

Arnd Gandorfer · Anselm Kampik
Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Pars-plana-Vitrektomie bei diabetischer Retinopathie

Vom pathogenetischen Prinzip zur operativen Strategie*

Zusammenfassung

Hintergrund: Die diabetische Augenerkrankung manifestiert sich besonders an den hinteren Augenabschnitten in einer hohen klinischen Variabilität. Retinopathie, Makulopathie, Veränderungen der vitreoretinalen Grenzfläche und Ablatio retinae sind Ausdruck unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismen, deren grundlegende biologische Abläufe nur zum Teil geklärt sind. Insbesondere auf Grund der komplexen Interaktion der verschiedenen Pathomechanismen werden nicht selten hohe Anforderungen sowohl an die klinische Beurteilung als auch an die chirurgische Therapie gestellt. Die Entwicklung operativer Strategien ausgehend vom pathogenetischen Prinzip ist Ziel dieses Referates. Aufgezeigt wird die Effizienz der Pars-plana-Vitrektomie in der Therapie persistierender und rezidivierender Glaskörperblutungen, epiretinaler fibrovaskulärer Proliferationen und traktiver Netzhautablösung. Die Betonung der speziellen chirurgischen Anforderungen diabetischer Augen ist Mittelpunkt der Darstellung. Neben den in ihrer Effektivität bewiesenen Möglichkeiten der Makulachirurgie bei epiretinalen Membranen, vitreoretinalem Traktionssyndrom und traktivem Makulaödem werden bislang unbewiesene, für die Zukunft jedoch vielversprechende alternative Therapieoptionen diskutiert.

Schlüsselwörter

Pars-plana-Vitrektomie · diabetische Retinopathie · Glaskörper · Vitreoretinale Interaktion

Wenngleich die rechtzeitige und sachgerechte Laserkoagulation die primäre Therapie der diabetischen Retinopathie darstellt, werden auch heute noch Patienten mit schweren Komplikationen der diabetischen Retinopathie gesehen, die einer sachgerechten Lasertherapie nicht zugeführt wurden oder bei denen trotz adäquater Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung nicht zu verhindern war [20]. Noch vor wenigen Jahren bildeten diese Stadien den Endpunkt der diabetischen Augenerkrankung. Das individuelle Schicksal und die sozioökonomische Bedeutung verdeutlichen epidemiologische Daten, wonach die diabetische Retinopathie die häufigste Erblindungsursache im erwerbsfähigen Alter zwischen 30 und 60 Jahren ist, 50% aller erblindeten Diabetiker innerhalb von vier Jahren nach der Erblindung versterben und nur einer von fünf Patienten die Erblindung um mehr als zehn Jahre überlebt [21].

Zunächst nur bei Augen mit schwerer, nicht resorbierender Glaskörperblutung angewandt, hat sich das Spektrum der Indikationen der Vitrektomie mit der Fortentwicklung der vitreoretinalen Chirurgie erheblich erweitert.

Indikationen zur Vitrektomie bei diabetischer Retinopathie:

- Schwere nicht aufklarende Glaskörperblutung
- Rubeosis iridis mit Eintrübung des hinteren Augenabschnittes
- Katarakt, die die Lasertherapie der proliferativen diabetischen Retinopathie behindert

- Schwere progressive fibrovaskuläre Proliferation
- Traktionsbedingte Netzhautablösung
- Traktions- und rhegmatogen bedingte Netzhautablösung
- Dichte prämakuläre subhyaloideale Blutung
- Traktives Makulaödem

Mit den heutigen Operationstechniken lässt sich, ohne Berücksichtigung der speziellen Indikationen, in insgesamt 70% der Fälle eine Verbesserung der Funktion diabetischer Augen erzielen. Im folgenden sollen ausgehend von den pathogenetischen Prinzipien der Erkrankung die Indikationen zur Vitrektomie und das spezielle Anforderungsprofil diabetischer Augen erläutert werden.

Anforderungsprofil des diabetischen Auges

Vitreoretinale Interaktion bei diabetischer Retinopathie

Verflüssigung des Glaskörpers (Synchisis) sowie Degeneration und Schrumpfung des Glaskörpergerüsts mit Induk-

*Teile dieser Originalarbeit sind auf der 97. Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft vorgetragen worden

A. Gandorfer
Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Mathildenstr. 8, 80336 München

A. Gandorfer · A. Kampik

Pathogenetic Principles and Surgical Approach in Vitrectomy for Diabetic Retinopathy

Summary

Diabetic retinopathy is the most important manifestation of diabetic eye disease. There are retinopathy, maculopathy, pathology of the vitreoretinal interface, and tractional retinal detachment. The development of surgical approaches based on pathogenetic ideas are shown. The beneficial effect of pars plana vitrectomy for persisting and recurrent vitreous hemorrhage, epiretinal fibrovascular proliferation, and retinal detachment is discussed. The surgical skills and experiences in diabetic eyes are stressed.

Key words

Pars plana vitrectomy · Diabetic retinopathy · Vitreoretinal interface

Netzhaut/Aderhaut: Übersicht

tion einer hinteren Glaskörperabhebung (Syneresis) treten bei Diabetikern früher und häufiger als bei Nichtdiabetikern auf [5,15]. Dies trifft auch für Augen zu, die noch keine diabetischen Fundusveränderungen erkennen lassen [5].

Biochemische Veränderungen des Glaskörpers

Im Glaskörper diabetischer Augen ist eine erhöhte Glykosylierungsrate von Kollagen und anderen Proteinen nachgewiesen worden [12,14,16]. Kürzlich fanden Stitt et al. eine positive Korrelation von "advanced glycation end products" (AGE) des Glaskörpers mit fortschreitendem Alter. Diabetiker wiesen zusätzlich signifikant höhere AGE-Spiegel auf [17]. Welche Faktoren jedoch letztlich die frühere Glaskörperdegeneration bei Diabetes mellitus bewirken, ist derzeit noch unbekannt.

Hintere Glaskörperabhebung

Diabetiker mit einer kompletten hinteren Glaskörperabhebung entwickeln seltener progressive fibrovaskuläre Proliferationen als Diabetiker mit inkomplett abgehobenem Glaskörper [16]. Jalkh et al. wiesen in einer klinischen Studie an 163 Augen die partielle hintere Glaskörperabhebung als Risikofaktor für das Fortschreiten einer proliferativen diabetischen Retinopathie nach [22].

Histopathologische Studien konnten das Einwachsen der Neovaskularisationen in die Glaskörperinnenschicht demonstrieren [4]. Die Glaskörperanheftung an

der Netzhaut diene dabei als Leitschiene. Kontrahiert sich der Glaskörper, generieren Scherkräfte an den festen Anheftungsstellen Glaskörperblutungen aus den Neovaskularisationen [4].

Einfluss der Glaskörperabhebung auf Progredienz der Retinopathie

Eine komplette hintere Glaskörperabhebung hatte in Jalkh's Serie einen protektiven Effekt auf das Fortschreiten der proliferativen diabetischen Retinopathie. Er berichtet, wie andere Autoren zuvor, die Rückbildung von Proliferationen in der Folge einer spontanen hinteren Glaskörperabhebung [4,18,19]. Wie gravierend der Effekt der Glaskörperabhebung auf das Fortschreiten der Proliferationen ist, verdeutlichen Untersuchungen von Akiba et al. In einer Serie von 172 Augen mit zunächst nicht proliferativer diabetischer Retinopathie beobachteten sie, wenn keine komplette hintere Glaskörperabhebung vorlag, in 22% die Entwicklung fibrovaskulärer Proliferationen, verglichen mit nur einem Fall (3%) der Augen mit kompletter hinterer Glaskörperabhebung [1].

Häufig unvollständige Glaskörperabhebung: „Vitreoschisis“

Die frühere Annahme, ein komplett anliegender Glaskörper schütze vor Proliferationen, steht im Widerspruch zur starken Proliferationsneigung jugendlicher Typ-I-Diabetiker mit fest anhaftendem Glaskörper. Die feste vitreoretinale

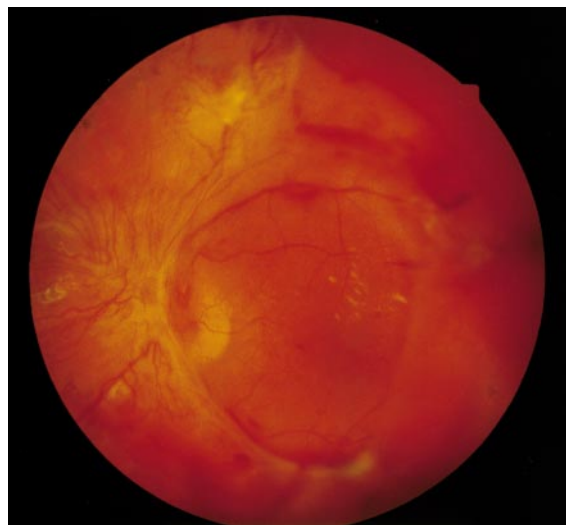


Abb. 1 ◀ Schwere fibrovaskuläre Proliferation mit Glaskörperblutung

Adhärenz lässt sich intraoperativ verifizieren und erklärt die typischen Komplikationen der diabetischen Retinopathie. Schwartz et al. beobachteten intraoperativ bei 145 (81%) von 179 vitrektomierten Diabetikern nicht eine komplette hintere Glaskörperabhebung, sondern eine "Vitreoschisis". Immunhistochemisch ließ sich Kollagen Typ II darstellen, welches den Verbleib von Glaskörperhülle auf der Netzhaut beweist [13].

Diffuses Makulaödem

Patienten mit diffusem diabetischen Makulaödem weisen eine geringere Inzidenz einer hinteren Glaskörperabhebung auf als Patienten ohne Makulaödem [10]. Hikichi et al. fanden bei 82 Typ-II-Diabetikern mit diabetischem Makulaödem eine Spontanresorptionsrate von 55%, wenn eine hintere Glaskörperabhebung vorlag, verglichen mit nur 25% der Augen mit anliegendem oder nur teilweise abgehobenem Glaskörper [7]. Rückgang des Makulaödems und konsekutiver Visusanstieg nach Vitrektomie verdeutlichen, dass der Glaskörper bei Entwicklung und Verlauf des diffusen diabetischen Makulaödems eine entscheidende, wenngleich in weiten Teilen noch ungeklärte Rolle spielt [6,9].

Indikationen zur Vitrektomie

Schwere nicht aufklarende Glaskörperblutung

Wartete man früher Monate das Aufklaren einer dichten Glaskörperblutung ab, kann heute die Indikation zur Vitrektomie einer nur langsam oder gar nicht aufklarenden Glaskörperblutung früher und differenzierter gestellt werden. Wenn sich eine Glaskörperblutung innerhalb von 6 bis 8 Wochen nicht ausreichend resorbiert hat, sollte eine Vitrektomie in Erwägung gezogen werden. Der Zeitpunkt der Vitrektomie ist im Einzelfall zu beurteilen.

Wurde vor Einsetzen der Blutung nahezu vollständig panretinal koaguliert, kann länger gewartet werden als bei fehlender Laserkoagulation.

Liegen ausgeprägte fibrovaskuläre Proliferationen oder sonografisch erkennbare Traktionen und Netzhautelevationen vor, muss bald eine operative Sanierung angestrebt werden (Abb. 1). Dies gilt insbesondere für Typ-I-Diabe-

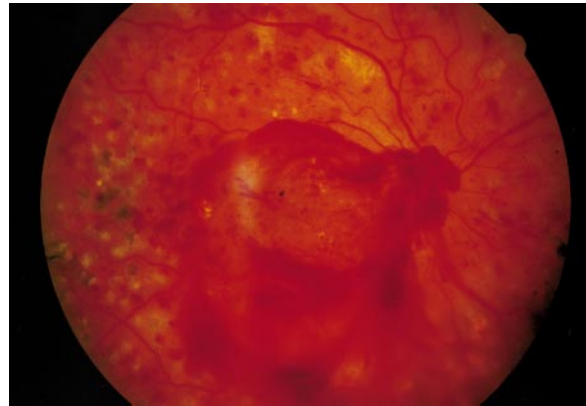


Abb. 2 ◀ Progressive fibrovaskuläre Proliferation mit subhyaloidaler Blutung bei anliegendem Glaskörper eines Typ-I-Diabetikers

tiker, die früh im Verlauf zu schnell progressiven fibrovaskulären und fibrozellulären Proliferationen neigen. Die Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Group hat die Effizienz dieser Frühvitrektomie hinreichend unter Beweis gestellt [2].

Durch die Entfernung der Glaskörperblutung und die intraoperative Komplettierung der Laserkoagulation lässt sich der Circulus vitiosus aus Proliferation und Blutung durchbrechen. Unabhängige Voraussetzung einer dauerhaft stabilen Netzhautsituation ist jedoch die möglichst vollständige Entfernung des Glaskörpers. Entscheidend ist die komplette Ausräumung der Glaskörperbasis, da sonst Schienen für fibrovaskuläre Proliferationen im vorderen Glaskörperraum verbleiben und fibrozelluläre Proliferationen traktive und rhegmatogene Netzhautablösungen induzieren.

Rubeosis iridis mit Eintrübung des hinteren Augenabschnittes

Während in der Vergangenheit eine Rubeosis iridis als Hinderungsgrund einer operativen Intervention angesehen wurde, gilt es mit den heutigen Techniken der vitreoretinalen Chirurgie gerade in diesen komplexen Situationen die Erfolgsaussichten der Vitrektomie genau zu prüfen. Meist findet sich in diesen fortgeschrittenen Fällen ein Neovaskularisationsglaukom, eine rigide Iris, eine Katarakt mit Synechie und eine Glaskörperblutung aus fibrovaskulären Proliferationen. Nicht selten kann durch eine kombinierte Vitrektomie mit Endolaserkoagulation und Kataraktextraktion die Drucklage stabilisiert und ein

Rückgang der Rubeosis erreicht werden. Letztlich bleibt jedoch die Prognose dieser Augen durch die fortgeschrittenen diabetischen Veränderungen begrenzt.

Katarakt, die die Lasertherapie der proliferativen diabetischen Retinopathie behindert

Wie die Glaskörperblutung kann eine relevante Katarakt eine notwendige Laserkoagulation unmöglich machen. Eine operative Entfernung mit Implantation einer Intraokularlinse erlaubt die Fortführung der panretinalen Laserkoagulation. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Katarakt und einer Glaskörperblutung empfiehlt sich in der Regel ein einzeitiges kombiniertes Vorgehen, um eine möglichst rasche Rehabilitation zu erreichen.

Mit den heutigen Kleinschnitttechniken lässt sich intraoperativ die Tonsierung des Bulbus aufrechterhalten. Auch nach Implantation einer Hinterkammerlinse ist eine komplette Vitrektomie mit Eindellung zur Ausräumung der Glaskörperbasis ohne Komplikationen möglich.

Bei der Auswahl der Hinterkammerlinse sind im speziellen zwei Punkte zu beachten. Zum Einen sollte eine möglichst große Optik gewählt werden, um die Fortsetzung der Laserkoagulation auch peripher zu ermöglichen. Zum Anderen ist bei der Implantation von Silikonlinsen Zurückhaltung geboten, da nach Verwendung von Silikonöl dieses an der Linsenrückfläche in Tropfenform haften bleibt und den Einblick erheblich stört.

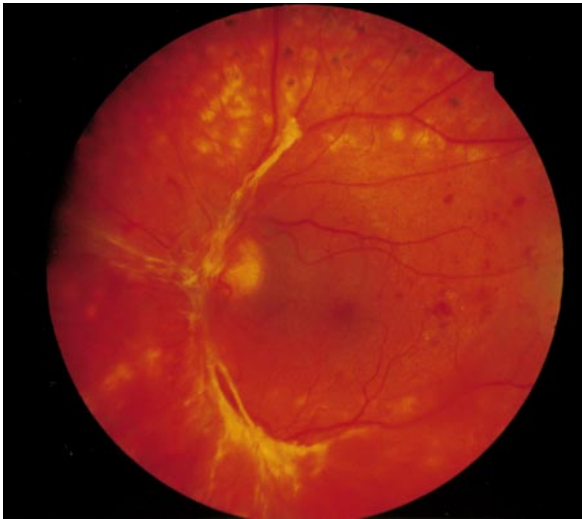


Abb. 3 ◀ **Fibrovasculäre Proliferation mit Traktionsablatio**

Schwere progressive fibrovasculäre Proliferation

Lässt sich durch eine zügige sachgerechte panretinale Laserkoagulation kein Rückgang der Proliferationen erzielen, empfiehlt sich eine rasche operative Intervention. Oft finden sich in diesen Situationen Traktionen und umschriebene Elevationen der Netzhaut, die unbehandelt eine Traktionsablatio bedingen würden. Eine frühzeitige Vitrektomie mit Lösen der Traktion und Komplettierung der Laserkoagulation kann hier das Fortschreiten der Erkrankung verhindern und die Situation stabilisieren (Abb. 2).

Traktionsbedingte Netzhautablösung

Traktionsbedingte Netzhautablösungen, insbesondere unter kürzlicher Einbeziehung der Makula, sollten durch eine baldige Vitrektomie saniert werden. Nur so lässt sich eine Besserung der Sehschärfe erzielen und degenerative Folgezustände wie zystoide Netzhautdegeneration, Totalablatio, Ziliarkörperabhebung und Phthisis bulbi verhindern (Abb. 3).

Traktions- und rhegmatogen bedingte Netzhautablösung

Häufig findet sich eine Kombination fibrovasculärer Proliferationen, traktiver Netzhautablösung und traktiv entstandener Foramina am Ansatz der Proliferationen. In diesen Situationen kann nur durch eine sorgfältige Entfernung aller epiretinaler Proliferationen die Netzhaut mobilisiert werden. Ähnlich wie bei der

proliferativen Vitreoretinopathie nach primär rhegmatogener Ablatio retinae ist die komplette Entfernung aller Membranen und der Glaskörperbasis die Voraussetzung einer stabilen Netzhautanlage. In Verbindung mit einer temporären oder dauerhaften Glaskörpertamponade lässt sich in vielen Fällen eine dauerhafte Netzhautanlage erzielen [20]. Jedoch ersetzt die intraokulare Tamponade nicht die weiterhin notwendige panretinale Laserkoagulation.

Dichte prämakuläre subhyaloide Blutung

Insbesondere Typ-I-Diabetiker ohne hintere Glaskörperabhebung können massive Blutungen zwischen Membrana limitans interna und Glaskörper erleiden.

den. Diese prämakulären Blutungen zeigen nicht nur eine extrem schlechte Resorptionstendenz, sondern müssen auch als Indikator einer weiteren Progression der Proliferation gesehen werden. Lassen sich diese Blutungen nicht mit den YAG-Laser eröffnen, empfiehlt sich eine operative Intervention. Neben der Entfernung der prämakulären Blutung kann durch die Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung die Leitschiene für Proliferationen entfernt und die panretinale Laserkoagulation komplettiert werden (Abb. 4).

Traktives Makulaödem

Das diabetische Makulaödem stellt die häufigste Ursache der diabetesbedingten Visusminderung dar. Während man bei Typ-I-Diabetikern in den ersten 8 Jahren der Erkrankung kaum ein Makulaödem beobachtet, weisen 5% der Typ-II-Diabetiker bereits bei Diagnosestellung ein Makulaödem auf. Nach 15-jähriger Diabetesdauer steigt die Inzidenz bei Typ-II-Diabetikern von 6% bei milder nicht proliferativer Retinopathie auf 74% bei proliferativer Retinopathie [8].

Die beiden Formen des diabetischen Makulaödems, das fokale und das diffuse Makulaödem, unterscheiden sich grundsätzlich in Pathogenese und Therapie.

Fokal umschriebene Netzhautverdickungen resultieren aus leckenden Mikroaneurysmen und intraretinalen mikrovasculären Anomalien (IRMA). Diese fokalen Makulaödeme sind gemäß ETDRS-Kriterien zuverlässig mit einer fokalen Laserkoagulation therapierbar [3].

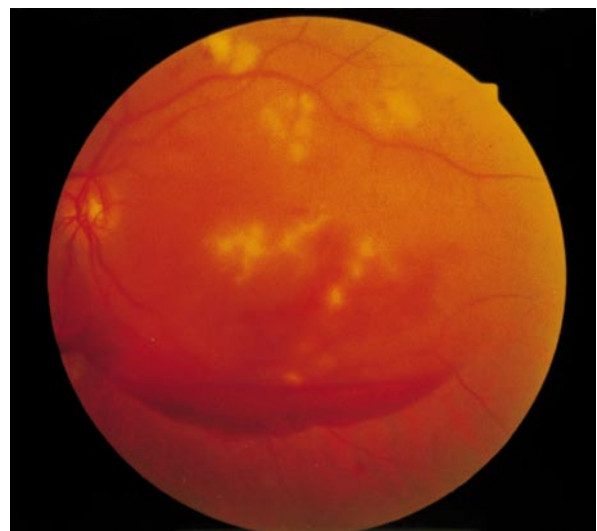


Abb. 4 ▶ **Intra- und subhyaloide Blutung bei proliferativer diabetischer Retinopathie**

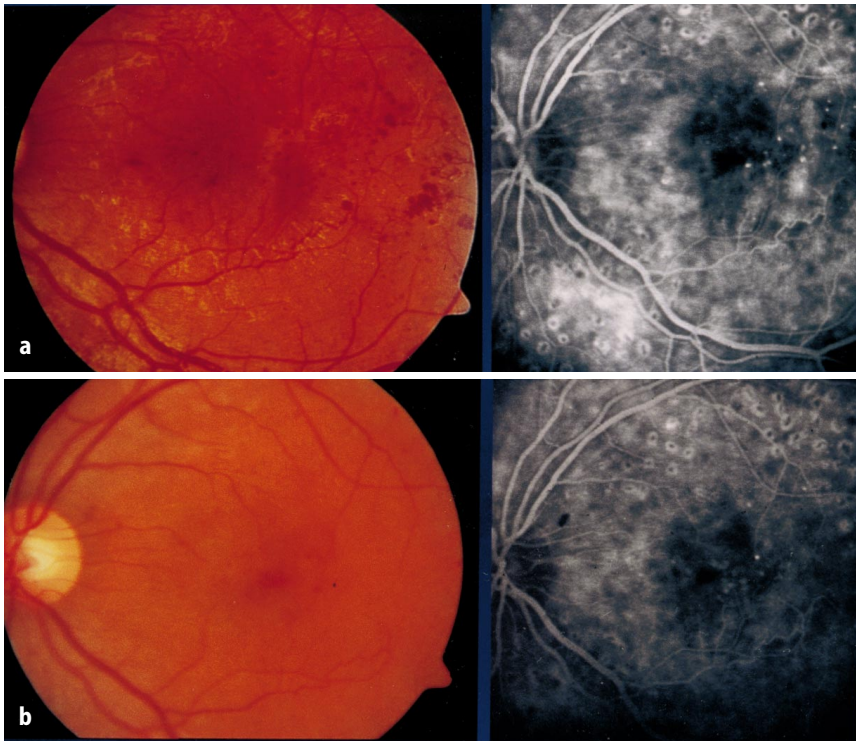


Abb. 5 ▲ a Traktives Makulaödem mit anliegendem Glaskörper einer 25-jährigen Typ-I-Diabetikerin. b Zwölf Wochen nach Pars-plana-Vitrektomie mit Entfernung der Membrana limitans interna weitgehende Ödemresorption

Das diffuse Makulaödem stellt eine ungleich größere therapeutische Herausforderung dar. Zwar lässt sich durch eine gridförmige Laserkoagulation in 68 bis 94% ein Rückgang des Ödems erzielen, jedoch verbleiben mindestens 15%, die trotz Laserbehandlung 3 oder mehr Linien an Sehschärfe einbüßen [11,23].

Zusammenbruch der inneren Blut-Retina-Schranke

Die Pathogenese des generalisierten Zusammenbruchs der inneren Blut-Retina-Schranke ist nicht geklärt. Trypsin-behandelte Gefäßpräparate lassen Kapillarokklusion und eine generalisierte Dilatation des verbliebenen Kapillarbettes erkennen. Inwieweit das retinale Pigmentepithel durch Verschiebung des onkotischen Gradienten zwischen Choriokapillaris und Netzhaut eine Rolle bei der Entstehung eines diffusen Makulaödems spielt, ist ebenso wenig geklärt wie die Rolle der vitreoretinalen Grenzfläche.

Allerdings konnten Nasrallah et al. zeigen, dass Patienten mit diffusem dia-

betischen Makulaödem eine niedrigere Inzidenz einer hinteren Glaskörperabhebung haben als Patienten ohne Makulaödem [10]. Hikichi et al. fanden bei 82 Typ-II-Diabetikern mit diabetischem Makulaödem eine Spontanresorptionsrate von 55%, wenn eine hintere Glaskörperabhebung vorlag, verglichen mit nur 25% der Augen mit anliegendem oder nur teilweise abgehobenem Glaskörper [7]. Offensichtlich spielt die vitreoreti-

nen Grenzfläche eine Rolle bei der Entstehung des Makulaödems, und eine hintere Glaskörperabhebung kann die Ödemresorption fördern.

Tatsächlich ließ sich ein Rückgang des Makulaödems mit konsekutivem Visusanstieg nach chirurgischer Entfernung des anhaftenden Glaskörpers nachweisen. Einige Studien berichten ermutigende anatomische und funktionelle Ergebnisse. Die Autoren beschreiben eine verdichtete und fest anhaftende Glaskörperinnenseite über der diffus verdickten Makula [6,9].

Ausgehend von unseren Erfahrungen in der Makulalochchirurgie entfernen wir bei Patienten mit therapierefraktärem diffusen diabetischem Makulaödem neben dem Glaskörper zusätzlich die Membrana limitans interna. Erste Ergebnisse lassen eine schnellere Ödemresorption und geringere Inzidenzen postoperativer "macular pucker" erkennen (Abb. 5). Unseres Erachtens lässt sich mit Entfernung der Membrana limitans interna eine bessere Lösung der Traktion erzielen und die Proliferations-schiene für fibröse Astrozyten eliminieren. Ob hierdurch zusätzlich eine Änderung des biochemischen Milieus oder der onkotischen Gradienten zwischen Retina und Glaskörperraum induziert werden kann, bleibt zukünftigen Untersuchungen vorbehalten (Tabelle 1).

Tabelle 1

Pathogenetische Prinzipien der diabetischen Retinopathie

Pathogenetisches Prinzip	Klinische Manifestation
<i>Retinale Ischämie</i>	
Neovaskularisationen	NVD, NVE
Neovaskularisationsglaukom	
<i>Vitreoretinale Interaktion</i>	
Leitschiene für Proliferationen	Glaskörperblutung
Traktion	Traktives Makulaödem
<i>Biochemische Veränderungen des Glaskörpers</i>	
Kontraktion des Glaskörpergerüsts	Glaskörperabhebung
Traktion	Netzhautelavation, -riss, Ablatio retinae

Fazit für die Praxis

Die Vitrektomie hat die Prognose der diabetischen Retinopathie entscheidend verbessert. Die Entfernung des Glaskörpers beseitigt die Glaskörperanheftungen, die als Leitschienen für Neovaskularisationen und Ursache rezidivierender Blutungen dienen ebenso wie epiretinale fibrovaskuläre Membranen als Ansatzpunkte vitreoretinaler Traktion. Voraussetzung einer dauerhaft stabilen Situation ist jedoch die vollständige Entfernung allen epiretinalen Gewebes, vom hinteren Pol bis zur Glaskörperbasis. Jede unvollständige Entfernung führt zur Entwicklung fibrozellulärer und fibrovaskulärer Proliferationen mit konsekutiver Traktion und Reoperation.

Literatur

1. Akiba J, Arzabe CW, Trempe CL (1990) **Posterior vitreous detachment and neovascularization in diabetic retinopathy.** *Ophthalmology* 97:889–891
2. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group (1988) **Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Clinical application of results of a randomized trial—Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 4.** *The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group.* *Ophthalmology* 95:1321–1334
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1995) **Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19.** *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group.* *Arch Ophthalmol* 113:1144–1155
4. Faulborn J, Bowald S (1985) **Microproliferations in proliferative diabetic retinopathy and their relationship to the vitreous: corresponding light and electron microscopic studies.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 23:130–138
5. Foos RY, Kreiger AE, Forsythe AB, Zakka KA (1980) **Posterior vitreous detachment in diabetic subjects.** *Ophthalmology* 87:122–128
6. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HWJ, Rubsamen PE (1996) **Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane.** *Am J Ophthalmol* 121:405–413
7. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A (1997) **Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus.** *Ophthalmology* 104:473–478
8. 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* 102:7–16
9. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV (1992) **Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction.** *Ophthalmology* 99:753–759
10. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, Kado M, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL (1988) **The role of the vitreous in diabetic macular edema.** *Ophthalmology* 95:1335–1339
11. Olk RJ (1986) **Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema.** *Ophthalmology* 93:938–950
12. Perejda AJ, Uitto J (1982) **Nonenzymatic glycosylation of collagen and other proteins: relationship to development of diabetic complications.** *Coll Relat Res* 2:81–88
13. Schwatz SD, Alexander R, Hiscott P, Gregor ZJ (1996) **Recognition of vitreoschisis in proliferative diabetic retinopathy. A useful landmark in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment [see comments].** *Ophthalmology* 103:323–328
14. Sebag J (1993) **Abnormalities of human vitreous structure in diabetes.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231:257–260
15. Sebag J (1996) **Diabetic vitreopathy (editorial; comment).** *Ophthalmology* 103:205–206
16. Sebag J, Buckingham B, Charles MA, Reiser K (1992) **Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy.** *Arch Ophthalmol* 110:1472–1476
17. Stitt AW, Moore JE, Sharkey JA, Murphy G, Simpson DA, Bucala R, Vlassara H, Archer DB (1998) **Advanced glycation end products in vitreous: Structural and functional implications for diabetic vitreopathy.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:2517–2523
18. Takahashi M, Trempe CL, Maguire K, McMeel JW (1981) **Vitreoretinal relationship in diabetic retinopathy. A biomicroscopic evaluation.** *Arch Ophthalmol* 99:241–245
19. Tolentino FI, Lee PF, Schepens CL (1966) **Biomicroscopic study of vitreous cavity in diabetic retinopathy.** *Arch Ophthalmol* 75:238–246
20. Ulbig M, Kampik A, Heidenkummer HP (1990) **(Vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. Preoperative factors for surgical procedure and postoperative results). Vitrektomie bei proliferativer diabetischer Retinopathie. Praoperative Faktoren für das operative Vorgehen und das postoperative Ergebnis.** *Fortschr Ophthalmol* 87:443–448
21. Ulbig MW, Kampik A, Hamilton AM (1993) **(Diabetic retinopathy. Epidemiology, risk factors and staging) Diabetische Retinopathie, Epidemiologie, Risikofaktoren und Stadieneinteilung.** *Ophthalmologie* 90:197–209
22. Ulbig MW, McHugh DA, Hamilton AM (1993) **Photocoagulation of choroidal neovascular membranes with a diode laser (see comments).** *Br J Ophthalmol* 77:218–221
23. Ulbig MW, McHugh DA, Hamilton AM (1995) **Diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema.** *Br J Ophthalmol* 79:318–321