

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Anselm Kampik

Veränderungen der Komponenten des fibrinolytischen Systems im Glaskörper
bei vitreoretinalen Erkrankungen

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jan Niklas Ulrich
aus
Göttingen

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Kampik

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Bartels
Prof. Dr. med. K.-S. Boos
Prof. Dr. med. E. Hiller

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Gandorfer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen
Prüfung: 9.12.2004

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Patienten und Methoden	8
2.1.	Patientenkollektiv	8
2.2.	Operative Technik	10
2.3.	Probengewinnung	11
2.4.	Testverfahren	12
2.4.1.	Plasminogen	12
2.4.2.	α_2 -Antiplasmin	13
2.4.3.	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)	14
2.4.4.	Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP)	15
2.4.5.	Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)	16
2.4.6.	Gesamteiweiss im Plasma	17
2.4.7.	Gesamteiweiss im Glaskörper	18
2.4.8.	Albumin im Plasma	18
2.4.9.	Albumin im Glaskörper	19
2.4.10.	D-Dimere	20
2.5.	Statistische Auswertung	20
3.	Ergebnisse	21
3.1.	Plasmaproben	21
3.1.1.	Plasminogen	22
3.1.2.	α_2 -Antiplasmin	22
3.1.3.	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)	23
3.1.4.	Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP)	25
3.1.5.	Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)	26
3.1.6.	Gesamteiweiss	27
3.1.7.	Albumin	29
3.1.8.	D-Dimere	30
3.1.9.	Datenübersicht	31
3.1.9.1.	Gesamtes Patientenkollektiv	31
3.1.9.2.	Makulaforamen	31
3.1.9.3.	Idiopathische epiretinale Gliose	31
3.1.9.4.	Netzhautablösung	32
3.1.9.5.	Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)	32

3.2. Glaskörperproben	33
3.2.1. Plasminogen	33
3.2.2. α_2 -Antiplasmin	33
3.2.3. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)	34
3.2.4. Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP)	36
3.2.5. Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)	37
3.2.6. Gesamteiweiss	38
3.2.7. Albumin	40
3.2.8. D-Dimere	41
3.2.9. Datenübersicht	43
3.2.9.1. Gesamtes Patientenkollektiv	43
3.2.9.2. Makulaforamen	43
3.2.9.3. Idiopathische epiretinale Gliose	43
3.2.9.4. Netzhautablösung	44
3.2.9.5. Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)	44
3.3. Vergleich der Glaskörper- und Plasmaproben	45
3.3.1. Plasminogen	45
3.3.2. α_2 -Antiplasmin	45
3.3.3. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)	47
3.3.4. Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP)	49
3.3.5. Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)	51
3.3.6. Gesamteiweiss	53
3.3.7. Albumin	55
3.3.8. D-Dimere	57
3.3.9. Datenübersicht	60
3.3.9.1. Gesamtes Patientenkollektiv	60
3.3.9.2. Makulaforamen	60
3.3.9.3. Idiopathische epiretinale Gliose	60
3.3.9.4. Netzhautablösung	61
3.3.9.5. Proliferative Vitreoretinopathie (PVR)	61
4. Diskussion	62
4.1. Plasmaproben	62
4.2. Glaskörperproben	65
5. Zusammenfassung	72
6. Literatur	74
7. Lebenslauf	79
8. Danksagung	80

1. Einleitung

Der Glaskörper (Corpus vitreum) des menschlichen Auges besteht zu 99% aus Kammerwasser. An festen Bestandteilen findet man als Strukturprotein vor allem ein dichtes Netzwerk aus Kollagenfasern, welches durch Hyaluronsäure miteinander verbunden ist. Die Fasern bilden durch Verdichtung zur Netzhaut hin eine Grenzmembran. Des Weiteren kommen zu geringen Teilen anorganische Salze, Lipide und Hyalozyten vor. Die Proteinkonzentration beträgt 40 mg/dl, was weniger als einem Prozent der Plasmakonzentration entspricht [39].

Der Glaskörper befindet sich zwischen Linse und Netzhaut (Retina), mit letzterer ist er über Haftproteine der extrazellulären Matrix verbunden (= vitreoretinale Adhärenz). Stärkere Adhäsionen finden sich an der Glaskörperbasis, Linse, Makula, Sehnervkopf, Netzhautgefäßen und an morphologisch unauffälligen Netzhautstellen [15].

Es gibt eine Reihe von Krankheiten, die insbesondere die Grenzfläche zwischen Glaskörper und Netzhaut betreffen. Dazu gehören Makulaforamen, idiopathische epiretinale Gliose, Netzhautablösung, proliferative Vitreoretinopathie (PVR) und andere.

Als Makulaforamen wird ein Defekt der fovealen Netzhaut bezeichnet, der ihre gesamte Dicke betrifft. Dieser Defekt ist meist umgeben von einer ringförmigen Abhebung der neurosensorischen Netzhaut. Die Rolle der vitreoretinalen Grenzfläche bei Entstehung des Makulaforamens ist letztlich nicht geklärt. Nach heutiger Auffassung ist tangentialer Zug in der Umgebung der Fovea, der Stelle des schärfsten Sehens, mit ursächlich [41]. Dieser entsteht bei der Kontraktion von fibrozellulären Membranen auf der Netzhautoberfläche, welche stationär oder bei Bewegung Scherkräfte entlang der vitreoretinalen Grenzfläche generieren [13].

Unter idiopathischer epiretinale Gliose versteht man die Bildung von fibrozellulären Membranen auf der Netzhautoberfläche, vor allem im Bereich der Macula lutea. Diese Membranen können infolge von Netzhauterkrankungen, posttraumatisch, postinfektiös oder postoperativ auftreten, in der Mehrzahl der Fälle finden sie sich idiopathisch nach einer hinteren Glaskörperabhebung ohne weitere pathologische Veränderungen. Es gibt Hinweise darauf, dass durch kleine Risse bzw. Defekte der Membrana limitans interna (ILM), der inneren Grenzmembran der Netzhaut, Zellen auf die innere Netzhautoberfläche wandern [35].

So bilden bei schweren Formen von idiopathischer epiretinaler Gliose fibröse Astrozyten, Zellen des retinalen Pigmentepithels, Fibrozyten und Makrophagen komplexe Membranen. Diese besitzen kontraktile, myofibroblastische Eigenschaften, es kann zu Traktion an der Netzhaut, zu Metamorphopsien und Visusverschlechterung kommen [35].

Bei einer Netzhautablösung (=Ablatio retinae oder Amotio retinae) kommt es zur Abhebung der neurosensorischen Netzhaut vom retinalen Pigmentepithel, dem sie physiologischerweise anliegt. Man unterscheidet zwischen rhegmatogener, traktiver, exsudativer und tumorbedingter Form. Am häufigsten findet sich die rhegmatogene Form: Ursache für diese ist das Entstehen eines Netzhautloches. Hebt sich der Glaskörper ab und verflüssigt sich und wird zusätzlich das Netzhautloch durch traktive Kräfte offengehalten, so kann Glaskörperflüssigkeit zwischen die Netzhautschichten eindringen und zu einer Abhebung führen [29].

Die traktive Amotio retinae entwickelt sich durch Zugkräfte fibrozellulärer oder -vaskulärer Stränge an der Netzhaut, vor allem infolge von proliferativen Netzhauterkrankungen, wie proliferativer diabetischer Retinopathie oder proliferativer Vitreoretinopathie [4].

Zwischen den Netzhautschichten sammelt sich in beiden Fällen subretinale Flüssigkeit (SRF) an, die charakteristische Komponenten des Glaskörpers und, durch die entstandene Störung der Blut-Netzhautschanke, auch des Plasmas aufweist [12,32,40].

Die proliferative Vitreoretinopathie (PVR) ist die häufigste Ursache für das Mislingen einer operativen Wiederanlegung der Netzhaut. Infolge einer rhegmatogenen Netzhautablösung verlieren die Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) ihren interzellulären Kontakt.

Ausserdem gelangen durch die entstandene Störung der Blut-Retinaschanke chemotaktisch wirkendes Fibronectin und PDGF (plasma derived growth factor) in den Glaskörper. Diese zwei Faktoren könnten Mediatoren für die beginnende Proliferation und Entdifferenzierung des RPE, der retinalen Gliazellen, Fibroblasten und Makrophagen sowie deren Migration in den Glaskörper und die äussere bzw. innere Netzhautoberfläche sein. Es kommt auf der Netzhautoberfläche zur Bildung von fibrozellulären Membranen, welche durch kontraktile Eigenschaften direkten Zug auf die Netzhaut ausüben können. Die Membranbildung wird durch autokrine Wachstumsstimulation des RPE verstärkt [6].

Es gibt in der Literatur Hinweise, dass bei Netzhauterkrankungen die Blut-Netzhaut-Schanke (BRB) gestört ist. Die BRB sorgt durch tight junctions zwischen den Endothelzellen der Netzhautgefässe und zwischen den Zellen des retinalen Pigmentepithels dafür, dass nur ausgewählte Substanzen über aktiven Transport die Gefässbahn verlassen. Kommt es zu einer Schrankenstörung, können Plasmabestandteile ungesteuert aus den Kapillaren austreten. Man

könnte sich vorstellen, dass dadurch auch Proteine, darunter verschiedene Faktoren des fibrinolytischen Systems, in den Glaskörper gelangen. Bisher wurden in der Literatur die Komponenten des fibrinolytischen Systems weder systematisch noch in ihrem Zusammenspiel im Glaskörper nachgewiesen.

Ziel dieser Studie war in einer „Pilotuntersuchung“ die grundsätzliche Analyse einzelner Faktoren des fibrinolytischen Systems im Glaskörper im Vergleich zu deren Plasmakonzentration, vor dem Hintergrund von vier verschiedenen Netzhauterkrankungen. Die Krankheiten, die von uns hierfür betrachtet wurden, waren Makulaforamen, idiopathische epiretinale Gliose, Netzhautablösung und proliferative Vitreoretinopathie.

Aufgrund dieser Erkrankungen ist es bei ophthalmologischen Operationen oft nötig, den Glaskörper zu entfernen. Dies geschieht mittels pars plana Vitrektomie, bei welcher der Glaskörper über ein an der pars plana des Ziliarkörpers eingebrachtes Saugschneidegerät entfernt wird. Da es hierbei wegen vitreoretinaler Adhärenzen zu Schwierigkeiten und Komplikationen kommen kann, gibt es seit längerem Versuche, den Glaskörper auf enzymatischem Weg von der Netzhaut zu lösen. Plasmin, das hierfür am geeignetsten erscheinende Enzym, ist momentan nicht für den klinischen Gebrauch verfügbar. Auch hinsichtlich der Injektion von Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) in den Glaskörper zur Generierung von autologem Plasmin bestehen noch Unklarheiten [19].

Eine genaue Kenntnis der Zusammensetzung des Glaskörpers hinsichtlich seiner Eiweißkomponenten ist die Grundlage für ein tieferes Verständnis des komplexen Zusammenspiels der Faktoren des fibrinolytischen Systems und somit Voraussetzung für eine erfolgreiche Weiterentwicklung der enzymatischen Netzhautchirurgie.

2. Patienten und Methoden

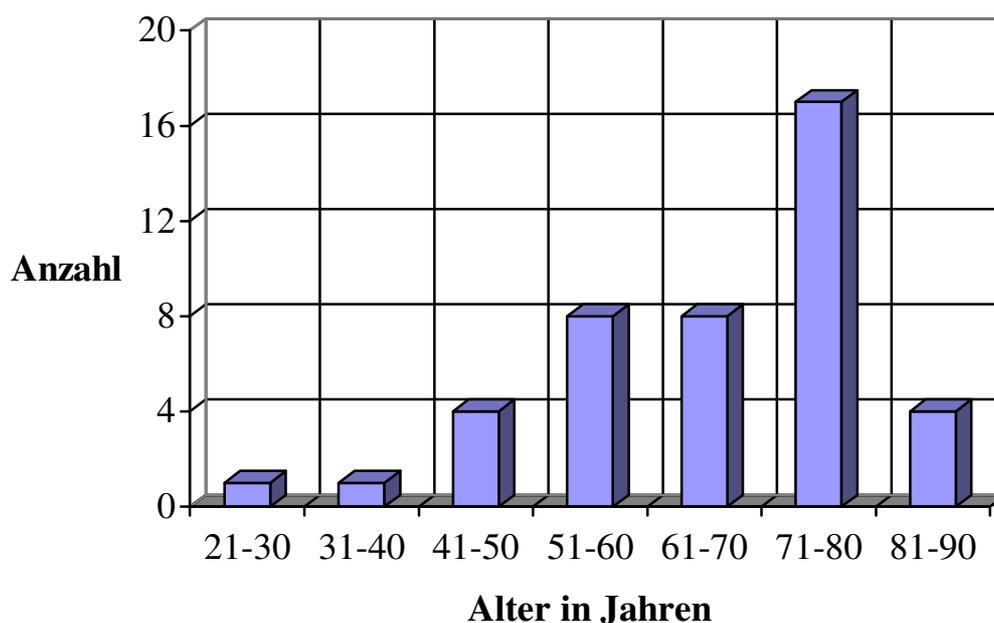
2.1. Patientenkollektiv

Als Studienkollektiv wurden 43 Augen von 43 Patienten ausgewählt, die sich im Zeitraum von März bis Juli 2000 zur stationären Behandlung in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität befanden. Bei den Patienten wurde jeweils eine pars-plana-Vitrektomie (ppV) durchgeführt. Je nach Operationsindikation wurden die Patienten in vier Gruppen aufgeteilt:

1. Makulaforamen (n = 8)
2. Idiopathische epiretinale Gliose (n = 12)
3. Netzhautablösung (n = 11)
4. Proliferative Vitreoretinopathie (n = 12)

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 65 Jahren (25 bis 89 Jahre), es handelte sich um 18 Frauen und 25 Männer.

Altersverteilung der Patienten



Das Kollektiv der Patienten mit Makulaforamen bestand aus 3 Männern (36 – 80 Jahre (J.); Mittelwert (MW) = 65 J.) und 5 Frauen (61 – 70 J.; MW = 65 J.).

Die Anamnesedauer betrug zwischen 5 Tagen und 18 Monaten, bei 5 Patienten wurde ein Stadium II, bei 3 Patienten ein Stadium III festgestellt.

Als okuläre Begleiterkrankungen fanden sich bei je einem Patienten Synchisis scintillans und Z.n. Katarakt-Operation, jeweils am ipsilateralem Auge.

An systemischen Begleiterkrankungen wurden je einmal Reflux-Ösophagitis, Prostata-CA, Migräne, Struma nodosa und Gastritis, je zweimal Hyperlipidämie, Gallensteine und Diabetes mellitus Typ 2, sowie je viermal Hypertonus angegeben.

In der Gruppe der Patienten mit idiopathischer epiretinale Gliose befanden sich 6 Männer (40 – 77 J.; MW = 64 J.) und 6 Frauen (55 – 80 J.; MW = 70 J.).

Die Anamnesedauer betrug zwischen 4 Monaten und 3 Jahren.

Als ipsilaterale ophthalmologische Begleiterkrankungen wurden bei jeweils einem Patienten Cataracta incipiens, Pseudofoveolen und Blepharitis festgestellt.

An systemischen Begleiterkrankungen ergaben sich bei einem Patienten Adipositas permagna, bei jeweils zwei Patienten Herzrhythmusstörungen und Diabetes mellitus Typ 2, und bei jeweils vier Patienten Hypertonus.

Von einer Netzhautablösung betroffen waren 6 Männer (54 – 79 J.; MW = 67 J.) und 5 Frauen (53 – 78 J.; MW = 67 J.).

Die Anamnesedauer betrug zwischen 2 Tagen und 2 Jahren, die Ausdehnung der Ablatio retinae wurde bei 8 Patienten als auf einen Quadranten begrenzt, bei 3 Patienten als auf zwei Quadranten begrenzt angegeben.

Als okuläre Begleiterkrankung des ipsilateralen Auges bestand bei 4 Patienten eine Myopie, bei jeweils zwei Patienten Z.n. Katarakt-Operation und Z.n. Argon Laser Koagulation (ALK), bei jeweils 3 Patienten Z.n. Plombenoperation und bei jeweils 4 Patienten Z.n. pars plana Vitrektomie (ppV).

Bei zwei Patienten wurde als systemische Begleiterkrankung Herzrhythmusstörungen, bei 3 Patienten Hypertonus festgestellt.

Im Kollektiv der Patienten mit proliferativer Vitreoretinopathie (PVR) befanden sich 10 Männer (25 – 83 J.; MW = 58 J.) und 2 Frauen (51 – 89 J.; MW = 70 J.).

Die Anamnesedauer betrug zwischen 5 Tagen und 3 Jahren, bei einem Patienten wurde ein Stadium A, bei 3 Patienten ein Stadium B, und bei 8 Patienten ein Stadium C diagnostiziert. An okulären Begleiterkrankungen des ipsilateralen Auges fanden sich bei 7 Patienten ein Z.n. Katarakt-Operation, bei 6 Patienten eine Ablatio retinae. Bei zwei Patienten handelte es sich um Z.n. ALK, bei 4 Patienten um Z.n. ppV, und bei 5 Patienten um Z.n. Plombenoperation. Als systemische Begleiterkrankungen wurden bei je einem Patienten fokale Epilepsie, Asthma bronchiale und Oesophagus-CA angegeben, bei je zwei Patienten Diabetes mellitus Typ 2, und bei je drei Patienten Hypertonus.

Alle Patienten hatten schriftlich ihre Einwilligung zur Blutentnahme, Operation und Gewebeentnahme zu Studienzwecken gegeben.

2.2. Operative Technik

Pars Plana Vitrektomie

Bei den Patienten wurde am betroffenen Auge jeweils eine pars-plana-Vitrektomie (ppV) durchgeführt.

Der Glaskörper kann aufgrund seiner gelartigen Konsistenz nicht einfach aus dem Auge abgesaugt werden. Daher ist ein sukzessives, stückweises Ausschneiden mit einem Vitrektom (Saug- und Schneidegerät) erforderlich. Damit das Auge beim Ausschneiden des Glaskörpers nicht kollabiert, wird der intraokulare Druck mit Hilfe einer Infusion konstant gehalten. Die Beleuchtung erfolgt über eine Fiberoptik (Lichtleiter). Die drei im Durchmesser 0,8 mm aufweisenden Instrumente (Infusionskanüle, Beleuchtungsquelle, Vitrektom) werden im Bereich der pars plana des Ziliarkörpers in den hinteren Augenabschnitt eingeführt. Der Einblick in den Glaskörperraum erfolgt mit Hilfe des Operationsmikroskopes, indem spezielle Linsen in den Strahlengang eingebracht werden. Nachdem der Glaskörper sowie eventuell vorhandene Glaskörpermembranen entfernt wurden, kann man die Netzhaut intraoperativ wenn nötig mit einem thermischen Laser behandeln. Nach der Vitrektomie wird das Auge mit BSS-Lösung, oder zur inneren Tamponade mit einem inerten Gas (z.B. Gemisch von Luft und Schwefelhexafluorid), oder Silikonöl (als Langzeittamponade) aufgefüllt.

2.3. Probengewinnung

Den Patienten wurde direkt vor Narkoseeinleitung bzw. vor Applikation der örtlichen / retrobulbären Betäubung aus der Cubitalvene 5 ml Blut in ein Citratröhrchen (Biopool® Stabilyte™ Monovette®) abgenommen. Das Blut wurde daraufhin für 10 Minuten bei 4000 g zentrifugiert, 500 µg Plasma in eine Eppendorf-Küvette pipettiert, beschriftet, und sofort anschließend gut verschlossen bei -20°C eingefroren.

Im Rahmen der ppV wurden Infusionskanüle, Lichtquelle und Vitrektom in das Auge eingebracht. Vor Anschalten der Infusionsleitung wurden circa 500 µl Glaskörperflüssigkeit aus der Mitte des Glaskörpers über das Vitrektom in eine sterile 2 ml Spritze abgesaugt. Mit einer Eppendorfpipette wurden anschliessend jeweils 100µl Glaskörper in zwei sterile Eppendorf-Küvetten pipettiert und mit 80µl NaCl-Lösung und 20µl Citrat verdünnt. Die gut geschüttelte Küvette wurde hierauf beschriftet und sofort gut verschlossen bei -20°C eingefroren.

Nach Beendigung des Eingriffes wurde vom Operateur ein Dokumentationsbogen ausgefüllt. Hier wurde die Diagnose festgehalten, daneben Angaben zu etwaigen Voroperationen, Linse und Glaskörper gemacht.

Bei der Diagnose handelte es sich um:

- Idiopathische epiretinale Gliose
- Makulaforamen
- Netzhautablösung
- Proliferative Vitreoretinopathie

Als Voroperationen kamen eine ppV, Laserkoagulation oder Plombenoperation in Frage. Hinsichtlich der Linse wurde das Auge des Patienten als phak, aphak oder pseudophak eingestuft, der Glaskörper wurde als anliegend, partiell abgehoben, komplett abgehoben oder mit vitreoretinaler Adhärenz an Papille oder Makula beurteilt.

2.4. Testverfahren

Die Blut- und Glaskörperproben wurden im Hämostaseologie- und Zentrallabor der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität analysiert.

Es wurden jeweils folgende Werte ermittelt:

- Plasminogen
- α_2 -Antiplasmin
- Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)
- Plasmin- α_2 -Antiplasmin Komplex (PAP)
- Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)
- Gesamteiweiß
- Albumin
- D-Dimer

2.4.1. Plasminogen

Der Berichrom[®] Plasminogen Test (Dade Behring Marburg GmbH) bestimmt die biologische Aktivität von Plasminogen im Plasma (bzw. Glaskörperflüssigkeit).

Das Plasminogen der Probe wird durch vorgelegte Streptokinase in einen Komplex überführt. Dieser Komplex wird einem kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405 nm nach folgendem Reaktionsschema bestimmt:

Plasminogen + Streptokinase \rightarrow (Plasminogen-Streptokinase)

HD-Nva-CHA-Lys-pNA (=Plasmin-Substrat) $\xrightarrow{\text{(Plasminogen-Streptokinase)}}$ HD-Nva-CHA-Lys-OH + p-Nitroanilin

Der Test wird folgendermassen durchgeführt:

Streptokinase-Reagenz, Plasmin-Substrat sowie die Kunststoffküvetten bzw. -röhrchen werden auf 37°C vorgewärmt.

20µl der Plasma-Probe werden mit 1000µl der Streptokinase-Reagenz gemischt und fünf Minuten bei 37°C inkubiert. Hierauf gibt man 100µl des Plasmin-Substrates zu, mischt, und bestimmt mittels des Photometers die Extinktionsänderung pro Minute bei 405nm ($\Delta E_{405nm}/min$).

Für jede Messserie ist mindestens ein Referenzmesswert für ein Bezugsplasma mit Sollwertangabe für Plasminogen in % der Norm erforderlich, aus dem ein laborinterner Faktor (F_L) berechnet wird. Der Plasminogen-Gehalt berechnet sich dann nach folgender Formel:

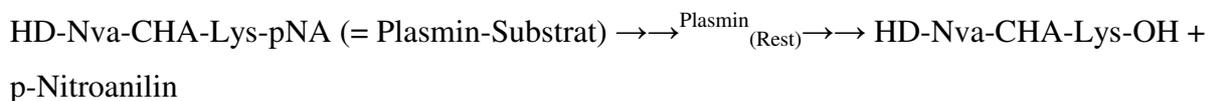
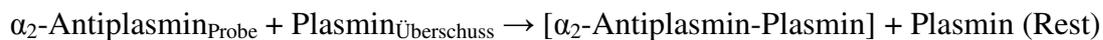
$$\text{Plasminogen}_{\text{Probe}} (\% \text{ der Norm}) = F_L \times \Delta E/\text{min}_{\text{Probe}}$$

Der Referenzbereich liegt bei 70-140% der Norm.

2.4.2. α_2 -Antiplasmin

Der Berichrom[®] α_2 -Antiplasmin Test bestimmt die funktionelle Aktivität von α_2 -Antiplasmin im Plasma (bzw. Glaskörperflüssigkeit).

Das α_2 -Antiplasmin der Probe inaktiviert vorgelegtes Plasmin. Der Rest-Plasmingehalt wird in einem kinetischen Test mit Extinktionszunahme bei 405nm nach folgendem Reaktionsschema bestimmt:



Der Test wird folgendermassen durchgeführt:

Plasmin-Lösung, Plasmin-Substrat sowie die Kunststoffküvetten bzw. -röhrchen werden auf 37°C vorgewärmt.

20µl der Plasma-Probe werden mit 1000µl des Plasmins gemischt und eine Minute bei 37°C inkubiert. Hierauf werden 100µl des Plasmin-Substrates zugegeben, gemischt, und die Extinktionsänderung pro Minute bei 405nm bestimmt ($\Delta E/\text{min}_{405nm}$).

Ausserdem wird ein Plasmin-Enzymwert (PEW) bestimmt; hierfür verfährt man genauso wie eben beschrieben, anstelle der Plasma-Probe nimmt man allerdings diesmal 20µl isotonische Kochsalzlösung.

Für jede Messserie ist mindestens ein Plasma-Enzymwert ($\Delta E/\text{min}_{405\text{nm}}$) und ein Referenzmesswert erforderlich, der mittels eines Bezugsplasmas mit Sollwertangabe für α_2 -Antiplasmin als Probe bestimmt wird, um den laborinternen Faktor F_L zu berechnen.

Der α_2 -Antiplasmin-Gehalt der Probe in % der Norm ergibt sich dann nach folgender Formel:

$$\alpha_2\text{-Antiplasmin}_{\text{Probe}} (\% \text{ der Norm}) = F_L \times (\Delta E/\text{min}_{\text{PEW}} - \Delta E/\text{min}_{\text{Probe}})$$

Der Referenzbereich liegt bei 80 – 120 % der Norm.

2.4.3. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Der Coaliza[®] PAI-1 ist ein Festphasen Enzym-Immunoassay zum Nachweis von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) in biologischen Flüssigkeiten.

Mikrotiterplattenvertiefungen mit monoklonalen PAI-1 Antikörpern beschichtet, werden mit Proben oder PAI-1 Standardlösungen inkubiert, das vorhandene PAI-1 wird hierbei an die feste Phase gebunden. Ungebundene Substanzen werden durch Waschen der Mikrotiterplatten entfernt. Im zweiten Reaktionsschritt wird ein Enzym markierter monoklonaler anti-PAI-1 Antikörper (Konjugat) zu den Mikrotiterplattenvertiefungen gegeben. Das Konjugat bindet an den gebildeten Antikörper-Antigen-Komplexen, ungebundenes Konjugat wird durch Waschen entfernt. Zuletzt wird Enzymsubstrat (Tetramethylbenzidin, gelöst in Dimethylsulfoxid) zugegeben. Die Interaktion des gebundenen Enzyms mit dem Substrat lässt eine Blaufärbung entstehen, welche sich nach Abstoppen der Reaktion mit Säure in Gelb verwandelt. Die Absorptionsmessung erfolgt bei 450nm im Photometer. Das Ausmass der Farbentwicklung ist dem PAI-1 Gehalt der Probe bzw. Standardlösung proportional. Die Erstellung der Standardkurve erfolgt durch Auftragen der PAI-1 Standardkonzentration gegen die entsprechenden Absorptionwerte.

Der Test wird folgendermassen durchgeführt:

Je 200µl der Probenverdünnungslösung (=Phosphatpuffer) werden in die Vertiefungen der Mikrotitrierplatten gegeben, anschliessend 20µl der Standardlösungen bzw. Proben hinzugefügt. Nach Mischen werden die Platten mit selbstklebender Folie abgeklebt und bei 37°C für 60 Minuten inkubiert. Nach viermaligem Waschen mit 300µl Waschlösung (=Phosphatpuffer) werden jeder Vertiefung 200µl Konjugatlösung zugegeben, wiederum wird die Platte abgeklebt und bei 37°C für 60 Minuten inkubiert. Nach viermaligem Waschen mit Waschlösung werden jeder Vertiefung 200µl Substratlösung zugegeben danach folgt 30-minütiges Inkubieren bei Zimmertemperatur. Zum Schluss pipettiert man 50µl Schwefelsäure (1-2 mol/l) in jede Vertiefung, mischt, und liest die Absorptionswerte innerhalb von 15 Minuten bei 405nm im Photometer ab.

Als erwarteter Plasmawert für PAI-1 werden vom Hersteller circa 20 – 70 ng/ml angegeben.

2.4.4. Plasmin- α_2 -Antiplasmin Komplex (PAP)

Der Enzygnost[®] PAP micro ist ein Enzymimmunoassay zur Bestimmung von Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex nach dem Sandwich-Prinzip.

Während der ersten Inkubation bindet sich das in der Probe vorhandene PAP an die monoklonalen Antikörper gegen PAP, die an der Oberfläche von Mikrotitrationsplatten fixiert sind. Nach Auswaschen werden in einer zweiten Reaktion Peroxidase-konjugierte Antikörper (= Konjugatlösung) gegen Plasminogen an die freien PAP-Determinanten gebunden. Die überschüssigen enzymkonjugierten Antikörper werden ausgewaschen; man bestimmt anschliessend die gebundene Enzymaktivität. Die enzymatische Umsetzung von Wasserstoffperoxid (= Substrat) und Chromogen wird durch Zusatz verdünnter Schwefelsäure unterbrochen. Die der Konzentration proportionale Farbintensität wird photometrisch bestimmt.

Der Test wird folgendermassen durchgeführt:

Alle Reagenzien und Proben sind vor Testbeginn auf 20-25°C zu bringen.

In jede Vertiefung der Mikrotitrationsplatte werden 50µl Probenpuffer (Trispufferlösung) gegeben, je 50µl Standard, Kontrolle oder Probe hinzugefügt und geschüttelt. Nach Abdecken mit selbstklebender Folie und Inkubieren bei 37°C für 15 Minuten werden alle Vertiefungen

dreimal mit Waschlösung (Phosphat-Pufferlösung) gewaschen. Hierauf werden je 100µl Konjugat-Lösung eingefüllt, wiederum mit Folie abgedeckt und bei 37°C für 15 Minuten inkubiert. Nach dreimaligem Waschen füllt man je 100µl der Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung ein und inkubiert lichtgeschützt bei 20-25°C für 15 Minuten. Zuletzt werden jeweils 100µl Stopplösung (0,5 N Schwefelsäure) zugegeben und die Auswertung kann innerhalb einer Stunde bei einer Messwellenlänge von 492nm gegen destilliertes Wasser vorgenommen werden.

Der Referenzbereich im Plasma liegt bei 100-370 µl/l.

2.4.5. Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)

Der Coaliza[®] t-PA ist ein nach Sandwich-Technik aufgebauter Enzymimmunoassay zum quantitativen Nachweis von Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) in biologischen Flüssigkeiten.

Die mit einer Mischung aus monoklonalen anti-tPA-Antikörpern beschichteten Mikrotiterplattenvertiefungen werden mit Proben oder t-PA Standardlösungen inkubiert, der vorhandene t-PA wird hierbei an die feste Phase (Träger-anti-tPA) gebunden. Ungebundener t-PA wird durch Waschen entfernt. Im zweiten Reaktionsschritt bindet ein enzymmarkierter monoklonaler anti-tPA-Antikörper (Konjugat) an die im vorherigen Schritt gebildeten Antikörper-Antigen-Komplexe. Überschüssiges Konjugat wird durch Waschen entfernt. Die gebundene Enzymaktivität wird mit Hilfe des Substratzusatzes gemessen. Die Interaktion zwischen Enzym und Substrat (Tetramethylbenzidin, gelöst in Dimethylsulfoxid) lässt eine Blaufärbung entstehen, welche sich nach Abstoppen der Reaktion mit Säure in gelb verwandelt. Die Absorptionsmessung erfolgt bei 405nm im Photometer. Das Ausmass der Farbentwicklung ist dem t-PA Gehalt der Probe/Standardlösung proportional. Die Erstellung der Standardkurve erfolgt durch Auftragen der t-PA Standardkonzentration gegen die entsprechenden Absorptionwerte.

Der Test wird folgendermassen durchgeführt:

Je 150µl des Probenverdünnungsmediums (=Phosphatpuffer) werden in die Vertiefungen der Mikrotitrierplatten gegeben, anschliessend 50µl der Standardlösungen bzw. Proben hinzugefügt. Nach Mischen werden die Platten mit selbstklebender Folie abgeklebt und bei

37°C für 60 Minuten inkubiert. Nach dreimaligem Waschen mit 300µl Waschlösung (=Phosphatpuffer) werden jeder Vertiefung 200µl Konjugatlösung zugegeben, wiederum wird die Platte abgeklebt und bei 37°C für 60 Minuten inkubiert. Nach dreimaligem Waschen mit Waschlösung werden jeder Vertiefung 200µl Substratlösung zugegeben, danach folgt 30-minütiges Inkubieren bei Zimmertemperatur. Zum Schluss pipettiert man 50µl Schwefelsäure (1-2 mol/l) in jede Vertiefung, mischt, und liest die Absorptionswerte innerhalb von 15 Minuten bei 405nm im Photometer ab.

Als erwarteter Wert im Plasma werden vom Hersteller 1-12 ng/ml angegeben.

2.4.6. Gesamteiweiss im Plasma (TP)

Der Roche® TP ist ein in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Gesamt-Eiweiss in Humanseren und –plasma mit klinisch-chemischen Analyseautomaten.

Die Plasmaprobe wird mit einer Leerwert-Reagenz (Natronlauge: 400mmol/l + Kalium-Natrium-Tartrat: 89mmol/l) vermischt. Nach Zugabe von Biuret-Reagenz (Natronlauge: 400mmol/l + Kalium-Natrium-Tartrat: 89mmol/l + Kaliumjodid: 61mmol/l + Kupfersulfat: 24,3mmol/l) reagiert zweiwertiges Kupfer in alkalischer Lösung mit der Peptidbindung der Eiweisse zum charakteristisch purpurfarbenen Biuretkomplex. Mit Natrium-Kalium-Tartrat wird die Ausfällung von Kupferhydroxid und mit Kaliumjodid die Autoreaktion des Kupfers verhindert:



Die Farbintensität ist proportional zur Eiweisskonzentration, die photometrisch gemessen wird.

Der Test wird computergesteuert im Hitachi 417 Analyseautomaten durchgeführt.

Der Referenzbereich für das Gesamteiweiss im Plasma liegt bei 6,6 – 8,3 g/dl.

2.4.7. Gesamteiweiss in der Glaskörperflüssigkeit

Der Roche® COBAS® INTEGRA Total Protein Urine/CSF ist ein in vitro Test zur quantitativen Bestimmung des Gesamt-Eiweisses in Urin und Liquor.

Pyrogallol-Rot bildet mit Molybdate einen roten Komplex mit einem Absorptionsmaximum bei 470nm. Basische Aminosäuren von Proteinen binden an den Pyrogallol-Rot-Molybdat-Komplex und induzieren so eine Farbänderung. Die Farbintensität des gebildeten blau-lila Komplexes ist direkt proportional zu Konzentration des Gesamt-Eiweisses. Diese wird durch Messung der Absorptionserhöhung bei 583nm im Photometer bestimmt.

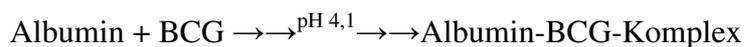
Der Test wird computergesteuert im COBAS® INTEGRA 800 Analyseautomaten durchgeführt.

Für die Messung im Glaskörper existieren keine Referenzwerte.

2.4.8. Albumin im Serum

Der Roche® ALB plus ist ein in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von Albumin in Humanserum und -plasma mit klinischen Analyseautomaten.

Der Plasmaprobe wird ein Citrat-Puffer (95mmol/l, pH 4,1) beigemischt. Durch Zugabe des Substrates (Citrat-Puffer: 95mmol/l, pH 4,1 + Bromcresolgrün: 0,66mmol/l) wird die Reaktion gestartet: Albumin weist bei einem pH-Wert von 4,1 einen ausreichend kationischen Charakter auf, um eine Bindung mit dem Anionenfarbstoff Bromcresolgrün (BCG) unter Bildung eines blaugrünen Komplexes einzugehen:



Die Farbintensität der blaugrünen Farbe ist direkt proportional der Albuminkonzentration und wird photometrisch bei 570nm gemessen.

Der Test wird computergesteuert mit dem Hitachi 917 Analyseautomaten durchgeführt.

Der Referenzbereich für Albumin im Plasma liegt bei 3,8 – 5,1 g/dl.

2.4.9. Albumin im Glaskörper

Der Roche® COBAS® INTEGRA Albumin (ALBU) ist ein in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von humanem Albumin in Urin.

Humanes Albumin bildet ein Präzipitat mit einem spezifischen Antiserum, welches photometrisch bei 340nm gemessen werden kann.

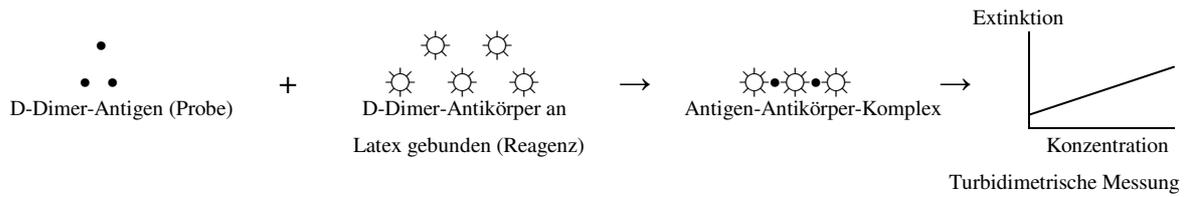
Der Test wird computergesteuert mit dem COBAS® INTEGRA 800 Analyseautomaten durchgeführt.

Für die Messung im Glaskörper existiert kein Referenzbereich.

2.4.10. D-Dimer

Der Roche® Tina-quant® D-Dimer ist ein immunologischer Trübungstest zur quantitativen in vitro Bestimmung von Fibrinspaltprodukten (D-Dimer und X-Oligomere).

Latexpartikel einheitlicher Grösse sind mit monoklonalen Antikörpern (F(ab')₂-Fragmente) gegen das D-Dimer-Epitop beschichtet. Die bei Zugabe von D-Dimer-haltigen Proben entstehenden Antigen-Antikörper-Komplexe bewirken eine Zunahme der Trübung des Testansatzes. Die Extinktionsänderung pro Zeit ist abhängig von der Konzentration von D-Dimer-Epitopen in der Probe.



Der Test wird computergesteuert mit dem Hitachi 917 Analyseautomaten durchgeführt:

Der Referenzbereich für D-Dimere im Plasma liegt bei 0,02 – 0,4 µg/ml.

2.5. Statistische Auswertung

Die Aufbereitung und statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 10.

Dabei diente der U-Test nach Mann und Whitney zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben.

3. Ergebnisse

3.1.) Plasmaproben

3.1.1. Plasminogen

Für die Patienten mit Makulaforamen ($n = 8$) betrug der Mittelwert des Plasminogens im Plasma 64,73 % der Norm (d. N.), der Standardfehler 3,04 %, der kleinste bzw. grösste Wert lag bei 51 % d. N. bzw. 78 % d. N.

Der Mittelwert für die Gruppe der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 12$) erreichte 64,25 % d. N. mit einem Standardfehler von 2,40 %, kleinster bzw. grösster Wert ergaben 51 % d. N. bzw. 78 % d. N.

Beim Patientenkollektiv mit Netzhautablösung ($n = 11$) lieferten die Messungen 108,94 % d. N. als Mittelwert, 3,50 % als Standardfehler, und 97,10 % d. N. bzw. 130,00 % d. N. für den kleinsten/grössten Wert.

116,03 % d. N. lautete der Mittelwert für die Patienten mit proliferativer Vitreoretinopathie (= PVR; $n = 12$) bei einem Standardfehler von 5,01 %. Als kleinster bzw. grösster Wert fanden sich 77,90 % d. N. bzw. 130,30 % d. N.

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse zeigte sich jeweils ein höchst signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ zwischen folgenden Gruppen:

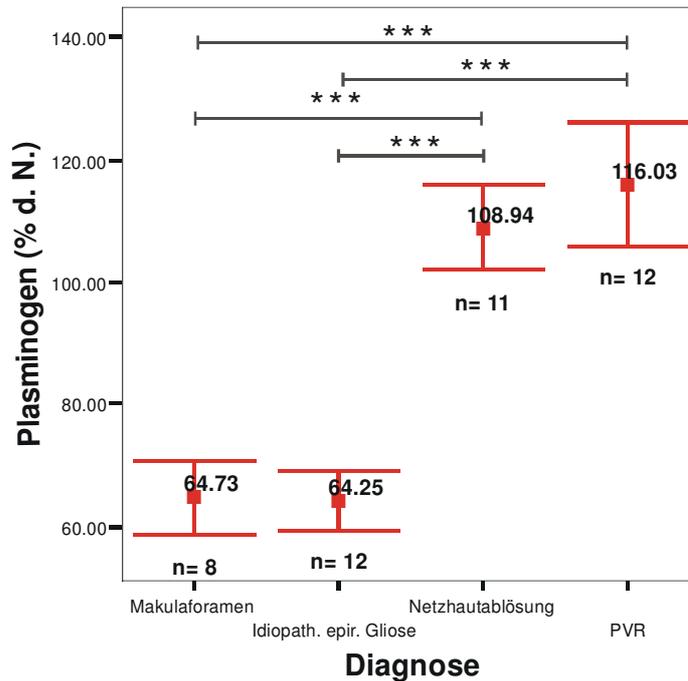
Makulaforamen und Netzhautablösung

Makulaforamen und PVR

Idiopathische epiretinale Gliose und Netzhautablösung

Idiopathische epiretinale Gliose und PVR

Plasminogen im Plasma



Legende: Fehlerbalken geben Mittelwert +/- 2 Standardfehler an
 signifikanter Unterschied = *
 sehr signifikanter Unterschied = **
 höchst signifikanter Unterschied = ***

3.1.2. α_2 -Antiplasmin

In der Patientengruppe mit Makulaforamen (n = 7) ergab sich für das α_2 -Antiplasmin im Plasma ein Mittelwert von 54,85 % d. N. mit einem Standardfehler von 1,48 %. Als kleinster bzw. grösster Wert fanden sich 49,80 % d. N. bzw. 61,80 % d. N.

Bei den idiopathische epiretinale Gliose-Patienten (n = 11) lieferten die Messungen einen Mittelwert von 61,36 % d. N., bei einem Standardfehler von 2,66 %, und 37,80 % d. N. bzw. 70,20 % d. N. als kleinsten bzw. grössten Wert.

Deutlich höher, nämlich bei 105,50 % d. N. mit einem Standardfehler von 3,81% lag der Mittelwert für das Kollektiv mit Netzhautablösung (n = 11). Hierfür zeigten sich als kleinster bzw. grösster Wert 74,60 % d. N. bzw. 122,60 % d. N.

Der Mittelwert für die Gruppe mit PVR (n = 10) wurde mit 80,36 % d. N. errechnet. Der Standardfehler erreichte 7,45%, der kleinste bzw. grösste Wert erreichte 53,10 % d. N. bzw. 111,70 % d. N.

Die statistische Auswertung ergab einen

signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit

Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose ($p = 0,011$).

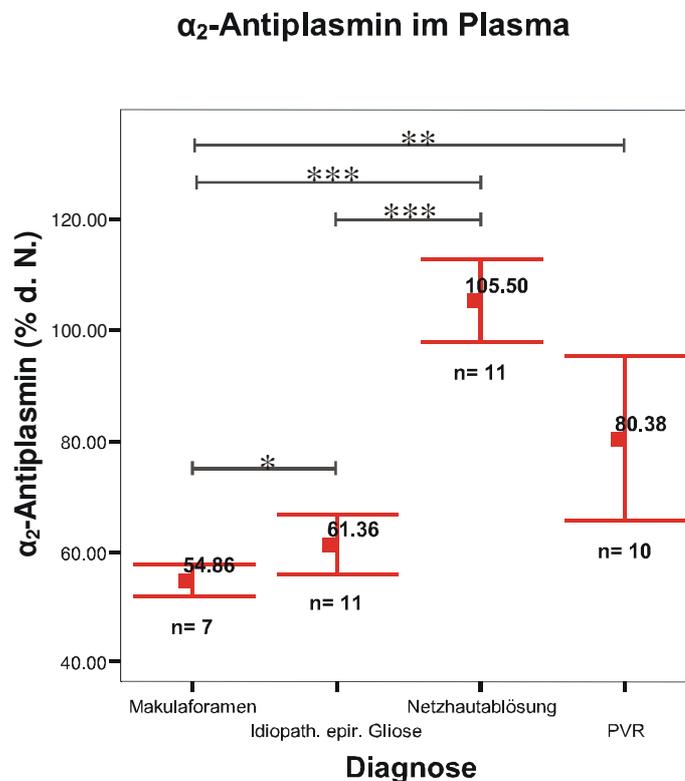
sehr signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit

Makulaforamen und PVR ($p = 0,007$).

höchst signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit

Makulaforamen und Netzhautablösung ($p < 0,001$).

idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung ($p < 0,001$).



3.1.3. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Für die Patienten mit Makulaforamen ($n = 8$) ergab sich ein Mittelwert von 42,08 ng/ml für PAI-1 im Plasma, bei einem Standardfehler von 5,22 ng/ml. Als kleinster bzw. grösster Wert wurden 13,86 ng/ml bzw. 56,72 ng/ml ermittelt.

In der Gruppe der idiopathischen epiretinalen Gliose (n = 12) lag der Mittelwert bei 36,69 ng/ml, als Standardfehler wurden hierbei 5,52 ng/ml berechnet. 15,83 ng/ml bzw. 76,96 ng/ml waren die niedrigste bzw. höchste Konzentration von PAI-1.

Mit 65,22 ng/ml als Mittelwert und einem Standardfehler von 6,60 ng/ml fand sich beim Kollektiv der Netzhautablösung (n = 11) deutlich mehr PAI-1 im Plasma. Der kleinste Wert betrug 30,21 ng/ml, der grösste 93,59 ng/ml.

Ähnlich hohe Werte fanden sich für die Patienten mit PVR (n = 12): Der Mittelwert erreichte 65,35 ng/ml bei einem Standardfehler von 5,53 ng/ml. Als kleinster bzw. grösster Wert wurden 26,78 ng/ml bzw. 92,43 ng/ml gemessen.

Die statistische Auswertung lieferte für den Vergleich der Gruppen folgendes:

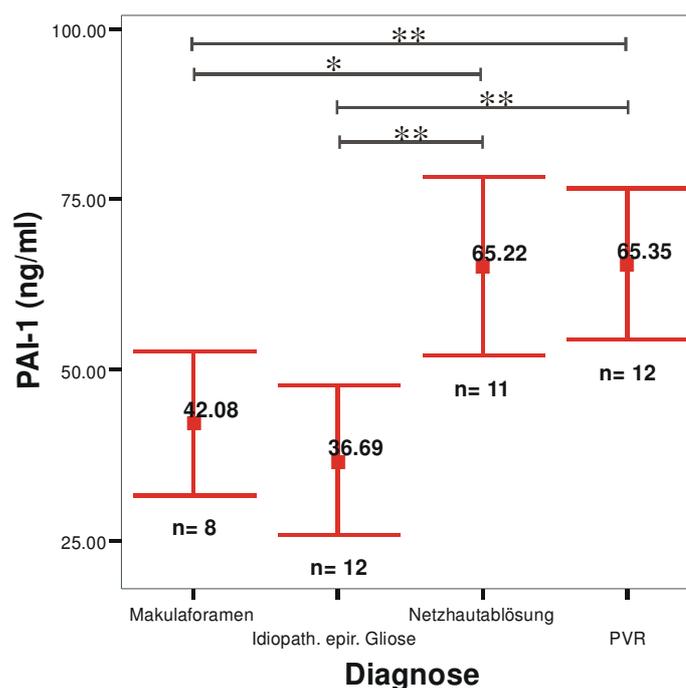
Ein signifikanter Unterschied bestand zwischen den Kollektiven mit Makulaforamen und Netzhautablösung (p = 0,026)

Ein sehr signifikanter Unterschied bestand zwischen den Kollektiven mit Makulaforamen und PVR (p = 0,01)

idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung (p = 0,007)

idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR (p = 0,004)

Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) im Plasma



3.1.4. Plasmin- α_2 -Antiplasmin Komplex (PAP)

Der Mittelwert von PAP im Plasma betrug für die Patienten mit Makulaforamen (n = 8) 233,18 $\mu\text{g/l}$, bei einem Standardfehler von 43,07 $\mu\text{g/l}$. Der kleinste bzw. grösste Wert lag für diese Gruppe bei 63,35 $\mu\text{g/l}$ bzw. 450,38 $\mu\text{g/l}$.

Für die Einheit der idiopathischen epiretinalen Gliose (n = 12) ergab sich ein wesentlich höherer Mittelwert von 416,36 $\mu\text{g/l}$ mit 87,42 $\mu\text{g/l}$ als Standardfehler. Hier wurden als kleinste bzw. grösste Plasmakonzentration 97,31 $\mu\text{g/l}$ bzw. 1002,98 $\mu\text{g/l}$ festgestellt.

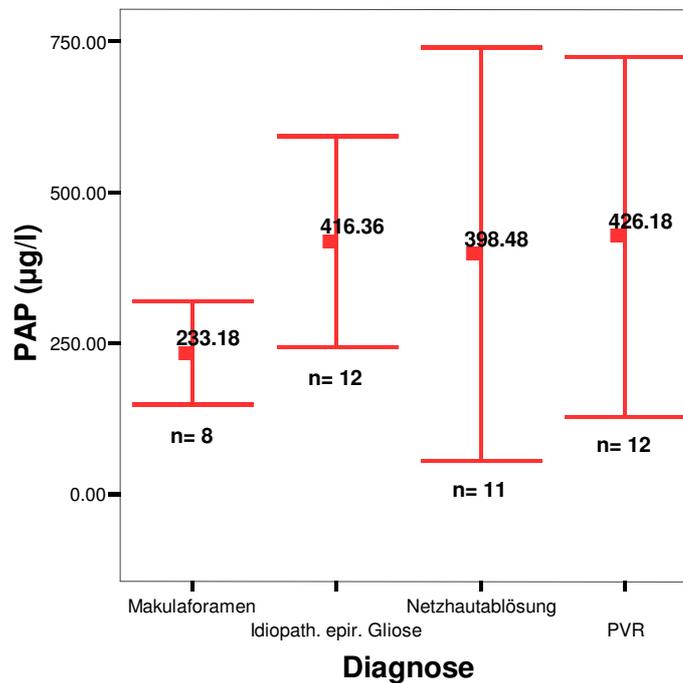
Ebenfalls grössere Mengen von PAP im Plasma fanden sich bei Betrachtung der Patientenkollektive von Netzhautablösung und PVR:

In der Gruppe der Patienten mit Netzhautablösung (n = 11) erreichte der Mittelwert 398,48 $\mu\text{g/ml}$, bei einem Standardfehler von 171,15 $\mu\text{g/l}$. Kleinster bzw. grösster Wert waren hierbei 28,66 $\mu\text{g/l}$ bzw. 1813,45 $\mu\text{g/l}$.

In der PVR-Gruppe (n = 12) errechnete sich ein Mittelwert von 426,18 $\mu\text{g/l}$, bei einem Standardfehler von 149,31 $\mu\text{g/l}$. 132,45 $\mu\text{g/l}$ betrug die Minimal-, 1986,30 $\mu\text{g/l}$ die Maximalkonzentration.

Die statistische Auswertung erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Plasmin- α_2 -Antiplasmin Komplex (PAP) im Plasma



3.1.5. Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)

Die durchschnittlichen Plasmawerte von t-PA waren homogen.

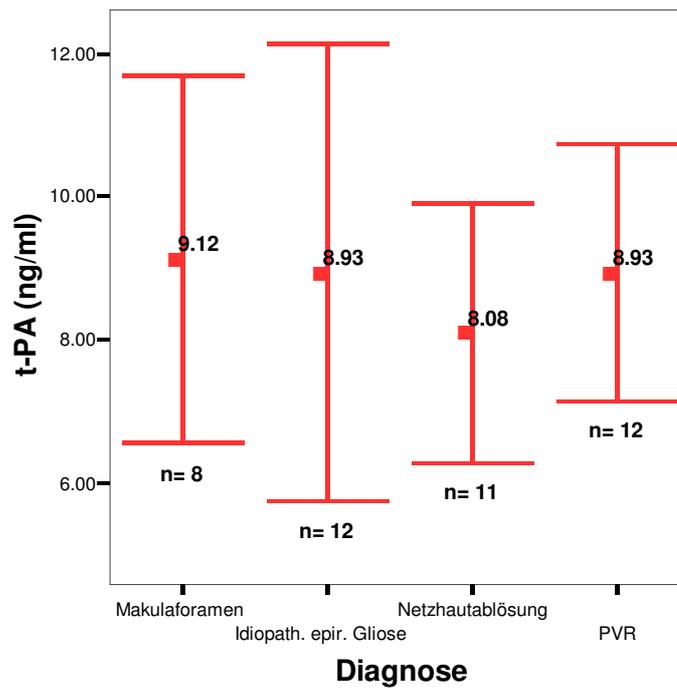
Für die Gruppe mit Makulaforamen (n = 8) betrug der Mittelwert 9,12 ng/ml, bei einem Standardfehler von 1,29 ng/ml. Der kleinste bzw. grösste Wert lag bei 5,51 ng/ml bzw. bei 16,05 ng/ml.

Bei den idiopathischen epiretinalen Gliosen (n = 12) ergab sich ein Mittelwert von 8,93 ng/ml, dies bei einem Standardfehler von 1,60 ng/ml. Als geringste Konzentration wurden bei diesem Kollektiv 3,17 ng/ml, als höchste 22,92 ng/ml gemessen.

8,08 ng/ml wurden als Mittelwert der Patienten mit Netzhautablösung (n = 11) festgestellt, der Standardfehler belief sich auf 0,90 ng/ml. Der Minimal- bzw. Maximalwert erreichte 4,55 ng/ml bzw. 15,73 ng/ml. Die Messung der Patientengruppe mit PVR (n = 11) lieferte eine durchschnittliche Konzentration von 8,93 ng/ml, bei einem Standardfehler von 0,90 ng/ml. 3,65 ng/ml lautete der kleinste Wert, 14,42 ng/ml der grösste.

Im Rahmen der statistischen Auswertung dieser Daten unterschieden sich die einzelnen Patientengruppen nicht signifikant voneinander.

Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) im Plasma



3.1.6. Gesamteiweiss

Die Werte für das Gesamteiweiss im Plasma waren ebenfalls homogen.

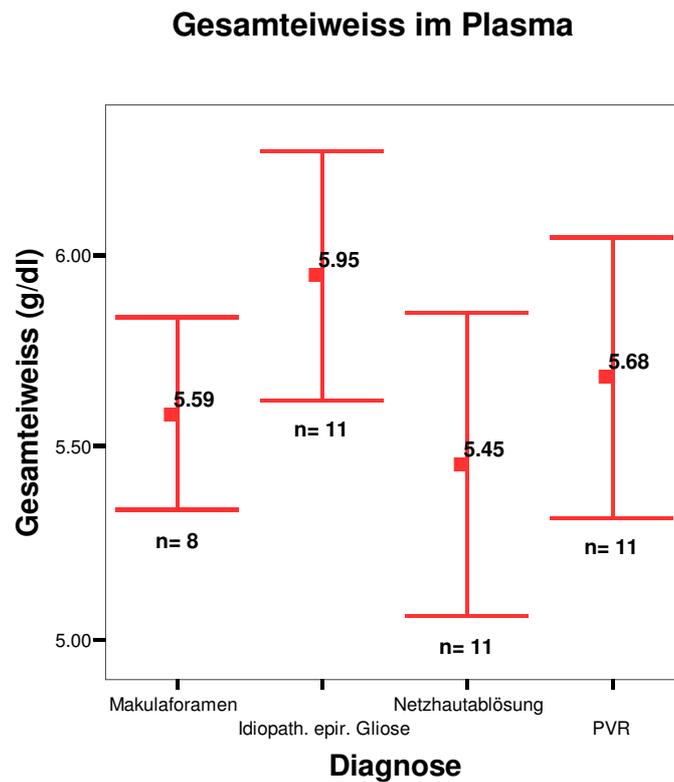
In der Gruppe mit Makulaforamen (n = 8) belief sich der Mittelwert auf 5,59 g/dl, der Standardfehler lag bei 0,13 g/dl. Als kleinster Wert wurden hier 5,10 g/dl, als grösster 6,30 g/dl gemessen.

Der Mittelwert für das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose (n = 11) betrug 5,95 g/dl, bei einem Standardfehler von 0,16 g/dl. 5,10 g/dl waren hier die geringste Gesamteiweiss-Konzentration, 6,90 g/dl die höchste.

Bei den Patienten mit Netzhautablösung (n = 11) ergaben sich 5,45 g/dl als durchschnittlicher Wert, 0,20 g/dl als Standardfehler. Hier lautete der kleinste bzw. grösste Wert 4,00 g/dl bzw. 6,50 g/dl.

Für die PVR-Gruppe (n = 11) wurde ein Mittelwert von 5,68 g/dl errechnet, dies bei einem Standardfehler von 0,18 g/dl. Die kleinste gemessene Konzentration betrug 5,00 g/dl, die grösste 7,00 g/dl.

Auch beim Gesamteiweiss war kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachweisbar.



3.1.7. Albumin

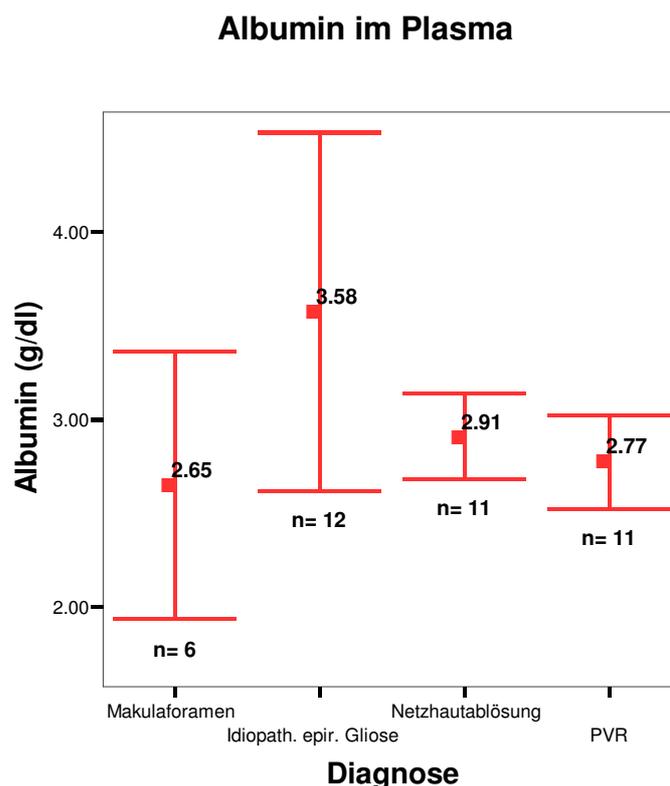
In der Gruppe der Makulaforamina (n = 6) betrug der Plasmamittelwert für Albumin 2,66 g/dl, bei einem Standardfehler von 0,36 g/dl. Der kleinste bzw. grösste Wert erreichte hierbei 1,80 g/dl bzw. 3,9 g/dl.

Die Patienten mit idiopathischer epiretinaler Gliose (n = 12) hatten im Mittel eine Konzentration von 3,58 g/dl im Plasma, der Standardfehler betrug 0,48 g/dl. Die niedrigsten Messergebnisse für Albumin lagen bei 0,60 g/dl die höchsten bei 5,70 g/dl.

Das Kollektiv der Netzhautablösung (n = 11) kam auf einen errechneten Mittelwert von 2,91 g/dl, bei einem Standardfehler von 0,11. Als die kleinste bzw. grösste Konzentration dieser Gruppe stellten sich 2,00 g/dl bzw. 3,50 g/dl heraus.

2,77 g/dl ergab die Berechnung des Mittelwertes für die Patienten mit PVR, 0,12 g/dl die des Standardfehlers. Als kleinster bzw. grösster Wert fanden sich 2,00 g/dl bzw. 3,50 g/dl.

Keine signifikanten Unterschiede waren beim statistischen Vergleich der einzelnen Gruppen nachweisbar.



3.1.8. D-Dimere

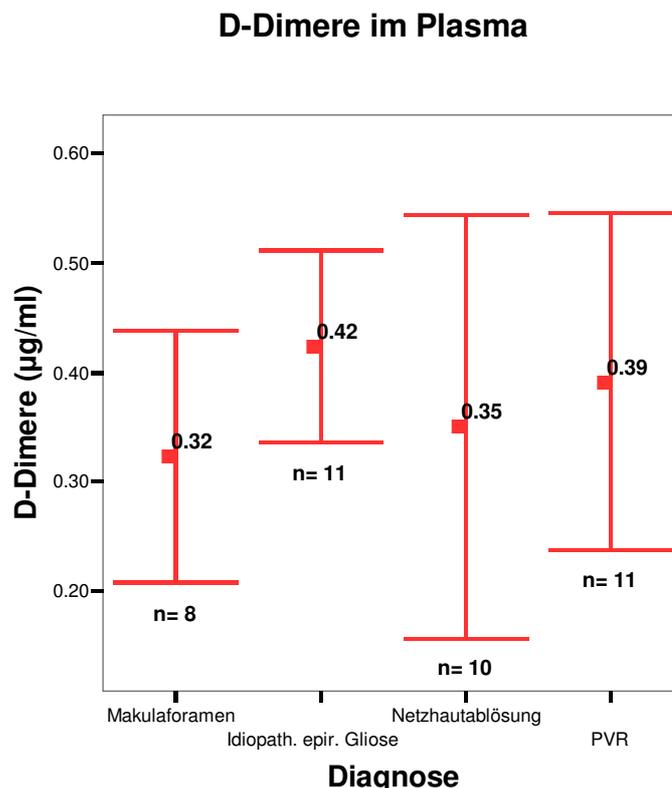
Für die Patienten mit Makulaforamen (n = 8) lag der Mittelwert für D-Dimere im Plasma bei 0,32 µg/ml, bei einem Standardfehler von 0,06 µg/ml. Den kleinsten Wert stellten 0,06 µg/ml, den grössten 0,57 µg/ml dar.

0,42 µg/ml betrug der Mittelwert in der Gruppe der idiopathischen epiretinalen Gliose (n = 11), 0,04 µg/ml der Standardfehler. Als Minimalkonzentration wurden 0,27 µg/ml, als Maximalkonzentration 0,75 µg/ml festgestellt.

Die Berechnung des Mittelwertes lieferte für das Kollektiv der Netzhautablösung (n = 10) ein Ergebnis von 0,35 µg/ml mit einem Standardfehler von 0,10 µg/ml. Kleinster bzw. grösster Wert waren in dieser Gruppe 0,15 µg/ml bzw. 0,95 µg/ml.

Abschliessend lag der Mittelwert der wegen PVR operierten Patienten (n = 11) bei 0,39 µg/ml, der Standardfehler bei 0,077 µg/ml. Die geringste D-Dimer-Konzentration einer Probe belief sich auf 0,15 µg/ml, die höchste auf 0,95 µg/ml.

Auch hier ergab die statistische Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.



3.1.9. Datenübersicht

3.1.9.1. Gesamtes Patientenkollektiv

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
Plasminogen (% d. N.)	43	51.00	130.30	90.21	4.14
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	39	37.80	122.60	77.52	3.90
PAI-1 (ng/ml)	43	13.86	93.59	52.99	3.48
PAP (μ g/l)	43	28.66	1986.30	380.44	64.42
t-PA (ng/ml)	43	3.17	22.92	8.74	0.59
Gesamteiweiss (g/dl)	41	4.00	7.00	5.67	0.09
Albumin (g/dl)	40	0.60	5.70	3.03	0.16
D-Dimere (μ g/ml)	40	0.05	0.95	0.37	0.04

3.1.9.2. Makulaforamen

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
Plasminogen (% d. N.)	8	51.00	78.00	64.73	3.04
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	7	49.80	61.80	54.86	1.48
PAI-1 (ng/ml)	8	13.86	56.72	42.08	5.22
PAP (μ g/l)	8	63.35	450.38	233.18	43.07
t-PA (ng/ml)	8	5.51	16.05	9.12	1.29
Gesamteiweiss (g/dl)	8	5.10	6.30	5.59	0.13
Albumin (g/dl)	6	1.80	3.90	2.65	0.36
D-Dimere (μ g/ml)	8	0.06	0.57	0.32	0.06

3.1.9.3. Idiopathische epiretinale Gliose

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
Plasminogen (% d. N.)	12	51.00	78.00	64.25	2.40
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	11	37.80	70.20	61.36	2.66
PAI-1 (ng/ml)	12	15.83	76.96	36.69	5.52
PAP (μ g/l)	12	97.31	1002.98	416.36	87.42
t-PA (ng/ml)	12	3.17	22.92	8.93	1.60
Gesamteiweiss (g/dl)	11	5.10	6.90	5.95	0.16
Albumin (g/dl)	12	0.60	5.70	3.58	0.48
D-Dimere (μ g/ml)	11	0.27	0.75	0.42	0.04

3.1.9.4. Netzhautablösung

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
Plasminogen (% d. N.)	11	97.10	130.00	108.94	3.50
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	11	74.60	122.60	105.50	3.81
PAI-1 (ng/ml)	11	30.21	93.59	65.22	6.60
PAP ($\mu\text{g/l}$)	11	28.66	1813.45	398.48	171.15
t-PA (ng/ml)	11	4.55	15.73	8.08	0.90
Gesamteiweiss (g/dl)	11	4.00	6.50	5.45	0.20
Albumin (g/dl)	11	2.00	3.50	2.91	0.11
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	10	0.05	0.85	0.35	0.10

3.1.9.5. PVR

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
Plasminogen (% d. N.)	12	77.90	130.30	116.03	5.01
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	10	53.10	111.70	80.38	7.45
PAI-1 (ng/ml)	12	26.78	92.43	65.35	5.53
PAP ($\mu\text{g/l}$)	12	132.45	1986.30	426.18	149.31
t-PA (ng/ml)	12	3.65	14.42	8.93	0.90
Gesamteiweiss (g/dl)	11	5.00	7.00	5.68	0.18
Albumin (g/dl)	11	2.00	3.50	2.77	0.12
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	11	0.15	0.95	0.39	0.08

3.2. Glaskörperproben

3.2.1. Plasminogen

Die Plasminogenwerte im Glaskörper lagen unterhalb der Nachweisgrenze der verwendeten Testmethode von 10 % der Norm.

3.2.2. α_2 -Antiplasmin

Bei der Patientengruppe mit Makulaforamen ($n = 8$) ergab sich ein Mittelwert von 7,35 % der Norm (d. N.), bei einem Standardfehler von 1,56 %. Der kleinste Wert für α_2 -Antiplasmin im Glaskörper betrug 2,40 % d. N., der grösste 12,60 % d. N.

Für das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 12$) lag der Mittelwert bei 111 % d. N., der Standardfehler bei 2,91 %. Als kleinster bzw. grösster Wert fanden sich 96,00 % d. N. bzw. 126,00 % d. N.

99,82 % d. N. als Mittelwert lieferten die Daten der Patienten mit Netzhautablösung ($n = 11$), mit 12,72 % als Standardfehler. Die geringste bzw. höchste Konzentration belief sich auf 50,00 % d. N. bzw. 192,00 % d. N.

Niedriger war der Mittelwert bei der Gruppe der PVR, er erreichte 51,00 % d. N., bei einem Standardfehler von 16,98 % d. N. Als kleinster bzw. grösster Wert wurden 3,00 % d. N. bzw. 140,00 % d. N. ermittelt.

Die statistische Auswertung zeigte beim Vergleich der einzelnen Gruppen einen

signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven mit

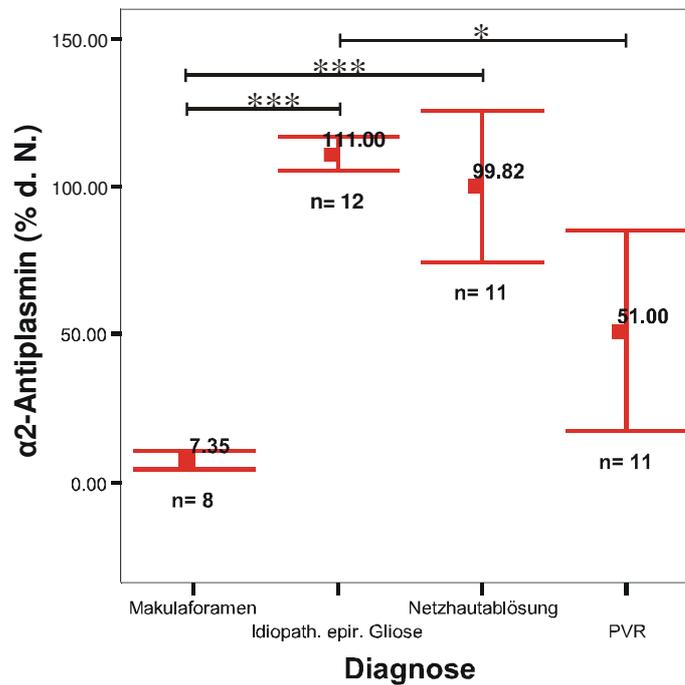
idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR ($p = 0,037$).

höchst signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven mit

Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose ($p < 0,001$).

Makulaforamen und Netzhautablösung ($p < 0,001$).

α 2-Antiplasmin im Glaskörper



3.2.3. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

In der Gruppe mit Makulaforamen (n = 8) war PAI-1 nur einmal messbar und betrug hierbei 1,86 ng/ml.

Bei drei Patienten der idiopathischen epiretinalen Gliose-Einheit (n = 12) konnten Werte bestimmt werden. Der Mittelwert lag bei 56,64 ng/ml, bei einem folglich hohen Standardfehler von 34,90 ng/ml. Der kleinste Wert lautete 1,86 ng/ml, der grösste 121,50 ng/ml.

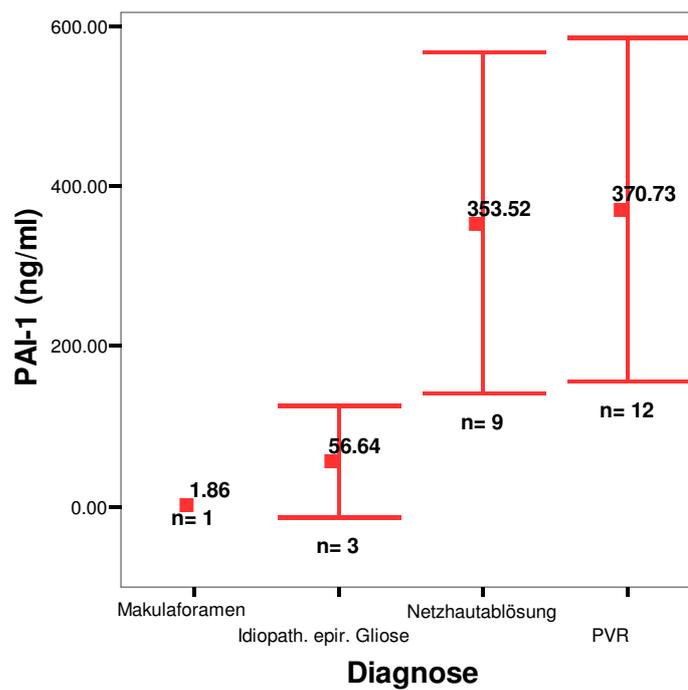
Deutlich höhere Werte erbrachten die Messungen der zwei anderen Gruppen:

Für das Netzhautablösung-Kollektiv belief sich der Mittelwert auf 353,22 ng/ml, der Standardfehler auf 105,96 ng/ml. Die niedrigste bzw. höchste Konzentration stellten hierbei 22,20 ng/ml bzw. 979,80 ng/ml dar.

In der Gruppe der PVR-Patienten ergab die Berechnung des Mittelwertes 370,73 ng/ml, bei einem Standardfehler von 107,19 ng/ml. Der kleinste Wert erreichte 38,40 ng/ml, der grösste 107,19 ng/ml.

Statistisch gesehen ergaben sich aufgrund der zum Teil niedrigen Fallzahlen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) im Glaskörper



3.2.4. Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP)

Der Mittelwert im Glaskörper betrug für die Patienten mit Makulaforamen ($n = 8$) 124,21 $\mu\text{g/l}$, dies bei einem Standardfehler von 3,06 $\mu\text{g/l}$. Den kleinsten bzw. grössten Wert stellten 118,02 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 141,00 $\mu\text{g/ml}$ dar.

Homogen war auch das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 12$) mit einem Mittelwert von 133,35 $\mu\text{g/l}$ und einem Standardfehler von 3,10 $\mu\text{g/l}$. Die niedrigste Konzentration lag bei 121,80 $\mu\text{g/l}$ die höchste bei 161,22 $\mu\text{g/l}$.

Um ein Vielfaches höher waren die Werte der anderen zwei Gruppen:

Für die Patienten mit Netzhautablösung ($n = 11$) ergaben sich als Mittelwert 2416,50 $\mu\text{g/l}$, bei einem Standardfehler von 337,02 $\mu\text{g/l}$. Der kleinste Wert erreichte 1199,30 $\mu\text{g/l}$, der grösste 4484,20 $\mu\text{g/l}$.

Für die PVR-Gruppe ($n = 12$) wurde ein Mittelwert von 1836,24 $\mu\text{g/l}$ errechnet, ein Standardfehler von 931,24 $\mu\text{g/l}$. Als kleinster Wert fanden sich 206,30 $\mu\text{g/l}$, als grösster 10801,70 $\mu\text{g/l}$.

Statistisch zeigte sich ein

signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen von

Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose ($p = 0,031$).

höchst signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen von

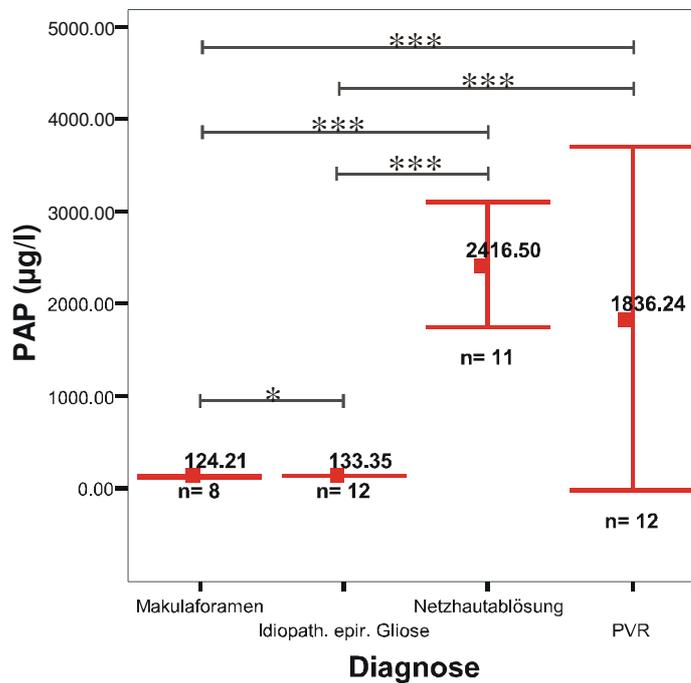
Makulaforamen und Netzhautablösung ($p < 0,001$).

Makulaforamen und PVR ($p < 0,001$).

idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung ($p < 0,001$).

idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR ($p < 0,001$).

Plasmin- α_2 -Antiplasmin Komplex (PAP) im Glaskörper



3.2.5. Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)

Bei der Gruppe mit Makulaforamen (n = 8) betrug der Mittelwert für den t-PA 28,55 ng/ml, der Standardfehler 4,72 ng/ml. Als kleinster bzw. grösster Wert fanden sich 12,12 ng/ml bzw. 51,36 ng/ml.

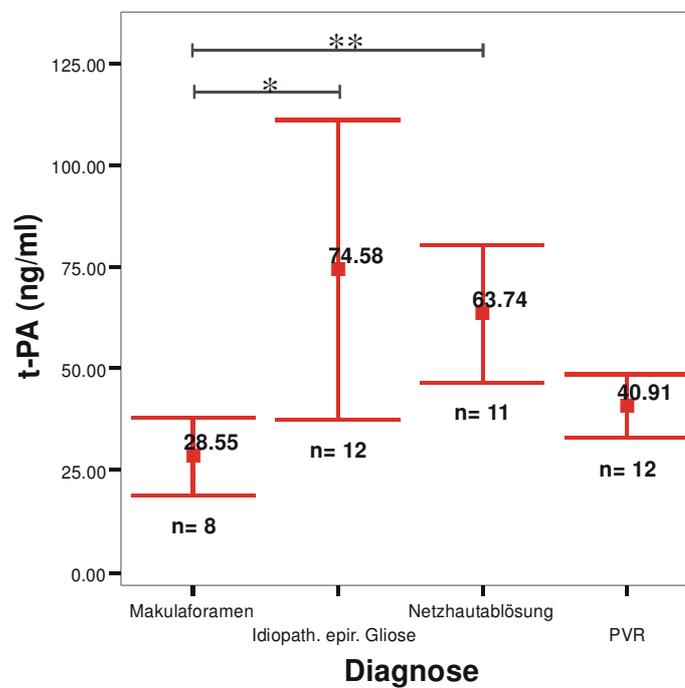
Deutlich höhere Messergebnisse ergaben sich für die idiopathische epiretinale Gliose-Patienten (n = 12): Der Mittelwert lag bei 74,58 ng/ml, der Standardfehler bei 18,43 ng/ml. Die geringste Konzentration machten 18,30 ng/ml, die höchste 235,32 ng/ml aus.

63,74 ng/ml lautete das mittlere Ergebnis für das Kollektiv mit Netzhautablösung (n = 11), 8,44 ng/ml der zugehörige Standardfehler. Als kleinster bzw. grösster Wert wurden 28,00 ng/ml bzw. 120,10 ng/ml gemessen.

Die Resultate der PVR-Gruppe (n = 12) waren homogen: Der Mittelwert des t-PA erreichte 40,91 ng/ml bei einem Standardfehler von 3,86 ng/ml. Die geringste Konzentration wurde als 25,80 ng/ml, die höchste als 69,50 ng/ml ermittelt.

Die statistische Auswertung ergab im Vergleich der einzelnen Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven mit Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose ($p = 0,039$).
 sehr signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven mit Makulaforamen und Netzhautablösung ($p = 0,004$).

Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) im Glaskörper



3.2.6. Gesamteiweiss

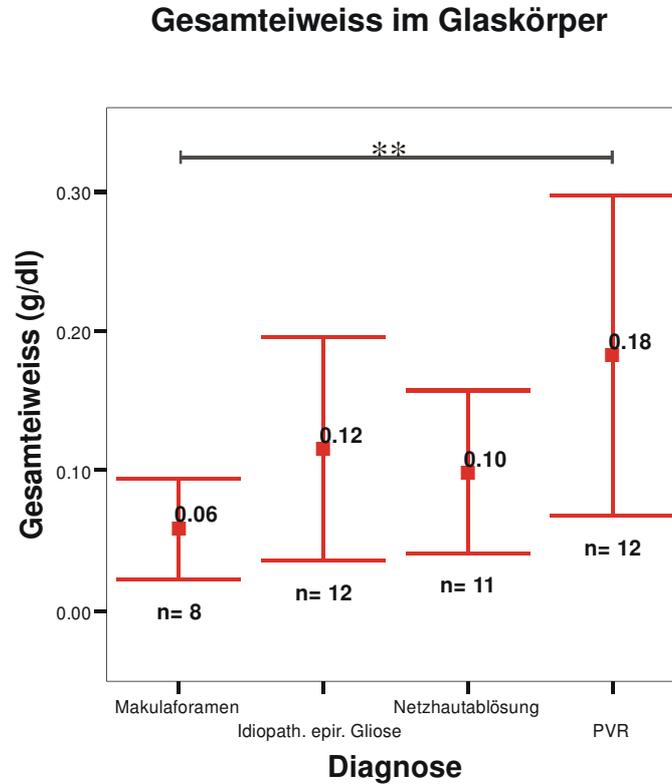
Die Glaskörperflüssigkeit der Patienten mit Makulaforamen ($n = 8$) enthielt im Mittel 0,06 g/dl Eiweiss, bei einem Standardfehler von 0,02 g/dl. Der kleinste Wert betrug 0,01 g/dl, der grösste 0,17 g/dl.

Für die Gruppe der idiopathischen epiretinalen Gliose (n = 12) ergab sich ein Mittelwert von 0,12 g/dl, ein Standardfehler von 0,04 g/dl. Die niedrigste Konzentration lag bei 0,02 g/dl, die höchste bei 0,54 g/dl.

0,10 g/dl lautete das Durchschnittsergebnis für das Netzhautablösung-Kollektiv (n = 11), dies mit einem Standardfehler von 0,03 g/dl. Als kleinster bzw. grösster Wert wurden 0,02 g/dl bzw. 0,31 g/dl erreicht.

Die höchsten Gesamteiweisskonzentrationen lieferte die Gruppe der PVR-Patienten (n = 12). Hier zeigte sich ein Mittelwert von 0,18 g/dl, bei einem Standardfehler von 0,06 g/dl. 0,06 g/dl erbrachte die Messung des kleinsten Wertes, 0,76 g/dl die des grössten.

Einen sehr signifikanten Unterschied (p = 0,004) ergab die statistische Auswertung im Vergleich den Gruppen von Makulaforamen und PVR.



3.2.7. Albumin

Der Mittelwert des Albumins im Glaskörper lag für die Patienten mit Makulaforamen ($n = 8$) bei $0,03 \text{ g/dl}$, der Standardfehler bei $0,01 \text{ g/dl}$. Die geringste Konzentration betrug $0,54 \cdot 10^{-2} \text{ g/dl}$ die höchste $0,11 \text{ g/dl}$.

Für das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 12$) errechnete sich ein Mittelwert von $0,07 \text{ g/dl}$, mit einem Standardfehler von $0,04 \text{ g/dl}$. Der kleinste Wert lautete $0,30 \cdot 10^{-2} \text{ g/dl}$, der grösste $0,46 \text{ g/dl}$.

Bei einem Standardfehler von $0,03 \text{ g/dl}$ wurde für die Gruppe der Netzhautablösung ($n = 11$) ein Mittelwert von $0,12 \text{ g/dl}$ bestimmt. Hier waren als kleinste bzw. grösste Konzentration $0,03 \text{ g/dl}$ bzw. $0,34 \text{ g/dl}$ enthalten.

Die höchsten Ergebnisse fanden sich bei den PVR-Patienten ($n = 11$). Sie hatten im Mittel $0,23 \text{ g/dl}$ Albumin im Glaskörper, bei einem Standardfehler von $0,07 \text{ g/dl}$. Der niedrigste Wert erreichte $0,10 \text{ g/dl}$, der höchste $0,81 \text{ g/dl}$.

Bei der statistischen Auswertung ergab sich im Vergleich der einzelnen Kollektive ein

signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit

idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung ($p = 0,044$).

sehr signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit

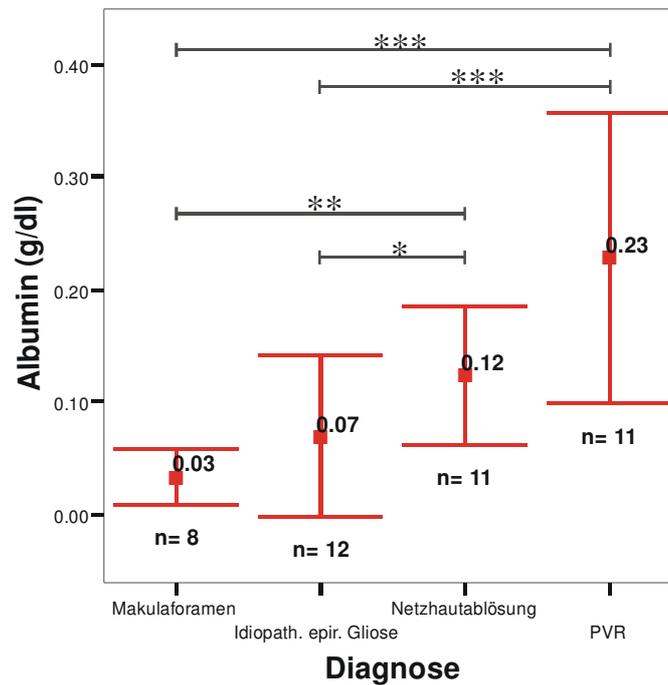
Makulaforamen und Netzhautablösung ($p = 0,007$).

höchst signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit

Makulaforamen und PVR ($p < 0,001$).

idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR ($p < 0,001$).

Albumin im Glaskörper



3.2.8. D-Dimere

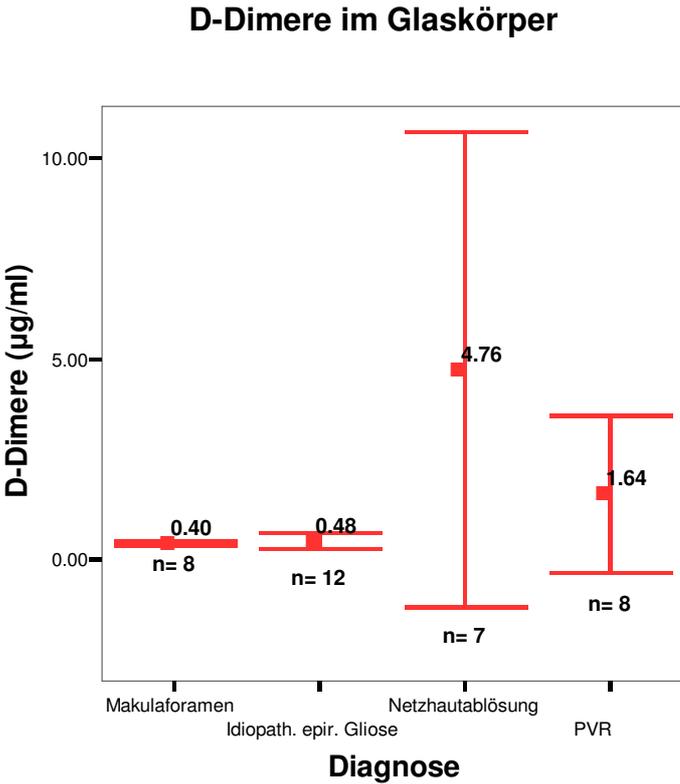
Für die Patienten mit Makulaforamen (n = 8) betrug der Mittelwert an D-Dimeren im Glaskörper 0,41 µg/ml mit einem Standardfehler von 0,03 µg/ml. Der kleinste bzw. grösste Wert lag bei 0,30 µg/ml bzw. 0,48 µg/ml.

Ähnliches fand sich für die Gruppe der idiopathischen epiretinalen Gliose (n = 12). Hier ergab sich ein Mittelwert von 0,48 µg/ml mit einem Standardfehler von 0,10 µg/ml. Als niedrigste Konzentration wurden 0,30 µg/ml, als höchste 1,50 µg/ml gemessen.

Sehr uneinheitlich präsentierte sich das Kollektiv der Netzhautablösung. Im Mittel waren 4,75 µg/ml an D-Dimeren enthalten, der Standardfehler war mit 2,96 µg/ml hoch. Der kleinste Wert erreichte 0,10 µg/ml, der grösste 21,80 µg/ml.

1,64 µg/ml fand sich als Mittelwert für die Gruppe der PVR-Patienten, 0,98 µg/ml als Standardfehler. Es zeigte sich ein Minimalwert von 0,10 µg/ml, ein Maximalwert von 8,30 µg/ml.

Aufgrund der erheblich schwankenden Resultate innerhalb der einzelnen Kollektive konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den vier Gruppen festgestellt werden.



3.2.9. Datenübersicht

3.2.9.1. Gesamtes Patientenkollektiv

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	42	2.40	192.00	72.61	8.20
PAI-1 (ng/ml)	25	1.86	1227.20	312.09	66.85
PAP ($\mu\text{g/l}$)	43	118.02	10801.70	1190.93	307.73
t-PA (ng/ml)	43	12.12	235.32	53.84	6.19
Gesamteiweiss (g/dl)	43	0.01	0.76	0.11	0.02
Albumin (g/dl)	42	$0.30 \cdot 10^{-2}$	0.81	0.11	0.02
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	35	0.10	21.80	1.58	0.66

3.2.9.2. Makulaforamen

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	8	2.40	12.60	7.35	1.56
PAI-1 (ng/ml)	1	1.86	1.86	1.86	
PAP ($\mu\text{g/l}$)	8	118.02	141.00	124.21	3.06
t-PA (ng/ml)	8	12.12	51.36	28.55	4.74
Gesamteiweiss (g/dl)	8	0.01	0.17	0.06	0.02
Albumin (g/dl)	8	0.01	0.11	0.03	0.01
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	8	0.30	0.48	0.41	0.03

3.2.9.3. Idiopathische epiretinale Gliose

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	12	96.00	126.00	111.00	2.91
PAI-1 (ng/ml)	3	1.86	121.50	56.64	34.90
PAP ($\mu\text{g/l}$)	12	121.80	161.22	133.36	3.10
t-PA (ng/ml)	12	18.30	235.32	74.58	18.43
Gesamteiweiss (g/dl)	12	0.02	0.54	0.12	0.04
Albumin (g/dl)	12	$0.30 \cdot 10^{-2}$	0.46	0.07	0.04
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	12	0.30	1.50	0.48	0.10

3.2.9.4. Netzhautablösung

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	11	50.00	192.00	99.82	12.72
PAI-1 (ng/ml)	9	22.20	979.80	353.52	105.96
PAP (μ g/l)	11	1199.30	4484.20	2416.50	337.02
t-PA (ng/ml)	11	28.00	120.10	63.74	8.44
Gesamteiweiss (g/dl)	11	0.02	0.32	0.10	0.03
Albumin (g/dl)	11	0.03	0.34	0.12	0.03
D-Dimere (μ g/ml)	7	0.10	21.80	4.76	2.96

3.2.9.5. PVR

	gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	11	3.00	140.00	51.00	16.98
PAI-1 (ng/ml)	12	38.40	1227.20	370.73	107.19
PAP (μ g/l)	12	206.30	10801.70	1836.24	931.29
t-PA (ng/ml)	12	25.80	69.50	40.91	3.86
Gesamteiweiss (g/dl)	12	0.06	0.76	0.18	0.06
Albumin (g/dl)	11	0.10	0.81	0.23	0.06
D-Dimere (μ g/ml)	8	0.10	8.30	1.64	0.98

3.3. Vergleich der Glaskörper- und Plasmaproben

3.3.1. Plasminogen

Da die Werte des Plasminogens im Glaskörper unter der Nachweisgrenze der verwendeten Testmethode lagen, konnte auch kein Vergleich zum Plasma gezogen werden.

3.3.2. α_2 -Antiplasmin

In der Gruppe mit Makulaforamen ($n = 7$) ergab sich bei Betrachtung der Quotienten von Glaskörper zu Plasma für das α_2 -Antiplasmin ein Mittelwert von 0,15. Der Standardfehler betrug 0,030. Der kleinste bzw. grösste Quotient lag bei 0,04 bzw. 0,23.

Ein weit höherer Mittelwert errechnete sich für das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 11$). Er erreichte 1,84, mit einem Standardfehler von 0,13. Die niedrigste Relation lautete hier 1,44, die höchste 3,02.

Die Berechnung der Mittelwerte erbrachte für die Patienten mit Netzhautablösung ($n = 11$) ein Ergebnis von 0,95, einen Standardfehler von 0,12. Den kleinsten Quotienten stellte 0,52, den grössten 2,00 dar.

0,65 wurde als Durchschnittsquotient bei der PVR-Gruppe ($n = 9$) gemessen, 0,17 hierbei als Standardfehler. Als kleinstes Verhältnis fand sich 0,05, als grösstes 1,32.

Beim statistischen Vergleich der einzelnen Gruppen ergab sich ein

höchst signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven von

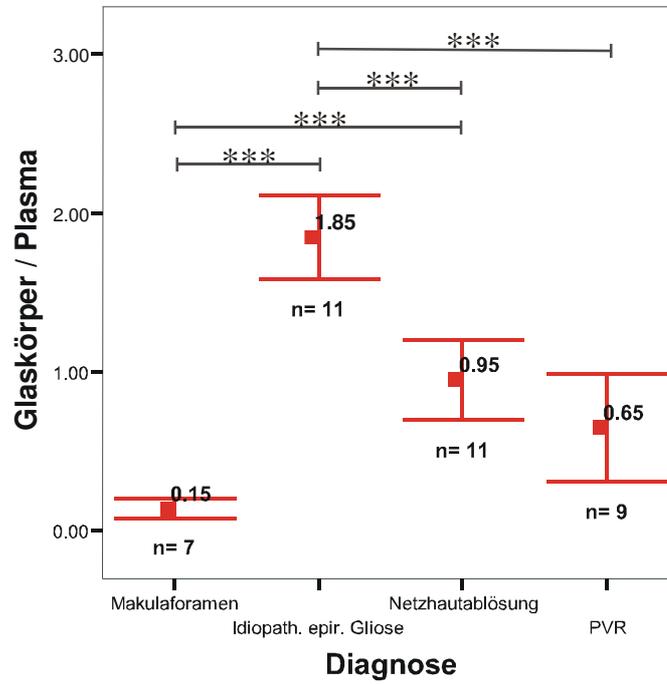
Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose ($p < 0,001$).

Makulaforamen und Netzhautablösung ($p < 0,001$).

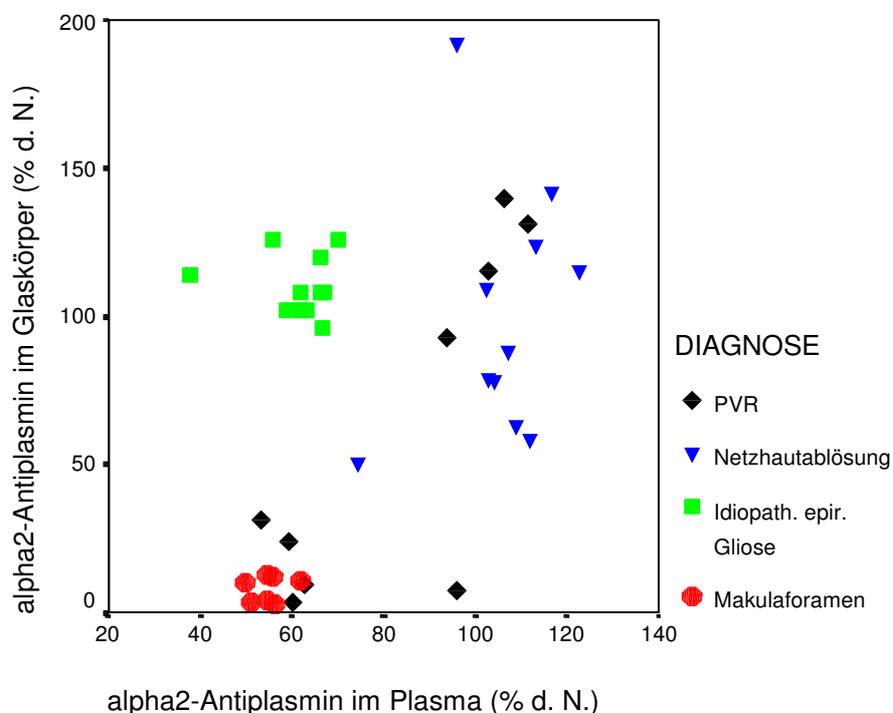
idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung ($p < 0,001$).

idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR ($p < 0,001$).

α_2 -Antiplasmin - Quotient : Glaskörper / Plasma



α_2 -Antiplasmin : Relation Glaskörper / Plasma



3.3.3. Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Für die Gruppe mit Makulaforamen gab es nur einen Quotienten (0,04), da für die PAI-1-Bestimmung im Glaskörper ebenfalls nur ein Wert zu ermitteln war.

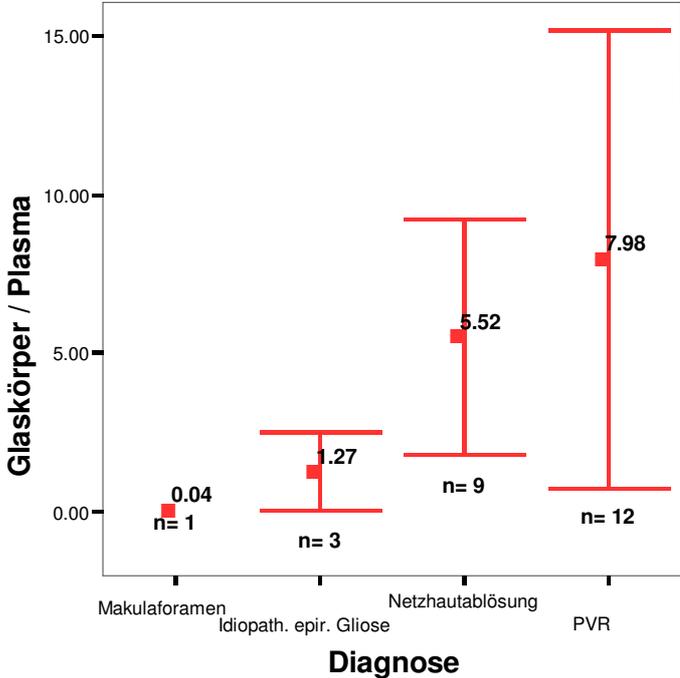
Ähnliches galt für die Gruppe der idiopathischen epiretinalen Gliose, hier waren im Glaskörper drei Werte messbar. Daraus ergab sich für die Glaskörper / Plasma-Relationen ein Mittelwert von 1,27 mit einem Standardfehler von 0,61. Der kleinste bzw. grösste Quotient betrug in diesem Kollektiv 0,09 bzw. 2,09.

Höhere Relationswerte errechneten sich für das Patientenkollektiv mit Netzhautablösung. Der Mittelwert lag bei 5,52, der Standardfehler bei 1,85. Der niedrigste bzw. höchste Wert der Quotienten erreichte 0,35 bzw. 17,58.

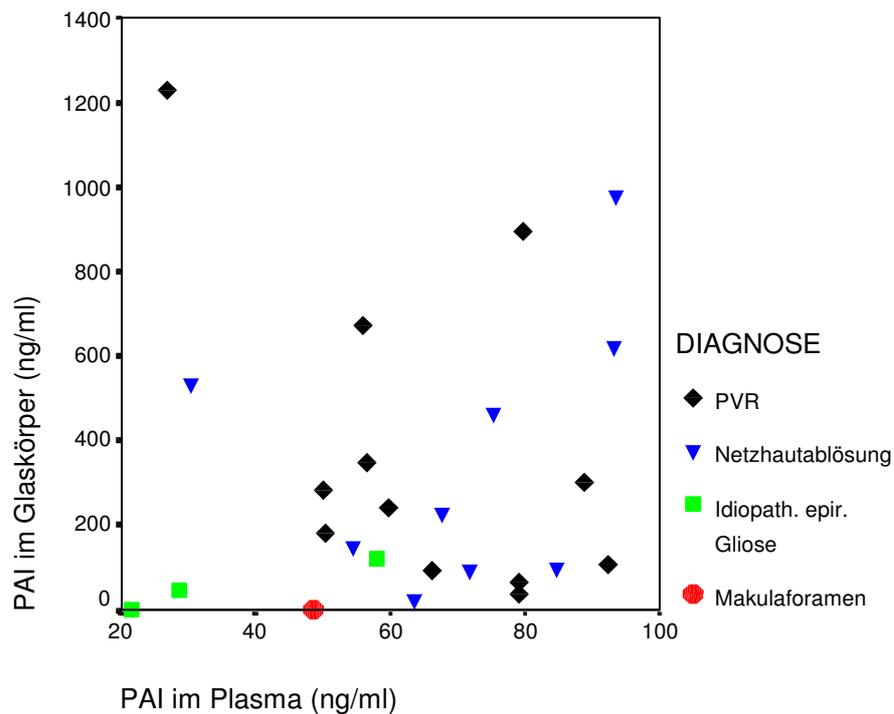
Die Betrachtung der PVR-Gruppe erbrachte einen Mittelwert von 7,98, bei einem Standardfehler von 3,61. 0,48 fand sich hier als kleinster, 45,83 als grösster Wert.

Es zeigten sich aufgrund der zum Teil niedrigen Fallzahlen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

**Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) - Quotient :
Glaskörper / Plasma**



Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) : Relation Glaskörper / Plasma



3.3.4. Plasmin- α_2 Antiplasmin Komplex (PAP)

Für die Gruppe mit Makulaforamen ($n = 8$) lag der Mittelwert der Quotienten Glaskörper / Plasma bei 0,76, der Standardfehler bei 0,22. Der kleinste bzw. grösste Wert betrug 0,26 bzw. 2,23.

Ähnliches lieferte das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 12$). Hier erreichte die Relation im Mittel einen Wert von 0,54, mit einem Standardfehler von 0,13. Das niedrigste Ergebnis dieser Kategorie lautete 0,13, das höchste 1,41.

Ein viel höherer Mittelwert, nämlich 25,57, fand sich für die Patienten mit Netzhautablösung ($n = 11$); dies bei einem Standardfehler von 8,32. Hier kam der kleinste Wert auf 0,88, der grösste auf 85,99.

4,62 erreichte der Mittelwert für die PVR-Einheit (n = 12), 2,17 der Standardfehler. Das kleinste bzw. grösste Verhältnis in dieser Patientengruppe wurde als 0,42 bzw. 26,66 ermittelt.

Der Vergleich der Untergruppen brachte statistische Unterschiede, nämlich einen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven von

Makulaforamen und PVR (p = 0,012).

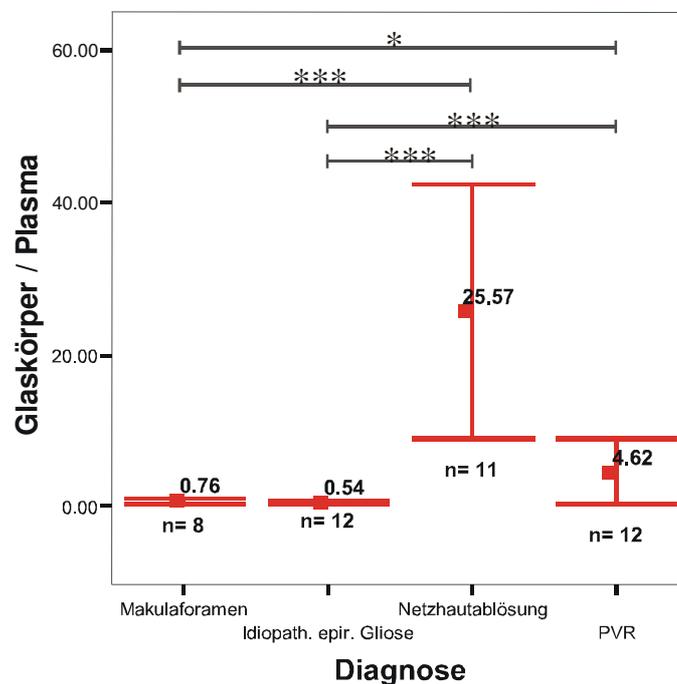
höchst signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven von

Makulaforamen und Netzhautablösung (p < 0,001).

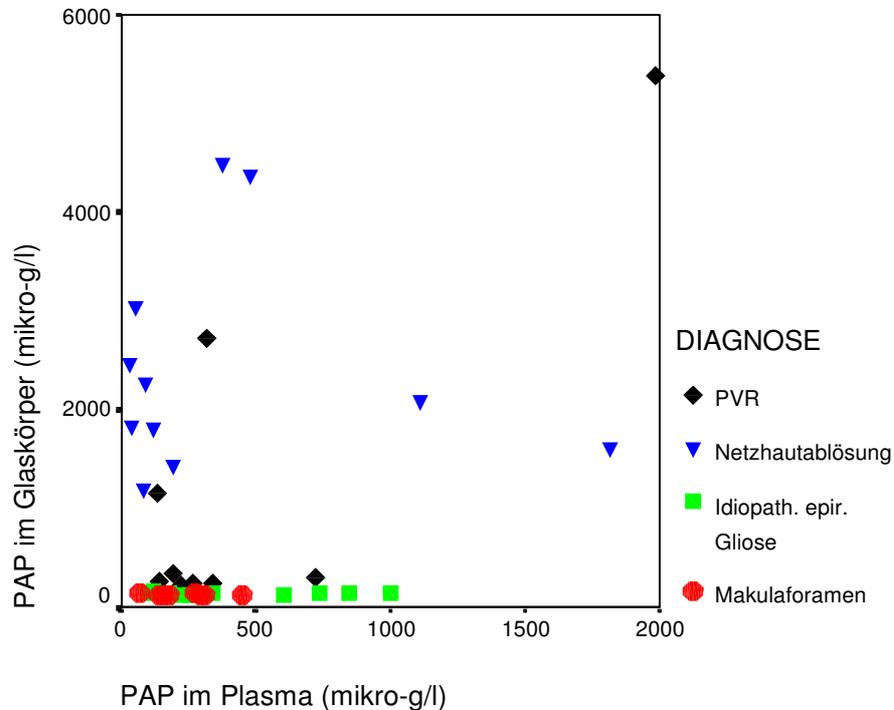
idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung (p < 0,001).

idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR (p < 0,001).

Plasmin- α_2 -Antiplasmin Komplex (PAP) - Quotient : Glaskörper / Plasma



Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP) : Relation Glaskörper / Plasma



3.3.5. Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA)

In der Gruppe der Makulaforamen-Patienten ($n = 8$) belief sich der Mittelwert der Quotienten auf 3,77, bei einem Standardfehler von 1,00. Der kleinste Wert lag hier bei 1,14, der grösste bei 9,32.

9,31, also deutlich mehr, ergab die Berechnung des Mittelwertes für das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 12$). Der Standardfehler betrug 1,99, kleinstes bzw. grösstes Messergebnis war 2,55 bzw. 22,36.

Die Patienten mit Netzhautablösung ($n = 11$) kamen im Durchschnitt auf einen Quotienten von 8,81, mit einem Standardfehler von 1,88. 4,06 bzw. 26,40 lautete hier der niedrigste bzw. höchste Einzelwert.

Die PVR-Gruppe (n = 12) erreichte einem Mittelwert von 5,67, bei einem Standardfehler von 1,35. In diesem Kollektiv wurde als kleinster Quotient ein Wert von 2,39, als grösster ein Wert von 19,04 gefunden.

Die statistische Auswertung ergab einen

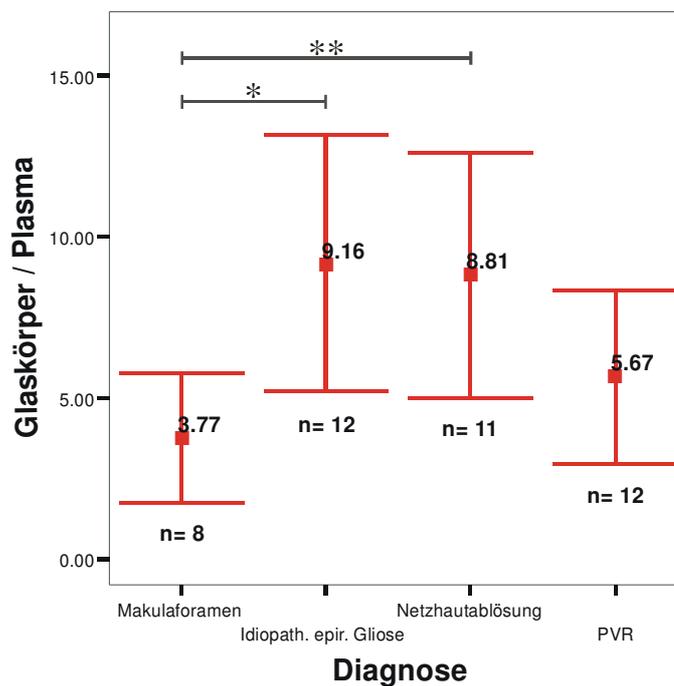
signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen von

Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose (p = 0,031).

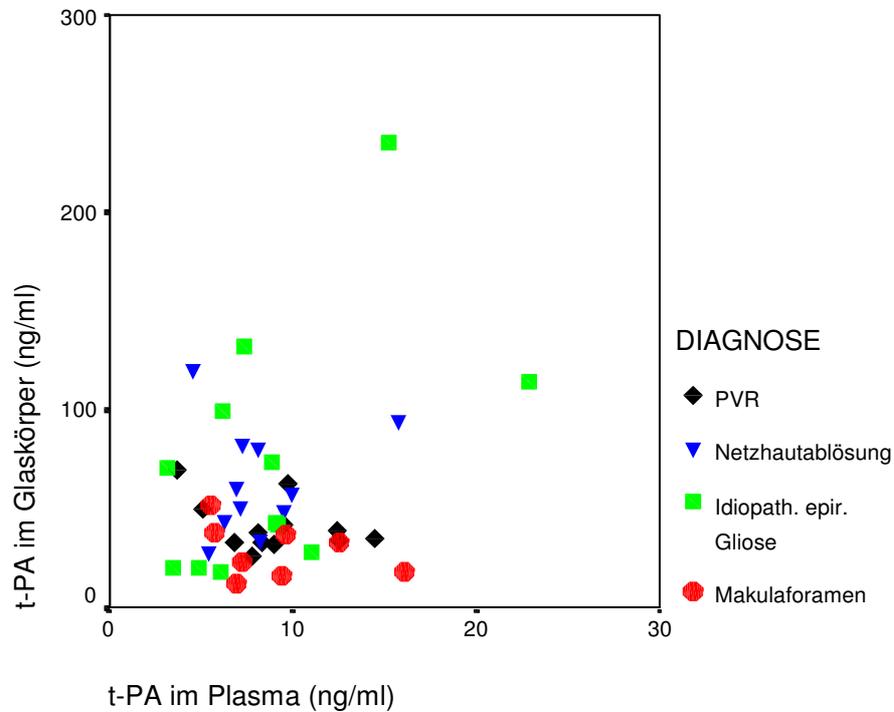
sehr signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen von

Makulaforamen und Netzhautablösung (p = 0,009).

Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) - Quotient : Glaskörper / Plasma



Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) : Relation Glaskörper / Plasma



3.3.6. Gesamteiweiss

Die Gruppe mit Makulaforamen ($n = 8$) kam auf einem Mittelwert der Gesamteiweiss-Quotienten von 0,01; dies mit einem Standardfehler von $0,34 \cdot 10^{-2}$. Der kleinste bzw. grösste Wert lag hier bei $0,24 \cdot 10^{-2}$ bzw. 0,03.

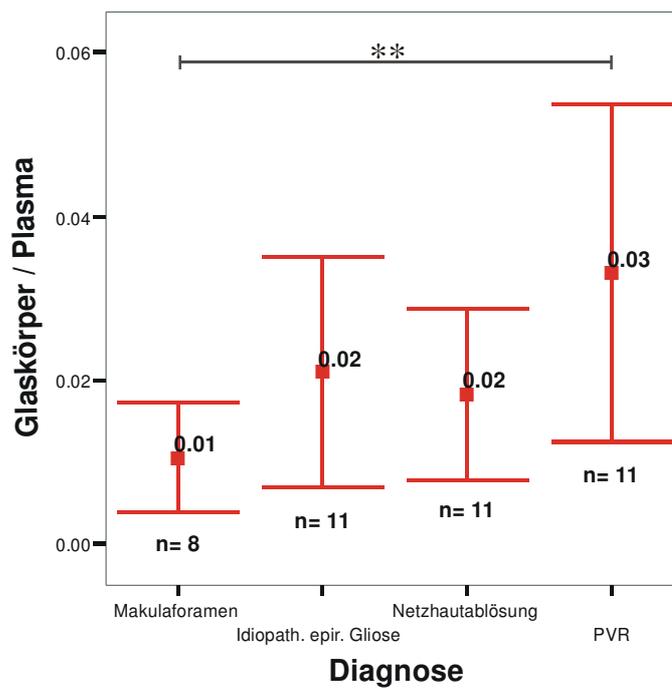
Doppelt so hoch war die Glaskörper / Plasma Relation für das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 11$), nämlich im Mittel 0,02. Der Standardfehler betrug hier $0,71 \cdot 10^{-2}$. Das geringste Verhältnis ergab einen Wert von $0,46 \cdot 10^{-2}$, das höchste 0,09.

0,02 erreichte der Mittelwert der Quotienten bei den Patienten mit Netzhautablösung ($n = 11$), $0,52 \cdot 10^{-2}$ hierbei der Standardfehler. Als kleinster Wert fand sich $0,40 \cdot 10^{-2}$, als grösster 0,05.

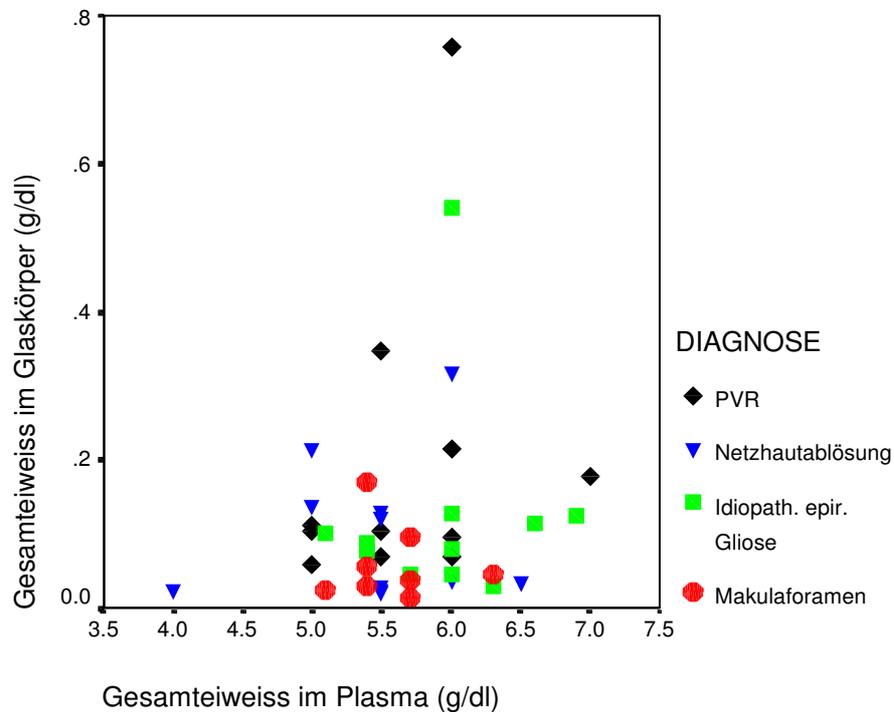
Die höchsten Relationswerte lieferten die PVR-Patienten (n = 11). Hier fand sich ein durchschnittlicher Glaskörper / Plasma-Quotient von 0,03, bei einem Standardfehler von 0,01. 0,01 lautete der kleinste, 0,13 der grösste einzelneVerhältniswert.

Statistisch ergab sich ein sehr signifikanter Unterschied (p = 0,007) zwischen den Gruppen von Makulaforamen und PVR.

Gesamteiweiss - Quotient : Glaskörper / Plasma



Gesamteiweiss : Relation Glaskörper / Plasma



3.3.7. Albumin

Am niedrigsten war der Mittelwert der Albumin-Quotienten für die Gruppe mit Makulaforamen ($n = 6$). Er betrug $0,97 \cdot 10^{-2}$, der Standardfehler $0,34 \cdot 10^{-2}$. Das kleinste Verhältnis lag bei $0,18 \cdot 10^{-2}$, das grösste bei $0,02$.

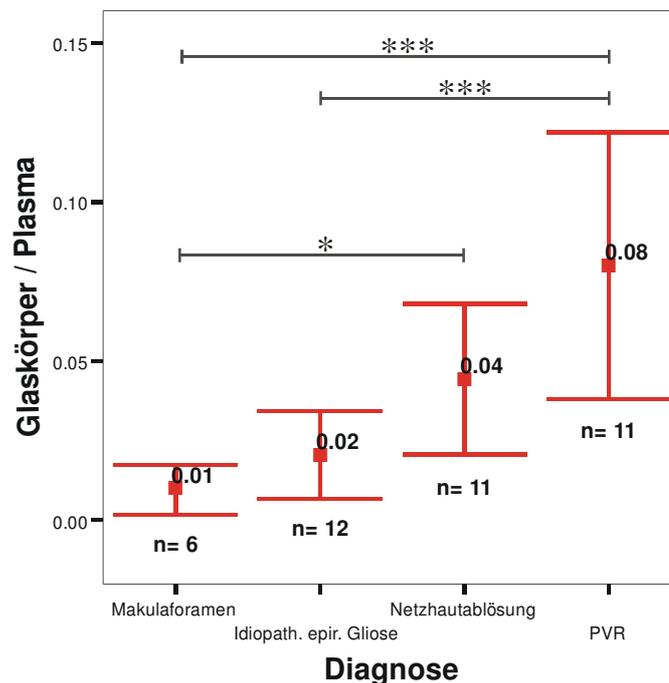
$0,02$ war die Durchschnittsrelation für das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose ($n = 12$), $0,69 \cdot 10^{-2}$ dabei der Standardfehler. Als niedrigstes Einzelergebnis wurde $0,53 \cdot 10^{-3}$, als höchstes $0,09$ ermittelt.

Für die Patienten mit Netzhautablösung ($n = 11$) lautete der Mittelwert $0,04$, dies mit einem Standardfehler von $0,01$. Der kleinste bzw. grösste Quotient erreichte $0,83 \cdot 10^{-2}$ bzw. $0,14$.

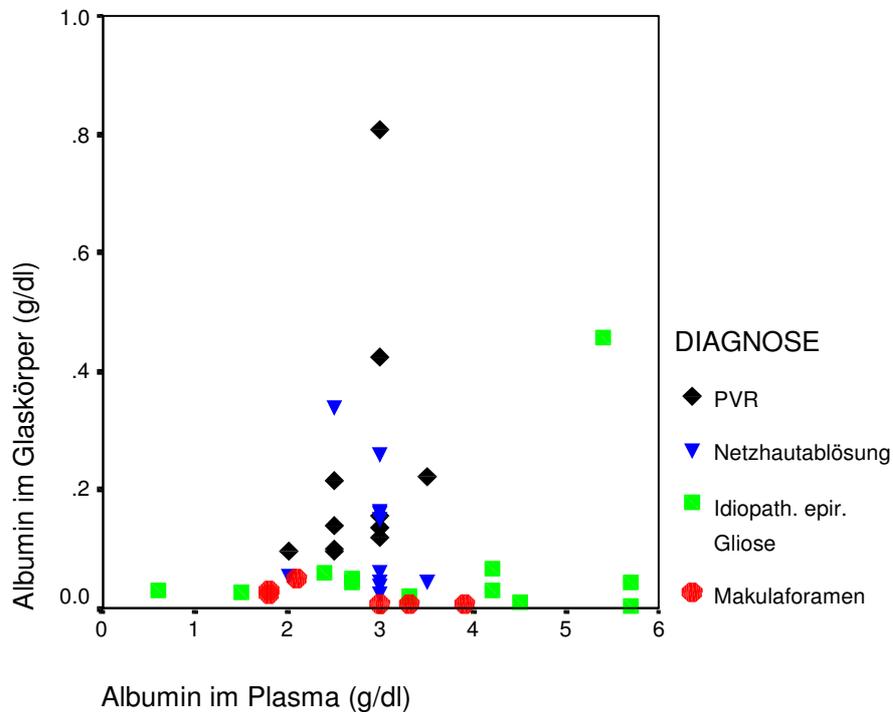
Am höchsten lagen die durchschnittlichen Verhältniswerte für die PVR-Gruppe (n = 11), nämlich bei 0,08. Der Standardfehler kam auf einen Wert von 0,02. 0,04 fand sich als Minimal-, 0,14 als Maximalwert in diesem Kollektiv.

Die statistische Auswertung ergab im Vergleich der einzelnen Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven mit Makulaforamen und Netzhautablösung (p = 0,020).
höchst signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven mit Makulaforamen und PVR (p < 0,001).
idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR (p < 0,001).

Albumin - Quotient : Glaskörper / Plasma



Albumin : Relation Glaskörper / Plasma



3.3.8. D-Dimere

Sehr homogen präsentierten sich die zwei ersten Gruppen bei Messung der D-Dimere.

Der Mittelwert der Quotienten für die Patienten mit Makulaforamen lag bei 1,88, bei einem Standardfehler von 0,53. Der kleinste bzw. grösste Wert betrug hier 0,53 bzw. 5,00.

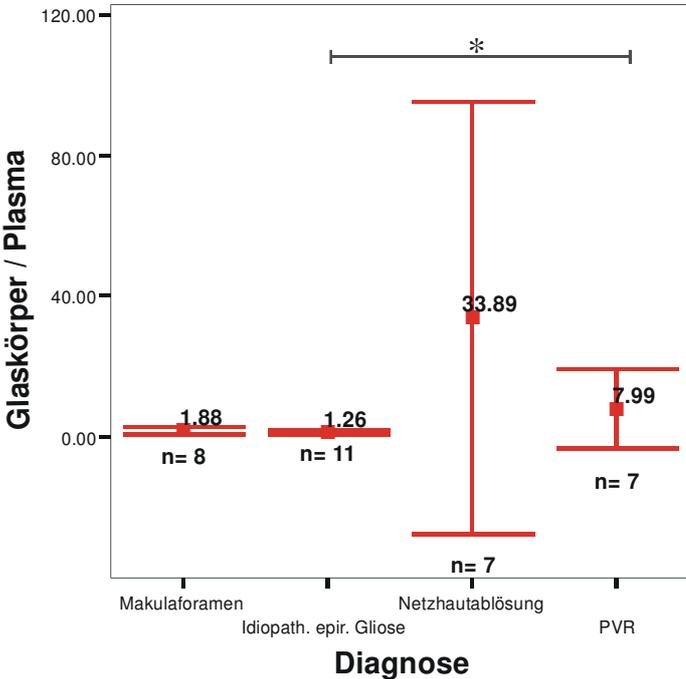
Das Kollektiv der idiopathischen epiretinalen Gliose lieferte einen Mittelwert von 1,26, mit einem Standardfehler von 0,31. Die niedrigste Relation ergab 0,40, die höchste 4,17.

Äusserst uneinheitlich dagegen waren die Quotienten der Netzhautablösung-Gruppe, sie erbrachten im Mittel einen Wert von 33,89 mit einem Standardfehler von 30,70. Der kleinste bzw. grösste Wert erreichte 0,50 bzw. 218,00.

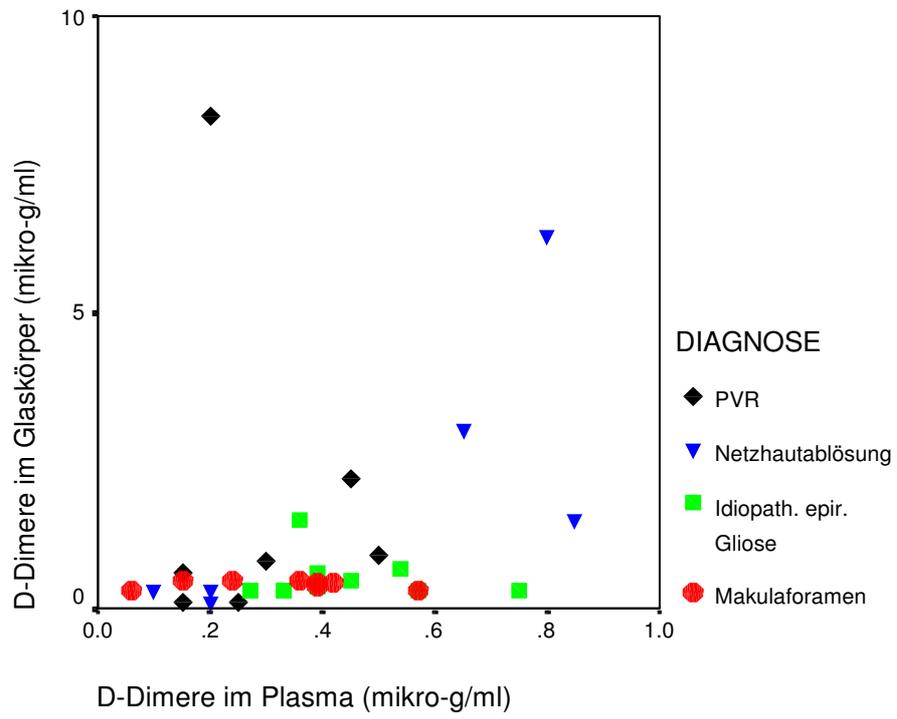
7,99 fand sich als Mittelwert bei den PVR-Patienten, 5,62 als Standardfehler. Für diese Einheit lautete der niedrigste Wert 0,40, der höchste 41,50.

Einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,027$) lieferte der Vergleich der Patientengruppen von idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR.

D-Dimere - Quotient : Glaskörper / Plasma



D-Dimere : Relation Glaskörper / Plasma



3.3.9. Datenübersicht

3.3.9.1. Gesamtkollektiv

Quotient : Glaskörper / Plasma	Gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	38	0.04	3.02	0.99	0.12
PAI-1 (ng/ml)	25	0.04	45.83	5.97	1.88
PAP ($\mu\text{g/l}$)	43	0.13	85.99	8.12	2.67
t-PA (ng/ml)	43	1.14	26.40	7.10	0.88
Gesamteiweiss (g/dl)	41	$0.24 \cdot 10^{-2}$	0.13	0.02	$0.38 \cdot 10^{-2}$
Albumin (g/dl)	40	$0.53 \cdot 10^{-3}$	0.27	0.04	0.01
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	33	0.40	218.00	9.76	6.62

3.3.9.2. Makulaforamen

Quotient : Glaskörper / Plasma	Gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	7	0.04	0.23	0.15	0.03
PAI-1 (ng/ml)	1	0.04	0.04	0.04	
PAP ($\mu\text{g/l}$)	8	0.26	2.23	0.76	0.22
t-PA (ng/ml)	8	1.14	9.32	3.77	1.00
Gesamteiweiss (g/dl)	8	$0.24 \cdot 10^{-2}$	0.03	0.01	$0.34 \cdot 10^{-2}$
Albumin (g/dl)	6	$0.18 \cdot 10^{-2}$	0.02	0.01	$0.38 \cdot 10^{-2}$
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	8	0.53	5.00	1.88	0.53

3.3.9.3. Idiopathische epiretinale Gliose

Quotient : Glaskörper / Plasma	Gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	11	1.44	3.02	1.85	0.13
PAI-1 (ng/ml)	3	0.09	2.09	1.27	0.61
PAP ($\mu\text{g/l}$)	12	0.13	1.41	0.54	0.13
t-PA (ng/ml)	12	2.55	22.36	9.16	1.99
Gesamteiweiss (g/dl)	11	$0.45 \cdot 10^{-2}$	0.09	0.02	0.01
Albumin (g/dl)	12	$0.53 \cdot 10^{-3}$	0.08	0.02	0.01
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	11	0.4	4.17	1.26	0.31

3.3.9.4. Netzhautablösung

Quotient : Glaskörper / Plasma	Gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	11	0.52	2.00	0.95	0.12
PAI-1 (ng/ml)	9	0.35	17.58	5.52	1.85
PAP ($\mu\text{g/l}$)	11	0.88	85.99	25.57	8.32
t-PA (ng/ml)	11	4.06	26.40	8.81	1.88
Gesamteiweiss (g/dl)	11	$0.40 \cdot 10^{-2}$	0.05	0.02	0.01
Albumin (g/dl)	11	0.01	0.14	0.04	0.01
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	7	0.50	218.00	33.89	30.70

3.3.9.5. PVR

Quotient : Glaskörper / Plasma	Gültige Werte	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardfehler
α_2 -Antiplasmin (% d. N.)	9	0.05	1.32	0.65	0.17
PAI-1 (ng/ml)	12	0.48	45.83	7.98	3.61
PAP ($\mu\text{g/l}$)	12	0.42	26.66	4.62	2.17
t-PA (ng/ml)	12	2.39	19.04	5.67	1.35
Gesamteiweiss (g/dl)	11	0.01	0.13	0.03	0.01
Albumin (g/dl)	11	0.04	0.27	0.08	0.02
D-Dimere ($\mu\text{g/ml}$)	7	0.40	41.50	7.99	5.62

4. Diskussion

4.1.) Plasmaproben

Plasminogen ist die inaktive Vorstufe von Plasmin, einem proteolytischen Enzym, das Fibrin und Fibrinogen lysiert. Die Umwandlung des Plasminogens zu Plasmin kann durch körpereigene Aktivatoren wie Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA), Urokinase oder den Faktor XIIa-Komplex erfolgen, sowie durch externe Aktivatoren, wie z.B. Streptokinase. Die Werte für Plasminogen im Plasma besaßen in den vier Untergruppen jeweils eine geringe Streubreite und lagen um den Referenzbereich von 70 – 120 % der Norm [44]. Auffälligkeiten gab es beim statistischen Vergleich der Kollektive. So fanden wir jeweils einen höchst signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen den Patientengruppen mit Makulaforamen und Netzhautablösung, Makulaforamen und PVR, idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung sowie idiopathischer epiretinaler Gliose und PVR.

In der Literatur gibt es hierzu keinerlei Angaben.

Das α_2 -Antiplasmin ist der wichtigste Inhibitor des fibrinolytischen Systems. Es bindet an Plasmin und führt dieses in einen inaktiven Komplex (Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex = PAP) über.

Auch für das α_2 -Antiplasmin waren die Plasmawerte der einzelnen Untergruppen homogen und lagen im Referenzbereich von 70 – 120 % der Norm [44]. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,011$) für den Vergleich zwischen der Gruppen mit Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose, ein sehr signifikanter Unterschied ($p = 0,007$) für den Vergleich der Gruppen mit Makulaforamen und PVR. Höchst signifikant waren ($p < 0,001$) die Unterschiede zwischen den Kollektiven mit Makulaforamen und Netzhautablösung bzw. idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung.

Auch für das α_2 -Antiplasmin im Plasma gibt es im Bezug auf diese vier Krankheiten keine Angaben in der Literatur.

Der Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP) ist ein molekularer Marker für den Aktivitätsstatus des fibrinolytischen Systems mit einem Plasmareferenzwert von 100 – 370

$\mu\text{g/l}$ für unser Verfahren (Enzygnost[®]PAP micro). Die einzelnen Werte innerhalb der Untergruppen schwankten stark; die Mittelwerte der Kollektive mit idiopathischer epiretinale Gliose, Netzhautablösung und PVR lagen jeweils leicht oberhalb des Referenzwertes, was einen erhöhten systemischen Umsatz von Substraten des fibrinolytischen Systems anzeigt. In der Literatur wurden bisher keine Zusammenhänge zwischen ophthalmologischen Erkrankungen und veränderten Plasma-PAP-Werten beschrieben.

Plaminogenaktivatoren (PA) sind Serinproteasen, die Plasminogen in Plasmin umwandeln und somit die Fibrinolyse aktivieren. Wichtige PAs sind Urokinase und Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA). Die Aktivität dieser wird primär durch Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAIs) reguliert. Sofort nach Austritt aus den Gefäßendothelzellen bilden PAs und PAIs irreversible Komplexe, wodurch die Fibrinolysewirkung der PAs gebremst wird, da nur nicht-Komplex-gebundene PAs fibrinolytisch wirksam sind.

Beim PAI-1 erhielten wir für die Untergruppen in sich homogene Werte, die alle im vom Testhersteller (COALIZA[®] PAI-1) angegebenen Referenzbereich lagen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,026$) zwischen den Gruppen mit Makulaforamen und Netzhautablösung, ein sehr signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Makulaforamen und PVR ($p = 0,01$) ebenso wie zwischen den Gruppen mit idiopathischer epiretinale Gliose und Netzhautablösung ($p = 0,007$) bzw. PVR ($p = 0,004$).

Für das Netzhautablösungs-Kollektiv steht unserem Wert von $65,22 \text{ ng/ml}$ (Standardfehler = $6,60 \text{ ng/ml}$) in der Literatur [32] ein Wert von $15,7 \text{ IU / ml}$ (Quartil-Abstand: $12,2 \text{ IU / ml}$) gegenüber. Hierbei ist ein Vergleich nicht möglich, da die Tests nicht standardisiert sind und die Angaben in arbiträren Einheiten erfolgen [44]. Weitere Ergebnisse finden sich in der Literatur nicht.

Interessant ist die Tatsache, dass unsere Messungen von Plasminogen, α_2 -Antiplasmin und PAI-1 einem gemeinsamen Trend folgen. Bei jeder Bestimmung ergaben sich für die Untergruppen mit Netzhautablösung und PVR statistisch signifikant höhere Werte als für die Patientenkollektive mit Makulaforamen und idiopathischer epiretinale Gliose. Plasminogen, α_2 -Antiplasmin und PAI-1 sind Akute-Phase-Proteine [1,2,17,38], so dass denkbar wäre, dass diese im Rahmen des Erkrankungsprozesses bei Netzhautablösung und PVR, welcher durch Umbau- und Proliferationsvorgänge [16], sowie damit verbundenen Entzündungsprozessen mit Beeinträchtigung der Blut-Retina-Schranke [11], gekennzeichnet ist, auch systemisch verändert sind. Aber auch hierzu finden sich in der Literatur keine Angaben.

Die t-PA-Werte der vier Untergruppen unterscheiden sich kaum voneinander und liegen alle innerhalb des vom Hersteller angegebenen Referenzbereiches für das angewendete Testverfahren (0 – 20 ng/ml; COALIZA[®] t-PA). Es ergaben sich Mittelwerte zwischen 8,08 ng/ml und 9,12 ng/ml (Standardfehler zwischen 0,90 ng/ml und 1,60 ng/ml). Diese Daten entsprechen den Ergebnissen anderer Studien in der Literatur. Kotschy et al. [27], fanden bei 20 Katarakt-Patienten einen mittleren Plasma-t-PA-Wert von ca. 7,5 ng/ml (Standardfehler: 2,7 ng/ml), Malukiewicz-Wisniewska et al. [32] ermittelten bei 22 Patienten, die sich einer Netzhautoperation unterzogen, durchschnittliche t-PA-Werte im Plasma von 10,7 ng/ml (Quartil-Abstand: 8,6 ng/ml). Die Schlüsse, die die Autoren aus ihren Ergebnissen ziehen, sind unscharf und hypothetisch.

Für Gesamtprotein im Plasma liegt der Referenzbereich bei 6,6 – 8,3 g/dl [44]. Die Ergebnisse der vier Untergruppen waren sehr homogen, die Mittelwerte befanden sich jedoch mit 5,45 g/dl bis 5,95 g/dl (Standardfehler von 0,13 g/dl bis 0,20 g/dl) allesamt unterhalb des Normbereiches.

Der Referenzbereich für Albumin im Plasma liegt bei 3,6 – 5,0 g/dl [44]. Auch hierbei ergaben sich mit 2,65 g/dl bis 3,58 g/dl (Standardfehler von 0,11 g/dl bis 0,48 g/dl) für alle vier Untergruppen Mittelwerte, die kleiner als der Normbereich waren. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven zeigten sich nicht.

Für D-Dimere besteht ein Referenzbereich von 0,02 – 0,4 µg/ml [44]. Mit 0,32 µg/ml bis 0,42 µg/ml (Standardfehler: 0,04 µg/ml bis 0,1 µg/ml) gruppierten sich unsere Mittelwerte für die vier Untergruppen jeweils um den oberen Grenzwert, auch hier bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven.

In der Literatur gibt es keinerlei Angaben zur Konzentration von Gesamteiweiß, Albumin, sowie D-Dimeren im Plasma bei ophthalmologischen Erkrankungen.

4.2.) Glaskörperproben

Der Glaskörper besteht zu 99% aus Kammerwasser, an festen Bestandteilen findet sich hauptsächlich ein dichtes Netzwerk von Kollagenfasern, zusammengehalten durch Interaktion mit Hyaluronsäure. Ausserdem finden sich Hyalozyten und geringe Mengen an anorganischen Salzen und Lipiden [39]. Die Proteinkonzentration beträgt 40 mg/dl. Die eingelagerten Fibrillen bilden durch Verdichtung zur Netzhaut hin eine Grenzmembran (Membrana hyaloidea). Der Glaskörper ist mittels einer extrazellulären Matrix aus Laminin und Fibronectin an der Membrana limitans interna (ILM) der Netzhaut befestigt [19,25]. Stärkere Adhäsionen finden sich an der Glaskörperbasis, Linse, Makula, Sehnervenkopf, Netzhautgefäßen und an morphologisch unauffälligen Netzhautstellen [15].

Der Stoffaustausch findet hauptsächlich mittels Diffusion durch das Kammerwasser statt, welches vom Ziliarkörper durch Diffusion und aktiven Transport in die hintere Augenkammer abgegeben wird. Die Proteinkonzentration des Kammerwassers beträgt weniger als 40 mg/dl [7,28].

Wir untersuchten den Glaskörper hinsichtlich seines Gehaltes an Proteinfaktoren der Fibrinolyse und der Relation dieser Faktoren zu ihrer Konzentration im Plasma, jeweils im Hinblick auf vier vitreoretinale Erkrankungen.

Die Blut-Netzhautschanke (BRB) sorgt für eine geregelte Permeabilität von Stoffen zwischen Blut und Netzhaut. Sie wird sowohl durch Endothelzellen der Netzhautgefäße (innere BRB), als auch durch Zellen des retinalen Pigmentepithels (äussere BRB) gebildet, die jeweils durch tight junctions bzw. Zonulae occludentes miteinander verbunden sind. Ein unregelmäßiger Übertritt von Substanzen aus dem Blut in die Netzhaut bzw. Glaskörper oder vice versa wird so verhindert, für die meisten Substanzen besteht ein spezifisches aktives Transportsystem. Eine Störung der BRB wird bei zahlreichen Netzhauterkrankungen beobachtet [10].

Für das Makulaforamen gibt es in der Literatur bisher keinen Nachweis einer solchen Schrankenstörung. Eine, zum Teil nur geringe Störung der BRB, wurde bei idiopathischer epiretinale Gliose beschrieben [5,11]. Für eine deutliche Störung der Blut-Retinaschanke bei Netzhautablösung und proliferativen Erkrankungen wie PVR bestehen wiederholt Belege [5,8,11,22,32].

Bei Bestimmung der Gesamteiweiss- bzw. Albuminkonzentration im Glaskörper ergaben sich für die Gruppe der Makulaforamina die kleinsten Werte (0,06g/dl bzw. 0,03 g/dl), die

höchsten für die der PVR (0,18 g/dl bzw. 0,23 g/dl). Zwischen den beiden Kollektiven besteht ein sehr signifikanter Unterschied ($p = 0,004$ bzw. $0,007$). Die anderen zwei Gruppen liegen mit ihren Werten dazwischen. Gleiches gilt für die jeweiligen Quotienten von Glaskörper- zu Plasmakonzentration: Die kleinsten ergaben sich für die Makulaforamen-Gruppe (jeweils 0,01), die grössten für die PVR-Gruppe (0,03 bzw. 0,08) mit einem sehr bzw. höchst signifikanten Unterschied ($p = 0,007$ bzw. $p < 0,001$) im Vergleich der Kollektive. Die anderen zwei Patientengruppen lagen wiederum dazwischen.

Esser et al. [11] fanden bei ihrer Kontrollgruppe ($n = 10$) einen Gesamtproteingehalt von 0,085 g/dl [Standardabweichung (SD) = 0,0036 g/dl], 0,137 g/dl (SD = 0,065 g/dl) bei den Patienten mit idiopathischer epiretinaler Gliose ($n = 10$). Die höchste Konzentration von 0,824 g/dl (SD = 0,186 g/dl) ergab sich für das Kollektiv mit PVR ($n = 10$).

Für das Gesamtprotein errechnete Clausen et al. [8] bei ihrer Kontrollgruppe ($n = 10$) einen Mittelwert von 0,082 g/dl [Standardfehler (SF) = 0,007 g/dl], bei der PVR-Gruppe ($n = 10$) 1,445 g/dl (SF = 0,44 g/dl). Die durchschnittliche Albuminkonzentration betrug 0,0293 g/dl (SF = 0,0018 g/dl) für den physiologischen Glaskörper, 0,22 g/dl (SF = 0,087 g/dl) für das PVR-Kollektiv.

Die ähnlichen Ergebnisse der anderen Studien bestätigen den Trend unserer Werte. Die Gesamteiweiss- und Albuminkonzentration im Glaskörper ist bei der Gruppe der Makulaforamina jeweils am geringsten. Höhere Werte finden sich für die Kollektive mit idiopathischer epiretinaler Gliose und Netzhautablösung. Für die PVR-Gruppe sind die Eiweisswerte im Glaskörper jeweils am höchsten.

Die Konzentration von Gesamtprotein und Albumin im Glaskörper kann aus Produktion vor Ort, Filtration bzw. Exsudation aus dem Plasma, Diffusion aus dem Kammerwasser oder einer Kombination dieser Faktoren zustande kommen. Die Menge an Gesamtprotein im Kammerwasser liegt bei weniger als 0,02 g/dl [7], eine Produktion im Glaskörper wurde in der Literatur nicht beschrieben. Eine Filtration bzw. Exsudation aus dem Plasma erscheint demnach als wahrscheinlichste Quelle.

Wir schliessen daraus, dass die unterschiedlichen Eiweisskonzentrationen im Glaskörper Ausdruck einer verschieden stark ausgeprägten Störung der Blut-Netzhautschanke sind. Je grösser die Schrankenstörung, umso höher ist die Eiweisskonzentration im Glaskörper bei der jeweiligen Patientengruppe.

Für das Makulaforamen wird in der Literatur keine Störung der BRB beschrieben, auch lieferten die niedrigen Werte bei unseren Messungen keinen Hinweis darauf. Daher haben wir uns erlaubt, die Gruppe der Makulaforamina einer Kontrollgruppe gleichzusetzen. Bei den

anderen drei Gruppen lassen uns die Vergleiche mit der Literatur und unsere erhöhten Eiweisskonzentrationen auf eine Schrankenstörung schliessen, die zum Teil stark ausgeprägt ist (Patientenkollektiv mit PVR).

Die Plasminogenwerte im Glaskörper lagen unterhalb der Nachweisgrenze der verwendeten Testmethode von 10% der Norm.

Esser et al. [11] fanden bei einer gesunden Kontrollgruppe (n = 10) eine Konzentration von 0,016 mg/ml (SD = 0,005 mg/ml). Für die Patienten mit idiopathischer epiretinale Gliose (n = 10) betrug sein Mittelwert 0,027 mg/ml (SD = 0,012 mg/ml). Deutlich höher war der Plasminogengehalt in der Gruppe der PVR (n = 10): Hier erreichte der Mittelwert 0,108 mg/ml (SD = 0,039). Bernatchez et al. [3] ermittelten 0,1% des Plasmawertes als Konzentration von Plasminogen im Kammerwasser, was einem Absolutwert von 0,06 – 0,25 µg/ml entspricht [44].

Plasminogen ist das zentrale Protein der Fibrinolyse. Seine Aktivierung zu Plasmin durch Proteolyse wird physiologischerweise durch t-PA oder Urokinase katalysiert. Zusätzlich zu Fibrinolyse und Thrombolyse werden zahlreiche biologische Vorgänge durch die Plasminogenaktivierung beeinflusst. Dazu gehören Zellmigration, Gewebeumbau und Wundheilung [33,34,47], Vorgänge die typisch für idiopathische epiretinale Gliose sowie PVR sind [46]. Ausserdem kann eine Plasminogenaktivierung zu Plasmin die Freisetzung von RPE-Zellen steigern - indem Plasmin extrazelluläre Matrix abbaut - und somit zur Entwicklung einer PVR beitragen [11,21]. Der Plasminogengehalt des Glaskörpers ist höher als der des Kammerwassers. Ebenso ist die relative Plasminogenkonzentration in Bezug auf das Gesamteiweiss im Glaskörper höher als die vergleichbare Relation im Plasma [11]. Wir könnten uns somit vorstellen, dass es zu einer selektiven Ansammlung von Plasminogen im Glaskörper, einer Produktion vor Ort, oder beidem kommt, besonders bei Krankheiten mit erheblicher Störung der Blut-Netzhaut-Schranke (Netzhautablösung, PVR). Über die Quelle von intraokulärem Plasminogen gibt es bisher allerdings keinen Bericht in der Literatur.

Der Mittelwert des α_2 -Antiplasmins war bei der Gruppe mit Makulaforamen am niedrigsten (7,35 % d. N.). Deutlich höhere Werte ergaben sich für die anderen Kollektive: Im statistischen Vergleich zur Gruppe mit idiopathischer epiretinale Gliose (111,00% d. N.) und Netzhautablösung (99,82% d. N.) zeigte sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Die PVR-Gruppe kam auf 51,00% d. N., aufgrund der grösseren Schwankung der Einzelwerte ergab sich keine statistische Signifikanz. Fast Identisches fanden wir für die Relationen von

Glaskörper- zu Plasmawerten. Wiederum am niedrigsten war der Quotient der Gruppe mit Makulaforamen (0,15). Höchst signifikant höher ($p < 0,001$) lagen die Werte der Patienten mit idiopathischer epiretinaler Gliose (1,85) bzw. Netzhautablösung (0,95). Auch deutlich höher als bei der Makulaforamen-Gruppe aber schon höchst signifikant niedriger ($p < 0,001$) als bei den vorherigen beiden Patientenkollektiven waren die Quotienten für die PVR-Gruppe (0,65).

In der Literatur finden sich keinerlei Berichte über α_2 -Antiplasmin-Konzentrationen im Glaskörper, Kammerwasser oder subretinaler Flüssigkeit. Auffallend ist, dass bei einer ausgeprägteren Störung der Blut-Retina-Schranke vermehrt α_2 -Antiplasmin, also ein Protein der Gerinnungskaskade und Akute-Phase-Protein angetroffen wird, was für eine allgemeine Aktivierung des Systems spricht. Ob diese α_2 -Antiplasmin-Vermehrung eine Antwort auf eine gesteigerte Plasminkonzentration ist, oder sich unabhängig davon im Glaskörper ansammelt, bleibt unklar.

Für den Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) waren die Werte in der Gruppe mit Makulaforamen am niedrigsten [Mittelwert (MW) = 1,86ng/ml; Quotient: Glaskörper/Plasma (Q) = 0,04]. Es folgten die Patienten mit idiopathischer epiretinaler Gliose (MW = 56,64ng/ml; Q = 1,27). Die weitaus höchsten Werte ergaben sich für das Netzhautablösungs- bzw. PVR-Kollektiv (MW = 353,52ng/ml; Q = 5,52 bzw. MW = 370,73ng/ml; Q = 7,98). Hattenbach et al. [16] berichteten bei ihrer Gruppe von Patienten mit Netzhautablösung ($n = 9$) über einen Median für PAI-1 im Glaskörper von 1,4ng/ml (Streuung: 0,5 – 5,2ng/ml). Bei Przygonska et al. [37] betrug die postmortale Konzentration bei zwei Kontrollgruppen ($n = 26$ bzw. 12) 0,61 IU/ml bzw. 2,25 IU/ml (SF = 1,2 IU/ml bzw. 3,3 IU/ml). Kotschny et al. [27], Bernatchez et al. [3] sowie Steinkamp et al. [42] konnten im Kammerwasser keine oder nur geringe Aktivität von PAI-1 feststellen. Malukiewicz et al. [32] erhielten bei einem 22 Patienten zählenden Kollektiv mit Netzhautablösung einen durchschnittlichen Wert von 14,0 IU/ml (Quartil-Abstand = 7,5 IU/ml) für die Messung von PAI-1 in subretinaler Flüssigkeit. PAI-1 ist der spezifische Inhibitor von t-PA und Urokinase. Neben Hepato- und Thrombozyten sind vaskuläre Endothelzellen die wesentliche Quelle. Zu einer gesteigerten Produktion kommt es durch deren Stimulation mittels Lipopolysacchariden (LPS, Endotoxine), proinflammatorischen Zytokinen (z.B. IL-1, TNF), Thrombin oder bei Sepsis [23]. PAI-1 gehört zu den Akute-Phase-Proteinen [1,2].

Auffällig ist die Differenz unserer Werte zu denen von Hattenbach et al. [16]. Da sonst hierzu keine Berichte in der Literatur existieren und ein Vergleich mit Angaben in anderen Einheiten

(IU/ml) aufgrund fehlender Standardisierung nicht möglich ist, fällt eine Beurteilung schwer. Es zeigt sich, dass die Konzentration im Glaskörper mit dem Ausmass der Schwere der Störung der Blut-Retina-Schranke stark zunimmt. Wir könnten uns vorstellen, dass das im Glaskörper vorhandene PAI-1 vornehmlich über undichte Netzhautgefässe in den Glaskörper gelangt: Eine Produktion vor Ort wurde bisher nicht beschrieben und im Kammerwasser findet sich nur eine sehr begrenzte Aktivität von PAI-1. Die vermehrte Konzentration bzw. Akkumulation von PAI-1 ist ein Ausdruck der Aktivierung des Fibrinolyse-Systems, eine überschüssige Fibrinolyse kann so abgefangen werden. Die geringe Konzentration von PAI-1 im Kammerwasser ist verständlich, da, um eine uneingeschränkte Zirkulation aufrecht zu erhalten, das Gleichgewicht auf Seiten der Fibrinolyse liegen muss. Die Fibrinolyse-aktivierenden Substanzen (t-PA, Urokinase) überwiegen [3].

Über den Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP) im Glaskörper, Kammerwasser und subretinaler Flüssigkeit gibt es in der Literatur keinerlei Angaben.

Unsere Messungen erbrachten deutliche Unterschiede zwischen den vier Patientengruppen. Die Werte für die Kollektive mit Netzhautablösung und PVR lagen um ein Vielfaches höher als für die Gruppen mit Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose, statistisch zeigten sich jeweils höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Ein ähnliches Bild ergab die Quotientenberechnung: Auch hier unterschieden sich obige Gruppen sehr oder höchst signifikant ($p = 0,012$ bzw. $p < 0,001$) voneinander.

Die starke Konzentrationserhöhung des PAP-Komplexes im Glaskörper bei Netzhautablösung und PVR spricht für einen erhöhten Umsatz von Fibrinolysefaktoren. Es fällt auf, dass bei den zwei Kollektiven mit Netzhautablösung und PVR die relative Glaskörperkonzentration von PAP die Konzentration im Plasma um ein Vielfaches übersteigt. Sowohl Plasmin als auch α_2 -Antiplasmin müssen deutlich vermehrt vorhanden sein, sei es durch Anreicherung mittels undichter Netzhautgefässe aus dem Blut, oder durch Produktion vor Ort. Dies entspricht unseren Messungen von α_2 -Antiplasmin.

Die Konzentration des Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA) im Glaskörper lag für alle vier Gruppen jeweils um ein Mehrfaches höher als im Blut ($Q = 3,77 - 9,16$). Für das Kollektiv mit Makulaforamen ergab sich dabei der kleinste Wert (MW = 28,55 ng/ml; SF = 4,72 ng/ml), signifikant bzw. sehr signifikant niedriger als bei den Patienten mit idiopathischer epiretinaler Gliose (MW = 74,58 ng/ml; SF = 18,43 ng/ml) bzw. Netzhautablösung (MW = 63,74 ng/ml; SF = 8,44 ng/ml). Der Mittelwert der PVR-Gruppe erreichte 40,91 ng/ml (SF = 3,86 ng/ml).

Przygonska et al. [37] erhielten für zwei Kontrollgruppen (n = 26 bzw. 12) postmortal Werte von 3,65 ng/ml (SF = 1,83 ng/ml) bzw. 1,93 ng/ml (SF = 1,63 ng/ml). Bei Hattenbachs et al. [16] Gruppe von Patienten mit Netzhautablösung (n = 9) erreichte der Median von t-PA im Glaskörper einen Wert von 0,05 ng/ml (Streuung: 0,05 – 1,1 ng/ml). Hayashis et al. [18] bzw. Geanons et al. [14] Untersuchungen an Hunde-, Rinder- und Affenaugen lieferten Ergebnisse von 1,02 ng/ml bis 5,71 ng/ml. Im Kammerwasser lagen dabei die Werte zwischen 0,86 ng/ml und 3,3 ng/ml. Kotchny et al. [27] fanden bei 24 Patienten einen Kammerwassergehalt an t-PA von 1,5 +/- 2,7 ng/ml. Bei 22 Patienten mit Netzhautablösung erhielten Malukiewicz-Wisniewska et al. [32] in subretinaler Flüssigkeit einen Wert von 6,7 ng/ml (Quartil-Abstand: 3,6 ng/ml).

Die Serinprotease t-PA ist der zentrale Aktivator der Fibrinolyse, welcher Plasminogen durch spezifische Proteolyse in aktives Plasmin umwandelt [9]. T-PA wird hauptsächlich von vaskulären Endothelzellen bei Trauma oder venöser Stauung sezerniert [26,43]. Im Auge wird t-PA zusätzlich von Zellen des RPE produziert [45], der vorherrschenden Zellart bei PVR [31]. Das Vorkommen von t-PA im Auge ist an multiplen Orten nachgewiesen worden, wie in vaskularisierten Strukturen der Iris, Ziliarkörper, Episklera, Choroidea, Netzhaut, sowie im Hornhautendo- und epithel, Linseneithel und extrazellulärer Matrix [18,24,32]. Im Glaskörper wurde t-PA bisher in Hyalozyten und Strukturen der pars plana nachgewiesen [14]. Es bildet sich ein Komplex aus t-PA, Fibrin und Plasminogen, da nur an Fibrin gebundenes Plasminogen aktiviert werden kann. Ausserdem wirkt t-PA nach Bindung an Fibrin 1000-fach stärker. So wird eine überschüssige, von Fibrin unabhängige Fibrinolyse verhindert [20,36]. Durch die Plasminaktivierung hat t-PA vielfältige Aufgaben. Neben Thrombo- und Fibrinolyse trägt t-PA zum Umbau extrazellulärer Matrix, Zellmigration, Mitose, Wundheilung und Angiogenese bei, und ist beteiligt bei Erkrankungen mit entzündlicher Komponente [14,32].

Interessant erscheint uns die Beobachtung, dass die Glaskörper-Konzentration von t-PA im Vergleich zum Plasma bei allen Kollektiven deutlich erhöht war, besonders stark bei den Patientengruppen mit verstärkter Blut-Netzhaut-Schrankenstörung. Zu der t-PA Produktion vor Ort könnte bei Erkrankungen mit Schrankenstörung also noch eine Filtration bzw. Exsudation aus undichten Netzhautgefäßen dazukommen. In der Literatur wird vermutet, dass t-PA aufgrund seiner vielfältigen Wirkungsweisen das Fortschreiten von proliferativen Vorgängen unterstützt [46].

Bei den D-Dimeren ist die Konzentration in der Gruppe mit Netzhautablösung und PVR um ein Vielfaches höher als bei den anderen beiden Patientenkollektiven, ebenso die Relation von Glaskörper- zu Plasmakonzentration.

Hierzu gibt es in der Literatur bisher keine Angaben.

D-Dimere sind das Spaltprodukt von Fibrin und Fibrinogen, ihre Anwesenheit zeugt sowohl von Gerinnungsaktivierung als auch von hoher fibrinolytischer Aktivität [44]. Die hohe Konzentration der von uns nachgewiesenen Faktoren der Fibrinolyse, vor allem bei Erkrankungen mit Schrankenstörung, könnte die erhöhte Konzentration von D-Dimeren im Glaskörper erklären.

5. Zusammenfassung

Bei Netzhauterkrankungen ist es bisweilen notwendig, den Glaskörper mittels pars plana Vitrektomie (ppV) zu entfernen, was aufgrund vitreoretinaler Adhärenzen oft schwierig ist und Komplikationen verursachen kann. Eine genaue Kenntnis der Zusammensetzung des Glaskörpers ist Voraussetzung für die enzymatische Netzhautchirurgie als mögliche Alternative zu bisherigen mechanischen Vorgehensweisen.

Ziel dieser Studie war die Analyse von Komponenten des fibrinolytischen Systems in Glaskörper und Blut vor dem Hintergrund von vier verschiedenen Netzhauterkrankungen. Dazu wurden im Zeitraum von März bis Juni 2000 bei 43 Patienten zwischen 25 und 89 Jahren (Durchschnittsalter = 65 Jahre), die sich wegen Makulaforamen, idiopathischer epiretinaler Gliose, Netzhautablösung oder proliferativer Vitreoretinopathie (PVR) einer ppV unterzogen, der Glaskörper des betroffenen Auges und eine Plasmaprobe auf Faktoren des fibrinolytischen Systems [Plasminogen, α_2 -Antiplasmin, Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1), Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex (PAP), Gewebeplasminogen-Aktivator (t-PA), Gesamteiweiss, Albumin, D-Dimere] untersucht.

Im Plasma lagen die Plasminogen-, α_2 -Antiplasmin-, und PAI-1-Werte der Patienten mit Netzhautablösung und PVR signifikant höher als die der Gruppen mit Makulaforamen und idiopathischer epiretinaler Gliose. Da alle drei Faktoren den Akute-Phase-Proteinen zugehören, wird eine systemische Akute-Phase-Reaktion im Rahmen des Erkrankungsprozesses bei Netzhautablösung und PVR diskutiert. Für die anderen Faktoren fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Patientengruppen.

Bei den Glaskörperproben sowie für den Vergleich von Glaskörper zu Plasma war ein einheitlicher Trend ablesbar. So ergaben sich für die Gruppe mit Makulaforamen jeweils die niedrigsten Werte, so dass diese Patienten einer Kontrollgruppe gleichgesetzt wurden. In den anderen Gruppen lagen die Werte für α_2 -Antiplasmin, t-PA und Gesamteiweiss höher, ohne sich stark voneinander zu unterscheiden. Bei den restlichen Bestimmungen (PAI-1, PAP, Albumin, D-Dimere) fanden sich in der Gruppe mit idiopathischer epiretinaler Gliose nur leicht erhöhte Werte, die mit Abstand höchsten Konzentrationen ergaben sich für die

Kollektive mit Netzhautablösung und PVR. Unsere Ergebnisse mit hohen Werten in den Gruppen von Netzhautablösung und PVR werden plausibel durch die in der Literatur bei diesen Erkrankungen beschriebene, ausgeprägte Störung der Blut-Netzhautschanke. Offensichtlich wird ein ungesteuerter Austritt von Plasmabestandteilen in Netzhaut und Glaskörper durch Netzhautgefäße ermöglicht, die infolge des Erkrankungsprozesses undicht sind. Je stärker die Störung der Blut-Netzhautschanke ausgeprägt ist, umso höher ist die Konzentration an Eiweisskomponenten - auch der des fibrinolytischen Systems - im Glaskörper.

Über die Eiweisskomponenten im Glaskörper gibt es bisher nur wenige und unsystematische Untersuchungen. Eine detaillierte Kenntnis der Zusammensetzung des Glaskörpers ist allerdings Voraussetzung für ein Verständnis der komplexen Vorgänge im Rahmen des fibrinolytischen Systems und somit Grundlage für eine Weiterentwicklung der enzymatischen Netzhautchirurgie. Die Anteile des fibrinolytischen Systems im Glaskörper sollen durch diese Studie näher dargestellt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aohi K., Aikawa N., Sekine K., Yamazaki M., Mimura T., Urano T., Tahada A.
Elevation of plasma free PAI-1 levels as an integrated endothelial response to severe burns.
Burns 2001 Sep; 27(6): 569-575
2. Bachmann F.
The Plasminogen-Plasmin Enzyme System.
In: Coleman R., Hirsh J., Marder V., Salzman E.; Hemostasis and Thrombosis, Third Edition, chapter 84
J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1994
3. Bernatchez S., Tabatabay C., Belin D.
Urokinase-Type Plasminogen Activator in Human Aqueous Humor.
Investigative Ophthalmology & Visual Science 1992 Aug; 33(9): 2687–2692
4. Bradbury M., Landers III M.
Pathogenetic Mechanisms of Retinal Detachment.
In: Ryan S. R., *Retina*, Third edition, chapter 120
Mosby, Inc. St. Louis, Missouri, 2001
5. Bresgen M., Martiny B., Weller M., Heimann K., Wiedemann P.
Analysis of the protein in physiologic and pathologic vitreous bodies by electrophoresis and immunologic identification.
Fortschr Ophthalmol 1991; 88(6): 665-70
6. Campochiaro P.
Pathogenesis of Proliferative Vitreoretinopathie.
In: Ryan S. R., *Retina*, Third edition, 2001, chapter 133
Mosby, Inc. St. Louis, Missouri
7. Caprioly J.
The Ciliary Epithelia and Aqueous Humor.
In: Adlers *Physiology of the eye*, Ninth edition, chapter 7
Mosby Year Book, St. Louis, Missouri, 1992
8. Clausen R., Weller M., Hilgers R.-D., Heimann K., Wiedemann P.
Quantitative Bestimmung von fünf Glaskörperproteinen im normalen Glaskörper und bei proliferativen Netzhauterkrankungen.
Fortschr Ophthalmol 1990; 87: 283–286
9. Collen D.
On the regulation and control of fibrinolysis.
Thromb Haemost 1980; 43: 77–89

10. Cunha-Vaz JG.
The blood-retinal barriers.
Doc Ophthalmol 1976 Oct 15; 41(2): 287-327
11. Esser P., Heimann K., Bartz-Schmidt K. U., Walter P., Krott R., Weller M.
Plasminogen in proliferative vitreoretinal disorders.
British Journal of Ophthalmology 1997; 81: 590-594
12. Feeney L., Burns RP., Mixon RM.
Human subretinal fluid.
Arch Ophthalmol 1975; 93: 62-69
13. Gandorfer A., Kampik A.
Epi- und intraretinale Makulaveränderungen
In: Kampik A., Grehn F., Augenärztliche Differentialdiagnose, Kap. 17
Thieme, Stuttgart, 2000
14. Geanon J., Tripathi B., Tripathi R., Barlow G.
Tissue Plasminogen Activator in Avascular Tissue of the Eye: A Quantitative Study of its Activity in the Cornea, Lens, and Aqueous and Vitreous Humor of Dog, Calf, and Monkey.
Exp Eye Res 1987; 44: 55–63
15. Green W.R., Seba J.
Vitreoretinal Interface.
In: S. R. Ryan, Retina, Third edition, chapter 118
Mosby, Inc. St. Louis, Missouri, 2001
16. Hattenbach L.-O., Allers A., Gumbel H., Scharrer I., Koch F.
Vitreous concentrations of TPA and Plasminogen Activator Inhibitor are associated with VEGF in Proliferative Diabetic Vitreoretinopathy.
Retina 1999; 19(5): 383–389
17. Haverkate F., Thompson SG., Duckert F.
Hemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age, acute phase reaction. Results of the ECAT angina pectoris Study Group.
Thromb Haemost 1995 Apr; 73(4): 561-567
18. Hayashi K., Nakashima Y., Sueishi K., Tanaka K.
Fibrinolytic activity and localization of Plasminogen Activator in Bovine vitreous body and aqueous humor.
Jpn J Ophthalmol 1989; 33: 66–75
19. Hesse L., Nebeling B., Schroeder B., Heller G., Kroll P.
Induction of posterior Vitreous Detachment in Rabbits by Intravitreal Injection of Tissue Plasminogen Activator Following Cryopexy.
Exp Eye Res 2000; 70: 31-39

20. Hoylaerts M., Rijken D., Lijnen H., Collen D.
Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator: role of fibrin.
J Biol Chem 1982; 257: 2912–2919
21. Immonen IJ., Salnoen EM., Vaheri AI., Laatikainen LT.
Plasmin in subretinal fluid.
Acta Ophthalmol 1988; 66: 647-651
22. Immonen IJ., Stephens R., Salonen E.-M., Laatikainen L., Sim P.-S., Vaheri AI.
Tissue-type plasminogen activator in subretinal fluid.
Current Eye Research 1989 (8); 3: 249-52
23. Kapiotis S., Speiser W.
Synthese und Umsatzstörungen des Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1.
In: Müller-Berghaus G., Pötsch B., Hämostasiologie- Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik, Kap. 51
Springer-Verlag, Berlin, 1999
24. Koerner F., Boehnke M.
Clinical use of recombinant plasminogen activator for intraocular fibrinolysis.
German J Ophthalmol 1992; 1: 354–360
25. Kohno T., Sorgente N., Ishibashi T., Goodnight R., Ryan S.J.
Immunofluorescent studies of fibronectin and laminin in the human eye.
Invest Ophthalmology Vis. Sci. 1987; 28: 506-514
26. Kok P., Astrup T.
Isolation and purification of a tissue plasminogen activator and its comparison with urokinase.
Biochemistry 1969; 8: 79–86
27. Kotschy M., Kaluzny J., Kaniasty M., Zekanowska E., Kropinska E.
Tissue plasminogen activator (t-PA) in aqueous humour of patients with cataract.
Klin Oczna 1996 Mar; 98 (3): 201-203
28. Krause U., Raunio V.
Proteins of the normal aqueous humor.
Ophthalmologica 1970; 160: 280
29. Lang G.E., Lang G.K.
Netzhaut (Retina);
In: Lang G. K., Augenheilkunde, Kap. 12
Thieme, Stuttgart, 1998
30. Machemer R., Buettner H., Norton E.W.D., et al.
Vitrectomie: a pars plana approach.
Trans. Am. Acad. Ophthalmol Otolaryngol. 1971; 75: 813–820

31. Machemer R., Laqua H.
Pigment epithelium proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation).
Am J Ophthalmol 1975; 80: 1–23
32. Malukiewicz-Wisniewska G., Kotschy M.
Fibrinolytic activity of subretinal fluid after cryopexy.
European Journal of Ophthalmology 1999; 9(4): 291–296
33. Mayer M.
Biochemical and biological aspects of the plasminogen activation system.
Clin. Biochem. 1990; 23: 197-211
34. Myashita C., Wenzel E., Heiden M.
Plasminogen: A brief introduction into its biochemistry and function.
Haemostasis 1988; 18: 7-13
35. Mc Donald R., Johnson R., Ai E., Schatz H.
Macular epiretinal membranes.
In: *Retina*, Ryan S. R., Third edition, chapter 151
Mosby, Inc. St. Louis, Missouri, 2001
36. Oncel M., Peyman G., Khoobehi B.
Tissue plasminogen activator in the treatment of experimental retinal vein occlusion.
Retina 1989; 9: 1–7
37. Przygonska J., Kotschy M., Sliwka K., Kulwas A.
Post-mortem concentration of tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in the vitreous body of the human eye.
Klin Oczna 1996, Mar; 98 (3): 205–208
38. Salvesen G., Pizzo S.
Proteinase Inhibitors: α_2 -Makroglobulins, Serpins and Kunins.
In: *Coleman R., Hirsh J., Marder V., Salzman E.; Hemostasis and Thrombosis, Third Edition*, chapter 12
J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1994
39. Sebag J.
The vitreous.
In: *Adlers Physiology of the eye, Ninth Edition*, chapter 9
Mosby Year Book, St. Louis, 1992
40. Siren V., Vaheri A., Immonen I
Secretion of plasminogen activators by cells cultured from subretinal fluid.
Acta Ophthalmol 1994; 72: 218–222
41. Sjaarda R., Thompson J.
Macular hole.
In: *Retina*, Ryan S. R., Third edition, chapter 152.
Mosby, Inc. St. Louis, Missouri, 2001

42. Steinkamp GWK., Hattenbach LO., Heider HW., Scharrer I.
Plasminogen activator and PAI. Detection in aqueous humor of the human eye.
Ophthalmologie 1993; 90: 73–75
43. Takada A., Takada Y., Tetsumei U.
The physiological aspects of fibrinolysis.
Thromb Res 1994; 1: 1–10
44. Thomas L., Trobisch H.
Blutstillung und Fibrinolyse.
In: Thomas L.; Labor und Diagnose; 4. Auflage, S. 656 - 745
Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1992
45. Tripathi B., Park J., Tripathi R.
Extracellular release of tissue plasminogen activator is increased with the phagocytic activity of the retinal pigment epithelium.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1989; 30: 2470-2473
46. Weller M., Wiedemann P., Heimann K.
Proliferative Vitreoretinopathy- is it anything more than wound healing at the wrong place?
Int Ophthalmol 1990; 10: 86-91
47. Wun TC.
Plasminogen activation: biochemistry, physiology and therapeutics.
Crit Rev Biotechnol 1988; 8: 131-148

7. Lebenslauf

Name: Jan Niklas Ulrich

Anschrift: Keuslinstrasse 7
80798 München

Geburtstag und –ort: 12.05.1976 in Göttingen

Eltern: Prof. Dr. med. Wolfgang Ulrich
Dipl. Psych. Ingrid Ulrich, geb. von Boetticher

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung: 1982-86: Grundschule Karl-Heiss, Landshut
1986-93: Hans-Carossa-Gymnasium, Landshut
1993-94: Elizabethton High School, Tennessee, USA
1994-96: Hans-Carossa-Gymnasium, Landshut
1996: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst: 1996-97: Malteser-Hilfsdienst, Landshut

Studium: 11/1997: Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-
Maximilians-Universität, München
8/1999: Ärztliche Vorprüfung
8/2000: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
3/2001: USMLE, Step 1
8/2002: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
9/2002: USMLE, Step 2
11/2003: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Anselm Kampik für die freundliche Überlassung des Themas sowie seine wohlwollende Unterstützung bei der Probengewinnung.

Herrn Dr. Arnd Gandorfer danke ich herzlich für sein unermüdliches Engagement bei der Betreuung dieser Arbeit. Er war mir jederzeit mit Rat und Tat behilflich und liess mich von seinem grossen Fachwissen profitieren. Durch seine Zielstrebigkeit und Unkompliziertheit waren unsere zahlreichen wissenschaftlichen Diskussionen stets sowohl produktiv als auch angenehm freundschaftlich.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. C. Schönfeld und Herrn Dr. M. Bengisu für die lehrreichen Stunden im OP sowie die freundliche und geduldige Mithilfe bei der Akquirierung der Glaskörperproben bedanken.

Für seine Hilfe bei Fragestellungen auf dem Gebiet der Fibrinolyse danke ich Herrn Dr. M. Spannagl von der hämostaseologischen Abteilung der Medizinischen Klinik. Sein grosses Fachwissen half mir, die nötige Klarheit in das „fibrinolytisches Durcheinander“ des Glaskörpers zu bringen.

Frau Ismihan Gökce, MTA, gilt mein Dank für ihre umfangreiche Hilfe bei unseren Laborbestimmungen.

Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei OP-Schwester Birgit für die allmorgendliche Koordination des „für-mich-relevanten“ OP-Programmes.

Abschliessend gebührt ganz besonderer Dank meinen Eltern für die Unterstützung bei dieser Arbeit sowie während des gesamten Studiums.