen der Anwendung von selektiven Vitalfarbstoffen zur Identifizierung der ILM in der Makulachirurgie bei weniger erfahrenen Operateuren.

Schlüsselwörter

ILM-Peeling · Pars-plana-Vitrektomie · Vitalfarbstoffe · Netzhaut · Vitreoretinale Grenzfläche

Die Pars-plana-Vitrektomie (ppV) wird meist in Verbindung mit einem Peeling der Membrana limitans interna oder „internal limiting membrane“ (ILM) zur Behandlung von Makulopathien unterschiedlicher Genese erfolgreich eingesetzt. Da die ILM eine durchsichtige und fragile Struktur ist, handelt es sich beim ILM-Peeling um einen sehr schwierigen Operationsschritt. Deshalb wurden verschiedene Vitalfarbstoffe entwickelt, um

die ILM intraoperativ besser visualisieren zu können. In diesem Beitrag werden diese Farbstoffe und deren Nutzen in der Makulachirurgie dargestellt.

Die Pars-plana-Vitrektomie (ppV) ist eine der Standardoperationen in der operativen Augenheilkunde und wird – meist in Verbindung mit einem Peeling der Membrana limitans interna oder „internal limiting membrane“ (ILM) – zur Behandlung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

von Makulopathien unterschiedlicher Genese erfolgreich eingesetzt. Das ILM-Peeling verbessert z. B. nachweislich die Erfolgsrate der Makulaforamenchirurgie [1, 11, 17, 23] und reduziert das Risiko des Wiederauftretens einer epiretinalen Gliose [22, 25].

Eine Entfernung der ILM ohne Anfärben dieser Membran gehört wahrscheinlich mit zu den schwierigsten chirurgischen Operationsschritten in der Ophthalmologie, da es sich bei dieser Membran um eine äußerst fragile, ausgesprochen dünne und durchsichtige Struktur handelt, die noch dazu einen physiologischen Bestandteil der Netzhaut darstellt. Schon früh gab es daher Bemühungen, die schlecht sichtbare ILM intraoperativ anzufärben, um sie besser zu visualisieren und damit die Entfernung der ILM zu vereinfachen. Ein erster Versuch bestand darin, das zum Anfärben der ebenfalls durchsichtigen vorderen Linsenkapsel verwendete Indocyaningrün (ICG) zu verwenden [18]. ICG wurde und wird heute noch in der Angiographie der Netzhaut- und Aderhautgefäße verwendet. Daher ging man davon aus, dass die Substanz für das Auge nicht toxisch sein dürfte. ICG färbte tatsächlich die ILM selektiv und erleichterte somit das ILM-Peeling in der Makulachirurgie [7, 13]. Bald wurde jedoch über schwere und irreversible retinale Schäden wie Gesichtsfelddefekte, Visusminderung und Optikusatrophy berichtet [12, 14, 20, 21]. Heute sollte ICG daher nicht mehr zur intraoperativen Anwendung kommen.

Als alternativer Farbstoff wurde Trypanblau (TB) zur Membranfärbung verwendet. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie bei ICG wurden bei TB nicht beschrieben [9, 15]. Allerdings färbt TB nicht nur die ILM, sondern zusätzlich auch die ERM [16], weshalb dieser Farbstoff zur selektiven ILM-Färbung nicht optimal geeignet war.

Es lag auf der Hand, dass die Anwendung von Farbstoffen wie ICG und TB das ILM-Peeling erleichtert [3, 7, 13, 19], allerdings rechtfertigten die zahlreichen Berichte über die Nebenwirkungen oder Nachteile der beiden Farbstoffe deren Zusatznutzen nicht [6, 10, 16, 24]. Somit wurde weiterhin nach einem Farbstoff gesucht, der sowohl ausreichende Färbeeigenschaften als auch eine minimale Toxizität aufweist. Die Suche nach dem idea-

len Farbstoff hat Brilliant-Blue-G (BBG) als aussichtsreichste Alternative zu TB und ICG in experimentellen und klinischen Studien hervorgebracht [4, 5]. BBG hat sich seitdem als bisher bester Farbstoff zur selektiven Anfärbung der ILM durchgesetzt.

Viele erfahrene Operateure standen und stehen allerdings immer noch unter dem Eindruck, dass ein ILM-Peeling auch ohne Vitalfarbstoffe mit hinreichender Sicherheit möglich ist, v. a. wenn man die nicht unerheblichen zusätzlichen Kosten der Farbstoffe bedenkt. Viele dieser Operateure haben wie im vorliegenden Fall auch bereits im großen Umfang ILM-Peelings durchgeführt, bevor sichere Vitalfarbstoffe zur Verfügung standen. Oftmals wird von diesen Operateuren deshalb für die Verwendung von BBG allenfalls von einem Zusatznutzen für Anfänger oder für weniger erfahrene Operateure ausgegangen.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher herauszufinden, ob Vitalfarbstoffe selbst bei einem erfahrenen Operateur, wie es in dieser Studie der Fall war, zu einer besseren Identifizierbarkeit der ILM führen. Ein zweites Ziel war herauszufinden, ob auch das Peeling der ILM durch die Verwendung dieser Vitalfarbstoffe erleichtert wurde. Dazu wurden retrospektiv 2 zeitlich auseinanderliegende Kohorten von jeweils 200 Operationen, die von einem einzelnen in dieser Operationstechnik sehr erfahrenen Operateur durchgeführt und dokumentiert wurden, entsprechend analysiert.

Methodik

Bei dem vorliegenden Studiendesign handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Es wurden insgesamt 400 Operationsberichte analysiert. Alle in diesen Operationsberichten beschriebenen Operationen wurden von einem einzelnen in dieser Operationstechnik sehr erfahrenen Operateur durchgeführt und durch routinemäßige Operationsberichte dokumentiert. Die Gesamtgruppe bestand aus 2 Kohorten mit je 200 konsekutiven Operationsberichten:

- 1. Kohorte: Zeitraum von 07/2004 bis 06/2006. In diesem Zeitraum wurde während der Operation kein Gewebe im Auge gefärbt.

- 2. Kohorte: Zeitraum von 01/2013 bis 02/2020. Zu diesem Zeitpunkt waren verschiedene Vitalfarbstoffe entwickelt und für die Anwendung im Auge zugelassen worden. Bei den Operationen der 2. Kohorte wurden 3 dieser Vitalfarbstoffe (ILM-Blue®, Brilliant Peel®, ala®purple) bei Pars-plana-Vitrektomien regelmäßig, aber nicht ausschließlich verwendet.

In der ersten Kohorte wurden vom Operateur überhaupt keine Vitalfarbstoffe verwendet, da die Toxizität von ICG bereits bekannt war und er sehr vorsichtig mit der Verwendung von neu entwickelten Farbstoffen war; u. a. weil er der Meinung war, dass er als erfahrener Operateur das ILM-Peeling auch ohne Farbstoffe mit hinreichender Effektivität erreichen kann und damit die von ihm operierten Patienten nicht mit einer potenziellen Toxizität der neu entwickelten Farbstoffe gefährden wollte. In den Folgejahren (07/2006 bis 12/2012) konnten sich verschiedene Vitalfarbstoffe am Markt etablieren, und für diese wurde keine wesentliche Toxizität beschrieben [25]. Deshalb begann der Operateur nach und nach, diese zu verwenden, stand allerdings immer noch unter dem subjektiven Eindruck, dass er darin für sich keinen wesentlichen Zusatznutzen erkennen könne. Deshalb verwendete er die Vitalfarbstoffe nicht in jedem Fall dieser Kohorte.

Es wurden nur Operationsberichte analysiert, bei denen eine erstmalige Pars-plana-Vitrektomie dokumentiert wurde und in denen gleichzeitig ein „Peeling“ am hinteren Augenpol durchgeführt wurde. Der Ausdruck „Peeling“ musste explizit im Text des Operationsberichtes erwähnt sein. Damit sollte ausgeschlossen werden, dass Fälle in die Statistik eingeschlossen werden, bei denen tatsächlich kein Peeling durchgeführt wurde, obwohl dieses im Indikationstext beschrieben wurde. Die Operationsberichte mussten außerdem eine der folgenden Diagnosen bei Indikationstellung enthalten: „epiretinale Membran“ oder „ERM“ oder „epiretinale Gliose“ oder „macular pucker“ oder „Makulapseudoforamen“ oder „epiretinale Membran mit diabetischer Retinopathie“ oder „Makulaforamen“ oder „Zentralvenenverschluss“ oder „Venenastverschluss“ oder „vitreomakuläres Traktionssyndrom“ oder „Restgliose“

Hier steht eine Anzeige.



oder „Synchronis scintillans“ oder „ERM bei Z. n. Plombe“ oder „ERM bei Z. n. ALC-Umstellung“.

Alle Operationsberichte wurden nach demselben Schema analysiert, und folgende Parameter wurden erfasst: Geschlecht, Geburtsdatum, Operationsdatum, Patientenalter, Augenseite (rechts, links), Linsenstatus (phak, pseudophak, Kombi-OP), ppV-Technik (20 G, 23 G, 25 G), Diagnose bei Indikationsstellung, Gass-Stadium bei Makulaforamen, Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran (komplett anliegend, teilweise abgehoben, komplett abgelöst), Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung (bereits vorhanden, leicht, schwer, nicht möglich), Identifizierung der ERM (ja, nein), Schwierigkeit des ERM-Peelings (leicht, schwer, nicht möglich), Identifizierung der ILM (ja, nein), Schwierigkeit des ILM-Peelings (leicht, schwer, nicht möglich). Diese Parameter waren in allen analysierten Operationsberichten angegeben, da alle Operationen durch denselben Operateur durchgeführt und immer nach einem einheitlichen Muster dokumentiert wurden.

Das prinzipielle Vorgehen der Operation war in beiden untersuchten Kohorten gleich. Es handelte sich um eine Standard-3-Port-Pars-plana-Vitrektomie mit ILM-Peeling. In Kürze war das operative Vorgehen wie folgt: Zuerst wurde nach Anlegen der 3 Zugänge im temporal unteren (Wasser- bzw. Luftzufluss), temporal oberen und nasal oberen Quadranten der Pars plana immer zumindest eine Core-Vitrektomie durchgeführt. Es wurde in jedem Fall überprüft, ob bereits eine hintere Glaskörperabhebung vorlag. Im Zweifelsfall (eher selten) wurde dies mit der Eingabe von Triamcinolonacetonid überprüft. Falls keine hintere Glaskörperabhebung vorlag, wurde diese induziert und ggf. ebenfalls bzw. erneut mit einer Triamcinolonacetonid-Anfärbung überprüft, dass tatsächlich alle Glaskörperreste vom hinteren Pol entfernt wurden. Dann wurde ein Membranpeeling durchgeführt. Im Falle des Vorliegens einer epiretinalen Membran wurde diese mit einer Pinzette nach Zivovjinovic entfernt und anschließend visualisiert, ob noch eine ILM vorhanden war oder ob diese bereits mit dem ERM-Peeling entfernt wurde.

Falls eine ILM identifiziert werden konnte, wurde diese mit einer End-gripping-Pinzette entfernt. Ein Nachfärben nach erfolgtem ILM-Peeling wurde nicht regelmäßig durchgeführt, weil der Operateur sehr zurückhaltend mit der Applikation von Vitalfarbstoffen an dem hinteren Augenpol war. Dies könnte zwar potenziell zu einem Übersehen von ILM-Resten geführt haben. Allerdings war das operative Vorgehen in beiden Kohorten identisch und dürfte daher keinen wesentlichen Einfluss auf die Statistik haben bzw. sich ausgleichen.

Innerhalb des zeitlichen Abstandes der Kohorten kam es zu einer Weiterentwicklung der Operationsinstrumente: In der 1. Kohorte wurde in allen Fällen (100%) eine 20-G-Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. Hierzu wurden Bindehaut und Sklera getrennt eröffnet. Die Sklerostomien wurden am Ende der Operation mit 7.0-Vicryl-Nähten verschlossen. Anschließend wurde die Bindehaut ebenfalls mit 7.0-Vicryl-Nähten verschlossen. In der 2. Kohorte wurde in 1 Fall (0,5%) eine 20-G-Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 182 Fällen (91%) wurde eine 23-G-Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. In 17 Fällen (8,5%) wurde eine 25-G-Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt. Im Falle der 23-G-Pars-plana-Vitrektomie bzw. 25-G-Pars-plana-Vitrektomie wurden die Pars-plana-Zugänge transkonjunktival (ohne Tunnelung) mittels handelsüblicher Trokare angelegt. Die Position der Zugänge entsprach denen der 20-G-Pars-plana-Vitrektomie. Die Zugänge der 23-G-Pars-plana-Vitrektomien bzw. 25-G-Pars-plana-Vitrektomien wurden am Ende der Operation nicht vernäht. Das intraokulare Vorgehen bei Verwendung der 23-G- bzw. 25-G-Pars-plana-Technik entsprach dem oben geschilderten Vorgehen der 20-G-Pars-plana-Vitrektomie.

Statistische Analyse

Die deskriptive und statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics 21 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die demografischen Merkmale der Patienten, Parameter und Variablen werden in Form von Mittelwert, Standardabweichung und Bereich bzw. Prozentsatz dargestellt. Für die Analyse wurden die nicht gefärbten Fälle mit den gefärbten Fällen verglichen. Als

statistischer Test wurde der Chi-Quadrat-Test gewählt. Waren die erwarteten Häufigkeiten mancher Zellen < 5 , wurde der exakte Test nach Fisher gewählt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p -Wert von 0,05 oder weniger angenommen.

Um zu testen, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen und einer binär abhängigen Variable besteht, wurde eine multivariable binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als Fragestellung wurde in diesem Fall formuliert: „Welche unabhängigen Variablen sind mit der Identifizierung der ILM assoziiert?“

Ergebnisse

In der 1. Kohorte wurden keine Vitalfarbstoffe zum Anfärben der ILM verwendet. In der 2. Kohorte wurde bei 148 (74%) Patienten die ILM selektiv mit Vitalfarbstoffen gefärbt. Bei 147 Patienten wurde der Vitalfarbstoff BBG verwendet, davon waren 87 (59,2%) ILM-Blue® (DORC International, Zuidland, Niederlande; Konzentration: 0,25 g/l BBG) und 60 (40,8%) Brilliant Peel® (Fluoron, Ulm, Deutschland; Konzentration: 0,25 g/l BBG). Bei einem Patienten wurde ala®purple (alamedics, Dornstadt, Deutschland; Konzentration 1,5 g/l AV17) verwendet.

In der 1. Kohorte konnte bei 37 (18,5%) Patienten die ILM nicht identifiziert werden. Bei 138 (69%) Patienten konnte die ILM identifiziert werden. Bei 25 (12,5%) Patienten konnte die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifiziert werden.

In der 2. Kohorte konnte bei 8 (4%) Patienten die ILM nicht identifiziert werden. Bei 159 (79,5%) Patienten konnte die ILM identifiziert werden. Bei 33 (16,5%) Patienten konnte die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifiziert werden. Bei den Patienten, bei denen Vitalfarbstoffe verwendet wurden, konnte die ILM in nur 2 (1,4%) Fällen nicht identifiziert und in 124 (83,8%) Fällen identifiziert werden. Bei 22 (14,9%) Patienten aus dieser Gruppe war die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifizierbar.

Identifizierung der ILM:

In **Tab. 1** sind die beobachteten Fälle und in Klammern die relativen Häufigkeiten in Prozent aufgeführt.

Tab. 1 Identifizierung der ILM in der 1. Kohorte und in den gefärbten Fällen der 2. Kohorte (Chi-Quadrat [1, n = 301] = 24,84, p < 0,001)

Beobachtete Fälle (%)	ILM nicht identifizierbar	ILM identifizierbar	
1. Kohorte	37 (94,9)	138 (52,7)	175
Gefärbte Fälle der 2. Kohorte	2 (5,1)	124 (47,3)	126
–	39 (100)	262 (100)	301

Tab. 2 Identifizierung der ILM in den ungefärbten Fällen der 2. Kohorte und in den gefärbten Fällen der 2. Kohorte (Chi-Quadrat [1, n = 167] = 11,55, p < 0,001)

Beobachtete Fälle (%)	ILM nicht identifizierbar	ILM identifizierbar	
Ungefärbte Fälle der 2. Kohorte	6 (75)	35 (22)	41
Gefärbte Fälle der 2. Kohorte	2 (25)	124 (78)	126
–	8 (100)	159 (100)	167

Tab. 3 Schwierigkeit des ILM-Peelings in der 1. Kohorte und in den gefärbten Fällen der 2. Kohorte (Fisher's exact [2, n = 262] = 0,099, p = 0,951)

Beobachtete Fälle (%)	Gefärbte Fälle der 2. Kohorte	1. Kohorte	
ILM-Peeling leicht	65 (52,4)	75 (54,3)	140
ILM-Peeling schwer	58 (46,8)	62 (44,9)	120
ILM-Peeling nicht möglich	1 (0,8)	1 (0,7)	2
–	124 (100)	138	262

Tab. 4 Schwierigkeit des ILM-Peelings in den gefärbten Fällen der 2. Kohorte und in den ungefärbten Fällen der 2. Kohorte (Fisher's exact [2, n = 159] = 0,849, p = 0,654)

Beobachtete (erwartete) Fälle	Gefärbte Fälle der 2. Kohorte	Ungefärbte Fälle der 2. Kohorte	
ILM-Peeling leicht	65 (67,07)	21 (18,93)	86
ILM-Peeling schwer	58 (56,15)	14 (15,85)	72
ILM-Peeling nicht möglich	1 (0,78)	0 (0,22)	1
–	124	35	159

Tab. 5 Assoziierung unabhängiger Variablen (Geschlecht, Patientenalter, Augenseite, Linsenstatus, Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran [HGGM], Kohorte, Identifizierung der ERM mit der Identifizierung der ILM)

	Odds-Ratio	95 %-Konfidenzintervall Oberer Wert	Unterer Wert	p-Wert
Geschlecht	1,539	0,689	3,437	0,293
Patientenalter	1,029	0,982	1,079	0,229
Augenseite	1,521	0,685	3,379	0,303
Linsenstatus	0,891	0,391	2,027	0,783
Status HGGM	1,021	0,444	2,351	0,961
Kohorte	14,912	3,312	67,147	0,000
Identifizierung der ERM	7,709	2,853	20,829	0,000

Es wurden alle Fälle der 1. Kohorte und alle Fälle der 2. Kohorte, in denen die ILM selektiv gefärbt wurde, in den Test eingeschlossen. Alle Fälle, in denen die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifizierbar war, wurden ausgeschlossen.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass die Anwendung von Vitalfarbstoffen bei Pars-plana-Vitrektomien in unserer Stichprobe zu

einer signifikant besseren Identifizierbarkeit der ILM führt (p < 0,001).

In **Tab. 2** sind die beobachteten Fälle und in Klammern die relativen Häufigkeiten in Prozent aufgeführt.

Es wurden alle Fälle der 2. Kohorte in den Test eingeschlossen bis auf die Fälle, in denen die ILM nach ERM-Peeling nicht mehr identifizierbar waren.

Auch hier zeigt der Chi-Quadrat-Test, dass die Anwendung von Vitalfarbstoffen bei Pars-plana-Vitrektomien in unserer Stichprobe zu einer signifikant besseren Identifizierbarkeit der ILM führt (p < 0,001).

Schwierigkeit des ILM-Peelings:

In **Tab. 3** sind die beobachteten Fälle und in Klammern die relativen Häufigkeiten in Prozent aufgeführt.

Es wurden alle Fälle der 1. Kohorte und alle Fälle der 2. Kohorte, in denen die ILM selektiv gefärbt wurde, in den Test eingeschlossen. Alle Fälle, in denen die ILM nicht identifizierbar war, wurden ausgeschlossen.

Mit dem exakten Test nach Fisher konnte keine statistische Abhängigkeit zwischen selektiver ILM-Färbung und der Schwierigkeit des ILM-Peelings nachgewiesen werden (p = 0,951).

In **Tab. 4** sind die beobachteten Fälle und in Klammern die relativen Häufigkeiten in Prozent aufgeführt.

Es wurden alle Fälle der 2. Kohorte, in denen die ILM identifizierbar war, in den Test eingeschlossen.

Mit dem exakten Test nach Fisher konnte keine statistische Abhängigkeit zwischen selektiver ILM-Färbung und der Schwierigkeit des ILM-Peelings nachgewiesen werden (p = 0,654).

In **Tab. 5** sind die unabhängigen Variablen und die jeweilige Odds-Ratio, das 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert aufgeführt.

Der p-Wert für die unabhängigen Variablen „Geschlecht“, „Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation“, „Augenseite“, „Linsenstatus“ und „Status HGGM“ ist > 0,05. Daraus kann geschlossen werden, dass in der untersuchten Stichprobe weder das Geschlecht noch das Patientenalter noch die Augenseite noch der Linsenstatus oder der Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran mit der Identifizierung der ILM statistisch signifikant assoziiert sind.

Die unabhängigen Variablen „Kohorte“ und „Identifizierung der ERM“ sind signifikant assoziiert mit der Identifizierung der ILM:

In der 2. Kohorte steigt die Wahrscheinlichkeit, die ILM zu identifizieren, signifikant im Vergleich zur 1. Kohorte, da die Odds Ratio > 1 ist (OR = 14,91;

95 %-KI: [3,31–67,15]; $p < 0,001$). Damit ist die Chance der ILM-Identifizierung in der 2. Kohorte in etwa 15-mal so hoch wie in der 1. Kohorte.

Wenn keine ERM identifiziert werden kann, steigt die Wahrscheinlichkeit, die ILM zu identifizieren, da die Odds Ratio > 1 ist (OR = 7,71; 95 %-KI: [2,85–20,83]; $p < 0,001$). Damit ist die Chance der ILM-Identifizierung bei einer nichtidentifizierbaren ERM (nicht vorhandenen ERM) in etwa 8-mal so hoch wie bei einer identifizierbaren ERM.

Diskussion

Die „Chromochirurgie“ der Makula hat im vergangenen Jahrzehnt stetig an Bedeutung gewonnen. Die bei der modernen Makulachirurgie zu identifizierenden Strukturen, insbesondere die ILM, sind ausgesprochen fein und fragil. Vor allem bei der Chirurgie des Makulaforamens, aber auch anderer Indikationen ist es wichtig, dass die ILM identifiziert und möglichst komplett gepeelt wird. Ein ILM-Peeling verbessert die anatomischen Verschlussraten bei der Operation von Makulaforamina und führt zu einer Reduktion der tangentialen Traktionen [4, 5]. Deshalb gab es über 1 Jahrzehnt intensive Bemühungen zur Entwicklung von sicheren und effektiven Vitalfarbstoffen zum Anfärben der ILM.

Die Suche nach dem idealen Vitalfarbstoff für das intraoperative ILM-Peeling hat Brilliant-Blue-G (BBG) als aussichtsreichste Alternative zu Trypanblau (TB) und Indocyaningrün (ICG) in experimentellen und klinischen Studien hervorgebracht. BBG färbt die ILM selektiv und mit hoher Affinität an [25].

Viele sehr erfahrene Operateure verwenden diese „neuen“ Vitalfarbstoffe jedoch eher zurückhaltend, weil sie sich noch an die äußerst schwerwiegenden Nebenwirkungen der Verwendung von ICG erinnern, vielleicht sogar bei ihren eigenen Patienten. Diese Haltung wird durch ihre oft jahrzehntelange Erfahrung in dieser schwierigen Operationstechnik unterstützt. Dadurch stehen viele dieser erfahrenen Operateure unter dem Eindruck, dass die Anwendung von intraoperativen Vitalfarbstoffen für erfahrene Operateure keinen Zusatznutzen erbringt, allenfalls für Anfänger in dieser schwierigen Operati-

onstechnik. Nicht zu unterschätzen sind in der heutigen Zeit auch medizinökonomische Überzeugungen, da die Farbstoffe ca. 8,3 % der Kosten einer ppV ausmachen. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch eindeutig nachgewiesen werden, dass die Anwendung selektiver Vitalfarbstoffe bei Pars-plana-Vitrektomien gerade bei einem sehr erfahrenen Operateur zu einer statistisch hoch signifikant besseren Identifizierbarkeit der ILM führt.

Hierzu wurden retrospektiv 2 exakt definierte zeitlich unabhängige Operationskohorten von jeweils 200 konsekutiven ppVs eines einzelnen in dieser Operationstechnik sehr erfahrenen Operateurs miteinander verglichen. In der 1. Kohorte konnte die ILM bei 69 % der Patienten identifiziert werden. In der 2. Kohorte konnte die ILM bei 84 % der Patienten identifiziert werden. Der Unterschied ist statistisch signifikant. Bei nur 2 Patienten konnte die ILM trotz der Anwendung von Vitalfarbstoffen nicht identifiziert werden. In dieser Arbeit kamen verschiedene Vitalfarbstoffe (ILM-Blue®, Brilliant Peel®, ala®purple) zur Anwendung. Es wurde nicht nachgewiesen, ob für die Identifizierbarkeit der ILM einer der 3 verwendeten Vitalfarbstoffe besser geeignet ist als die anderen.

Im Gegensatz zur „Identifizierung“ erbrachte die Anwendung intravitale Farbstoffe für die in den OP-Berichten dokumentierte „Schwierigkeit“ des ILM-Peelings keinen statistisch nachweisbaren Unterschied: Sobald die ILM identifiziert wurde, waren die Angaben des Operateurs zur Schwierigkeit des ILM-Peelings sowohl in der ungefärbten als auch in der gefärbten Gruppe statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Neben diesen beiden Parametern wurde noch eine ganze Reihe weiterer möglicher Einflussfaktoren erfasst bzw. statistisch ausgewertet: Geschlecht, Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation, Augenseite, Linsenstatus, ppV-Technik, Diagnose bei Indikationsstellung, Gass-Stadium bei Makulaforamen, Status der hinteren Glaskörpergrenzmembran, Schwierigkeit der Induktion der hinteren Glaskörperabhebung, Identifizierung der ERM, Schwierigkeit des ERM-Peelings. In einer binären logistischen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass keiner dieser Parameter, bis auf die Identifi-

zierung der ERM, mit der Identifizierbarkeit der ILM assoziiert war.

Ein möglicher Kritikpunkt der vorliegenden Studie ist, dass nur die Operationen eines einzelnen Operateurs ausgewertet wurden. Das Studiendesign wurde in diesem Punkt bewusst so gewählt, weil dadurch die Dokumentationsqualität der vielfältigen Parameter mit hinreichender Sicherheit einheitlich war. Gerade bei retrospektiven Analysen ist es sehr schwierig, die potenziellen Einflussfaktoren zu kontrollieren. Dies ist außerdem insofern wichtig, weil verschiedene Operateure über einen unterschiedlichen Erfahrungsstatus verfügen. Es ist zu vermuten, dass bei einem weniger erfahrenen Operateur eine zusätzliche Vitalfärbung hilfreich ist. Es war bisher jedoch unklar, ob dies auch bei einem erfahrenen Operateur der Fall ist. In unserer Studie wurden alle 400 ppVs von demselben Operateur durchgeführt, um auszuschließen, dass eine unterschiedliche Operationserfahrung und/oder -technik („Geschicklichkeit“) verschiedener Operateure das Ergebnis beeinflusst.

Ein weiterer Kritikpunkt unserer Studie könnte sein, dass der zeitliche Abstand zwischen der 1. und 2. Kohorte (ca. 6,5 Jahre) relativ groß war. Die Wahl dieses Abstandes begründet sich dadurch, dass in der Zeit zwischen den beiden analysierten Kohorten zahlreiche unterschiedliche Vitalfarbstoffe entwickelt wurden. Manche dieser Substanzen wurden jedoch aus unterschiedlichen Gründen wieder vom Markt genommen und/oder nicht mehr verwendet. Eine Operationskohorte dieses Zeitraumes hätte also die Problematik innegehabt, dass vielleicht verschiedene Vitalfarbstoffe verwendet worden wären, aber dafür in nur geringer Zahl. Wir waren uns aber auch im Klaren, dass aufgrund dieses bewusst gewählten relativ langen zeitlichen Abstandes der 2. zur 1. Kohorte nicht gänzlich ausgeschlossen werden konnte, dass auch hier ein Lernkurveneffekt des Operateurs in das Ergebnis einfließen könnte. Das bedeutet, dass z.B. das Peeling vom Operateur in den gefärbten Fällen der zweiten Kohorte unter Umständen deshalb als „leichter“ eingeschätzt wird, weil er erfahrener geworden ist, und nicht, weil Vitalfarbstoffe die Identifizierung erleichtern. Dieser durchaus mögli-

che Effekt ist – jedoch wenn überhaupt – als gering einzuschätzen, da der analysierte Operateur bereits vor den Operationen der 1. Kohorte über 9000 intraokulare Eingriffe selbstständig durchgeführt hatte, und davon waren ca. 4000 ppVs. Es ist also eher unwahrscheinlich, dass der analysierte Operateur im Zeitraum von der 1. zur 2. Kohorte einem wesentlichen Lerneffekt in Bezug auf die Identifizierung der ILM unterlag.

Bestätigt wird diese Annahme noch durch folgende Beobachtung: Die Operationsfrequenz war zur Zeit der 1. Kohorte (2004 bis 2006) deutlich höher als zur Zeit der 2. Kohorte (2013 bis 2020): In der 1. Kohorte wurden vom Operateur innerhalb von 2 Jahren 200 ppVs mit Peeling durchgeführt. Die 200 ppVs unter Anwendung von Vitalfarbstoffen der 2. Kohorte wurden vom Operateur innerhalb von 7 Jahren durchgeführt. Die Erklärung dafür ist, dass zur Zeit der 1. Kohorte nur wenige andere Operateure an der Augenklinik tätig waren. Im Verlauf der folgenden Jahre wurden jedoch weitere Operateure für das ILM-Peeling ausgebildet, sodass die Operationsfrequenz des ausgewerteten Operateurs in der 2. Kohorte entsprechend geringer war. Man könnte nun einwenden, dass durch die niedrigere Operationsfrequenz in der 2. Kohorte eventuell die manuelle Geschicklichkeit des o.g. Operateurs sogar abgenommen hätte. Wäre diese Annahme richtig, hätte die ILM in der 2. Kohorte seltener identifiziert werden können, und der Peeling-Vorgang hätte sich schwieriger gestalten müssen. Dies war in der statistischen Analyse jedoch gerade nicht der Fall. Die Identifizierung der ILM war in der 2. Kohorte signifikant besser möglich als in der 1. Kohorte. Das bedeutet: Auch unter der Annahme, dass die Geschicklichkeit des Operateurs durch die niedrigere Operationsfrequenz in der 2. Kohorte abgenommen hätte, wäre dann folgerichtig der von uns belegte Zusatznutzen der verwendeten Vitalfarbstoffe sogar noch besser.

Zusätzlich wurde in dieser Studie untersucht, ob die verwendeten Vitalfarbstoffe eine Auswirkung auf die Schwierigkeit des ILM-Peelings haben. Auch diese Thematik wurde in der Literatur bisher kaum behandelt. Wir konnten zeigen, dass es bei der Schwierigkeit des ILM-Peelings zwi-

schen der gefärbten Gruppe und der nicht gefärbten Gruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied gab. Das bedeutet, dass die hier verwendeten Farbstoffe dem Operateur die ILM-Identifizierung zwar erleichterten, aber beim Peeling-Vorgang an sich keine signifikante Rolle spielten.

Da die ILM nach intraoperativer Mobilisierung nicht immer ein homogenes Gebilde darstellt, kann nicht mit absoluter Gewissheit gesagt werden, ob sie während der Operation intraoperativ als einheitliche Struktur identifiziert bzw. vollständig entfernt werden konnte. Interessant wäre daher der Nachweis, ob die ILM mit bzw. ohne Verwendung eines Vitalfarbstoffes tatsächlich operativ vollständig entfernt wurde. Dieser Befund würde sich z. B. aus einem Vergleich zwischen prä- und postoperativem OCT ergeben. Es stehen aber leider nicht durchgängig postoperative OCT-Bilder zur Verfügung. Viele der Patienten wurden postoperativ zeitnah an die entsprechenden Zuweiser zurück überwiesen und nicht gezielt (mit OCT) nachuntersucht. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten wir deshalb diese Fragestellung nicht sinnvoll adressieren. Es wäre ebenfalls interessant gewesen zu untersuchen, wie hoch die Rezidivraten für eine epiretinale Membran in beiden untersuchten Kohorten waren. Dies haben wir aus demselben Grund in der aktuellen Auswertung nicht berücksichtigen können.

In anderen Studien wurden der Nutzen und Nebenwirkungen von weiteren selektiven ILM-Farbstoffen untersucht: Im Jahr 2000 wurde erstmals von Kadonosono et al. die Anfärbung der ILM mit Indocyaningrün (ICG) beschrieben. Das Anfärben der ILM mit ICG vereinfachte es, die ILM besser zu identifizieren, und führte damit zu einem ILM-Peeling mit weniger manipulativen Schäden an der Retina [13]. Wenig später wurde jedoch von Gandorfer et al. beschrieben, dass die Anwendung von ICG bei der ppV retinatoxisch ist und zu irreversiblen Schäden der Netzhaut, insbesondere des retinalen Pigmentepithels und des Ziliarepithels, führt [2, 6]. Auch Acid-Violet-17 (AV-17) wurde zur selektiven ILM-Färbung verwendet. Bereits kurz danach wurden toxische Effekte an okulären Strukturen oder Zellen nachgewiesen: Der Farbstoff führte auch in deutlich niedrigeren Konzentrationen als in der zugelas-

senen zu einer Schädigung des retinalen Pigmentepithels und der glialen Reaktivität, weshalb dieser Farbstoff nicht mehr zur selektiven Färbung der ILM empfohlen wird [8]. Der intravitale Farbstoff Trypanblau (TB) färbt sowohl die ILM als auch die ERM. Er wird zur Identifizierung, Abgrenzung und Entfernung beider Membranen eingesetzt. TB ist deshalb v. a. bei Fällen nützlich, in denen die Grenzen der ERM schwer zu definieren sind [9]. Toxische Nebenwirkungen beim Färben mit TB sind unwahrscheinlich, wenn der Farbstoff in niedrigen und klinischen relevanten Konzentrationen verwendet wird [15].

Ein weiterer potenzieller Vorteil der Anwendung von Vitalfarbstoffen wäre, dass der Ansatzpunkt für den Beginn des ILM-Peelings leichter visualisiert werden könnte und damit potenziell weniger lokalisierte traumatische Defekte an der Netzhaut entstehen, wie sie auch für die sog. Pinch-and-peel-Technik typisch sind. Dies kann jedoch nur in einer prospektiven Studie mit genauer Dokumentation und unter Zuhilfenahme der Mikroperimetrie der entsprechenden Netzhautstellen beantwortet werden.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich aus unserer Studie folgern, dass die Einführung selektiver Vitalfarbstoffe eine entscheidende Weiterentwicklung in der Netzhautchirurgie bedeutet. In der untersuchten Stichprobe wurde dieser Vorteil anhand zweier exakt definierter Operationskohorten eines einzelnen sehr erfahrenen Operateurs evident. Es kann nun mit hinreichender Sicherheit gefolgert werden, dass, wenn dieser Vorteil selbst bei einem sehr erfahrenen Operateur mit statistisch hochsignifikantem Unterschied nachweisbar ist, dann davon auszugehen ist, dass die Anwendung der untersuchten Vitalfarbstoffe in den Händen eines weniger erfahrenen Operateurs zu einem noch deutlicheren Vorteil führen müsste.

Fazit für die Praxis

- Die ppV ist eine der Standardoperationen in der Augenheilkunde und wird – meist in Verbindung mit einem Peeling der ILM – zur Behandlung von Makulopathien unterschiedlicher Genese erfolgreich einge-

setzt. Aufgrund der durchsichtigen und fragilen Struktur der ILM handelt es sich beim ILM-Peeling um einen sehr schwierigen Operationsschritt.

- Die Einführung selektiver Vitalfarbstoffe zur besseren intraoperativen Visualisierung bedeutete eine entscheidende Weiterentwicklung in der Netzhautchirurgie.
- In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass selektive Farbstoffe die Wahrscheinlichkeit der intraoperativen ILM-Identifizierung selbst bei erfahrenen Operateuren erhöhen. Beim Peeling-Vorgang selbst spielten die verwendeten Farbstoffe keine signifikante Rolle.
- Die Anwendung zumindest der untersuchten Vitalfarbstoffe müsste bei weniger erfahrenen Operateuren zu einem noch deutlicheren Vorteil führen. Dies muss allerdings in entsprechend angelegten Studien bestätigt werden.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Severin F. Mueller

Augenklinik und Poliklinik, LMU Klinikum München
Mathildenstr. 8, 80339 München, Deutschland
se.mueller@med.uni-muenchen.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.F. Mueller, J. Siedlecki und A.J. Mueller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

Selective vital dyes in macular surgery. Do they increase the probability of intraoperative identification of the internal limiting membrane also for an experienced surgeon?

Background: Various vital dyes exist on the market for intraoperative internal limiting membrane (ILM) identification. The aim of this study was to verify the added value of these dyes for ILM identification and in the difficulty of ILM peeling during pars plana vitrectomy (ppV) by a single surgeon highly experienced in this operation.

Material and methods: In this study 400 ppV surgical reports involving ILM peeling were retrospectively analyzed. Intraoperative assessment of identification or difficulty of intraoperative ILM peeling had to be documented in the surgical report. The total group consisted of 2 cohorts each with 200 surgical reports (first cohort without selective vital dyes, period 2004–2006; second cohort with vital dyes in the majority of ppVs, period 2013–2020).

Results: The difference between both groups in terms of intraoperative identification of ILM was statistically significant ($p < 0.001$); however, no statistically significant difference ($p = 0.951$) was found between the two groups in terms of difficulty of ILM peeling. In logistic regression analysis neither patient gender, age, eye side, lens status nor posterior vitreous limiting membrane status were significantly associated with ILM identification.

Conclusion: The introduction of intravitreal dyes represents a decisive advancement in retinal surgery. In the investigated sample this benefit was evident from two precisely defined surgical cohorts of a single highly experienced surgeon. This underlines the additional benefit of using selective vital dyes to identify ILM in macular surgery for less experienced surgeons.

Keywords

ILM peeling · Pars plana vitrectomy · Vital dyes · Retina · Vitreoretinal interface

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Brooks HL (2000) Macular hole surgery with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology* 107:1939–1948
2. Cheng S-N, Yang T-C, Ho J-D et al (2005) Ocular Toxicity of Intravitreal Indocyanine. *Therapeutics, Bd. 21. Journal of Ocular Pharmacology and, Green, S85–93*
3. Da Mata A, Burk S, Riemann C et al (2001) Indocyanine Green-assisted Peeling of the Retinal Internal Limiting Membrane during Vitrectomy Surgery for Macular Hole Repair. *Ophthalmology* 108:1187–1192
4. Enaida H, Hisatomi T, Goto Y et al (2006) Preclinical investigation of internal limiting membrane

staining and peeling using intravitreal brilliant blue G. *Retina* 26:623–630

5. Enaida H, Hisatomi T, Hata Y et al (2006) Brilliant Blue G selectively stains the internal limiting membrane/Bright Blue G-assisted membrane peeling. *Retina* 26:631–636
6. Gandorfer A, Haritoglou C, Gass CA et al (2001) Indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane may cause retinal damage. *Am J Ophthalmol* 132:431–433
7. Gandorfer A, Messmer EM, Ullbig MW et al (2001) Indocyanine green selectively stains the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol* 131:387–388
8. Gerding H (2016) Acid Violet 17: a New Dye for Chromovitrectomy? *Klin Monbl Augenheilkd* 233:460–464
9. Haritoglou C, Eibl K, Schaumberger M et al (2004) Functional outcome after trypan blue-assisted vitrectomy for macular pucker: a prospective, randomized, comparative trial. *Am J Ophthalmol* 138:1–5
10. 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* 134:836–841
11. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M et al (2001) Macular changes after peeling of the internal limiting membrane in macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 132:363–368
12. Jackson T (2005) Indocyanine green accused. *Br J Ophthalmol* 89:395–396
13. Kadonosono K, Itoh N, Uchio E et al (2000) Staining of Internal Limiting Membrane in Macular Hole Surgery. *Arch Ophthalmol* 118:1116–1118

14. Kampik A, Sternberg P (2003) Indocyanine green in vitreomacular surgery—(why) is it a problem? *Am J Ophthalmol* 136:527–529
15. Kwok AKH, Yeung CK, Lai TYY et al (2004) Effects of trypan blue on cell viability and gene expression in human retinal pigment epithelial cells. *Br J Ophthalmol* 88:1590–1594
16. Li K, Wong D, Hiscott P et al (2003) Trypan blue staining of internal limiting membrane and epiretinal membrane during vitrectomy: visual results and histopathological findings. *Br J Ophthalmol* 87:216–219
17. Mester V, Kuhn F (2000) Internal limiting membrane removal in the management of full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 129:769–777
18. Pandey SK, Werner L, Apple DJ (2001) Staining the anterior capsule. *J Cataract Refract Surg* 27:647–648
19. Perrier M, Sébag M (2003) Trypan blue-assisted peeling of the internal limiting membrane during macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 135:903–905
20. Sebag J (2004) Indocyanine green-assisted macular hole surgery: too pioneering? *Am J Ophthalmol* 137:744–746
21. Sebag J (2005) Let green lead not astray. *Br J Ophthalmol* 89:790–792
22. Shimada H, Nakashizuka H, Hattori T et al (2009) Double Staining with Brilliant Blue G and Double Peeling for Epiretinal Membranes. *Ophthalmology* 116:1370–1376
23. Spiteri Cornish K, Lois N, Scott NW et al (2014) Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Peeling versus No Peeling for Idiopathic Full-Thickness Macular Hole. *Ophthalmology* 121:649–655
24. 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* 136:252–257
25. Yoshida M, Kishi S (2007) Pathogenesis of macular hole recurrence and its prevention by internal limiting membrane peeling. *Retina* 27:169–173

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



Bilder sagen mehr als Worte

Wir suchen Ihre informativen und überraschenden Bilder!



© Fotimmz / Fotolia

Verlag und Herausgebende von *Die Ophthalmologie* laden Sie ein, die aufschlussreichsten Bilder aus Ihrem Alltag mit der Community zu teilen.

Schicken Sie uns Ihre Aufnahme oder eine klinisch-pathologische Korrelation mit einer prägnanten und aussagekräftigen Bildlegende.

Eine Auswahl der informativsten Schnappschüsse und klinisch-pathologischen Korrelationen werden dann, inklusive der Geschichte dahinter, in *Die Ophthalmologie* veröffentlicht. Wir freuen uns auf Ihre Beteiligung!

Hinweise zur Einreichung:

- 1 Abbildung bestehend aus max. sechs Einzelbildern (a-f); bei klinisch-pathologischer Korrelation unter Angabe von Färbung und Vergrößerung
- Aussagekräftiger Manuskript-Titel
- Bildlegende mit max. 2500 Zeichen inkl. Leerzeichen
- Max. 4 Autorinnen/Autoren sowie vollständige Korrespondenzadresse

Senden Sie Ihre Bilder an:

Michal Meyer zu Tittingdorf
Managing Editor von *Die Ophthalmologie*
michal.meyerzutittingdorf@springer.com

Eine Übersicht über alle bisher erschienenen Schnappschüsse finden Sie hier: <https://go.sn.pub/opthal-schnappschuss>