

Aus der Klinik für Augenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Walter Sekundo
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Stellenwert der Vitrektomie in der Therapie des diabetischen
Makulaödems**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Rodrigo Barbieri
aus Estância Velha (Brasilien)

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Jörg C. Schmidt

1. Korreferent: Prof. Dr. Rüdiger Göke

Machen!

Prof. Dr. med. Peter Kroll gewidmet

1. Inhaltverzeichnis

1. Inhaltverzeichnis	4
2. Einleitung	6
2.1 Der Glaskörper.....	6
2.1.1 Embryologie.....	6
2.1.2 Anatomie und Physiologie.....	6
2.2 Diabetische Retinopathie	7
2.2.1 Einteilung.....	8
2.2.2 Epidemiologie der diabetischen Retinopathie	12
2.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie.....	13
2.3 Das diabetische Makulaödem	15
2.3.1 Einteilung.....	15
2.3.2 Epidemiologie	16
2.3.3 Ätiologie und Pathophysiologie.....	16
2.3.4 Der pathologische Glaskörper	16
2.4 Evidenz basierte Medizin in der Therapie des diabetischen Makulaödems	19
2.4.1 Lasertherapie.....	19
2.4.2 Corticoide.....	20
Triamcinolon.....	20
Dexamethason.....	20
Fluocinolon	21
2.4.3 Anti-VEGF.....	22
Bevacizumab.....	22
Ranibizumab	23
Aflibercept	24
2.4.4 Vitrektomie	25
2.4.5 Aktuelle Therapie des diabetischen Makulaödems	32
3. Fragestellung	33
4. Material und Methode	35
4.1 Datenerfassung der Studie	35
4.1.1 Einschlusskriterien.....	35
4.1.2 Ausschlusskriterien	35
4.1.3 Patienten.....	36

4.2 Übersicht der klinischen Daten	42
4.3 Untersuchungen	44
4.3.1 Bestimmung der Sehschärfe	44
4.3.2 Fluoreszenzangiographie	45
4.3.3 Optische Kohärenztomographie	46
4.4 Vitrektomie	47
5. Ergebnisse	48
5.1 Funktionelle Ergebnisse.....	48
5.1.1 Visusergebnisse	49
5.1.2 Epiretinalen Membranen (ERM)	50
5.1.3 Glaskörperblutung (GKB)	50
5.1.4 Traktionen.....	51
5.1.5 Z.n. intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM)	51
5.1.6 PDVR-B.....	51
5.1.7 Alter der Patienten bei der Operation	52
5.2 Morphologische Ergebnisse.....	53
5.3 Statistische Prüfung	55
5.3.1 Signifikanz nach Gruppen	55
5.3.2 Korrelation zwischen Visus und OCT	58
5.3.3 Lineares Modell um den postoperativen Visus vorherzusagen	59
6. Diskussion	61
7. Zusammenfassung.....	67
8. Abkürzungsverzeichnis	69
9. Abbildungsverzeichnis	70
10. Literaturverzeichnis.....	71
11. Danksagung.....	88

2. Einleitung

2.1 Der Glaskörper

2.1.1 Embryologie

Der Glaskörper des Auges entwickelt sich aus dem Mesoektoderm und dem Neuroektoderm des Neuralrohrs und füllt den Raum zwischen der Linse und dem Augenbecher aus. In der Embryogenese des Glaskörpers wurden drei aufeinander folgende Stadien erkannt.

– Bei dem primären Glaskörper handelt es sich um eine gefäßreiche Achse, die sich aus der Augenspalte durch den zukünftigen Glaskörperaum bis hinter die Linse zieht (Tunica vasculosa lentis) und die wichtigste Nährstoffversorgung der sich entwickelnden Linse darstellt.

– Der sekundäre Glaskörper ist die Hauptkomponente des adulten Glaskörpers und füllt den Raum zwischen dem hyaloidalen System und der Netzhaut. Später drückt der sekundäre Glaskörper die Residuen der Arteria hyaloidea nach vorne und nach axial. Am Anfang füllt sich der Raum vor allem mit Müllerschen Stützzellen und Epithelzellen des Ziliarkörpers, deren Funktion vor allem die Bildung von Kollagenfibrillen ist. Später wandern und verdicken sich diese Zellen in Richtung der Peripherie und bilden somit den Kortex des Glaskörpers.

– Durch die Entwicklung des gelförmigen Glaskörpers um den Linsenäquator und um den an den Pars plana angrenzenden Bereich des Ziliarkörpers bildet sich der tertiäre Glaskörper, der auch als Glaskörperbasis bekannt ist. Dieser Bereich verdichtet sich und trägt zur Bildung des fibrillären Netzwerkes der Zonulafasern und des kortikalen Gels der Glaskörperbasis bei.

2.1.2 Anatomie und Physiologie

Der Glaskörper mit einem Volumen von ca. 4 ml füllt ca. $\frac{2}{3}$ des Augapfels aus und besteht zu 98 % aus Wasser und zu 2 % aus Kollagenfasern und Hyaluronsäure. Anatomisch wird der Glaskörper in einen kortikalen, einen intermediären und einen zentralen Bereich aufgeteilt.

Der Glaskörperkortex ist der periphere Bereich des Glaskörpers, der an die Linse, die hintere Augenkammer, an den Ziliarkörper und an die Netzhaut angrenzt. Die periphere Befestigung des Glaskörperkortex ist an der Glaskörperbasis, am Rand der Sehnervpapille, entlang der retinalen Blutgefäße und um die Verbindung der hinteren

Linsenkapsel mit dem embryonalen primären Glaskörper (Ligamentum hyaloideo-capsulare) deutlich am stärksten.

Der intermediäre Glaskörper füllt den Raum zwischen dem Glaskörperkortex und dem Cloquet-Kanal aus und besteht azellulär ausschließlich aus der gelartigen Glaskörpersubstanz. Im Laufe des Lebens entstehen durch Glaskörperverflüssigungen (Syneresis) Anhäufungen von Kollagenfibrillen, die sogenannten Glaskörpertrübungen.

Der zentrale Glaskörper ist das Residuum des embryonalen primären Glaskörpers und dehnt sich von der Linsenrückfläche (Ligamentum hyaloideo-capsulare) bis zur Sehnervpapille hin und enthält vorwiegend flüssiges Glaskörpermaterial.

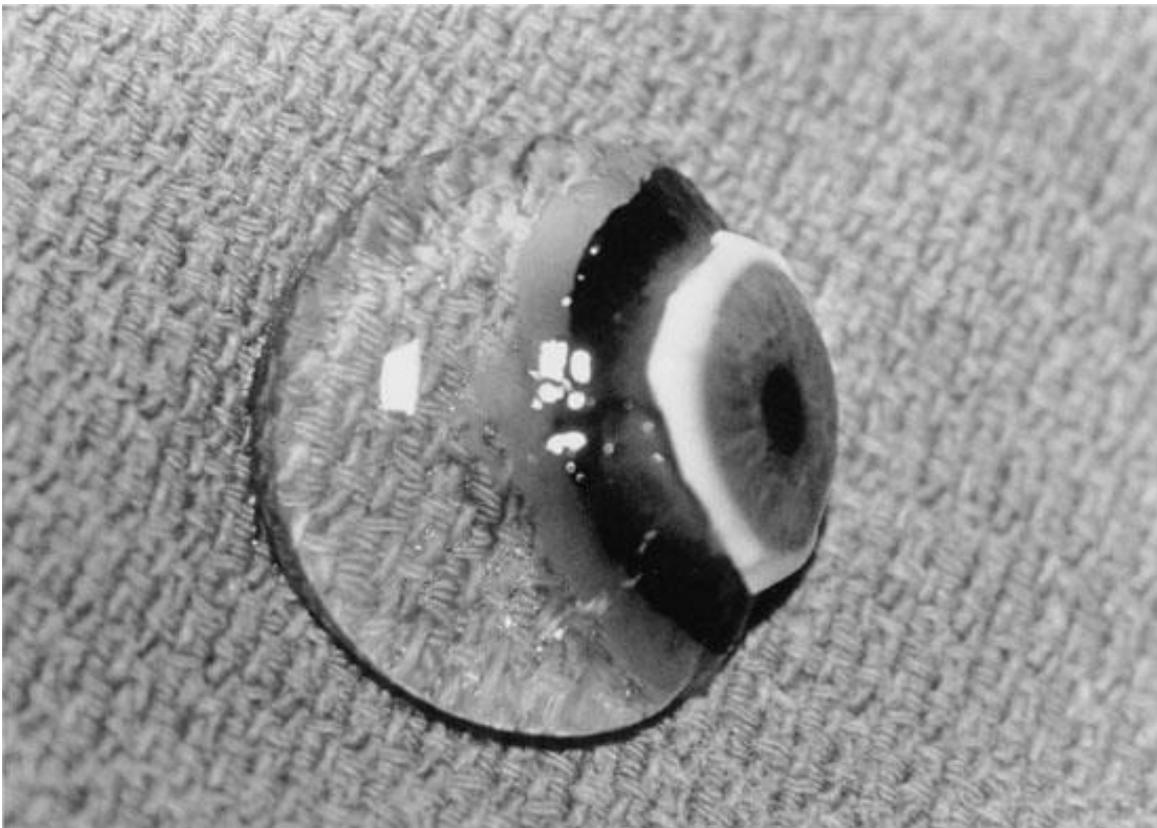


Abb 1: Glaskörper eines neun Monate alten Kindes nach Dissektion der Sklera, Choroidea und Retina (Sebag 2002)

2.2 Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie stellt die häufigste Komplikation des Diabetes mellitus dar. Die Hyperglykämie führt zu einer progressiven Gefäßveränderung mit Kapillarverschluss einerseits und andererseits zu einer gesteigerten Kapillarpermeabilität. Die genaue Ursache dieser irreversibel morphologischen und funktionellen Veränderungen der Netzhautgefäße ist nur zum Teil geklärt. Die diabetische Retinopathie

kann derzeit alleine durch die medizinische Behandlung in Form der Blutzuckereinstellung nicht verhindert, sondern bestenfalls aufgehalten werden (DCCT 1993).

2.2.1 Einteilung

Eine allgemeine akzeptierte Einteilung der diabetischen Retinopathie gibt es nicht.

Die 5 wichtigsten multizentrischen Studien, die zu den aktuellen Einteilungen geführt haben, sind:

- | | |
|---|--------------|
| 1. Diabetic Retinopathy Study 1971 – 75 | (DRS 1979) |
| 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study 1979 – 91 | (ETDRS 1985) |
| 3. Diabetic Retinopathie Vitrectomy Study 1979 – 90 | (DRVS 1988) |
| 4. Diabetic Controls and Complications Trial 1983 – 93 | (DCCT 1993) |
| 5. United Kingdom Prospective Diabetes Study 1977 – 99 | (UKPS 1991) |

Die erste Klassifikation, die Airlie House Klassifikation 1969 (Goldberg & Fine 1969), unterteilte die diabetische Retinopathie in proliferative und nicht proliferative diabetische Retinopathie. Diese Klassifikation wurde in der Diabetic Retinopathy Study verwendet und bei der ETDRS-Studie (ETDRS 1991) zu einer ETDRS Klassifikation modifiziert (Tab. 1). In der neuen Klassifikation wurden durch Fundusfotographie sieben definierte Felder des Augenhintergrundes betrachtet, berechnet und beurteilt (Abb. 2).

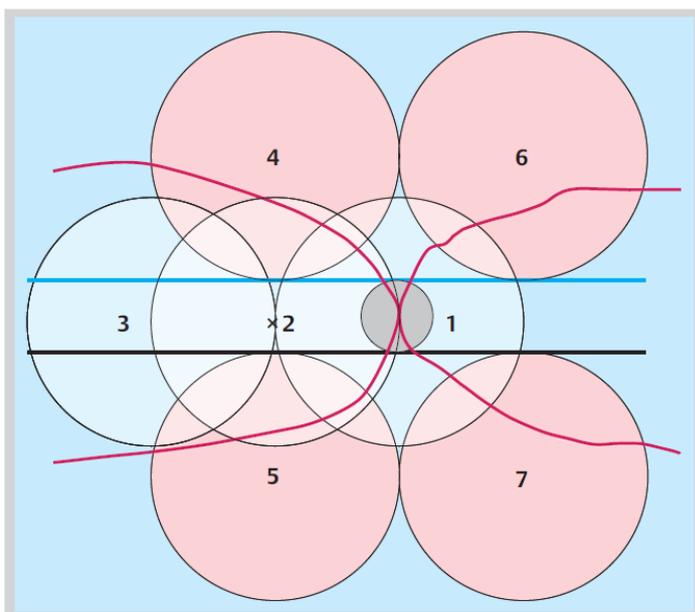


Abb 2: Siebenfelder-Schema bei der ETDRS-Einteilung

Die Zahlen wurden dann auf eine Skala übertragen und in klinischen Stadien eingeteilt. Dementsprechend wurde die nicht proliferative diabetische Retinopathie in milde, mäßige und schwere und die proliferative diabetische Retinopathie in eine frühe, hochrisiko und schwere PDR unterteilt.

Tab. 1 Klinische Schweregrade der diabetischen Retinopathie nach ETDRS-Kriterien

keine NPDR	
milde NPDR	Mikroaneurysmen und/oder Hämorrhagien, harte Exsudate außerhalb der Fovea, wenig cotton wool spots, Erweiterung der Venen Fraglich: venöse Blutung, intra-retinale mikrovasculäre Abnormalitäten (IRMA)
mäßige NPDR	Mikroaneurysmen und Hämorrhagien, harte Exsudate, cotton wool spots, venöse Blutung, Erweiterung und Schlingelung der Venen, IRMA
schwere NPDR	Venöse Abnormalitäten, IRMAs in mehr als einem Quadranten, ausgeprägte Hämorrhagien, multiple cotton wool spots.
frühe (milde) PDR	Gefäßproliferationen, ausgehend im Bereich des Nervus opticus Netzhautperipherie und/oder Fibrosierung mit/ohne präretinalen Hämorrhagien
hochrisiko PDR	Risikofaktoren für Visusverlust: - Neovaskularisation im Bereich des N. opticus größer als $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der Papillenfläche - Vitreale oder präretinale Hämorrhagien kombiniert mit Gefäßproliferationen größer/gleich $\frac{1}{2}$ der Papillenfläche
schwere (fortgeschrittene) PDR	Vitreale Hämorrhagien, große präretinale Hämorrhagie, die das Zentrum der Makula bedeckt und/oder Makula-Traktion (Zug) und/oder Netzhautablösung und/oder Rubeosis iridis

Für den klinischen Alltag haben sich die International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale (Wilkinson *et al.* 2003) und die Einteilung nach Kroll (Kroll *et al.* 1987) bewährt. Beide Klassifikationen basieren zum Teil auf der ETDRS-Einteilung.

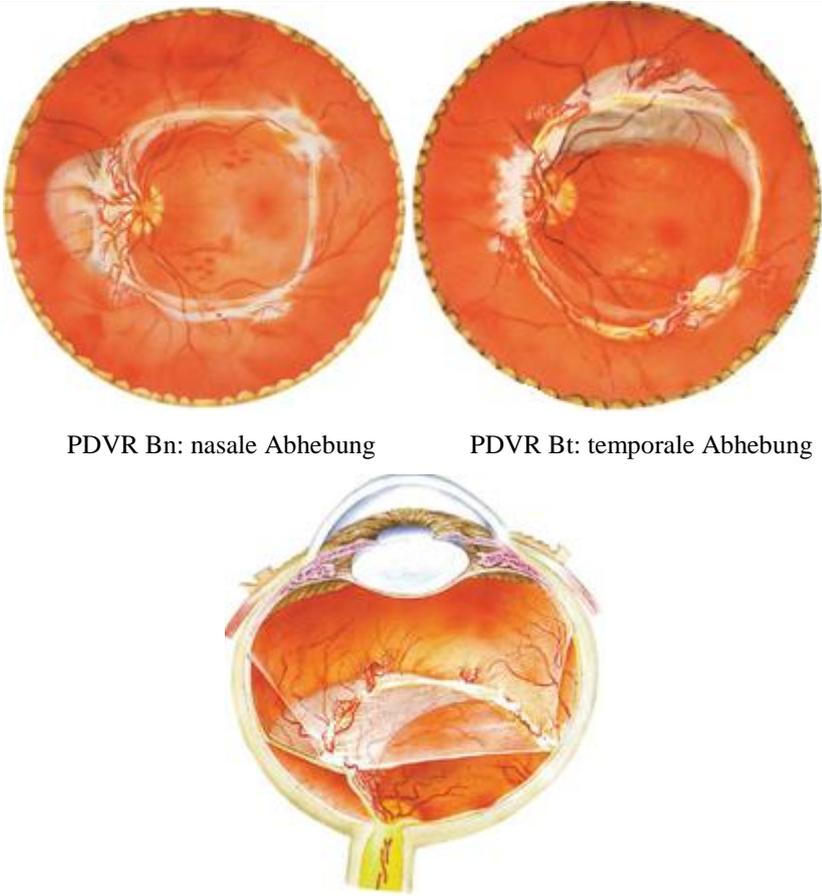
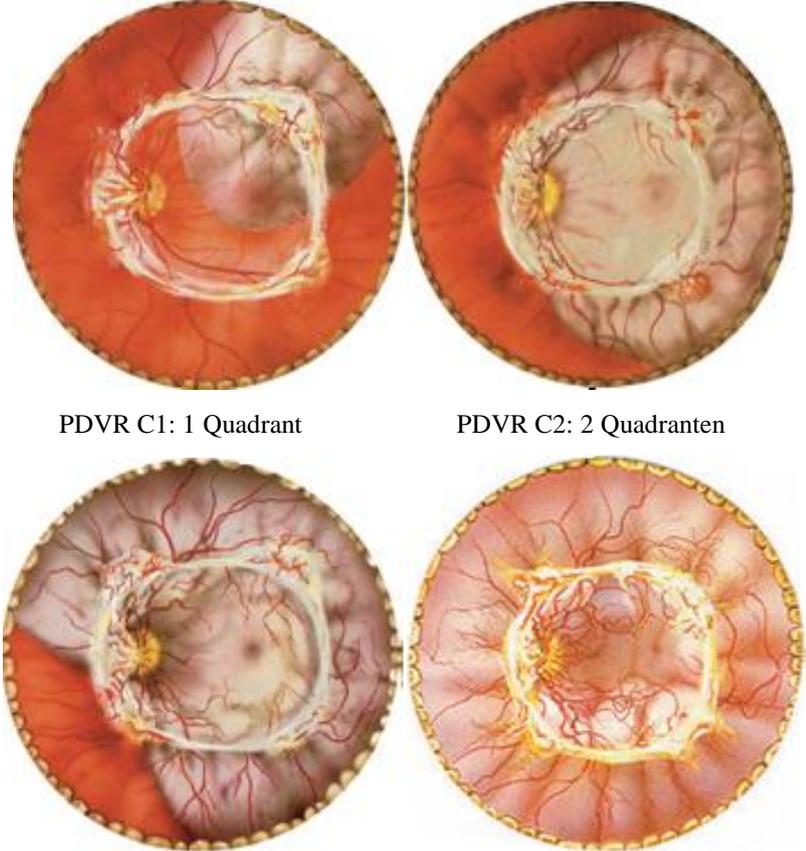
Der Unterschied der beiden Klassifikationen liegt in einer weiteren morphologischen Unterteilung der PDR in der Klassifikation nach Kroll. Eine Übersicht der beiden Klassifikationen ist in der Tabelle 2 und 3 ersichtlich.

Tab. 2 International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale

keine NPDR	
milde NPDR	Mikroaneurysmen
mäßige NPDR	Mehr als nur Mikroaneurysmen (einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen, harte Exsudaten, cotton wool Herden)
schwere NPDR	„4-2-1“ Regel Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadranten
PDR	– Gefäßproliferation – Glaskörperblutung – präretinale Blutung

Tab. 3 Einteilung der diabetischen Vitreoretinopathie nach Kroll

NPDR-Einteilung	Wie bei der ETDRS-Einteilung
PDVR A – Netzhaut mit Proliferationen vor allem in der Papille und am hinteren Pol entlang der großen Gefäßbögen	 <p style="text-align: center;">PDVR A PDVR A: im Querschnitt</p>

<p>PDVR B – Durch die Proliferationen bedingte Traktionen kommt es zu einer umschriebenen Netzhautablösung in den Bereichen, wo der Glaskörper mit der Netzhaut adhärent ist. Ist die Ablösung <i>nasal</i> der Papille wird das als Stadium <i>Bn</i> beschrieben. Ist die Ablösung <i>temporal</i> der Papille wird das als Stadium <i>Bt</i> beschrieben</p>	 <p>PDVR Bn: nasale Abhebung PDVR Bt: temporale Abhebung</p> <p>PDVR Bn: im Querschnitt</p>
<p>PDVR C – Traktive Netzhautablösung mit Makulabeteiligung</p> <p>Entsprechend der abgelösten Quadranten weitere Unterteilung in C1 bis C4</p>	 <p>PDVR C1: 1 Quadrant PDVR C2: 2 Quadranten</p> <p>PDVR C3: 3 Quadranten PDVR C4: 4 Quadranten</p>

2.2.2 Epidemiologie der diabetischen Retinopathie

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste Erblindungsursache im erwerbstätigen Alter in den Industrienationen und bezogen auf die Gesamtbevölkerung wird sie nur von der altersabhängigen Makuladegeneration übertroffen. Die Inzidenz diabetischer Neuerblindungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr ist in den westlichen europäischen Ländern etwa gleich und variiert zwischen 1,2 für Großbritannien (Cormacj *et al.* 2001) und 2,0 für Deutschland (Krupaszky *et al.* 1999). Die Prävalenz und Inzidenz der diabetischen Retinopathie variiert je nach Alter des Patienten bei Diabetesbeginn und nach Diabetesdauer. Während bei Typ-I Diabetikern in der Pubertät eine diabetische Retinopathie selten auftritt, ist nach der Pubertät schon nach ca. einem Jahr Erkrankungsdauer die Entstehung von Mikroaneurysmen in der Netzhaut zu beobachten (Kernell *et al.* 1997). Entscheidend für die Entwicklung der Retinopathie ist die Dauer des Diabetes. Die Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (Klein *et al.* 1984, Klein *et al.* 1989) zeigte, dass nach fünf Jahren Diabetesdauer bei Diabetikern mit Diabetesbeginn vor dem 30. Lebensjahr ca. 20 % bzw. nach 20 Jahren Diabetesdauer ca. 95 % der Erkrankten eine diabetische Retinopathie aufweisen. Für die gleiche Gruppe gilt eine Prävalenz der proliferativen diabetischen Retinopathie von ca. 2 % nach 10 Jahren Diabetesdauer bzw. von ca. 65 % nach mehr als 35 Jahren Diabetesdauer. Bei Diabetikern mit einem Diabetesbeginn nach dem 30. Lebensjahr betrug die Prävalenz einer diabetischen Retinopathie von ca. 30% bei einer Diabetesdauer von weniger als fünf Jahren bzw. ca. 80 % bei einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren. Die Prävalenz der proliferativen diabetischen Retinopathie betrug ca. 2 % bei einer Diabetesdauer von weniger als fünf Jahren bzw. von ca. 16 % bei einer Diabetesdauer von mehr als 15 Jahren. In der Diabetic Controls and Complications Trial Studie (DCCT 1993) wiesen von den 1613 Patienten mit Typ I Diabetes mellitus und einer Diabetesdauer von weniger als fünf Jahren bereits 50 % eine Retinopathie bei der Erstuntersuchung auf. Zu beachten ist aber, dass in den Studien über die Inzidenz der diabetischen Retinopathie nach Diabetesdauer eine unterschiedliche Stoffwechselgüte vorlag. Während die Wisconsin-Studie, in der die Studienpatienten HbA1c Werte von $10,5 \pm 2,6\%$ aufwiesen, eine Prävalenz von 95 % einer diabetischen Retinopathie nach 20 Jahren Diabetesdauer auftrat, betrug in der EURODIAB IDDM complications Studie (EURODIAB 1994), in der die HbA1c Werten bei $6,7 \pm 1,9\%$ lagen, auch nach 20 jähriger Diabetesdauer bei 82 %.

2.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Der wichtigste Faktor für die Retinopathie ist die Hyperglykämie. Ungünstige Einflüsse wie Bluthochdruck (UKPDS 1998), die hormonelle Umstellung in der Schwangerschaft (Bhatnagar *et al.* 2009), Rauchen, Adipositas und Hyperlipidämie sind ebenfalls nachgewiesen (Yau *et al.* 2012).

Die fünf aktuellen wichtigen Mechanismen der Gefäßschäden durch die Hyperglykämie sind:

- der Polyol-Weg
- vaskulärer oxidativer Stress
- Advanced Glycation End Products
- Aktivierung der Proteinkinase C
- Zytokine und Wachstumsfaktoren

Endstrecke aller dieser Mechanismen ist die Mikroangiopathie mit der daraus resultierenden Ischämie und Störung der Energiebereitstellung, die für die Verrichtung der intrazellulären Arbeit und Aufrechterhaltung der Zelle notwendig ist (Wiedeman 1993). Die membranständige Kalium/Natrium-Pumpe kann wegen Energiemangel den intrazellulären versus den extrazellulären Gradienten nicht mehr aufrechterhalten. Es folgt eine intrazelluläre Wassereinströmung, intrazelluläre Schwellung, Störung der Zellhomöostase und letztendlich Apoptose der Zelle (Aiello 2002). Ferner kommt es durch den Endothelverlust zu einer vermehrten Extravasation von osmotisch aktiven Proteinen im Interstitium mit Verschiebung des osmotischen Druck-Gradienten Richtung interstitiellem Raum und dadurch eine pathologische extrazelluläre Akkumulation von Flüssigkeit (Fauser *et al.* 2003). Weiter ist die Sauerstoffversorgung eng mit der Autoregulation der retinalen Zirkulation verknüpft. Bei einem Sauerstoffmangel (Hypoxie) erweitern sich die retinalen Gefäße und damit erhöht sich der hydrostatische Druck und der Blutfluss (Bek 1999). Dieser erhöhte Druck und Blutfluss führen bei vorgeschädigten Kapillaren zu einer Zunahme der extrazellulären Flüssigkeitsausströmung und Zunahme des Ödems.

Zytokine und Wachstumsfaktoren

Im Jahr 1948 diskutiert Michaelson in seiner Publikation, dass die Entstehung von Gefäßproliferationen bei ischämischer Retinopathie durch die Produktion eines unbekanntes Wachstumsfaktors ausgelöst wird und nannte ihn „Faktor X“ (Michaelson 1948). Verschiedene Autoren berichten über klinische Beweise, die diese Hypothese unterstützten, da das Ausmaß der ischämischen Retinopathien durch Venenverschlüsse,

frühgeborene Retinopathie und die Sichelzellerkrankung direkt mit der Entstehung von Neovaskularisationen korrelierte (Ashton *et al.* 1954, Hekind 1978, Patz 1982). Der lange gesuchte Faktor X wurde erst ca. 40 Jahren später durch Napoleone Ferrara entdeckt, der zum ersten Mal die VEGF-Proteine isolierte (Ferrara & Henzel 1989). Aktuell sind mehrere Zytokine und vaskuläre Wachstumsfaktoren bekannt, durch deren Expression alle Phasen der diabetischen Retinopathie gekennzeichnet werden, unter anderen: Somatostatin, Insulin-like growth factor, Protein kinase C β und Diacylglycerol (Lang 2007). Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie spielt jedoch das VEGF, deren Produktion am stärksten durch Sauerstoffmangel hochreguliert wird (Stefánsson 2006).

VEGF (vascular endothelial growth factor)

VEGF (VEGF-A bis VEGF-D, hier einfach als VEGF bezeichnet) gehört zur Familie der Wachstumsfaktoren zusammen mit der Placental Growth factor (PlGF). VEGF-A ist das am meisten untersuchte Molekül der Familie, das in vielen verschiedenen Isoformen vorkommt. VEGF wird in der Netzhaut durch RPE-, Ganglion-, Müller-, Glia- und Perizytenzellen produziert (Zhang *et al.* 2009). VEGF ist der Hauptschlüsselmechanismus in der Gefäßneubildung in der Netzhaut zuzuweisen und der einzige durch retinale Zellen unter Hypoxie produzierende Faktor, der endotheliale Zellen zur Mitose anregen kann. Wird VEGF gehemmt, ist eine Neovaskularisation nicht mehr möglich (Campochiaro 2013). VEGF steigert auch die Permeabilität der retinalen Gefäße. Dies erfolgt sowohl durch Einbau von Fenestrierungen in das Endothel (Neufeld *et al.* 1999) als auch durch Erhöhung der Expression von ICAM-Molekülen auf die Endothelzellen, die die Adhäsion von Leukozyten vermittelt und folglich zur Apoptose der Endothelzellen führt (Funatsu *et al.* 2005). VEGF besitzt außerdem eine proinflammatorische Funktion (Ishida *et al.* 2003) und steigert die RPE-Permeabilität (Miyamoto *et al.* 2008).

2.3 Das diabetische Makulaödem

2.3.1 Einteilung

Wie bei der Einteilung der diabetischen Retinopathie gibt es keine allgemein akzeptierte Einteilung des diabetischen Makulaödems.

Die drei gängigen Klassifikationen des diabetischen Makuloödems sind die Einteilung nach Bresnick (Bresnik 1986), die klinischen Schweregrade der diabetischen Makulopathie nach den ETDRS-Kriterien (ETDRS 1987) und die, durch die American Academic of Ophthalmology vorgeschlagene International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale (Wilkinson *et al.* 2003).

Eine Übersicht der drei Einteilungen wird in folgenden dargestellt.

Tab. 4 Einteilung der diabetischen Makulopathie nach Bresnick

fokales Makulaödem	Fokale Gruppen von Mikroaneurysmen oder dilatierten Kapillaren, mit oder ohne harte Exsudate, innerhalb eines fokalen retinalen Ödems. Leckagenstellen in der Fluoreszenzangiographie lokalisierbar.
diffuses Makulaödem	Diffuses Ödem durch eine generalisierte Schädigung der retinalen Gefäße im Makulabereich, häufig ohne harte Exsudate. In der Fluoreszenzangiographie findet man ein diffuses, dilatiertes, leckendes Kapillarnetz.

Während sich die Einteilung nach Bresnick auf die Form des Makulaödems bezieht, berücksichtigen die anderen zwei Klassifikationen die Lokalisation des Makulaödems.

Tab. 5 Klinische Schweregrade der diabetischen Makulopathie nach ETDRS-Kriterien

kein klinisch signifikantes Makulaödem	Ein Ödem im Bereich der Makula, das nicht die unten genannte Lokalisation wie für das klinische signifikante Makulaödem betrifft.
klinisch signifikantes Makulaödem	<ul style="list-style-type: none"> - Stereoskopisch erkennbare Verdickung der Netzhaut im Zentrum der Makula oder innerhalb eines Durchmessers von 500 Mikrometer zum Zentrum der Makula - Harte Exsudate im Zentrum der Makula oder innerhalb eines Durchmessers von 500 µm zum Zentrum der Makula in Verbindung mit einer Verdickung der angrenzender Netzhaut - Eine oder mehrere Zonen mit einer Größe von einem Papillendurchmesser (1500 µm) oder mehr mit nachweisbarer Netzhautverdickung, die bis zu einem Papillendurchmesser ans Zentrum der Makula heranreichen

Tab. 6 International Clinic Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale

mildes Makulaödem	Retinale Verdickung fern* des Zentrums
mäßiges Makulaödem	Retinale Verdickung nahe* des Zentrums
schweres Makulaödem	Retinale Verdickung im Zentrum

* eine spezifische Distanz vom Zentrum ist mit Absicht nicht bestimmt

2.3.2 Epidemiologie

Das diabetische Makulaödem ist die häufigste Ursache der diabetesbedingten Minderung der Sehschärfe. Circa 10 % aller Diabetiker weisen ein Makulaödem auf, bei denen zur Hälfte die Fovea miteinbezogen ist (Klein *et al.* 1995). Während ca. 3 % der Patienten mit einer milden diabetischen Retinopathie ein Makulaödem aufweisen, steigt die Prävalenz eines Makulaödems auf ca. 40 % bei schwerer NPDR und auf ca. 70 % bei PDVR an (Bresnick 1986). Die Wisconsin Epidemiological Study for Diabetic Retinopathy zeigte, dass nach mehr als 20 Jahren Erkrankungsdauer ca. 1/3 aller Diabetiker ein diabetisches Makulaödem entwickeln (Klein *et al.* 1984).

2.3.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursache für die Entstehung des diabetischen Makulaödems ist multifaktoriell. Wichtigster Faktor ist die Mikroangiopathie, die durch die Hyperglykämie entsteht. Die Hyperglykämie führt zu progressiven irreversiblen Schäden der retinalen Gefäße bzw. erhöhten Gefäßpermeabilität, Mikroaneurysmenbildung, mikrovaskuläre Verschlüsse und im Spätstadium zur Ischämie der Netzhaut (Scholl *et al.* 2010). Darüber hinaus spielt der Glaskörper mit seiner unmittelbaren Nachbarschaft zur Netzhaut eine wichtige Rolle in der Bildung des diabetischen Makulaödems (Stefánsson 2006).

2.3.4 Der pathologische Glaskörper

Vitreoschisis und die hintere Glaskörpergrenzschichtabhebung

Der Glaskörper besteht aus 1 % Kollagenfasern, 1 % Hyaluronsäure und 98 % Wasser. Die Fähigkeit der Hyaluronsäure Wasser zu binden, verleiht dem Glaskörper seine gelige Natur. Durch alternde Prozesse kommt es zu einer Verflüssigung im Glaskörperraum (Synchisis) mit Bildung von flüssigkeitsgefüllten Vakuolen. Diese Vakuolen können sich

verbinden, nach hinten durch den Glaskörperraum wandern und die hintere Glaskörpergrenzschicht von der Netzhaut lösen (Syneresis). Ophthalmoskopisch ist dieser Prozess häufig durch die Visualisierung des so genannten Martegiani-Ring, der anatomisch die Glaskörpergrenzschichtverdickung am Sehnerv darstellt.

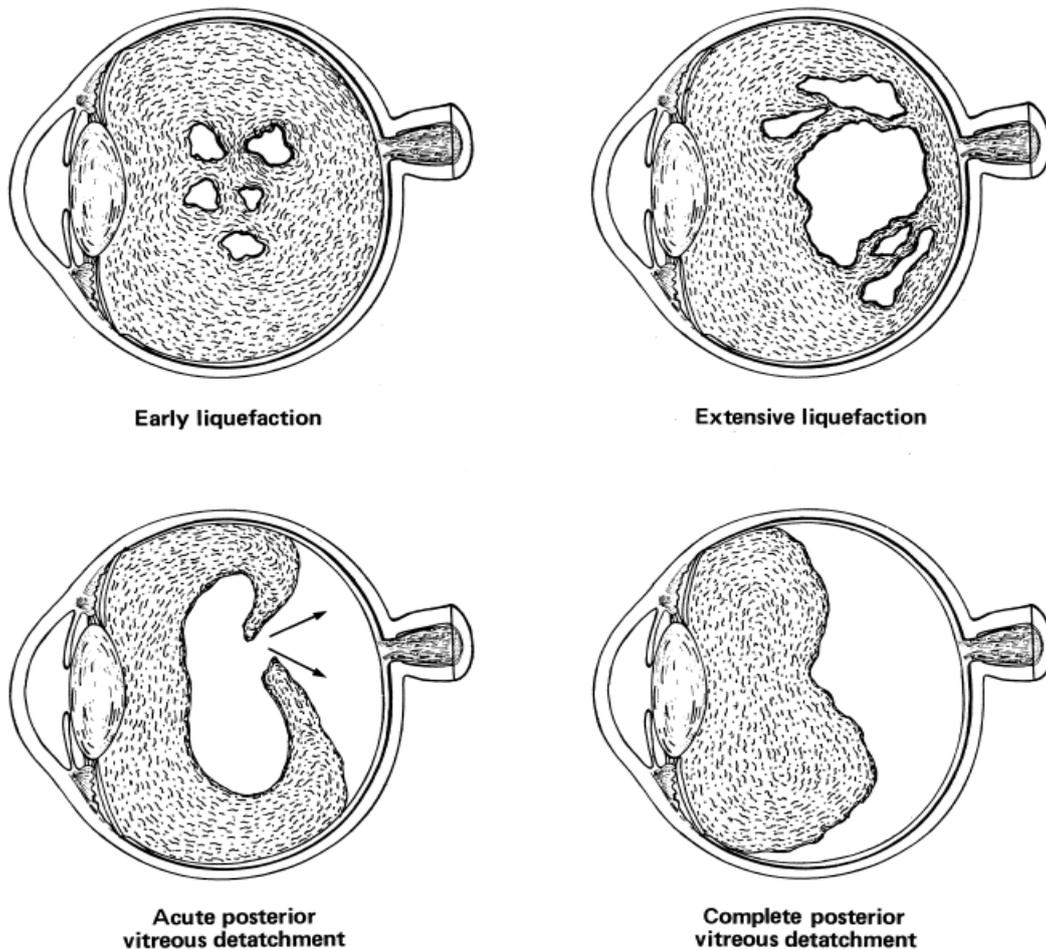


Abb. 3: Verflüssigung des Glaskörpers (Bishop 2000)

Dieser funduskopische Befund ist jedoch kein sicheres Zeichen der kompletten hinteren Glaskörperabhebung an der Makula, da auch eine Spaltung der hinteren Glaskörperkortexschicht (Vitreoschisis, Abb. 4) möglich ist, wo eine Kortexschichtlamelle auf die Netzhaut verbleibt (Sebag 2002). Diese verbliebene Kortexschichtlamelle enthält histologisch nachgewiesene fibroblastenähnliche Zellen, die zur tangentialen Traktion führen und die Entstehung bzw. Zunahme eines Makulaödems bewirken kann (Harbour *et al.* 1996, Gastaud *et al.* 2000, Gandorfer *et al.* 2005). Andererseits bildet diese noch anliegende Kortexschichtlamelle eine Diffusionsbarriere für den Sauerstoff im Glaskörperraum (Stefánsson 2006).

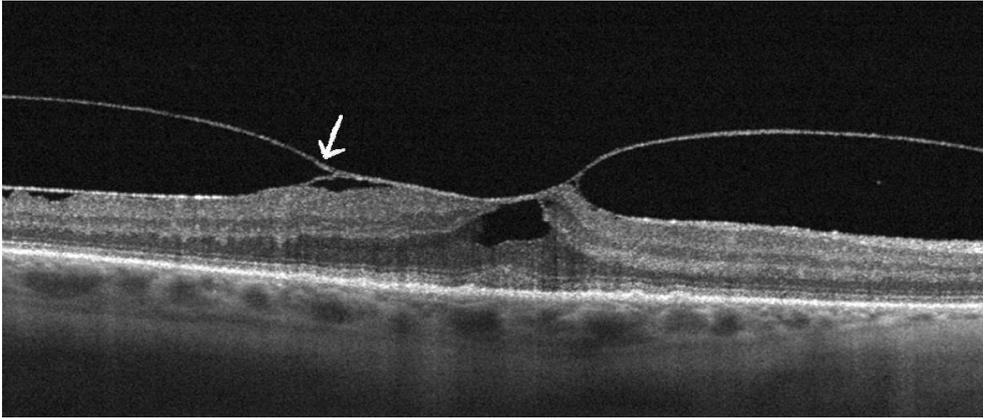


Abb. 4: Spaltung der hinteren Glaskörperkortexschicht (Vitreoschisis)

Das Traktionssyndrom

Bereits 1968 wurde in einer Veröffentlichung von M. Boniuk über die Assoziation von Makulaödem und vitreoretinalen Traktionen diskutiert (Boniuk 1968). Die hinteren Glaskörperanheftungen (Adhäsionen) mit Ödembildung wurden intensiv in den 80iger Jahren durch Jerry Sebag (Sebag & Balazs 1984) und Charles Schepens (Schepens *et al.* 1984) untersucht. Die Autoren veröffentlichten histopathologische Bilder der Untersuchungen und erweckten die Hypothese, dass die vitreoretinalen Adhäsionen für die Ödembildung verantwortlich seien. Viele Autoren publizierten in den folgenden Jahren unterschiedliche Veränderungen der hinteren Glaskörpergrenzschicht, die häufig mit einem Makulaödem assoziiert wurden (van Effenterre *et al.* 1993, Pendergast 1998, Kaiser *et al.* 2001, Thomas *et al.* 2005b). Jedoch erst durch die Einführung der optischen Kohärenztomographie (OCT) wurde die Darstellung dieser präretinalen Traktionen und Membranen möglich (Puliafito *et al.* 1995). Das Traktionssyndrom begünstigt die Entstehung bzw. verhindert die pharmakologische Therapie eines diabetischen Makulaödems (Ozdek *et al.* 2005) und gilt daher als Indikation für die Vitrektomie (Haritoglou *et al.* 2015).

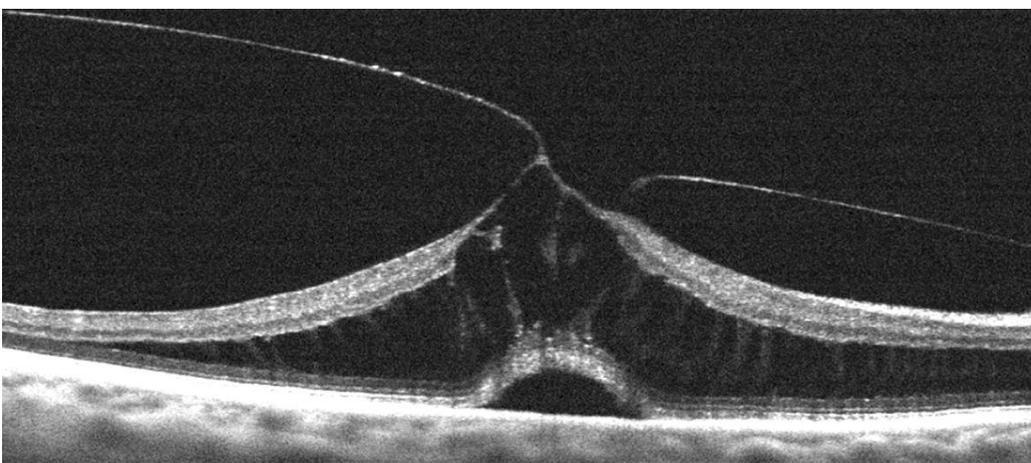


Abb. 5: Traktionssyndrom

2.4 Evidenz basierte Medizin in der Therapie des diabetischen Makulaödems

Seit der Entdeckung des diabetischen Makulaödems und zunehmender Erkenntnis der Pathogenese dieser Erkrankung, änderte sich über die Jahre deren Therapie. Standen am Anfang therapeutische Maßnahmen durch die Lasertherapie im Vordergrund, wurden diese zunehmend durch intravitreale Injektionen mit unterschiedlichen Medikamenten bis hin zu medikamentöse Mischungen, oft mit der Laserapplikation kombiniert. Mit neuerer Kenntnis, dass die hintere Glaskörpergrenzschicht Ursache des Makulaödems sein könnte, wird die Vitrektomie immer mehr in Betracht gezogen.

2.4.1 Lasertherapie

Die physikalische Wirkung der Photokoagulation am Augenhintergrund wurde reichlich untersucht und die Laser-Gewebe-Interaktion abgeklärt (Glickman 2002, Framme *et al.* 2008). Die therapeutische Wirksamkeit der Lasertherapie ist zweifelsfrei durch große Studien bewiesen (ETDRS 1987), jedoch ist bis heute ihre genaue biologische Wirkung nur zum Teil verstanden. Die lokale Photokoagulation bei Makulaödem verfolgt nach heutigem Wissensstand zwei Ziele: einerseits die direkte Ausschaltung der exsudierenden Mikroaneurysmen (Lee SN *et al.* 2013), andererseits werden die durch Laser zugrunde gegangenen Pigmentepithelzellen durch neue Pigmentepithelzellen ersetzt, die eine bessere Pumpfunktion aufweisen (Ogata *et al.* 2001). Außerdem vermag die Lasertherapie durch Verbesserung der retinalen Sauerstoffversorgung eine Reduktion des Makulaödems zu bewirken (Stefánsson 2001).

Die aktuelle Indikation zur fokalen Lasertherapie geht auf die multizentrische „Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study“ zurück (ETDRS 1987). Die ETDRS untersuchte zwischen 1980 und 1985 an 2998 Augen die Effektivität der Lasertherapie bei diabetischem Makulaödem und hat eindeutig den Vorteil der Laserbehandlung gegenüber dem Abwarten nachgewiesen. Jedoch erfolgte die damalige Lasertherapie relativ intensiv, sodass Komplikationen wie eine subretinale Fibrose häufiger auftraten (Fong *et al.* 1997). Aktuell ist die Lasertherapie „Goldstandard“ für das klinisch signifikante Makulaödem ohne foveale Beteiligung, wobei allerdings deutlich mildere Laserparameter vorgeschlagen worden (Stellungnahme DOG 2011).

Eine Wirksamkeit der Lasertherapie beim diffusen Makulaödem ist bisher nicht nachgewiesen.

2.4.2 Corticoide

Drei verschiedene fluorierte Corticoide werden aktuell gegen das diabetische Makulaödem eingesetzt: Triamcinolon, Dexamethason und Fluocinolon. Eine Zulassung in Deutschland besteht für Fluocinolon (Iluvien®) seit 2013 und für Ozurdex® seit 2014. Triamcinolon, Dexamethason und Fluocinolon vermindern die Gefäßleckagen, in dem sie die endothelialen „tight junctions“ stabilisieren (Felinski & Antonetti 2005), die Produktion von VEGF und Prostaglandine vermindern und die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen inhibieren (Puliafito *et al.* 2016).

Triamcinolon

Die intravitreale Injektion von Triamcinolonacetonid zeigte in mehreren klinischen Studien einen positiven signifikanten Effekt auf das diabetische Makulaödem und den Visusverlauf (Jonas *et al.* 2005, Miyamoto *et al.* 2006). Dieser positive Effekt kann aber nach einmaliger Medikamentgabe nicht über eine Zeit von mehr als sieben bis acht Monaten gehalten werden (Yilmaz 2009). Bei der wiederholten Gabe ist mit der Bildung einer visusrelevanten Katarakt in der Hälfte der Fälle zu rechnen (Gillies *et al.* 2006). Der Augeninnendruck steigt in ca. 65% über ≥ 5 mmHg und in ca. 35% über 25 mmHg. Eine filtrierende Glaukomchirurgie kann bis zu 3% erforderlich sein (Jonas 2007). Eine synergetische Wirkung mit der fokalen Lasertherapie konnte in einer großen randomisierten Studie nach 24 Monaten nicht gezeigt werden, im Gegenteil die Laser und Triamcinolon-Gruppe schnitt nach 2 Jahren sogar schlechter als die Laser-Gruppe allein ab (Elman *et al.* 2011). Triamcinolon war aber für lange Zeit, vor allem bei pseudophaken Patienten mit einem therapierefraktären diabetischen Makulaödem, eine attraktive Alternative (Stewart 2012) und es scheint auch eine positive Wirkung auf die Progression der diabetischen Retinopathie zu haben (Bressler *et al.* 2009). Jedoch in Gegenwart der Möglichkeiten der neu zugelassenen Steroidpräparate wie Ozurdex® und Iluvien® hat Triamcinolon bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems deutlich an Stellenwert verloren.

Dexamethason

In einer prospektiven randomisierten multizentrischen Studie in 2010 wurden an 114 Patienten mit einem diabetischen Makulaödem entweder 700 μg oder 350 μg Dexamethason als ein resorbierbares Implantat intravitreal eingesetzt (Haller *et al.* 2010). Die Gruppe mit 700 μg bzw. 350 μg zeigte nach 3 Monate eine Sehverbesserung von ≥ 2

Zeilen von 30% bzw. 19%. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Sehverbesserung und der Abnahme sowohl der zentralen Netzhautdicke als auch der Leckagen in der Fluoreszenzangiographie. Obwohl bis zu 16% der Patienten einen Anstieg des intraokularen Druckes über 25 mm Hg zeigten, war ein operativer Eingriff zur Druckregulation nie notwendig. In der kurzen Nachbeobachtungszeit von drei Monaten zeigte sich keine kataraktogene Wirkung des Dexamethasons.

Eine andere Studie (Boyer *et al.* 2011) untersuchte die Wirksamkeit von Dexamethason bei diabetischem Makulaödem in vitrektomierten Augen. Hier zeigte sich nach 3 Monaten bei 30 % der Patienten eine Sehverbesserung von ≥ 2 Zeilen, die bei 20% der Patienten noch nach ca. 6 Monaten bestand. Auch hier zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Abnahme der zentralen Netzhautdicke, der Abnahme der Leckagen in der Fluoreszenzangiographie und der Sehverbesserung. Der Nachweis der Wirksamkeit und die Zulassung des Medikaments erschien im Jahr 2014 mit der MEAD-Studie (Boyer 2014), bei der nach einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren und Reinjektionen erst nach 6 Monate 22 % der Patienten eine Visusanstieg von mindestens 3 Zeilen erreichten. In den 3 Jahren Nachbeobachtungszeit entwickelten fast 70% der phaken Augen eine Linsentrübung und ca. 40% der Patienten erhielten Augentropfen zur IOD Senkung. Eine fistulierende Glaukomchirurgie wurde in ca. 0,5% notwendig.

Fluocinolon

Eine prospektive randomisierte multizentrische Studie (Pearson *et al.* 2011) untersuchte über 3 Jahre die Effektivität auf das diabetische Makulaödem von 0,5 μg Fluocinolonacetonid-Implantat (*Retisert*®) als „long drug delivery“, das durch eine Sklerotomie in der pars Plana mit einer Naht fixiert wird. Nach 36 Monaten zeigten 31 % der Patienten einen Visusanstieg von ≥ 15 Buchstaben gegenüber nur 20 % in der Kontrollgruppe ohne das Implantat. Jedoch entwickelten 90 % der phaken Augen eine Linsentrübung, der Augeninnendruck stieg auf Werte von ≥ 30 mm Hg in 61 % gegenüber 6 % in der Kontrollgruppe ohne Implantat und eine filtrierende Glaukomoperation musste in 8 % durchgeführt werden. Das *Retisert*®-Implantat ist daher für die Therapie des diabetischen Makulaödems nicht zugelassen.

In der FAME-Studie (Campochiaro *et al.* 2012) wurde die Wirkung von einem Niedrigdosis (0,2 μg) und einem Hochdosis (0,5 μg) Fluocinolonacetonid-Mikroimplantat (*Illuvien*®) auf das diabetische Makulaödem untersucht. Das Mikroimplantat, bestehend aus einer biologisch nicht-abbaubaren Matrix, wird im Glaskörper via pars-Plana mit einer Injektion appliziert und entfaltet eine therapeutische

Wirkung von bis zu 36 Monaten. Die drei Jahres Studienergebnisse zeigten einen Visusanstieg von ≥ 15 Buchstaben bei 28 % in der Behandlungsgruppe gegenüber 19 % in der Kontrollgruppe ohne das Implantat. Die Inzidenz einer filtrierenden Glaukomoperation sank auf 4,8 % in der Niedrigdosis- bzw. 8,1 % in der Hochdosis-Gruppe. In beiden Gruppen entwickelten aber fast alle phaken Patienten eine Katarakt und benötigten eine Katarakt-Operation (80 – 87 %). Seit Ende 2012 ist *Illuvien*® für Patienten mit chronischem diabetischen Makulaödem in Deutschland zugelassen, allerdings angesichts des problematischen Nebenwirkungsprofils sollte die vorherigen verfügbaren Therapien ausreichend erprobt worden sein (Stellungnahme DOG 2013).

2.4.3 Anti-VEGF

Drei verschiedene VEGF- Inhibitoren werden aktuell gegen das diabetische Makulaödem eingesetzt: Bevacizumab, Ranibizumab und das Aflibercept.

Für Bevacizumab und Ranibizumab bestehen aktuell in Deutschland die größten klinischen Erfahrungen. Wegen des geringen Anwendungszeitraums ist jedoch für alle VEGF-Inhibitoren eine sichere Aussage über potentiell nachteilige Effekte einzelner Wirkstoffe nicht möglich (Stellungnahme DOG 2013). Eine offizielle Zulassung besteht aktuell für Ranibizumab und Aflibercept.

Bevacizumab

Bevacizumab (*Avastin*®), ein zugelassenes Medikament für die systemische Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms, wurde zuerst systemisch (Michels *et al.* 2005), dann intravitreal (Rosenfeld *et al.* 2005) mit großem Erfolg zur Behandlung der exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration angewendet. Seitdem wurde Bevacizumab weltweit in zahlreichen Fallserien und Studien außerhalb der zugelassenen Indikation gegen das Makulaödem bei verschiedenen retinalen Erkrankungen eingesetzt (Alarcão *et al.* 2013).

In der prospektiven BOLT-Studie (Rajendram *et al.* 2012) wurden alle Patienten nach einer primären fokalen Laserbehandlung in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt Bevacizumab-Injektionen (mind. 3 bis max. 9/Jahr) und die andere Gruppe erhielt lediglich Laserbehandlungen (mind. 1 bis max. 4/Jahr). Nach zwei Jahren zeigten die Patienten in der Bevacizumab-Gruppe eine mittlere Sehschärfe von 0,4 und die Lasergruppe von nur 0,25. Eine Sehverbesserung von > 2 Zeilen bzw. > 3 Zeilen zeigten 49 % bzw. 32 % der Patienten in der Bevacizumab-Gruppe und lediglich 7 % bzw. 4 %

in der Lasergruppe. In zwei Jahren benötigt die Bevacizumab-Gruppe durchschnittlich 13 Injektionen und die Lasergruppe 4 Laserbehandlungen.

Ranibizumab

Ranibizumab (*Lucentis®*) ist ein pharmakologisches hergestelltes antigenbindendes Fragment, das alle VEGF-A Isoformen bindet.

In der Studie der Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (Elman *et al.* 2010) sah das Behandlungsschema vier Therapiearme vor. Während zwei Gruppen Ranibizumab mit sofortiger oder verzögerter Laserbehandlung erhielten, wurden die Triamcinolon-Injektion mit Laserkoagulation und die Laserkontrollgruppe mit Scheininjektionen kombiniert. Nach 12 Monaten zeigten die beiden Ranibizumab-Gruppen eine Sehverbesserung von ca. neun Buchstaben, unabhängig ob sofort oder erst nach sechs Monaten die fokale Laserkoagulation erfolgte. In der Lasergruppe gab es eine Verbesserung von nur 3 Buchstaben und die getestete Triamcinolon-Laser-Kombination war im Vergleich zur Ranibizumab-Laser-Kombination ähnlich erfolgreich, wies aber schwerere Komplikationen wie Steroidglaukom und Katarakt auf. Der Vorteil der Ranibizumab-Gruppen wurde auch bei den Langzeitdaten nach zwei bzw. drei Jahren bestätigt (Elman *et al.* 2011, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network 2012).

Die RESTORE-Studie (Mitchell *et al.* 2011), in der die Gabe von Ranibizumab alleine, oder in Kombination mit Lasertherapie im Vergleich zur Lasertherapie alleine verglichen wurde, zeigte nach 12 Monaten in der Ranibizumab-Gruppe eine Sehverbesserung von 6,1 Buchstaben, in der Kombinationsgruppe eine Sehverbesserung von 5,9 Buchstaben und in der Lasergruppe nur eine Stabilisierung der Sehschärfe (+ 0,8 Buchstaben).

In den drei Jahren Ergebnisse der READ-Studie (Do *et al.* 2013), die auch die Gabe von Ranibizumab alleine, oder in Kombination mit Lasertherapie verglichen hat, zeigte sich in der Ranibizumab-Gruppe eine durchschnittliche Sehverbesserung von 10,3 Buchstaben, in der Lasergruppe von 1,4 Buchstaben und in der Kombinationsgruppe (Ranibizumab und Laser) von 8,9 Buchstaben. Im Vergleich zu den zwei Jahres Ergebnissen (Nguyen *et al.* 2010) zeigten sich eine Besserung von 3,1 Buchstaben in der Ranibizumab-Gruppe, 2,0 Buchstaben in der Kombinationsgruppe und ein Verlust von 1,6 Buchstaben in der Lasergruppe.

Diese erfolgversprechenden Ergebnisse führten dazu, dass Ranibizumab in Deutschland seit 2010 für die Behandlung des diabetischen Makulaödems zugelassen ist.

Aflibercept

Das VEGF-Trap Aflibercept (Eylea®) ist ein synthetisches Protein, bei dem die Bindungsdomänen des VEGF-Rezeptors 1 und 2 mit dem Fc-Domän des humanen IgG1 Moleküls fusioniert wurde. Aflibercept bindet mit hoher Affinität alle VEGF-A Isoformen.

In der Da Vinci Studie (Do *et al.* 2011), eine randomisierten doppelblinde Phase-II Studie von 2010 bis 2011, wurden 221 Patienten mit diabetischen Makulaödem in 4 verschiedene Aflibercept-Gruppen mit einer Gruppe verglichen, in der nur die fokale Standard Laserkoagulation durchgeführt wurde. Gruppe 1 und Gruppe 2 erhielten 0,5 mg bzw. 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen. Gruppe 3 erhielt die ersten drei Monate 2 mg Aflibercept monatlich, danach im Acht-Wochen-Abstand. Gruppe 4 erhielt auch die ersten drei Monate 2 mg Aflibercept monatlich, danach bei Bedarf. Nach sechs Monaten zeigten die Patienten in allen Afliberceptgruppen eine Sehverbesserung von ca. 11 Buchstaben gegenüber nur 3 Buchstaben in der Gruppe von Patienten, die lediglich durch die Laserkoagulation behandelt wurden. Die mittlere Abnahme der zentralen Netzhautdicken war auch in allen Afliberceptgruppen ca. 180 µm gegenüber 60 µm in der Lasergruppe.

Nach dem positiven Ergebnisse der Da Vinci Studie, folgten zwei vergleichbare randomisierte doppelblind-Phase-III Studien (Korobelnik *et al.* 2014), in der insgesamt bei 872 Patienten mit diabetischen Makulaödem entweder eine Laserkoagulation oder eine intravitreale Injektion von Aflibercept durchgeführt wurde. Beide Studien bestanden aus drei Behandlungsrmen. Im ersten und zweiten Arm wurden die Patienten mit 2 mg Aflibercept intravitreal zuerst alle 4 Wochen für fünf Monate behandelt. Danach erhielten im ersten Arm alle 4 Wochen und im zweiten Arm alle 8 Wochen eine weitere Aflibercept Injektion. Im dritten Arm wurde zusätzlich eine Laserkoagulation durchgeführt. Die primäre Auswertung wurde nach 52 Wochen gezogen und im Juli 2014 veröffentlicht. Hier zeigten die Patienten in beiden Afliberceptarmen, ähnlich wie in der Phase-II Studie, eine durchschnittliche Sehverbesserung von ca. 11 Buchstaben gegenüber 1 in der Lasergruppe. Etwa 30% der Aflibercept Patienten zeigten eine Sehverbesserung von ca. 15 Buchstaben, während nur ca. 8% in der Lasergruppe eine solche Sehverbesserung erzielten. Diese Ergebnisse belegten die positive Wirksamkeit des Aflibercepts bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems und führten zur Zulassung des Medikaments in Deutschland seit August 2014.

2.4.4 Vitrektomie

Von 1992 bis 2016 haben 75 Studien die Wirkung der Vitrektomie beim diabetischen Makulaödem untersucht. Davon waren 45 retrospektive und 30 prospektive Studien.

Die Anzahl der untersuchten Augen in den retrospektiven Studien variierte, mit Ausnahme einer Studie mit 486 Augen (Kumagai *et al.* 2009), zwischen drei und 168 Augen. In den prospektiven Studien war die Anzahl der ausgewerteten Augen etwas geringer und variierte, mit Ausnahme einer Studie mit 241 Augen (Flaxel *et al.* 2010), zwischen sieben und 72 Augen.

Bei den ersten 15 Publikationen (1992 – Mitte 2000) erfolgte die anatomische Beurteilung des Makulaödems rein optisch. Die erste Publikation mit einer lasergestützten Messung der Netzhaut wurde Ende des Jahres 2000 (Kadonosono *et al.* 2000) publiziert, in der die Makuladicke mittels RTA (Retinal Thickness Analyser) bestimmt wurde. Im Jahr 2001 (Yamamoto *et al.* 2001) folgte dann die erste Publikation mit Bestimmung der Makuladicke mittels OCT (Optical Coherence Tomography). Diese genaue Messungsmethode wurde lediglich 4 Mal in den 12 folgenden Publikationen zwischen 2001 und 2004 eingesetzt. Jedoch von 2005 bis 2016 stieg die Anzahl der Publikationen mit der OCT-Messung deutlich an, sodass in 47 der 51 Publikationen eine exakte Bestimmung der Makuladicke erfolgen konnte.

Die meisten Studien bis 2002 untersuchen retrospektiv die Wirkung der Vitrektomie an Augen, die keine Besserung unter der fokalen Laserkoagulation zeigten.

Die erste Publikation, in der prospektiv die Vitrektomie mit dem Abwarten verglichen wurde, erschien im Jahr 2002 durch Amino und Tanihara und fand einen Vorteil für die Vitrektomie. Diese positiven Ergebnisse wurden erneuert später durch prospektive Studien bestätigt (Otani & Kishi 2002, Jahn *et al.* 2004, Stolba *et al.* 2005).

Prospektive Vergleichsstudien über die Vitrektomie mit der fokalen Laserkoagulation erschienen im Jahr 2005 mit Thomas *et al.*, Yanyali *et al.* und Groswendt *et al.* Während in der Arbeit von Thomas *et al.* ein kleiner Vorteil der Lasertherapie gegenüber der Vitrektomie gefunden wurde, ergaben die anderen Studien einen Vorteil für die Vitrektomie. Noch zwei prospektive Studien gingen ebenfalls diesem Vergleich nach, nämlich Patel *et al.* im Jahr 2006 und Kumar *et al.* im Jahr 2007. Während die erste Studie einen minimalen Vorteil für die Vitrektomie fand, ergaben sich in der zweiten Studie mathematisch keine Signifikanz zwischen der Sehverbesserung beider Therapien. Alle diese fünf prospektiven Vergleichsstudien weisen nur eine geringe Patientenzahl (6 – 19) und nur einen geringen Nachbeobachtungszeitraum (6 – 12 Monate) auf.

Die erste prospektive Vergleichsstudie über die Vitrektomie gegenüber der intravitrealen medikamentösen Therapie erfolgte durch Khurieva-Sattler *et al.* im Jahr 2010 und stellte bessere morphologische Ergebnisse bei der Vitrektomie mit etwa gleich bleibend funktionellen Ergebnissen. Auch Doi *et al.* (Doi *et al.* 2012) und zuletzt Raizada *et al.* (Raizada *et al.* 2016) verglichen die Vitrektomie mit der intravitrealen Therapie. Während die Arbeit von Doi *et al.* etwa gleiche funktionelle Ergebnisse zeigte, fanden Raizada *et al.* einen leichten funktionellen Vorteil der intravitrealen Therapie gegenüber der Vitrektomie in einem kurzen Nachbeobachtungszeitraum von nur 4 Monaten.

Obwohl alle bisherigen Studien über den Effekt der Vitrektomie auf das diabetische Makulaödem ein niedriges Evidenzniveau aufweisen, dominiert grundsätzlich eine positive Wirkung. Vor allem bei der kurzen Nachbeobachtungszeit der meisten Studien ist aber nicht geklärt, ob eine Langzeitnachbeobachtung eine metabolische und damit funktionelle Verbesserung der Makula möglich ist. Aufgrund der unterschiedlichen Ausgangsparameter und Studiendesigns ist ein direkter Vergleich der Daten dieser Studien jedoch sehr eingeschränkt. Dies ist deutlich zu erkennen in den zuletzt erschienenen Review-Artikeln (Simunovic *et al.* 2014, Nakajima *et al.* 2015), in denen für die Metaanalyse ein Vergleich von 5 bis maximal 11 Studien möglich war. Eine vereinfachte Übersicht über die Ergebnisse dieser Studien ist in der Tabelle 7 zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden in dieser Tabelle allerdings abgerundet und zur besseren Übersicht sind einige Werte farbig markiert.

Tab. 7

Autoren/Jahr	Studie	Augen	Postoperative Ergebnisse			Follow up (Monate)
			mittlere Sehschärfe-Differenz (Ⓢ: ≥ 2 Zeilen)	Reduktion im OCT (Mittelwert)	Resolution des MÖ (OCT < 250 μm)	
Lewis <i>et al.</i> 1992	retrospektiv	10	60 % Ⓢ	k.A.	80 %	16
Van Effenterre <i>et al.</i> 1993	retrospektiv	22	86 % Ⓢ	k.A.	55 %	14
Harbor <i>et al.</i> 1996	retrospektiv	7	57 % Ⓢ	k.A.	57 %	12
Tachi & Ogino 1996	retrospektiv	58	53 % Ⓢ	k.A.	98 %	12
Pendergast 1998	retrospektiv	59	48 % Ⓢ	k.A.	73 %	15
Micelli Ferrari <i>et al.</i> 1999	prospektiv	18	unverändert	k.A.	k.A.	16
Ikeda <i>et al.</i> 1999	retrospektiv	3	100 % Ⓢ	k.A.	100 %	0,5 – 24
Gandorfer <i>et al.</i> 2000	retrospektiv	12	92 % Ⓢ	k.A.	100 %	8 – 31
Ikeda <i>et al.</i> 2000	retrospektiv	5	100 % Ⓢ	k.A.	80 %	6 – 11
Pendergast <i>et al.</i> 2000	retrospektiv	55	49 % Ⓢ	k.A.	81 %	6 – 76
Yang 2000	retrospektiv	13	85 % Ⓢ	k.A.	k.A.	6 – 32
Kadonosono <i>et al.</i> 2000	prospektiv	11	78 % Ⓢ	- 67 μm	(80 %)	6 – 13
Otani & Kishi 2001	prospektiv	11	66 % Ⓢ	k.A.	k.A.	6 – 26
La Heij <i>et al.</i> 2001	retrospektiv	21	+ 0,17 Dezimal / 48 % Ⓢ	k.A.	95 %	2 – 36
Yamamoto <i>et al.</i> 2001	retrospektiv	30	- 0,23 logMAR / 70 % Ⓢ	- 213 μm	(67 %)	3 – 28

Autoren/Jahr	Studie	Augen	mittlere Sehschärfe-Differenz (Ⓢ: ≥ 2 Zeilen)	Reduktion im OCT (Mittelwert)	Resolution des MÖ (OCT < 250 μm)	Follow up (Monate)
Sato <i>et al.</i> 2002	retrospektiv	45	- 0,20 logMAR / 45 % Ⓢ	k.A.	k.A.	6 – 49
Otani & Kishi 2002	prospektiv	7	57 % Ⓢ	- 353 μm	(86 %)	5 – 7
Amino & Tanihara 2002	retrospektiv	15	- 0,29 logMAR / 73 % Ⓢ	k.A.	k.A.	9 – 30
Massin <i>et al.</i> 2003	retrospektiv	15	40 % Ⓢ	- 94 μm	(53 %)	6 – 33
Yamamoto <i>et al.</i> 2003	retrospektiv	65	49 % Ⓢ	- 239 μm	k.A.	6 – 36
Avci <i>et al.</i> 2004	prospektiv	21	52 % Ⓢ	k.A.	k.A.	9 – 21
Jahn <i>et al.</i> 2004	prospektiv	27	56 % Ⓢ	k.A.	78 %	1 – 18
Radetzky <i>et al.</i> 2004	retrospektiv	5	60 % Ⓢ	k.A.	33 %	3 – 23
Dillinger & Mester 2004	prospektiv	60	47 % Ⓢ	k.A.	12 %	3 – 28
Rosenblatt <i>et al.</i> 2005	retrospektiv	26	- 0,23 logMAR / 50 % Ⓢ	- 264 μm	(8 %)	1 – 31
Kimura <i>et al.</i> 2005	prospektiv	21	67 % Ⓢ	- 396 μm	100 %	8 – 34
Gandorfer <i>et al.</i> 2005	retrospektiv	61	59 % Ⓢ	k.A.	95 %	3 – 56
Recchia <i>et al.</i> 2005	prospektiv	11	64 % Ⓢ	- 233 μm	(64 %)	6 – 20
Stolba <i>et al.</i> 2005	prospektiv	25	40 % Ⓢ	- 60 μm	(48 %)	6
Bahadir <i>et al.</i> 2005	prospektiv	58	- 0,39 logMAR / 55 % Ⓢ	k.A.	100 %	12
Thomas <i>et al.</i> 2005a	prospektiv	19	+ 0,05 logMAR	- 73 μm	k.A.	12

Autoren/Jahr	Studie	Augen	mittlere Sehschärfe-Differenz (⊕: ≥ 2 Zeilen)	Reduktion im OCT (Mittelwert)	Resolution des MÖ (OCT < 250 μm)	Follow up (Monate)
Yanyali <i>et al.</i> 2005	prospektiv	12	50 % ⊕	- 219 μm	(75 %)	6
Grosswendt <i>et al.</i> 2005	prospektiv	7	+ 2,6 Visustufen	- 10 μm	k.A.	6
Aboutable <i>et al.</i> 2005	prospektiv	72	63 % ⊕	k.A.	61 %	6 – 27
Kamura <i>et al.</i> 2005	retrospektiv	100	- 0,20 logMAR	k.A.	k.A.	12
Shah <i>et al.</i> 2006	prospektiv	33	+ 0,035 logMAR	- 173 μm	k.A.	12
Patel <i>et al.</i> 2006a	prospektiv	18	+ 2 Visustufen	- 125 μm	k.A.	12
Patel <i>et al.</i> 2006b	prospektiv	7	+ 2 Buchstaben	- 27 μm	k.A.	12
Bardak <i>et al.</i> 2006	retrospektiv	24	- 0,40 logMAR	k.A.	k.A.	6
Kralinger <i>et al.</i> 2006	retrospektiv	69	58 % ⊕	k.A.	k.A.	12 – 120
Browning <i>et al.</i> 2006	retrospektiv	84	unverändert	- 141 μm	k.A.	12
Kumar <i>et al.</i> 2007	prospektiv	12	30 % ⊕	- 300 μm	k.A.	6
Yamamoto <i>et al.</i> 2007	retrospektiv	33	61 % ⊕	- 223 μm	k.A.	24
Figueroa <i>et al.</i> 2008	prospektiv	42	unverändert	- 100 μm	0	12
Hartley <i>et al.</i> 2008	retrospektiv	24	- 0,01 logMAR	- 120 μm	(25 %)	1 – 24
Yamakoshi <i>et al.</i> 2009	retrospektiv	107	- 0,31 logMAR	- 208 μm	k.A.	12
Park <i>et al.</i> 2009	prospektiv	33	81 % ⊕	- 121 μm	(67 %)	3

Autoren/Jahr	Studie	Augen	mittlere Sehschärfe-Differenz (Ⓢ: ≥ 2 Zeilen)	Reduktion im OCT (Mittelwert)	Resolution des MÖ (OCT < 250 µm)	Follow up (Monate)
Shiba <i>et al.</i> 2009	retrospektiv	168	- 0,10 logMAR	k.A.	k.A.	12
Kim YM <i>et al.</i> 2009	retrospektiv	15	+ 0,12 Dezimalvisus	- 262 µm	k.A.	6
Kumagai <i>et al.</i> 2009	retrospektiv	486	52 % Ⓢ	k.A.	k.A.	12 – 170
Khurieva-Sattler <i>et al.</i> 2010	prospektiv	24	+ 0,06 Dezimalvisus	- 96 µm	k.A.	4
Dehghan <i>et al.</i> 2010	prospektiv	12	25 % Ⓢ	- 152 µm	(41 %)	4 – 6
DRCR 2010	prospektiv	87	38 % Ⓢ	- 235 µm	(47 %)	12
Flaxel <i>et al.</i> 2010	prospektiv	241	unverändert	- 134 µm	k.A.	6
Hoerauf <i>et al.</i> 2011	prospektiv	51	10 % Ⓢ	- 112 µm	k.A.	6
Naser <i>et al.</i> 2011	retrospektiv	73	34 % Ⓢ	- 110 µm	k.A.	10
Doi <i>et al.</i> 2012	prospektiv	20	unverändert	- 152 µm	k.A.	12
Kim YT <i>et al.</i> 2012	retrospektiv	46	- 0,27 logMAR	- 280 µm	(75 %)	36
Chhablani <i>et al.</i> 2012	retrospektiv	34	+ 8 Buchstaben	- 175 µm	k.A.	6 - 18
Yamada <i>et al.</i> 2013	retrospektiv	44	- 0,19 logMAR	- 127 µm	k.A.	6
Saeed 2013	prospektiv	15	66 %	- 305 µm	k.A.	12
Kim JH <i>et al.</i> 2013	retrospektiv	28	25 %	- 122 µm	(60 %)	6

Autoren/Jahr	Studie	Augen	mittlere Sehschärfe-Differenz (⊕: ≥ 2 Zeilen)	Reduktion im OCT (Mittelwert)	Resolution des MÖ (OCT < 250 μm)	Follow up (Monate)
Nishijima <i>et al.</i> 2014	retrospektiv	32	+ 0,03 logMAR – 0,31 logMAR	- 254 μm	k.A.	6 – 21
Romano <i>et al.</i> 2014	retrospektiv	20	+ 2 Buchstaben	- 188 μm	k.A.	12
Nonomura <i>et al.</i> 2014	retrospektiv	26	– 0,09 logMAR	- 180 μm	k.A.	6
Bonnin <i>et al.</i> 2015	retrospektiv	73	– 0,24 logMAR	- 235 μm	k.A.	36
Navarrete-S. <i>et al.</i> 2015	prospektiv	22	22 %	- 290 μm	45 %	12
Kumagai <i>et al.</i> 2015	retrospektiv	116	– 0,20 logMAR	- 150 μm	k.A.	12 – 160
Kim J <i>et al.</i> 2015	retrospektiv	77	– 0,22 logMAR – 0,03 logMAR	- 183 μm - 29 μm	38 %	12 – 36
Adelmann <i>et al.</i> 2015	retrospektiv	129	k.A.	k.A.	k.A.	6 – 24
Ichiyama <i>et al.</i> 2016	retrospektiv	81	– 0,18 logMAR	- 187 μm	k.A.	6
Browning <i>et al.</i> 2016	retrospektiv	53	– 0,20 logMAR	- 226 μm	k.A.	12
Lee <i>et al.</i> 2016	retrospektiv	18	– 0,35 logMAR	- 253 μm	k.A.	12
Raizada <i>et al.</i> 2016	prospektiv	22	– 0,19 logMAR	- 161 μm	59 %	4

Gelbe Markierung: Studien, in der postoperativ keine Sehverbesserung oder eine Sehverschlechterung eintrat

Grüne Markierung: Studien mit OCT-Messung und mehr als 30 Augen

2.4.5 Aktuelle Therapie des diabetischen Makulaödems

In Anlehnung an sämtliche Studien der vergangenen Jahren haben die Initiativgruppe zur Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen (Nentwich 2010), die deutsche ophthalmologische Gesellschaft, die Retinologische Gesellschaft und der Berufsverband der Augenärzte Deutschland (Stellungnahme DOG 2010, Stellungnahme DOG 2013), folgende Therapieempfehlung erarbeitet:

Tab. 8 Einteilung des Makulaödems mit adäquater Therapie

fokales Makulaödem	<i>ohne</i> foveale Beteiligung	fokale Laserkoagulation
	<i>mit</i> fovealer Beteiligung	intravitreale Medikamentgabe
diffuses Makulaödem	intravitreale Medikamentgabe (ggf. Grid Laserkoagulation)	
ischämisches Makulaödem	keine Therapie Möglichkeit	
traktives Makulaödem	Vitrektomie	

3. Fragestellung

Die Pathogenese der diabetischen diabetischen Retinopathie und der proliferativen diabetischen Vitreoretinopathie sind noch genauso wenig vollständig erwiesen, wie das auch bei dem diabetischen Makulaödem der Fall ist. Tatsache ist, dass neben vielen Faktoren der Pathogenese, in letzter Zeit zunehmend auch der Glaskörper, und hier insbesondere die hintere Glaskörpergrenzschicht, als auslösender Faktor für diese diabetischen Spätkomplaktion in Betracht gezogen werden. Sowohl die diabetische Retinopathie, die in die proliferative Form übergehen kann, als auch das diabetische Makulaödem können zu erhebliche Sehverschlechterungen, bis hin zu Erblindung führen und stellt damit eine ernste Spätkomplikation des Diabetes mellitus dar.

Seit Einführung der Pars Plana Vitrektomie durch Robert Machemer zum Ende der 70iger Jahre des vorherigen Jahrhunderts, konnte vielen Diabetikern durch dieses früher noch komplizierte Verfahren das Sehvermögen erhalten werden. Durch erhebliche technische Fortschritte und operativen Verbesserungen ist diese Operation im Grunde zu einem Routineeingriff geworden. Dabei zeigte sich über die Jahre hinweg ganz deutlich, dass nach einem glaskörperchirurgischen Eingriff z. B. nach Glaskörpereinblutungen oder infolge traktiver diabetischer Netzhautabhebungen im Rahmen einer proliferativen diabetischen Retinopathie, die operierten Augen komplett abheilten, indem sich keine neuen Gefässanomalien, wie für den Diabetes typischen Mikroaneurysmen oder Gefäßproliferationen entwickelten. Auch Makulaödeme wurden postoperativ insgesamt weniger beobachtet, sodass man davon ausgehen konnte, dass bei der Pathogenese auch dem Glaskörper mit seiner typisch für die diabetische Erkrankung verdickte Glaskörpergrenzschicht, ein hoher Stellenwert zugerechnet werden muss.

Seit Beginn des 2. Jahrtausends wurden zur Behandlung des diabetischen Makulaödems Medikamente eingesetzt die ursächlich zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) entwickelt wurden. Es handelt sich hierbei insbesondere um anti-VEGF haltige Substanzen, sowie Corticosteroide. Sowohl in den Glaskörperraum injizierte Monosubstanzen, als auch unterschiedlichste Kombinationen der Medikamente, in mehrfachen Zeitabständen und in unterschiedlichsten Intervallen appliziert, führten langfristig nicht zu den gewünschten Erfolgen, wie es die Literatur in zahlreichen Artikel beschreibt. Aus diesem Grund wird nach wie vor die chirurgische Entfernung des Glaskörpers mit der hinteren Glaskörpergrenzschicht zur Diskussion gestellt.

An der Universitätsaugenklinik Marburg wurden in der Zeit von 1992 bis 2008 350 diabetische Makulaödeme ermittelt, die wegen zusätzlicher diabetischer

Gefäßveränderungen oder geringen Glaskörpereintrübungen operiert wurden. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, herauszufinden, ob der operative Eingriff eine Auswirkung in Form einer Rückbildung des diabetischen Makulaödems hat und inwieweit damit eine Sehverbesserung zu erzielen war. Hierzu wurden die Krankenblätter der 350 Patienten ausgewertet, durch Einschluss- und Ausschlusskriterien korrigiert, sämtliche Daten in Tabellen und Diagramme dargestellt, statistisch bewertet und auf Ihre Aussage hin analysiert. Darüber hinaus wurden die gefundenen Ergebnisse mit denen der bisherigen Literatur verglichen, um klinische relevanten Schlussfolgerungen ziehen zu können.

4. Material und Methode

4.1 Datenerfassung der Studie

Mit Hilfe der von der Augenklinik geführten Operationsbücher wurden retrospektiv Patienten mit einem diabetischen Makulaödem ermittelt, die zwischen 1992 und 2010 durch eine Pars plana Vitrektomie operiert wurden. Unsere Recherche ergab für diese Zeitraum 350 Operationen, die auf ihre Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüft wurden.

4.1.1 Einschlusskriterien

Haupteinschlusskriterium war, dass die Patienten ein diabetesbedingtes Makulaödem aufwiesen. Dieses musste immer deskriptiv durch die indirekte stereoskopische Ophthalmoskopie und bildlich durch eine Fluoreszenzangiographie des Augenhintergrundes gesichert sein. Eine Unterscheidung zwischen zystoidem und diffusem Makulaödem wurde nicht vorgenommen. Eine Messung der Makuladicke mittels optischer Kohärenztomographie war vorteilhaft, aber nicht zwingend erforderlich.

4.1.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehörten: jegliche Art von Uveitis und Glaukom in der Vorgeschichte, Zustand nach Netzhautablösung, Zustand nach Vitrektomie, eine proliferative diabetische Retinopathie mit Makulabeteiligung (PDVR C), postoperative Silikonöltamponade, präoperative Rubeosis iridis assoziiert mit einer Augendruckerrhöhung von mehr als 25 mm Hg, eine ischämische Makulopathie in der Fluoreszenzangiographie, eine Optikusatrophie, eine präoperative Sehschärfe unter 0,05, eine postoperative Nachbeobachtungszeit von weniger als acht Monaten, Zustand nach Kataraktoperation oder intravitrealer Medikamentengabe von weniger als 3 Monaten, sowie jeglicher Zustand nach einem venösen oder arteriellen Verschluss in der Netzhaut. Patienten mit Glaskörperblutung, bei denen die zurückliegend gemessene bestkorrigierte Sehschärfe älter als drei Monate vor der Operation war und Patienten mit Glaskörperblutung, die nicht innerhalb von acht Wochen nach der Blutung operiert worden sind, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Ebenso unberücksichtigt blieben Augen, die postoperativ an den Folgen der Retinopathie erblindet sind, wie z. B. durch ein Neovaskularisationsglaukom, eine proliferative diabetische Retinopathie Stadium C oder eine ausgeprägte ischämische Retinopathie und Makulopathie.

4.1.3 Patienten

83 Augen von 64 Patienten konnten für die vorliegende retrospektive Auswertung entsprechend der genannten Ausschlußkriterien eingeschlossen werden. Das Patientenkollektiv bestand aus 45 Männern und 19 Frauen. Bei 19 Patienten, fünf Frauen und 14 Männern, wurden beide Augen operiert. 75 Operationen erfolgten durch den selber Operateur.

Die präoperativen Ausgangsdaten beinhalteten das Alter der Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Vitrektomie, Geschlecht, Auge(n), Typ des Diabetes mellitus, Grund der Indikation zur Vitrektomie, Stadium der diabetischen Retinopathie, Linsenstatus, Zustand nach präoperativer fokaler und/oder panretinaler Laserkoagulation und bestkorrigierter Sehschärfe. Bei Patienten mit Glaskörperblutung wurde die letzte, vor der Blutung bestkorrigierte Sehschärfe verwendet. Soweit erfassbar war, sollte der Status der hinteren Glaskörpergrenzschicht gesondert in Traktionen oder epiretinalen Membranen (ERM) unterschieden werden, ebenso wie das Auftreten oder Fehlen einer hinteren Glaskörperabhebung. Faktoren, wie die Bluthochdruckeinstellung, eine Niereninsuffizienz oder der Hb1c-Wert, die einen bekannten Einfluss auf das Makulaödem haben (Maa & Sullivan 2007), wurden nicht berücksichtigt. Auch nicht vorgenommen wurde die Unterscheidung zwischen diffusem und zystoidem Makulaödem, da hier selbst die zugrundeliegende Definition des Makulaödems unterschiedlich sein kann (Browning *et al.* 2008).

Die intraoperativen Eingriffe wie: Phakoemulsifikation und Implantation einer Hinterkammerlinse, Anwendung von Triamcinolon und/oder Anti-VEGF und das Entfernen der Membrana limitans interna wurden ebenfalls erfasst. Häufig war es möglich durch den OP-Bericht Details (oder die Bestätigung) des Zustandes der hinteren Glaskörpergrenzschicht zu erhalten.

Postoperativ wurde das Auftreten von Komplikationen wie auch fortführende und ergänzende Therapien dokumentiert.

Sämtliche Daten der Patienten sind übersichtlich in der Tabelle 9 erfasst. (Seite 36 – 40)

Tab. 9 Patientenmerkmale und Ergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie

Nr	Ind	G	A	DM	N/P	hGK	V-prä	V-post	OCT-prä	OCT-post	Prä-OP					Intra-OP				Post-OP							
											F	P	K	T	V	K	T	V	ILM	F	K	T	V	KO	F-up		
1	GKB	w	75	II	P		0.4	0.4	∅	∅	•	•				○											11
2	IVOM	m	72	II	N	1	0.2	0.2	800	354	•		•	•			○	○					♦				46
3	IVOM	m	72	II	N	1	0.1	0.1	820	313	•		•	•				○			♦		♦				47
4	Trak	w	67	II	P	2	0.5	0.7	∅	287		•															65
5	ERM	m	38	I	P	1	0.1	0.2	650	272	•	•							○								77
6	ERM	m	68	II	N	1	0.05	0.1	352	272	•		•				○		○					♦			27
7	ERM	m	68	II	N	1	0.2	0.2	465	341	•					○	○	○	○					♦			61
8	ERM	m	62	II	P	1	0.06	0.1	500	200	•	•				○											22
9	IVOM	m	63	II	N		0.16	0.3	500	276	•	•		•		○	○		○								21
10	IVOM	w	67	I	N		0.3	0.5	287	244	•	•	•	•			○	○	○								55
11	IVOM	m	67	II	N	1	0.2	0.2	412	411	•	•	•	•				○									57
12	ERM	m	63	II	N	1	0.1	0.05	∅	∅	•						○		○		♦		♦				138
13	ERM	w	71	II	P	1	0.05	0.1	∅	∅	•	•				○	○		○								17
14	ERM	m	63	II	N	1	0.2	0.5	516	279	•	•						○	○								16
15	ERM	m	63	II	N	1	0.08	0.5	540	262	•	•				○							♦				20
16	ERM	m	69	II	P	1	0.5	0.63	469	434		•				○	○										16
17	GKB	m	64	II	P		0.4	0.4	415	315		•				○									♦		48
18	GKB	m	62	II	P		0.1	0.1	562	446		•				○		○							♦		36
19	IVOM	m	47	I	N		0.3	0.4	337	211	•	•		•	•												65

Material und Methode

Nr	Ind	G	A	DM	N/P	hGK	V-prä	V-post	OCT-prä	OCT-post	Prä-OP					Intra-OP				Post-OP							
											F	P	K	T	V	K	T	V	ILM	F	K	T	V	KO	F-up		
20	IVOM	m	48	I	N		0.05	0.2	375	200	•	•		•	•												53
21	Trak	w	61	II	P	2	0.1	0.2	650	∅	•	•	•	•	•												65
22	GKB	m	68	II	P		0.1	0.1	458	293	•	•				○											82
23	GKB	m	69	II	P		0.06	0.03	477	205	•	•		•													70
24	ERM	m	65	II	N	1	0.4	0.7	455	320		•	•														56
25	GKB	m	69	II	P	2	0.4	0.5	∅	281		•				○									♦		40
26	Trak	m	69	II	P	2	0.4	0.7	560	267		•													♦		37
27	ERM	m	76	II	N	1	0.06	0.06	∅	∅	•					○			○								22
28	PB	m	28	I	P		0.4	0.4	∅	258	•	•															175
29	PB	m	26	I	P		0.5	0.8	∅	212	•	•															198
30	IVOM	w	29	I	N	1	0.2	0.5	336	286	•	•		•		○			○								8
31	ERM	m	39	I	N	1	0.1	0.1	400	298	•						○		○		♦	♦					56
32	ERM	m	72	II	N	1	0.5	0.1	515	209	•					○		○						♦			56
33	PB	m	70	II	P		0.1	0.2	∅	∅	•	•												♦			28
34	ERM	m	52	II	P	1	0.2	0.5	350	300	•	•						○	○		♦		♦				12
35	ERM	m	51	II	P	1	0.3	0.7	320	240	•	•							○		♦						26
36	IVOM	w	68	II	N		0.1	0.1	380	255	•	•			•	○			○						♦		52
37	ERM	m	60	II	N	1	0.2	0.2	400	164	•	•				○			○								15
38	ERM	m	60	II	N	1	0.05	0.1	543	186	•	•							○			♦		♦			17

Material und Methode

Nr	Ind	G	A	DM	N/P	hGK	V-prä	V-post	OCT-prä	OCT-post	Prä-OP					Intra-OP				Post-OP						
											F	P	K	T	V	K	T	V	ILM	F	K	T	V	KO	F-up	
39	ERM	w	40	I	P	1	0.5	0.6	280	192		•														8
40	ERM	w	32	I	P	1	0.1	0.2	594	360	•	•							○	◆			◆			98
41	GKB	m	40	II	N	1	0.6	0.5	∅	∅	•	•														17
42	ERM	w	76	I	N	1	0.5	0.5	355	370						○	○		○							26
43	ERM	w	72	I	N	1	0.7	0.5	320	340						○	○		○	◆						72
44	GKB	w	58	II	P	2	0.12	0.12	∅	500										◆	◆					16
45	GKB	w	58	II	P		0.06	0.06	∅	258						○		○	○	◆						14
46	Trak	w	23	I	P	2	0.4	0.7	∅	∅	•	•							○							80
47	ERM	m	63	I	N	1	0.1	0.05	310	270	•						○		○							23
48	GKB	m	47	II	P	2	0.5	0.4	∅	∅	•	•									◆					14
49	GKB	m	63	II	P	2	0.2	0.2	∅	∅	•	•								◆				◆		30
50	GKB	m	64	II	P		0.05	0.2	∅	∅	•	•									◆			◆		17
51	GKB	m	70	II	P	2	0.5	0.2	∅	∅	•	•												◆		78
52	GKB	m	71	II	P	2	0.6	0.6	∅	∅	•	•				○								◆		59
53	Trak	m	60	II	P	2	0.25	0.3	∅	∅	•	•							○							9
54	Trak	m	61	II	P	2	0.2	0.1	∅	∅	•	•														39
55	IVOM	w	71	II	N	1	0.3	0.12	300	∅	•		•	•	•			○	○							57
56	Trak	m	67	II	N	2	0.4	0.4	400	280	•	•		•					○							63
57	IVOM	m	67	II	N	1	0.05	0.06	473	260	•	•		•			○						◆			66

Material und Methode

Nr	Ind	G	A	DM	N/P	hGK	V-prä	V-post	OCT-prä	OCT-post	Prä-OP					Intra-OP				Post-OP							
											F	P	K	T	V	K	T	V	ILM	F	K	T	V	KO	F-up		
58	ERM	w	70	II	N	1	0.08	0.2	500	260	•					○	○		○								46
59	IVOM	w	71	II	N		0.3	0.3	501	374	•			•		○	○		○								36
60	IVOM	w	58	II	N		0.4	0.5	360	371	•			•		○		○	○								14
61	GKB	m	38	I	P	2	0.3	0.3	∅	∅	•	•													♦	12	
62	Trak	m	53	II	P	2	0.4	0.8	518	305		•										♦				24	
63	IVOM	m	54	II	P	1	0.3	0.5	602	550		•		•		○									♦	20	
64	ERM	w	70	II	P	1	0.06	0.2	417	306	•	•	•				○		○							9	
65	Trak	m	31	I	P	2	0.2	0.25	624	339	•	•						○	○							60	
66	Trak	m	31	I	P	2	0.1	0.25	737	∅	•	•			•		○		○							60	
67	ERM	m	70	II	P	1	0.6	0.05	650	740	•					○		○			♦		♦		♦	51	
68	PB	m	65	II	P	1	0.4	0.16	∅	∅	•	•										♦			♦	112	
69	PB	m	65	II	P	1	0.05	0.06	617	265	•	•		•		○		○	○							23	
70	ERM	m	65	II	P	1	0.3	0.4	580	286	•	•						○	○			♦		♦		19	
71	Trak	w	64	I	N	2	0.3	0.3	617	383	•	•				○	○		○							20	
72	Trak	w	64	I	N	2	0.06	0.1	551	423	•	•				○	○		○						♦	19	
73	GKB	m	75	II	P	1	0.2	0.2	∅	∅	•		•			○										9	
74	ERM	w	66	II	N	1	0.2	0.2	∅	223	•	•				○			○							90	
75	PB	w	66	II	P	2	0.1	0.1	∅	∅	•	•				○										10	
76	GKB	w	65	II	P	2	0.3	0.05	∅	∅	•	•										♦				14	

Material und Methode

Nr	Ind	G	A	DM	N/P	hGK	V-prä	V-post	OCT-prä	OCT-post	Prä-OP					Intra-OP				Post-OP						
											F	P	K	T	V	K	T	V	ILM	F	K	T	V	KO	F-up	
77	Trak	m	66	II	P	2	0.4	0.2	360	189	•	•				○		○								68
78	ERM	m	66	II	N	1	0.5	0.4	320	225	•	•				○		○								76
79	Trak	m	64	II	P	2	0.1	0.1	∅	∅	•	•									♦			♦		120
80	ERM	m	70	II	N	1	0.1	0.1	475	223	•	•				○	○	○								16
81	ERM	m	56	II	P	1	0.5	0.6	∅	∅		•									♦					117
82	Trak	m	62	II	P	2	0.3	0.4	∅	∅		•									♦					34
83	ERM	m	50	II	P	1	0.1	0.4	∅	250	•	•	•								♦					77

Ind: Grund für die OP-Indikation
Trak: Makulaödem mit Traktionen
ERM: Makulaödem mit epiretinalen Membranen
GKB: Makulaödem mit Glaskörperblutung
PB: Makulaödem und proliferative diabetische vitreoretinopathie Retinopathie Stadium B
IVOM: persistierendes Makulaödem nach intravitrealer operativen Medikamentgabe
G: Geschlecht
A: Alter bei der Operation
DM: Typ des Diabetes Mellitus
N: nicht proliferative diabetische Retinopathie
P: proliferative diabetische Retinopathie
hGK: hinteren Glaskörpergrenzschicht
1: verdickt ggf. mit fibrovaskulären epiretinalen Membranen
2: mit Traktionen

V-prä: Sehschärfe präoperativ
V-post: Sehschärfe postoperativ
OCT-prä: zentrale Netzhautdicke präoperativ
OCT-post: zentrale Netzhautdicke postoperativ
F: fokale Photokoagulation
P: panretinale Photokoagulation
K: Phakoemulsifikation
T: Triamcinolon intravitreal
V: Anti-VEGF intravitreal (Avastin)
ILM: Entfernung der Membrana limitans interna
KO: postoperative Komplikationen
F-up: Nachbeobachtungszeit in Monate

4.2 Übersicht der klinischen Daten

Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 60 Jahre (Standardabweichung: ± 13 Jahren). Der jüngste Patient war 23 Jahre und der älteste 75 Jahre alt. 23 % der operierten Augen waren von Diabetikern Typ I und 77 % von Diabetikern Typ II. 43 % der Augen wiesen zum Zeitpunkt der Operation eine nichtproliferative diabetische Retinopathie und 57 % eine proliferative diabetische Retinopathie auf. 77 % der Augen waren bereits vor der Operation panretinal und 74 % bereits fokal an der Makula gelasert. Die hintere Glaskörpergrenzschicht war in 68 Augen als anliegend beschrieben. Eine Beschreibung fehlte in 14 Augen und ein einziges Mal war der hintere Glaskörper abgelöst. 19 % der Augen hatten bereits präoperativ intravitreale Injektionen mit Triamcinolon bzw. 7,2 % mit Avastin bekommen. Die hintere Glaskörpergrenzschicht war in 51 % der Fälle als verdickt mit epiretinalen Membranen beschrieben. Traktionen fanden sich prä- und intraoperativ in 24 Augen (29 %). Neun Augen (11 %) waren bereits präoperativ pseudophaken, 34 Augen (41 %) sind bei der Vitrektomie und weitere 15 Augen (18 %) wurden zu einem späteren Zeitpunkt postoperativ an einer Katarakt operiert. Die restlichen 25 Augen (30 %) behielten während der Nachbeobachtungszeit die eigene Linse. In der frühen postoperativen Phase (erste vier Wochen postoperativ) wurde in neun Augen eine fokale Lasertherapie, in sechs Augen eine einmalige intravitreale Injektion von Triamcinolon und in neun Augen eine einmalige intravitreale Injektion von Anti-VEGF (Avastin) durchgeführt. Eine Re-vitrektomie wegen postoperativer Nachblutung war bei 13 Augen (16 %) notwendig. Ein einziges Auge zeigte am ersten postoperativen Tag eine rhegmatogene (iatrogene) Netzhautablösung ohne Makulabeteiligung und wurde ohne weitere Komplikationen re-vitrektomiert und mit einer Gasendotamponade saniert.

Sämtliche präoperative Daten der Patienten sind in der Tabelle 10 auf der folgenden Seite erfasst.

Tab. 10 Übersicht der präoperativen Patientenerhebung

Anzahl der Patienten	64
Anzahl der Augen	83
mittlere Sehschärfe (Umfang)	0,17 (0,05 – 0,6) Dezimal
mittlere Nachbeobachtungszeit (Umfang)	46 (8 – 198) Monate
mittleres Alter bei der Operation (Umfang)	60 (23 – 75) Jahren
Geschlecht	
	Anzahl (%)
weiblich	24 (29)
männlich	59 (71)
Diabetes mellitus	
Typ I	19 (23)
Typ II	64 (77)
Stadium der diabetischen Retinopathie	
NPDR	36 (43)
PDVR Stadium A	36 (43)
PDVR Stadium B	11 (14)
Laserkoagulation	
panretinal	12 (14)
fokal	15 (18)
beides	52 (62)
keine	4 (5)
Linsenstatus	
Phak	74 (89)
Pseudophak	9 (11)
Z.n. intravitreale medikamentöse Therapie	
Triamcinolon	16 (19)
Anti-VEGF	6 (7)
Status der hinteren Glaskörpergrenzschicht	
verdickt oder mit epiretinalen Membranen	42 (51)
mit Traktionen	24 (29)
auf die zentrale Netzhaut anliegend	68 (82)
nicht beschrieben	15 (18)

4.3 Untersuchungen

4.3.1 Bestimmung der Sehschärfe

Alle prä- und postoperativen Sehschärfen wurden in der Augenklinik Marburg bestimmt und in den Patientenakten dokumentiert. Der Fernvisus wurde mit Sehzeichenprojektoren in standardisierenden fünf Metern Abstand gemessen. Der Nahvisus wurde mit einer Lesetafel oder mit einer Zahlentafel in einem Abstand von ca. 40-50 Zentimetern gemessen. Um mit den Visuswerten rechnen zu können, wurden diese in LogMAR umgerechnet. Es handelte sich dabei um den Kehrwert der Sehschärfe (bei Prüfung mit dem Landoltring entspricht MAR also genau der Lückengröße in Bogenminuten). Bei der Mittelung des Auflösungsvermögens wird dann der Logarithmus (Basis 10) von MAR verwendet: $\log(\text{MAR})$. Um eine Skalierung der Sehschärfe anschaulicher zu machen (Angabe der Streuung) wurde in der vorliegenden Arbeit eine Zeile oder Visusstufe als $\sim 0,1$ LogMAR definiert. Die Umrechnung erfolgte entsprechend der folgenden Tabelle:

Tab. 11 Umrechnung der Visuswerte in Snellen-Equivalent und logMAR

Visus	logMAR	Snellen-Equivalent
1,0	0	20/20
0,8	0,10	20/25
0,63	0,20	20/32
0,5	0,30	20/40
0,4	0,40	20/50
0,32	0,52	20/63
0,25	0,60	20/80
0,2	0,70	20/100
0,16	0,80	20/125
0,12	0,92	20/160
0,1	1	20/200
0,08	1,10	20/250
0,06	1,22	20/320
0,05	1,30	20/400
0,04	1,40	20/500
0,03	1,52	20/630

4.3.2 Fluoreszenzangiographie

Mithilfe der Fluoreszenzangiographie (Abb. 7) wird der Blutstrom in den Aderhaut- und Netzhautgefäßen dargestellt und somit die Perfusionsverhältnisse von Netzhaut und Aderhaut, sowie die Perfusion der normalerweise undurchlässigen inneren und äußeren Blut-Retina-Schranke geprüft. Vor dem Eingriff wurden alle Patienten über Risiken und Nebenwirkungen des Eingriffs von einem Arzt aufgeklärt. Die Fluoreszenzangiographie wurde immer in Mydriasis durchgeführt. Eine fluoreszierende Substanz (10% Fluorescein-Natrium) wurde in eine periphere Vene injiziert und erreichte kurze Zeit später mit dem Blutstrom die retinalen und chorioidalen Gefäße. Mit einer Funduskamera wurde durch anregendes Licht dieser Substanz zur Emission (Fluoreszenz) von Licht unterschiedlicher Wellenlänge angeregt, welches durch einen Filter auf das definierte Emissionsspektrum fotografiert werden konnte.

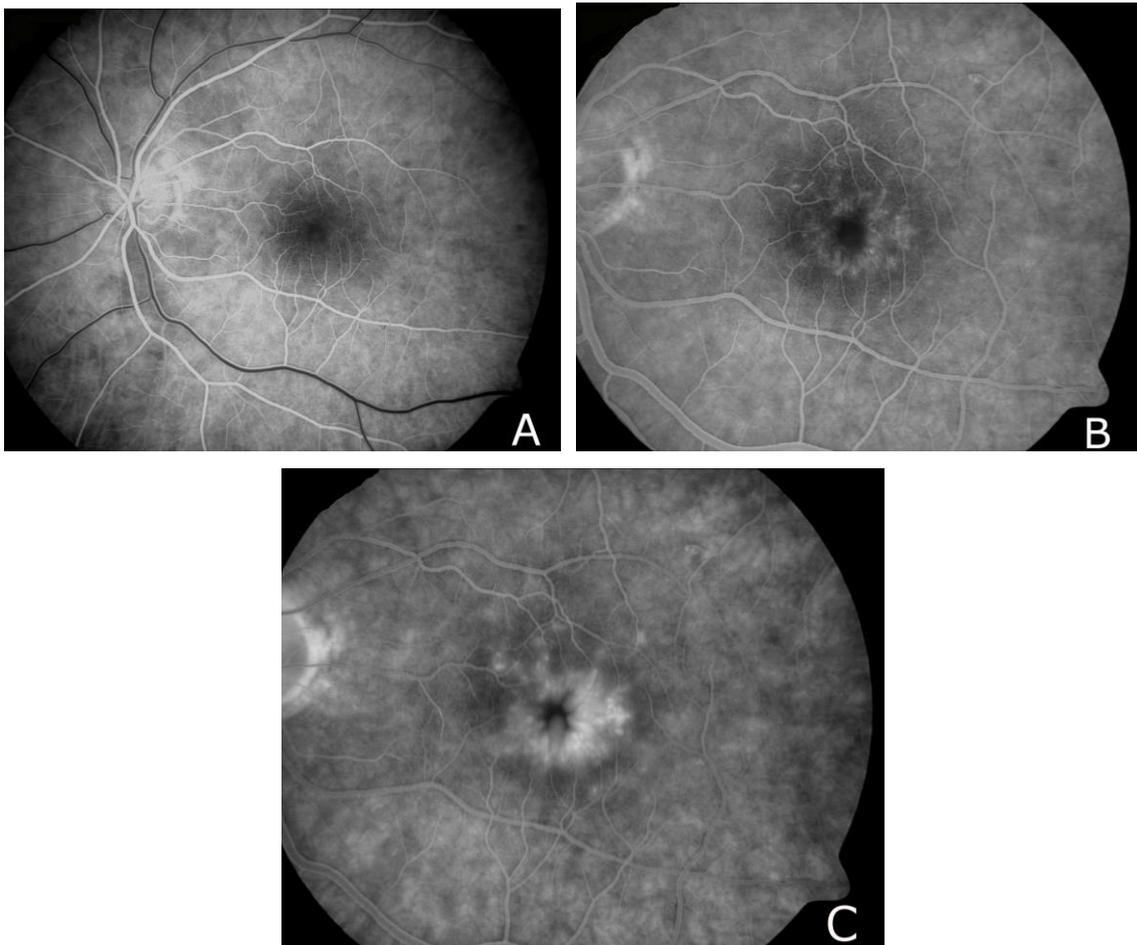


Abb. 7: Fluoreszenzangiographie: frühe (A), mittlere (B) und späte (C) arteriovenöse Phase bei einem Patienten mit einem zystoiden Makulaödem

4.3.3 Optische Kohärenztomographie

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nicht invasives Verfahren, bei der zweidimensionale Schnittbilder der Netzhaut entstehen (Abb. 8). Die für die Untersuchung benutzten OCT-Geräte erstellen Schnittbilder mit einer Auflösung von ca. 10-20 µm. Der Fundus der Patienten wird auf einem Monitor simultan gesehen und die Fixation des Patienten überprüft. Das OCT führt für eine lineare 3 mm Messung ca. 100 Scans/Sekunde durch. Mittels Interferometrie wird die Laufzeitverzögerung eines reflektierten, kohärenten Strahls zu einem Referenzstrahl ausgewertet und in eine Tiefenangabe der reflektierenden Schicht umgewandelt. Daraus resultiert mit Hilfe eines Computers ein farbcodiertes Bild, bei dem die Reflektivität als Tiefenangabe repräsentiert ist.

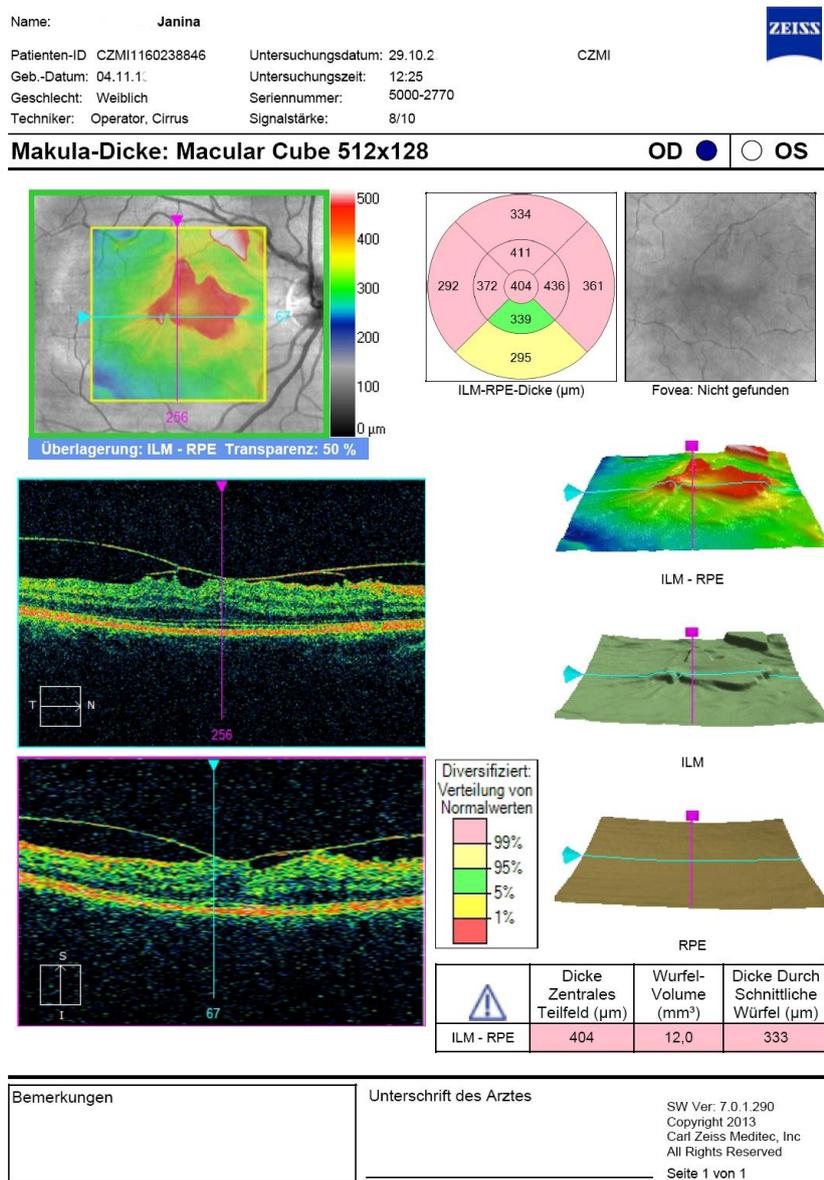


Abb. 8: OCT Abbildung einer Patientin mit Makulatraktionssyndrom und Vitreoschisis

4.4 Vitrektomie

Bei bestehender Katarakt wurde vor der Vitrektomie die Kataraktextraktion mittels Phakoemulsifikation und Implantation einer Hinterkammerlinse durchgeführt.

Bei der Vitrektomie (schematische Darstellung in Abb. 9) werden nach Eröffnen der Bindehaut in der oberen Zirkumferenz und Freipräparieren der Sklera drei kleine Inzisionen (0,9 mm) transskleral in 3,5 mm Limbusdistanz im Bereich der Pars Plana angelegt. Durch diese wurden die Operationsinstrumente, die in der vorliegenden Arbeit auf 20 Gauge genormt waren (20 Gauge entspricht etwa 0,9 mm), in den Glaskörperraum eingeführt (eine Lichtquelle, eine Dauerinfusion und einen Arbeitskanal). Mit einem Saugschneidengerät erfolgte dann die Zerschneidung und die Absaugung des Glaskörpers (Vitrektomie). Zur vollständigen Entfernung des Glaskörpers musste die hintere Glaskörpergrenzschicht von der Netzhaut abgehoben werden. Dies wurde intraoperativ mit dem Vitrektom induziert. Falls Glaskörperverdickungen, epiretinale Membranen oder Glaskörpertraktionen im Bereich der Makula vorhanden waren, wurden diese mit Hilfe von zusätzlichen passenden mikrochirurgischen Instrumenten (Nadel, Scheren, Haken) entfernt. Bei einigen Patienten erfolgte zusätzlich die Entfernung der Membrane limitans interna. Hier wurde die Membran stets mit Indocyanin-Grün gefärbt um sie sichtbar machen zu können. Im Rahmen der Vitrektomie wurden in 33 Fällen zusätzliche Medikamente, wie Steroide (Triamcinolon) und Anti-VEGF (Avastin) appliziert, um eine dauerhafte Therapie zu erreichen. Diese gingen ebenfalls in die Dokumentation mit ein.

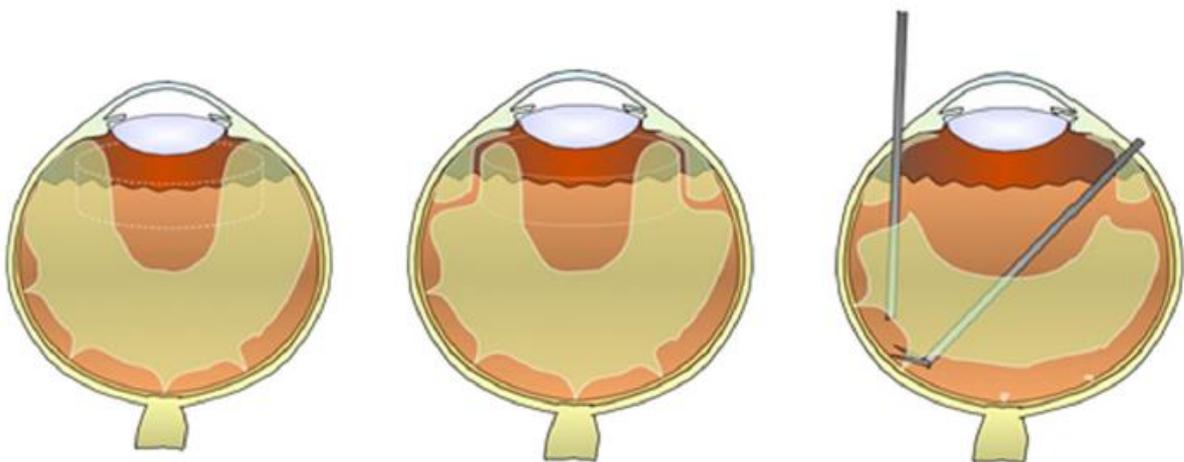


Abb. 9: Schematische Darstellung der Vitrektomie (Sharma *et al.* 2016)

5. Ergebnisse

5.1 Funktionelle Ergebnisse

Insgesamt stieg die mittlere Sehschärfe von 0,19 auf 0,22 Dezimal (DIN EN ISO 8596). Diese positive Tendenz könnte in allen Gruppen, außer in der Gruppe mit Glaskörperblutung, beobachtet werden. In der Abb. 10 ist für alle Patienten die Entwicklung der Sehschärfe im Boxplot dargestellt. Werden die Werte der Größe nach geordnet, so kennzeichnen die Ränder der Box den Bereich in dem 25-75% dieser Werte liegen. Der Strich in der Box kennzeichnet den Median. Die Box enthält also den Bereich in dem die mittleren 50% der Daten liegen. Sie wird durch das obere und das untere Viertel der Datenwerte begrenzt, und die Länge der Box entspricht dem sogenannten Interquartilsabstand (IQA). Das Ende des oberen bzw. unteren Whiskers den maximalen bzw. minimalen Wert, falls diese im Bereich von 1.5 IQA liegen. Ansonsten kennzeichnet der Whisker diesen Wert. Außerhalb dieses Wertes werden die Ausreißer eingetragen. Diese werden mit 0 gekennzeichnet, wenn sie zwischen 1.5 und 3 IQA liegen und mit *, falls sie im Bereich darüber hinaus liegen.

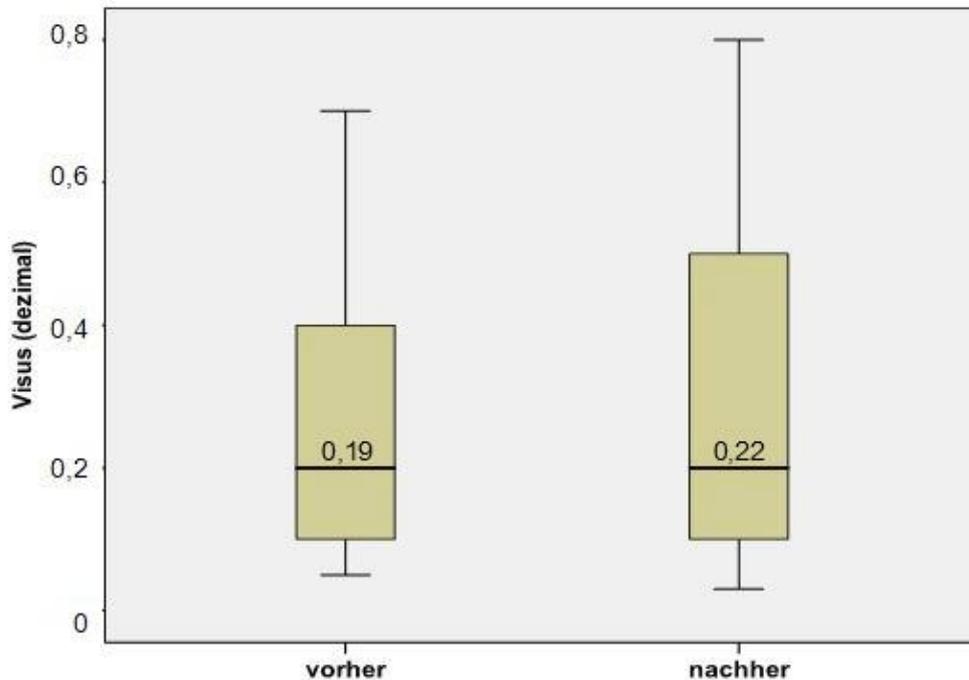


Abb. 10 Visusergebnisse im Boxplot

5.1.1 Visusergebnisse

Um die Visusergebnisse vor und nach der Pars plana Vitrektomie besser zu erfassen, wurde die Patienten nochmals in Gruppen unterschieden. Die Gruppen wurden nach dem Grund der Indikation zur Vitrektomie gebildet.

Gruppe 1: Patienten mit epiretinalen Membranen bzw. Verdickung der hinteren Glaskörpergrenzschicht (ERM – 31 Augen)

Gruppe 2: Patienten mit präoperativer Glaskörperblutung (GKB – 17 Augen)

Gruppe 3: Patienten mit makulären Traktionen (Traktionen – 15 Augen)

Gruppe 4: Patienten mit Zustand nach intravitrealer Medikamentgabe gegen das diabetische Makulaödem (Z. n. IVOM – 14 Augen)

Gruppe 5: Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie Stadium B (PDVR B – 6 Augen)

Insgesamt zeigte sich postoperativ in 41 Augen (49 %) eine Sehverbesserung, in 27 Augen (33 %) blieb die Sehschärfe unverändert und in 15 Augen (18 %) kam es zu einer Verschlechterung. In der Abb. 11 ist die Entwicklung der Sehschärfe nach Pars-plana-Vitrektomie im Vergleich zur präoperativen Sehschärfe dargestellt. Die grüne Balken bedeuten eine Verbesserung der Sehschärfe, die gelbe Balken eine unveränderte und die rote Balken eine Verschlechterung der Sehschärfe.

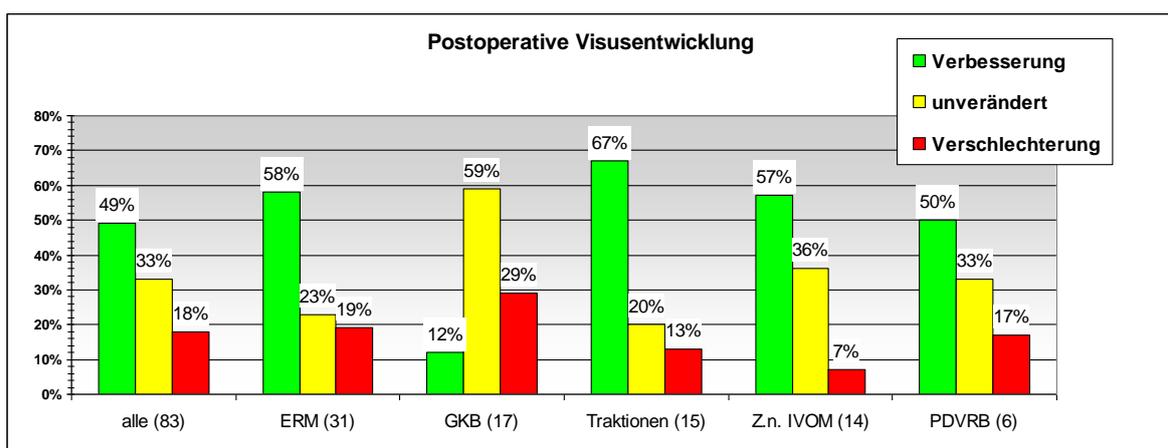


Abb. 11 Postoperative Entwicklung der zentralen Sehschärfe

Bei 41 Augen verbesserte sich die Sehschärfe. Davon zeigten 28 Augen eine Steigerung der Sehschärfe um ≥ 2 Visusstufen (34 %) und 13 Augen eine Steigerung der Sehschärfe um ≥ 1 Visusstufen (15 %). Bei 11 Augen zeigte sich postoperativ eine Verschlechterung von ≤ 2 Visusstufen (13 %) und bei 4 Augen von ≤ 1 Visusstufen (5 %). In 4 Fällen war die Ursache der postoperativen Visusverschlechterung eine Zunahme der ischämischen Makulopathie. In der Abb. 12 sind die Mittelwerte der Sehschärfe prä- und postoperativ aufgezeigt.

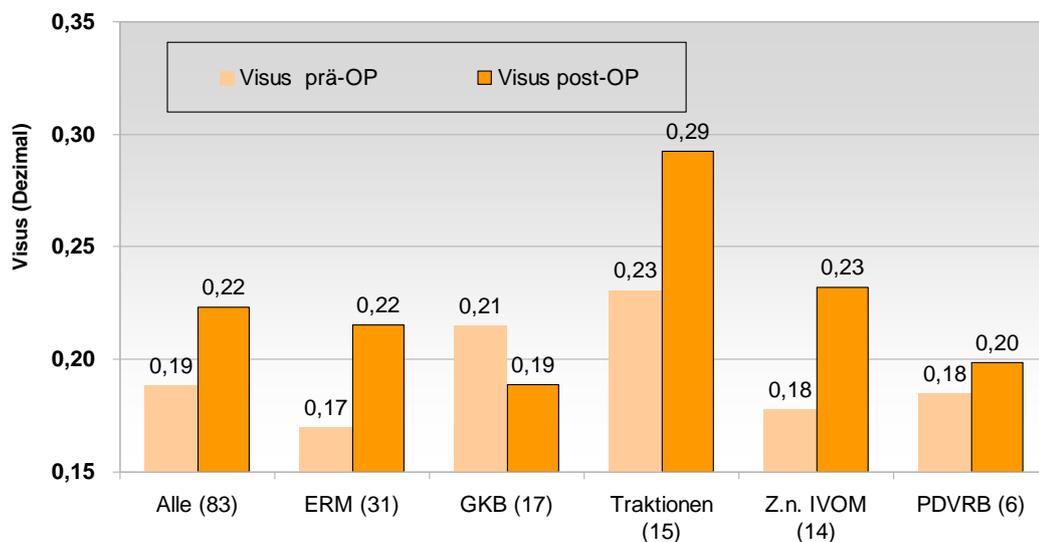


Abb. 12 Mittelwerte der Sehschärfe prä- und postoperativ

5.1.2 Epiretinalen Membranen (ERM)

In der Gruppe mit ERM zeigten 18 von den 31 Augen eine postoperative Sehverbesserung (58 %). Davon gewannen 14 Augen ≥ 2 Visusstufen und die anderen vier Augen gewannen ≥ 1 Visusstufen. Bei sieben Augen änderte sich die Sehschärfe nicht (23 %) und sechs Augen (19 %) zeigten eine Verschlechterung der Sehschärfe. Davon verlieren zwei Auge 1 Visusstufe und die anderen vier Augen ≤ 2 Visusstufen.

5.1.3 Glaskörperblutung (GKB)

Die Gruppe mit präoperativer Glaskörperblutung zeigte schlechtere funktionelle Ergebnisse. Hier bessert sich die Sehschärfe in nur zwei von den 17 Augen (12 %). Ein Auge gewann > 2 Visusstufen und das andere Auge eine Visusstufe. Bei 10 Augen (59 %) änderte sich postoperativ die Sehschärfe nicht und bei fünf Augen (29 %) verschlechtert

sich die Sehschärfe. Dabei verloren zwei Augen eine Visusstufe und die anderen drei Augen ≤ 2 Visusstufen.

5.1.4 Traktionen

In der Patientengruppe mit makulären Traktionen zeigten 10 Augen (67 %) eine Sehverbesserung. Davon gewannen sechs Augen ≥ 2 Visusstufen und vier Augen ≥ 1 Visusstufen. In drei Augen (20 %) blieb die Sehschärfe gleich und zwei Augen (13 %) verlieren mehr als zwei Visusstufen postoperativ.

5.1.5 Z.n. intravitrealer operativer Medikamenteneingabe (IVOM)

Von den 14 Augen mit Zustand nach intravitrealer operativer Medikamenteneingabe zeigten acht Augen (57 %) einen postoperativen Visusanstieg, wobei fünf davon ≥ 2 Visusstufen und drei ≥ 1 Visusstufe gewannen. Bei fünf Augen (36 %) änderte sich postoperativ die Sehschärfe nicht und bei einem Auge (7 %) zeigte sich eine Verschlechterung.

5.1.6 PDVR-B

In der Gruppe mit proliferativem diabetischen vitreoretinopathien Stadium B mit verschiedenen traktiven Netzhautabhebungen nasal und temporal des Sehnervenkopfes zeigten postoperativ drei von den sechs Augen eine Sehverbesserung. Dabei gewannen zwei Augen ≥ 2 Visusstufen und ein Auge ≥ 1 Visusstufen. In zwei Augen blieb die Sehschärfe unverändert und in einem Auge kam es zu einer Visusverschlechterung von zwei Visusstufen.

In der Abb. 13 ist die postoperative Entwicklung der Sehschärfe in Visusstufen aufgezeigt. Die rote Farbe bedeutet der Verlust von zwei oder mehr Visusstufen, die orange Farbe bedeutet der Verlust von einer Visusstufe, die gelbe Farbe steht für eine unveränderte Sehschärfe und Dunkelgrün und Hellgrün bedeuten der Gewinn von einer Visusstufe bzw. von zwei oder mehr Visusstufen. Die Anzahl der Augen ist in Prozent eingegeben.

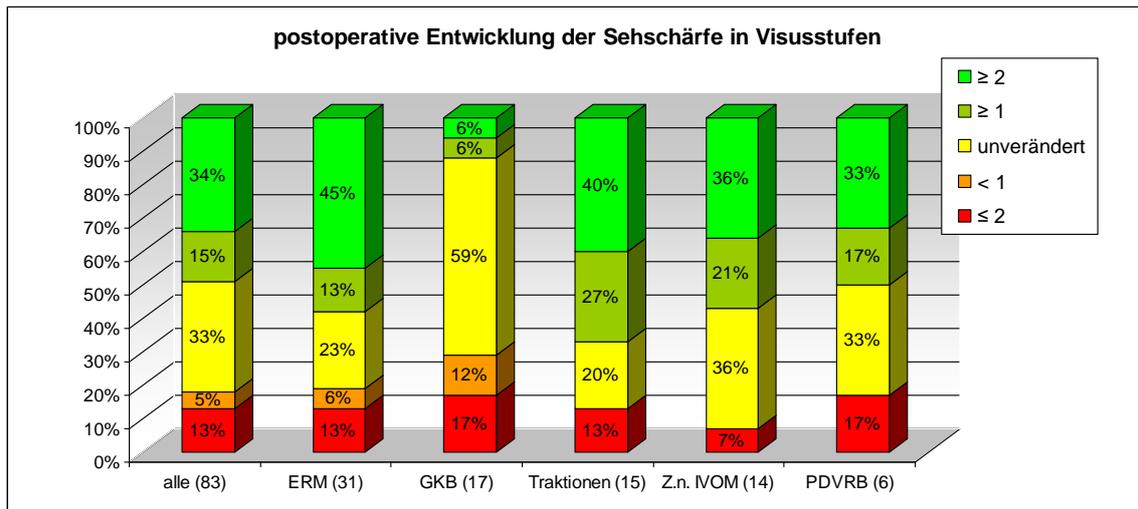


Abb. 13 Entwicklung der Sehschärfe in Visusstufen

5.1.7 Alter der Patienten bei der Operation

Das mittlere Alter der Patienten bei der Operation betrug 60 Jahre. In der statistischen Auswertung fanden wir eine Signifikanz zwischen dem Alter bei der Operation und der postoperativen Sehschärfe. Die Abbildung 14 zeigt die mittlere präoperative und postoperative Sehschärfe in 2 Altersgruppen. In einer Gruppe wurden die Patienten zusammengestellt, die bei der Operation jünger als 60 Jahren waren und in der anderen Gruppe die Patienten ab 60 Jahren.

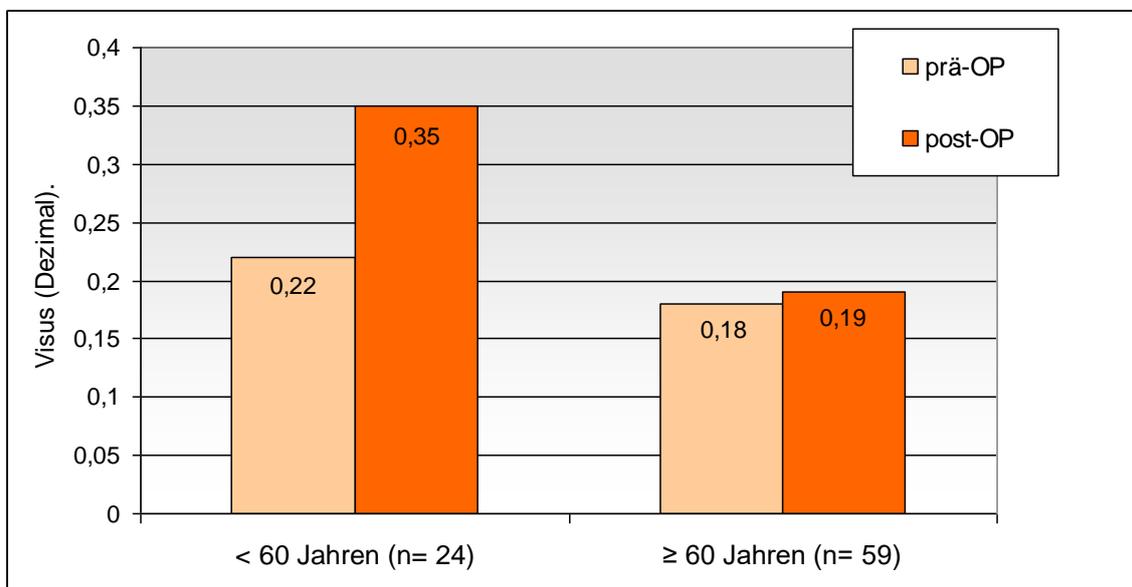


Abb. 14 Visuentwicklung und Alter der Patienten bei der Operation

5.2 Morphologische Ergebnisse

Der mittlere OCT-Wert ist von 477 μm präoperativ auf 300 μm postoperativ gesunken. Diese Daten sind in der Abb. 15 in einer Boxplot dargestellt.

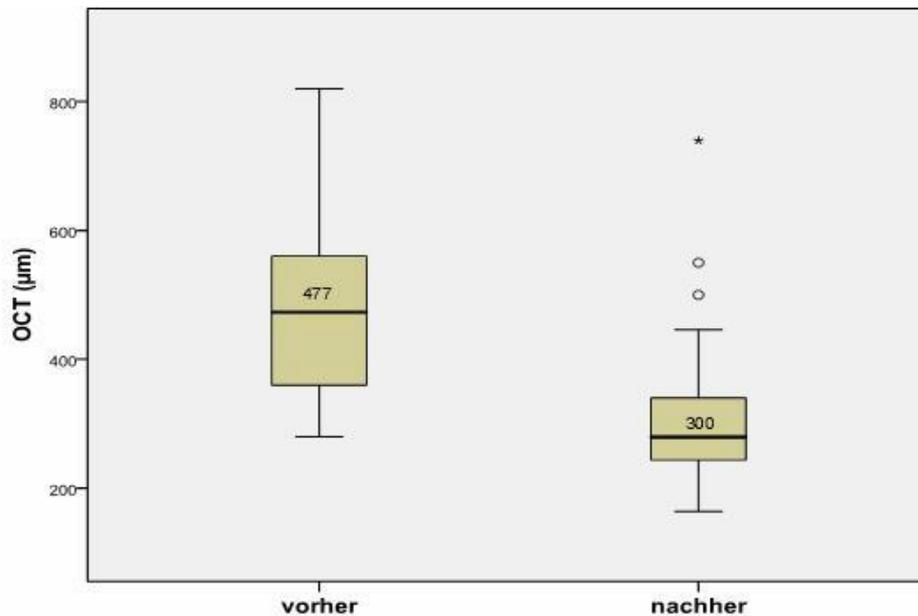


Abb. 15 OCT Dickemessung des Netzhautödems prä- und postoperativ

Bei den 50 Augen mit prä- und postoperativen OCT-Messungen zeigten postoperativ 45 Augen (90 %) eine Verbesserung, drei Augen (6 %) einen unveränderten Befund und zwei Augen (4 %) eine Verschlechterung im OCT. Bei der Auswertung der OCT-Messungen wurde erst ab einen Unterschied von mehr als 15 μm das Ergebnis als Verbesserung bzw. Verschlechterung beschrieben.

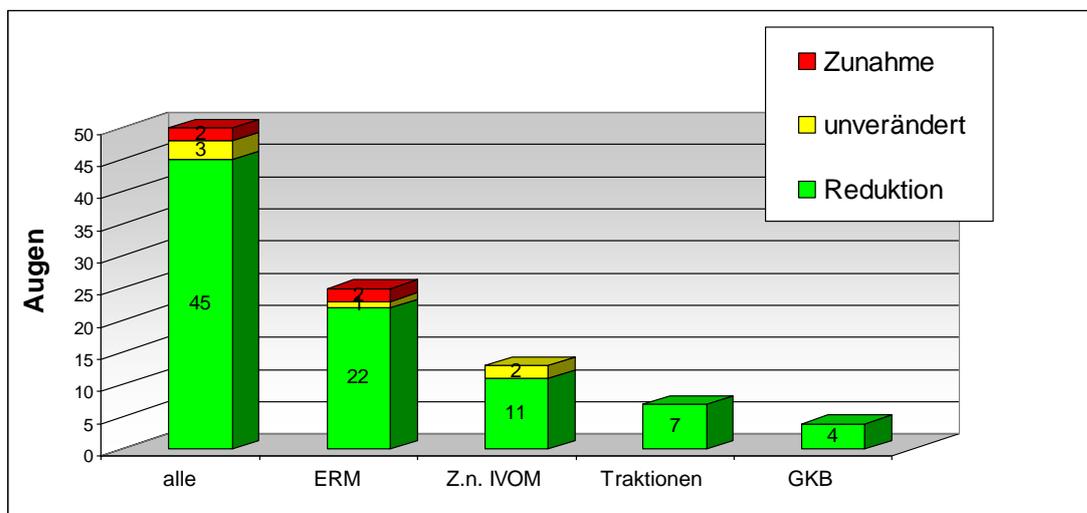


Abb. 16 Entwicklung des Netzhautödems postoperativ aller Patienten mit OCT-Messung und nach Ausgangsbefund

Bei acht Augen gab es nur die postoperativen OCT-Messungen. Davon zeigten postoperativ sieben Augen eine zentrale Netzhautdicke von weniger als 300 μm und ein Auge 500 μm . Der mittlere präoperativen OCT-Wert von $477 \pm 130 \mu\text{m}$ (\pm Standardabweichung) war zu dem postoperativen Wert von $300 \pm 98 \mu\text{m}$ klinisch signifikant (p -Wert $< 0,01$). Der größte Unterschied zwischen prä- und postoperativen OCT-Werten war in der Gruppe bei den Makulatraktionen. In der Abb. 17 ist eine Übersicht der Entwicklung der Netzhautdicke aller Patienten mit OCT-Messung und nach Ausgangsbefund dargestellt.

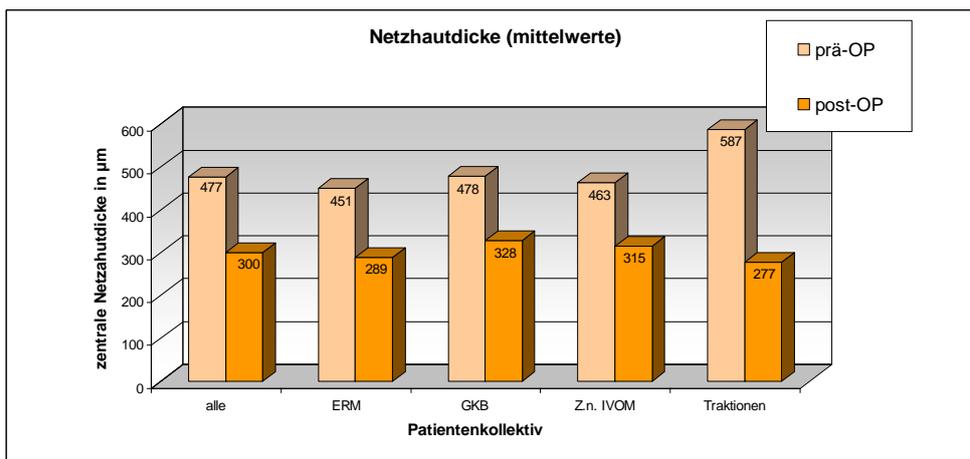


Abb. 17 Entwicklung der Netzhautdicke

Betrachtet man einzelne Messungen, zeigten postoperativ 16 der 83 Augen (19%) eine zentrale Netzhautdicke von $\leq 250 \mu\text{m}$ bzw. 36 der 83 Augen (43 %) eine zentrale Netzhautdicke von $\leq 300 \mu\text{m}$. Bei 25 Augen gab es keine OCT-Messung. Hier wurde postoperativ bei 12 Augen eine komplette Resorption des Ödems und bei 13 Augen eine weitere Persistenz des Ödems beschrieben. In der Abb. 18 ist das morphologische Ergebnis des Makulaödems aller Patienten dargestellt.

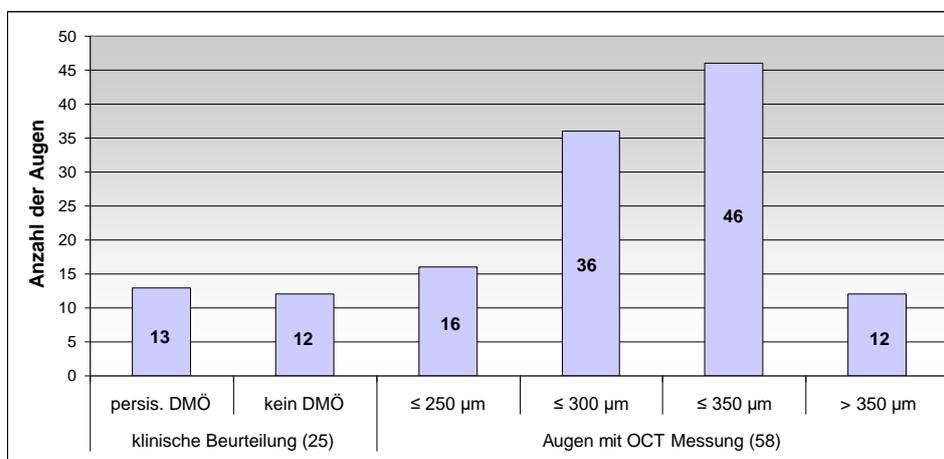


Abb. 18 Morphologische Ergebnisse

5.3 Statistische Prüfung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der IBM SPSS Statistics Version 19.

Tab. 12 deskriptive Statistik

	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Geschlecht (männl. =0)	83	0	1	0,29	0,456
Alter	83	23	76	59,99	13,015
Visus prä-OP dezimal	83	0,05	0,70	0,2530	0,17325
Visus prä-OP logMAR	83	0,155	1,301	0,72548	0,347494
Visus post-OP dezimal	83	0,03	0,80	0,2988	0,21044
Visus post -OP logMAR	83	0,097	1,523	0,65154	0,357173
Differenz logMAR (prä - post)	83	-1,079	0,796	0,07393	0,298834
OCT prä-OP	53	280,0	820,0	477,453	130,5847
OCT post-OP	58	164,0	740,0	300,569	98,2139

Hierbei ist die Standardabweichung σ ein Maß für die Streuung der Werte um den Mittelwert (MW). Bei eindimensional normalverteilten Daten liegen etwa 68 % der Werte im Intervall $[MW - \sigma, MW + \sigma]$ und 95 % der Werte im Intervall $[MW - 2\sigma, MW + 2\sigma]$.

5.3.1 Signifikanz nach Gruppen

Ob die Mittelwerte der OCT und des Visus vor und nach der Operation verschieden waren erfolgte mit einem Students t-test. Dieser Test wurde ebenso angewandt um unterschiedliche Kategorien zu testen. Desweiteren wurde ein Students t-test auf den Mittelwert 0 auf die Differenz der Visuswerte (Visus logMAR prä-OP – Visus logMAR post-OP) angewandt.

Bemerkung:

Da der Students t-test ein asymptotischer Test ist und deshalb eher für große Stichproben geeignet ist, wurden alle Ergebnisse mit einem Bootstrap-Ansatz nochmals getestet. Bootstrapping ist eine statistische Methode, die auf der Stichprobenwiederholung basiert. Dabei werden wiederholt - in unserer Studie 1000 mal - Stichproben der selben Grösse wie die zu testenden Daten gezogen und die zufällig gezogenen Daten mit den zu testenden verglichen. Der Vorteil der Bootstrap-Methode ist, dass die theoretische Verteilung der interessierenden Statistik nicht bekannt sein muss. Sie kann aus den Stichproben empirisch ermittelt werden. Da sich hier jedoch keine großen Unterschiede in den Ergebnissen ergaben wurde hier auf die Angaben dieser Werte verzichtet.

Students t-test zur Sicherheit zweiter Test mit Bootstrapping

Der Mittelwert der OCT-Werte vor und nach der Operation (ermittelt von 50 Patienten mit prä- und postoperativen OCT) war signifikant unterschiedlich (p-Wert: < 0,01 %).

Der Mittelwert des Visus in dezimal und in logMAR waren mit 12,8 % bzw. 21,8 % nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso nicht signifikant unterschiedlich war der mittlere Gruppenwert des Visus nach Gruppen vor und nach der Operation (p-Wert= 20 %).

Aber der Mittelwert der Differenzen der Werte des Visus vor und nach der Operation war signifikant von 0 verschieden (siehe Tabelle 13).

Tab. 13 Test auf Verteilung um den Mittelwert 0

	Getesteter Mittelwert : 0					
Differenz Visus	t-Wert	Anzahl Patienten	Signifikanz (p-Wert)	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	
					Kleiner	Grösser
logMar	2,092	83	4,0 %	0,067687	0,00331	0,13206

Mittelwerte der Differenz (logMAR prä-OP – logMAR post-OP): Signifikant von 0 verschieden: p-Wert 4 %

Differenz des Visus prä- zur postoperativ nach Untergruppen

Der Mittelwert der Differenz des Visus (logMAR prä-OP – logMAR post-OP) ist für einzelne Untergruppen signifikant unterschiedlich. Der Ausgang der Operation ist für Patienten mit Glaskörperblutung schlechter als für Patienten ohne (s.u.).

Tab. 14 Differenz des Visus prä- zur postoperativ nach Untergruppen

Gruppe	Differenz	Untergruppe	Mittelwerte	Standard-	Signifikanz
(Anzahl)	prä/post	(mit =1)		abweichung	T-test
Phaken (25)	logMAR	0	0,10	0,25	57,4%
		1	0,06	0,32	
ILM (38)	logMAR	0	0,04	0,35	28,1%
		1	0,11	0,23	
ERM (31)	logMAR	0	0,06	0,25	48,8%
		1	0,10	0,37	
GKB (17)	logMAR	0	0,10	0,29	12,4%
		1	-0,02	0,31	
Traktionen (15)	logMAR	0	0,06	0,32	67,4%
		1	0,10	0,20	
Z.n IVOM (14)	logMAR	0	0,07	0,31	56,9%
		1	0,12	0,23	

5.3.2 Korrelation zwischen Visus und OCT

Die Korrelationsanalyse testet, ob ein linearer Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen besteht. Der Korrelationskoeffizient ρ kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Bei einem Wert von $+1$ (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Wenn der Korrelationskoeffizient den Wert 0 aufweist, hängen die beiden Merkmale nicht linear voneinander ab. Dies ist in der folgenden Abbildung veranschaulicht:

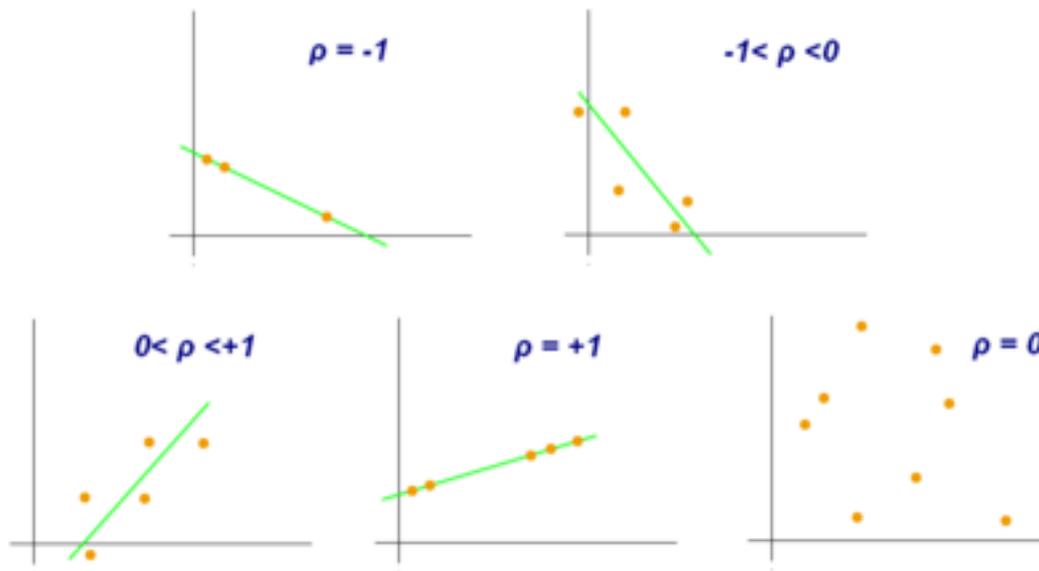


Abb. 19 Beispieldatensätze für verschiedene Werte des Korrelationskoeffizienten ρ

Die Korrelationsanalyse für die Differenz des Visus (logMAR) mit der OCT Messung (Tab. 15: mit der Differenz in OCT bzw. Tab. 16: mit der postoperativen OCT) wurde folgendermassen durchgeführt: zuerst wurden die Werte der Differenz des Visus nach der Grösse geordnet und durchnummeriert (Ranking: Größter Wert der Differenz = 1, kleinster Wert der Differenz = 0). Danach erfolgte eine Analyse der Korrelation nach Pearson. Die Ermittlung des Standardfehlers und des Konfidenzintervalls erfolgte dann mit einem Bootstrap-Verfahren.

Ergebnis:

Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Differenz des Visus (logMAR) mit der Differenz der OCT Messung vor und nach der Operation oder mit dem Wert der OCT Messung nach der Operation.

5.3.3 Lineares Modell um den postoperativen Visus vorherzusagen

Das lineare Regressionsmodell für den postoperativen Visus wurde mit einer Varianzanalyse (ANOVA) auf Signifikanz getestet. Mit einer linearen Regressionsanalyse versucht man eine beobachtete abhängige Variable durch eine oder mehrere unabhängige Variablen zu erklären. Dabei wird die abhängige Variable als eine Linearkombination der unabhängigen Variablen dargestellt. Falls die unabhängigen Variablen in Kategorien vorliegen, wird jeder Kategorie eine Zahl zugeordnet um die Abhängigkeit als Linearkombination darstellen zu können. Die Koeffizienten des linearen Modells wurden dann, ebenfalls aufgrund der geringen Datenmenge, mit einem Bootstrap Verfahren ermittelt.

Lineare Regression mit Bootstrap

Der postoperativen Visus kann durch ein lineares Modell vorhergesagt werden. Ausgehend vom präoperativen Visus spielt noch das Alter bei der Operation eine Rolle. Das Modell sagt vorher:

$$\text{Visus post OP} = 0,38 + (0,77 \times \text{Visus prä OP}) + (0,005 \times \text{Alter bei OP})$$

Wie komme ich zu diesem Ergebnis:

1) Lineares Regressionsmodell für den postoperativen Visus mit den Variablen:

– Untergruppe (Grund der Operation)

numerisch: GKB (0/1), ERM (0/1), Z.n. IVOM (0/1), Traktionen (0/1), ILM (0/1)

– Alter bei der Operation

Ergebnis:

Das Modell ist signifikant: p-Wert < 0,01 % (siehe Tab. 15)

Tab. 15 lineare Regressionsmodell mit ANOVA

ANOVA b						
Modell		Summe der Quadrate	ddl	Mittelwert der Quadrate	D	Signifikanz
1	Regression	1,992	10	0,199	8,744	0,000 ^a
	Residuum	1,640	72	0,023		
	Total	3,631	82			

a. Prediktorvariablen (Konstante): Z.n. IVOM, Alter bei Operation, ILM, Visus prä-OP, Traktionen, Geschlecht, GKB, ERM

b. Abhängige Variable: Visus post-OP

74 % der Varianz der Werte des postoperativen Visus können erklärt werden.

Das Geschlecht, der Grund der Operation (Gruppen) und das Peeling der ILM spielen keine große Rolle (Tab. 16).

Tab. 16 Bootstrap für Koeffizienten

Modell		A	Bootstrap ^a				
			Bias	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
							kleiner
1	(Konstante)	0,450	0,009	0,124	0,002	0,210	0,708
	Visus prä-OP	0,808	-0,005	0,121	0,001	0,573	1,046
	Geschlecht	0,003	0,000	0,034	0,950	-0,066	0,069
	Alter bei OP	-0,005	-0,001	0,001	0,002	-0,008	-0,003
	ILM	-0,051	0,001	0,051	0,310	-0,146	0,055
	Traktionen	0,010	-0,001	0,077	0,917	-0,142	0,153
	GKB	-0,099	-0,001	0,070	0,129	-0,254	0,030
	ERM	-0,015	-0,001	0,075	0,817	-0,182	0,116
	Z.n. IVOM	-0,018	-0,004	0,075	0,793	-0,168	0,126

a. Bootstrap Ergebnisse basieren auf 1000 Bootstrap Samples

Da der Grund der OP, ILM, Geschlecht und das Jahr der OP keine Rolle spielen, können wir unser Modell vereinfachen (Tab 17). Dieses Modell erklärt dann 70 % der Varianz der Daten.

Tab. 17 Bootstrap für Koeffizienten

Modell		A	Bootstrap ^a				
			Bias	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
							kleiner
1	(Konstante)	0,377	0,002	0,084	0,001	0,223	0,557
	Visus prä-OP	0,766	0,000	0,112	0,001	0,543	0,992
	Alter bei OP	-0,005	-0,001	0,001	0,001	-0,007	-0,002

a. Bootstrap Ergebnisse basieren auf 1000 Bootstrap Samples

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv die funktionelle und morphologische Wirkung der pars plana Vitrektomie auf das diabetische Makulaödem untersucht. Die Datensammlung dieser Arbeit ist mit früheren Studien vergleichbar (Sato *et al.* 2002, Massin *et al.* 2003, Kralinger *et al.* 2006, Yamamoto *et al.* 2007, Kumagai *et al.* 2009, Bonnin *et al.* 2015). Allgemein wurde ein positiver Effekt auf die Resorption des Makulaödems und auf die postoperative Sehschärfe gefunden. Es scheint, dass vor allem jüngere Patienten mit noch einer guten präoperativen Sehschärfe von der Vitrektomie profitieren.

Sehschärfe

Eine Korrelation zwischen präoperativer und postoperativer Sehschärfe nach pars plana Vitrektomie wurde auch in den Arbeiten von Gandorfer (Gandorfer *et al.* 2000), Pendergast (Pendergast 1998, *et al.* 2000), Sato *et al.* (Sato *et al.* 2002), Yamamoto *et al.* (Yamamoto *et al.* 2007), Kumagai *et al.* (Kumagai *et al.* 2009) und zuletzt bei Bonnin *et al.* (Bonnin *et al.* 2015) gefunden.

In der Arbeit von Gandorfer *et al.* (Gandorfer *et al.* 2000), in der postoperativ alle Augen eine Resolution des Makulaödems zeigten und 92% der Augen zwei oder mehr Visusstufen gewannen, hatten 8 der 12 eingeschlossenen Augen eine präoperative Sehschärfe von $\geq 0,1$. Sato und Kollegen (Sato *et al.* 2002) untersuchten diverse präoperative Faktoren, die mit einer besseren postoperativen Sehschärfe assoziiert waren und fanden in der Korrelationsanalyse eine statistische Signifikanz zwischen einer präoperativen Sehschärfe von $\geq 0,1$ und einer postoperativen Sehschärfe von $\geq 0,5$.

Auf der andere Seite haben Autoren in einer prospektiven Studie berichtet (Flaxel *et al.* 2010), dass meistens Patienten mit niedriger präoperativer Sehschärfe von der Vitrektomie profitieren. Allerdings könnte dieses Ergebnis mit dem sechsmonatigen Nachbeobachtungszeitraum der Studie zusammenhängen, da in der Arbeit von Yamamoto *et al.* (Yamamoto *et al.* 2007) eine Korrelation zwischen prä- und postoperative Sehschärfe nach drei und sechs Monaten zunächst nicht signifikant war, jedoch später nach 12 und nach 24 Monaten zeigte sich ein statistisch signifikanter Visusanstieg. Auch in den Arbeiten von Jahn *et al.* (Jahn *et al.* 2004), Kralinger *et al.* (Kralinger *et al.* 2006), Patel *et al.* (Patel *et al.* 2006) und Doi *et al.* (Doi *et al.* 2012) zeigte sich postoperativ ein kontinuierlicher Anstieg der Sehschärfe zwischen sechs und 12 Monaten postoperativ. Die Wirkung der Vitrektomie auf die Sehschärfe in den

vorgenannten Arbeiten entfaltet sich zwar langsam, bleibt dafür über eine lange Zeit stabil.

Glaskörperblutung

In der vorliegenden Arbeit war die Sehschärfeverbesserung zwischen den Ausgangsgruppen statistisch nicht signifikant. Es wurde aber eine Tendenz für die Verschlechterung der Sehschärfe in der Gruppe mit einer präoperativen GK-Blutung gefunden, die nicht signifikant war. Dies ist wahrscheinlich auf eine in vielen Fällen ischämische zentrale Netzhaut bei fortgeschrittener proliferativer diabetischer Retinopathie zurückzuführen. Eine schlechte Prognose bei Ischämie wurde schon früher von Pendergast beschrieben (Pendergast *et al.* 2000) und diese Beobachtung zuletzt in zwei weiteren Studien bestätigt (Naser *et al.* 2011, Kim J *et al.* 2015).

Weiter zeigten die Hälfte der Augen mit präoperativer Glaskörperblutung eine Nachblutung und mussten erneut vitrektomiert werden. In der Literatur liegt die Inzidenz von postoperativer Glaskörperblutung bei ca. 30 %, bei einer hohen Varianz von 5 – 80 % (Smith & Steel 2015). In der vorliegenden Arbeit lag die Häufigkeit einer postoperativen Glaskörperblutung bei 16 %.

ERM UND ILM

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich die größte Sehschärfeverbesserung in der Gruppe mit Traktionen und in der Gruppe mit epiretinalen Membranen, nämlich 67 % bzw. 58%. Diese Beobachtungen zeigten auch die Studien von Massin *et al.* (Massin *et al.* 2003), Aboutable *et al.* (Aboutable *et al.* 2005), Shah *et al.* (Shah *et al.* 2006) und Flaxel *et al.* (Flaxel *et al.* 2010). Diese Verbesserung war aber in der Regressionsanalyse statistisch nicht signifikant ($p=0,2$), was auch die Studien von Yamamoto *et al.* (Yamamoto *et al.* 2001), Sato *et al.* (Sato *et al.* 2002), Gandorfer *et al.* (Gandorfer *et al.* 2005) und Bonnin *et al.* (Bonnin *et al.* 2015) feststellten. Demgegenüber fand die Studie der Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR 2010), dass das Vorhandensein von epiretinalen Membranen ein positiver prädiktiver Faktor für die postoperative Visusprognose sei.

Derartige Widersprüche existieren ebenso über die zusätzliche Entfernung der Membrana limitans interna (ILM). Während bei einigen Autoren die Entfernung zu besseren anatomischen und funktionellen Ergebnissen führten (Rosenblatt *et al.* 2005, Kimura *et al.* 2005, Recchia *et al.* 2005, Stolba *et al.* 2005, Kim YM *et al.* 2009, Kumagai *et al.*

2009), berichteten andere Autoren zwar über bessere anatomische Ergebnisse allerdings mit geringer funktionellen Verbesserung (Avci *et al.* 2004, Dillinger & Mester 2004, Bahadir *et al.* 2005, Hartley *et al.* 2008, Khurieva-S. *et al.* 2010, Dehghan *et al.* 2010, Hoerauf *et al.* 2011), während andere Autoren über keinen zusätzlichen Vorteil in der Entfernung der ILM sahen (Bahadir *et al.* 2005, Kamura *et al.* 2005, Patel *et al.* 2006a, Shiba *et al.* 2009, Kumagai *et al.* 2015). In der aktuellen Arbeit war die zusätzliche Entfernung der ILM für die postoperative Sehschärfe statistisch nicht signifikant ($p=0,31$); sodass in der ILM-Entfernung kein Vorteil zu erkennen ist.

Eine aufschlussreiche Studie über diese Kontroverse (ILM Peeling) ist die Arbeit von Gandorfer *et al.* aus dem Jahr 2005. Der Autor führte die Vitrektomie mit Entfernung der ILM an 61 Augen durch und untersuchte anschließend die entfernte ILM mikroskopisch. Dabei fanden die Autoren in 60 der 61 Präparate Glaskörperkortex auf der ILM obwohl präoperativ bei 12 Augen eine hintere Glaskörperabhebung beschrieben war. Dieser Befund bekräftigt frühere Beobachtung von Sebag (Sebag & Balazs 1984) und Kishi (Kishi & Kimura 1990), in denen festgestellt wurde, dass bei einer anscheinenden hinteren Glaskörperabhebung lediglich eine Spaltung der hinteren Vitreokortexschicht stattfindet (Vitreochisis). Demzufolge würde die hintere Glaskörpergrenzschicht weiterhin auf der Netzhautoberfläche haften und durch eine tangentielle Traktion (Sebag 2015) und Zellproliferationen auf die ILM (Messmer *et al.* 1998) zur Bildung eines Makulaödems beitragen.

Eine andere interessante histopathologische Studie ist die Arbeit von Matsunaga *et al.* (Matsunaga *et al.* 2005). Es wurde gezeigt, dass die ILM von diabetischen Patienten gegenüber nicht diabetischen Patienten deutlich dicker ist und eine viel höhere Anzahl von zellulären Bestandteilen aufweist. Die verdickte ILM würde eine Diffusionsbarriere für den transretinalen Transport darstellen und das, sowohl von der Netzhautseite Richtung Glaskörperraum, wie auch umgekehrt.

In der Arbeit von Stefánsson *et al.* (Stefánsson *et al.* 2001) wiesen die Autoren darauf hin, dass nach der Vitrektomie eine Verbesserung der Perfusion im Glaskörperraum entsteht. Theoretisch würde damit Sauerstoff schneller von nicht ischämischen Arealen zu ischämischen Arealen perfundieren können und damit zu einer Reduktion des Makulaödems beitragen. Die Theorie von Stefánsson wurde in der Studie von Park *et al.* (Park *et al.* 2009) unterstützt, da die Autoren nach der Vitrektomie eine Verbesserung der Mikrozirkulation in der Makula feststellen konnten, die mit der Sehschärfeverbesserung

korreliert. Damit bestätigt sich, dass die genaue Wirkung der ILM Entfernung in Bezug auf das diabetischen Makulaödem weiterhin nicht eindeutig geklärt ist.

Alter bei der Operation

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene statistische Signifikanz zwischen dem Alter des Patienten bei der Operation und einer besserer postoperativer Sehschärfe ist auch in der Studie von Stolba *et al.* beschrieben worden (Stolba *et al.* 2005).

Eine plausible Erklärung hierfür wäre in der Epidemiologie des diabetischen Makulaödems zu finden. Obwohl in der aktuellen Arbeit die Dauer des diabetischen Makulaödems nicht dokumentiert wurde, ist aus früheren Studien bekannt, dass das Auftreten eines diabetischen Makulaödems mit der Erkrankungsdauer zusammenhängt (Klein *et al.* 1984). Es ist anzunehmen, dass bei jüngeren Patienten das Makulaödem nur eine kürzere Zeit besteht und deswegen die pathologischen morphologischen Veränderungen noch nicht zu einem dauerhaften funktionellen Schaden geführt haben.

In der Arbeit von Aboutable und Kalvodova (Aboutable & Kalvodova 2005) zeigten 45 Patienten postoperativ eine Sehschärfeverbesserung von 2 oder mehr Zeilen, davon hatten 37 Patienten das Makulaödem weniger als 6 Monate. In der Arbeit von Kumagai *et al.* (Kumagai *et al.* 2009) fanden die Autoren eine statistische Korrelation zwischen der präoperativen Sehschärfe und der Dauer des Makulaödems. Ferner fanden Kimura *et al.* (Kimura *et al.* 2005), dass die postoperative submakuläre Atrophie des retinalen Pigmentepithels und die damit verbundene verminderte Sehschärfe nicht eine postoperative Komplikation sei, sondern eher das Resultat eines schweren und langanhaltenden Makulaödems. Neben einer makulären Ischämie (Naser *et al.* 2011, Kim J *et al.* 2015) und einer subfovealen Atrophie des retinalen Pigmentepithels (Romano *et al.* 2014) ist auch eine Diskontinuität der Membrana limitans externa (Chhablani *et al.* 2012) für die reduzierte postoperative Sehschärfe beschrieben.

Letzendlich ist der genaue Mechanismus, der das Absterben der makulären Photorezeptoren verursacht, nicht bekannt. Nach dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit, sollte daher die Entscheidung für die Vitrektomie bei Patienten, die nicht auf andere therapeutische Maßnahmen ansprechen und vor allem noch eine gute Sehschärfe haben, nicht zu lange hinausgezögert werden.

Reduktion des Makulaödems im OCT

In der vorliegenden Arbeit zeigten 45 der 50 untersuchten Augen mit prä- und postoperativem OCT eine Reduktion der zentralen Makuladicke. Die mittlere Abnahme im OCT war 177 μm und entsprach etwa dem Mittelwert der mittleren Abnahme im OCT der anderen Studien (180 μm), die mehr als 30 Patienten eingeschlossen hatten (grüne Markierung Tab. 7). Die mittlere Abnahme im OCT vor und nach der Operation war in der vorliegenden Studie statistisch signifikant, ebenso wie in manchen früheren Studien (Kumar *et al.* 2007, Yamamoto *et al.* 2007, Kim *et al.* 2009, Park *et al.* 2009, Khurieva-S. *et al.* 2010, Dehghan *et al.* 2010, Yamada *et al.* 2013, Kim *et al.* 2013, Romano *et al.* 2014, Navarrete-S. *et al.* 2015, Kim *et al.* 2015). Diese wiederholte Signifikanzfindung der Korrelation zwischen prä- und postoperativen OCT untermauert die positive morphologische Wirkung der Vitrektomie in der Therapie des diabetischen Makulaödems. Eine Korrelation zwischen der Abnahme im OCT und einer Sehschärfeverbesserung wurde aber nicht gefunden; wie auch nicht in den Arbeiten von Kumar *et al.* 2007, Yamamoto *et al.* 2007, Chhablani *et al.* 2012 und Browning *et al.* 2016. Dies zeigt den Kontrast zwischen der Morphologie und der Funktionalität der Makula. In der Studie von Park *et al.* im Jahr 2009 zeigten die Autoren, dass postoperativ die Sehschärfeverbesserung mit der Verbesserung der Mikrozirkulation in der Makula zusammenhängt. Die Autoren untersuchten auch, ob eine Korrelation zwischen der Makuladicke und der Mikrozirkulation vorlag und stellten fest, dass es zwischen der präoperativ Makuladicke und der Mikrozirkulation keine statistische Korrelation gab, wohl aber zwischen der postoperativen Makuladicke und der Mikrozirkulation. Das verdeutlicht, wie schwierig es ist, von der Morphologie auf die Funktionalität der Makula Rückschlüsse zu ziehen. Auch in der Ära der OCT-Abbildungen, in denen Studien gezeigt haben (Chhablani *et al.* 2002, Nishijima *et al.* 2014), dass durch eine Beurteilung der Netzhautschichten eine Prognose besser vorausgesagt werden kann, ist oft wegen der suboptimalen Qualität der Aufnahme die Interpretation dieser Abbildungen schwierig, erfordert viel Erfahrung und ist nur durch ein hochauflösendes OCT möglich (Lee JY *et al.* 2013).

Limitierung & Ausblick

Die vorliegende Arbeit weist eine Anzahl von Limitierungen auf, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind. Die gefundene Signifikanz soll vorerst nur als Hinweis gewertet werden. Weiterhin handelt es sich um eine retrospektive Studie, so dass

sich daraus Selektionsbias ergeben. Bei einer Gesamtzahl von 83 Augen wiesen die einzelnen diagnostischen Gruppen eine geringe Anzahl von Patienten auf. Die Möglichkeit statistisch Unterschiede aufzudecken ist somit eingeschränkt.

Eine Studie über die Wirkung der Vitrektomie auf das diabetischen Makulaödem, die eine hohe Evidenzklasse aufweist, gibt es bisher nicht. Grund hierfür ist die Komplexität der Erkrankung des Diabetes Mellitus und die damit unzähligen Faktoren, die gewiss eine wichtige Rolle für den Verlauf des diabetischen Makulaödems spielen. Vor allem die Wirkung internistischer Begleiterkrankungen und deren Einstellung wie z.B. der Bluthochdruck und eine Nierenfunktionsstörung, die bekanntlich das Makulaödem beeinflussen, fließen mit in die Studienergebnisse ein und beschränken daher die statistische Auswertung.

Sollte in Zukunft eine prospektive, multizentrische Studie eine hohe Evidenzklasse anstreben, würde eine Studie an paarigen Augen eine ganze Reihe der internistischen Faktoren ausschalten können und Patienten, die während der Studie mittelschwere internistische Ereignisse aufweisen, sollten von der Studie ausgeschlossen werden.

7. Zusammenfassung

Die Pathogenese des diabetischen Makulaödems ist bis zu dem jetzigen Zeitpunkt unvollständig geklärt. Mehrere Faktoren werden für die Pathogenese hinzugezogen, unter anderem, der Glaskörper mit der hinteren Glaskörpergrenzschicht. In dieser retrospektiven Studie wurde in einem Kollektiv von 64 Patienten (83 Augen) die Wirkung der pars plana Vitrektomie auf die Morphologie und Funktionalität untersucht. Weiter wurde durch diese Auswertung prä- und postoperative Merkmale nach positiven und negativen prädiktiven Faktoren gesucht.

Wie auch in den meisten früheren Arbeiten wurde in der vorliegenden Studie insgesamt eine positive Wirkung der Vitrektomie auf das diabetische Makulaödem festgestellt. Etwa die Hälfte der Patienten zeigten postoperativ eine Sehschärfeverbesserung. Bei ca. 33 % der Patienten blieb die Sehschärfe unverändert und bei 18 % verschlechtert sich die Sehschärfe. Eine Abnahme der Makuladicke zeigten 90 % der Augen mit der OCT Messung. Diese Abnahme war statistisch signifikant, korreliert aber nicht mit der postoperativen Sehschärfe. Das Alter der Patienten bei der Operation und die präoperative Sehschärfe wurden als positive prädiktive Faktoren gefunden. Patienten mit einer präoperativen Glaskörperblutung scheinen funktionell weniger von der Vitrektomie zu profitieren und zeigen häufig postoperative Nachblutungen, die eine Revitrektomie notwendig machen.

In der aktuellen Therapie des diabetischen Makulaödems werden neben der fokalen Lasertherapie, intravitreale Injektionen von verschiedenen Wirkstoffen durchgeführt. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sollte die Entscheidung für die Vitrektomie, vor allem bei jüngeren Patienten mit noch einer guten Sehschärfe, die nicht oder nur unzureichend auf eine vorausgegangene therapeutische Maßnahmen ansprechen, nicht lange hinausgezögert werden.

Abstract

The pathogenetic of diabetic macula edema is up to now not completely explained. Some factors are known to support the pathogenesis especially the vitreous with its boundary layers. In this retrospective study we investigated in a total of 64 patients (83 eyes) the effects of pars plana vitrectomy on morphology and functionality. Further via the evaluation of the pre- and postoperative characteristics, we searched for positive and negative predictable factors.

Similar to earlier studies we found in ours the identical positive effects of vitrectomy in diabetic macula edema. Approximately half of the patients showed positive effects in their sight-improvement. However, ca. 33 % of patients displayed neither positive nor negative effects, 18 % only negative. A decrease in the macula thickness was discovered in 90% of the eyes, that had been operated on using the OCT-measurement method. Although the decrease was significant, it didn't show any correlation with the patients ability to see. The age and their preoperative sight-standard were found to be positive predictive factors. Patients with vitreous bleeding profited less from a vitrectomy and often showed postoperative bleeding, which made the initial re-vitrectomy necessary.

In the current therapy of diabetic macular edema, focal laser therapy and intravitreal injection of different active substances are performed. According to the results of this study an earlier decision should be made for a vitrectomy on younger patients with a good ability to see following earlier unsuccessful therapies.

8. Abkürzungsverzeichnis

BOLT	bevacizumab or laser therapy study
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial Research Group
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DRS	Diabetic Retinopathy Study Research Group
DRCR	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
DRVS	Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group
EDTRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group
ERM	epiretinale Membranen
FAME	fluocinolone acetonide for diabetic macular edema study
IOD	intraokulärer Druck
MEAD	macular edema assessment of implantable dexamethasone study
NPDR	nicht proliferative diabetische Retinopathie
OCT	optische Kohärenztomographie
PDR	proliferative diabetische Vitreoretinopathie
READ	ranibizumab for edema of the macula in diabetes Study
RESTORE	ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema study
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study Group
VEGF	vascular endothelial growth factor

9. Abbildungsverzeichnis

Abb 1: Quelle: Sebag J. 2002. Imaging vitreous. Eye (Lond), Jul; 16(4):429-39.

Abb. 2: Quelle: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1991.
Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs -
an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report
number 10. Ophthalmology, May; 98(5 Suppl):786-806.

Abb. 3: Quelle: Bishop PN. 2000. Structural macromolecules and supramolecular
organisation of the vitreous gel. Prog Retin Eye Res, May; 19(3):323-44.

Abb. 4: Abbildung/Aufnahme selbst erstellt

Abb. 5: Abbildung/Aufnahme selbst erstellt

Abb. 6: Abbildung selbst erstellt

Abb. 7: Abbildung/Aufnahme selbst erstellt

Abb. 8: Abbildung/Aufnahme selbst erstellt

Abb. 9: Quelle: Sharma T, Fong A, Lai TY, Lee V, Das S, Lam D. 2016. Surgical
treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. Clin Experiment
Ophthalmol, May; 44(4):340-54

Abb. 10 bis Abb. 19: Abbildungen selbst erstellt

10. Literaturverzeichnis

- Aboutable T, Kalvodova B. 2005. Vitrectomy for diabetic cystoid macular edema - results of 72 cases. *Klin Monbl Augenheilkd*, Aug, 222(8):643-8. German.
- Adelman R, Parnes A, Michalewska Z, Parolini B, Boscher C, Ducournau D. 2015. Strategy for the management of diabetic macular edema: the European vitreo-retinal society macular edema study. *Biomed Res Int*, 2015:352487.
- Aiello LP. 2002. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol*, Dec; 47 Suppl 2:263-9.
- Alarcão J, Costa J, Fareleira F, Borges M, Carneiro AV. 2013. Off-label prescribing: scientific analysis taking the use of bevacizumab in ophthalmology as an example. *Acta Med Port*, Jul-Aug; 26(4):409-19.
- Amino K, Tanihara H. 2002. Vitrectomy combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*, Jul-Aug; 46(4):455-9.
- Ashton N, Ward B, Serpell G. 1954. Effect of oxygen on developing retinal vessels with particular reference to the problem of retrolental fibroplasia. *Br J Ophthalmol*, Jul; 38(7):397-432.
- Avci R, Kaderli B, Avci B, Simsek S, Baykara M, Kahveci Z, Gelisken O. 2004. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Oct; 242(10): 845-52.
- Bahadir M, Ertan A, Mertoğlu O. 2005. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*, Feb-Apr; 26(1-2):3-8.
- Bardak Y, Cekiç O, Tiğ SU. 2006. Comparison of ICG-assisted ILM peeling and triamcinolone-assisted posterior vitreous removal in diffuse diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*, Dec; 20(12):1357-9.
- Bek T. 1999. Diabetic maculopathy caused by disturbances in retinal vasomotion. A new hypothesis. *Acta Ophthalmol Scand*, 77:376-80.
- Bishop PN. 2000. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Prog Retin Eye Res*, May; 19(3):323-44.

- Boniuk M. 1968. Cystic macular edema secondary to vitreoretinal traction. *Surv Ophthalmol*, 13(2):118-121.
- Bonnin S, Sandali O, Bonnel S, Monin C, El Sanharawi M. 2015. Vitrectomy with internal limiting membrane peeling for tractional and nontractional diabetic macular edema: Long-term Results of a Comparative Study. *Retina*, May; 35(5):921-8.
- Boyer DS, Faber D, Gupta S, Patel SS, Tabandeh H, Li XY, Liu CC, Lou J, Whitcup SM; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. 2011. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*, May; 31(5):915-23.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, Li XY, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM; Ozurdex MEAD Study Group. 2014. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. Oct; 121(10):1904-14.
- Bresnick GH. 1986. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*, Jul;93(7):989-97.
- Bressler NM, Edwards AR, Beck RW, Flaxel CJ, Glassman AR, Ip MS, Kollman C, Kuppermann BD, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. 2009. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. *Arch Ophthalmol*, Dec; 127(12):1566-71.
- Browning DJ, Fraser CM, Powers ME. 2006. Comparison of the magnitude and time course of macular thinning induced by different interventions for diabetic macular edema: implications for sequence of application. *Ophthalmology*, 113(10):1713-9.
- Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. 2008. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*, Nov; 146(5):649-55, 655.
- Browning DJ, Lee C, Stewart MW, Landers MB. 2016. Vitrectomy for center-involved diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*, Apr 26; 10:735-42.
- Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, Chen S, Boyer D, Ruiz-Moreno J, Garretson B, Gupta A, Hariprasad SM, Bailey C, Reichel E, Soubrane G, Kapik B, Billman K, Kane FE, Green K; FAME Study Group. 2012. Sustained delivery fluocinolone

- acetamide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, Oct; 119(10):2125-32.
- Campochiaro PA. 2013. Ocular neovascularization. *J Mol Med (Berl)*, 91(3):311-21.
- Chhablani JK, Kim JS, Cheng L, Kozak I, Freeman W. 2012. External limiting membrane as a predictor of visual improvement in diabetic macular edema after pars plana vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Oct; 250(10):1415-20.
- Cormack TGM, Grant B, Macdonald MJ, Steel J, Campbell IW. 2001. Incidence of blindness due to diabetic eye disease in Fife 1990 - 1999. *Br J Ophthalmol*, 85: 354-356
- Dehghan MH, Salehipour M, Naghib J, Babaeian M, Karimi S, Yaseri M. 2010. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for refractory diffuse diabetic macular edema. *J Ophthalmic Vis Res*, Jul; 5(3):162-7.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, Sep 30; 329(14):977-86.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller JA, Qin H, Apte RS, Beck RR, Bressler NM, Browning DJ, Danis RP, Glassman AR, Googe JM, Kollman C, Lauer AK, Peters MA, Stockman ME. 2010. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*, Jun; 117(6):1087-1093.
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL 3rd, Glassman AR, Maturi RK, Melia M. 2012. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*, Nov; 119(11):2312-8.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1979. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: A short report of long range results. Diabetic Retinopathy Study (DRS) Report Number 4. Proceedings of the 10th Congress of the International Diabetes Federation. Vienna, Austria, September 9-14 (Unknown Binding)
- Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. 1988. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a

- randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. *Ophthalmology*, Oct; 95(10):1307-20.
- Dillinger P, Mester U. 2004. Vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in chronic diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Aug; 242(8):630-7.
- Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, Vitti R, Rückert R, Sandbrink R, Stein D, Yang K, Beckmann K, Heier JS. 2011. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, Sep; 118(9):1819-26.
- Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, Channa R, Sepah YJ, Sophie R, Hafiz G, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. 2013. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*, Feb; 131(2):139-45.
- Doi N, Sakamoto T, Sonoda Y, Yasuda M, Yonemoto K, Arimura N, Uchino E, Ishibashi T. 2012. Comparative study of vitrectomy versus intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema on randomized paired-eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Jan; 250(1):71-8.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, Dec; 103(12):1796-806.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1987a. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology*, 1987 Jul; 94(7):761-74.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1987b. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. *Int Ophthalmol Clin*, 27(4):265-72.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1991. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs - an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*, May; 98(5 Suppl):786-806.
- Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research

- Network. 2010. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, Jun; 117(6): 1064-1077.
- Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. 2011. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, Apr; 118(4):609-14.
- EURODIAB. 1994. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 1994 Mar; 37(3):278-85.
- Fausser S, Krohne T, Kirchhof B, Joussen AM. 2003. Die diabetische Makulopathie – Klinik und Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 220: 526–531.
- Felinski EA, Antonetti DA. 2005. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*, Nov; 30(11):949-57.
- Ferrara, N., and Henzel, W.J. 1989. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 161: 851-858.
- Figueroa MS, Contreras I, Noval S. 2008. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina*, 28: 420-426
- Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, Arrigg PG, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Ferris FL, Gupta SK, Haller JA, Lazarus HS, Qin H. 2010. Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*, Oct; 30(9):1488-95.
- Fong DS, Segal PP, Myers F, Ferris FL, Hubbard LD, Davis MD. 1997. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*, 1997 Jul; 115(7):873-7.
- Framme C, Roider J, Brinkmann R, Birngruber R, Gabel VP. 2008. Basic principles and clinical application of retinal laser therapy. *Klin Monbl Augenheilkd*, Apr; 225(4):259-68. German.
- Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M, Eguchi S, Hori S. 2005. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular

- adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, May; 112(5):806-16.
- Gandorfer A, Messmer EM, Ulbig MW, Kampik A. 2000. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*, 20(2):126 -33.
- Gandorfer A, Rohleder M, Grosselfinger S, Haritoglou C, Ulbig M, Kampik A. 2005. Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol*, Apr; 139(4):638-52.
- Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. 2006. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, Sep; 113(9):1533-8.
- Glickman RD. 2002. Phototoxicity to the retina: mechanisms of damage. *Int J Toxicol*, Nov-Dec; 21(6):473-90.
- Goldberg MF and Fine SL. 1969. Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy; United States Public Health Service publication no. 1890. Arlington, Va: U.S. Neurological and Sensory Disease Control Program
- Grosswendt J, Kieselbach GF, Gottingen W and Kralinger MT. 2005. Diabetisches Makulaödem: Vitrektomie versus Laserkoagulation, *Spektrum Augenheilkd*, 19/6: 335-340
- Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, Whitcup SM. 2010. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema *Arch Ophthalmol*, Mar; 128(3):289-96.
- Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE. 1996. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*, Apr; 121(4):405-13.
- Haritoglou C, Kernt M, Wolf A. 2015. Diabetische Makulopathie. *Ophthalmologe*, 2015 Oct; 112(10):871-83.
- Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW Jr., Murray TG. 2008. Pars Plana Vitrectomy with Internal Limiting Membrane Peeling for Diabetic Macular Edema. *Retina*, 28: 410-419.
- Henkind P. 1978. Ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 85:287-301

- Herrero-Vanrell R, Cardillo JA, Kuppermann BD. 2011. Clinical applications of the sustained-release dexamethasone implant for treatment of macular edema. *Clin Ophthalmol*, 5:139-46.
- Hoerauf H, Brüggemann A, Muecke M, Lüke J, Müller M, Stefánsson E, Hammes HP, Weiss C. 2011. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Jul; 249(7):997-1008.
- Ichiyama Y, Sawada O, Mori T, Fujikawa M, Kawamura H, Ohji M. 2016. The effectiveness of vitrectomy for diffuse diabetic macular edema may depend on its preoperative optical coherence tomography pattern. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Jan 18. Epub.
- Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. 1999. Vitrectomy for cystoid macular oedema with attached posterior hyaloid membrane in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol*, Jan; 83(1):12-4.
- Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y. 2000. Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina*, 20(2):220-2.
- Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, Hida T, Oguchi Y, Ambati J, Miller JW, Gragoudas ES, Ng YS, D'Amore PA, Shima DT, Adamis AP. 2003. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*, Aug 4; 198(3):483-9
- Jahn CE, Töpfner von Schutz K, Richter J, Boller J, Kron M. 2004. Improvement of visual acuity in eyes with diabetic macular edema after treatment with pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica*, Nov-Dec; 218(6):378-84.
- Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, Degenring RF. 2005. Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non-randomised study. *Br J Ophthalmol*, 89:321-326
- Jonas JB. 2007. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic retinopathy. *Dev Ophthalmol*, 39:96-110.
- Kadonosono K, Itoh N, Ohno S. 2000. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 130(6):740-4.

- Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. 2001. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*, Jan; 131(1):44-9.
- Kamura Y, Sato Y, Isomae T, Shimada H. 2005. Effects of internal limiting membrane peeling in vitrectomy on diabetic cystoid macular edema patients. *Jpn J Ophthalmol*, Jul-Aug; 49(4):297-300.
- Kernell A, Dedorsson I, Johansson B, Wickström CP, Ludvigsson J, Tuvemo T, Neiderud J, Sjöström K, Malmgren K, Kanulf P, Mellvig L, Gjötterberg M, Sule J, Persson LA, Larsson LI, Aman J, Dahlquist G. 1997. Prevalence of diabetic retinopathy in children and adolescents with IDDM. A population-based multicentre study. *Diabetologia*, Mar; 40(3):307-10.
- Khurieva-Sattler E, Krause M, Löw U, Gatziofas Z, Toropygin S, Seitz B, Ruprecht K, Hille K. 2010. Pars-plana-Vitrektomie mit ILM-Peeling versus intravitreale Triamcinolon-Injektion bei diffusem diabetischem Makulaödem. *Klin Monbl Augenheilkd*, Jun; 227(6):496-500.
- Kim JH, Kang SW, Ha HS, Kim JR. 2013. Vitrectomy combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for nontractional diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*, Jun; 27(3):186-93.
- Kim YM, Chung EJ, Byeon SH, Lee SC, Kwon OW, Koh HJ. 2003. Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling compared with intravitreal triamcinolone injection in the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 223(1):17-23.
- Kim YT, Kang SW, Kim SJ, Kim SM, Chung SE. 2012. Combination of vitrectomy, IVTA, and laser photocoagulation for diabetic macular edema unresponsive to prior treatments; 3-year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, May; 250(5):679-84.
- Kimura T, Kiryu J, Nishiwaki H, Oh H, Suzuma K, Watanabe D, Kurimoto M, Takagi H. 2005. Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema. *Retina*, Jun; 25(4):454-61.
- Kishi S, Shimizu K. 1990. Posterior precortical vitreous pocket. *Arch Ophthalmol*. 108(7):979-82.
- Klein R, Klein BE, Mass SE, Davis MD, DeMets DL. 1984. 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*, 102(4); 520-526.
- Klein R, Klein BE, Mass SE, Davis MD, DeMets DL. 1989. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-Year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 1989; 107: 237-243.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. 1995. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 102(1):7-16.
- Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Brown DM. 2014. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, Nov; 121(11):2247-54.
- Kralinger MT, Pedri M, Kralinger F, Troger J, Kieselbach GF. 2006. Long-term outcome after vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 220(3):147-52.
- Kroll P, Meyer-Rüsenberg HW, Busse H. 1987. Vorschlag zur Stadieneinteilung der proliferativen diabetischen Retinopathie. *Fortschr Ophthalmol*, 84: 360-3.
- Krupaszky HG, Lüdtke R, Mickler A, Klauss V, Selbmann HK. 1999. Blindness Incidence in Germany. *Ophthalmologica*, 213: 176-182.
- Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, Larson E, Iwaki M, Tachi N. 2009. Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina*, Apr; 29(4):464-72.
- Kumagai K, Hangai M, Ogino N, Larson E. 2015. Effect of internal limiting membran peeling on long-term visual outcomes for diabetic macular edema. *Retina*, Jul; 35 (7):1422-1428.
- Kumar A, Sinha S, Azad R, Sharma YR, Vohra R. 2007. Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Mar; 245(3):360-8.
- La Heij EC, Hendrikse F, Kessels AG, Derhaag PJ. 2001. Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Apr; 239(4):264-70.

- Lang GE. 2007. Pharmacological Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*, 2007; 221:112–117
- Lee DH, Kim YJ, Yoon YH. 2016. Minimally Invasive Microincision Vitrectomy Surgery with an Intraoperative Dexamethasone Implant for Refractory Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, 235(3):150-6.
- Lee JY, Chiu SJ, Srinivasan PP, Izatt JA, Toth CA, Farsiu S, Jaffe GJ. 2013. Fully automatic software for retinal thickness in eyes with diabetic macular edema from images acquired by cirrus and spectralis systems. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Nov 15;54(12):7595-602.
- Lee SN, Jay Chhablani, Candy K. Chan, Haiyan Wang, Giulio Barteselli, Sharif El-Emam, Maria L. Gomez, Igor Kozak, Lingyun Cheng, William R. Freeman. 2013. Characterization of microaneurysm closure after focal laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, May; 155(5): 905–912.
- Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. 1992. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, May; 99(5):753-9.
- Maa AY, Sullivan BR. 2007. Relationship of hemoglobin A1C with the presence and severity of retinopathy upon initial screening of Type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*, Sep; 144(3):456-7.
- Massin P, Duguid G, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A. 2003. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol*, Feb; 135(2):169-77.
- Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y, Shimada S, Ogura Y. 2005. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. *Retina*. Apr-May; 25(3):311-6.
- Messmer EM, Heidenkummer HP, Kampik A. 1998. Ultrastructure of epiretinal membranes associated with macular holes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. Apr; 236(4):248-54.
- Micelli Ferrari T, Cardascia N, Durante G, Vetrugno M, Cardia L. 1999. Pars plana vitrectomy in diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol*, 97(3-4):471-4.
- Michaelson IC. 1948. The mode of development of the vascular system of the retina with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 68:137-80.

- Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. 2005. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, Jun; 112(6):1035-47.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A. 2011. RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, Apr; 118(4):615-25.
- Miyamoto N, Iossifov D, Metge F, Behar-Cohen F. 2006. Early effects of intravitreal triamcinolone on macular edema: mechanistic implication. *Ophthalmology*, Nov; 113(11):2048-53.
- Miyamoto N, de Kozak Y, Normand N, Courtois Y, Jeanny JC, Benezra D, Behar-Cohen F. 2008. PIGF-1 and VEGFR-1 pathway regulation of the external epithelial hemato-ocular barrier. A model for retinal edema. *Ophthalmic Res*, 40(3-4):203-7.
- Nakajima T, Roggia MF, Noda Y, Ueta T. 2015. Effect of internal limiting membran peeling during vitrectomy for diabetic macular edema: Systematic Review and Meta-analysis. *Retina*, Sep; 35(9):1719-25.
- Naser H, Koss MJ, Singh P, Koch F. 2011. Kombinierte Pharmakochirurgie zur Behandlung des diabetischen Makulaödems: Kernvitrektomie mit intravitrealer Injektion von Bevacizumab und Triamcinolon. *Klin Monbl Augenheilkd*, Oct; 228(10):910-4.
- Navarrete-Sanchis J, Zarco-Bosquet J, Tomas-Torrent JM, Diago T, Ortega-Evangelio L. 2015. Long-term effectiveness of vitrectomy in diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, May; 253(5):713-9.
- Nentwich MM, Lemmen KD, Ulbig MW. 2010. Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie, Erläuterungen zur Broschüre der Initiativgruppe „Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“. *Z. prakt. Augenheilkd*, 31: 491-499.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. 1999. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, Jan; 13(1):9-22.
- Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A,

- Ciulla TA, Pollack JS, Lim JJ, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. 2010. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, Nov; 117(11):2146-51.
- Nishijima K, Murakami T, Hirashima T, Uji A, Akagi T, Horii T, Ueda-Arakawa N, Muraoka Y, Yoshimura N. 2014. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema. *Retina*, Apr; 34(4):732-40.
- Nonomura S, Oshitari T, Arai M, Sato E, Takatsuna Y, Baba T, Yamamoto S. 2014. The effect of posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone acetate injection to that of pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*, Apr 30; 8:825-30.
- Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumura M. 2001. Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol*, Sep; 132(3):427-9.
- Otani T, Kishi S. 2001. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, Jan; 131(1):50-4.
- Otani T, Kishi S. 2002. A controlled study of vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, Aug; 134(2):214-9.
- Ozdek SC, Erdinç MA, Gürelik G, Aydın B, Bahçeci U, Hasanreisioğlu B. 2005. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*, 219(2):86-92.
- Park JH, Woo SJ, Ha YJ, Yu HG. 2009. Effect of vitrectomy on macular microcirculation in patients with diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Aug; 247(8):1009-17.
- Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Fitzke F, Gregor ZJ. 2006a. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina*, Jan; 26(1):5-13.
- Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, Luong V, Bunce C, Fitzke F, Gregor ZJ. 2006b. Diabetic macular oedema: pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye (Lond)*, Aug; 20(8):873-81.
- Patz A. 1982. Clinical and experimental studies on retinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 94:715-743.

- Pearson PA, Comstock TL, Ip M, Callanan D, Morse LS, Ashton P, Levy B, Mann ES, Elliott D. 2011. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*, Aug; 118(8):1580-7.
- Pendergast SD. 1998. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Curr Opin Ophthalmol*, Jun; 9(3):71-5.
- Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, Cox MS, Margherio RR, Ferrone PJ, Garretson BR, Trese MT. 2000. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol*, Aug; 130(2):178-86.
- Puliafito CA, Hee MR, Lin CP, Reichel E, Schuman JS, Duker JS, Izatt JA, Swanson EA, Fujimoto JG. 1995. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, Feb; 102(2):217-29.
- Puliafito CA, Cousins SW, Bacharach J, Gonzalez VH, Holekamp NM, Merrill PT, Ohr MP, Parrish RK 2nd, Riemann CD. 2016. Forming a Consensus: Data and Guidance for Physicians Treating Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, Apr 1; 47(4):4-15.
- Radetzky S, Walter P, Fauser S, Koizumi K, Kirchhof B, Jousseaume AM. 2004. Visual outcome of patients with macular edema after pars plana vitrectomy and indocyanine green-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Apr; 42(4):273-8.
- Raizada S, Al Kandari J, Al Diab F, Al Sabah K, Kumar N, Mathew S. 2015. Pars plana vitrectomy versus three intravitreal injections of bevacizumab for nontractional diabetic macular edema. A prospective, randomized comparative study. *Indian J Ophthalmol*, Jun; 63(6):504-10.
- Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, Peto T, Egan C, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. 2012. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol*, Aug; 130(8):972-9.
- Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA. 2005. Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, Mar; 139(3):447-54.

- Romano MR, Romano V, Vallejo-Garcia JL, Vinciguerra R, Romano M, Cereda M, Angi M, Valldeperas X, Costagliola C, Vinciguerra P. 2014. Macular hypotrophy after internal limiting membrane removal for diabetic macular edema. *Retina*, Jun; 34(6):1182-9.
- Rosenblatt BJ, Shah GK, Sharma S, Bakal J. 2005. Pars plana vitrectomy with internal limiting membranectomy for refractory diabetic macular edema without a taut posterior hyaloid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Jan; 243(1):20-5.
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. 2005. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, Jul-Aug; 36(4):336-9.
- Saeed AM. 2013. Combined vitrectomy and intravitreal injection versus combined laser and injection for treatment of intractable diffuse diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*, 7:283-97.
- Sato Y, Lee Z, Shimada H. 2002. Vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Jpn J Ophthalmol*, May-Jun; 46(3):315-22.
- Schepens CL, Avila MP, Jalkh AE, Trempe CL. 1984. Role of the vitreous in cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol*, May; 28 Suppl:499-504.
- Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. 2010. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica*. 224 Suppl 1:8-15.
- Sebag J, Balazs EA. 1984. Pathogenesis of cystoid macular edema: an anatomic consideration of vitreoretinal adhesions. *Surv Ophthalmol*. May; 28 Suppl:493-8.
- Sebag J. 2002. Imaging vitreous. *Eye (Lond)*, Jul;16(4):429-39.
- Sebag J. 2015. Die vitreoretinale Grenzfläche und ihre Rolle in der Pathogenese vitreomakulärer Erkrankungen. *Der Ophthalmologe*, Jan; 112(1):10-9.
- Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S, Laidlaw DA. 2006. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *Br J Ophthalmol*, Jan; 90(1):33-6.
- Sharma T, Fong A, Lai TY, Lee V, Das S, Lam D. 2016. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, May; 44(4):340-54
- Shiba T, Kamura Y, Yagi F, Sato Y. 2009. Comparison of surgical procedures for vitreous surgery in diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*, Mar; 53(2):120-4.
- Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. 2014. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014 Apr; 49(2):188-95.

- Smith JM, Steel DH. 2015. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 7; 8:CD008214.
- Stefánsson E. 2001. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*, Oct; 79(5):435-40.
- Stefánsson E. 2006. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*, Jul-Aug; 51(4):364-80.
- Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur Therapie der diabetischen Makulopathie. 2011. *Der Ophthalmologe*. May 2011, 108:485.
- Stellungnahme der Deutschen ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands. 2013. Therapie der diabetischen Makulopathie. *Der Ophthalmologe*. June, Volume 110, Issue 6, pp 568-588.
- Stewart MW. 2012. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep*, Aug; 12(4):364-75.
- Stolba U, Binder S, Gruber D, Krebs I, Aggermann T, Neumaier. 2005. Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *B Am J Ophthalmol*, Aug; 140(2):295-301.
- Tachi N, Ogino N. 1996. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, Aug; 122(2):258-60.
- Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw DA. 2005a. A randomised controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, Jan; 89(1):81-6.
- Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw AH. 2005b. Frequency and associations of a taut thickened posterior hyaloid, partial vitreomacular separation, and subretinal fluid in patients with diabetic macular edema. *Retina*, Oct-Nov; 25(7):883-8.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. 1991. UK prospective diabetes study VIII. study design, progress and performance. *Diabetologia*, 34:877-890.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. 1998. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*, 317:703–713.

- van Effenterre G, Guyot-Argenton C, Guiberteau B, Hany I, Lacotte JL. 1993. Macular edema caused by contraction of the posterior hyaloid in diabetic retinopathy. Surgical treatment of a series of 22 cases. *J Fr Ophtalmol*, 16(11):602-10.
- Wiedemann P. 1993. What is the etiology of diabetic retinopathy. *Ophthalmologe*, 90(5):426-433.
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. 2003. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110: 1677-1682.
- Yamada Y, Suzuma K, Ryu M, Tsuiki E, Fujikawa A, Kitaoka T. 2013. Systemic factors influence the prognosis of diabetic macular edema after pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling. *Curr Eye Res*, Dec; 38(12):1261-5.
- Yamakoshi T, Kachi S, Sugita J, Asami T, Ishikawa K, Ito Y, Terasaki H. 2009. Triamcinolone-assisted removal of internal limiting membrane enhances the effect of vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*, 41(4):203-9.
- Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. 2001. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*, Sep; 132(3):369-77.
- Yamamoto T, Hitani K, Tsukahara I, Yamamoto S, Kawasaki R, Yamashita H, Takeuchi S. 2003. Early postoperative retinal thickness changes and complications after vitrectomy for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, Jan; 135(1):14-9.
- Yamamoto T, Takeuchi S, Sato Y, Yamashita H. 2007. Long-term follow-up results of pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol*, Jul-Aug; 51(4):285-91.
- Yang CM. 2000. Surgical treatment for severe diabetic macular edema with massive hard exudates. *Retina*, 20(2):121-5.
- Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E. 2005. Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, May; 139(5):795-801.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch

- JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. 2012. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, Mar; 35(3):556-64.
- Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, Cordero-Coma M, Cervantes-Castaneda RA, Klisovic D, Lavaque AJ, Larson RJ. 2009. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology*, May; 116(5):902-11.
- Zhang X, Bao S, Hambly BD, Gillies MC. 2009. Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol*, Dec; 41(12):2368-71.

11. Danksagung

Ganz ganz besonders möchte ich mich hier bei Dr. Björn Mützel von der University of New Hampshire für die Beratung und Hilfestellung zur Durchführung der Statistik bedanken.