

**Diplomarbeit**

**Häufigkeit der Nachblutung nach  
Glaskörperentfernung bei diabetischer  
Retinopathie - Vergleich zwischen 20-gauge und  
nahtloser 23-gauge Operationstechnik**

eingereicht von

**Robert Neuwirth**

Mat.Nr.: 0213263

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts-Augenklinik Graz**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. Andreas Wedrich**

Graz, Februar 2010

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

.....  
Ort, Datum

.....  
(Robert Neuwirth)

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich all jenen Personen danken, die durch ihr persönliches und fachliches Engagement zum Gelingen meiner Diplomarbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei meinen Betreuern Prof. Dr. Andreas Wedrich und Dr. Domagoj Invastinovic für die großartige Zusammenarbeit. Die ständige Bereitschaft, ihr reichhaltiges Wissen auf dem Gebiet der Augenheilkunde und ihre wissenschaftliche Erfahrung mit mir zu teilen, war bewundernswert.

Besonderer Dank gebührt meiner Freundin Verena, die immer an mich glaubt und einfach immer für mich da ist. Ohne Dich wäre Vieles nicht möglich gewesen!

Ich bedanke mich bei meiner Mutter Maria Neuwirth, die mir meine Ausbildung erst ermöglicht hat und die mich, egal auf welchem Weg, immer unterstützt hat.

Ich danke meinem Bruder Mag. Achim Neuwirth, der schon immer Potential in mir gesehen hat noch bevor ich selbst es erkannt habe.

Ich bedanke mich bei all meinen Freunden und Freundinnen, die mir immer ein sicherer Rückhalt waren. Wir gehen zusammen durch Dick und Dünn!

## Zusammenfassung

- **EINLEITUNG:** Glaskörperblutungen sind eine häufige Komplikation der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR). Im Falle einer nicht resorbierenden Blutung wird die Blutung samt dem Glaskörper entfernt (=Vitrektomie). Diese Operation verbessert und stabilisiert das Sehvermögen nachhaltig bei der Mehrheit der Patienten. Trotz einer erfolgreichen Operation kommt es im weiteren Verlauf oftmals zu Nachblutungen. Bei der konventionellen Vitrektomie mit 20-gauge Instrumenten liegt die Inzidenz einer postoperativen Nachblutung bei mehr als 50%. Obwohl die nahtlose transkonjunktivale 23-gauge Vitrektomie heute als geeignete Alternative angesehen wird, wurden bisher noch keine Studien veröffentlicht, die die Nachblutungsraten nach diesen beiden Methoden vergleicht. Daher verglichen wir die Nachblutungsrate und die Re-Operationsrate bei Patienten, die wegen einer nicht resorbierenden Glaskörperblutung einer 20-gauge oder 23-gauge Vitrektomie unterzogen wurden. Zusätzlich wurde der Einfluss der beiden Operationsmethoden auf das Sehvermögen und den Augeninnendruck evaluiert, sowie die Operationsdauer und die Komplikationsraten miteinander verglichen.
- **AUFBAU:** Retrospektive Datenanalyse.
- **METHODEN:** Wir evaluierten die Krankengeschichten von sämtlichen Patienten, die sich im Zeitraum von Jänner 2004 bis Juni 2009 an der Universitäts-Augenklinik Graz infolge einer nicht resorbierenden Glaskörperblutung im Rahmen der PDR einer Vitrektomie unterzogen hatten. Einschlusskriterien waren keine Verwendung von Endotamponaden und ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten. Die Nachblutungen und eventuelle Komplikationen wurden bei ophthalmologischen Untersuchungen im Nachbeobachtungszeitraum dokumentiert. Der Augeninnendruck und die Sehschärfe wurden prä-, postoperativ und bei jeder Untersuchung im Nachbeobachtungszeitraum ermittelt. Die Operationszeit wurde aus dem Anästhesieprotokoll entnommen. Die Daten wurden mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung überprüft. Für normalverteilte Daten wurden parametrische Tests verwendet (t-Test und einfaktorielle Varianzanalyse),

andernfalls nicht-parametrische Tests (Wilcoxon-Test und Mann-Whitney-U Test). Verteilungen wurden mittels Fisher-Test miteinander verglichen.

- **ERGEBNISSE:** Insgesamt erfüllten 85 Patienten (93 Augen) unsere Einschlusskriterien. 53 Patienten (57 Augen) waren mit der konventionellen 20-gauge Technik, und 32 Patienten (36 Augen) mit der 23-gauge Technik vitrektomiert worden. Die Nachblutungsrate betrug 57,8% (n=33) in der 20-gauge Gruppe und 38,8% (n=14) in der 23-gauge Gruppe. 14 Patienten (24,6) aus der 20-gauge Gruppe und 5 Patienten (13,9%) aus der 23-gauge Gruppe mussten erneut operiert werden. Das präoperative Sehvermögen lag in der 20-gauge Gruppe bei  $1,74 \pm 0,72$  logMAR und bei der letzten Kontrolle bei  $0,77 \pm 0,64$  logMAR ( $p=0.001$ ). In der 23-gauge Gruppe wurde präoperativ ein Sehvermögen von  $1,26 \pm 0,69$  logMAR und bei der letzten Kontrolle  $0,67 \pm 0,64$  logMAR gemessen ( $p=0.001$ ). Mittlere Augeninnendruckänderungen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant. Postoperative Hypotonie (<6 mmHg) trat bei 3 Augen (8,3%) der 23-gauge Gruppe und einem Auge (1,7%) der 20-gauge Gruppe auf. Bei allen Patienten kam es im Verlauf zur Normalisierung des Augeninnendrucks ohne zusätzliche operative Eingriffe. Die durchschnittliche Operationsdauer war in der 23-gauge Gruppe signifikant kürzer als in der 20-gauge Gruppe (29,2 Minuten vs. 37,7 Minuten [ $p=0,027$ ]). Bei jeweils einem Patienten trat postoperativ eine Netzhautabhebung auf.
- **SCHLUSSFOLGERUNGEN:** Die Nachblutungsrate und die Re-Operationsrate war nach der 20-gauge Vitrektomie höher. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muss man allerdings berücksichtigen, dass diese Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit der 23-gauge Technik operiert wurden, ein signifikant schlechteres präoperatives Sehvermögen und eine höhere Prävalenz der präoperativen Rubeosis aufwiesen, die auf eine weit fortgeschrittene PDR hinweist. Die bei der letzten Untersuchung erreichte Sehschärfe war bei beiden Gruppen ähnlich. Die Rate der postoperativen Hypotonie war nach der 23-gauge Vitrektomie höher, der Augeninnendruck normalisierte sich jedoch im weiteren Verlauf. Die nahtlose transkonjunktivale 23-gauge Vitrektomie kann insgesamt als geeignete und sichere Alternative zur konventionellen 20-gauge Vitrektomie für diese Indikation angesehen werden.

## Abstract

- **INTRODUCTION:** Vitreous hemorrhage (VH) is a common complication of proliferative diabetic retinopathy (PDR). In cases of non-clearing VH, the blood and vitreous are removed (=vitrectomy). This operation improves and stabilizes the visual acuity (VA) in the majority of patients. Despite of a successful surgery, recurrent VH is commonly observed. The incidence of postoperative VH after 20-gauge vitrectomy is more than 50%. Though the sutureless transconjunctival 23-gauge vitrectomy is a suitable alternative to the conventional 20-gauge vitrectomy, we could not find studies evaluating the incidence of VH following these operation techniques. The aim of our study is therefore to evaluate the incidence of postoperative VH and re-operation rate in patients, who underwent 20-gauge or 23-gauge vitrectomy due to non-clearing VH. We additionally evaluated the impact of these surgical methods on the VA and intraocular pressure (IOP), as well as the duration of surgery and complication rates.
- **DESIGN:** Retrospective Data Analysis.
- **METHODS:** We reviewed medical records of all patients who underwent vitrectomy due to non-clearing diabetic VH between January 2004 and June 2009 at the University Eye Hospital in Graz. Inclusion criteria were no use of tamponade and a follow up of at least 6 months. Re-bleeding and eventual complications were documented at the follow up examinations. The IOP and VA were measured pre-, postoperatively and at all follow up visits. The operation time was obtained from the anaesthesiology protocol. The data were tested for normal distribution using Kolmogorow-Smirnow test. Normally distributed data were evaluated with parametric tests (t-test, one-way analysis of variance), otherwise non-parametric tests were used (Wilcoxon test, Mann-Whitney-U test). Distributions were compared with the Fisher exact test.
- **RESULTS:** A total of 85 patients (93 eyes) met our inclusion criteria. While 53 patients (57 eyes) were operated with the 20-gauge system, 32 patients (36 eyes) underwent 23-gauge vitrectomy. The recurrence rate of VH was 57.8% (n=33) in the 20-gauge group and 38.8% (n=14) after 23-gauge vitrectomy. Re-operation was necessary for 14 patients (24.6%) after 20-

gauge vitrectomy and 5 patients (13.9%) following 23-gauge vitrectomy. In the 20-gauge group, the VA averaged preoperatively  $1.74 \pm 0.72$  logMAR and  $0.77 \pm 0.64$  logMAR at the final follow up visit ( $p=0.001$ ) whereas in the 23-gauge group the VA averaged  $1.26 \pm 0.69$  logMAR and  $0.67 \pm 0.64$  logMAR, respectively ( $p=0.001$ ). No significant IOP changes were detected at any time point. Postoperative hypotony ( $<6$  mmHg) was observed in 3 eyes (8.3%) of the 23-gauge group and in 1 eye (1.7%) of the 20-gauge group. The surgery time was significantly shorter in the 23-group (29.2 minutes vs. 37.7 minutes, [ $p=0,027$ ]). One patient of each group presented with retinal detachment in the postoperative course.

- **CONCLUSIONS:** The incidence of postoperative VH and the re-operation rate following 20-gauge vitrectomy was higher. However, these patients, compared to patients, who underwent 23-gauge vitrectomy, had a significantly worse preoperative VA and a higher prevalence of rubeosis, which is an indicator for a more progressive PDR. The VA at the final follow up did not significantly differ across the groups. Hypotony was more frequently observed, the IOP, however, normalized in the early follow up. Overall, the sutureless transconjunctival 23-gauge vitrectomy is a suitable and safe alternative to conventional 20-gauge vitrectomy for this indication.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	ii
Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
Einleitung.....	1
<b>Teil I.....</b>	<b>3</b>
<b>1 Diabetische Retinopathie und Makulopathie .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Epidemiologie.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Pathophysiologie .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Risikofaktoren.....	6
1.2.2 Pathogenese.....	7
1.2.2.1 Advanced glycation endproducts .....	7
1.2.2.2 Der Polyol-Weg.....	9
1.2.2.3 Reactive Oxygen Species .....	9
1.2.2.4 Protein Kinase C .....	10
1.2.2.5 Perizytenverlust.....	13
1.2.2.6 Kapilläres “Drop-out“ .....	14
1.2.2.7 Die Entzündungsreaktion .....	15
1.2.2.8 Die Gefäßpermeabilität .....	16
1.2.2.9 Vascular Endothelial Growth Faktor .....	17
1.2.2.10 Die Neurodegeneration .....	17
<b>1.3 Klassifikation.....</b>	<b>19</b>
1.3.1 Nicht proliferative diabetische Retinopathie .....	20
1.3.2 Proliferative diabetische Retinopathie.....	22
1.3.3 „Burned out“ proliferative diabetische Retinopathie .....	24
1.3.4 Diabetisches Makulaödem.....	24
<b>1.4 Diagnostik.....</b>	<b>27</b>

1.4.1	Biomikroskopische Spaltlampen–Untersuchung.....	27
1.4.2	Farbfundusphotographie.....	27
1.4.3	Fluoreszenzangiographie .....	27
1.4.4	Optische Kohärenztomographie .....	30
<b>1.5</b>	<b>Ophthalmologische Therapie.....</b>	<b>30</b>
1.5.1	Laserkoagulation .....	31
1.5.2	Vitrektomie.....	34
1.5.2.1	Allgemeine Grundlagen.....	34
1.5.2.2	Geschichte der Vitrektomie .....	35
1.5.2.3	20-gauge pars plana Vitrektomie .....	37
1.5.2.4	23- und 25-gauge pars plana Vitrektomie .....	38
1.5.2.5	Vor- und Nachteile der 20-, 23-, und 25-gauge Techniken .....	38
1.5.3	Neue Therapieansätze .....	40
<b>Teil II</b>	.....	<b>43</b>
<b>1</b>	<b>Ziel der Studie .....</b>	<b>43</b>
<b>2</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>44</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>Projektplan</b>	.....	<b>88</b>

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i> Prävalenz der diabetischen Retinopathie bei insulinabhängigem Diabetes Mellitus .....	4
<i>Abbildung 2.</i> Prävalenz der Proliferativen diabetischen Retinopathie bei insulinabhängigem Diabetes Mellitus .....	4
<i>Abbildung 3.</i> Risikofaktoren der Diabetischen Retinopathie .....	7
<i>Abbildung 4.</i> Pathomechanismen und Veränderungen bei diabetischer Retinopathie .....	18
<i>Abbildung 5.</i> Prävalenz der diabetischen Makulaödems nach 15 Jahren Diabetesdauer .....	25
<i>Abbildung 6.</i> Fluoreszenzangiographischer Nachweis eines diabetischen Makulaödems .....	29
<i>Abbildung 7.</i> Darstellung eines diabetischen Makulaödems in der optischen Kohärenztomographie .....	30
<i>Abbildung 8.</i> Kumulative Inzidenz der postoperativen Glaskörperblutung innerhalb eines Jahres nach der Vitrektomie .....	48
<i>Abbildung 9.</i> Die prozentuelle Verteilung der präoperativen Sehschärfe zwischen den beiden Gruppen. ....	50

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1.</i> Unterscheidungskriterien zwischen Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ 2	3
<i>Tabelle 2.</i> Klassifikation der Diabetischen Retinopathie .....	19
<i>Tabelle 3.</i> Stadieneinteilung des diabetischen Makulaödems. ....	26
<i>Tabelle 4.</i> Stadienspezifische Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie .....	32
<i>Tabelle 5.</i> Stadienspezifische Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Makulaödems .....	33
<i>Tabelle 6.</i> Klassifikation der Glaskörperblutung nach der Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study .....	45
<i>Tabelle 7.</i> Zusammengefasste Daten der untersuchten Patienten.....	47
<i>Tabelle 8.</i> Inzidenz der postoperativen Glaskörperblutung. ....	48
<i>Tabelle 9.</i> Zusammenfassung der gemessenen Sehschärfen in logMAR±Standartabweichung.....	50
<i>Tabelle 10.</i> Augeninnendruck in mmHg±Standartabweichung.....	51

## Einleitung

Diabetes mellitus (DM) ist der Überbegriff für eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren gemeinsamer Leitbefund eine Erhöhung des Blutzuckers (Hyperglykämie) ist. Fortdauernde Hyperglykämie führt zu Störungen der Sekretion und/oder der Wirkung von Insulin und ist assoziiert mit Langzeitschäden und Funktionsstörungen verschiedener Gewebe und Organe (Augen, Nieren, Nerven, Herz und Blutgefäße).(1)

Im Rahmen des DM manifestieren sich eine Reihe von Spätschäden im Bereich des Auges. Neben der diabetischen Retinopathie (DRP), und der diabetischen Makulopathie (DMP), zählen die diabetische Katarakt, die diabetische Optikusneuropathie, sowie Paresen der äußeren und inneren Augenmuskeln zu den ursächlich durch die andauernde diabetische Stoffwechsellage bedingten ophthalmologischen Erkrankungen.(2-5)

Meine Diplomarbeit beschäftigt sich mit den DM-assoziierten Störungen in der Netzhaut und dem Glaskörper des menschlichen Auges. In einem ersten, theoretischen Teil werden die epidemiologischen Hintergründe und die pathophysiologischen Entstehungsmechanismen der DRP und DMP beleuchtet, sowie deren Klassifikation, Diagnostik und ophthalmologische Therapie besprochen.

Der zweite, praktische Teil befasst sich mit der operativen Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) bei proliferativer DRP (PDRP). In diesem Stadium der Erkrankung stellen nicht resorbierende Glaskörperblutungen eine häufige Indikation für eine Vitrektomie dar.(6,7) Bis vor einigen Jahren war die 20-gauge Vitrektomie mit 1,15 mm Inzisionen, die am Ende der Operation vernäht werden der Goldstandart für diese Indikation.(8) Gegenwärtig kommen immer öfter dünnere, weniger traumatische Instrumente zum Einsatz, welche eine raschere Rehabilitation ermöglichen. Die nahtlose 23-gauge Vitrektomietechnik mit selbstverschließenden 0,72 mm Inzisionen wird heute als geeignete Alternative bei nicht resorbierenden diabetischen Glaskörperblutungen angesehen.(8,9)

Unter Anwendung der Standardtechnik kommt es durchschnittlich bei mehr als 50% der vitrektomierten PatientInnen zu einer Nachblutung.(10) Gegenwärtig wurden nur wenige Studien über die Nachblutungstendenz und die Sehschärfe im Anschluss an die 23-gauge Vitrektomie veröffentlicht. Das Ziel dieser Arbeit ist, die Nachblutungsrate und die Re-Operationsrate nach 20-gauge und 23-gauge Vitrektomie zu evaluieren. Mit dieser Fragestellung wurden in einer retrospektiven Analyse zwei Patientenkollektive aus der Datenbank der Universitäts-Augenklinik des Universitätsklinikums Graz, die im Zeitraum zwischen Jänner 2004 und Juni 2009 entweder mit der 20-gauge oder mit der 23-gauge Technik operiert worden waren, miteinander verglichen.

# Teil I

## 1 Diabetische Retinopathie und Makulopathie

### 1.1 Epidemiologie

Die Zahl der an DM erkrankten Menschen steigt weltweit rasant an. Die Weltgesundheitsorganisation spricht gar von einer globalen Diabetes-Epidemie, deren Prävention und Behandlung in den nächsten Jahrzehnten eine der größten Herausforderungen für das Gesundheitssystem darstellen wird.(11) In Anbetracht der Entwicklung der letzten Jahre werden heutigen Schätzungen zufolge im Jahr 2030 annähernd 366 Millionen Menschen mit dieser Erkrankung leben. Die Anzahl der betroffenen Personen wird sich gegenüber 2001, als man von 171 Millionen Erkrankten ausging, folglich mehr als verdoppeln.(12) In Österreich leben gegenwärtig etwa 300.000 bis 315.000 DiabetikerInnen, wobei zusätzlich von einer hohen Anzahl nicht diagnostizierter Fälle ausgegangen wird.(13) Der DM Typ 1 entsteht durch eine überwiegend immunologisch gesteuerte, irreversible Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas und geht mit einem absoluten Insulinmangel einher.(1) Beim DM Typ 2 hingegen führt die chronische Hyperglykämie zu gesteigerter Insulinausschüttung, Insulinresistenz und letztlich zum Versagen der  $\beta$ -Zellen. In entwickelten Ländern leiden 85-95% aller DiabetikerInnen am Typ 2 dieser Stoffwechselerkrankung.(11) Die Hauptcharakteristika dieser beiden Diabetestypen werden in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. Unterscheidungskriterien zwischen Diabetes Mellitus (DM) Typ 1 und Typ 2.(1)

Kriterium	DM Typ 1	DM Typ 2
<b>Häufigkeit</b>	Selten, < 10%	Häufig, -90%
<b>Manifestationsalter</b>	Meist Jüngere, <40a	Meist Ältere, >40a, zunehmend frühere Manifestationen
<b>Körpergewicht</b>	Meist normalgewichtig	Meist übergewichtig
<b>Familiäre Häufung</b>	Gering	Typisch
<b>Insulintherapie</b>	Sofortige Therapie	Meist erst nach längerem Verlauf

DiabetikerInnen haben gegenüber der Normalbevölkerung ein bis zu 25 fach erhöhtes Risiko zu erblinden. Epidemiologischen Studien zufolge stellt die DRP in den USA die Hauptursache für eine erworbene Erblindung im Altersbereich zwischen dem 20. und 74. Lebensjahr dar.(14) Vor der Pubertät ist eine DRP extrem selten. Die Prävalenz und Inzidenz der angeführten Spätschäden im Bereich des Auges steigen jedoch vor allem mit der Dauer der Erkrankung und weisen eine starke Korrelation mit dem Alter (Abbildung 1+2), der Qualität der metabolischen Kontrolle, sowie mit erhöhten Blutdruckwerten auf.

Abbildung 1. Prävalenz der diabetischen Retinopathie bei insulinabhängigem Diabetes Mellitus.(3,4)

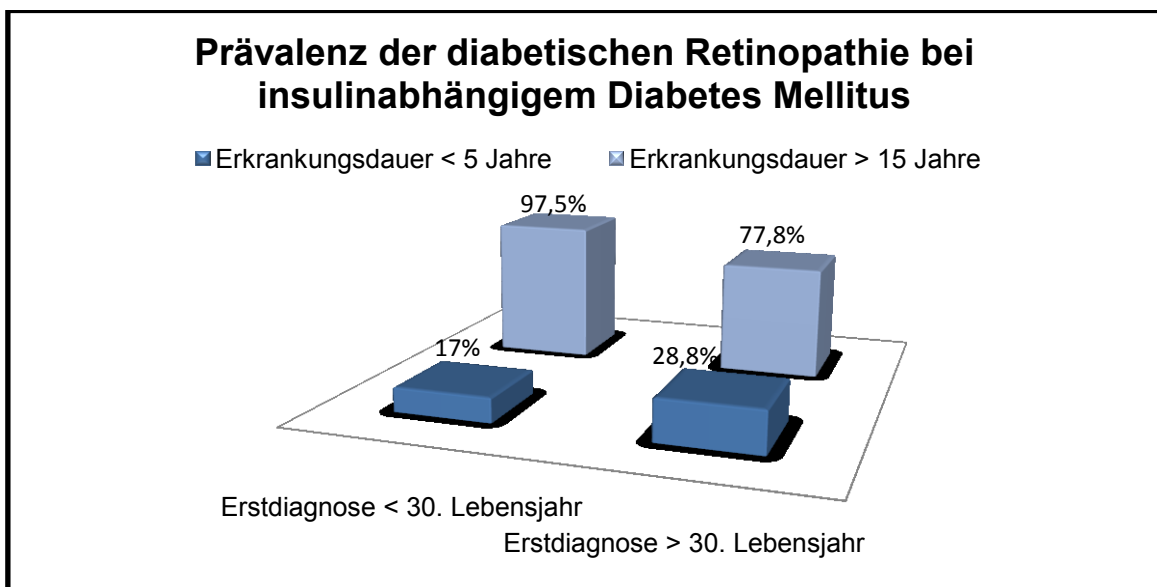
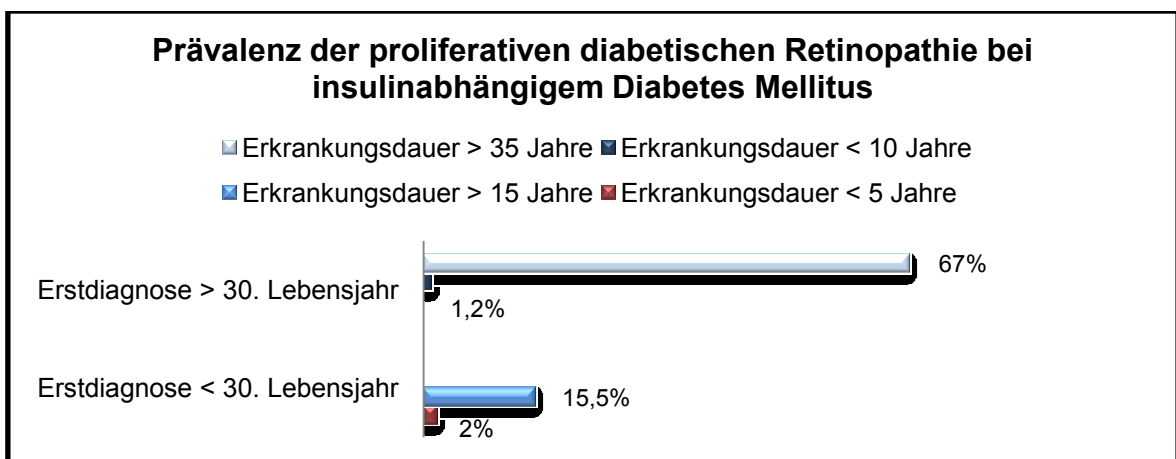


Abbildung 2. Prävalenz der proliferativen diabetischen Retinopathie bei insulinabhängigem Diabetes Mellitus.(3,4)



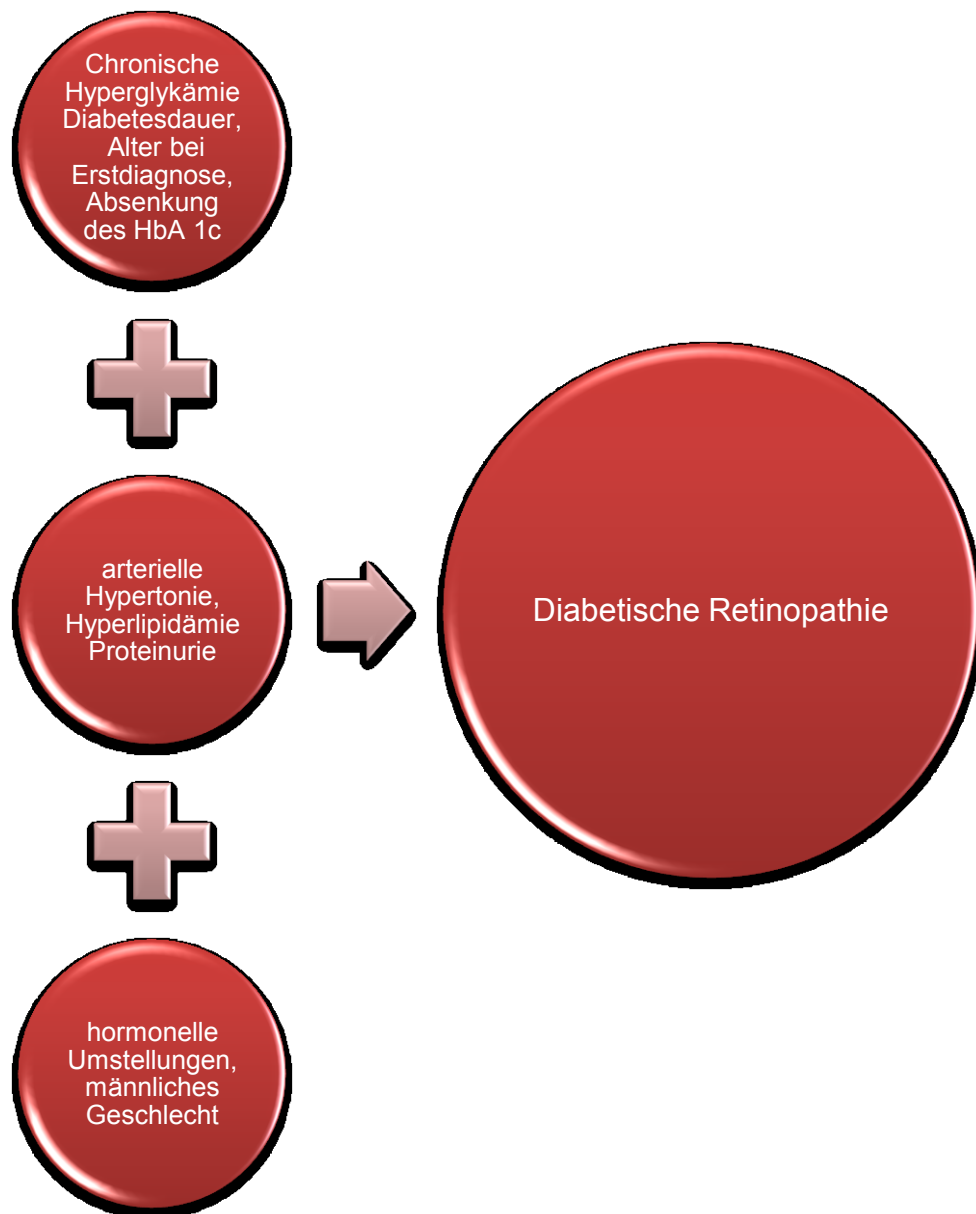
Im Unterschied zum DM Typ 1, bei dem erst nach 20 Jahren Diabetesdauer bei 95% der Patientinnen eine Retinopathie nachweisbar ist, wird bei Typ 2 DiabetikerInnen schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei einem Drittel der PatientInnen eine DRP festgestellt. Ohne eine entsprechende Behandlung der PDRP würden 50% der betroffenen Personen innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnosestellung erblinden. Das Auftreten einer diabetischen Makulopathie ist bei DM Typ 1 und Typ 2 etwa gleich häufig, führt jedoch im Fall des Typ 2 Diabetikers viermal häufiger zu einer anhaltenden Visusreduktion.(5,6,15)

## 1.2 Pathophysiologie

### 1.2.1 Risikofaktoren

Die DRP ist eine Mikroangiopathie, welche vor allem Arteriolen, Kapillaren und Venolen der Netzhaut betrifft.(16) Grundlage der mikroangiopathischen Prozesse und gleichzeitig wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung und Progression der DRP ist die chronische Hyperglykämie.(17) Die Messung von glykosyliertem Hämoglobin A1c (HbA1c) dient der Verlaufskontrolle der Blutzuckereinstellung bei DiabetikerInnen.(1) Erhöhte HbA1c-Werte gehen neben arteriellem Hypertonus, Hyperlipidämie und Proteinurie (bei DM Typ 2) mit einem gesteigerten Erkrankungsrisiko einher.(3,4,18,19) Weitere Risikofaktoren sind die Diabetesdauer, männliches Geschlecht (bei DM Typ 1) und das Alter bei der Diagnosestellung.(3,4) Ebenso steigt die Inzidenz der DRP in Perioden hormoneller Umstellungen, wie Pubertät und Schwangerschaft.(20,21) Auch eine Absenkung des HbA1c-Wertes infolge einer Intensivierung der Diabetestherapie erhöht initial die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression.(22) Die genannten Risikofaktoren werden in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3. Risikofaktoren der Diabetischen Retinopathie.(3,4,17-22)



## 1.2.2 Pathogenese

### 1.2.2.1 Advanced glycation endproducts

Hyperglykämische Stoffwechselbedingungen führen zu einem gesteigerten Ablauf von nicht-enzymatischen Glykationsreaktionen zwischen Kohlehydraten und freien Aminogruppen an Proteinen, Lipiden und der DNA. Während diesen sogenannten „Maillard-Reaktionen“ entstehen über die instabile Zwischenstufe der Schiff'schen Base, die relativ stabilen Amadori-Produkte. Im letzten und gleichzeitig irreversiblen Schritt der Glykationsreaktion wandeln sich die Amadori-Produkte

durch Bindung an weitere Proteine in die pathogenetisch wirksamen Advanced glycation endproducts (AGE) um. Die Menge der gebildeten AGE korreliert dabei mit der Höhe des Blutzuckerspiegels.(23)

Es wurde ein Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der AGE und der klinischen Progression der diabetischen Retinopathie nachgewiesen.(24) Erhöhte Konzentrationen von AGE und Amadori-Produkten wurden bei Diabetikern in der Hornhaut, im Glaskörper, sowie in retinalen Gefäßendothelzellen, Gliazellen, und Neuronen entdeckt.(25-32) Die Wissenschaft geht gegenwärtig davon aus, dass das retinale Kapillarsystem den Hauptangriffspunkt der AGE induzierten toxischen Prozesse darstellt.(23) AGE, gesteigerter oxidativer Stress und eine gleichzeitig verminderte Tätigkeit der antioxidativ agierenden Superoxid Dismutase induzieren die Apoptose retinaler Perizyten.(33,34) Niedrige AGE Konzentrationen erweisen sich in Verbindung mit mitogen-activated-protein-kinase (MAPK)-, protein-kinase-C (PKC)-, und nuklear-factor-kappa-B (NFκB)-Signalwegen als proangiogenetisch wirksam, und fördern damit proliferative Prozesse im retinalen Kapillarendothel.(35) Im Gegensatz dazu sind hohe AGE Konzentrationen toxisch für die Endothelzellen und bedingen möglicherweise einen gesteigerten Verschluss retinaler Kapillaren in vivo.(36,37) Des weiteren beobachtet man bei erhöhter AGE Konzentration eine zunehmende Expression von intracellular-adhaesion-molecule-1 (ICAM-1) und hypoxia-inducible-factor-1 (HIF-1), eine gesteigerte Leukozyten-Adhärenz an Kapillarendothelien, sowie eine erhöhte Permeabilität der Blut-Retina-Schranke (BRS) und eine Schädigung retinaler Neurone. Dies führt in Verbindung mit der Aktivierung der inducible-nitric-oxide-synthase (iNOS) zu einer Störung neurovaskulärer Regulationsmechanismen.(38-40) Retinale Ganglienzellen scheinen besonders verletzlich gegenüber der schädigenden Wirkung von AGE zu sein.(41)

Heute weiß man, dass die Wirkung von AGE über die Interaktion mit speziellen, zelloberflächen gebundenen Rezeptoren entfaltet wird. Dabei werden proinflammatorische Prozesse in Gang gesetzt, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung der DRP spielen.(42-44) Der am besten erforschte Rezeptor für AGE ist der 35 kDA Rezeptor (RAGE).(45) Die Bindung spezieller AGE an diesen Rezeptor initiiert proinflammatorische Signalkaskaden, die durch die gesteigere

Transkription von NF $\kappa$ B zu vermehrtem oxidativen Stress und einer erhöhten Expression der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 führen.(46,47) Die fortwährende übermäßige Präsenz von AGE-Liganden, und der Nachweis einer signifikanten Aktivitätssteigerung der proinflammatorischen AGE-RAGE-Achse bei DRP lässt auf eine mögliche Beteiligung dieser Faktoren an der Pathogenese der DRP schließen.(48)

### **1.2.2.2 Der Polyol-Weg**

Der Polyol-Stoffwechselweg beschreibt die intrazelluläre Reaktion von Glukose zu Fruktose, welche sich in zwei Schritten vollzieht. Erster, und geschwindigkeitsbestimmender Schritt, ist die Reduktion von Glukose zu Sorbitol über das Enzym Aldose-Reduktase (AR). Im folgenden Schritt wird Sorbitol über das Enzym Sorbitol-Dehydrogenase in Fruktose umgewandelt. Beim Diabetiker besteht aufgrund seiner chronisch hyperglykämischen Stoffwechsellage eine fortwährende Überaktivität des Glukose-Metabolismus. Diese Veränderungen versetzen betroffene Zellen in einen Zustand von erhöhtem osmotischen und oxidativen Stress, der folglich die Ausschüttung proinflammatorischer Faktoren, sowie eine Steigerung der Apoptoserate im betroffenen Gewebe induziert. Die Anwesenheit der AR wurde in Perizyten, Endothelzellen, Müller'schen Stützzellen und Ganglienzellen nachgewiesen.(49-52)

### **1.2.2.3 Reactive Oxygen Species**

Eine weitere bedeutende Rolle in der Entwicklung und Progression der DRP spielen sogenannte reactive oxygen species (ROS), deren Konzentration in Zusammenhang mit hyperglykämischen Stoffwechselbedingungen steht.(53,54) Unter physiologischen Bedingungen neutralisieren Antioxidantien freie Radikale und verhindern so eine Schädigung von gesundem Gewebe.(55,56) Die Netzhaut des Diabetikers ist in erhöhtem Ausmaß mit oxidativem Stress konfrontiert. Es besteht also ein deutliches Ungleichgewicht zwischen der Produktion von

Oxidantien, und antioxidativ wirkenden Abwehrmechanismen. Dieser Umstand führt zu einem allmählichen Untergang von Gewebe.(57) Ursachen für die erhöhte Produktion von ROS im diabetischen Organismus sind u. a. die gesteigerte Bildung von AGE, die übermäßige Aktivierung der PKC und des Polyol-Weges, sowie die Autooxidation von Glukose.(58,59)

Die Hauptquelle für die Entstehung von ROS scheint jedoch die Überproduktion von Superoxid-Anionen innerhalb einer funktionell beeinträchtigten mitochondrialen Sauerstoffionentransportkette zu sein, welche wiederum die Synthese dieses Sauerstoffradikals über andere Wege initiiert.(59) Elektronen gehen innerhalb der Transportkette verloren, und häufen sich intrazellulär an.(60) Der zunehmende oxidative Stress führt in Verbindung mit der gleichzeitigen Suppression antioxidativer Mechanismen zur Degeneration von zellulären Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren.(54)

#### **1.2.2.4 Protein Kinase C**

Hyperglykämische Stoffwechselbedingungen beeinflussen verschiedene zelluläre Signaltransduktionswege. Von pathophysiologischer Relevanz für die Entstehung der DRP ist die übermäßige Aktivierung der Protein Kinase C (PKC).(61,62) Als Mitglied der Serin/Threonin-Kinasen-Familie besteht die Funktion der PKC in der Phosphorylierung bestimmter Schlüsselproteine, die an der Steuerung spezieller endothelialer Prozesse beteiligt sind. Die PKC und ihre unterschiedlichen Isoenzyme werden in vaskulärem Gewebe selektiv durch Diacylglycerin (DAG) aktiviert, dessen Synthese von der Höhe des Blutzuckerspiegels abhängt. DAG entsteht über mehrere Wege innerhalb des menschlichen Organismus. Hauptverantwortlich für die Glukose-induzierte Überproduktion dieses Stoffwechselproduktes ist jedoch seine de novo-Synthese.(63-65) Die größte, und für die Entstehung der DRP bedeutendste Fraktion unter den PKC Isoenzymen, bildet die PKC- $\beta$ . In einigen Studien wurde gezeigt, dass Hyperglykämie in erster Linie zu einem Anstieg der PKC- $\beta$  führt.(66-70)

Unter physiologischen Bedingungen ist der DAG-PKC Signalweg für die Regulation und Aufrechterhaltung einer korrekten Funktion des Gefäßsystems mitverantwortlich. In diesem Sinn beeinflusst seine Aktivität die endotheliale Permeabilität, Vasokonstriktion, Angiogenese, Zytokinaktivierung und Leukozytenadhärenz, sowie die Synthese und den Abbau der extrazellulären Matrix.(71)

Die gesteigerte PKC Aktivierung beeinträchtigt die retinale Blutpassage. Hämodynamische Veränderungen in der Netzhaut treten bei Patienten mit DM bereits vor klinisch-morphologischen Zeichen der DRP auf. So weisen etwa Typ 1-Diabetiker einen signifikant verminderten retinalen Blutdurchfluss bei Messungen mittels Video-Fluoreszenzangiographie auf, noch bevor klinische Zeichen einer DRP evident sind.(72) Die vermehrte Aktivierung der PKC führt in der Frühphase der DRP zu einer Steigerung des Gefäßwiderstands in der Netzhaut.(71) Versuche mit gesunden Ratten, denen Phorbol-Dibutyrate, ein PKC Aktivator, intravitreal injiziert wurde, resultierten in einem signifikanten Anstieg der retinalen Blutpassagezeit.(73) Die PKC könnte diese Effekte über die Veränderung der Expression einzelner, endothelialer Wachstumsfaktoren bewirken. Endothelin-1 (ET-1) etwa, ein potenter Vasokonstriktor, wurde in Kapillarendothelzellen und Perizyten der Netzhaut nachgewiesen.(74,75) Intravitreale Injektion von ET-1 bewirkt bei zuvor gesunden Ratten eine gesteigerte retinale Vasokonstriktion, und in der Folge einen verminderten retinalen Blutdurchfluss. Ebenso zeigte sich, dass bovine, retinale Kapillarendothelzellen unter hyperglykämischen Bedingungen vermehrt ET-1 exprimieren, und parallel dazu eine erhöhte Aktivität membrangebundener PKC aufweisen.(70)

Ein weiterer endothelialer Wachstumsfaktor ist Stickstoffmonoxid (NO), das im Gegensatz zu ET-1 gefäßerweiternd wirkt. Unter dem Einfluss erhöhter Glukose wurde in kultivierten retinalen Kapillarendothelzellen eine Verminderung der NO-Produktion nachgewiesen.(76) Die Ursache für die verstärkte Vasokonstriktion und den dadurch gesteigerten Gefäßwiderstand im Frühstadium der DRP liegt somit im Zusammenspiel zwischen erhöhter ET-1 Aktivität und verminderter Gegenregulation durch NO. Im Gegensatz zur verlängerten Blutpassagezeit

während der frühen Phasen der DRP kommt es mit Fortdauer und Progression der Erkrankung zu einer Zunahme der Durchflussgeschwindigkeit.(77-80)

Ein weiterer Faktor, der zu den beschriebenen Veränderungen der retinalen Blutpassage in der Frühphase der DRP beiträgt, ist die gesteigerte Leukostase im retinalen Kapillarsystem. Leukozyten und Monozyten weisen infolge der PKC Aktivierung eine erhöhte Adhäsionstendenz am Kapillarendothel der Netzhaut auf.(81)

DM führt bereits in der Frühphase der Erkrankung zu Veränderungen der Struktur und Funktion kapillärer Basalmembranen. Die gesteigerte Ablagerung von extrazellulärer Matrix, und die vermehrte Bildung von Kollagen, Fibronectin und Laminin, bewirken eine Verdickung kapillärer Basalmembranen. Diese Entwicklung steht mit der gesteigerten Expression von Wachstumsfaktoren, wie etwa transforming-growth-factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) und connective-tissue-growth-factor (CTGF) in Verbindung und beeinflusst neben dem Adhäsionsverhalten von Blutzellen am Gefäßendothel, die Gefäßpermeabilität, sowie die Proliferation und die Differenzierung retinaler Zellen.(82-87)

Die erhöhte Gefäßpermeabilität für Makromoleküle, wie etwa Albumin, führt in der Retina über eine vermehrte Exsudation von intravasaler Flüssigkeit ins umliegende Gewebe zum klinischen Bild eines diabetischen Makulaödems.(88)

In einer Versuchsanordnung reagierten kultivierte Endothelzellen auf die Stimulation mit Phorbol-Ester mit einer Steigerung der Gefäßpermeabilität für Albumin. Es wird vermutet, dass die PKC verschiedene Proteine des Zytoskeletts endothelialer Zellen phosphoryliert und über eine Stimulation des zellulären Kontraktionsapparates zu einer Permeabilitätssteigerung führt. (89-91)

Auch die Expression von vascular-endothelial-growth-factor (VEGF), dem Schlüsselfaktor der Hypoxie bedingten Angiogenese, wird mit dem PKC- $\beta$ -Signaltransduktionsweg in Verbindung gebracht, da die pharmakologische Hemmung der PKC-Aktivität, zu einer verminderten Expression von VEGF führte.(92,93)

### 1.2.2.5 Perizytenverlust

Perizyten sind gänzlich in die Basalmembran von Kapillargefäßen eingebettet.(94,95) Ihre Zellkerne ragen charakteristischerweise aus der Kapillarwand hervor. Mithilfe langer, schlanker Zellausläufer umfassen sie die gesamte Kapillarwand und überlappen benachbarte Zellen.(96) Die Barrierefunktion retinaler Kapillaren ist umso besser, je höher die Anzahl ihrer Perizyten ist.(97) Ebenso wurde nachgewiesen, dass eine höhere Perizytenanzahl zu einem langsameren Endothelzellumsatz führt.(98,99) Beide geschilderten Tatsachen implizieren die essentielle Rolle der Perizyten für die Kontinuität der Blut-Retina-Schranke.(100)

Perizyten haben die Fähigkeit sich zu kontrahieren, und können somit als Gegenstücke glatter Muskelzellen in Arterien und Arteriolen betrachtet werden.(101,102) Einige Substanzen regulieren das kontraktile Verhalten der Perizyten. Cholinerge Agonisten,  $\alpha$ -2-adrenerge Agonisten, Histamin, Serotonin und Angiotensin 2 führen zu einer Vasokonstriktion, während  $\beta$ -2-adrenerge Agonisten und Atrio-natriuretisches Peptid eine Vasodilatation bewirken.(103) Diese Daten zeigen, dass Perizyten in Abhängigkeit von lokal ausgeschütteten vasoaktiven Substanzen den retinalen Blutfluss kontrollieren.(104) Zusätzlich sind Perizyten an endothelialen Proliferationsprozessen und der lokalen Angiogenese beteiligt.(100) Studien wiesen auf die wichtige Rolle von Perizyten hinsichtlich der Reifung von Gefäßen während der embryonalen Entwicklung hin. Auch laufende vaskuläre Umbauprozesse und das gerichtete Wachstum neuer Gefäße werden durch Perizyten beeinflusst.(105-109)

In frühen Stadien der DRP, noch vor dem Auftreten histopathologisch ersichtlicher Veränderungen, kommt es via Apoptose zu einem selektiven Verlust von Perizyten, der mit einer Degeneration retinaler Kapillaren einhergeht.(110-112)

Schon 1960 postulierten Cogan und Kuwabara diesen selektiven Verlust von Perizyten, als eine der frühesten Veränderungen in der diabetischen Netzhaut.(113) Der exakte Mechanismus des Perizytenverlustes bei DRP bleibt jedoch bis heute unklar.(100)

### 1.2.2.6 Kapilläres “Drop-out“

Die Netzhaut ist in Bezug auf ihre Organmasse eines der am besten perfundierten Gewebe im menschlichen Organismus. Im selben Zug müssen retinale Blutgefäße eine starke Barrierefunktion erfüllen, da schon geringe Flüssigkeitsverluste aus den Kapillaren zu einer gestörten Funktion der Netzhaut führen können.(100)

Kapillaren versorgen die Netzhaut mit Nährstoffen, ermöglichen den retinalen Sauerstoffaustausch und sorgen für den Abtransport von metabolischen Abfallprodukten. Sie gewährleisten somit die Aufrechterhaltung der retinalen Homöostase.(114) Die Wand retinaler Kapillaren besteht aus drei elementaren Bestandteilen. Gegen das Lumen wird sie von einer Einzelschicht endothelialer Zellen abgegrenzt. Die Endothelzellen werden ihrerseits von einer Basalmembran umhüllt. Die äußere Begrenzung bilden Perizyten, welche der Basalmembran ebenfalls direkt anliegen.(115)

Als sogenanntes “Drop-out“ von Kapillaren bezeichnet man den Verlust kapillärer Bestandteile, welcher zur Degeneration und Obliteration von Kapillaren führt.(116) Der selektive Verlust der Perizyten führt zum Untergang endothelialer Zellen. Dieser Prozess induziert die Entwicklung von Mikroaneurysmen und azellulären Kapillaren.(110-112) Mit Progression der DRP kommt es zu Gefäßleckagen, intraretinalen Blutungen, Mikrozirkulationsstörungen und zum Verschluss retinaler Kapillaren.(116) Das “Drop out“ betrifft vor allem Kapillaren in der mittleren Peripherie der Netzhaut, kann jedoch zentrale Anteile der Retina miteinbeziehen.(117) Der zunehmenden Ischämie in den Arealen des kapillären „Drop-Out“ begegnet die Netzhaut mit der kompensatorischen Ausschüttung verschiedener Wachstumsfaktoren, die zur Ausbildung neuer abnormaler Blutgefäße (Neovaskularisationen) führt. Diese neu gebildeten Gefäße entstehen primär intraretinal, können jedoch in weiterer Folge in den Glaskörper hervorwachsen und aufgrund ihrer herabgesetzten Stabilität zu Glaskörperblutungen führen. (118)

### 1.2.2.7 Die Entzündungsreaktion

Bereits in den 60er Jahren wurde beobachtet, dass Patienten, die mit Salizylaten gegen rheumatoide Arthritis behandelt worden waren, eine geringere Inzidenz der DRP aufwiesen.(119) Diese Entdeckung erhärtete den schon damals gehegten Verdacht auf das Vorhandensein einer lokalen Entzündungsreaktion im Rahmen der DRP und bildete damit den Anstoß für eine Vielzahl weiterer Studien deren Ziel es war diese Hypothese zu untermauern.(120-142)

Typische Anzeichen für eine lokale inflammatorische Reaktion bei DRP sind der gesteigerte retinale Blutfluss, die erhöhte Gefäßpermeabilität und die ebenfalls stattfindende überschießende Bildung neuer instabiler Blutgefäße innerhalb der Netzhaut.(120) Zusätzlich fand man gesteigerte Konzentrationen von verschiedenen Entzündungsmediatoren (Tumor-necrosis-factor  $\alpha$ , Interleukin 1, 6, 8) und Wachstumsfaktoren (Vascular-endothelial-growth-factor, Angiotensin-2, Erythropoietin) in der Netzhaut, im Glaskörper und im Kammerwasser von Patienten mit DRP.(121-134) Ferner konnte man erhöhte Apoptoseraten retinaler Neuronen, Perizyten und Kapillarendothelzellen nachweisen.(111,135) Die erhöhte Konzentration von Makrophagen, und die vermehrte Adhäsion und Anwesenheit von Leukozyten im retinalen Gefäßsystem weisen ebenfalls auf die Präsenz einer lokalen Entzündung hin.(136-138)

In einer wegweisenden Studie wurde die deutliche Erhöhung von neutrophilen Granulozyten, und eine gleichzeitig auftretende gesteigerte Expression von intercellular-adhaesion-molecule-1 (ICAM-1) in choroidalen und retinalen Gefäßen diabetischer Patienten nachgewiesen.(139) Die erhöhte Expression von ICAM-1 steht dabei in ursächlichem Zusammenhang mit der gesteigerten Leukostase, und damit verbundenen retinalen Gefäßleckagen.(137) Die Aktivierung des Komplementsystems, die gesteigerte Aktivität des FAS-Liganden, mit folglich induzierter Apoptose endothelialer Zellen, und die gesteigerte Expression von Akute-Phase-Proteinen sind zusätzliche Faktoren die auf eine entzündliche Komponente der DRP hinweisen.(140-142)

### **1.2.2.8 Die Gefäßpermeabilität**

Komplexe Interaktionen zwischen Perizyten und dem neuralen Stützgewebe (Neuroglia) induzieren die Entwicklung spezieller Strukturproteine (Occludin, Claudine) die für den engen Zusammenhalt retinaler Gefäßendothelzellen verantwortlich sind. Diese sogenannten tight junctions verbinden benachbarte Endothelzellen miteinander und verhindern unter physiologischen Bedingungen die Diffusion von Flüssigkeiten und Blutbestandteilen in die Netzhaut.(143-145)

Nach heutigen Erkenntnissen führt DM zu einer Störung der physiologischen Wechselbeziehungen zwischen Nervenzellen, Neuroglia, Perizyten und den Gefäßendothelzellen der Netzhaut.(144) Daneben beobachtet man bei DRP einen gesteigerten Verlust von retinalen Perizyten und Gefäßendothelzellen, sowie eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und VEGF.(111,122,135) Diese Effekte sind verantwortlich für Veränderungen des Aufbaus und der Funktion der Tight junctions und werden folglich mit der gesteigerten Permeabilität bei DRP in Verbindung gebracht.(144)

Die gesteigerte Permeabilität innerhalb des retinalen Gefäßsystems ist bereits in den frühen Erkrankungsstadien der DRP nachweisbar und stellt aller Voraussicht nach den ersten Schritt in Richtung der Entwicklung eines diabetischen Makulaödems dar.(144)

### **1.2.2.9 Vascular Endothelial Growth Faktor**

Vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) ist ein Glykoprotein, das die Neubildung von Gefäßen induziert und unterhält.(146,147) Im Zuge dieses Prozesses unterstützt VEGF die Proliferation, die Migration, und das Überleben retinaler Gefäßendothelzellen.(148,149) Zusätzlich kann VEGF die Gefäßpermeabilität durch direkte Interaktion mit Endothelzellen steigern.(150,151) VEGF wird u.a von retinalen Pigmentepithelzellen, Endothelzellen, Ganglienzellen, Perizyten, und Müller'schen Stützzellen produziert.(152,153) Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiangiogenetischen Faktoren. Hypoxie und Ischämie führen jedoch zu einer Verschiebung dieses Gleichgewichts zugunsten neovaskularisationsfördernder Moleküle.(154) Die gesteigerte Synthese von VEGF wird durch hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), einen bei Hypoxie vermehrt gebildeten Transkriptionsfaktor, induziert.(155,156)

Gesteigerte VEGF Konzentrationen bestehen bei DRP bereits vor dem Nachweis von Neovaskularisationen.(157,158) Mit der Progression der DRP steigt jedoch sowohl das Ausmaß an Hypoxie und Ischämie in der Netzhaut, als auch die Konzentration von VEGF im Glaskörper und im Kammerwasser der Patienten. (121,122) Eine besonders deutliche Steigerung der intravitrealen VEGF-Konzentration wurde bei Patienten mit DRP und gleichzeitig bestehendem Makulaödem nachgewiesen.(159)

### **1.2.2.10 Die Neurodegeneration**

Eine neurodegenerative Komponente im Rahmen der DRP wird schon seit längerem vermutet.(160) Bereits in den sechziger Jahren wurden von Wolter und Bloodworth degenerierte und pyknotische Neurone in der Netzhaut von verstorbenen Diabetikern nachgewiesen.(161,162)

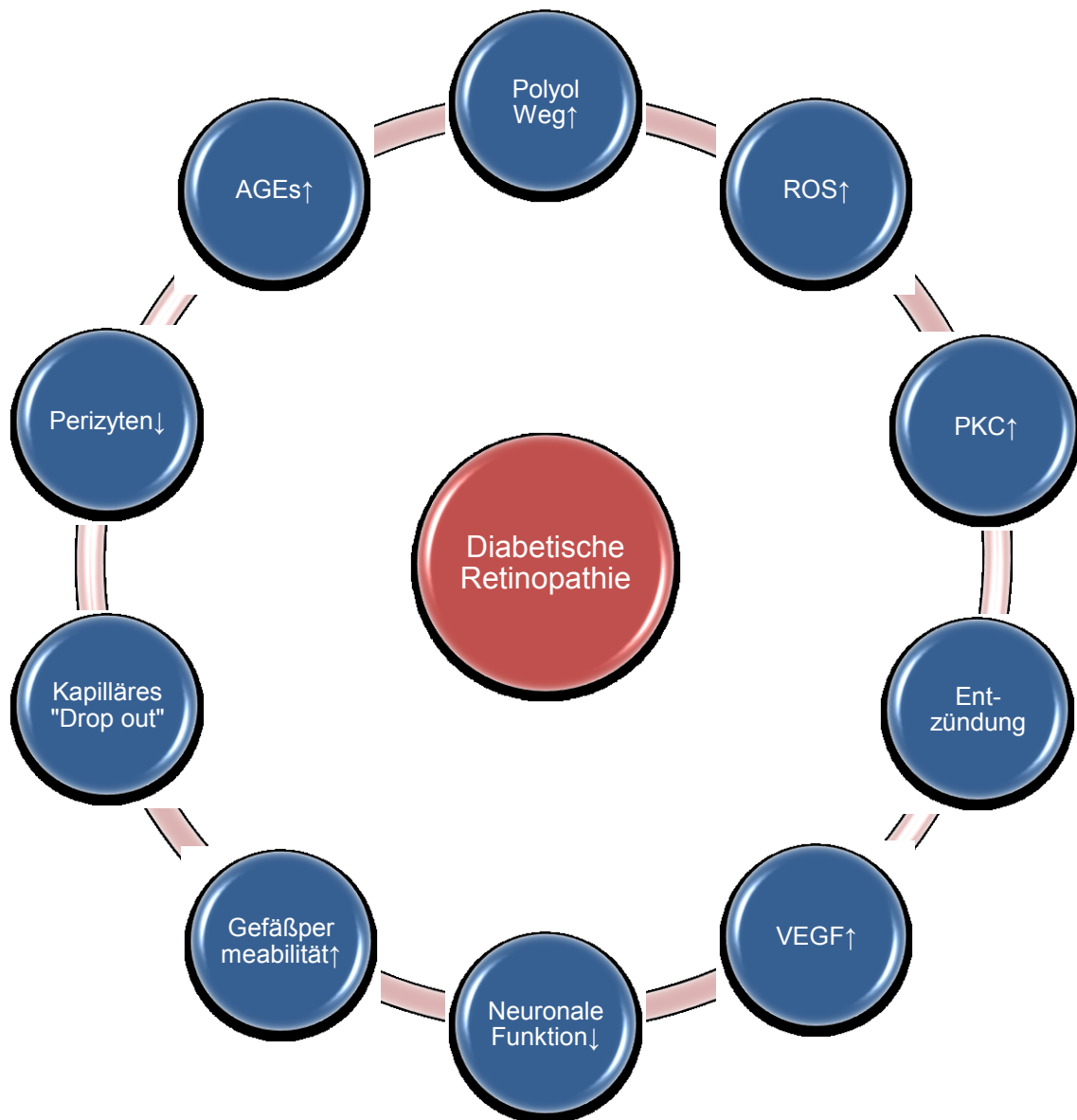
Die Ergebnisse späterer Studien erhärteten diese Hypothese und bestätigten eine mit der DRP in Verbindung stehende Degeneration retinaler Neurone. Sowohl bei

Photorezeptoren, als auch bei amakrinen und bipolaren Zellen wurden degenerative Prozesse nachgewiesen.(163-166). Ebenfalls beobachtet man bei Diabetikern eine Abnahme der retinalen Nervenfaserdichte.(167,168)

Für diese Befunde sprechen Defizite der Farbdiskriminierung, des Kontrastsehens, des räumlichen Auflösungsvermögens, sowie der Dunkelheitsadaption, welche schon im Frühstadium mittels Elektroretinogramm nachgewiesen werden konnten.(169-173)

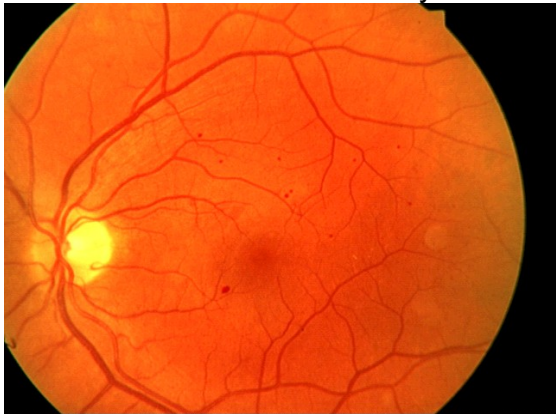


Die beschriebenen Veränderungen führen heute zu der Annahme, dass DM zu einer beträchtlichen Störung retinaler neuraler Funktionen führt.(174)

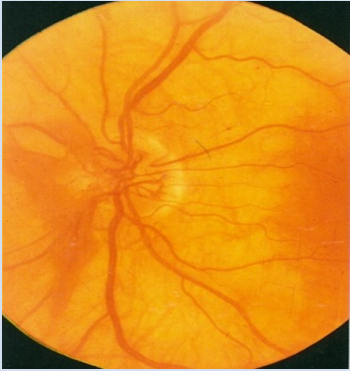
Abbildung 4. Pathomechanismen und Veränderungen bei diabetischer Retinopathie. (23-174)



### 1.3 Klassifikation

Tabelle 2. Klassifikation der Diabetischen Retinopathie.(178,198)

Stadium	Befunde
Keine Retinopathie	Keine sichtbaren Veränderungen
Milde NPDRP	<p>Ausschließlich Mikroaneurysmen</p> 
Mäßige NPDRP	<p>Mikroaneurysmen und fleckförmige Blutungen, Perlschnurvenen, Cotton-wool-Herde, IRMA, jedoch weniger als bei schwerer NPDRP</p> 
Schwere NPDRP (4-2-1 Regel)	<p>Mehr als 20 Blutungen in allen 4 Quadranten, oder Perlschnurvenen in 2 Quadranten, oder ausgeprägte IRMA in einem Quadrant</p> 

<b>PDRP</b>	Vasoproliferationen mit präretinalen Blutungen und/oder Glaskörpertraktionen 
-------------	--

NPDRP=Nicht proliferative diabetische Retinopathie, IRMA=Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien, PDRP=Proliferative diabetische Retinopathie

### 1.3.1 Nicht proliferative diabetische Retinopathie

Grundsätzlich wird die DRP in zwei Stadien unterteilt: Die Nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDRP), und die proliferative diabetische Retinopathie (PDRP).(175)

Kapilläre Mikroaneurysmen sind gewöhnlich die ersten sichtbaren Zeichen einer DRP und stellen gleichzeitig das Hauptcharakteristikum des nicht proliferativen Stadiums der Erkrankung dar.(175) Histologisch betrachtet sind kapilläre Mikroaneurysmen hyperzelluläre, 15-60 µm durchmessende Aussackungen der Kapillarwand.(176) Die Thrombosierung und Ruptur von Mikroaneurysmen führt zu hämorrhagischen Infarkten in den mittleren Netzhautschichten, die sich typischerweise als punkt- oder fleckförmige Blutungen präsentieren.

Die mangelnde Durchblutung ist ebenso verantwortlich für eine Störung des neuroaxonalen Transports in der Nervenfaserschicht. Die Infarzierung einzelner Nervenfasern führt zu einer Axonschwellung und damit zum klinischen Bild sogenannter Cotton-wool-Herde (weiche Exsudate). Weitere morphologische Veränderungen sind dilatierte und geschlängelte Venen (Perlschnurvenen), sowie beginnende Lipidablagerungen (harte Exsudate) infolge der gesteigerten

Gefäßpermeabilität. Zusätzlich finden sich intraretinale mikrovaskuläre Anomalien. Dieser Begriff bezeichnet Verbindungen zwischen retinalen Arteriolen und Venolen, die das Kapillarbett umgehen und deshalb meist neben Gebieten kapillärer Okklusionen lokalisiert sind.(175,177)

Das nichtproliferative Stadium wird in 4 Schweregrade unterteilt: mild, mäßig, schwer, und sehr schwer. Der Einteilung der NPDRP erfolgt anhand des Ausmaßes vorhandener Mikroaneurysmen, fleckförmiger Blutungen, venöser Veränderungen, und IRMAs. Im milden bis mäßigen Stadium (ehemals "background Retinopathie") lassen sich wenige intraretinale Blutungen und Mikroaneurysmen nachweisen. Das Stadium der schweren NPDRP (ehemals präproliferatives Stadium) spiegelt den Zuwachs ischämischer Bedingungen in der Netzhaut wieder. Die Diagnose stellt sich bei Begutachtung aller 4 Quadranten der Netzhautperipherie unter Anwendung der sogenannten 4-2-1 Regel. Patienten mit mindestens einem der folgenden Merkmale haben eine schwere NPDRP: 1. Intraretinale Blutungen und Mikroaneurysmen in allen 4 Quadranten der mittleren Netzhautperipherie. 2. Perlschnurvenen in 2 oder mehr Quadranten. 3. IRMA in einem Quadranten. Bei Vorhandensein von zwei oder mehr der oben geschilderten Merkmale spricht man von einer sehr schweren NPDRP.(178) (Tabelle 2)

### 1.3.2 Proliferative diabetische Retinopathie

Die Proliferation des Endothels und die Bildung neuer Blutgefäße in der Netzhaut werden durch die Erhöhung der VEGF-Konzentration induziert, die wiederum durch Ischämie aufgrund von Kapillarverschlüssen hervorgerufen wird.(179-182) Etwa 50% der Augen mit NPDRP entwickeln unbehandelt innerhalb von 15 Monaten eine PDRP.(183) Dabei korreliert die Ausdehnung der Neovaskularisationen(NV) mit dem Kapillarverlust.(179)

Neue Gefäße können zwar an jedem Punkt der Retina entstehen, man findet sie jedoch zumeist an der Papille.(184,185) Die NV an der Papille bilden zarte Schleifen und/oder Netzwerke von Gefäßen. Andernorts auf der Netzhaut lokalisierte NV können sogenannte "wheel-like networks" ausbilden, breiten sich über arterielle und venöse Äste des darunterliegenden retinalen Gefäßsystems aus, und werden von fibrösen Proliferationen begleitet.(186) NV benötigen eine Matrix, in der sie sich ausbreiten können. Der Glaskörper dient in dieser Hinsicht als Leitschiene für die neu gebildeten Gefäße.(187) Histopathologisch betrachtet beinhalten NV eine Reihe verschiedener Zelltypen. Neben den Gefäßendothelzellen finden sich Perizyten, Fibrozyten, Makrophagen und Gliazellen.(188) Trotz des Umstandes, dass frühe NV klinisch als unbehüllte, nackte Gefäße erscheinen, ist die allgemeine klinische Betrachtungsweise, die sie als fibrös bzw fibrovaskulär beschreibt, korrekt.(189) Ein typisches Merkmal von fibrozytären Proliferationen ist ihre kontraktile Eigenschaft.(190)

Vor dem Ereignis einer hinteren Glaskörperabhebung bleiben NV gewöhnlich asymptomatisch.(184,191) Manchmal lassen sich kleinere Blutungen im hinteren Glaskörper, nahe den Wachstumsenden der NV nachweisen. Diese bleiben jedoch in den meisten Fällen hinter dem Glaskörper, und haften dort schwebend im hintersten Abschnitt ohne für den Patienten symptomatisch zu werden.(186)

Bedingt durch die NV kann es jedoch zu Adhäsionen zwischen dem Glaskörper und der Netzhaut kommen. Im Fall einer hinteren Glaskörperabhebung entstehen an diesen Stellen Zugkräfte. Die hauptsächliche Kraftkomponente, welche die hintere Glaskörperoberfläche nach vorne zieht, ist der resultierende Vorwärtsvektor, der sich aus der Kontraktion der hinteren Glaskörperoberfläche

und den daran entlang wachsenden NV ergibt. Mit Fortdauer der Zugwirkung können die an Netzhaut und am Glaskörper anhaftenden NV rupturieren und zu rezidivierenden Glaskörperblutungen führen.(186)

Blutungen können aber auch unabhängig von Glaskörperabhebungen auftreten. Sie werden dann mit Phasen schweren Hustens oder Erbrechens in Verbindung gebracht, da der gesteigerte venöse Rückflußdruck infolge des Valsalva Manuevers zur Ruptur von fragilen NV führen kann.(186) Die meisten Glaskörperblutungen ereignen sich während des Schlafens, und stehen nicht mit etwaigen naheliegenden Faktoren in Zusammenhang.(192,193)

Durch Kontraktion eines ausgedehnten Areal fibrovaskulärer Proliferationen können Dislokationen der Makula hervorgerufen werden, die meistens mit einer Verminderung der Sehschärfe einhergehen.(194) Länger bestehende Traktionen bedingen die Entwicklung eines Makulaödems. Ein derart entstandenes chronisches Makulaödem führt zu einem schrittweisen Verlust der Sehschärfe und steht häufig mit der Wahrnehmung von verzerrten Bildern in Verbindung.(186) Eine zusätzliche Komplikation im Rahmen der fortschreitenden Fibrosierung und folglichen Kontraktion der NV ist die Abhebung der Netzhaut von der darunterliegenden Aderhaut mit oder ohne eine Netzhautlochbildung(traktive oder traktiv-rhegmatogene Netzhautabhebung). Sowohl die symptomatische Glaskörperblutung, als auch die traktive Netzhautabhebung führen unbehandelt zu einen Sehverlust am betroffenen Auge.(118)

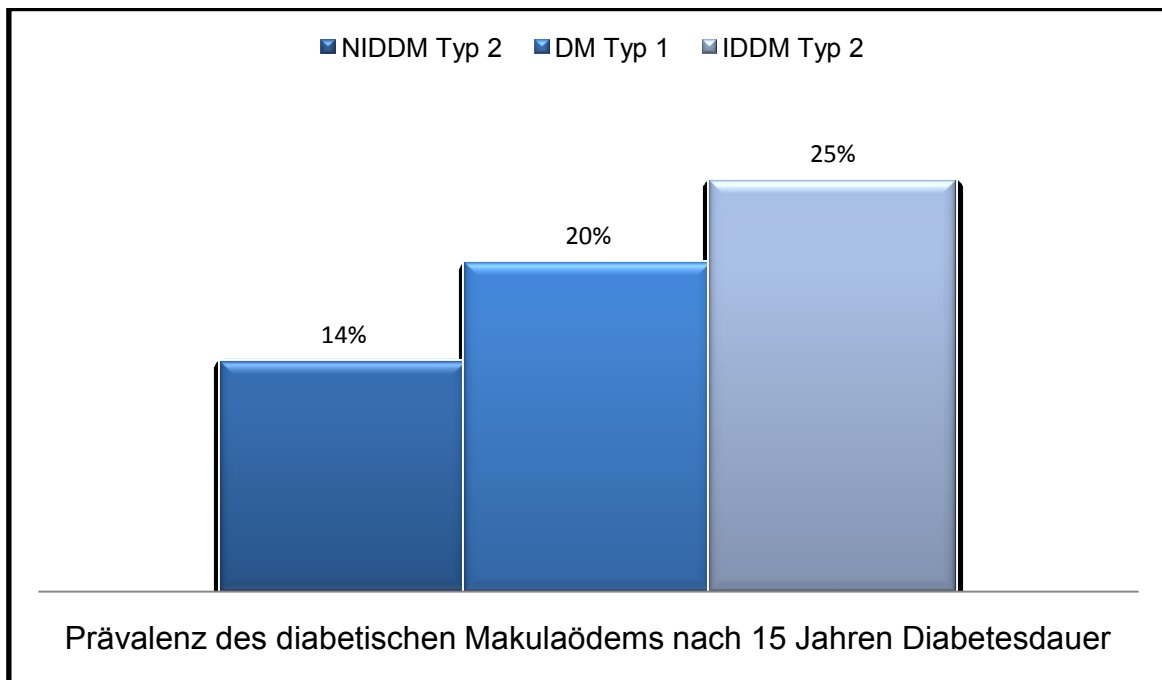
### **1.3.3 „Burned out“ proliferative diabetische Retinopathie**

Die „burned out“ PDRP bezeichnet das inaktive Spätstadium der DRP. Morphologisch ist dieses Stadium, bis auf vereinzelte neovaskularisationsbedingte Adhäsionen, durch eine vollständige Ablösung des Glaskörpers von der Netzhaut gekennzeichnet.(184,191,195,196) Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer Abnahme der Frequenz und des Schweregrads, oder auch zu einem vollständigen Stillstand der Glaskörperblutungen. Wenn sich die Netzhaut zuvor nicht abgelöst hat und die Makula der Aderhaut anliegt, kann die Sehschärfe noch verhältnismäßig gut sein. In den meisten Fällen führen die zuvor bestehenden Veränderungen jedoch zu einer hochgradigen Sehverminderung. Sehr selten kommt es zu spontanen Wiederanlegungen der Netzhaut. Wenn die Makula jedoch längere Zeit abgelöst war, resultiert auch hier kein signifikanter Wiederanstieg des Sehvermögens. Zuvor dilatierte und geschlängelte Venen werden schmaler, und erscheinen umhüllt. Kleinere Venenäste werden durchsichtig. Arteriolen werden schmaler, und erscheinen fundoskopisch manchmal als weiße Fäden ohne sichtbare Blutsäule (ghost vessels=Geistergefäße). Retinale Blutungen und Mikroaneurysmen lassen sich nur mehr vereinzelt nachweisen.(186)

### **1.3.4 Diabetisches Makulaödem**

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist der häufigste Grund für eine Sehbeeinträchtigung bei Patienten mit NPDRP.(175) Die Prävalenz des DMÖ nach 15 Jahren ist bei Patienten mit insulinabhängigem DM Typ 2 am höchsten (Abbildung 5).(5)

Abbildung 5. Prävalenz der diabetischen Makulaödems nach 15 Jahren Diabetesdauer.(5)





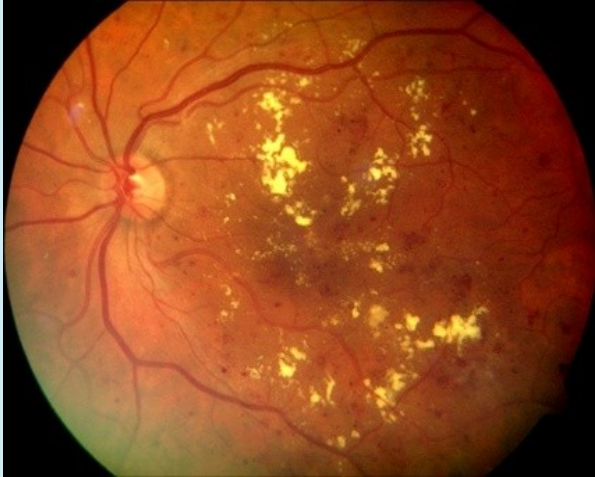
NIDDM=Nicht insulinabhängiger Diabetes Mellitus, DM=Diabetes Mellitus, IDDM=Insulinabhängiger Diabetes Mellitus.

Die gesteigerte Gefäßpermeabilität führt zu Leckagen. Intravasale Flüssigkeit und Plasmabestandteile, wie etwa Lipoproteine (harte Exsudate), sickern durch die defekte BRS ins Interstitium und bewirken dadurch eine Verdickung der Netzhaut.(175) In der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) betrug das 3-Jahres-Risiko für die Entwicklung eines Sehverlustes bei DMÖ etwa 32 %.(197)

Die Autoren der ETDRS klassifizierten das DMÖ anhand seines Schweregrades. Ein klinisch signifikantes DMÖ (KSMÖ) besteht per definitionem bei Anwesenheit eines der folgenden 3 Merkmale: 1. Verdickung der Retina direkt im Zentrum der Makula (Fovea) oder innerhalb eines Areals von 500µm radiär um die Fovea. 2. Der Nachweis harter Exsudate in der Fovea, oder innerhalb eines Areals von 500µm radiär um die Fovea, wenn diese mit einer Netzhautverdickung assoziiert sind. 3. Eine oder mehrere Zonen retinaler Verdickung im Ausmaß eines Papillendurchmessers oder größer, die weniger als einen Papillendurchmesser von der Fovea entfernt sind.(197)

In den Richtlinien der Österreichischen Diabetesgesellschaft aus dem Jahr 2009 wird die in Tabelle 3 dargestellte Stadieneinteilung verwendet.(178, 198-200)

Tabelle 3. Stadieneinteilung des diabetischen Makulaödems.

Stadium	Befunde
<p><b>Mildes diabetisches Makulaödem</b></p>	<p>Verdickte Netzhaut und/oder harte Exsudate außerhalb der Fovea</p> 
<p><b>Mäßiges diabetisches Makulaödem</b></p>	<p>Verdickte Netzhaut und harte Exsudate bis zur Fovea, dieses nicht miteinschließend (=KSMÖ)</p> 
<p><b>Schweres diabetisches Makulaödem</b></p>	<p>Verdickte Netzhaut und harte Exsudate in der Fovea (=KSMÖ)</p> 

KSMÖ=Klinisch signifikantes Makulaödem

## **1.4 Diagnostik**

### **1.4.1 Biomikroskopische Spaltlampen–Untersuchung**

Jede Person, bei der DM festgestellt wird, sollte sich unmittelbar nach Diagnosestellung einer augenfachärztlichen Untersuchung unterziehen, um das Stadium der DRP ermitteln zu können. Dabei werden die bestkorrigierte Sehschärfe und der Augeninnendruck bestimmt, sowie der vordere Augenabschnitt (Hornhaut, Iris, Linse) und der Augenhintergrund bei medikamentös erweiterter Pupille mit der binokulären biomikroskopischen Spaltlampe untersucht.(200,201) Die Diagnose einer Rubeosis iridis (Neovaskularisationen an der Iris) ist von besonderer Bedeutung, da Neovaskularisationen im Kammerwinkel zu einem gestörten Kammerwasserabfluss und damit zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks führen können (Neovaskularisationsglaukom). Bei Vorhandensein einer Rubeosis iridis spricht man von einer PDRP.(202,203)

### **1.4.2 Farbfundusphotographie**

Eine Photodokumentation mittels digitaler Farbfundusphotographie wird empfohlen, da die Entwicklung bzw. Progression einer DRP rechtzeitig erkannt werden kann.(204) Aufgrund der Abbildungstechnik (nichtstereoskopische Weitwinkel-Fundusphotographie) können gelegentlich Fälle eines DMÖ oder einer beginnenden PDRP übersehen werden. Die digitale Farbfundusphotographie ist daher nicht in der Lage, eine biomikroskopische Untersuchung des Auges im Fall der DRP zu ersetzen.(205,206)

### **1.4.3 Fluoreszenzangiographie**

Die Fluoreszenzangiographie dient der Darstellung retinaler Gefäße. Dabei wird ein in rotfreiem Licht fluoreszierender Farbstoff (Natrium-Fluoreszein) als Bolus in eine periphere Vene injiziert. Im Blut wird Fluoreszein zu ca. 80% an Plasmaproteine (vornehmlich Albumin) gebunden, in der Leber und der Niere

metabolisiert und binnen 24-36 Stunden über den Urin ausgeschieden.(207) Etwa 10-15 Sekunden nach der Injektion erreicht der Farbstoff die Gefäße der Netzhaut und der Aderhaut, welche dann in rotfreiem Licht sichtbar werden.(208) Aufgrund der Durchlässigkeit choroidaler Gefäße für Fluoreszein, diffundiert dieses aus der Choriokapillaris und erweckt dadurch den Anschein einer generalisierten Fluoreszenz der Aderhaut. Bedingt durch das darüber liegende Pigmentepithel ergibt sich ein gesprenkelt und gefleckt erscheinendes Bild.(207) Im Gegensatz zu choroidalen Gefäßen weisen intakte retinale Kapillaren tight junctions auf, die für Fluoreszein undurchlässig sind. Unter physiologischen Bedingungen erscheinen somit nur die vom Farbstoff durchströmten Gefäße im Angiogramm. Die Füllung retinaler Arterien beginnt etwa 1 Sekunde nach der Fluoreszenz der Aderhaut. Die arteriovenöse Phase ist charakterisiert durch eine komplette Füllung von Arterien und Kapillaren, der eine laminare Füllung retinaler Venen folgt. Letztere wird durch den schnelleren Blutfluss und die höhere Anzahl von Erythrozyten im Zentrum des Venenlumens hervorgerufen. Nach etwa 30 Sekunden ist die erste Passage des Farbstoffes durch das choroidale und retinale Gefäßsystem abgeschlossen. Nach ca. 10 Minuten, in denen sich weitere Rezirkulationsphasen ereignen, sistiert die Fluoreszenz. Die späte Phase des Angiogramms ist gekennzeichnet durch die Färbung von Bruchmembran, Aderhaut, Lederhaut, und des Randwells des Sehnervenkopfes. Der dunkle Hintergrund der Makula wird durch eine Blockade der choroidalen Fluoreszenz infolge von Xanthophyll und einer hohen Dichte von retinalen Pigmentepithelzellen hervorgerufen. Die sogenannte Foveale avaskuläre Zone (FAZ) befindet sich im Zentrum der Makula und hat einen Durchmesser von 300-500µm.(207)

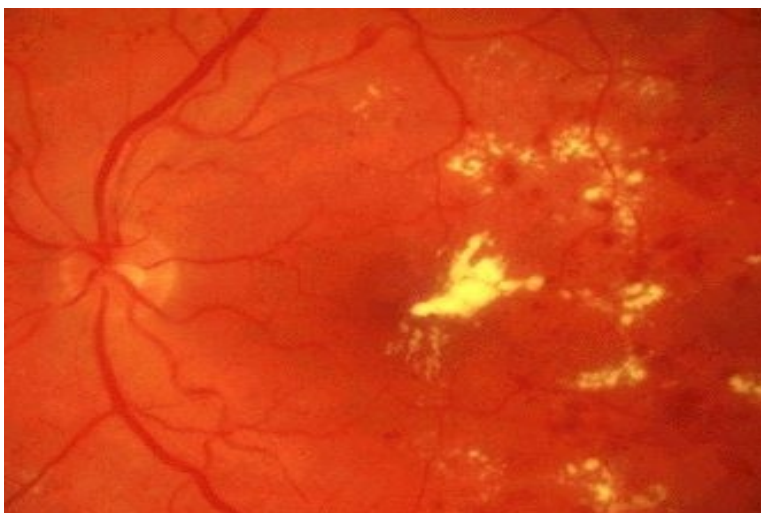
Stellenweise Verluste der Integrität der BRS führen zu Leckagen von Fluoreszein in die Retina und den Glaskörper.(207) Erste nachweisbare Veränderungen der DRP sind Mikroaneurysmen und eine erhöhte Kapillarpermeabilität.(209-211) Mikroaneurysmen entstehen v.a. auf der venösen Seite des retinalen Kapillarbetts und erscheinen als kleine, runde oder fusiforme, hyperfluoreszierende Areale. Sie können in der Makula und in der Netzhautperipherie auftreten ohne dabei eine Relation zu Gefäßen aufzuweisen. Die für die DRP charakteristischen punkt- und fleckförmigen Blutungen erscheinen hypofluoreszent, da das intraretinale Blut den Fluoreszenzeffekt verschleiert.(207) Kapillarverschlüsse, die sich initial meist in

der mittleren Netzhautperipherie befinden, erscheinen, aufgrund von Füllungsdefekten der Gefäße hypofluoreszent und spiegeln die ischämischen Bedingungen vor Ort wieder.(179,207) Wenn Perfusionsdefekte zu einer Veränderung der Silouette der FAZ führen, wird dies als makuläre Ischämie bezeichnet.(207)

Neovaskularisationen der Netzhaut manifestieren sich in erster Linie in Grenzzonen, zwischen nichtischämischen und ischämischen Netzhautarealen. Sie sind durch eine Leckage des Farbstoffes in den Glaskörper charakterisiert.(210,212) Gefäßneubildungen an der Papille füllen sich in der Regel vor den normalen retinalen Arterien mit Fluoreszein.(207)

In der FA lassen sich drei grundsätzliche Erscheinungsformen des DMÖ voneinander abgrenzen.(213) Das sogenannte fokale DMÖ entsteht durch fokale Leckagen aus dilatierten Kapillarsegmenten und Mikroaneurysmen, während sich das diffuse DMÖ auf dem Boden eines generalisierten Zusammenbruchs der inneren BRS manifestiert. Im Fall einer späten Färbung der Fovea und der zeitgleichen Ansammlung von Fluoreszein innerhalb parafovealer, zystoider Hohlräume, spricht man von einem zystoiden Makulaödem. Diese spezifischen Muster können entweder alleine oder in Kombination miteinander auftreten.(207) Aufgrund der Möglichkeit die Leckagen mittels FA zu lokalisieren, wird diese zur Planung für die therapeutische Photokoagulation mittels Argonlaser herangezogen.(214)

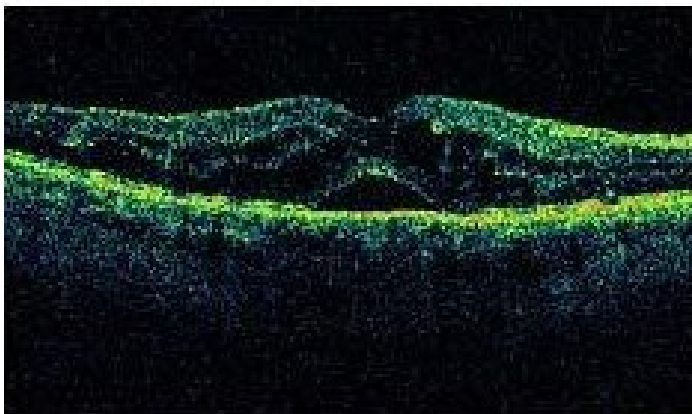
Abbildung 6. Fluoreszenzangiographischer Nachweis eines diabetischen Makulaödems.



#### 1.4.4 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine nichtinvasive Methode zur Erzeugung hochauflösender, zweidimensionaler Querschnittsbilder der Netzhaut. (215-217) Die Methode basiert auf der Messung von reflektiertem Licht einer spezifischen Wellenlänge, welches ins Auge geleitet wird. Man nutzt dabei die unterschiedlichen optischen Eigenschaften der verschiedenen Schichten der Netzhaut, um aus den Reflexionen Bilder errechnen zu können. Dadurch erhält man Informationen über Veränderungen der Netzhautmorphologie.(207) Heute wird das OCT routinemäßig zur Verlaufsbeobachtung bei DRP und DMÖ, aber auch bei anderen Erkrankungen der Makula eingesetzt(216,218,219)

Abbildung 7. Darstellung eines diabetischen Makulaödems in der optischen Kohärenztomographie.



#### 1.5 Ophthalmologische Therapie

Das Behandlungsziel bei DRP liegt primär in der Vermeidung eines fortschreitenden Sehverlustes und der Verhinderung einer vollständigen Erblindung. Dies erfordert neben einer adäquaten ophthalmologischen Therapie (siehe unten) vor allem eine rechtzeitige und suffiziente Blutzuckereinstellung.(220-222).

Die ophthalmologische Behandlung der DRP ist abhängig vom Schweregrad der Retinopathie und der gleichzeitigen Anwesenheit eines KSMÖ.(178,198-200)

### **1.5.1 Laserkoagulation**

Die Behandlungsempfehlungen für die Photokoagulation der Netzhaut bei DRP basieren im wesentlichen auf den Ergebnissen großer randomisierter klinischer Studien, der Diabetic Retinopathy Study (DRS), und der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).(197,223-227)

#### ***Die panretinale Laserkoagulation***

Eine panretinale Laserkoagulation ist bei Vorhandensein von Gefäßneubildungen an der Netzhaut, der Papille, und/oder der Iris indiziert.(178,198-200) Das Prinzip der Laserkoagulation beruht auf einer thermischen Zerstörung von sauerstoffkonsumierenden Photorezeptoren und einem folglich erhöhten Sauerstoffangebot für die übrige, intakte Netzhaut.(175) Dabei werden in der mittleren Netzhautperipherie, in allen 4 Quadranten, insgesamt 1500 bis 3000 Laserkoagulate gesetzt. Die Größe der einzelnen Koagulate beträgt 500µm, wobei ein Abstand von einem halben Koagulatdurchmesser zwischen ihnen frei gelassen werden sollte.(223) Nach einer Laserkoagulation kann es aufgrund konfluierender Lasernarben zu peripheren Gesichtsfeldausfällen kommen. Da der Eingriff sowohl zur Entwicklung, als auch zur Verschlechterung eines vorhandenen Makulaödems führen kann, sollte eine gleichzeitig bestehende diabetische Makulopathie vor der panretinalen Laserkoagulation behandelt werden. Aus demselben Grund sollte die Behandlung in mehreren Sitzungen erfolgen.(224,225) Eine NPDRP wird nur im Einzelfall, bei Anwesenheit zusätzlicher Risikofaktoren wie schlechter Stoffwechselkontrolle, PDRP des anderen Auges, Unmöglichkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen, oder Progredienz der Retinopathie zu einer sehr schweren NPDRP einer Laserbehandlung zugeführt.(228,229)

Speziell im Fall des DM Typ 2 mit NPDRP besteht die Möglichkeit einer lockeren panretinalen Laserkoagulation. Dabei wird die mittlere Netzhautperipherie, in allen 4 Quadranten, mit einer Anzahl von ca. 600 bis zu 500µm großen Koagulaten in einem Abstand von zwei bis drei Koagulatdurchmessern bedeckt. Dadurch wird die Progression der DRP verzögert, ohne eine Verschlechterung der bestehenden Makulopathie zu riskieren (Tabelle 4).(218,226)

Tabelle 4. Stadienspezifische Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie.(178,198-200)

<b>Stadium</b>	<b>Therapie</b>	<b>Kontrollintervalle</b>
<b>Keine Retinopathie</b>	Optimierung der Diabeteseinstellung zur Prävention der DRP	12 Monate
<b>Milde NPDRP</b>	Optimierung der Diabeteseinstellung zur Therapie der DRP	12 Monate
<b>Mäßige NPDRP</b>	Optimierung der Diabeteseinstellung zur Therapie der DRP	6 Monate
<b>Schwere NPDRP</b>	Optimierung der Diabeteseinstellung zur Therapie der DRP + optional: Volle panretinale Laserkoagulation bei Risikopatienten, Lockere panretinale Laserkoagulation bei DM Typ II	3 Monate
<b>PDRP</b>	Volle panretinale Laserkoagulation, Vitrektomie bei Glaskörperblutungen, Traktionsamotio oder massiven Proliferationen	3 Monate

DR=Diabetische Retinopathie, NPDRP=Nicht proliferative diabetische Retinopathie, DM=Diabetes Mellitus, PDRP=Proliferative diabetische Retinopathie

### ***Fokale und gitterförmige Photokoagulation***

Die Indikation für eine fokale oder gitterförmige Laserkoagulation stellt sich mit der Diagnose eines KSMÖ.(197,224). Das Risiko eines mäßigen Visusverlustes bei milder bis mäßiger NPDRP und DMÖ kann dadurch um ca. 50% reduziert werden.(226) Beide Verfahren können sowohl isoliert, als auch in Kombination angewendet werden.(Tabelle 5)

Bei der fokalen Laserkoagulation werden einzelne leckende Mikroaneurysmen, die sich in einem zirkulären Areal von 500-3000 µm vom Zentrum der Makula befinden, nach vorausgegangener angiographischer Lokalisation, koaguliert. Die

Größe der Koagulate beträgt je nach Aneurysma 50-100µm und die Bestrahlungszeit 0,1 Sekunden.(197,225) Die Entstehung konfluierender Lasernarben sollte dabei vermieden werden.

Die gitterförmige Laserkoagulation wird primär für Areale mit diffuser Leckage verwendet. Im Gegensatz zur fokalen Laserkoagulation wird dabei das gesamte Ödemareal, unter Aussparung der Fovea, mit einem regelmäßigen Muster von Laserkoagulaten niedriger Intensität bedeckt. Die Fleckgröße beträgt in der Regel 100µm und der Abstand zwischen den Koagulaten sollte mindestens einen Koagulatdurchmesser betragen.(197,225) Ergänzende Laserkoagulationen sollten durchgeführt werden wenn das Makulaödem trotz ausreichender Einstellung von Blutdruck und Blutzucker fortschreitet. Vor einer Koagulation müssen jedoch andere Ursachen für eine Sehverschlechterung (zystoides Makulaödem, Glaskörpertraktionen) mittels OCT ausgeschlossen werden.(227,230)

Tabelle 5. Stadienspezifische Therapie und Verlaufskontrolle des diabetischen Makulaödems.(178,198-200)

<b>Stadium</b>	<b>Therapie</b>	<b>Kontrollintervalle</b>
<b>Mildes diabetisches Makulaödem</b>	-	3 Monate
<b>Mäßiges diabetisches Makulaödem</b>	Fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation, ev. intravitreale Therapie	3 Monate
<b>Schweres diabetisches Makulaödem</b>	Fokale und/oder gitterförmige Laserkoagulation; bei Glaskörpertraktion: Vitrektomie	3 Monate

## 1.5.2 Vitrektomie

### 1.5.2.1 Allgemeine Grundlagen

Der Glaskörper des Auges (Corpus vitreum) besteht zu ca. 98% aus Wasser, das an Hyaluronsäure gebunden ist. Sein Grundgerüst wird zusätzlich durch kollagenhaltige Fibrillen verstärkt. Er ist gänzlich von einer transparenten, formgebenden Grenzschrift (Membrana hyaloidea) umgeben. Neben einer ringförmigen Anheftungstelle an der Papille (Martegiani-Ring) bestehen weitere Anheftungen an der Ora serrata und an peripheren Gefäßen. Der Glaskörper grenzt nach vorne an die Rückfläche der Linse, vorne seitlich an den Ziliarkörper und seitlich, sowie nach hinten an die Netzhaut.(231)

Als Vitrektomie bezeichnet man die chirurgische Entfernung des Glaskörpers. Dabei werden die Operations- und Beleuchtungsinstrumente, sowie eine Infusionsleitung über drei Einschnitte in der Pars plana des Ziliarkörpers ca. 3,5-4 mm hinter dem Limbus corneoscleralis in das Auge eingeführt (Pars plana Vitrektomie=PPV). Aufgrund der oben genannten Verbindungen zur Netzhaut kann der Glaskörper nicht einfach aus dem Auge abgesaugt werden, da es ansonsten zu einer traktionsbedingten Netzhautabhebung kommen würde. Das Prinzip eines modernen Glaskörperschneidegeräts (Vitrektom) basiert daher auf einem Saug-Schneide-Mechanismus, der es erlaubt, den Glaskörper unter minimaler Traktion der Netzhaut zu schneiden und gleichzeitig aus dem Auge abzusaugen.(231)

Durch ständige Infusion von balancierter Salzlösung wird der physiologische Tonus des Augapfels während der gesamten Operation aufrecht erhalten. Die notwendige Beleuchtung wird durch eine Lichtleiter-Sonde gewährleistet, die ebenfalls ins Auge eingeführt wird. Die gesamte Operation erfolgt unter mikroskopischer Sicht. Der Chirurg ist dadurch in der Lage die Operationsinstrumente und den Augenhintergrund durch die Pupille in bis zu 25-facher Vergrößerung wahrzunehmen. Mithilfe weiterer spezieller Instrumente, die durch die vorhandenen Zugänge ausgetauscht werden können (Häkchen, Mikropinzetten, Glaskörperscheren etc.) ist es dem Operateur möglich, zusätzliche

operative Schritte wie Abziehung von epiretinalen Membranen, Durchtrennung von Glaskörpersträngen etc. zu setzen. Bei gegebener Indikation besteht zusätzlich die Möglichkeit einer intraoperativen Laserkoagulation der Netzhaut mit einer Laser-Sonde.(231)

Der entfernte Glaskörper bzw. die substituierte balancierte Salzlösung werden gewöhnlich innerhalb einiger Tage nach der Operation durch Kammerwasser ersetzt. In manchen Situationen ist es jedoch zusätzlich notwendig die Netzhaut nach der Operation auf ihre Unterlage zu drücken (Netzhauttamponade). Zum Zweck einer solchen Tamponade wird entweder ein spezielles Luft-Gas-Gemisch, oder Silikonöl über eine Kanüle ins Auge eingebracht.(231)

### **1.5.2.2 Geschichte der Vitrektomie**

Lange Zeit war der Glaskörper des Auges ein Tabu für die ophthalmologische Chirurgie. Die unzureichenden technischen Gegebenheiten und mangelhaftes Instrumentarium machten erfolgreiche Interventionen am Glaskörper beinahe unmöglich. Mit steigendem Wissen über diverse Erkrankungen des Glaskörpers, welche zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens führen können, wuchs das Interesse an der Entwicklung neuer und sicherer operativer Strategien. Die erste erfolgreiche, vollständige Entfernung des Glaskörpers führte Kasner im Jahr 1968 bei einem Patienten mit Amyloidose des Glaskörpers durch.(232) Der damals gebräuchliche operative Zugang erfolgte über eine Eröffnung der Hornhaut und die Entfernung der Linse ("Open sky"-Technik). Um den Glaskörper schneiden zu können, musste dieser nach vorne in die Pupillarebene gezogen werden, wodurch es zu einer traktiven Netzhautabhebung kommen konnte. Der Chirurg war gezwungen zu jedem Zeitpunkt der Operation zwei Instrumente simultan zu verwenden, welche durch die schmale Öffnung in der Hornhaut ins Augeninnere geführt wurden. Die notwendigen Manipulationen an der Hornhaut und die Entfernung der Linse erforderten eine Keratoplastik und einen Linsenersatz ergänzend zur Vitrektomie. Aus der Intention heraus, die oben genannten Schwierigkeiten zu umgehen, begannen Machemer et al. mit der Entwicklung eines neuen Instruments zur Entfernung des Glaskörpers.(233) Dieses Instrument sollte dem Operateur ermöglichen, eine vollständige Entfernung des Glaskörpers

durchzuführen, ohne dabei Traktionen an Glaskörper und der Netzhaut zu verursachen. Das neue Werkzeug sollte in der Lage sein, abgetrennte Glaskörperreste aus dem Auge zu entfernen und parallel dazu Volumen (balancierte Kochsalzlösung) ins Auge zu substituieren, um ein Kollabieren des Augapfels zu verhindern. Ferner sollte es nicht mehr notwendig sein, den vorderen Augenabschnitt zu eröffnen. Im Jahr 1971 stellten Machemer et al. den 17-gauge (1,4 mm) "Vitreus-Infusion-Suction-Cutter" (VISC) vor. Dieses multifunktionale Operationswerkzeug war über komplexe Mechanismen in der Lage die gewünschten Effekte zu erzielen.(233)

Die gesamte Vitrektomie erfolgte über einen einzigen Zugang durch die Pars plana des Auges. Dabei wurde die Spitze des VISC bei geöffneter Infusionsleitung über eine kleine radiale Inzision der Lederhaut im Bereich der Pars plana, nahe dem Ansatz des M. rectus lateralis in das Auge eingeführt und unter direkter mikroskopischer Sicht hinter die Linse geführt. Als nächster Schritt wurde der Saug-Schneide-Mechanismus des Gerätes in Gang gesetzt und der vordere Glaskörper vollständig entfernt. Daraufhin bewegte der Chirurg die Spitze des VISC in Richtung des hinteren Pols. Sobald die gewünschte Menge an Glaskörper ausgeschnitten und abgesaugt worden war, zog der Chirurg die Spitze des VISC aus dem Auge zurück und eine zuvor gesetzte Matratzennaht wurde zugezogen um die Inzision zu verschließen. Als Komplikationen wurden damals vor allem Netzhautrisse, sekundäre Kataraktbildung, sowie Glaskörperblutungen und postoperative Neovaskularisationen an der Netzhaut beobachtet.(233) Die deutlichen Vorteile gegenüber der Open-Sky-Technik und der Nachweis erfolgreich durchgeführter Vitrektomien im Fall von lange persistierenden Glaskörperblutungen, traktiven Netzhautablösungen, Glaskörpermembranen bei DRP und großen Netzhautenrissen sprachen jedoch für die Zukunftsträchtigkeit dieser neuen Technik.(233)

Im Jahr 1975 stellten O'Malley und Heintz ein neues Vitrektomieverfahren vor, bei dem über drei Pars plana Zugänge mit 20 gauge Instrumenten operiert wurde.(234) Die 20-gauge PPV sollte von hier an für die nächsten drei Jahrzehnte der Goldstandart in der vitreoretinalen Chirurgie bleiben.(9) Erst die Entwicklung der nahtlosen 25- und 23-gauge PPV-Techniken in den Jahren 2002 bzw. 2005

entfachten neue Diskussionen über die verschiedenen Vor- und Nachteile dieser drei gegenwärtig angewandten Methoden.(10,235)

### **1.5.2.3 20-gauge pars plana Vitrektomie**

Zu Beginn der Operation wird die Bindehaut entlang des Limbus corneoscleralis eröffnet (Limbusperitomie). Im Anschluss erfolgt eine Sklerotomie im inferotemporalen Quadranten, ca. 3,5mm hinter dem Limbus auf Höhe des unteren Randes des M. rectus lateralis. Durch diese Öffnung wird die Infusionskanüle inseriert und anschließend mit Hilfe einer Naht gesichert. Daraufhin werden zwei weitere Sklerotomien bei 10 Uhr bzw. 2 Uhr gesetzt, die der Insertion von Glaskörperschneider und Faseroptik dienen. In der Folge werden der zentrale Glaskörperkegel und die hintere Glaskörpergrenzmembran exzidiert.(177)

Die genannten Schritte sind bei jeder konventionellen 20-gauge PPV dieselben. Das weitere Vorgehen ist abhängig von der Operationsindikation und den vorgefundenen Veränderungen. Je nach Erfordernis können spezielle Pinzetten, Scheren, Rückspülkanülen, sowie Endolaser und Endodiathermie Applikationsgeräte zum Einsatz kommen. Der Schaftdurchmesser aller verwendeten Instrumente beträgt 20 gauge (0,9 mm). Sie können somit prinzipiell durch jede Sklerotomie ausgetauscht werden. Am Ende der Operation müssen sowohl die Inzisionen der Lederhaut, als auch die Limbusperitomie separat verschlossen werden.(177)

#### **1.5.2.4 23- und 25-gauge pars plana Vitrektomie**

Die Besonderheit beider Techniken liegt in der Möglichkeit des nahtfreien Operierens. Sowohl bei der 25-gauge (0,5 mm), als auch bei der 23-gauge (0,6 mm) PPV werden drei Mikrokanülen verwendet unter Verwendung von Trokaren transkonjunktival durch die Lederhaut und die Pars plana des Ziliarkörpers ins Auge eingeführt werden. Die chirurgischen Instrumente und die Infusionsleitung können nach Entfernung der Trokare durch diese Kanülen in die Glaskörperhöhle vorgeschoben werden.(10)

Zu Beginn des Eingriffs wird die Bindehaut unter Verwendung einer speziellen Druckplatte nacheinander ein bis zwei Millimeter nach lateral in Richtung des inferotemporalen, superotemporalen und superonasalen Quadranten verschoben. Bei der 23-gauge Vitrektomie werden im nächsten Schritt die Bindehaut, die Lederhaut und die Pars plana mit einer Stiletto-Klinge in einem Winkel von 30-45 Grad zu Augenoberfläche und radial zum Limbus durchstochen. Die Mikrokanülen werden danach mit einem stumpfen Trokar durch die geschaffenen Öffnungen ins Auge eingebracht und dienen den Vitrektomie-Instrumenten bzw. der Infusion während der Operation als Platzhalter.(10) Bei der 25-gauge Technik hingegen werden die einzelnen Schichten ohne eine vorherige Inzision direkt mit den Trokaren durchstochen.(235) Nach der Operation werden die Kanülen langsam aus dem Auge zurückgezogen. Der gewählte Einstichwinkel und die radiale ausgerichtete Stichkanal bewirken im Zusammenspiel mit dem intraokulären Druck einen Selbstverschluss der Operationswunde nach Entfernung der Mikrokanülen.(10)

#### **1.5.2.5 Vor- und Nachteile der 20-, 23-, und 25-gauge Techniken**

Die 20-gauge PPV war für mehr als 30 Jahre der Goldstandart in der vitreoretinalen Chirurgie. Aus diesem Grund steht dem Operateur bei der 20-gauge Technik gegenwärtig das breiteste Spektrum an Instrumenten zur Verfügung. Insbesondere in Situationen die beidhändiges Präparieren erfordern,

erweist sich die 20-gauge PPV aufgrund der Verfügbarkeit beleuchteter Instrumente gegenüber der 23-gauge und 25-gauge Technik als vorteilhaft.

Ein weiterer wesentlicher Vorteil der 20-gauge Vitrektomie ist die Festigkeit der verwendeten Instrumente, die auch in der schwer zugänglichen Peripherie des Auges bessere Glaskörperentfernung erlaubt. Die größeren 20-gauge Instrumente ermöglichen zudem eine raschere und einfachere Auffüllung bzw. Entfernung von Silikonöl als 23- und 25-gauge-Operationserkzeuge.(9) Darüber hinaus kommt es bei der 20-gauge PPV, aufgrund des Verschlusses der Sklerotomien, seltener zu postoperativer Hypotonie als bei den beiden nahtlosen Verfahren.(236)

Neben den genannten Vorteilen der 20-gauge PPV ergeben sich jedoch auch Nachteile gegenüber den nahtfreien, transkonjunktivalen 23- und 25-gauge Verfahren. Die konventionelle 20-gauge Vitrektomie erfordert eine separate Eröffnung, sowie einen separaten Verschluss der Bindehaut und der Lederhaut, was u.a. zu einer verlängerten Operationszeit beiträgt.(237,238) Ferner entsteht durch die Zugwirkung der Nähte ein postoperativer kornealer Astigmatismus, der unkorrigiert zu einer postoperativen Visusverminderung beiträgt.(237-239)

23-gauge Instrumente besitzen trotz ihres geringeren Durchmessers, annähernd die Festigkeit von 20-gauge Instrumenten.(237,240) Überdies liegt die Schneideöffnung von 23- und 25-gauge Vitrektomie-Geräten näher an deren Spitze als bei 20-gauge Geräten und ermöglicht dadurch ein gezielteres Abtragen von auf der Netzhaut gelegenen fibrovaskulärem Gewebe.(9) Weitere Vorteile der 23-gauge PPV gegenüber der 20-gauge Technik sind die kürzere Operationszeit, eine geringere postoperative Entzündungsreaktion und Narbenbildung der Bindehaut, sowie das gesteigerte postoperative Wohlbefinden der Patienten.(237,240)

Ein Nachteil der 23-gauge Vitrektomie gegenüber der 20-gauge Technik besteht im gesteigerten Auftreten einer postoperativen vorübergehenden Absenkung des Augeninnendrucks.(236)

Die 25-gauge PPV erwies sich im Fall weniger komplexer vitreoretinaler Pathologien als geeignete Alternative zur 20- und 23-gauge-Vitrektomie.(241-244) Der entscheidende Nachteil der 25-gauge Instrumente ist jedoch ihre gesteigerte Flexibilität im Vergleich zu ihren 20- und 23-gauge Gegenstücken, die die

Abtragung des peripheren Glaskörpers und Durchführung der Endo-Laserkoagulation erschwert. Ein Umstand der das Arbeiten in peripheren Netzhautarealen (z.B. Endo-Laser) erschwert.(9) Ebenso konnte in einer Studie nachgewiesen werden, dass eine Endophthalmitis nach 25-gauge PPV etwa 12 Mal öfter auftritt, als nach einer 20-gauge Vitrektomie.(245) Zusätzlich beobachtete man bei der nahtlosen 25-gauge Technik nach Silikonöltamponade häufiger einen Ausfluss von Öl in den subkonjunktivalen Raum als bei der 20-gauge Vitrektomie.(241)

### **1.5.3 Neue Therapieansätze**

Trotz des Vorhandenseins erprobter und erfolgreicher therapeutischer Verfahren kann die DRP zur Erblindung betroffener Personen führen. Insbesondere bei Patienten mit DMÖ und/oder PDRP kann auch eine sofortige und adäquate Therapie in manchen Fällen den fortschreitenden Sehverlust der Patienten nicht verhindern. Aufgrund der Grenzen vorhandener Therapien arbeitet die Wissenschaft an der Entwicklung und Etablierung neuer, v.a. medikamentöser Behandlungsmethoden der DRP. Einige, für andere Indikationen bereits zugelassene Medikamente, befinden sich heute daher in klinischer Erprobung für die Anwendung bei DRP(off-label Gebrauch).(246)

Eine neue Strategie im Kampf gegen den fortschreitenden Sehverlust bei DRP besteht in der Anwendung von Kortikosteroiden. Intravitreal appliziertes Triamcinolone acetonide (IVTA) wird heute zur unterstützenden Behandlung des therapierefraktären DMÖ angewendet. Die Ergebnisse zweier randomisierter, prospektiver, plazebo-kontrollierter klinischer Studien zeigten, dass IVTA zu einem Rückgang des DMÖ und einer Verbesserung der Sehschärfe führt.(247,248) Die guten Resultate wurden jedoch durch den Umstand getrübt, dass die intravitreale Verabreichung von Kortikosteroiden zu einer Erhöhung des Augeninnendrucks und Kataraktentstehung führt.(247) Ebenso wurde nachgewiesen, dass IVTA bei DMÖ langfristig nicht besser wirkt als die fokale Laserkoagulation.(249)

Ein anderes Ziel pharmakologischer Interventionen ist die Blockade des aktiven VEGF, das bei DRP in erhöhter Konzentration vorhanden ist. Derzeit sind drei verschiedene anti-VEGF Therapeutika zu intravitrealen Injektion auf dem Markt: Pegaptanib sodium (Macugen, Eyetech), Ranibizumab (Lucentis, Genentech), und Bevacicumab (Avastin, Genentech).(246) In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass eine Blockade von VEGF mit den genannten Substanzen in der Lage ist, ein DMÖ zu reduzieren und damit einem fortschreitenden Sehverlust entgegenzuwirken.(250-252) Ferner wurde nachgewiesen dass es unter Therapie mit intravitreal verabreichtem Bevacicumab zu einem Rückgang von Neovaskularisationen an der Netzhaut, der Iris und an der Papille kommt.(253) Es zeigte sich jedoch, dass diese Effekte nur von kurzer Dauer sind und es zu einem frühen Wiederauftreten von Neovaskularisationen kommt.(254) Für besondere klinische Indikationen kann dieser kurzfristige Effekt trotzdem genutzt werden. In Verbindung mit einer panretinalen Laserkoagulation kann zuvor appliziertes Bevacicumab bei PDRP und gleichzeitig vorhandenem DMÖ das Risiko einer Exazerbation des Ödems herabsetzen.(253) Ebenso konnte intravitreal injiziertes Bevacicumab erfolgreich als präoperative unterstützende Maßnahme bei traktionsbedingten Netzhautabhebungen im Fall einer aktiven PDRP eingesetzt werden.(255)

Ein weiteres Behandlungskonzept stützt sich auf die Blockade der Protein Kinase C- $\beta$ . Ruboxistaurin mesylate ist ein oral verabreichter selektiver PKC- $\beta$  Inhibitor, der im Tierversuch die Diabetes-induzierte Steigerung der Vasopermeabilität und die Ischämie-bedingten Neovaskularisationen auf der Netzhaut reduzierte.(256) Entgegen den Erwartungen konnte man mit Ruboxistaurin in einer Studie beim Menschen die Progression einer NPDRP in eine PDRP nicht vermindern. Ergebnisse derselben Studie offenbarten jedoch, dass Patienten mit einer schweren NPDRP unter Ruboxistaurin-Therapie eine verminderte Rate des Sehverlustes gegenüber der Placebogruppe aufwiesen. Rubixistaurin war somit das erste oral verabreichte Medikament, welches einen Sehverlust bei Diabetikern über längere Zeitperioden verringern konnte. Die Notwendigkeit einer initialen fokalen Laserkoagulation, sowie die Progression eines DMÖ zeigten sich unter Ruboxistaurin ebenfalls vermindert.(257) Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen stehen jedoch Resultate der PKC-Diabetic macular edema study. Hier konnte

Ruboxistaurin bei Patienten mit DMÖ im Placebo-Vergleich weder die Progression des DMÖ, noch die Notwendigkeit einer fokalen oder gitterförmigen Laserkoagulation reduzieren.(258)

Neben den oben genannten medikamentösen Therapieansätzen befindet sich heute eine Vielzahl anderer Substanzen hinsichtlich ihrer Wirkung bei DRP in Erprobung. Das wachsende Wissen über die komplexen Entstehungsmechanismen der DRP wird auch in Zukunft zur Entwicklung neuer medikamentöser Therapien führen.

## Teil II

### 1 Ziel der Studie

Der positive therapeutische Effekt der Vitrektomie bei persistierender diabetischer GK-Blutung steht außer Frage.(259) Jede der drei gegenwärtig angewendeten Operationstechniken bietet dem Patienten, aber auch dem Operateur gewisse Vor- und Nachteile (siehe Kapitel 1.5.2.5). Unabhängig vom gewählten Verfahren kommt es postoperativ oftmals zu erneuten Einblutungen in den Glaskörperraum.(11,260,261) Die Inzidenz postoperativer GK-Blutungen ist bei phaken Patienten im Vergleich zu aphaken Patienten höher, da die Linse eine vollständige Entfernung des vorderen Glaskörpers erschwert.(261) Die im Auge verbliebenen Glaskörperreste dienen fibrovaskulärem Gewebe als Leitschiene und fördern somit das Wiederauftreten von instabilen Neovaskularisationen, die in der Folge zu einer wiederholten GK-Blutung führen können.(262-266) Mit Hilfe von intra- und postoperativ durchgeführten endoskopischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass bei der 23-gauge Vitrektomie, infolge der Verwendung von Mikrokanülen, mehr Glaskörper im Bereich der Sklerotomien verbleibt als bei der 20-gauge Technik.(267) Gegenwärtig wurden noch keine Studien zur Nachblutungsrate nach 23-gauge Vitrektomie für die Indikation der diabetischen GK-Blutung publiziert. Diese Studie befasst sich daher vorrangig mit der Untersuchung dieser Fragestellung und vergleicht hierfür ebenfalls die Re-Operationsraten von Patienten, die aufgrund einer nicht resorbierenden diabetischen GK-Blutung entweder mit der 20-gauge oder mit der 23-gauge Technik vitrektomiert wurden. Zusätzlich werden in der Studie intra- und postoperative Komplikationen, die Langzeitergebnisse hinsichtlich der Sehschärfe und die Operationsdauer der beiden Methoden gegenübergestellt.

## 2 Methoden

Die Krankenakten von Patienten, die auf der Universitäts-Augenklinik Graz im Zeitraum von Jänner 2004 bis Juni 2009 aufgrund einer persistierenden diabetischen GK-Blutung mit dem 20-gauge oder 23-gauge System vitrektomiert worden waren, wurden retrospektiv analysiert. Die 23-gauge Vitrektomietechnik befindet sich an der Universitäts-Augenklinik seit November 2006 im routinemäßigen klinischen Gebrauch. Die jeweilige Operationsmethode wird von den Operateuren selbst gewählt. Jeder für die Operation vorgesehene Patient wurde präoperativ über die Art des Eingriffs und mögliche Komplikationen aufgeklärt. Eine unterzeichnete Einverständniserklärung war Voraussetzung für die Operation.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Silikonöl- oder Gastamponade, einem Beobachtungszeitraum von weniger als 6 Monaten, einer nicht mit PDRP in Zusammenhang stehenden GK-Blutung, operativen Interventionen, wie z.B. Vitrektomie, Cerclage- oder Glaukomoperationen in der Vorgeschichte, und präoperativ diagnostizierter Netzhautablösung im routinemäßig durchgeführten B-Scan Ultraschall. Patienten, bei denen die Vitrektomie aufgrund einer sehbeeinträchtigenden Katarakt mit einer Phakoemulsifikation und intraokulärer Linsenimplantation kombiniert werden musste, wurden auch in die Studie aufgenommen.

Die Zielkriterien der Studie waren: Die Inzidenz einer Nachblutung, die Re-Operationsrate, das Auftreten von intraoperativen und postoperativen Komplikationen, die bestkorrigierte Sehschärfe, der Augeninnendruck und die Operationszeit. Das Ausmaß der GK-Blutung wurde anhand der Kriterien der Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) beurteilt (Tabelle 6).(268) Im Fall einer persistierenden postoperativen GK-Blutung wurde eine erneute Vitrektomie durchgeführt. Die Sehschärfe wurde einen Tag vor der Operation, in der frühen postoperativen Phase (bei Entlassung aus dem Krankenhaus < 1 Woche postoperativ) und bei jeder Nachkontrolle gemessen. Der Augeninnendruck wurde darüber hinaus auch am ersten postoperativen Tag bestimmt. Die Sehschärfe wurde mittels Snellen-Tafel und semiquantitativen Maßen wie Fingerzählen (FZ),

Handbewegungen (HBW) und Lichtempfinden (LE) ermittelt und für statistische Zwecke in logMAR (logarithmic minimal angle of resolution) konvertiert.(269)

Um eine Verzerrung der Ergebnisse hinsichtlich des Endvisus zu vermeiden, wurden Patienten, die sich einer wiederholten Vitrektomie unterziehen mussten, nicht in die statistische Analyse für das Zielkriterium Endvisus miteinbezogen. Die Operationszeit wurde als Zeitspanne vom Einsetzen des Lidsperrers bis zu seiner Entfernung festgelegt und aus den Anästhesie-Protokollen entnommen.

Tabelle 6. Klassifikation der Glaskörperblutung (GK-Blutung) nach der Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS).

<b>Grad</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Semiquantitative Maße (konvertiert in logMAR)</b>
<b>0</b>	keine GK-Blutung	
<b>1</b>	Milde GK-Blutung (Fundusdetails)	FZ (1.98 logMAR) oder besser
<b>2</b>	Moderate GK-Blutung (Fundusreflex)	HBW (2.28 logMAR)
<b>3</b>	Schwere GK-Blutung (kein Fundusreflex)	LE (2.6 logMAR)

FZ=Fingerzählen, HBW=Handbewegungen, LE=Lichtempfinden

Die Vitrektomien wurden von 6 erfahrenen Operateuren der Universitäts-Augenklinik durchgeführt. Es wurden Vitrektomiesysteme von Oertli (Berneck, Switzerland) und Lichtleiter von DORC (Zuidland, The Netherlands) eingesetzt. Die Operationen erfolgten in Allgemein- oder Retrobulbäranästhesie. Vor jedem Eingriff wurden die periokuläre Haut und die Bindehaut inklusive Bindehautgewölbe mit Polyvidon-Iod (5%) Lösung desinfiziert. Nach Einsetzen des Lidsperrers erfolgte bei der 20-gauge Vitrektomie eine Limbusperitomie.

Anschließend wurden drei Sklerotomien im Bereich der Pars plana ca. 3,5 bis 4 mm hinter dem Limbus corneoscleralis gesetzt.

Diathermie wurde bei starker Blutung angewandt. Für die 23-gauge Vitrektomie wurden Mikrokanülen verwendet. Diese wurden über drei transkonjunktivale Pars plana Inzisionen, welche zuvor mit einer Stiletto-Klinge schrägwinkelig ca. 3,5mm hinter dem Limbus gesetzt worden waren, ins Auge inseriert. Während jeder Operation wurde darauf geachtet soviel Blut wie möglich aus dem Glaskörperaum zu entfernen. Fibrovaskuläre Membranen wurden ektomiert und bei starker Blutungsneigung mit Diathermie koaguliert. Daraufhin wurden zuvor nicht behandelte Netzhautareale im Sinne einer panretinalen Photokoagulation intraoperativ mittels Endolaser koaguliert. Während der Inspektion der Netzhautperipherie gefundene Netzhautrisse wurden mit Endolaser oder Kryosonde versiegelt. Am Ende jeder 20-gauge Vitrektomie wurde sowohl die Sklerotomien als auch die Bindehautperitomie separat mit Vicryl® 7.0 vernäht. Bei der 23-gauge Technik wurde nach Entfernung der Mikrokanülen mit einem sterilen Stieltupfer mäßiger Druck auf die Inzisionen ausgeübt. Deutlich undichte Sklerotomien wurden mit Vicryl® 7.0 verschlossen. Am Ende jedes Eingriffs wurde dem Patienten, unabhängig von der Operationsmethode, ein Antibiotikum (Kefzol® [Cefazolin]) subkonjunktival verabreicht. Jeder Patient erhielt postoperativ zusätzlich eine lokale Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und Antibiotika (Betnesol® [Betamethason und Neomycin]).

Die statistische Analyse wurde mit SPSS 17.0 (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Deskriptive Statistik wurde als Mittelwert±Standartabweichung dargelegt. Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf die Normalverteilung geprüft und in Abhängigkeit der Verteilung mit parametrischen oder nicht parametrischen Tests ausgewertet (Erläuterung im Text). Signifikante Unterschiede zwischen den vorhandenen Patientendaten wurden mit dem Fischer-Test (F-Test) evaluiert. Um den Einfluss unabhängiger Variablen auf die Inzidenz der postoperativen GK-Blutung (abhängige Variable) zu prüfen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert <0.05 festgelegt.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt erfüllten 93 Augen von 85 Patienten unsere Einschlusskriterien. Ausführlichere Informationen sind in Tabelle 7. enthalten.

Tabelle 7. Zusammengefasste Daten der untersuchten Patienten.

	20-gauge	23-gauge	p Wert
<b>Patienten</b>	n=53	n=32	
<b>n Augen</b>	n=57	n=36	
<b>Durchschnittsalter ± SD</b>	64.7±13	59.4±14.6	0.08*
<b>IDDM</b>	41/53 (77.4%)	24/32 (75%)	0.99†
<b>NIDDM</b>	12/53 (22.6%)	8/32 (25%)	
<b>Diabetesdauer ± SD (in Jahren)</b>	20±10.3	20.4±9.5	0.83‡
<b>HbA1c (in mg%)</b>	8.0±1.5	7.6±1.4	0.26‡
<b>Rubeosis iridis</b>	27/57 (47.4%)	10/36 (27.8%)	0.38†
<b>Vorangegangene PRP</b>	36/57 (63.1%)	29/36 (80.5%)	0.22†
<b>Linsenstatus</b>			
➤ <b>Phak</b>	52/57 (91.2%)	31/36 (86.1%)	0.16†
➤ <b>Pseudophak</b>	5/57 (8.8%)	5/36 (13.9%)	
<b>Beobachtungszeitraum (in Monaten)</b>	33.5±18.7	18±12.6	<0.001*

SD=Standarddeviation, IDDM=insulinabhängiger Diabetes Mellitus, NIDDM=nicht insulinabhängiger Diabetes Mellitus, PRP=panretinale Photokoagulation.\*Mann-Whitney-U-Test; †F-Test; ‡unabhängiger Zweistichproben t-Test

Die Gesamtrate für eine postoperative GK-Blutung betrug 57.8% (n=33) in der 20-gauge Gruppe und 38.8% (n=14) in der 23-gauge Gruppe. Die Rezidivraten einer frühen GK-Blutung in der ersten postoperativen Woche waren bei beiden Methoden beinahe gleich (Tabelle 8). Eine späte Nachblutung ereignete sich jedoch wesentlich öfter in der 20-gauge Gruppe. Die kumulative Inzidenz einer GK-Blutung im Zeitverlauf ist bei Patienten, die mit der 20-gauge Technik vitrektomiert wurden, etwas höher als bei Patienten der 23-gauge Gruppe (Abbildung 8).

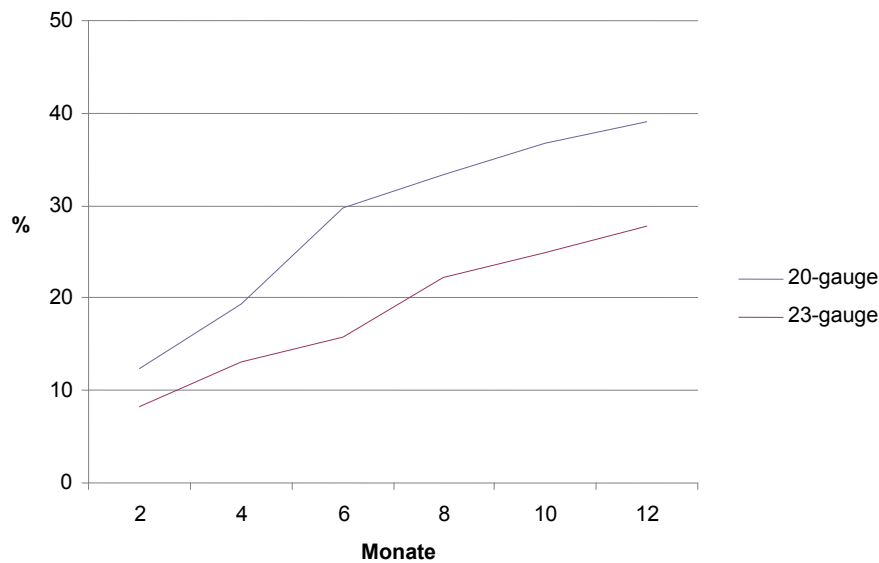


Abbildung 8. Kumulative Inzidenz der postoperativen Glaskörperblutung innerhalb eines Jahres nach der Vitrektomie.

Am häufigsten traten in beiden Gruppen Glaskörperblutungen 2.Grades auf (20-gauge: 54.6% [n=18]; 23-gauge: 78.6% [n=11]). An zweiter Stelle standen Glaskörperblutungen 1.Grades (20-gauge: 33.3% [n=11]; 23-gauge: 21.4% [n=3]). In der 20-gauge Gruppe entwickelten 4 Patienten eine drittgradige Glaskörperblutung, während dieses Ereignis in der 23-gauge Gruppe nicht auftrat. Die Re-Operationsrate (aufgrund einer nicht resorbierenden GK-Blutung) war in der 20-gauge Gruppe mit 24,6% (n=14) höher als jene von 13,9% (n=5) in der 23-gauge Gruppe (Tabelle 8).

Tabelle 8. Inzidenz der postoperativen Glaskörperblutung.

	20-gauge	23-gauge	p Wert
<b>Frühe GK-Blutung</b>	7/57 (12.3%)	4/36 (11.1%)	0.82*
<b>Späte GK-Blutung</b>	26/57 (45.6%)	10/36 (27.8%)	0.52*
➤ <b>Monate postoperativ±SD</b>	8.2±9.8	4.7±3.4	0.71†
<b>Re-Operation</b>	14/57 (24.6%)	5/36 (13.9%)	0.17*

SD=Standartabweichung; \*F-Test, †Mann-Whitney-U-Test.

Die präoperative Rubeosis iridis hatte einen signifikanten Einfluss auf die Nachblutungsrate und erhöhte das Risiko, eine postoperative GK-Blutung zu entwickeln, um das 3,6 fache (Odds Ratio, 95% Konfidenzintervall 1,4-8,7,  $p=0,005$ ). Die Prävalenz der Rubeosis war in der 20-gauge Gruppe (47,4%) insgesamt höher als in der 23-gauge Gruppe (27,8%). Unabhängig von der Operationsmethode kam es bei 69,4% der Patienten mit präoperativ erhobener Rubeosis zu einer Nachblutung, wohingegen bei Patienten ohne Rubeosis nur in 38,6% der Fälle eine Nachblutung festgestellt wurde ( $p=0,76$ , F-Test). Darüberhinaus mussten Patienten mit einer Rubeosis doppelt so häufig re-operiert werden (30,6% vs. 14% [ $p=0,05$ , F-Test]). Die zusätzlich von uns evaluierten Parameter HbA1c, Alter und panretinale Photokoagulation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz der Nachblutung.

In allen ausgewerteten Gruppen kam es nach der Vitrektomie zu einem signifikanten Anstieg der Sehschärfe (Tabelle 9). 7 Patienten der 20-gauge Gruppe hatten präoperativ einen Visus von LE. Ihre Sehschärfe verbesserte sich auf  $1.39 \pm 0.71$  logMAR bei der letzten Nachkontrolle ( $p=0.02$ , gepaarter t-Test). Bei einer Patientin betrug der Endvisus LE wegen wiederholter GK-Blutungen. Sie lehnte weitere Eingriffe ab. Keiner der Patienten in der 23-gauge Gruppe hatte einen präoperativen Visus unter HBW. Der bestkorrigierte Endvisus in beiden Gruppen bewegte sich in einem Bereich von 2.2 Zeilen, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven aufzuweisen ( $p=0.85$ , Kruskal-Wallis Test). Patienten mit schlechterem Ausgangsvisus wurden häufiger mit der 20-gauge Vitrektomietechnik operiert (Abbildung 9). Die Patientengruppe mit präoperativer Rubeosis erzielte einen geringeren Endvisus als jene ohne Rubeosis ( $1.0 \pm 0.76$  logMAR vs.  $0.6 \pm 0.52$  logMAR; [ $p=0.015$ , Mann-Whitney-U-Test]).

Tabelle 9. Zusammenfassung der gemessenen Sehschärfen in logMAR±Standartabweichung.

	n (Augen)	präoperativ	<1 Woche	Endvisus	p-Wert
<b>20-gauge</b>	42	1.74±0.72	1.39±0.65	0.77±0.64	<0.001* (0.001)
<b>20-gauge + Kataraktoperation</b>	15	1.91±0.76	1.4±0.72	0.87±0.75	0.005† (0.003)
<b>23-gauge</b>	29	1.26±0.69	1.16±0.8	0.67±0.64	0.002* (0.001)
<b>23-gauge + Kataraktoperation</b>	7	1.77±0.63	1.0±0.65	0.65±0.27	0.003† (0.004)

\*Kruskal-Wallis Test (Mann-Whitney-U Test [präoperativer Visus vs. Endvisus]);  
†univariate Varianzanalyse (Bonferroni post hoc-Test [präoperativer Visus vs. Endvisus]).

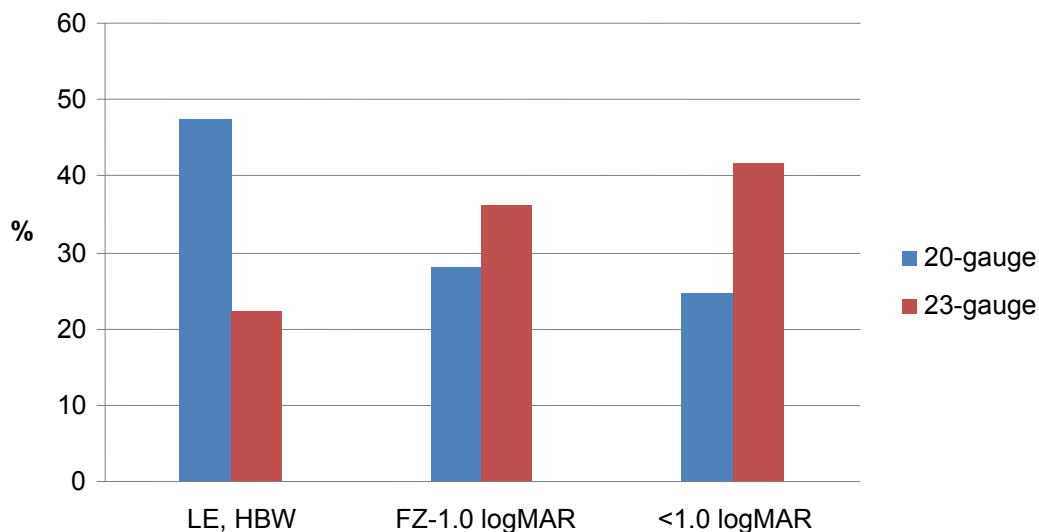


Abbildung 9. Die prozentuelle Verteilung der präoperativen Sehschärfe zwischen den beiden Gruppen. LE=Lichtempfinden, HBW=Handbewegungen, FZ=Fingerzählen.

In allen Gruppen kam es am ersten postoperativen Tag zu einer Absenkung des Augeninnendrucks, der im weiteren Verlauf ein Anstieg bis knapp über das Niveau der präoperativen Werte folgte. Die Unterschiede bezüglich des Augeninnendrucks waren zu keinem Zeitpunkt signifikant (Tabelle 10). Im Anschluss an die 23-gauge Vitrektomie entwickelten 3 Augen (8.3%) eine Hypotonie (Augeninnendruck < 6mmHg). Bei diesen Augen wurden die Sklerotomien am Ende der Operation nicht vernäht. Der Augeninnendruck stabilisierte sich jedoch in der Folge ohne einen nachträglichen Verschluss der Sklerotomien. In der 20-gauge Gruppe trat die postoperative Hypotonie bei einem Auge auf (1.7%). Auch hier normalisierte sich der Augeninnendruck im weiteren Verlauf. Ein Anstieg des Augeninnendrucks auf >24 mmHg konnte in 3 Augen der 20-gauge Gruppe (5.3%) und einem Auge der 23-gauge Gruppe (2.8%) beobachtet werden. Bei diesen Patienten waren alle Sklerotomien vernäht worden. Diese Patienten erhielten in weiterer Folge eine lokale antiglaukomatöse Therapie.

Tabelle 10. Augeninnendruck in mmHg±Standartabweichung.

	präoperativ	POT 1	postoperativ	p-Wert*
<b>20-gauge</b>	14.2±2.2	13.4±3.7	14.6±4.1	0.29
<b>20-gauge + Kataraktoperation</b>	15.2±2.5	15.3±4.4	15.4±5.1	0.98
<b>23-gauge</b>	14.3±4.3	13.8±5.8	14.8±3.3	0.71
<b>23-gauge + Kataraktoperation</b>	14.7±2.1	14.1±7.9	16.4±5.8	0.75

POT 1=1. postoperativer Tag; \*univariate Varianzen.

Die durchschnittliche Operationszeit betrug in der 20-gauge Gruppe  $37.7 \pm 14.3$  Minuten und in der 23-gauge Gruppe  $29.2 \pm 16.3$  Minuten. Es ergab sich also ein signifikanter Unterschied von 8,5 Minuten ( $p=0.027$ , Mann-Whitney-U-Test). Bei einer kombinierten Kataraktoperation resultierten in beiden Gruppen längere Operationszeiten. In der 20-gauge Gruppe betrug die Operationsdauer  $48.1 \pm 18.7$  Minuten und in der 23-gauge Gruppe  $40 \pm 10.1$  Minuten. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren hier nicht signifikant. [ $p=0.29$ , Mann-Whitney-U-Test]).

Es traten keine intraoperativen Komplikationen auf. In keinem der hypotonen Augen kam es zu Hypotonie-assoziierten Komplikationen wie Aderhautabhebung, früher postoperativer GK-Blutung oder Abflachung der Vorderkammer. Keiner der Patienten entwickelte eine Endophthalmitis. Bei jeweils einem Patienten der 20-gauge Gruppe (1.7%) und der 23-gauge Gruppe (2.8%) wurde im postoperativen Verlauf eine Netzhautablösung festgestellt. Die Netzhaut konnte in beiden Fällen mittels Silikonöl ( $n=1$ ) und Cerclage ( $n=1$ ) erfolgreich wiederangelegt werden. Bei beiden Patienten ist die Netzhaut bis heute anliegend. Bei keinem der Patienten, welche mit der 23-gauge Technik vitrektomiert worden waren, musste intraoperativ auf ein 20-gauge Instrumentarium zurückgegriffen werden.

## 4 Diskussion

GK-Blutungen infolge der Ruptur instabiler Neovaskularisationen sind eine häufige Komplikation der PDRP.(259) Während leichte Blutungen gewöhnlich innerhalb weniger Wochen bis Monate spontan resorbiert werden, können schwere GK-Blutungen persistieren und das Sehvermögen der Patienten in hohem Maße gefährden.(186) Die PPV ist gegenwärtig Therapie der Wahl für nicht resorbierende diabetische GK-Blutungen und führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer Stabilisation der Sehschärfe.(11,259,267,270-272) Basierend auf den Ergebnissen der Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) entwickelte sich in den letzten Jahren der Trend zur früheren operativen Intervention bei schwerer diabetischer GK-Blutung.(268) Die Patienten haben dadurch im Vergleich zu einer abwartenden Vorgangsweise eine deutlich höhere Chance eine gute Sehschärfe wiederzuerlangen.(273) Zusätzlich führt die Entscheidung zu einer frühzeitigen Vitrektomie nachweislich zu einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten und ist dabei aus der Sicht des Gesundheitssystems kosteneffektiver als eine chirurgische Intervention bei lange bestehender GK-Blutung.(271)

Trotz einer ansonsten erfolgreichen Vitrektomie treten postoperativ häufig erneut GK-Blutungen auf.(11,260-266,272) Die Nachblutungsraten nach einer Vitrektomie bei persistierender diabetischer GK-Blutung bewegen sich bei der Betrachtung verschiedener Studien in einem weitläufigen Bereich von 13% bis 75%.(11,260-263) Anhand ihres Manifestationszeitpunktes können Nachblutungen in frühe postoperative GK-Blutungen (< 1 Woche postoperativ) und späte postoperative GK-Blutungen unterteilt werden. Die frühe postoperative GK-Blutung wird hauptsächlich durch im Auge verbliebene Blutgerinnsel, die sich an der Glaskörperbasis ablagern, oder durch Einblutungen aus den Gefäßstümpfen abpräparierter Neovaskularisationen hervorgerufen.(11,259,261-263) Bei PDRP entstehen späte postoperative GK-Blutungen hingegen durch die erneute Proliferation von fibrovaskulärem Gewebe entlang der Netzhaut, an der Glaskörperbasis und im Bereich der Sklerotomien. Die Neovaskularisationen nutzen im Auge verbliebene Glaskörperreste, epiretinale Membranen und Blutgerinnsel als Nährboden für ihr wiederholtes Wachstum.(11,261-266,270)

Die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen, dass die Proliferation von fibrovaskulärem Gewebe im Bereich der Sklerotomien eine deutliche Korrelation mit dem Auftreten von persistierenden GK-Nachblutungen nach PPV aufgrund nicht resorbierender diabetischer GK-Blutungen aufweist.(264-266) Bei bis zu 85% der Patienten mit persistierenden Nachblutungen konnten fibrovaskuläre Proliferationen im Sklerotomiebereich mittels Ultraschall-Biomikroskopie nachgewiesen werden.(264,265)

Die 23-gauge Vitrektomie wird heute großteils als geeignete Alternative zur konventionellen 20-gauge Vitrektomie angesehen.(8,9) Seit der ersten Anwendung der 23-gauge Technik im Jahr 2005 (9) steigt die Zahl ihrer Anhänger stetig an, da sie Vorteile der 20-gauge und 25-gauge-Vitrektomie miteinander vereint. Der geringere Durchmesser der 23-gauge Instrumente erlaubt nahtlose transkonjunktivale Sklerotomien, die zu einem geringeren Trauma der Bindehaut, der Lederhaut und der Pars plana führen als konventionelle 20-gauge Inzisionen.(8,9,237,240) Trotzdem besitzen 23-gauge Instrumente annähernd dieselbe Festigkeit wie ihre größeren 20-gauge Gegenstücke und ermöglichen dadurch auch in peripheren Augenabschnitten eine gründliche Vitrektomie.(8,9,274,275) Durch die schräge Inzisionstechnik kommt es bei der 23-gauge Vitrektomie zu einem nahtlosen Selbstverschluss der Sklerotomien.(8,9) Gegenüber der 20-gauge Technik ergibt sich dadurch in den meisten Fällen eine Reduktion der Gesamtoperationszeit, eine verminderte postoperative Entzündungsreaktion im Bereich der Sklerotomien und damit eine schnellere Genesung der Patienten.(8,9,237,240,272,274,275) Die 23-gauge Technik unterscheidet sich von der 20-gauge Vitrektomie des Weiteren durch die Verwendung eines speziellen Mikrokanülen-Trokar- Systems.(9) Die Kanülen dienen intraoperativ als Platzhalter für die Operationsinstrumente und verringern dadurch im Vergleich zur 20-gauge Vitrektomie die potentielle Entstehung von Mikrotraumen beim Austausch der Instrumente.(276)

Die genannten Vorteile der 23-gauge Technik müssen jedoch gegen potentielle Nachteile dieser Methode aufgewogen werden. So berichteten einige Studien von einer erhöhten Inzidenz postoperativer Komplikationen wie Endophthalmitis, Hypotonie, Netzhautrissen und Netzhautabhebungen, die mit einem insuffizienten Wundverschluss von transjunktivalen nahtlosen Sklerotomien in Verbindung stehen sollen.(8,9,242,245,275,276)

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie konnte mittels intra- und postoperativer Endoskopie nachgewiesen werden, dass im Umkreis von 23-gauge Sklerotomien mehr Glaskörper im Auge verbleibt als bei 20-gauge Sklerotomien.(267) Der Grund hierfür ist die Verwendung von Mikrokanülen bei der 23-gauge Technik. Die Kanülen ragen etwa 2-3 mm in den Glaskörperraum hinein und machen somit Glaskörper, der sich in ihrer unmittelbaren Umgebung befindet, für das Vitrektom unzugänglich (Abbildung). Im Gegensatz dazu kann der Glaskörper in diesem Bereich bei der 20-gauge Vitrektomie vollständig entfernt werden, da hier keine Kanülen verwendet werden. Beim Entfernen der Kanülen drückt intraokuläre Flüssigkeit die verbliebenen Glaskörperreste in die innere Öffnung der Sklerotomien. Eine derartige Inkarzeration von Glaskörpermaterial begünstigt schließlich die erneute Proliferation von fibrovaskulärem Gewebe im Bereich der Sklerotomien. Wie bereits erwähnt können nicht ektomierte GK-Reste als Leitschiene für fibrovaskuläres Gewebe dienen und somit so zu einer höheren Inzidenz postoperativer Nachblutungen führen.(264-266)

Interessanterweise war die generelle Nachblutungsrate in dieser Studie nach 23-gauge Vitrektomie mit 38,8% (n=14) deutlich geringer als jene mit 57,8% (n=33) nach 20-gauge Vitrektomie. Eine frühe postoperative GK-Blutung wurde hingegen in beiden Gruppen beinahe gleich häufig beobachtet (23-gauge: 11,1% [n=4]; 20-gauge: 12,3% [n=7]). Späte postoperative GK-Blutungen traten nach der 20-gauge Vitrektomie in 45,6% der Fälle (n=26) auf und ereigneten sich damit häufiger als nach 23-gauge Vitrektomie (27,8% [n=10]). Ebenso mussten Patienten der 20-gauge Gruppe mit 24,6% (n=14) insgesamt häufiger re-operiert werden als Patienten aus der 23-gauge Gruppe (13,9 [n=5]). Die Datenanalyse ergab jedoch, dass Patienten, die mit der 20-gauge Technik operiert worden waren, eine deutlich

höhere Prävalenz einer präoperativen Rubeosis (20-gauge: 47,4% vs. 23-gauge: 27,8%) und einen um 4,8 Zeilen niedrigeren präoperativen Visus aufwiesen ( $p=0,006$ , [Mann-Whitney-U-Test]) als Patienten aus der 23-gauge Gruppe. Diese Resultate lassen darauf schließen, dass sich die Patienten der 20-gauge Gruppe präoperativ durchschnittlich in einem schwereren Stadium der PDRP befunden hatten. Der Schweregrad der PDRP ist ein wesentlicher Faktor für die Notwendigkeit einer Re-Operation.(11,261) Die höhere Re-Operationsrate im Anschluss an die 20-gauge Vitrektomie in dieser Studie ist also primär die Folge eines weiter fortgeschrittenen präoperativen Erkrankungsstadiums in dieser Gruppe. In der Literatur ist die präoperative Rubeosis als prognostischer Faktor beschrieben, der mit schlechteren Ergebnissen hinsichtlich der Sehschärfe und einem bis zu 8 fach erhöhten Nachblutungsrisiko im Anschluss an eine Vitrektomie assoziiert ist.(11,262,270,277) Die fortgeschrittene retinale Ischämie und die gesteigerten VEGF Konzentrationen bei Rubeosis stehen mit einem wesentlich aggressiveren Krankheitsverlauf in Verbindung.(11,262,265,266,270,277)

Die Resultate unserer Studie konnten diese Beobachtung bestätigen. Erst kürzlich veröffentlichte Nachblutungsrate von 13% liegen deutlich unter den Ergebnissen vergangener Studien (11,260-263), und bekräftigen damit die gegenwärtige Tendenz zu einer früheren operativen Intervention bei persistierender diabetischer GK-Blutung. Die niedrigere Prävalenz der Rubeosis und der bessere Ausgangsvisus der Patienten, die mit der 23-gauge Technik operiert wurden, stehen in unserer Studie mit den erfolgreicheren Ergebnissen bezüglich der Nachblutungsrate, der Re-Operationsrate und dem Endvisus in Verbindung. Die Resultate dieser Studie unterstützen damit den Trend zu einer früheren Vitrektomie bei persistierender diabetischer GK-Blutung. Zusätzlich zu dem erhöhten Nachblutungsrisiko kann die Inkarceration von Glaskörperresten in den Stichkanälen der Sklerotomien zur Entstehung von Netzhautrissen und in weiterer Folge zu einer postoperativen Netzhautablösung führen. Da bei der 23-gauge Vitrektomie mehr Glaskörperreste im Bereich der Sklerotomie verbleiben,(267) wird vermutet, dass es postoperativ häufiger zu Netzhautrissen und Netzhautabhebungen kommen könnte als nach der konventionellen 20-gauge Methode. Bisherige Studienergebnisse konnten diese Hypothese jedoch nicht bestätigen. Generell tritt eine postoperative Netzhautablösung hingegen bei

beiden Methoden annähernd mit der gleichen Häufigkeit auf.(267,278,279) Die relativ hohe Rate an postoperativen Netzhautabhebungen in dieser Studie ist die Folge der vergleichsweise geringen Patientenzahl.

Die postoperative Hypotonie wird durch übermäßige Leckage aus undichten Sklerotomien verursacht.(281) Im Gegensatz zur 20-gauge Technik werden die Sklerotomien am Ende einer 23-gauge Vitrektomie nicht vernäht. Aufgrund der speziellen Inzisionstechnik und des geringeren Durchmessers der Instrumente kommt es hier nach der Entfernung der Mikrokanülen zu einem Selbstverschluss der Sklerotomien.(8,9) Die Ergebnisse von Fine et al (0,77%) und Eckardt (0%) zeigen, dass eine nachträgliche Vernähung aufgrund einer übermäßigen Leckage der Sklerotomien nur sehr selten notwendig ist.(9,275) Dennoch bleibt die postoperative Hypotonie mit einer Inzidenz von 2.5% bis 10% eine nicht zu vernachlässigende Komplikation der 23-gauge Vitrektomie.(236,272,275,278,280) In unserer Studie entwickelten 8.3% (n=3) der Augen aus der 23-gauge Gruppe eine postoperative Hypotonie. Es bestand jedoch keine Notwendigkeit, die Sklerotomien nachträglich zu vernähen, noch ereigneten sich mit der Hypotonie in Verbindung stehende Komplikationen. Der Augeninnendruck stabilisierte sich im weiteren Verlauf von selbst. Entsprechend den Ergebnissen anderer Studien konnte auch in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postoperativ evaluierten durchschnittlichen Augeninnendruckwerten bei der 23-gauge Vitrektomie nachgewiesen werden.(279,280)

Vitrektomien mit kleineren 23- und 25-gauge Instrumenten werden mit einem höheren Risiko für eine postoperative Endophthalmitis in Verbindung gebracht, da die Sklerotomien am Ende der Operation nicht vernäht werden.(8,9,245,282) Besonders in der frühen postoperativen Phase scheinen nicht vernähte Sklerotomien im Gegensatz zu vernähten 20-gauge Sklerotomien durchlässiger für Flüssigkeit zu sein. Dadurch bieten sie eine potenzielle Eintrittspforte für Bakterien und erhöhen prinzipiell das Risiko für eine postoperative Endophthalmitis.(282) Bisherige Studien konnten jedoch noch keine Auskunft über die tatsächliche Stärke dieses Zusammenhanges liefern. Während manche Autoren von einer gesteigerten Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis nach 23-gauge Vitrektomie berichten, finden sich in anderen Studien gleiche Inzidenzen

bei beiden Operationsmethoden.(245,283-285) Andere Autoren wiederum beschreiben nach der 20-gauge Vitrektomie höhere Inzidenzen einer postoperativen Endophthalmitis als nach 23-gauge Vitrektomie.(278) In unserer Studie kam es weder nach der 20-gauge Vitrektomie, noch nach der 23-gauge-Technik zu einer postoperativen Endophthalmitis.

Der positive Effekt der Vitrektomie hinsichtlich des Endvisus der Patienten ist bekannt.(11,259,267,270-272) Auch in unserer Studie lag der durchschnittliche Endvisus in beiden Untersuchungsgruppen und ihren Subgruppen mit kombinierter Kataraktoperation über dem gemittelten präoperativen Wert der jeweiligen Gruppe (Tabelle 9). In der 23-gauge Gruppe wurde mit  $0,67 \pm 0,64$  logMAR ein geringfügig besserer Endvisus erzielt als jener von  $0,77 \pm 0,64$  in der 20-gauge Gruppe. Die Patienten der 23-gauge Gruppe erreichten damit einen um 1 Zeile besseren durchschnittlichen Endvisus als Patienten der 20-gauge Gruppe ( $p=0,32$ , Mann-Whitney-U-Test). Aus der Datenanalyse ging jedoch hervor, dass Patienten, die mit der 20-gauge Technik vitrektomiert worden waren, einen wesentlich schlechteren Ausgangsvisus hatten als Patienten aus der 23-gauge Gruppe (20-gauge:  $1,74 \pm 0,72$  vs. 23-gauge:  $1,26 \pm 0,69$  [ $p=0.006$ , Mann-Whitney-U-Test]). Bezüglich des präoperativen Visus bestand zwischen den beiden Gruppen also eine deutliche Differenz von 4.8 Zeilen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich der Visus der 23-gauge Gruppe durchschnittlich um 5.9 Zeilen verbesserte, während Patienten der 20-gauge Gruppe im Durchschnitt einen um 9.7 Zeilen besseren postoperativen Visus erreichten. Patienten, die mit der 20-gauge Methode operiert worden waren, profitierten von der Vitrektomie folglich in einem signifikant höheren Ausmaß als Patienten der 23-gauge Gruppe. Patienten mit Rubeosis erreichten unabhängig von der Operationsmethode einen signifikant schlechteren Endvisus. Der Nachweis einer präoperativ existenten Rubeosis ist insofern von Bedeutung, als dass man die Patienten für eine präoperative intravitreale VEGF Therapie rekrutieren kann, welche nachweislich zu einer signifikant geringeren Nachblutungsrate führt.(286)

20-, 23- und 25-gauge Vitrektomien unterscheiden sich bezüglich des Durchmessers der Operationsinstrumente und hinsichtlich ihrer Sklerotomietechniken. Die Operationsdauer wird vor allem durch diese beiden Faktoren beeinflusst. Die Entfernung des Glaskörpers dauert umso länger je kleiner der Durchmesser der Operationsinstrumente ist.(8,9,235) Nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz ist das Flüssigkeitsvolumen, welches pro Zeiteinheit eine Röhre durchströmt, von der Viskosität der Flüssigkeit, der Druckdifferenz, der Länge und dem Radius der Röhre abhängig. Besonders beachtenswert ist die Abhängigkeit der Durchflussrate von der vierten Potenz des Radius. Eine Halbierung des Radius führt – sofern die anderen Variablen nicht verändert werden – also zu einer sechzehnfachen Verminderung der Durchflussmenge pro Zeiteinheit.(287) Die Verringerung des Durchmessers einer 20-gauge Kanüle (0,9 mm) auf 23-gauge (0,6 mm) kann die Durchflussrate des ektomierten Glaskörpermaterials theoretisch um bis zu 80% vermindern. Daraus wird ersichtlich, dass die Entfernung des Glaskörpers mit 25-, und 23-gauge Vitrektomen mehr Zeit in Anspruch nimmt als mit 20-gauge Instrumenten. Demgegenüber führt der Wegfall des Sklerotomie- und Bindehautverschlusses bei den kleineren 23- und 25-gauge Instrumenten zu einer deutlichen Zeitersparnis gegenüber der konventionellen 20-gauge Vitrektomie, bei der sowohl die Bindehautperitomie als auch die Sklerotomien separat vernäht werden müssen.(235,237,267,278) Wimpissinger et al. beobachteten gleiche Operationszeiten bei der 20- und 23-gauge Vitrektomie, was möglicherweise darauf schließen lässt, dass sich die unterschiedliche Dauer der Operationsschritte in ihrem Fall ausgeglichen hatte.(272) In der Regel nehmen 23- und 25-gauge Vitrektomien jedoch weniger Zeit in Anspruch als die konventionelle 20-gauge PPV. Jene Zeit, die durch den geringeren Durchmesser der 20- und 23-gauge Operationsinstrumente bei der Entfernung des Glaskörpers verloren geht, wird durch das Wegfallen des Sklerotomieverschlusses gewöhnlich mehr als kompensiert.(9,235,274,276) In seltenen Fällen müssen 23- und 25-gauge Sklerotomien zusätzlich vernäht werden, um übermäßige Volumenverluste und eine damit verbundene postoperative Hypotonie zu vermeiden.(281) In dieser Studie betrug die mittlere Operationsdauer in der 23-gauge Gruppe  $29,2 \pm 16,3$  Minuten, und war somit – trotz der vergleichsweise hohen Rate einer zusätzlichen Vernähung der Sklerotomien von 22,2% – signifikant kürzer als die

durchschnittliche Operationsdauer von  $37,7 \pm 14,3$  Minuten in der 20-gauge Gruppe. Interessanterweise war der Unterschied der Operationsdauer der Vitrektomien im Fall einer kombinierten Kataraktoperation hingegen nicht signifikant (20-gauge:  $48,1 \pm 18,7$  Minuten; 23-gauge:  $40 \pm 10,1$  Minuten [ $p=0,29$ , Mann-Whitney-U-Test]).

Mit einer noch größeren Anzahl an Studienteilnehmern in unserer Studie hätte man mit Sicherheit noch aufschlussreichere Ergebnisse erzielen können. Ebenso hätte die relativ hohe Rate an postoperativen Netzhautablösungen in dieser Studie dadurch vermieden werden können. Die Stärke unserer Studie ist der konsekutive und vergleichsweise lange Nachbeobachtungszeitraum. Die Auswirkung der beiden evaluierten Operationsmethoden auf die Sehschärfe der Patienten konnte dadurch hinreichend erfasst werden. Darüber hinaus belegen unsere Resultate, dass eine präoperative Rubeosis iridis unabhängig von der Vitrektomiemethode zu einer erhöhten Inzidenz der postoperativen GK-Blutung führt. Einige Patienten erschienen, vermutlich aufgrund eines komplikationslosen postoperativen Verlaufs, nicht mehr zur Nachkontrolle auf der Klinik. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine Negativselektion zu vermeiden, wurden die fehlenden studienrelevanten Informationen telefonisch über die betreuenden Ophthalmologen dieser Patienten ermittelt. Als weitere Stärke unserer Studie empfinden wir die Tatsache, dass die Vitrektomien von verschiedenen Operateuren durchgeführt wurden, da dies dem klinischen Alltag näher kommt als die Auswertung der Operationsergebnisse eines einzelnen Chirurgen.

Unseren Ergebnissen zufolge ist die 23-gauge Vitrektomie im Fall einer persistierenden diabetischen GK-Blutung eine geeignete Alternative zur konventionellen 20-gauge Vitrektomie. Es zeigte sich jedoch auch, dass Patienten mit deutlich schlechterem Ausgangsvisus und/oder präoperativer Rubeosis – möglicherweise in Hinblick auf schwierigere Operationsbedingungen – bevorzugt mit der 20-gauge Technik vitrektomiert wurden. Die Endergebnisse in puncto Sehschärfe unterschieden sich bei beiden Gruppen nicht signifikant. Trotz der höheren Rate an postoperativer Hypotonie erwies sich die 23-gauge Methode in unserer Studie als ausreichend sicher, vor allem weil sich der Augeninnendruck ohne Intervention wieder normalisierte und keine weiteren Komplikationen

auftraten. Wir können des Weiteren die Rolle der Rubeosis iridis als Risikofaktor für ein schlechteres Ergebnis hinsichtlich des Endvisus und eine häufiger auftretende postoperative GK-Blutung bekräftigen. Unsere Resultate zeigen, dass die frühere operative Intervention bei Patienten mit persistierender diabetischer GK-Blutung zu geringeren Nachblutungsraten und Re-Operationsraten führt.

## 5 Literaturverzeichnis

- (1) Roden M. Diabetes mellitus-Definition, Klassifikation und Diagnose. Wien Klin Wochenschr 2009;121:5-7.
- (2) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch.Ophthalmol. 1984;102:520-526.
- (3) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch.Ophthalmol. 1984;102:527-532.
- (4) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91:1464-1474.
- (5) Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care 1992;15:1875-1891.
- (6) Wilkinson CP, Ferris FL,3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003;110:1677-1682.
- (7) Stur M, Egger S, Haas A, Kieselbach G, Mennel S, Michl R, et al. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung. Wien klin Wochenschr 2009;121:43-50.
- (8) Spirn MJ. Comparison of 25, 23 and 20-gauge vitrectomy. Curr.Opin.Ophthalmol. 2009;20:195-199.
- (9) Eckardt C. Transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy. Retina 2005;25:208-211.
- (10) Tolentino FI, Cajita VN, Gancayco T, Skates S. Vitreous hemorrhage after closed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 1989;96:1495–1500.
- (11) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health.Organ.Tech.Rep.Ser. 2003;916:i-viii, 1-149, backcover.

- (12) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
- (13) Dorner T, Rathmanner T, Lechleitner M, Schlögel R, Roden M, Lawrence K, et al. Public health aspects of diabetes mellitus-epidemiology, prevention strategies, policy implications: The first Austrian diabetes report. *Wien klin Wochenschr* 2006;118:513-519.
- (14) National Society to prevent blindness. Vision problems in the US:data analyses, definitions, data sources, detailed data table, analyses interpretation. New York, USA, 1980.
- (15) Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1988;95:1340-1348.
- (16) Grehn F. *Augenheilkunde*. 30th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. p. 217.
- (17) Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control. *Diabetes Care* 2001;24:1275-1279.
- (18) Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 2002;56:1-11.
- (19) Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001;24:1053-1059.
- (20) Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, Enger C, Vitale S, Patz A. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1990;108:215-218.
- (21) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23:1084-1091.
- (22) Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch.Ophthalmol.* 1998;116:874-886.

- (23) Stitt AW. The Role of Advanced Glycation in Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy. Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 190-194.
- (24) Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, Yasuda T, Kawano K, Tsukada Y. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 1998;41:131-137.
- (25) Sato E, Mori F, Igarashi S, Abiko T, Takeda M, Ishiko S, et al. Corneal advanced glycation end products increase in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2001;24:479-482.
- (26) Stitt AW, Moore JE, Sharkey JA, Murphy G, Simpson DA, Bucala R, et al. Advanced glycation end products in vitreous: Structural and functional implications for diabetic vitreopathy. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1998;39:2517-2523.
- (27) Gardiner TA, Anderson HR, Stitt AW. Inhibition of advanced glycation end-products protects against retinal capillary basement membrane expansion during long-term diabetes. *J.Pathol.* 2003;201:328-333.
- (28) Hammes HP, Alt A, Niwa T, Clausen JT, Bretzel RG, Brownlee M, et al. Differential accumulation of advanced glycation end products in the course of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1999;42:728-736.
- (29) Murata T, Nagai R, Ishibashi T, Inomuta H, Ikeda K, Horiuchi S. The relationship between accumulation of advanced glycation end products and expression of vascular endothelial growth factor in human diabetic retinas. *Diabetologia* 1997;40:764-769.
- (30) Schalkwijk CG, Ligtoet N, Twaalfhoven H, Jager A, Blaauwgeers HG, Schlingemann RO, et al. Amadori albumin in type 1 diabetic patients: correlation with markers of endothelial function, association with diabetic nephropathy, and localization in retinal capillaries. *Diabetes* 1999;48:2446-2453.
- (31) Stitt AW, Li YM, Gardiner TA, Bucala R, Archer DB, Vlassara H. Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats. *Am.J.Pathol.* 1997;150:523-531.

- (32) Hammes HP, Brownlee M, Edelstein D, Saleck M, Martin S, Federlin K. Aminoguanidine inhibits the development of accelerated diabetic retinopathy in the spontaneous hypertensive rat. *Diabetologia* 1994;37:32-35.
- (33) Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life Sci.* 2006;79:1040-1048.
- (34) Denis U, Lecomte M, Paget C, Ruggiero D, Wiernsperger N, Lagarde M. Advanced glycation end-products induce apoptosis of bovine retinal pericytes in culture: involvement of diacylglycerol/ceramide production and oxidative stress induction. *Free Radic.Biol.Med.* 2002;33:236-247.
- (35) Mamputu JC, Renier G. Signalling pathways involved in retinal endothelial cell proliferation induced by advanced glycation end products: inhibitory effect of gliclazide. *Diabetes Obes.Metab.* 2004;6:95-103.
- (36) Chibber R, Molinatti PA, Rosatto N, Lambourne B, Kohner EM. Toxic action of advanced glycation end products on cultured retinal capillary pericytes and endothelial cells: relevance to diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1997;40:156-164.
- (37) Stitt AW, McGoldrick C, Rice-McCaldin A, McCance DR, Glenn JV, Hsu DK, et al. Impaired retinal angiogenesis in diabetes: role of advanced glycation end products and galectin-3. *Diabetes* 2005;54:785-794.
- (38) Moore TC, Moore JE, Kaji Y, Frizzell N, Usui T, Poulaki V, et al. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2003;44:4457-4464.
- (39) Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murdaca J, Van Obberghen E. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J.Biol.Chem.* 2001;276:43836-43841.
- (40) Kobayashi T, Oku H, Komori A, Okuno T, Kojima S, Obayashi H, et al. Advanced glycation end products induce death of retinal neurons via activation of nitric oxide synthase. *Exp.Eye Res.* 2005;81:647-654.
- (41) Lecleire-Collet A, Tessier LH, Massin P, Forster V, Brasseur G, Sahel JA, et al. Advanced glycation end products can induce glial reaction and neuronal degeneration in retinal explants. *Br.J.Ophthalmol.* 2005;89:1631-1633.

- (42) Sano H, Nagai R, Matsumoto K, Horiuchi S. Receptors for proteins modified by advanced glycation endproducts (AGE)--their functional role in atherosclerosis. *Mech.Ageing Dev.* 1999;15;107:333-346.
- (43) Schmidt AM, Stern DM. RAGE: a new target for the prevention and treatment of the vascular and inflammatory complications of diabetes. *Trends Endocrinol.Metab.* 2000;11:368-375.
- (44) Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2001;17:436-443.
- (45) Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J.Biol.Chem.* 1992;267:14998-15004.
- (46) Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, Yamamoto Y, Yamamoto H. Advanced glycation endproducts inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor-1 in human microvascular endothelial cells. *Diabetologia* 1998;41:1435-1441.
- (47) Wautier JL, Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ.Res.* 2004;95:233-238.
- (48) Pachydaki SI, Tari SR, Lee SE, Ma W, Tseng JJ, Sosunov AA, et al. Upregulation of RAGE and its ligands in proliferative retinal disease. *Exp.Eye Res.* 2006;82:807-815.
- (49) Lorenzi M, Oates PJ. The Polyol Pathway and Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy.* Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 168.
- (50) Akagi Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH. Aldose reductase localization in human retinal mural cells. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1983;24:1516-1519.
- (51) Akagi Y, Yajima Y, Kador PF, Kuwabara T, Kinoshita JH. Localization of aldose reductase in the human eye. *Diabetes* 1984;33:562-566.
- (52) Dagher Z, Park YS, Asnaghi V, Hoehn T, Gerhardinger C, Lorenzi M. Studies of rat and human retinas predict a role for the polyol pathway in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004;53:2404-2411.
- (53) Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabrawey M, Platt DH, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr.Drug Targets* 2005;6:511-524

- (54) Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp.Diabetes Res.* 2007;2007:43603.
- (55) Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu.Rev.Nutr.* 1996;16:33-50.
- (56) Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am.J.Med.* 1991;91:31S-38S.
- (57) Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ, Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 2001;17:189-212.
- (58) Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int.Suppl.* 2000;77:26-30.
- (59) Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2000;414:813-820.
- (60) Paradies G, Petrosillo G, Pistolese M, Ruggiero FM. Reactive oxygen species generated by the mitochondrial respiratory chain affect the complex III activity via cardiolipin peroxidation in beef-heart submitochondrial particles. *Mitochondrion* 2001;1:151-159.
- (61) Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998;47:859-866.
- (62) Way KJ, Chou E, King GL. Identification of PKC-isoform-specific biological actions using pharmacological approaches. *Trends Pharmacol.Sci.* 2000;21:181-187.
- (63) Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 1992;258:607-614.
- (64) Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. *FASEB J.* 1995;9:484-496.
- (65) Liscovitch M, Cantley LC. Lipid second messengers. *Cell* 1994;77:329-334
- (66) Inoguchi T, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1992;89:11059-11063.

- (67) Shiba T, Inoguchi T, Sportsman JR, Heath WF, Bursell S, King GL. Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. *Am.J.Physiol.* 1993;265:783-93.
- (68) Inoguchi T, Xia P, Kunisaki M, Higashi S, Feener EP, King GL. Insulin's effect on protein kinase C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues. *Am.J.Physiol.* 1994;267:369-79.
- (69) Kunisaki M, Bursell SE, Umeda F, Nawata H, King GL. Normalization of diacylglycerol-protein kinase C activation by vitamin E in aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels. *Diabetes* 1994;43:1372-1377.
- (70) Park JY, Takahara N, Gabriele A, Chou E, Naruse K, Suzuma K, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes* 2000;49:1239-1248.
- (71) Prakash M, Sun JK, King GL. The Role of Protein Kinase C in Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy*. Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 208-212.
- (72) Bursell SE, Clermont AC, Kinsley BT, Simonson DC, Aiello LM, Wolpert HA. Retinal blood flow changes in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and no diabetic retinopathy. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1996;37:886-897.
- (73) Bursell SE, Takagi C, Clermont AC, Takagi H, Mori F, Ishii H, et al. Specific retinal diacylglycerol and protein kinase C beta isoform modulation mimics abnormal retinal hemodynamics in diabetic rats. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1997;38:2711-2720.
- (74) Deng D, Evans T, Mukherjee K, Downey D, Chakrabarti S. Diabetes-induced vascular dysfunction in the retina: role of endothelins. *Diabetologia* 1999;42:1228-1234.
- (75) Takagi C, Bursell SE, Lin YW, Takagi H, Duh E, Jiang Z, et al. Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1996;37:2504-2518.
- (76) Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, McAuley E, Archer DB. Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes* 1998;47:945-952.

- (77) Takagi C, King GL, Clermont AC, Cummins DR, Takagi H, Bursell SE. Reversal of abnormal retinal hemodynamics in diabetic rats by acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor. *Curr.Eye Res.* 1995;14:741-749.
- (78) Small KW, Stefansson E, Hatchell DL. Retinal blood flow in normal and diabetic dogs. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1987;28:672-675.
- (79) Konno S, Feke GT, Yoshida A, Fujio N, Goger DG, Buzney SM. Retinal blood flow changes in type I diabetes. A long-term follow-up study. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1996;37:1140-1148.
- (80) Clermont AC, Aiello LP, Mori F, Aiello LM, Bursell SE. Vascular endothelial growth factor and severity of nonproliferative diabetic retinopathy mediate retinal hemodynamics in vivo: a potential role for vascular endothelial growth factor in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 1997;124:433-446.
- (81) Abiko T, Abiko A, Clermont AC, Shoelson B, Horio N, Takahashi J, et al. Characterization of retinal leukostasis and hemodynamics in insulin resistance and diabetes: role of oxidants and protein kinase-C activation. *Diabetes* 2003;52:829-837.
- (82) Williamson JR, Kilo C. Extracellular matrix changes in diabetes mellitus. In: Scarpelli DG, Migahi G, editors. *Comparative pathobiology of major age-related diseases.* New York: Liss; 1984. p. 269-288.
- (83) Bruneval P, Foidart JM, Nochy D, Camilleri JP, Bariety J. Glomerular matrix proteins in nodular glomerulosclerosis in association with light chain deposition disease and diabetes mellitus. *Hum.Pathol.* 1985;16:477-484.
- (84) Scheinman JI, Fish AJ, Matas AJ, Michael AF. The immunohistopathology of glomerular antigens. II. The glomerular basement membrane, actomyosin, and fibroblast surface antigens in normal, diseased, and transplanted human kidneys. *Am.J.Pathol.* 1978;90:71-88.
- (85) Wolf G, Sharma K, Chen Y, Ericksen M, Ziyadeh FN. High glucose-induced proliferation in mesangial cells is reversed by autocrine TGF-beta. *Kidney Int.* 1992;42:647-656.
- (86) Murphy M, Godson C, Cannon S, Kato S, Mackenzie HS, Martin F, et al. Suppression subtractive hybridization identifies high glucose levels as a stimulus for expression of connective tissue growth factor and other genes in human mesangial cells. *J.Biol.Chem.* 1999;274:5830-5834.

- (87) Riser BL, Denichilo M, Cortes P, Baker C, Grondin JM, Yee J, et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2000;11:25-38.
- (88) Williamson JR, Chang K, Tilton RG, Prater C, Jeffrey JR, Weigel C, et al. Increased vascular permeability in spontaneously diabetic BB/W rats and in rats with mild versus severe streptozocin-induced diabetes. Prevention by aldose reductase inhibitors and castration. *Diabetes* 1987;36:813-821.
- (89) Stasek JE, Jr, Patterson CE, Garcia JG. Protein kinase C phosphorylates caldesmon77 and vimentin and enhances albumin permeability across cultured bovine pulmonary artery endothelial cell monolayers. *J.Cell.Physiol.* 1992;153:62-75.
- (90) Turner CE, Pavalko FM, Burridge K. The role of phosphorylation and limited proteolytic cleavage of talin and vinculin in the disruption of focal adhesion integrity. *J.Biol.Chem.* 1989;264:11938-11944.
- (91) Werth DK, Niedel JE, Pastan I. Vinculin, a cytoskeletal substrate of protein kinase C. *J.Biol.Chem.* 1983;258:11423-11426.
- (92) Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS, et al. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J.Clin.Invest.* 1996;98:2018-2026.
- (93) Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, Duh E, Ishii H, Takagi C, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-1480.
- (94) Thomas WE. Brain macrophages: on the role of pericytes and perivascular cells. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 1999;31:42-57.
- (95) Sims DE. The pericyte--a review. *Tissue Cell* 1986;18:153-174.
- (96) Hogan MJ, Feeney L. The Ultrastructure of the Retinal Vessels. li. the Small Vessels. *J.Ultrastruct.Res.* 1963;49:29-46.
- (97) Shepro D, Morel NM. Pericyte physiology. *FASEB J.* 1993:1031-1038.
- (98) Tilton RG, Faller AM, Burkhardt JK, Hoffmann PL, Kilo C, Williamson JR. Pericyte degeneration and acellular capillaries are increased in the feet of human diabetic patients. *Diabetologia* 1985;28:895-900.

- (99) Wakui S, Furusato M, Muto T, Ohshige H, Takahashi H, Ushigome S. Transforming growth factor-beta and urokinase plasminogen activator presents at endothelial cell-pericyte interdigitation in human granulation tissue. *Microvasc.Res.* 1997;54:262-269.
- (100) Pfister F, Yuxi F, Hammes HP. Pericyte Loss in the diabetic retina. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy*. Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 247-256.
- (101) Song S, Ewald AJ, Stallcup W, Werb Z, Bergers G. PDGFRbeta+ perivascular progenitor cells in tumours regulate pericyte differentiation and vascular survival. *Nat.Cell Biol.* 2005;7:870-879.
- (102) Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol.* 2005;7:452-464.
- (103) Rucker HK, Wynder HJ, Thomas WE. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain Res.Bull.* 2000;51:363-369
- (104) Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006;443:700-704.
- (105) Bauer HC, Steiner M, Bauer H. Embryonic development of the CNS microvasculature in the mouse: new insights into the structural mechanisms of early angiogenesis. *EXS* 1992;61:64-68.
- (106) Gerhardt H, Wolburg H, Redies C. N-cadherin mediates pericytic-endothelial interaction during brain angiogenesis in the chicken. *Dev.Dyn.* 2000;218:472-479.
- (107) Egginton S, Zhou AL, Brown MD, Hudlicka O. The role of pericytes in controlling angiogenesis in vivo. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2000;476:81-99.
- (108) Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J.Neurosci.Res.* 1998;53:637-644.
- (109) Wakui S, Yokoo K, Muto T, Suzuki Y, Takahashi H, Furusato M, et al. Localization of Ang-1, -2, Tie-2, and VEGF expression at endothelial-pericyte interdigitation in rat angiogenesis. *Lab.Invest.* 2006;86:1172-1184.
- (110) Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 1998;47:445-449.
- (111) Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J.Clin.Invest.* 1998;102:783-791.

- (112) Kern TS, Tang J, Mizutani M, Kowluru RA, Nagaraj RH, Romeo G, et al. Response of capillary cell death to aminoguanidine predicts the development of retinopathy: comparison of diabetes and galactosemia. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2000;41:3972-3978.
- (113) Cogan DG, Toussaint D, Kuwabara T. Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1961;66:366-378.
- (114) Hosoya K, Tomi M. Advances in the cell biology of transport via the inner blood-retinal barrier: establishment of cell lines and transport functions. *Biol.Pharm.Bull.* 2005;28:1-8.
- (115) Antonelli-Orlidge A, Smith SR, D'Amore PA. Influence of pericytes on capillary endothelial cell growth. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1989;140:1129-1131.
- (116) Kowluru RA, Chan PS. Capillary Dropout in Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy.* Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 268-275.
- (117) Niki T, Muraoka K, Shimizu K. Distribution of capillary nonperfusion in early-stage diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1431-1439.
- (118) Frank RN. Diabetic retinopathy. *N.Engl.J.Med.* 2004;350:48-58.
- (119) Powell ED, Field RA. Diabetic Retinopathy and Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1964;2:17-18.
- (120) Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006;55:2401-2411.
- (121) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N.Engl.J.Med.* 1994;331:1480-1487.
- (122) Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 1994;118:445-450.
- (123) Demircan N, Safran BG, Soylu M, Ozcan AA, Sizmaz S. Determination of vitreous interleukin-1 (IL-1) and tumour necrosis factor (TNF) levels in proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2006;20:1366-1369.
- (124) Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E, Kojima R, Hori S. Relationship between vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in diabetic retinopathy. *Retina* 2001;21:469-477.

- (125) Yuuki T, Kanda T, Kimura Y, Kotajima N, Tamura J, Kobayashi I, et al. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J.Diabetes Complications*. 2001;15:257-259.
- (126) Canataroglu H, Varinli I, Ozcan AA, Canataroglu A, Doran F, Varinli S. Interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-8 levels and cellular composition of the vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy, and traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ocul.Immunol.Inflamm*. 2005;13:375-381.
- (127) Brooks HL,Jr, Caballero S,Jr, Newell CK, Steinmetz RL, Watson D, Segal MS, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch.Ophthalmol*. 2004;122:1801-1807.
- (128) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am.J.Ophthalmol*. 2002;133:537-543.
- (129) Patel JI, Hykin PG, Gregor ZJ, Boulton M, Cree IA. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. *Br.J.Ophthalmol*. 2005;89:480-483.
- (130) Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N.Engl.J.Med*. 2005;353:782-792.
- (131) Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M, et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol*. 2005;139:476-481.
- (132) Hernandez C, Fonollosa A, Garcia-Ramirez M, Higuera M, Catalan R, Miralles A, et al. Erythropoietin is expressed in the human retina and it is highly elevated in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema. *Diabetes Care* 2006;29:2028-2033.
- (133) Limb GA, Chignell AH, Green W, LeRoy F, Dumonde DC. Distribution of TNF alpha and its reactive vascular adhesion molecules in fibrovascular membranes of proliferative diabetic retinopathy. *Br.J.Ophthalmol*. 1996;80:168-173.

- (134) Meleth AD, Agron E, Chan CC, Reed GF, Arora K, Byrnes G, et al. Serum inflammatory markers in diabetic retinopathy. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2005;46:4295-4301.
- (135) Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J.Clin.Invest.* 1996;97:2883-2890.
- (136) Esser P, Heimann K, Wiedemann P. Macrophages in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy: differentiation of subpopulations. *Br.J.Ophthalmol.* 1993;77:731-733.
- (137) Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1999;96:10836-10841
- (138) Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al. A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J.* 2004;18:1450-1452.
- (139) McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Lutty GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am.J.Pathol.* 1995;147:642-653.
- (140) Zhang J, Gerhardinger C, Lorenzi M. Early complement activation and decreased levels of glycosylphosphatidylinositol-anchored complement inhibitors in human and experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2002;51:3499-3504.
- (141) Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, Cai WY, Suzuma I, Pak J, et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J.* 2003;17:76-78.
- (142) Gerhardinger C, Costa MB, Coulombe MC, Toth I, Hoehn T, Grosu P. Expression of acute-phase response proteins in retinal Muller cells in diabetes. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2005;46:349-357.
- (143) Erickson KK, Sundstrom JM, Antonetti DA. Vascular permeability in ocular disease and the role of tight junctions. *Angiogenesis* 2007;10:103-117.

- (144) Antonetti DA, VanGuilder HD, Cheng ML. Vascular Permeability in Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy. Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 334-342.
- (145) Tout S, Chan-Ling T, Hollander H, Stone J. The role of Muller cells in the formation of the blood-retinal barrier. *Neuroscience* 1993;55:291-301.
- (146) Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989;246:1309-1312.
- (147) Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-1309.
- (148) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat.Med.* 2003;9:669-676.
- (149) Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem.Soc.Trans.* 2003;31:1171-1177.
- (150) Behzadian MA, Windsor LJ, Ghaly N, Liou G, Tsai NT, Caldwell RB. VEGF-induced paracellular permeability in cultured endothelial cells involves urokinase and its receptor. *FASEB J.* 2003;17:752-754.
- (151) Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2006;47:5106-5115.
- (152) Adamis AP, Shima DT, Yeo KT, Yeo TK, Brown LF, Berse B, et al. Synthesis and secretion of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human retinal pigment epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993;193:631-638.
- (153) Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch.Ophthalmol.* 1995;113:1538-1544.
- (154) Duh EJ. Retinal Neovascularization and the Role of VEGF. In: Duh E, editor. Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy. Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 354-368.

- (155) Kelly BD, Hackett SF, Hirota K, Oshima Y, Cai Z, Berg-Dixon S, et al. Cell type-specific regulation of angiogenic growth factor gene expression and induction of angiogenesis in nonischemic tissue by a constitutively active form of hypoxia-inducible factor 1. *Circ.Res.* 2003;93:1074-1081
- (156) Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit.Rev.Oncol.Hematol.* 2006;59:15-26.
- (157) Lahdenranta J, Pasqualini R, Schlingemann RO, Hagedorn M, Stallcup WB, Bucana CD, et al. An anti-angiogenic state in mice and humans with retinal photoreceptor cell degeneration. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2001;98:10368-10373.
- (158) Amin RH, Frank RN, Kennedy A, Elliott D, Puklin JE, Abrams GW. Vascular endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1997;38:36-47.
- (159) Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, Mimura T, Eguchi S, Noma H, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:294-301.
- (160) Bresnick GH. Diabetic retinopathy viewed as a neurosensory disorder. *Arch.Ophthalmol.* 1986;104:989-990.
- (161) Wolter JR. Diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 1961;51:1123-1141.
- (162) Bloodworth JM, Jr. Diabetic retinopathy. *Diabetes* 1962;11:1-22.
- (163) Aizu Y, Oyanagi K, Hu J, Nakagawa H. Degeneration of retinal neuronal processes and pigment epithelium in the early stage of the streptozotocin-diabetic rats. *Neuropathology* 2002;22:161-170.
- (164) Park SH, Park JW, Park SJ, Kim KY, Chung JW, Chun MH, et al. Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina. *Diabetologia* 2003;46:1260-1268.
- (165) Gastinger MJ, Singh RS, Barber AJ. Loss of cholinergic and dopaminergic amacrine cells in streptozotocin-diabetic rat and Ins2Akita-diabetic mouse retinas. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 2006;47:3143-3150.
- (166) Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis.Neurosci.* 2000;17:463-471.

- (167) Meyer-RusenberG B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2007;245:1009-1018.
- (168) Chihara E, Matsuoka T, Ogura Y, Matsumura M. Retinal nerve fiber layer defect as an early manifestation of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993;100:1147-1151.
- (169) Hyvarinen L, Laurinen P, Rovamo J. Contrast sensitivity in evaluation of visual impairment due to diabetes. *Acta Ophthalmol.* 1983;61:94-101.
- (170) Di Leo MA, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Greco AV, Ghirlanda G. Presence and further development of retinal dysfunction after 3-year follow up in IDDM patients without angiographically documented vasculopathy. *Diabetologia* 1994;37:911-916.
- (171) Di Leo MA, Falsini B, Caputo S, Ghirlanda G, Porciatti V, Greco AV. Spatial frequency-selective losses with pattern electroretinogram in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients without retinopathy. *Diabetologia* 1990;33:726-730.
- (172) Palmowski AM, Sutter EE, Bearse MA,Jr, Fung W. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1997;38:2586-2596.
- (173) Caputo S, Di Leo MA, Falsini B, Ghirlanda G, Porciatti V, Minella A, et al. Evidence for early impairment of macular function with pattern ERG in type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13:412-418.
- (174) VanGuilder HD, Gardner TW, Barber AJ. Neuroglial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy.* Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 288
- (175) Meyerle CB, Chew EY, Ferris FL III. Nonproliferative Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy.* Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 4-21.
- (176) Kuwabara T, Cogan DG. Studies of retinal vascular patterns. I. Normal architecture. *Arch.Ophthalmol.* 1960;64:904-911.
- (177) Kanski JJ. *Klinische Ophthalmologie: Lehrbuch und Atlas.* 6.Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag; 2008.

- (178) Wilkinson CP. Achieving consensus on an international clinical classification for diabetic retinopathy. Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology 2002 Annual Meeting, Orlando, FL, October 20-23, 2002
- (179) Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981;88:601-612.
- (180) Wise GN. Retinal neovascularization. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.* 1956;54:729-826.
- (181) Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns. VII. Acellular change. *Invest.Ophthalmol.* 1965;4:1049-1064.
- (182) Bresnick GH, De Venecia G, Myers FL, Harris JA, Davis MD. Retinal ischemia in diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1975;93:1300-1310.
- (183) Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978;85:82-106.
- (184) Davis MD. Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1965;74:741-751.
- (185) Taylor E, Dobree JH. Proliferative diabetic retinopathy. Site and size of initial lesions. *Br.J.Ophthalmol.* 1970;54:11-18.
- (186) Danis RP, Davis MD. Proliferative Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy.* Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 32-39.
- (187) Folkman J, Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. *Ann.Surg.* 1987;206:374-383.
- (188) Kampik A, Kenyon KR, Michels RG, Green WR, de la Cruz ZC. Epiretinal and vitreous membranes. Comparative study of 56 cases. *Arch.Ophthalmol.* 1981;99:1445-1454.
- (189) Nork TM, Wallow IH, Sramek SJ, Anderson G. Muller's cell involvement in proliferative diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1987;105:1424-1429.
- (190) Bandello F, Gass JD, Lattanzio R, Brancato R. Spontaneous regression of neovascularization at the disk and elsewhere in diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 1996;122:494-501.
- (191) Dobree JH. Proliferative Diabetic Retinopathy: Evolution of the Retinal Lesions. *Br.J.Ophthalmol.* 1964;48:637-649.

- (192) Tasman W. Diabetic vitreous hemorrhage and its relationship to hypoglycemia. *Mod.Probl.Ophthalmol.* 1979;20:413-414.
- (193) Anderson B,Jr. Activity and diabetic vitreous hemorrhages. *Ophthalmology* 1980;87:173-175.
- (194) Bresnick GH, Haight B, de Venecia G. Retinal wrinkling and macular heterotopia in diabetic retinopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1979;97:1890-1895.
- (195) Beetham WP. Visual Prognosis of Proliferating Diabetic Retinopathy. *Br.J.Ophthalmol.* 1963;47:611-619.
- (196) Ramsay WJ, Ramsay RC, Purple RL, Knobloch WH. Involutional diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 1977;84:851-858.
- (197) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema, ETDRS report no 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806
- (198) Wilkinson CP, Ferris FL,3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-1682.
- (199) Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:823-833.
- (200) Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F,3rd. Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology* 1989;96:746-50; discussion 750-1.
- (201) Gonzalez Villalpando C, Gonzalez Villalpando ME, Martinez Diaz S, Rivera Martinez D, Arredondo Perez B, Islas Andrade S, et al. A diabetic retinopathy screening program as a strategy for blindness prevention. *Arch.Med.Res.* 1997;28:129-135.
- (202) Teich SA, Walsh JB. A grading system for iris neovascularization. Prognostic implications for treatment. *Ophthalmology* 1981;88:1102-1106.
- (203) Hamanaka T, Akabane N, Yajima T, Takahashi T, Tanabe A. Retinal ischemia and angle neovascularization in proliferative diabetic retinopathy. *Am.J.Ophthalmol.* 2001;132:648-658.

- (204) Leese GP, Ellis JD, Morris AD, Ellingford A. Does direct ophthalmoscopy improve retinal screening for diabetic eye disease by retinal photography? *Diabet.Med.* 2002;19:867-869.
- (205) Rudnisky CJ, Hinz BJ, Tennant MT, de Leon AR, Greve MD. High-resolution stereoscopic digital fundus photography versus contact lens biomicroscopy for the detection of clinically significant macular edema. *Ophthalmology* 2002;109:267-274.
- (206) Herbert HM, Jordan K, Flanagan DW. Is screening with digital imaging using one retinal view adequate? *Eye* 2003;17:497-500.
- (207) Margolis R, Kaiser PK. Diagnostic Modalities in Diabetic Retinopathy. In: Duh E, editor. *Contemporary Diabetes: Diabetic Retinopathy*. Totowa (NJ): Humana Press; 2008. p. 111-118.
- (208) Rabb MF, Burton TC, Schatz H, Yannuzzi LA. Fluorescein angiography of the fundus: a schematic approach to interpretation. *Surv.Ophthalmol.* 1978;22:387-403.
- (209) Gass JD. A fluorescein angiographic study of macular dysfunction secondary to retinal vascular disease. IV. Diabetic retinal angiopathy. *Arch.Ophthalmol.* 1968;80:583-591.
- (210) Kohner EM, Dollery CT. Fluorescein angiography of the fundus in diabetic retinopathy. *Br.Med.Bull.* 1970;26:166-170.
- (211) Norton EW, Gutman F. Diabetic retinopathy studied by fluorescein angiography. *Ophthalmologica* 1965;150:5-17.
- (212) Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1440-1446.
- (213) Ozdek SC, Erdinc MA, Gurelik G, Aydin B, Bahceci U, Hasanreisoglu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica* 2005;219:86-92.
- (214) Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, Cox TA, Gallemore R, Greven CM, et al. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1999;106:2068-2073.
- (215) Baumal CR. Clinical applications of optical coherence tomography. *Curr.Opin.Ophthalmol.* 1999;10:182-188.

- (216) Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998;105:360-370.
- (217) Ripandelli G, Coppe AM, Capaldo A, Stirpe M. Optical coherence tomography. *Semin.Ophthalmol.* 1998;13:199-202.
- (218) Gallemore RP, Jumper JM, McCuen BW,2nd, Jaffe GJ, Postel EA, Toth CA. Diagnosis of vitreoretinal adhesions in macular disease with optical coherence tomography. *Retina* 2000;20:115-120.
- (219) Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg.Lasers* 2000;31:187-191.
- (220) Cunha-Vaz J. Lowering the risk of visual impairment and blindness. *Diabet.Med.* 1998;15:47-50.
- (221) Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1998;39:233-252.
- (222) Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156-163.
- (223) Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am.J.Ophthalmol.* 1976 Apr;81:383-396.
- (224) Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987;94:761-774.
- (225) Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int.Ophthalmol.Clin.* 1987;27:254-264.

- (226) Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:766-785.
- (227) Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch.Ophthalmol.* 1995;113:1144-1155.
- (228) Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.* 1996;94:505-537.
- (229) Bodanowitz S, Hesse L, Weinand F, Kroll P. Vitrectomy in diabetic patients with a blind fellow eye. *Acta Ophthalmol.Scand.* 1996;74:84-88.
- (230) Gupta A, Gupta V, Dogra MR, Pandav SS. Risk factors influencing the treatment outcome in diabetic macular oedema. *Indian J.Ophthalmol.* 1996;44:145-148.
- (231) Grehn F. *Augenheilkunde.* 30th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. p. 258-267.
- (232) Kasner D, Miller GR, Taylor WH, Sever RJ, Norton W. Surgical treatment of amyloidosis of the vitreous. *Trans.Am.Acad.Ophthalmol.Otolaryngol.* 1968;72:410-418.
- (233) Machemer R, Buettner H, Norton EW, Parel JM. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans.Am.Acad.Ophthalmol.Otolaryngol.* 1971;75:813-820.
- (234) O'Malley C, Heintz RM S. Vitrectomy with an alternative instrument system. *Ann.Ophthalmol.* 1975;7:585-8, 591-4.
- (235) Fujii GY, De Juan E,Jr, Humayun MS, Pieramici DJ, Chang TS, Awh C, et al. A new 25-gauge instrument system for transconjunctival sutureless vitrectomy surgery. *Ophthalmology* 2002 Oct;109:1807-1812.
- (236) Gupta OP, Ho AC, Kaiser PK, Regillo CD, Chen S, Dyer DS, et al. Short-term outcomes of 23-gauge pars plana vitrectomy. *Am.J.Ophthalmol.* 2008;146:193-197.
- (237) Misra A, Ho-Yen G, Burton RL. 23-Gauge Sutureless Vitrectomy and 20-Gauge Vitrectomy: a Case Series Comparison. *Eye (Lond)* 2009;23:1187-1191.

- (238) Okamoto F, Okamoto C, Sakata N, Hiratsuka K, Yamane N, Hiraoka T, et al. Changes in corneal topography after 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy versus after 20-gauge standard vitrectomy. *Ophthalmology* 2007;114:2138-2141.
- (239) Yanyali A, Celik E, Horozoglu F, Nohutcu AF. Corneal topographic changes after transconjunctival (25-gauge) sutureless vitrectomy. *Am.J.Ophthalmol.* 2005;140:939-941.
- (240) Tsang CW, Cheung BT, Lam RF, Lee GK, Yuen CY, Lai TY, et al. Primary 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Retina* 2008;28:1075-1081.
- (241) Riemann CD, Miller DM, Foster RE, Petersen MR. Outcomes of transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy with silicone oil infusion. *Retina* 2007;27:296-303.
- (242) Ibarra MS, Hermel M, Prenner JL, Hassan TS. Longer-term outcomes of transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. *Am.J.Ophthalmol.* 2005;139:831-836.
- (243) Lai MM, Ruby AJ, Sarrafizadeh R, Urban KE, Hassan TS, Drenser KA, et al. Repair of primary rhegmatogenous retinal detachment using 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. *Retina* 2008;28:729-734.
- (244) Miller DM, Riemann CD, Foster RE, Petersen MR. Primary repair of retinal detachment with 25-gauge pars plana vitrectomy. *Retina* 2008;28:931-936.
- (245) Kunitomo DY, Kaiser RS, Wills Eye Retina Service. Incidence of endophthalmitis after 20- and 25-gauge vitrectomy. *Ophthalmology* 2007;114:2133-2137.
- (246) Chang LK, Sarraf D. Current and future approaches in the prevention and treatment of diabetic retinopathy. *Clin.Ophthalmol.* 2008;2:425-433.
- (247) Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J.Ocul.Pharmacol.Ther.* 2006;22:200-207.

- (248) Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006;113:1533-1538.
- (249) Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch.Ophthalmol.* 2009;127:245-251.
- (250) Cunningham ET,Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
- (251) Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006;113:1706-1712.
- (252) Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology* 2007;114:743-750.
- (253) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-1695.15.
- (254) Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol.Clin.North Am.* 2006;19:335-344.
- (255) Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006;26:699-700.
- (256) Danis RP, Bingaman DP, Jirousek M, Yang Y. Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKCbeta inhibition with LY333531. *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* 1998;39:171-179.

- (257) PKC-DRS2 Group, Aiello LP, Davis MD, Girach A, Kles KA, Milton RC, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221-2230.
- (258) PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch.Ophthalmol.* 2007;125:318-324.
- (259) Smiddy WE, Feuer W, Irvine WD, Flynn HW Jr, Blankenship GW. Vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy. Functional outcomes. *Ophthalmology* 1995;102:1688-1695.
- (260) Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, Rice TA. Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology* 1983;90:522-530.
- (261) Novak M, Rice T, Michels R. Vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1485-1489.
- (262) Soto-Pedre E, Hernaez-Ortega MC, Vazquez JA. Risk factors of postoperative hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12:335-341.
- (263) Lo WR, Kim SJ, Aaberg TH sr, et al. Visual outcomes and incidence of recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy in diabetic eyes pretreated with bevacizumab (avastin). *Retina* 2009;29:926-931.
- (264) Hershberger VS, Augsburger JJ, Hutchins RK, Raymond LA, Krug S. Fibrovascular ingrowth at sclerotomy sites in vitrectomized diabetic eyes with recurrent vitreous hemorrhage: Ultrasound biomicroscopy findings. *Ophthalmology* 2004;111:1215-1221.
- (265) Yeh PT, Yang CM, Yang CH, Huang JS. Cryotherapy of the anterior retina and sclerotomy sites in diabetic vitrectomy to prevent recurrent vitreous hemorrhage: An ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology* 2005;112:2095-2102.
- (266) West JF, Gregor ZJ. Fibrovascular ingrowth and recurrent hemorrhage following diabetic vitrectomy. *Br J Ophthalmol* 2000;84:822-825.
- (267) Nagpal M, Wartikar S, Nagpal K. Comparison of clinical outcomes and wound dynamics of sclerotomy ports of 20, 25 and 23 gauge vitrectom. *Retina* 2009;29:225-231.

- (268) Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS). Two-year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Report no 1. *Ophthalmology* 1985;92:492-502.
- (269) Lange C, Feltgen N, Junker B, Schulze-Bonsel K, Bach M. Resolving the clinical acuity categories "hand motion" and "count fingers" using the Freiburg Visual Acuity Test (FrACT). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:137-142.
- (270) Mason JO 3<sup>rd</sup>, Colagross CT, Halem T, et al. Visual outcome and risk factors for light perception and no light perception vision after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:231-235.
- (271) Sharma S, Hollands H, Brown GC, Brown MM, Shah GK, Sharma SM. The cost-effectiveness of early vitrectomy for the treatment of vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:230-234.
- (272) Wimpissinger B, Kellner L, Brannath W, et al. 23-gauge versus 20-gauge system for pars plana vitrectomy: a prospective randomized clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1483-1487.
- (273) Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958-964.
- (274) Hubschman JP, Gupta A, Bourla DH, et al. 20-, 23-, and 25-gauge vitreous cutters. *Retina* 2008;28:249-257.
- (275) Fine HF, Iranmanesh R, Iturralde D, Spaide RF. Outcomes of 77 consecutive cases of 23-gauge transconjunctival vitrectomy surgery posterior segment disease. *Ophthalmology* 2007;114:1197-2000.
- (276) Lakhanpal RR, Humayun MS, De Juan E Jr., et al. Outcomes of 140 consecutive cases of 25-gauge transconjunctival surgery for posterior disease. *Ophthalmology* 2005;112:817-824.
- (277) Thompson JF, Auer CL, de Bustros S, et al. Prognostic indicators of success and failure in vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986;93:290-295.
- (278) Haas A, Seidel G, Steinbrugger I, et al. Twenty-three-gauge and 20-gauge vitrectomy in epiretinal membrane surgery. *Retina* 2009; Epub ahead of print.

- (279) Tewari A, Shah GK, Fang A. Visual outcomes with 23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy. *Retina* 2008;28:258-262.
- (280) Lott MN, Manning MH, Singh J, et al. 23-gauge vitrectomy in 100 eyes. Short-Term Visual Outcomes and Complications. *Retina* 2008;28:1193-1200.
- (281) Singh RP, Bando H, Brasil OF, et al. Evaluation of wound closure using different incision techniques with 23-gauge and 25-gauge microincision vitrectomy systems. *Retina* 2008;28:242-248.
- (282) Gupta OP, Maguire JI, Eagle RC, Garg SJ Jr, Gonye GE. The competency of Pars Plana Vitrectomie Incisions: A Comparative Histologic and Spectrophotometric Analysis. *Am J Ophthalmol* 2009;147:243-250.
- (283) Scott IU, Flynn HW Jr., Dev S, et al. Endophthalmitis after 25-gauge and 20-gauge pars plana vitrectomy: incidence and outcomes. *Retina* 2008;28:138-142.
- (284) Mason JO 3<sup>rd</sup>, Yunker JJ, Vail RS, et al. Incidence of endophthalmitis following 20-gauge and 25-gauge vitrectomy. *Retina* 2008;28:1352-1354.
- (285) Parolini B, Romanelli F, Prigione G, Pertile G. Incidence of endophthalmitis in a large series of 23-gauge and 20-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:895-898.
- (286) Ahmadieh H, Shoeibi N, Entezari M, Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009;116:1943-1948.
- (287) Seibt W. *Physik für Mediziner*. 4. unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2001. p. 145.

# Projektplan

## - Februar 2009:

- Auswahl des Themas aus der Themenbörse (Mugthesis) der Medizinischen Universität Graz.
- Treffen mit dem Betreuer und Vereinbarung einer zukünftigen Zusammenarbeit an dem gewählten Thema. Erste Besprechung der beiderseitigen Erwartungen bezüglich des Aufbaus, Inhalts, Umfangs und des Zieles der Diplomarbeit. Vereinbarung eines weiteren Treffens.
- Einlesen in die entsprechende Literatur seitens des Studenten.

## - März 2009:

- Treffen mit dem Betreuer und Aufklärung von medizinischen Fragestellungen zum Verständnis der zu bearbeitenden Materie. Besprechung über die Form und den Umfang des zu erstellenden Konzeptes der Diplomarbeit.

## - April 2009:

- Treffen mit dem Betreuer. Abgabe des Konzeptformulares für wissenschaftliche Arbeiten. Bereitstellung von Fachliteratur durch den Betreuer. Vereinbarung der nächsten Zusammenkunft.
- Einreichen des Konzeptformulares durch den Betreuer. Meldung der Diplomarbeit an den Studienrektor. Betrauung der Betreuung der Diplomarbeit. Offizielle Zuteilung des Studenten zum entsprechenden Diplomarbeitsthema.
- Erstellung eines Projektplanes ( Beginn, Meilensteine, voraussichtliche Beendigung). Vorlage einer groben inhaltlichen Gliederung der Diplomarbeit.
- Famulatur auf der Universitäts- Augenklinik Graz zur Herstellung eines praktischen Bezugs seitens des Studenten.
- Treffen mit dem Betreuer. Gemeinsame Bearbeitung des erstellten Projektplanes und der inhaltlichen Gliederung der Diplomarbeit. Festlegen von

Meilensteinen und damit verbundenen weiteren Treffen anhand des Projektplanes.

**- Mai bis September 2009:**

- Beginn der praktischen Durchführung der Diplomarbeit. Bearbeitung der zur Verfügung gestellten Fachliteratur und eigenständige Recherche. Sammlung und Ordnung von themenspezifischem relevantem Wissen.
- Niederschrift des theoretischen Teils der Diplomarbeit.
- Anwesenheit bei Operationen, Vor- und Nachbesprechungen von Patienten mit themenrelevanten Pathologien.
- Sammlung von Patientendaten aus dem Archiv der Augenklinik.
- Statistische Auswertung der entsprechenden Daten.
- Interpretation der Ergebnisse.

**- Oktober bis Dezember 2009:**

- Niederschrift des experimentellen Teils der Diplomarbeit.
- Fertigstellung der Diplomarbeit .
- Einreichen der Diplomarbeit beim Betreuer und zeitgleich beim Studienrektorat.

**- Jänner und Februar 2010:**

- Beurteilung der Diplomarbeit durch den Betreuer
- Approbation, Diplomprüfung
- Nutzung der Diplomarbeit als Poster