

Diplomarbeit

Pilotstudie zur Erfassung der hinteren Glaskörperabhebung bei
Patient/Innen mit Diabetischem Makulaödem mittels Optischer
Kohärenztomographie

eingereicht von

Clemens Raphael Kaindlstorfer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik Graz

unter der Anleitung von

Univ.Doz.in Dr.in Gasser-Steiner Vanessa

und

OA Dr. Ivastinovic Domagoj

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 17. Juni 2015

Clemens R. Kaindlstorfer EH

Unterschrift

Vorwort

Die zweigeteilte Arbeit behandelt im Aufbau einleitend die Übersicht zu Diabetes Mellitus, zu dessen Diagnostik und den beiden Grundtypen (Typ I und Typ II). Auf diesen Überblick folgen die Unterpunkte der allgemeinen Therapie und der grundsätzlichen Komplikationen bei DM. Nach den allgemeinen Manifestationen im menschlichen Körper wird der Fokus auf die Auswirkungen am Auge gerichtet: Die Pathogenese und Therapie der diabetische Retinopathie und des diabetische Makulaödems.

Kernstück dieser Arbeit ist dann mit dem zweiten Teil die Pilotstudie zur Erfassung der hinteren Glaskörperabhebung (HGA) bei Patient/Innen mit diabetischem Makulaödem mittels Optischer Kohärenztomographie. Nach einer Einführung zu Gaskörper und Optischer Kohärenztomographie erläutert der Methodenteil die durchgeführte Studie und beschreibt das Studiendesign mit den Ausschlusskriterien und den erhobenen Haupt- und Nebenzielparametern.

Im Anschluss daran werden folgende Ergebnisse präsentiert, interpretiert, sowie mit aktuellen Studien verglichen:

- die Verteilung der Stadien der hinteren Glaskörperabhebung,
- die Pseudophakie und die hintere Glaskörperabhebung,
- intravitreale Medikamentenapplikation und die hintere Glaskörperabhebung,
- die Verteilung von DM Typ I und II,
- epiretinale Membranen (ERM) und der Zusammenhang zu Laser und zum Linsenstatus und
- die Korrelation von HGA und HbA1c-Wert, sowie die Korrelation von HGA und DM-Dauer.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen beiden Betreuern **Frau Doz.in Dr.in Gasser-Steiner Vanessa** und **OA Dr. Ivastinovic Domagoj** bedanken, die es mir ermöglicht haben, meine Diplomarbeit an der Universitäts-Augenklinik Graz zu verfassen und an dieser interessanten Studie teilzuhaben. Sie hatten für meine Fragen, meine Interesse und all meine Anliegen allzeit ein offenes Ohr und standen mir mit aufrichtigem Rat und hilfreichen Stellungnahmen stets vorbildlich zur Seite.

Besonderer Dank gebührt vor allem auch meiner Familie, **meinen Eltern** und Brüdern, die mich in den Jahren meines Studiums stets unterstützt, mich gestärkt und an mich geglaubt haben. Ein großes Dankeschön geht auch an **Stefanie Dollhäubl**, meiner Verlobten, Quelle der Inspiration und Beraterin in EDV-Belangen. Ohne diese Unterstützung wäre vieles nicht möglich gewesen!

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Vorwort.....	3
Danksagungen	4
Inhaltsverzeichnis	5
Zusammenfassung.....	7
Abstract	8
I. ERSTER TEIL – ÜBERBLICK UND EINFÜHRUNG	9
1) Allgemeines zu Diabetes Mellitus	9
Die Diagnostik des DM.....	10
Der HbA1c-Wert	11
2) Diabetes Mellitus Typ I und Typ II	12
Typ I DM.....	12
Typ II DM.....	12
Therapie.....	13
3) Komplikationen des DM	15
Allgemeine Komplikationen des DM	15
Mikroangiopathische Komplikationen	16
4) DM im Auge.....	18
Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie	18
Einteilung von diabetischer Retinopathie und diabetischer Makulopathie	19
Therapie.....	23
II. ZWEITER TEIL – DIE PILOTSTUDIE	29
1) Einleitung und Hintergrund.....	29
Der Glaskörper bei DM	29
Die Optische Kohärenztomographie	31
2) Methoden.....	33
Studiendesign	33
Ausschlusskriterien.....	33
Nebenzielparameter.....	36
Statistische Auswertung	36

3) Ergebnisse – Resultate	37
Die Verteilung der Stadien der HGA.....	37
Die Pseudophakie und die HGA.....	37
IVOM und die HGA	38
Verteilung von DM Typ I und Typ II	38
ERM und der Zusammenhang zu LASER und Linsenstatus	39
Korrelation von HGA und HbA1c-Wert/Korrelation von HGA und DM-Dauer	39
4) Diskussion.....	40
Glossar und Abkürzungen (alphabetisch).....	47
Abbildungsverzeichnis	48
Tabellen- und Diagrammverzeichnis	50
LITERATURVERZEICHNIS	51

Zusammenfassung

Einleitung: Ziel der Pilotstudie war die Erfassung der hinteren Glaskörperabhebung (HGA) bei Patient/Innen mit Diabetischem Makulaödem (DMÖ) mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT). Bei Patient/Innen mit Diabetes Mellitus (DM) kann die hintere Glaskörper-Grenzschicht stark an der Netzhaut haften und dort einen Zug (Traktion) ausüben. Traktionen per se fördern die Entstehung von Makulaödem.

Methoden: Es wurden 107 Patient/Innen (214 Augen) mit DM mittels OCT untersucht. Hauptzielgröße war die Verteilung der HGA-Stadien. Nebenzielparameter waren mögliche Einflüsse von intravitrealer Medikamentenapplikation (IVOM), LASER, Pseudophakie, der Dauer und Typ des DM und des HbA1c-Wertes auf die HGA-Stadienverteilung, sowie mögliche Zusammenhänge zwischen epiretinalen Membranen (ERM) und LASER. Einschlusskriterium war DMÖ bei Patient/Innen mit DM Typ I oder II. Ausschlusskriterien waren proliferative Diabetische Retinopathie (DRP) mit Glaskörper-Blutung, traktive Netzhautabhebung, Neovaskularisationsglaukom, schlechte OCT-Bildqualität aufgrund einer fortgeschrittenen Katarakt und Zustand nach Vitrektomie.

Ergebnisse: 143 Augen (84 Teilnehmer/Innen, davon 33 Frauen (39,3%) und 51 Männer (60,7%)) wurden in die Studie aufgenommen. 45 Augen (31,5%) hatten ERM, 14 Augen (9,8%) Vitreoschisis und 35 Augen (24,5%) waren pseudophak. 44 Augen (30,8%) hatten keine HGA (Stadium 0), 29 Augen (20,3%) Stadium 1, 32 Augen (22,4%) Stadium 2, 28 Augen (19,6%) Stadium 3 und 10 Augen (6,9%) Stadium 4. Pseudophake Augen waren hoch signifikant im Stadium 4 vertreten ($p < 0,001$). Augen mit IVOM zeigten ebenfalls im Vergleich zu jenen, die keine IVOM erhielten, eine signifikant höhere Prävalenz des HGA Stadiums 4 ($p = 0,03$) und Augen mit Lasertherapie hatten ein signifikant höheres Auftreten von ERM ($p < 0,01$).

Zusammenfassung: Die Resultate zeigten, dass Patient/Innen mit DMÖ mit hoher Prävalenz keine HGA (Stadium 0) aufweisen. Nur ein geringer Anteil der Patient/Innen mit DMÖ hatte eine komplette HGA (Stadium 4). Pseudophakie und IVOM korrelieren mit einer kompletten HGA und die Lasertherapie fördert die Entstehung von ERM.

Abstract

Introduction: Aim of the pilot study was to evaluate the posterior vitreous detachment (PVD) in patients with diabetic macular edema (DME) with optical coherence tomography (OCT). In patients with Diabetes Mellitus (DM) the posterior vitreous boundary layer may adhere stronger to the retina and therefore may lead to retinal tractions. Tractions per se promote the development of macular edema.

Methods: 107 patients (214 eyes) with DM were examined using OCT. Main target was the distribution of the PVD-stages. Additional outcome measure points were possible influences of intravitreal operative medications input (IVOM), LASER and cataract surgery to the PVD, possible effects of duration of DM and DM type, possible relationships of epiretinal membranes (ERM), LASER and the lens status and possible effects of HbA1c on the stage distribution. Inclusion criterion was DME in patients with type I or II DM. Exclusion criteria were proliferative diabetic retinopathy (DRP) with vitreous haemorrhage, traction-caused retinal detachment, neovascular glaucoma, poor OCT image quality due to advanced cataracts and state after vitrectomy.

Results: 143 eyes (84 participants, 33 women (39,3%) and 51 men (60,7%)) were included. 45 eyes (31.5%) showed epiretinal membranes (ERM), 14 eyes (9.8%) Vitreoschisis and 35 eyes (24.5%) were pseudophakic. 44 eyes (30.8%) had no PVD (stage 0,) 29 eyes (20.3%) stage 1, 32 eyes (22.4%) stage 2, 28 eyes (19.6%) stage 3 and 10 eyes (6.9%) stage 4. Pseudophakic eyes were highly significant distributed in stage 4 (complete PVD, $p < 0.001$). There was a significantly higher prevalence of eyes with IVOM in stage 4 compared to those who received no IVOM ($p = 0,03$) and a significantly higher prevalence of ERM in eyes with laser therapy (focal and panretinal photocoagulation; $p < 0.01$).

Summary: The results showed that patients with DME have a high prevalence of no PVD (stage 0). Only a few patients with DME had a complete PVD (stage 4). Pseudophakic eyes and IVOM correlate with a complete HGA and laser therapy increases the risk of ERM.

I. ERSTER TEIL – ÜBERBLICK UND EINFÜHRUNG

1) *Allgemeines zu Diabetes Mellitus*

Aktuell betrifft Diabetes Mellitus (DM) ungefähr 366 Millionen Menschen weltweit, mit steigender Prävalenz. (1, 2) Es wird vermutet, dass im Jahr 2030 bis zu 552 Millionen Menschen an dieser Krankheit leiden werden. (1) Bei Erwachsenen gilt DM als führende Neuerblindungsursache. (2, 3, 91) Es existiert zur Einteilung die WHO-Klassifikation nach dem klinischen Schweregrad aus dem Jahr 2000 (4, 5):

1. Impaired glucose tolerance (= gestörte Glukosetoleranz)
2. Non-insulin requiring (= nicht-Insulin-abhängige Patient/Innen mit DM Typ II)
3. Insulin requiring for control (Patient/Innen mit DM Typ II, welche orale Antidiabetika und Insulin als Therapie benötigen)
4. Insulin requiring for survival (Patient/Innen mit DM Typ I oder Typ II, ohne eigene Insulinproduktion)

DM wird in zwei große Gruppen eingeteilt (Typ I und Typ II DM) und stellt einen Überbegriff für Stoffwechselerkrankungen dar, welche mit einer Erhöhung des Blutzuckers (Hyperglykämie) einhergehen. (1, 3, 5) Die Hyperglykämie bewirkt unbehandelt eine Störung der Glukosetoleranz, eine Glukosetoxizität und einen β -Zell-Defekt. Die β -Zellen in der Bauchspeicheldrüse sind für die Insulinproduktion verantwortlich. Insulin reguliert in einem sensiblen Gleichgewicht, gemeinsam mit dem Gegenspieler Glukagon, den Glukosespiegel im Blut. Die stimulierenden und hemmenden Faktoren der Glukoseproduktion bewirken in der Leber eine kontrollierte Einstellung des Blutzuckers: Insulin, die Hyperglykämie, die parasympathische Stimulation u.a. bewirken eine Hemmung der Glukoseproduktion. Im Gegensatz dazu bewirken Glukagon, Adrenalin, Cortisol, Trijodthyronin (T3) u.a. eine Stimulation der Glukoseproduktion. (1, 4)

Während es bei Typ I DM durch einen absoluten Insulinmangel aufgrund autoimmuner bzw. infekttbedingter β -Zell-Destruktion kommt, handelt es sich bei Typ II DM um eine erworbene Insulinresistenz mit einem relativen Insulinmangel.

Weitere Ursachen und Formen von DM sind beispielsweise:

- **Iatrogen DM**, ein durch Medikamente (Diuretika, Antihypertensiva, Chemotherapeutika, hormonelle Substanzen, u.a.) ausgelöster DM. (4, 5)
- **Gestationsdiabetes**, welcher durch die veränderten Stoffwechsellanforderungen in der Schwangerschaft bei 2-3% der Schwangeren vorkommen kann. (1, 4, 5)
- **Endokrinopathie-assoziiertes DM**, wie beispielsweise das Cushing-Syndrom, die Akromegalie, das Phäochromozytom u.a. (5)
- Erkrankungen des exokrinen Pankreas (wie z.B. **Pankreatitiden**) können ebenso wie das **Stiff-man-Syndrom** (eine Autoimmunerkrankung des ZNS und endokriner Drüsen) und das **Wolfram-Syndrom** (autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Krankheit) zu DM führen. (4)

Die Diagnostik des DM

Zur Diagnostik eines DM gehören folgende Faktoren (3, 4, 5):

- **Anamnese** (bestehende familiäre Belastung, Schwangerschaftskomplikationen u.a.)
- **Klinik** (ständige Müdigkeit, starkes Durstgefühl, eine Polyurie/Polydipsie u.a.)
- **Labor:**
 - **Blutzuckerbestimmung:** Um DM zu diagnostizieren gilt es, den Referenzbereich für die Nüchtern-Glukose im Blut zu beachten. Dieser liegt zwischen 60-110 mg/dl (entspricht 3,3 – 6,1 mmol/l). Ein DM liegt per Definition bei einem Nüchtern-Glukose-Wert von über 126 mg/dl (entspricht mehr als 7,0 mmol/l) zu zwei verschiedenen Messzeitpunkten vor. (4, 5) Ein Glukosewert von >200mg/dl im Plasma (nicht Nüchtern-Glukose) gilt als pathologisch. (5, 92)
 - Ein weiterer Parameter zur Diagnostik eines DM ist der HbA1c-Wert. HbA1c ist eine Untergruppe der Hämoglobingruppe A1. (4, 5)
 - Bestimmung der Glukose im Urin (gemessen im Morgenurin, in Tagesportionen und im 24 h-Urin): Falls sich wiederholt Glukose im Urin findet, so liegt bis auf wenigen Ausnahmen ein DM vor. Der Normwert für

die Nierenschwelle von Glukose liegt bei ca. 180 mg/dl Glukose im Blut. Bis 15 mg/dl besteht eine physiologische Glukosurie.

- Bestimmung von Ketonkörpern (β -Hydroxybutyrat, Acetoacetat, Aceton) im Blut: Die Leitsubstanz β -Hydroxybutyrat kann von Schnelltestgeräten nachgewiesen werden. Liegt eine diabetische Ketoazidose vor, so finden sich Werte $> 3,0$ mmol/l β -Hydroxybutyrat. (5)
- Orale Glukosetoleranztest: Dieser hat seine Bedeutung beim Gestationsdiabetes und bei unklaren Fällen und ist ab einem Wert von >200 mg/dl pathologisch. (5)
- Eine weitere Spezialdiagnostik (z.B. zur Abklärung fragwürdiger Hypo- oder Hyperglykämien) ist die **kontinuierliche Blutzuckermessung über 24 h mittels Sensormethode oder Mikrodialyse**. (5)

Der HbA1c-Wert

In der Gruppe der Hämoglobine können die folgenden Hauptgruppen unterschieden werden: Hämoglobin (HB) A₀, HB A₁, HB A₂ und HbF (= fetales Hämoglobin, nur zu 0-1% des adulten Blutes). Der Mensch kann für den Globinteil des Hämoglobins vier Proteinketten synthetisieren (α , β , γ und δ). HB A₀ (entspricht 90% des Hämoglobins im Gesunden) und HB A₁ (entspricht etwa 5-7% im Gesunden) bestehen beide aus zwei α und zwei β – Ketten. Wenn bei Hb A₀ die N-terminale Aminosäure Valin an der β -Kette glykiert wird, dann entsteht aus HB A₀ das HB A₁. Dieses wiederum teilt sich in mehrere Untergruppen, von denen hier das HB A_{1c} (etwa 75-80% der HB A₁-Fraktion) von klinischer Bedeutung ist. (4, 5) Diese Untergruppe wird als "Blutzuckergedächtnis" der letzten 8 Wochen im Behandlungsverlauf der Patient/Innen herangezogen. (4, 5)

Falsch niedrige Konzentrationen können beispielsweise bei einer verkürzten Erythrozytenlebenszeit (z.B. hämolytische Anämie) und in der ersten Schwangerschaftshälfte gemessen werden. Zudem können beispielsweise bei Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie, chronischem Alkoholabusus, in der zweiten Schwangerschaftshälfte und während der Stillzeit, sowie bei hochdosierter Salicylattherapie fälschlich hohe Konzentrationen ermittelt werden.

Der Referenzbereich für das HbA1c im Serum liegt bei $< 6,2 \%$ (entspricht 45 mmol/mol). (5)

2) Diabetes Mellitus Typ I und Typ II

Typ I DM

Beim Typ I DM finden sich irreversible Zerstörungen der insulin-produzierenden β -Zellen des Pankreas. Wenn etwa 80% aller β -Zellen zerstört sind, kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckers (3, 5). Es zeigen sich hier postmortal folgende zwei Befunde:

- Eine Rarefizierung der β -Zellen. Diese ist selektiv und spezifisch für β -Zellen. Die Somatostatin produzierenden δ -Zellen und Glukagon produzierenden α -Zellen bleiben erhalten und intakt.
- Eine Insulitis (Rundzellinfiltration der Langerhans-Inseln), welche durch eine Lymphozyteninfiltration der Langerhans-Inseln entsteht (6). Die Langerhans-Zellen sind als Zellansammlungen im gesamten Kopf des Pankreas histologisch darstellbar. Neben den β -Zellen sind auch α - (produzieren Glukagon), δ - (Somatostatin-produzierend), PP- (Produktion des pankreatischen Polypeptids) und ϵ - Zellen (Ghrelin-Produktion) beschrieben. (1, 4, 5)

Zudem finden sich im Serum der betroffenen Patient/Innen Autoantikörper gegen unterschiedliche Inselzellantigene, welche bereits Jahre vor Manifestation des DM im Serum nachweisbar sind (5). Neben genetischen Faktoren spielt beim Typ I DM auch die Umwelt (Enterovirusinfektionen, intrauterine Rötelnvirus-Infektionen, u.a.) eine Rolle. Für die Beteiligung für Umweltfaktoren spricht unter anderem die Tatsache, dass monozygoten Zwillinge nicht 100%, sondern nur 30-50% konkordant erkranken. (2, 3, 4)

Typ II DM

Beim Typ II DM handelt es sich um eine heterogene Gruppe. Typ II DM entsteht durch eine periphere Insulinresistenz, eine gestörte Regulation der hepatischen Glukoseproduktion und eine verminderten Insulinsekretion bis hin zum β -Zellversagen. (4, 5, 7) Die beiden Faktoren, die peripheren Insulinresistenz und die Sekretionsstörung liegen bei Typ II DM gemeinsam vor und verstärken sich

gegenseitig, wobei noch nicht eindeutig geklärt ist, welcher der beiden Faktoren primär auftritt. (7) Insulinresistent können hier alle erforderlichen Zielgewebe des Insulins, von der Leber über das Fettgewebe bis hin zu den Muskelzellen, werden. (1, 4) Es sind unterschiedliche Auslöser für eine beginnende Insulinresistenz bekannt. Hierzu gehören beispielsweise die Erhöhung der hormonellen Antagonisten des Insulins im Blut (z.B.: Cortisol, Glukagon, Katecholamine, das Wachstumshormon (STH) u.a.) und spezifische Antikörper gegen Insulin an sich (oder auch gegen den Insulinrezeptor). Beim manifesten Diabetes sind zusätzlich die lokale Insulinveränderungen durch die Manipulationen bei subkutanen Insulininjektionen ein weiterer Faktor. Störungen auf der Ebene der Zielzellen sind z.B.: Hyperglykämie, Adipositas, Dauerstress, Infektionen, Erkrankungen der Leber und maligne Erkrankungen. (4) Es liegt bei einer Mehrzahl der Patient/Innen mit Typ II DM eine Adipositas vor. (4, 5)

Ein Großteil der Nachkommen von Diabetikerinnen mit Typ II DM zeigen bereits, ohne selbst an Diabetes erkrankt zu sein, dieselbe Insulinresistenz in den Skelettmuskeln (7).

Während eine mögliche genetische Komponente diskutiert wird, welche heute noch kaum zu beeinflussen ist, zeigen sich positive Effekte bei körperlichem Training und bei Gewichtsabnahme. (4) Je ausgeprägter die Gewichtsabnahme ist, desto rascher können sich die veränderten Stoffwechselfparameter wieder normalisieren. (4)

Therapie

Die Therapie unterscheidet sich zwischen DM Typ I und DM Typ II. Insulin und Insulinanaloga werden bei DM Typ I angewendet. Die Basistherapie des DM Typ II setzt sich aus dem folgenden Stufenschema zusammen, welches je nach Krankheitsausprägung an die individuelle Situation des Patienten adaptiert wird (1, 4, 5):

- **Stufe 1:** Basis der Therapie des Typ II DM ist eine Diabetesschulung mit Schwerpunkt auf Ernährungsumstellung (Gewichtsreduktion) und körperliches (Ausdauer) Training.

- **Stufe 2:** Ein orales Antidiabetikum – Beispiele hierfür sind: Sulfonylharnstoffe, Biguanide (wie Metformin), Repaglinide, α -Glukosidase-Hemmer und Insulinsensitizer wie Thiazolidindione (=Glitazone).
- **Stufe 3:** Die Kombination von Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum.
- **Stufe 4:** Ein Basalinsulin, kombiniert mit einem oralen Antidiabetikum.
- **Stufe 5:** Kombination aus Basalinsulin plus Bolusinsulin plus oralem Antidiabetikum.

Die oben genannten oralen Antidiabetika der **Stufe 2** können grundsätzlich in zwei Gruppen eingeteilt werden: Insulinotrope und die nicht-insulinotrope Medikamente – sie werden in Tabelle 1 angeführt. (5)

Insulinotrop = β-zytotrop	Nicht-insulinotrop = nicht-β-zytotrop
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonylharnstoffe (SH), • Glinide, Repaglinide • DPP-4- Inhibitoren, • Inkretinmimetika 	<ul style="list-style-type: none"> • Biguanide (Metformin), • α-Glukosidase-Hemmer, • Glitazone (Thiazolidindione)
Wirkung an der β -Zelle und Behandlung des Sekretionsdefizits	Periphere Wirkung und Behandlung der Insulinresistenz
Wirkung auch in späteren Erkrankungsstadien	Wirkung vor allem in früheren Erkrankungsstadien
Hypoglykämiegefahr und Gefahr der Gewichtszunahme (bei SH und Gliniden)	Für adipöse Patienten geeignet, da keine Hypoglykämiegefahr

TABELLE 1: Gegenüberstellung der oralen Antidiabetika bei Diabetes Mellitus

- **Sulfonylharnstoffe** führen zu einer Stimulation der Insulinsekretion und so zu einer Normoglykämie. Sie bewirken ein erhöhtes Ansprechen der β -Zellen auf Glukose, sind jedoch nur bei Patient/Innen mit DM Typ II mit noch ausreichender Eigeninsulinbildung geeignet, sofern eine Diätbehandlung mit Gewichts-normalisierung nicht ausreichend ist. Das kardiovaskuläre metabolische Syndrom (siehe Seite 15) kann sich durch die zusätzliche Hyperinsulinämie verschlechtern. (5)

- **Glinide** sind postprandiale Glukoseregulatoren mit einer geringen Wirkung auf den Nüchtern-Blutzucker. Glinide bewirken eine Blockade der ATP-sensitiven Kaliumkanäle und führen daher zu einer raschen, kurzdauernden Insulinsekretion aus den β -Zellen. (5)
- **Metformin** bewirkt eine verzögerte Glukoseresorption aus dem Darm, eine Hemmung der hepatischen Glukoneogenese, eine verstärkte Glukoseaufnahme in die Muskulatur und hat einen diskreten appetitsenkenden Effekt. (5)
- **α -Glukosidase-Hemmer** bewirken in der Dünndarmmukosa eine kompetitive Hemmung der Glukoamylase, der Saccharase und der Maltase. Dadurch werden die postprandialen Blutzucker-peaks abgeflacht. Die derart ungespaltenen Kohlenhydrate stimulieren im unteren Dünndarm ein Enterohermon (das Glukagon-like-peptide 1), welches schließlich die β -Zellen erneut für Glukosereize sensibilisiert. Ein ähnlicher Effekt wird durch ballaststoffreiche Diät erreicht. (5)

3) **Komplikationen des DM**

Allgemeine Komplikationen des DM

Es wird zwischen akuten und chronischen Komplikationen unterschieden. Zu den akuten Komplikationen zählen die Hypoglykämie und der hypoglykämische Schock bei zu hohen Insulinspiegeln, die lebensbedrohliche Ketoazidose und das ketoazidotische Koma, sowie die Lactatazidose. Eine bestehende Hyperglykämie und die Glukosetoxizität führen ohne therapeutische Maßnahmen zu chronischen Komplikation. (1, 4) Bei anhaltender Hyperglykämie kommt es zu irreparablen Schäden in den einzelnen Geweben. Veränderungen sind die Bildung von Advanced Glycosylation Endproducts (AGEs), die Aktivierung der Proteinkinase C, ein erhöhter oxidativer Stress, die erhöhte Produktion von Wachstumsfaktoren (beispielsweise VEGF = vascular endothelial growth factor) u.a. (4, 5) Im Blut zeigt sich eine veränderte Fließeigenschaft mit einer vermehrten Thrombozytenaktivität für die Makroangiopathie verantwortlich. (4, 5) Patient/Innen mit DM leiden häufig an Begleiterkrankungen wie beispielsweise arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Hyperlipidämie.

Dies wird auch als kardiovaskuläres metabolisches Syndrom bezeichnet. (4) Relevant ist zudem ein genetischer Aspekt, welcher die Schwere der diabetischen Retinopathie (DRP) beeinflusst. So haben Patient/Innen mit familiärer Häufung ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko, einen schweren Verlauf der DRP zu erleiden. (2, 3, 4)

Mikroangiopathische Komplikationen

BIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN ZU DEN DIABETISCHEN FOLGEERKRANKUNGEN

Nicht enzymatische Glykierung von Proteinen und Rezeptoren – Die Bildung der AGEs:

AGEs sind nicht enzymatisch glykierte Proteine, welche als Endprodukte des weiter unten dargestellten Stoffwechselweges zu strukturellen Veränderungen in unterschiedlichen Bereichen führen. Endogen erfolgt diese Reaktion insbesondere im Blutkreislauf, bei der im wesentlichen Glucose, Fructose sowie Galaktose mit körpereigenen Proteinen ohne Enzymbeteiligung reagieren. Über die Lebenszeit reichern sich die so entstandenen Endprodukte im Körper an. Die Hyperglykämie führt zu Veränderungen der Proteine, zu deren Funktionsverlust und damit zu organischen Dysfunktionen. (8) Weiters induziert oxidativer Stress (auch exogen durch Noxen und über hochoverhitzte Nahrung) die Bildung von AGEs. (9) Die AGEs führen zu Makrophagenaktivierung, Kollagenquervernetzungen, sowie zur Bindung von Lipoproteinen. Auswirkungen der AGEs erklären sich dadurch, dass strukturellen Auswirkungen vor allem langlebige Proteine betreffen. Beispiele dazu sind die Basalmembrankollagene der Glomeruli (diabetische Nephropathie), die Kristallproteine der Augenlinse und die Myeloproteine der Nerven (DRP). Diese nicht enzymatischen Glykierungsprodukte können, wenn auch vermindert, als Folge des normalen Alterungsprozesses beobachtet werden. (4, 5)

AGEs können folgendermaßen in Zusammenhang zum HB A_{1c}-Wert gebracht werden: (4)

- Es kommt durch über Stunden dauernde Hyperglykämie zu einer Glukoseanlagerung an Proteinen (wie z.B. Hämoglobin, Kollagen, Myelinproteine, u.a.).
- Die Glukose bindet ohne Katalyse durch Enzyme mit ihrer freien Aldehyd-Gruppe bevorzugt an die primäre Aminogruppe des N-terminalen Endes der Aminosäure, eine Verbindung, welche auch als **Schiff'sche Base** bezeichnet wird (= nicht enzymatische Glykierung). (4) Die Schiff'sche Base wird in eine stabile Ketoaminform überführt (**Amadori-Umlagerung**). Diese Ketoaminform aus Glukose und Hämoglobin kann nicht aus den Erythrozyten eliminiert werden und wird erst bei deren Untergang nach etwa 120 Tagen beim Abbau des Hämoglobins eliminiert.
- Der daraus gemessene **HB A_{1c}-Wert** zeigt rückwirkend die gemittelte BZ-Einstellung der letzten 2-3 Monate (je nach Angaben 4-12 Wochen). (4, 5)

Dieser Wert sollte laut den Diabetes-Fachgesellschaften „European Association for the Study of Diabetes“ (= EASD), „American Diabetes Association“ (= ADA) und der „International Diabetes Federation“ (= IDF) nicht größer als 6% des Hämoglobins sein (= 42 mmol/mol). (1) Dieser Wert entspricht näherungsweise einem Durchschnitts-BZ von 126 mg/dl. Ein Absinken des HB A_{1c} um 1% entspricht einem BZ von nur noch 97 mg/dl. Steigt der HB A_{1c}-Wert auf 7% des HBs (= 53 mmol/mol) an, so erhöht sich das Infarktrisiko der Patient/Innen um 40%, bei 8% um 80% im Vergleich zu Patient/Innen mit einem korrekt eingestellten HB A_{1c}-Wert. (1, 5)

Die Auswirkungen der durch Hyperglykämie aktivierten Proteinkinase C:

Die aktivierte Proteinkinase C führt zu einer vermehrten Produktion von extrazellulärer Matrix und Zytokinen. Gefäße entwickeln eine erhöhte Permeabilität und Kontraktilität ihrer Wände, die Zellproliferation nimmt zu und die Na⁺/K⁺-ATPase wird gehemmt. Ausgangspunkt dieser Auswirkungen der Proteinkinase C ist die Glukose, welche das Hauptsubstrat für den Sorbitolweg ist. Durch das Enzym Aldosereduktase (in der Retina reichlich vorhanden) wird in

einem weiteren Schritt Glukose zu Sorbitol umgewandelt. Dieser Vorgang lässt die zelluläre Inositkonzentration abnehmen, aktiviert dadurch die Proteinkinase C und verschiebt die intrazellulären Redoxverhältnisse. Bei Diabetikern ist die Sorbitolkonzentration im Retina-Gewebe erhöht. Der dadurch sinkende Inositgehalt beeinträchtigt die Na^+/K^+ -ATPase und intrazellulär entsteht osmotischer Stress. (4) Ein weiterer Faktor, der zu einer retinalen Neovaskularisation führen kann, ist die Hypoxie, welche Wachstumsfaktoren wie z.B. den VEGF (vascular endothelial growth factor) induziert. Die Hypoxie regt unter anderem Retina-Endothelzellen und Perizyten zur Proliferation an und erhöht deren Rezeptoranzahl für diverse Wachstumsfaktoren. Folgende Parameter können bei DM-Patient/Innen im Serum erhöht gefunden werden: VEGF, Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGFs), das Somatotrope Hormon (STH) und die beiden Adhäsionsmoleküle ICAM-1 (intra cellular adhesion molecule 1) und VCAM (vascular cell adhesion molecule). (4, 10)

4) DM im Auge

Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie

Bei der DRP handelt es sich um verschiedene Retina-Veränderungen, welche durch die Mikroangiopathie bei DM ausgelöst werden. Die Retina ist eines der metabolisch aktivsten Gewebe des menschlichen Körpers und daher anfällig auf Veränderungen in der Versorgung mit Nährstoffen. (11, 12) Die DRP ist die zweithäufigste Ursache für Erblindung bei Erwachsenen. (1, 11, 12) Der Sehverlust entsteht hierbei sekundär durch das diabetische Makulaödem (DMÖ), durch Blutungen aus neuen Gefäßen, eine Abhebung der Retina oder aber auch durch ein Sekundärglaukom. Problematisch ist, dass die Patient/Innen erst in späten Phasen des Krankheitsverlaufes Symptome bemerken. Bereits frühzeitig zeigen sich in der Funduskopie bei erweiterter Pupille Mikroaneurysmen. Diese entstehen durch Verluste von Perizyten in den Gefäßwänden. (13) Ein Verlust an Perizyten führt zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und es kommt zu einem Einstrom von Serum und Lipoproteinen in die Retina. (13) Dies führt in weiterer Folge unbehandelt zu intraretinalen mikrovaskulären

Abnormitäten (IRMAs). IRMAs sind Areale, in denen sich die Kapillaren zunächst erweitern und dann beginnen, neue Gefäße auszubilden. Diese Areale treten im Bereich der ischämischen Retina auf und können ein Zeichen für eine Progredienz der DRP sein. (13) Erfolgt jedoch eine stadiengerechte Therapie in Korrelation zur Bildgebung (OCT = Optische Kohärenztomographie; FLA = Fluoreszenz-Angiographie; Ultraschall, u.a.) und zum Fundusbefund, dann liegt die Erblindungswahrscheinlichkeit der Patient/Innen unter 5%. (14-17)

Durch die Störung der Blut-Retina-Schranke werden Lipide eingelagert (sogenannte harte Exsudate). In Folge dieser Veränderungen kommt es zusätzlich zu Kapillarverschlüssen und dadurch zu punkt- und fleckförmigen Blutungen in der Retina. Werden auch größere Gefäße wie Arteriolen verschlossen, so kommt es im Versorgungsgebiet zu lokalisierten Mikroinfarkten und Ödemen (= weiche Exsudate/Cotton-wool-Herde). (11, 12, 18, 19) Die Mikroinfarkte bewirken auch retinale Neovaskularisationen, welche meist in nächster Umgebung zu diesen nicht mehr ausreichend perfundierten Retina-Gebieten entstehen. Die Neovaskularisationen entspringen entweder aus größeren Retina-Gefäßen, oder aus Gefäßen der Papille. (11) Dabei bleiben sie als IRMAs zunächst im Niveau der Retina, dringen dann aber im Krankheitsverlauf in den präretinalen Raum ein. Die Neovaskularisationen werden vor allem durch die VEGF gefördert. Der zugrunde liegende Vorgang setzt sich aus der Steuerung durch die Aldosereduktase und die Aktivität des Wachstumshormones zusammen. (11, 12, 18-20)

Einteilung von diabetischer Retinopathie und diabetischer Makulopathie

Nach fünfjähriger DM-Dauer weisen etwa 20% der Patient/Innen mit Typ I DM eine DRP auf. Nach zwanzig Jahren steigt diese Zahl auf rund 95%. (11, 20) Davon entwickelt sich aus einem Drittel der Fälle eine proliferative DRP. (20) Diese Zahlen sind bei Patient/Innen mit Typ II DM ähnlich, jedoch mit dem Unterschied, dass diese weniger häufig in eine proliferative Form übergehen. Die Makulopathien zeigen hingegen bei Typ II DM einen ungünstigeren Verlauf und beginnen früher. (4, 5, 11, 12, 19)

Die Stadieneinteilung der DRP wird in Tabelle 2 zusammengefasst: (21)

STADIUM	BEFUND
Keine Retinopathie	Keine sichtbaren Veränderungen
Milde nichtproliferative Retinopathie	Nur Mikroaneurysmen
Mäßige nichtproliferative Retinopathie	Mikroaneurysmen und andere Veränderungen
Schwere nichtproliferative Retinopathie -> wird nach der „4-2-1-Regel“ bestimmt	4 -> mehr als 20 Blutungen in allen 4 Quadranten, oder 2 -> Perlschnurvenen in 2 Quadranten, oder 1 -> 1 Quadrant zeigt ausgeprägte IRMAs
Proliferative Retinopathie	Vasoproliferationen mit präretinalen Blutungen und/oder Glaskörper-Blutungen

TABELLE 2: Stadieneinteilung der Diabetischen Retinopathie nach AAO 2002 (21)

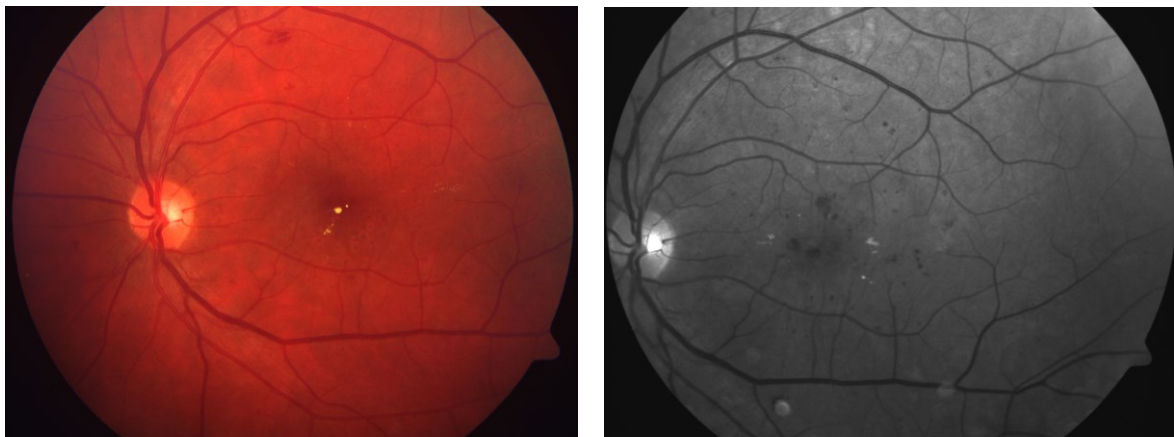


Abb.1: Diabetische Retinopathie, nicht proliferativ, mild

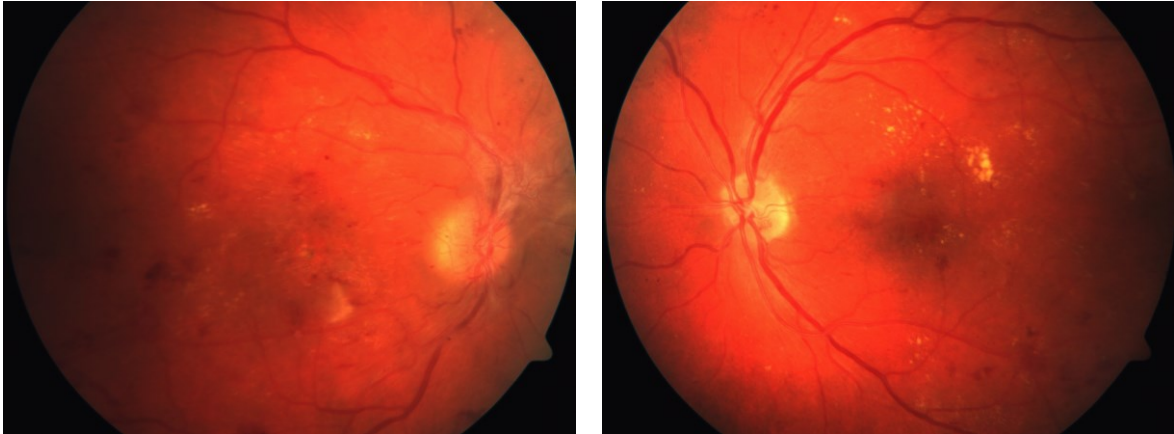


Abb.2: Diabetische Retinopathie, nicht proliferativ, mäßig

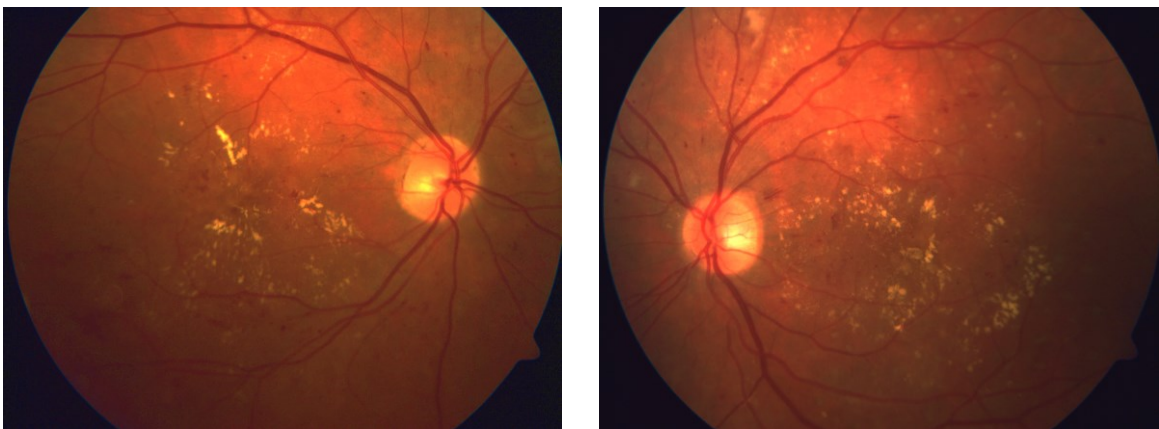


Abb.3: Diabetische Retinopathie, nicht proliferativ, schwer

Bei der proliferativen Retinopathie zeigen sich Neovaskularisationen an der Papille (= NVD, neovascularisation of the disc) und/oder an anderen Stellen (= NVE, neovascularisation elsewhere). Zudem kann begleitend oder isoliert eine Rubeosis iridis (= Gefäßneubildung an der Iris, welche zu einem schweren Sekundärglaukom führen kann) auftreten. Dieses Stadium kann lange asymptomatisch bleiben, es kommt jedoch aufgrund der Insuffizienz im Wandbau der neuen Gefäße häufig zu abrupten Glaskörper-Blutungen. Dies bemerken die Patient/Innen durch eine plötzliche Visusverschlechterung. Die proliferative DRP kann in Phasen hormoneller Veränderungen, wie z.B. in der Pubertät oder während Schwangerschaften schneller voranschreiten. (11, 12, 19)

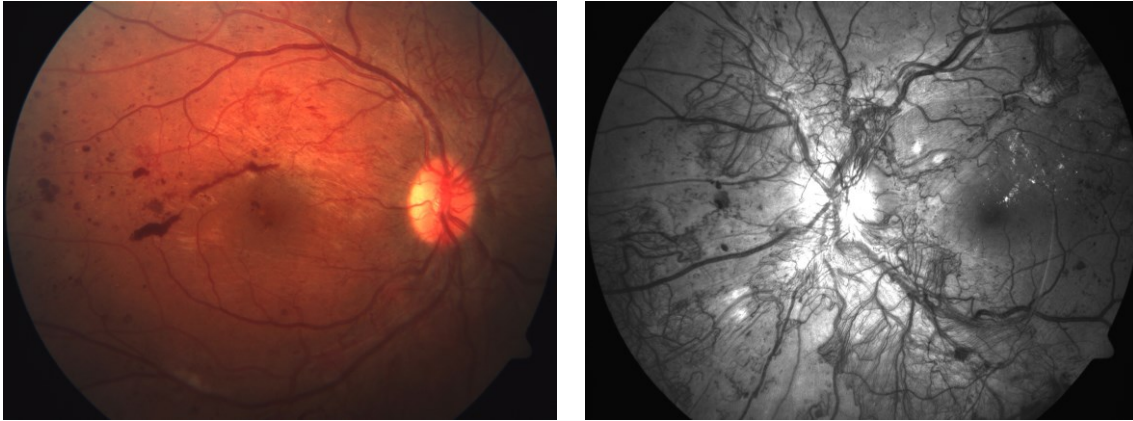


Abb.4: Diabetische Retinopathie, proliferativ

Tabelle 3 fasst die Stadieneinteilung der Diabetischen Makulopathie zusammen:

STADIUM	BEFUND
Milde diabetische Makulopathie	Verdickte Retina und/oder harte Exsudate außerhalb der Makula
Mäßige diabetische Makulopathie	Verdickte Retina und harte Exsudate bis zum Zentrum der Makula, dieses nicht mit einschließend
Schwere diabetische Makulopathie	Verdickte Retina und harte Exsudate im Zentrum der Makula, nicht ischämisch
Persistierendes DMÖ	Bereits fokal oder gitterförmig gelasert ohne Ischämiezeichen in der FLA
Ischämisches DMÖ	Vergrößerte foveale avaskuläre Zone (FAZ); Schwerer Ausfall des perifovealen Kapillarnetzes

TABELLE 3: Stadieneinteilung der Diabetischen Makulopathie nach AAO 2002 (21)

Die Diabetische Makulopathie kann entweder isoliert, oder zusätzlich zur proliferativen Form der DRP auftreten. Sie ist nach EDTRS-Kriterien folgendermaßen charakterisiert: Verdickung der Makula im Zentrum, harte Exsudate im Umkreis von 500µm um das Zentrum herum liegend und/oder ein Makulaödem mit einem Durchmesser von mehr als einem Papillendurchmesser.

(15, 21) Das DMÖ ist rasch klinisch auffällig, da an der Makula bereits geringe Veränderungen zu Sehstörungen führen können. (93)

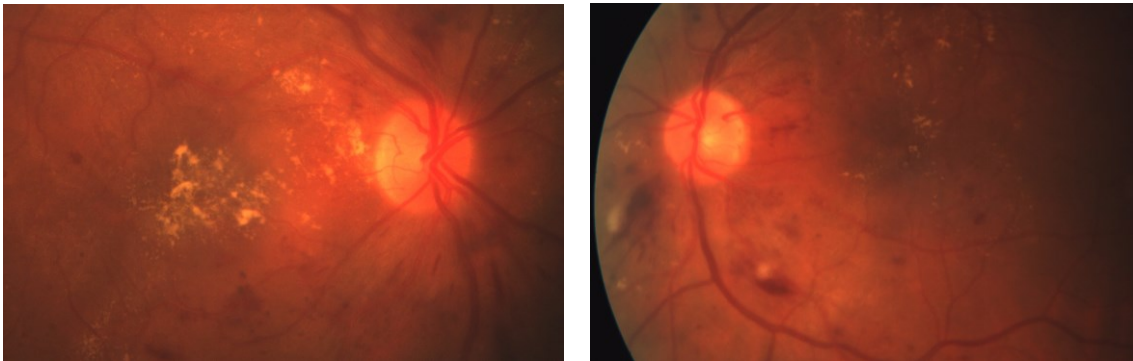


Abb. 5: Diabetische Makulopathie & Diabetische Retinopathie, proliferativ

Je nach Stadium greifen unterschiedliche Behandlungsschemata, welche laufend evaluiert werden, in den Prozess der Therapie ein. (17, 21-23) Als Therapieoptionen stehen grundsätzlich die Observanz mit regelmäßigen Kontrollen, die Laserkoagulation, die intravitreale Medikamentenapplikation (= IVOM) und die Vitrektomie (= Entfernung des Glaskörpers) zur Verfügung. (11, 12, 18-20, 93)

Therapie

Die Laserkoagulation

Ab dem Zeitpunkt, an dem Neovaskularisationen auftreten, ist die Indikation zur Laserkoagulation gegeben. Zudem kann sie in ausgewählten Fällen auch bei einer schweren nicht proliferativen DRP in Erwägung gezogen werden, um ein Fortschreiten der DRP zu verhindern. (23) In den 1950er Jahren entwickelte der deutsche Ophthalmologe Meyer-Schwickerath die Lichtkoagulation der Retina und legte einen Meilenstein zur Entwicklung der Laserbehandlung am Auge. Durch ein Kontaktglas, welches auf die lokal anästhesierte Hornhaut aufgesetzt wird, kann das Zielgebiet fokussiert und mittels eines therapeutischen Laserimpulses verödet werden. Die Laserstrahlen treffen im retinalen Pigmentepithel auf den biologischen Lichtfilter Melanin. Dadurch entsteht eine thermische Absorption mit starker Hitzeentwicklung. Diese exakt applizierte Laserdosis führt durch Denaturierung der Eiweiße zu minimalen lokalen Zellnekrosen, welche sich zunächst als weiße

Herde und im weiteren Verlauf dann als dunkler pigmentierte Retina-Narben darstellen. (11, 12) Die Koagulation bewirkt einen gesenkten Sauerstoffverbrauch des übrigen Retina-Gewebes und verringert somit die Ausschüttung von VEGF und damit das Risiko von Neovaskularisationen. Therapeutisch sind Argonlaser und andere Grün-Laser in Verwendung. (11, 24-28)

- Bei der **panretinalen Laserkoagulation** wird die periphere Retina gelasert, welche ischämisch und/oder avaskulär ist. In mehreren Sitzungen werden bis zu 2000 Herde (je nach Spotgröße) gitterförmig außerhalb der hauptversorgenden Gefäßbögen koaguliert. (24-26, 93)
- Bei der **fokalen Laserkoagulation** wird ein kleinerer, umschriebener Bereich (Mikroaneurysmen, Stellen mit Flüssigkeitsaustritt) gelasert. Diese Stellen können durch eine Fluoreszenzangiographie dargestellt werden und liegen meist nahe der Makula. Bei der fokalen Laserkoagulation kann sich der Visus (standardisiert als EDTRS-Visus, gemessen an der Anzahl gelesener Buchstaben auf einer normierten Sehtafel in festgelegtem Abstand zum Patienten/zu Patientin) zu einem Teil wieder regenerieren. (11, 27, 93, 94)
- Liegt eine Makulopathie mit DMÖ vor, dann wurde bis vor einigen Jahren als first-line-Therapie die **Grid-Laserkoagulation** angewendet: Durch zarte Laserherde und Koagulationen rund um das Zentrum der Retina wurde die gesamte Makula mit Aussparung der Fovea Centralis gelasert. Das Pigmentepithel kann so zur Aktivität angeregt werden und es kann durch vermehrte Pumpaktivität zu einer Abschwellung des DMÖ kommen. Das Ziel der Grid-Laserkoagulation war die Reduktion des Ödems, um einen weiteren Visusverlust zu vermeiden. (11, 12, 28, 94, 95)

Komplikationen bei der panretinalen Laserkoagulation können konzentrische Gesichtsfeldausfälle, Farbsinnstörungen, sekundäre choroidale Neovaskularisationen und Veränderungen in der Dunkeladaptation sein.

Zudem können sich bei ausgeprägter Koagulation epiretinale Gliosen, also auf die Makula aufwachsende Membranen bilden. (11, 12, 19, 29, 30)

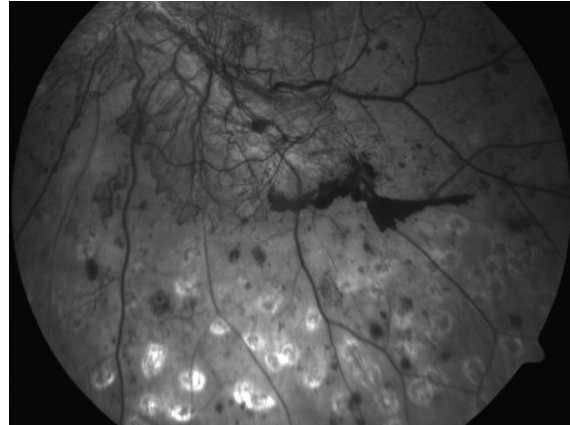
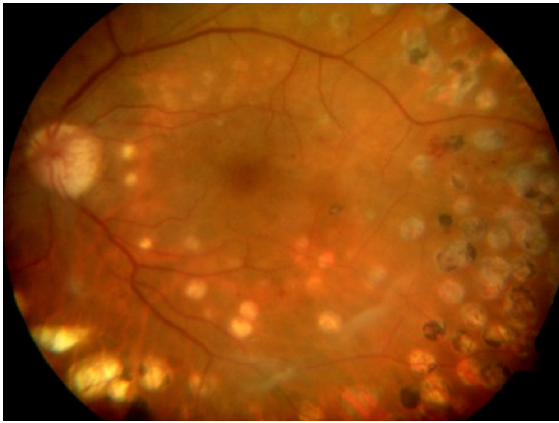


Abb. 6: Panretinale Laserkoagulation

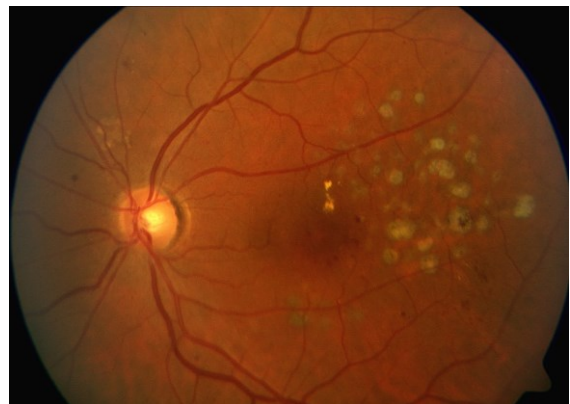
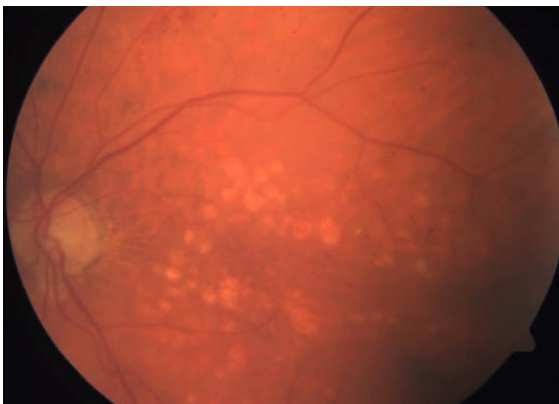


Abb. 7: Fokale Laserkoagulation

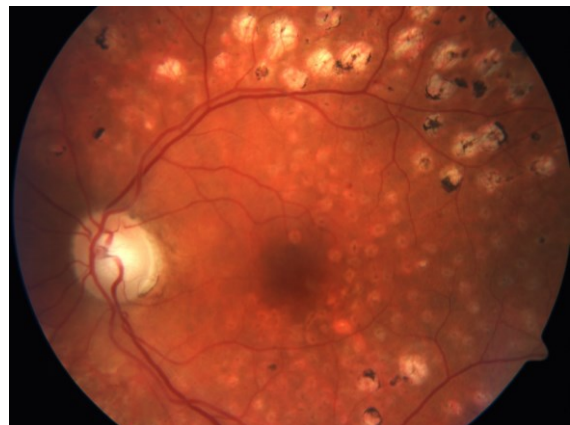
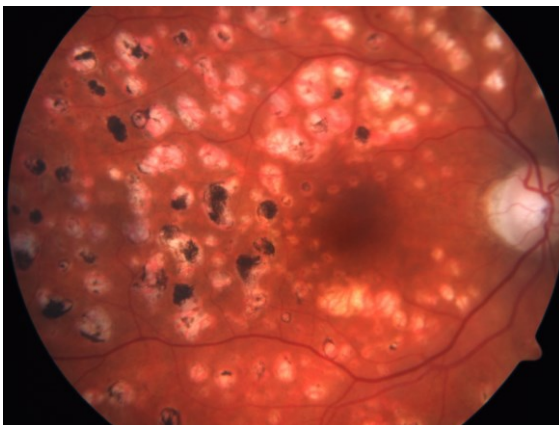


Abb. 8: Grid-Laserkoagulation

Intravitreale operative Medikamentenapplikation

Die IVOM ist seit einigen Jahren die first-line-Therapie zur Behandlung des DMÖ. (31) Zur IVOM stehen unterschiedliche Präparate zur Verfügung: Rekombinante, humanisierte monoklonale Antikörper, welche unter anderem (wie z.B. Bevacizumab) in Chinese Hamster Ovary - Zellen hergestellt werden, bilden eine Gruppe. Diese Antikörper binden als Anti-VEGF (= gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor gerichtete Präparate) selektiv an Rezeptoren von Endothelzellen und hemmen ihre biologische Aktivität. Der genaue Mechanismus erklärt sich durch die Bindung des Anti-VEGF-Präparates an VEGF-A-Isoformen (beispielsweise VEGF110, VEGF121 und VEGF165), welche dann nicht mehr an die Rezeptoren VEGFR-1 und VEGFR-2 binden können. (32) Die Bindung von VEGF-A an diese Rezeptoren würde Endothelzellproliferation und Neovaskularisation, sowie vaskuläre Leckage verursachen.

Durch Anti-VEGF-Präparate wird allgemein die Entstehung von Neovaskularisationen gehemmt und am Auge kann sich zusätzlich ein Makulaödem wieder zurückbilden, da sich die Gefäßpermeabilität und dadurch die Blut-Retina-Schranke verbessert. (31, 32) Der Mechanismus der durch Anti-VEGF-Präparate veränderten VEGF-A-Isoformen wird intravitreal genutzt und Bevacizumab ist eines dieser Wirkstoffe. (32, 33) Es ist für die Therapie des kolorektalen Karzinoms zugelassen. Auch für andere Krebsformen, wie das metastasiertes Mammakarzinom, das fortgeschrittene metastasierte oder rezidivierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC), das fortgeschrittene und/oder metastasierendes Nierenzellkarzinom, das Ovarialkarzinom und das Glioblastom findet Bevacizumab Anwendung. (33) Bevacizumab wird weltweit am Auge off-label verwendet und in den Niederlanden besteht die Anti-VEGF-Therapie bei Retinaerkrankungen bereits zu 100% aus Bevacizumab. Off-label bedeutet, dass es für die intravitreale Applikation keine Zulassung gibt und die Patient/Innen mittels einer eigenen Einverständniserklärung darüber aufgeklärt werden. Große Studien wie BOLT; RESOLVE und RISE/RIDE zeigen die Sicherheit und Wirksamkeit der IVOM von Anti-VEGF-Präparaten (34-36, 96, 97) Es gibt neben Bevacizumab auch für die Anwendung am Auge zugelassene Präparate wie Ranibizumab und Aflibercept.

Diese Präparate sind jedoch im Vergleich zu Bevacizumab bei vergleichbarer Wirkung deutlich teurer. (37-43, 98, 99)

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Bevacizumab wurde in der CATT-Studie mit hoher Evidenz (Phase 3 Studie) bei Patient/Innen mit altersbedingter Makuladegeneration nachgewiesen. (44) Aufgrund der metabolischen Aktivität im Auge lässt die Konzentration der Anti-VEGF Medikamente und somit deren Wirkung mit der Zeit nach. Es zeigte sich, dass der IgG-Antikörper Bevacizumab mit einem spezifischen Gewicht von 149kDa eine intravitreale Halbwertszeit von 9,82 Tagen hat. Im Vergleich dazu hat das Fab-Fragment Ranibizumab, mit einem spezifischen Gewicht von nur 48kDa, eine intravitreale Halbwertszeit von 7,19 Tagen. (45-49)

Alternativ zur Anti-VEGF-Therapie gibt es Steroide als eine zweite Medikamentengruppe zur IVOM. Ein Präparat ist hier beispielsweise das off-label verwendete Triamcinolon. Dies ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der synthetischen Glucocorticoide. Weitere in Österreich zugelassene Präparate sind beispielsweise Ozurdex (Dexamethason-Depotpräparat), oder Fluocinolon. (31, 50, 51, 100, 101) Die Steroid-Präparate verbessern die Gefäßstruktur und dadurch die Blut-Retina-Schranke. Zudem wirken sie entzündungshemmende, immunsuppressiv und senken die Ausschüttung des VEGF. (52) Ein positiver Aspekt der Depot-Steroide ist die im Vergleich zu den VEGF-Hemmern längere Wirkungsdauer und die dadurch seltenere Injektionshäufigkeit. Nebenwirkungen der Steroide sind einerseits eine Kataraktentwicklung und andererseits ein möglicher Anstieg des Augeninnendrucks. (33, 50-54) Der Glaskörper dient als Speicher, sowohl des Medikamentes, als auch für toxische Metabolite. Die hintere Hyaloidmembran ist die Verbindung und direkte Grenze zwischen Glaskörper und Retina. Dies ist von Bedeutung, da diese Verbindungsmembran bei Patient/Innen mit DM Veränderungen aufweisen kann. (55, 56)

Vitrektomie

Kommt es nun im Krankheitsverlauf zu persistierenden Glaskörper-Blutungen, zu traktiven Retina-Ablösungen, oder zur Membranbildung auf der Retina-Oberfläche, so ist eine Vitrektomie indiziert. Bei diesem Eingriff wird der Glaskörper mitsamt den Blutungen und den Traktionsmembranen entfernt. Die Vitrektomie verändert die Glaskörper-Retina-Grenze grundlegend. Beispiele dieser Veränderungen sind, dass das oben genannte Speichermedium als Ganzes wegfällt, es zu einer veränderten Oxygenierung der Retina kommt und die Verwachsungen zw. Glaskörper und Retina, welche Traktionen bedingen können, entfernt werden können. (11, 57, 58)

Die Pars-Plana-Vitrektomie gilt als die Standardmethode in der modernen Glaskörper-Chirurgie. Hierbei werden das Vitrektomiegerät (welches den Glaskörper gleichzeitig schneiden und absaugen kann) und eine adaptierte, bewegliche Lichtquelle durch zwei feine 0,6 mm (23G) Durchmesser messende Einschnitte in der Pars Plana des Corpus ciliare eingeführt (etwa 3,5 bis 4 mm hinter dem Limbus corneae). (11, 19) Intraoperativ sorgt eine Infusion mit physiologischer balancierter Salzlösung (über einen dritten Zugang) für die Tonisierung des Augapfels. Da die Instrumente alle mit demselben Durchmesser ausgestattet sind, können sie in diesen drei Zugängen frei gewechselt werden. Der Operateur/die Operateurin kann dann durch die erweiterte Pupille und das Operationsmikroskop die Instrumente im Augennern steuern. (11, 12) Durch die Vergrößerung werden feine Manipulationen möglich, denn auch das Operationsmikroskop ist speziell angepasst: Eine Lupe wird, im gleichen Prinzip wie bei einem indirekten Ophthalmoskop, mit dem Mikroskop verknüpft und das so entstandene Bild durch eine Umkehroptik aufgerichtet. Dadurch sind Vergrößerungen von 6-25-facher Größe des Augennern möglich. Die Geschwindigkeit und Saugstärke des Vitrektomiegeräts werden mittels Fußschaltern gesteuert. Es gibt zudem noch weitere Spezialinstrumente, wie diverse Häkchen, Mikropinzetten und Saugkanülen. (4, 11, 19) Kammerwasser hat den gleichen Brechungsindex wie der entfernte Glaskörper und füllt den entstandenen Innenraum innerhalb einiger Tage wieder auf. Neben den operativen Methoden gibt es auch Forschungen zur medikamentösen Vitreolyse

durch Enzyme wie Hyaluronidase, Chondroitinase oder Plasmin. (40) Diese Medikamente haben nach letzten Untersuchungen das Potential, die Anzahl an Operationen zu vermindern, da sie enzymatisch auf die Glaskörper-Retina-Grenze einwirken und so die Verbindung zwischen Glaskörper und Retina trennen können. (40, 55, 56, 59-63)

II. ZWEITER TEIL – DIE PILOTSTUDIE

1) Einleitung und Hintergrund

Der Glaskörper bei DM

Der Glaskörper, ein Hydrogel, welches etwa 65% des Augeninhaltes ausfüllt, besteht aus an Hyaluronsäure gebundenem Wasser. Durch die Bindung an dieses Mukopolysaccharid und durch die Stabilisierung mittels kollagenhaltigen Fibrillen erhält der Glaskörper eine gelartige Konsistenz. Grenzschiicht ist hier die, ebenfalls transparente, Membrana Hyaloidea, welche den Glaskörper auch an seiner Umgebung, der Netzhaut und der hinteren Linsenkapsel fixiert. Der Glaskörper ist vor allem an der Papille (Martegiani-Ring), an Anheftungen der Ora serrata (Glaskörper-Basis) und an peripheren Gefäßen befestigt. (11, 19)

Die Neovaskularisationen können von ebendiesen peripheren Gefäßen ausgehen und der Glaskörper kann im Verlauf wie eine Leitschiene für die neuen Gefäße fungieren. Die Neovaskularisationen sind bei DM qualitativ minderwertig und können leicht rupturieren. Wenn es im Krankheitsverlauf zu Blutungen kommt, kann sich die Glaskörpergrenzschiicht in Anschluss zu den Blutungsherden lösen, sich verdicken oder aber über Verklebungen zu einer Traktionsbildung an der Retina führen. (11, 19) Der Glaskörper besitzt ein bioaktives Phospholipid, die so genannte Lysophosphatische Säure, welche eine wesentliche Rolle in der Förderung, sowie auch in der Hemmung (= Regressionsaktivität) von Zellwachstum spielt. So beeinflusst die Lysophosphatische Säure maßgeblich das stabile Gleichgewicht im Glaskörper. (64)

Studien konnten zeigen, dass bei DRP die Regressionsaktivität durch mangelndes Ansprechen der Endothelzellen verloren geht und es zu unkontrolliertem Zellwachstum kommen kann. (61, 62, 64-66)

Physiologisch beginnt die hintere Glaskörperabhebung (HGA), definiert als die Abhebung der hinteren Glaskörper-Grenzschicht von der Retina, in der 4. - 5. Lebensdekade. (66-68) Die initialen HGA-Stadien schreiten mit fortschreitendem Alter fort, sodass in der 7. Lebensdekade der Großteil der Bevölkerung eine komplette HGA aufweist.

Während die komplette HGA mit keinen wesentlichen Komplikationen assoziiert ist, ist die inkomplette HGA häufig mit diversen Retina-Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden. (59, 61, 68-71)

Bei Patient/Innen mit DM kann die hintere Glaskörper-Grenzschicht an manchen Retina-Stellen stärker haften und somit einen Zug an der Retina (Traktion) ausüben. (65, 68, 72) Traktionen per se fördern die Entstehung von Makulaödemen. (59) Bei vielen Patient/Innen wird die hintere Glaskörpermembran in der OCT als gespalten und/oder verdickt dargestellt. (73) Diese Spaltung der Glaskörpergrenzmembran wird als Vitreoschisis bezeichnet (73) Hikichi T et al belegte, dass die komplette HGA zur Rückbildung des DMÖ führen kann. (74) Es wurden hierzu 82 Patient/Innen mit Typ II DM über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Diagnosestellung begleitet und aufgezeichnet, welche Parameter eine Ödemrückbildung bewirkten. (74) Gaucher et al zeigte 2004, dass bei Patient/Innen mit DMÖ eine perifoveale Abhebung mit fovealer Haftung (wurde als Stadium-1-Abhebung klassifiziert) bei 53% der Teilnehmer vorhanden war. (68) Im Gegensatz dazu waren es bei der Vergleichsgruppe ohne DMÖ nur 22,4 %. Hier war dafür der Anteil an Patient/Innen ohne HGA (= Stadium 0) mit 69,4% am höchsten (im Vergleich hatten nur 38,3% der Gruppe mit DMÖ ein Stadium 0). (68) Es ist daher von Interesse, wie die Stadien der HGA bei Patient/Innen mit DMÖ verteilt sind. Zur Darstellung der Glaskörper-Retina-Grenze eignet sich die OCT, da sie detailgetreue Aufnahmen ermöglicht.

Die Optische Kohärenztomographie

Bei der OCT handelt es sich um eine hochauflösende, nicht-invasive Untersuchungsmethode mit diversen Anwendungsgebieten in der Medizin, wie beispielsweise zur Darstellung der Netzhaut. Das zugrunde liegende Prinzip ist die Interferometrie, bei der Wellen diverser Art mittels Interferenz zu einem Interferogramm überlagert werden, sodass ein zweidimensionales Schnittbild entsteht. Die OCT hat den Vorteil der kontaktlosen Untersuchung bei sehr hoher Auflösung. Zusätzlich gibt es bei der OCT noch die Möglichkeit, dreidimensionale Aufnahmen zu generieren. (11, 12, 19)

In dieser Studie wurde das Heidelberg Spectralis OCT (SD-OCT = Spektral-Domänen OCT oder FD-OCT = Fournier-OCT) von Heidelberg Engineering verwendet, welches im Vergleich zu älteren Time-Domain OCTs (TD-OCT) schneller arbeitet und dabei hochauflösendere Bilder generiert. (75) Während die TD-OCTs mit beweglichen Referenzspiegeln arbeiten, um die Reflexionszeit des Lichtes zu messen, basiert das SD-OCT auf einer nicht-mechanischen Technologie (ein Spektrum mehrerer Wellenlängen). (75) Die TD-OCTs können derart etwa 400 axiale Scans (A-Scans) pro Sekunde erfassen, im Vergleich zu 40 000 A-Scans pro Sekunde bei den SD-OCTs. (76, 77) Die Anzahl der Scans/Sekunde ergibt die Auflösung des Bildes. (75, 78) Die OCT hat sich für Patient/Innen mit diabetischen Netzhautveränderungen als wichtige Zusatzdiagnostik (ergänzend zur Funduskopie und zur FLA) etabliert, da die Netzhaut nicht-invasiv und hochauflösend dargestellt werden kann (z.B.: Stadium 0 bis 3 der HGA, Abb. 9–12). (42, 65-69, 72, 79-85)

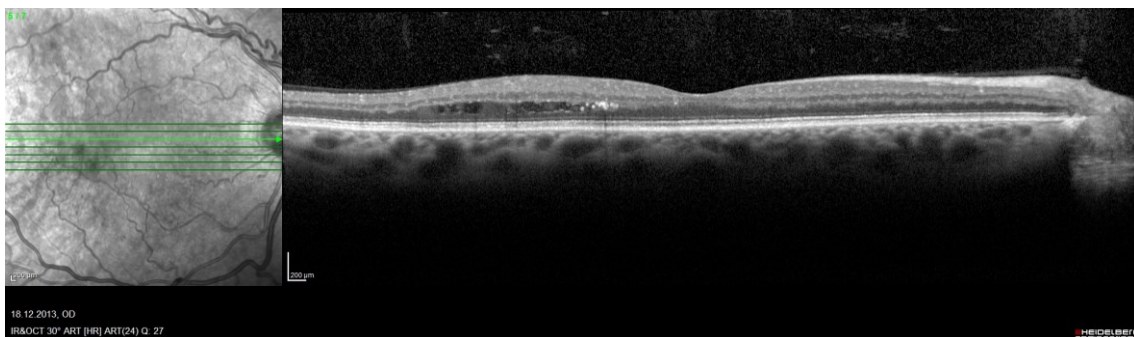


Abb. 9: Stadium 0 der hinteren Glaskörperabhebung, der Glaskörper allseits anliegend.

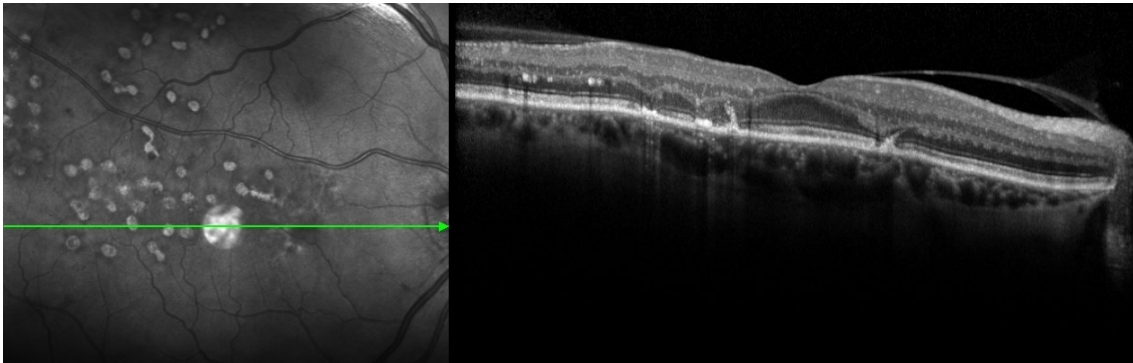


Abb. 10: Stadium 1 der hinteren Glaskörperabhebung, rechts im Bild abgehobener Glaskörper, links im Bild noch anliegend.

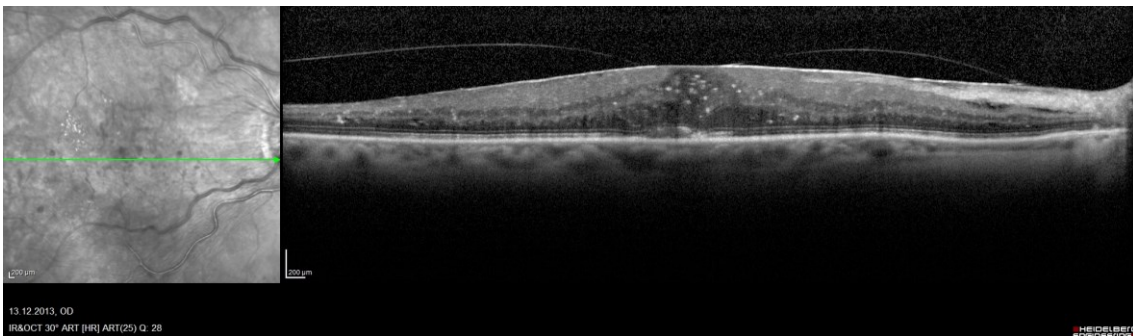


Abb. 11: Stadium 2 der hinteren Glaskörperabhebung, Glaskörperabhebung in allen Quadranten der Makula mit Anheftung an der Fovea.

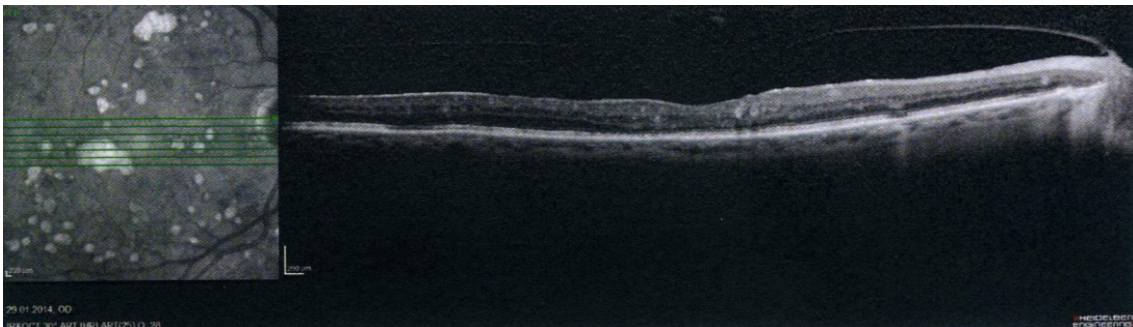


Abb. 12: Stadium 3 der hinteren Glaskörperabhebung, Glaskörperabhebung in allen Makula-Quadranten und an der Fovea, jedoch Anheftung in der Peripherie und am N. Opticus.

Abbildung 13 zeigt eine Vitreoschisis im Stadium 2 der HGA:

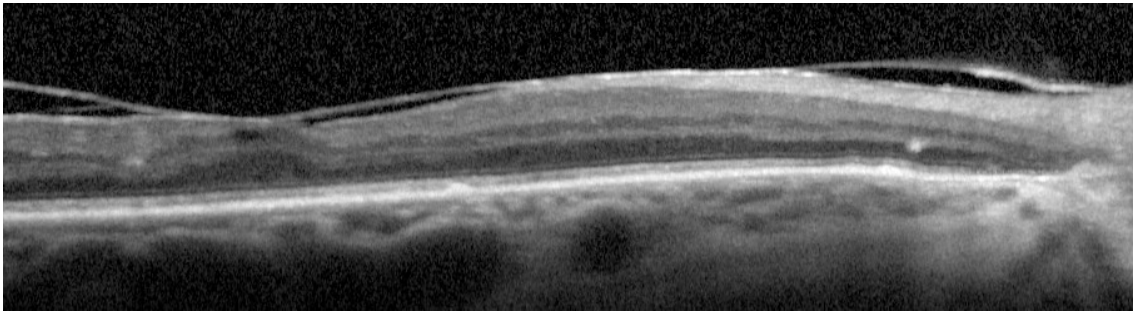


Abb. 13: Vitreoschisis, einerseits am N. Opticus rechts im Bild und andererseits links im Bild neben der Fovea.

2) Methoden

Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Pilotstudie, deren Durchführung von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz bewilligt wurde. Alle Patient/Innen, welche im Zeitraum von November 2013 bis Februar 2014 in die Diabetesambulanz der Universitäts-Augenklinik gekommen waren, wurden im freien Einverständnis gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Bei ihnen wurde nach schriftlichem Einverständnis eine SD-OCT der Netzhaut im Bereich der Makula durchgeführt. Es wurden 107 Patient/Innen (214 Augen) mit DM untersucht.

Dabei wurden die folgenden Daten pseudonymisiert erhoben und in einer Excel-Tabelle verarbeitet: Anzahl der Patient/Innen und Anzahl der Augen, Alter und Geschlecht, Dauer des DM und der DM-Typ (I oder II), bisherige Behandlungen (Laser, IVOM) und der Status von Retina und Glaskörper.

Einschlusskriterium

- DMÖ bei Patient/Innen mit DM Typ I oder II.

Ausschlusskriterien

- Proliferative DRP mit GK-Blutung
- Traktive NH-Abhebung
- Neovaskularisationsglaukom

- Schlechte OCT-Bildqualität aufgrund einer fortgeschrittenen Katarakt
- Zustand nach Vitrektomie

Hauptzielgröße - die Verteilung der Stadien der HGA nach Uchino et al. (72):

- **Stadium 0:** Keine HGA
- **Stadium 1:** inkomplette, perifoveale HGA in bis zu 3 Makula-Quadranten
- **Stadium 2:** inkomplette, perifoveale HGA in allen Makula-Quadranten
- **Stadium 3:** inkomplette HGA über den gesamten hinteren Pol, mit Restanhaftung in der mittleren Netzhautperipherie
- **Stadium 4:** vollständige HGA bis zur Glaskörperbasis

Abb. 14 zeigt (in den Beispielen A – E) die fünf Stadien der HGA, dargestellt mit dem *Cirrus HD OCT* der Firma Zeiss:

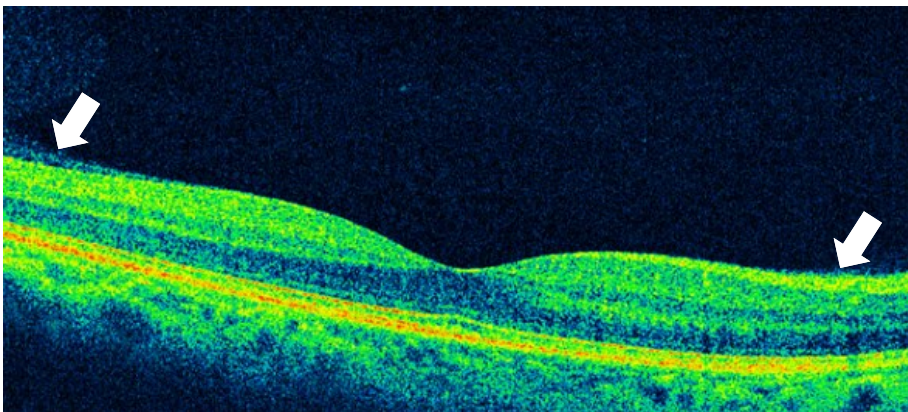


Abb. 14, A: Stadium 0 der hinteren Glaskörperabhebung. Die Pfeile links und rechts markieren die allseits anliegende Glaskörpergrenzschicht.

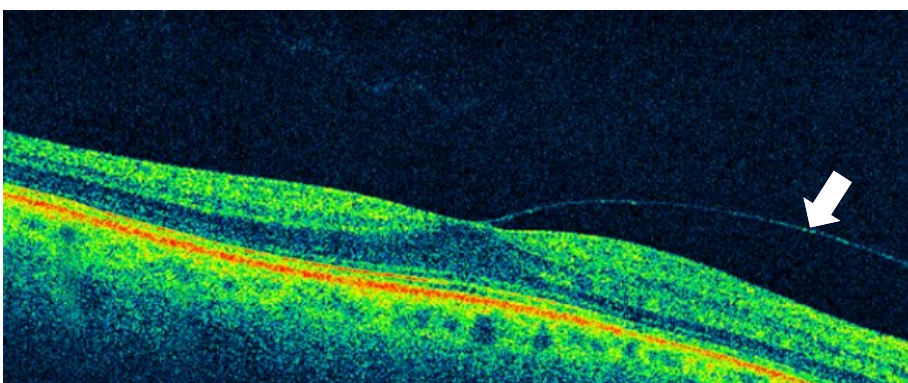


Abb. 14, B: Stadium 1 der hinteren Glaskörperabhebung.

Der Pfeil rechts im Bild kennzeichnet die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht in mindestens 1 Makula-Quadranten. Im gegenüberliegenden Makula-Quadranten liegt die Glaskörpergrenzschicht an.

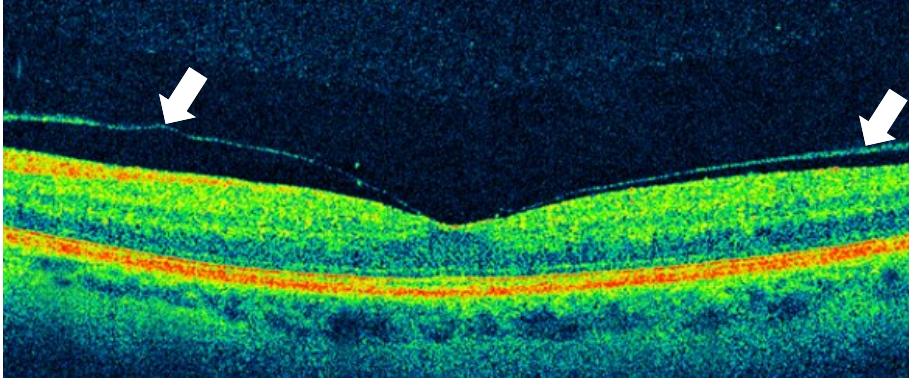


Abb. 14, C: Stadium 2 der hinteren Glaskörperabhebung. Die Pfeile rechts und links im Bild kennzeichnen die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht in allen Makula-Quadranten. Die Glaskörpergrenzschicht liegt noch im Bereich der Fovea an.

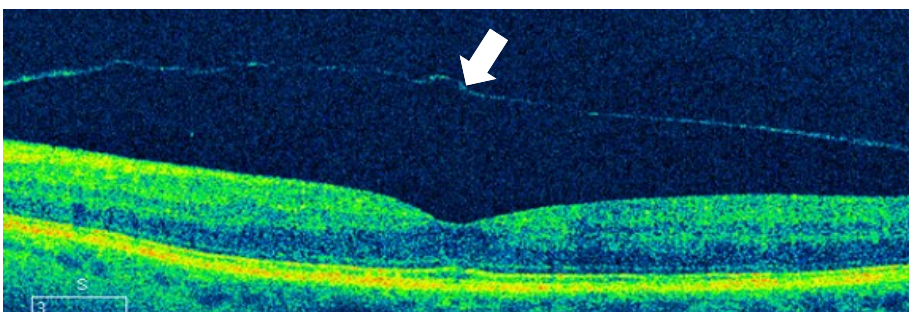


Abb. 14, D: Stadium 3 der hinteren Glaskörperabhebung. Der Pfeil in der Bildmitte kennzeichnet die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht in allen Makula-Quadranten inklusive der Fovea. In der mittleren Peripherie bestehen noch vitreoretinale Anheftungen.

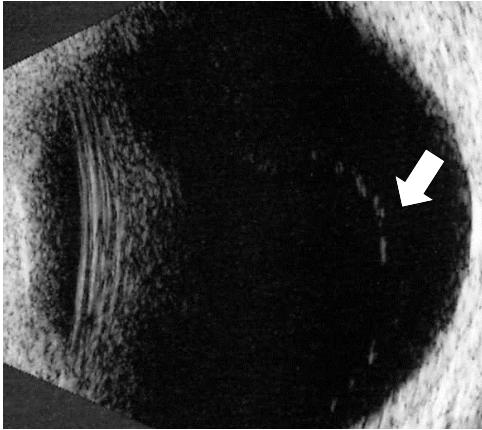


Abb. 14, E: Stadium 4 der hinteren Glaskörperabhebung. Ultraschallaufnahme. Der Pfeil rechts im Bild kennzeichnet die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht, welche von der kompletten Netzhaut abgehoben ist.

Nebenzielparameter

- Mögliche Einflüsse von IVOM und LASER auf die HGA
- Mögliche Einflüsse der Pseudophakie auf die HGA
- Mögliche Einflüsse der Dauer des DM und des DM-Typ
- Mögliche Zusammenhänge von ERM und LASER
- Mögliche Zusammenhänge von ERM und dem Linsenstatus
- Mögliche Einflüsse des HbA1c-Wertes

Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik erhoben und in Excel-Tabellen kategorisiert. Die deskriptive Statistik wurde als *Mittelwert±Standardabweichung* angegeben. Assoziationen zwischen kategorischen Daten wurden mittels *Fisher exact Test* errechnet. Korrelationen wurden mittels der Spearman-Korrelation errechnet. Als signifikant galt ein p-Wert <0.05 .

3) Ergebnisse – Resultate

Es konnten 143 Augen (84 Teilnehmer/Innen) in die Studie aufgenommen werden. Von den gesamt 84 Teilnehmer/Innen waren 33 Frauen (39,3%) und 51 Männer (60,7%). Das Durchschnittsalter betrug 68.9 ± 12.8 Jahre. Bei 45 Augen (31,5%) zeigten sich epiretinale Membranen (ERM), bei 14 Augen (9,8%) fand sich eine Vitreoschisis und 35 Augen (24,5%) waren pseudophak.

Die Verteilung der Stadien der HGA

Diagramm 1 zeigt die Verteilung der HGA bei den eingeschlossenen Patient/Innen. Am häufigsten wurde das Stadium 0 der HGA beobachtet. Das Stadium 4 der HGA war am seltensten aufgetreten (Diagramm 1)

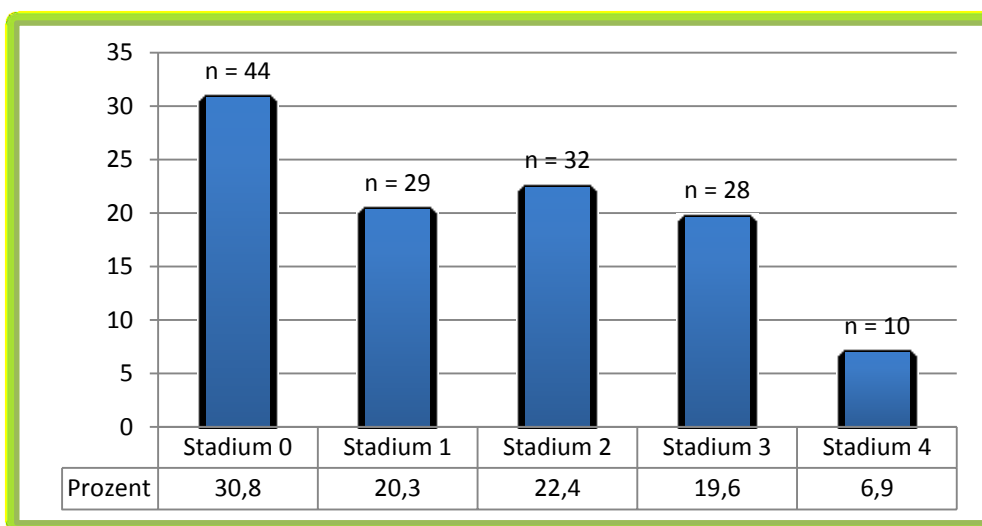


DIAGRAMM 1: Verteilung der Patient/Innen in den einzelnen Stadien der hinteren Glaskörperabhebung.

Die Pseudophakie und die HGA

Pseudophake Patient/Innen wiesen eine etwas geringere Prävalenz des HGA Stadiums 1 auf, während die Prävalenz des HGA Stadiums 4 deutlich höher war (Tabelle 4). Bei den anderen Stadien gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den pseudophaken und den phaken Patient/Innen.

	Phak (108 Augen)	Pseudophak (35 Augen)	P wert
Stadium 0	37 (34,3%)	7 (20%)	0,3
Stadium 1	21 (19,4%)	8 (22,9%)	0,6
Stadium 2	25 (23,8%)	7 (20%)	0,8
Stadium 3	22 (20,4%)	6 (17,1%)	0,7
Stadium 4	3 (2,8%)	7 (20%)	<0,001

TABELLE 4: Linsenstatus und Stadieneinteilung der hinteren Glaskörperabhebung, Fisher exakt Test

IVOM und die HGA

Bei Patient/Innen, die eine IVOM erhielten, war die Prävalenz des HGA Stadiums 4 signifikant höher als bei denen, die keine IVOM erhielten (Tabelle 5). Die Verteilung andere HGA Stadien war ungefähr gleich zwischen den beiden Gruppen.

	IVOM (115 Augen)	Kein IVOM (28 Augen)	P wert
Stadium 0	34 (29,6%)	10 (35,7%)	0.63
Stadium 1	25 (21,7%)	4 (14,3%)	0.36
Stadium 2	26 (22,6%)	6 (21,4%)	0.97
Stadium 3	21 (18,3%)	7 (25%)	0.35
Stadium 4	9 (7,8%)	1 (3,6%)	0.03

TABELLE 5: IVOM-Therapie und Stadieneinteilung der hinteren Glaskörperabhebung, Fisher exakt Test

Verteilung von DM Typ I und Typ II

Der überwiegende Anteil der Patient/Innen hatte DM Typ II (91,6%). Patient/Innen mit DM Typ I wiesen vorwiegend keine HGA auf während bei der Mehrzahl der Patienten mit DM Typ II eine HGA nachzuweisen war (Tabelle 6). Statistisch gesehen konnte aber kein Zusammenhang zwischen Diabetes Typ und der Prävalenz eines HGA Stadiums festgestellt werden (Tabelle 6).

	Typ I (12 Augen)	Typ II (131 Augen)	P wert
Stadium 0	8 (66,7%)	36 (27,5%)	0,6
Stadium 1	2 (16,7%)	27 (20,6%)	0,9
Stadium 2	1 (8,3%)	31 (23,7%)	0,1
Stadium 3	1 (8,3%)	27 (20,6%)	0,2
Stadium 4	0	10 (7,6%)	

TABELLE 6: Typ des DM und die Stadieneinteilung der hinteren Glaskörperabhebung, Fisher exakt Test

ERM und der Zusammenhang zu LASER und Linsenstatus

Das Vorhandensein von ERM steht im signifikanten Zusammenhang mit fokaler und/oder panretinaler Laser-Behandlung (Tabelle 7, $p < 0,01$). Es konnte aber bei dieser Subgruppe mit ERM kein Zusammenhang zwischen Pseudophakie und dem Vorhandensein der kristallinen Linse festgestellt werden (Tabelle 7)

Laser (75 Augen)	Kein Laser (68 Augen)	P wert
34 (45,3%)	11 (16,2%)	0,01
Phak (108 Augen)	Pseudophakie (35 Augen)	P wert
34 (31,5%)	9 (25,7%)	0,75

TABELLE 7: Die epiretinalen Membranen und ihr Zusammenhang zu LASER/zum Linsenstatus, Fisher exakt Test

Korrelation von HGA und HbA1c-Wert/Korrelation von HGA und DM-Dauer

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Prävalenz von jeweiligem Stadium mit HbA1c festgestellt werden ($r = -0,8$; $p = 0,5$; Spearman correlation).

4) Diskussion

Unsere Studie zeigt, dass bei Patient/Innen mit DMÖ das HGA-Stadium 0 mit 30,8% das häufigste und Stadium 4 mit 6,9% das seltenste ist. Stadium 1 kam in 20,3% vor, Stadium 2 in 22,4%, und Stadium 3 in 19,6%. Die Stadieneinteilung geht auf Uchino et al. (66) zurück, der im Jahr 2001 gesunde Probanden mittels TD-OCT untersuchte und die HGA-Stadien basierend auf der Konfiguration des vitreomakulären Interface definierte. So konnte er belegen, dass 29,2% Stadium 0, 47,8% Stadium 1, 12,4% Stadium 2, 1,9% Stadium 3 und 8,6% Stadium 4 aufwiesen. Diese Studie war wegweisend für die Erforschung des Glaskörpers, da Uchino et al. zum erstem Mal auch initiale Stadien der HGA, welche man biomikroskopisch und mittels Ultraschall nicht sah, visualisieren konnte. (66) Gaucher et al. (68) untersuchte drei Jahre später mit der gleichen Untersuchungsmethode (TD-OCT) die Beschaffenheit der Grenze zwischen Glaskörper und Retina bei Patient/Innen mit DM. Es wurden zwei Gruppen (je 49 Augen) miteinander verglichen. Jene mit DMÖ und ohne DMÖ. So konnte gezeigt werden, dass Patient/Innen mit DMÖ in 38,8% keine HGA (Stadium 0) aufwiesen. In 53,0% zeigte sich eine perifoveoläre HGA mit foveolärer Anhaftung und in nur 2% eine Restanheftung am N. Opticus (entsprechend eines HGA-Stadiums 3 nach Uchino et al.). Im Stadium 3 (komplette HGA) fanden sich 6,2% der Patient/Innen mit DMÖ.

Betrachtet man nun die einzelnen Stadien der inkompletten HGA genauer, so zeigen sich folgende Unterschiede: Bei Uchino et al. und Gaucher et al. (Patient/Innen mit DMÖ) sind die Mehrzahl der Personen im Stadium 1 vertreten (47,8% und 53,0%), gefolgt von Stadium 0 (29,2% und 38,8%). In unserer Studie konnte diese Verteilung nicht bestätigt werden, da hier die meisten Personen im Stadium 0 (30,8%), gefolgt vom Stadium 1 (22,4%) vertreten waren. Ein weiterer Unterschied zeigte sich im Stadium 3 der HGA: In unserer Studie befanden sich 19,6% im Stadium 3, während es in den Vergleichsstudien nur 1,9% (Uchino et al.), bzw. nur je 2% (Gaucher et al.) waren. Das Stadium 4 ist in allen Studien ähnlich verteilt. Diese Verteilung der HGA-Stadien erklärt sich unter anderem durch die verstärkten vitreomakulären Adhäsionen bei Diabetikern im Vergleich zu

Nicht-Diabetikern. (4, 20) Krebs et al. (70) untersuchte 2007 in einer Studie zur altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) mittels Ultraschall und OCT die Verhältnisse der HGA. Hierbei zeigte sich, dass die hintere Glaskörpergrenzschicht bei anliegendem und teilweise abgehobenen Glaskörper einen Risikofaktor für die Entwicklung einer exsudativen AMD darstellt. Als Gründe dafür sind zum einen vitreoretinale Traktionen genannt, die eine chronische Entzündung induzieren können und zum anderen, dass die hintere Glaskörpergrenzschicht wie eine Barriere für die vitreoretinale Clearance wirken kann. (70) Es wird darauf hingewiesen, dass diese Ergebnisse auch für das DMÖ von Bedeutung sind, da sowohl für die AMD, als auch für das DMÖ, die inkomplette HGA einen Risikofaktor darstellt. (70)

Die Entwicklung der OCT seit Mitte der 90er-Jahre erlaubt immer schnellere Scans mit höheren Auflösungen, die noch detailliertere Aufnahmen und Beurteilungen der Makularegion und der Beziehung zwischen Glaskörper und Netzhaut ermöglichen. In den in letzter Zeit publizierten Arbeiten zum Thema DRP wurde die neue Generation des OCTs, das SD-OCT, zur Diagnostik verwendet. (65, 72, 84, 86) In der Universitäts-Augenklinik Graz wird das Heidelberg SD-OCT routinemäßig in den Ambulanzen zur Diagnosesicherung und zur Verlaufskontrolle verwendet. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen TD-OCT können nun hochauflösendere Bilder zur Stadieneinteilung der HGA, der DRP, oder anderer Retinaerkrankungen erstellt werden. Dieser Punkt ist relevant, da die Vergleichsstudien von Uchino et al. (66, im Jahr 2001) und Gaucher et al. (68, im Jahr 2004) noch kein SD-OCT verwenden konnten. Die Diskussion zur Hauptzielgröße dieser Studie unterliegt also der Unschärfe aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Untersuchungsgeräte. Mittels SD-OCT konnten die vorliegenden Aufnahmen zur Stadieneinteilung exakter dargestellt werden als es zuvor der Fall war. Derart wäre auch der Unterschied der Populationsverteilung in Stadium 3 (= inkomplette HGA über den gesamten hinteren Pol, mit Restanhaftung zum Sehnerv) mit 19,6% im Vergleich zu 1,9% (Uchino et al.), bzw. nur je 2% (Gaucher et al.) erklärbar. (66, 68) TD-OCT-Geräte ermöglichen nur erschwert eine Stadieneinteilung, wie sie von Uchino et al. (66) vorgeschlagen wurde. Grund dafür ist, dass die Auflösung im Bereich der Glaskörper-Retina-

Grenze geringer ist, als bei den SD-OCT-Geräten. (75-78) Gella et al. (86) stellte in einer Untersuchung von 287 Augen mittels SD-OCT eine Zusammenfassung von unterschiedlichen morphologischen Veränderungen bei DRP auf. Hier wurde auch auf die HGA eingegangen. Da jedoch als Stadieneinteilung der HGA nur drei Stadien definiert wurden (anliegend – teilweise abgehoben – abgehoben), konnte diese Studie nicht im direkten Vergleich mit unserer Studie verwendet werden. Im generellen Zusammenhang mit Ergebnissen, welche aufgrund des neuen SD-OCT gesammelt werden können, zeigt sich jedoch die Relevanz der Arbeit von Gella et al. Es fand sich bei Patient/Innen mit DMÖ in 55,6% eine inkomplette HGA, 44,4% zeigten einen anliegenden Glaskörper und es gab keinen Fall mit kompletter HGA. (86) Diese Daten weisen gewisse Ähnlichkeiten auf: In unserer Studie fand sich eine inkomplette HGA (Stadium 1-3) in 62,3%, 30,8% zeigten einen anliegenden Glaskörper und 6,9% wiesen eine komplette HGA auf. Des Weiteren beschreibt Gella et al. die Interpretation unterschiedlicher OCT-Befunde wie beispielsweise harte Exsudate, Ödeme und ERM. (86) Die 62,3% einer inkompletten HGA entsprechen in etwa der Verteilung der gesunden Probanden von Uchino et al. (66) Patient/Innen mit DMÖ von Gaucher et al. zeigten mit gesamt 55% ein annähernd ähnliches Ergebnis. (68) Patient/Innen ohne DMÖ waren im Gegensatz dazu nur zu 24,4% in den Stadien 1-3 vertreten. (68)

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation lag bei Uchino et al. bei $52,3 \pm 20$ Jahren, bei Gaucher et al. bei 60 ± 12 Jahren und bei unserer Studie bei $68,9 \pm 12,8$ Jahren. (66, 68) Zusätzlich fanden wir in 31,5% epiretinale Membranen (ERM). Bei 9,8% zeigte sich eine Vitreoschisis und 24,5% der Augen waren pseudophak. Weder Uchino et al. noch Gaucher et al. sind auf einen dieser Parameter eingegangen. (66, 68)

Ivasticovic et al. (67) fanden heraus dass die Katarakt-Operation die HGA begünstigt und beschleunigt. Aufbauend auf diese Studie nahmen wir den Parameter der Pseudophakie in die Nebenzielparameter unserer Studie auf, um gegebenenfalls einen Zusammenhang zwischen Linsenstatus und Stadieneinteilung der HGA festzustellen. Derart zeigt sich in den Stadien 0-3 kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Katarakt-Operation und dem Stadium

der HGA. Während bei den phaken Augen das Stadium 0 überwiegt (34,3%), ist es bei den pseudophaken Augen das Stadium 1 (22,9%) gefolgt von den Stadien 0, 2 und 4 (je 20%).

Ein hoch signifikanter Zusammenhang findet sich jedoch im Stadium 4 ($p < 0,001$): Auf 2,8% der phaken Augen kommen 20% der pseudophaken Augen. Dies erklärt sich unter anderem aufgrund des fortgeschrittenen Alters, in welchem sich die meisten Patienten mit kompletter HGA befinden. Dieses Stadium ist laut Uchino et al. ab einem Alter von 60 Jahren bei 20% der Bevölkerung und ab einem Alter von 70 Jahren bei fast allen Menschen vorhanden (66, Figure 3). In den Altersdekaden von 65-85 Jahren ist auch die Prävalenz für eine Katarakt-Operation am häufigsten. (87) Dementsprechend fallen die beiden Parameter der kompletten HGA und einer Pseudophakie aufgrund des gemeinsamen Lebensalters, in welchem sie vermehrt auftreten, zusammen. Eine weitere Begründung zeigt sich in der Untersuchung von Ivastinovic et al. Diese Studie beobachtete das Stadium der HGA vor der Operation und verglich dieses mit den Kontrollen ein bzw. drei Monate postoperativ. (67) Es zeigten sich im ersten Monat eine Weiterentwicklung der HGA bei 59,2% des Kollektivs und nach drei Monaten eine Weiterentwicklung der HGA bei 71,4%. Erklärt wird dieses Fortschreiten durch eine Erhöhung der Traktionskräfte (anterior-posterior), kombiniert mit einer beschleunigten Verflüssigung des Glaskörpers. (88) Es wird daher neben der Korrelation des Alters auch ein Fortschreiten der HGA nach Kataraktoperationen beschrieben. (67) Die Patient/Innen mit Pseudophakie in dieser Pilotstudie wurden nicht hinsichtlich einer Veränderung der HGA nach einer Katarakt-Operation untersucht und es kam zu keinem ein- bzw. dreimonatigen Follow-Up. Unsere Studie beobachtete ausschließlich die Verteilung des Linsenstatus in den Stadien der HGA.

Der Einfluss von IVOM auf die DRP wird von mehreren Studien bestätigt (33, 37-43, 53-56). Unsere Studie belegt, dass die Prävalenz des HGA-Stadiums 4 bei Patient/Innen, welche eine IVOM erhielten, signifikant höher war als bei jenen, welche keine IVOM erhielten. Eine Studie von Geck et al (89) zeigt, dass es nach einer IVOM zum Auftreten einer HGA kommen kann.

Bei 24,6% der Augen wurde postinterventionell eine neu aufgetretene HGA festgestellt. (89) In unserer Studie wurden 80,4% der Patient/Innen mit IVOM therapiert, 19,6% waren ohne IVOM-Therapie. Die meisten IVOM-Patient/Innen fanden sich im Stadium 0 (29,6%). In den weiteren Stadien nahm der Prozentsatz der Augen mit IVOM-Therapie vom Stadium 0 bis 4 kontinuierlich ab, sodass im Stadium 4 nur noch 7,8% vertreten waren. Die stadiengerechte Therapie begründet diesen Verlauf beispielhaft: Nach der Phase der Observanz wird bei einem weiterem Fortschreiten der DRP mit einer Anti-VEGF Therapie (IVOM) begonnen. (56) Dementsprechend finden sich die meisten Patient/Innen mit IVOM im Stadium 0, ohne jedoch signifikant in diesem Stadium aufzutreten. Weitere Schritte der Therapie sind dann z.B. IVOM mittels Triamcinolon und/oder die Laserkoagulation. (56) Je nach Bildgebung (Blutung, Ödem, keine sub- und/oder intraretinale Flüssigkeit, u.a.) können jedoch die Behandlungsschritte abwechselnd auftreten und/oder mehrmals durchlaufen werden. Dementsprechend finden sich in allen Stadien der HGA Patient/Innen mit IVOM. Die leichte Abnahme bis zum Stadium 4 erklärt sich unter anderem durch die Anpassung der Therapie (bis hin zur Vitrektomie). (56)

Die Verteilung von DM Typ I und Typ II innerhalb der einzelnen Stadien der HGA wurde untersucht. Hier findet sich kein signifikanter Zusammenhang in der Verteilung. 91,6% der Patient/Innen wiesen einen Typ II DM und 8,4% einen Typ I DM auf. 66,7% der Augen mit Typ I DM befanden sich im Stadium 0. Die Augen mit Typ II DM hingegen sind relativ homogen über die Stadien 0-3 der HGA verteilt. Dies begründet sich unter anderem durch ein früheres Auftreten bei Typ I DM im Vergleich zu Typ II DM. (4, 5) Durch das längere Bestehen des DM können sich stärkere vitreoretinale Adhäsionen bei der Subgruppe des Typ I DM bilden. (4, 5, 20) Aufgrund der geringen Zahl an Augen mit Typ I DM kann jedoch nur eine eingeschränkte Aussage zur Stadienverteilung der HGA bei Patient/Innen mit Typ I DM erstellt werden. Es zeigt sich, dass die wenigsten Patient/Innen mit DM eine HGA im Stadium 4 aufweisen (keine Augen mit Typ I DM und nur 7,6% der Augen mit Typ II DM).

Ein weiterer Nebenzielparameter waren die ERM in den Augen der Studienpopulation und der Zusammenhang zu LASER und Linsenstatus. Hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhandensein von ERM und Laser-Behandlung (fokale und panretinale Photokoagulation) gezeigt werden. Laserkoagulation fördert die Bildung von ERM. (11, 12, 19, 29, 30) Zudem zeigte Soman et al. (29) 2012, dass nach panretinaler Laserkoagulation bei Patient/Innen mit DRP folgende Komplikationen auftreten können: Diffuses Netzhautödem in 31,6%, gefolgt von zystoidem Makulaödem in 23,7%, vitreomakulären Traktionen in 18,4% und ERM in 15,8%. (29) Im Vergleich dazu ist in unserer Studie ein vermehrtes Auftreten von ERM nach Laserkoagulation feststellbar (45,3%). Romero-Aroca et al. untersuchte 2014 in einer Meta-Analyse anhand mehrerer Studien die einzelnen Methoden der Laser-Therapie bei Patient/Innen mit DMÖ und deren Komplikationen. (30) Neben Lasernarben unterschiedlicher Lokalisation und Größe werden hier auch ERM als schwere Komplikation nach Photokoagulation genannt. (30) Es finden sich jedoch keine Fallzahlen oder Prozentangaben zu dieser Aussage. Ophir et al. schrieb 2010, dass 52,5% der Augen mit DMÖ eine inkomplette HGA aufweisen. (65) Von diesen Augen zeigten 82,6% ERM. (65) In der anschließenden Gegenüberstellung von ERM mit den phaken und pseudophaken Augen konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von ERM und einer Kataraktoperation beobachtet werden.

In unserer Studie wiesen 9,8% eine Vitreoschisis auf. Gupta et al. zeigte 2011, dass Vitreoschisis vor allem bei Makulalöchern (53%) und ERM (42%) auftritt. (90) Vitreoschisis zeigte sich jedoch zudem auch bei nicht proliferativer DRP (13%), bei AMD (6%) und bei den Augen der Kontrollgruppe (7%). (73, 90) Der p-Wert war für alle Vergleiche $<0,001$. (90) Die Untersuchung einer eventuellen Korrelation von HGA und HbA1c-Wert, bzw. einer Korrelation von HGA und DM-Dauer ergab kein signifikantes Ergebnis. Der Parameter des HbA1c-Wertes ist laut unserer Studie nicht für die Entwicklung der HGA von Bedeutung.

Es wurde gezeigt, dass Patient/Innen mit DMÖ etwa gleich häufig eine inkomplette HGA in den Stadien 1-3 aufweisen, wie die gesunde Population von Uchino et al. und die Patient/Innen mit DMÖ bei Gaucher et al.

Als Unterschied konnte ausschließlich herausgearbeitet werden, dass das Stadium 3 der inkompletten HGA häufiger auftritt, als in den beiden Vergleichsstudien (66, 68). Diskutiert wurde hier die Argumentation, dass dieses Stadium mit den neuen Untersuchungsmethoden der SD-OCT besser darstellbar ist. Es können aber auch andere Parameter für diese Umverteilung sprechen. Beispiele hierfür wären einerseits, dass sich die Therapieoptionen (und derart der Verlauf der DRP) innerhalb der letzten 10 Jahre verändert haben und andererseits die Tatsache, dass die Studienpopulationen von unterschiedlicher Anzahl waren.

Signifikante Nebenzielparameter sind: Der hoch signifikante Zusammenhang von HGA im Stadium 4 und Pseudophakie ($p < 0,001$). Die signifikant höhere Prävalenz des HGA Stadiums 4 bei Patient/Innen mit IVOM im Vergleich zu jenen, die keine IVOM erhielten ($p = 0,03$). Das signifikant höhere Auftreten von ERM bei Patient/Innen mit Lasertherapie (fokale und panretinale Photokoagulation; $p < 0,01$). Die weiteren Nebenzielparameter (IVOM, DM-Typ, u.a.) wiesen keine signifikanten Zusammenhänge auf. Makel dieser Studie sind fehlende Vergleichsgruppen (Patient/Innen mit DM ohne DMÖ und gesunde Probanden) für direkte Vergleiche. Zudem fehlt ein zeitlicher Verlauf der Katarakt-Operation/der IVOM-Therapie in Bezug auf die HGA (keine Korrelation zwischen einer Katarakt-Operation/einer IVOM und Veränderungen der HGA darstellbar). Es wäre interessant anhand eines Vorher-Nachher-Vergleichs den eventuellen Einfluss von Katarakt-Operationen/IVOMs auf die HGA zu beobachten. In einer größeren Studie mit zwei Vergleichsgruppen könnte zudem die Verteilung der Patient/Innen in Stadium 3 der HGA evaluiert werden. Es wären daher weitere Studien mittels SD-OCT erforderlich, um derart die Glaskörper-Retina-Grenze und die vitreoretinalen Zusammenhänge in Zukunft noch besser verstehen zu können.

Glossar und Abkürzungen (alphabetisch)

AGEs	Advanced Glycation Endproducts
AMD	Altersabhängige Makuladegeneration
DM	Diabetes Mellitus
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DRP	Diabetische Retinopathie
ERM	Epiretinale Membranen (Makula Pucker/Gliose)
FLA	Fluoreszenz Angiographie
HB	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobinuntergruppe von Hämoglobin A1
HGA	Hintere Glaskörperabhebung
IVOM	Intravitreale Medikamentenapplikation
OCT	Optische Kohärenztomographie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildungsverzeichnis

Die Fotos sind ausschließlich aus dem Archiv der Universitäts-Augenklinik Graz:

Abb.1: Diabetische Retinopathie, nicht proliferativ, mild	Seite 20
Abb.2: Diabetische Retinopathie, nicht proliferativ, mäßig	Seite 21
Abb.3: Diabetische Retinopathie, nicht proliferativ, schwer	Seite 21
Abb.4: Diabetische Retinopathie, proliferativ	Seite 22
Abb. 5: Diabetische Makulopathie & Diabetische Retinopathie, proliferativ	Seite 23
Abb. 6: Panretinale Laserkoagulation	Seite 25
Abb. 7: Fokale Laserkoagulation	Seite 25
Abb. 8: Grid-Laserkoagulation	Seite 25
Abb. 9: Stadium 0 der hinteren Glaskörperabhebung, der Glaskörper allseits anliegend.	Seite 31
Abb. 10: Stadium 1 der hinteren Glaskörperabhebung, rechts im Bild abgehobener Glaskörper, links im Bild noch anliegend.	Seite 32
Abb. 11: Stadium 2 der hinteren Glaskörperabhebung, Glaskörperabhebung in allen Quadranten der Makula mit Anheftung an der Fovea.	Seite 32
Abb. 12: Stadium 3 der hinteren Glaskörperabhebung, Glaskörperabhebung in allen Makula-Quadranten und an der Fovea, jedoch Anheftung in der Peripherie und am N. Opticus.	Seite 32
Abb. 13: Vitreoschisis, einerseits am N. Opticus rechts im Bild und andererseits links im Bild neben der Fovea.	Seite 33
Abb. 14, A: Stadium 0 der hinteren Glaskörperabhebung (HGA). Die Pfeile links und rechts markieren die allseits anliegende Glaskörpergrenzschicht.	Seite 34
Abb. 14, B: Stadium 1 der HGA. Der Pfeil rechts im Bild kennzeichnet die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht in mindestens 1 Makula-Quadranten. Im gegenüberliegenden Makula-Quadranten liegt die Glaskörpergrenzschicht an.	Seite 34

Abb. 14, C: Stadium 2 der HGA. Die Pfeile rechts und links im Bild kennzeichnen die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht in allen Makula-Quadranten.

Die Glaskörpergrenzschicht liegt noch im Bereich der Fovea an. Seite 35

Abb. 14, D: Stadium 3 der HGA. Der Pfeil in der Bildmitte kennzeichnet die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht in allen Makula-Quadranten inklusive der Fovea. In der mittleren Peripherie bestehen noch vitreoretinale Anheftungen.

Seite 35

Abb. 14, E: Stadium 4 der HGA. Ultraschallaufnahme. Der Pfeil rechts im Bild kennzeichnet die hyperreflexive, abgehobene Glaskörpergrenzschicht, welche von der kompletten Netzhaut abgehoben ist.

Seite 36

Tabellen- und Diagrammverzeichnis

TABELLE 1: Gegenüberstellung der oralen Antidiabetika bei DM	Seite 14
TABELLE 2: Stadieneinteilung der DRP	Seite 20
TABELLE 3: Stadieneinteilung der Diabetischen Makulopathie	Seite 22
TABELLE 4: Linsenstatus und Stadieneinteilung der HGA, Fisher exakt Test	Seite 38
TABELLE 5: IVOM-Therapie und Stadieneinteilung der HGA, Fisher exakt Test	Seite 38
TABELLE 6: Typ des DM und die Stadieneinteilung der HGA, Fisher exakt Test	Seite 38
TABELLE 7: Die ERM und ihr Zusammenhang zu LASER/zum Linsenstatus, Fisher exakt Test	Seite 39
DIAGRAMM 1: Verteilung der Patient/Innen in den einzelnen Stadien der HGA	Seite 37

LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) International Diabetes Federation. The Diabetes Atlas: International Diabetes Federation [cited 2014 Aug 2]. Available from: URL:<http://www.idf.org/diabetesatlas/download-book>.
- 2.) Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy: Mechanisms of Disease. N. Engl. J. Med. 2012; 366(13):1227–39.
- 3.) Standards of medical care in diabetes-2014. Diabetes Care 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
- 4.) Siegenthaler W. Klinische Pathophysiologie. 9., völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006.
- 5.) Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl; 2012.
- 6.) In't Veld P. Insulitis in type 1 diabetes: a sticky problem. Diabetes 2009; 58(6):1257–8.
- 7.) Ferrannini E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus: problems and prospects. Endocr. Rev. 1998; 19(4):477–90.
- 8.) Kellow NJ, Coughlan MT, Savige GS, Reid CM. Effect of dietary prebiotic supplementation on advanced glycation, insulin resistance and inflammatory biomarkers in adults with pre-diabetes: a study protocol for a double-blind placebo-controlled randomised crossover clinical trial. BMC Endocr Disord. 2014;14:55. doi: 10.1186/1472-6823-14-55. PMID: 25011647
- 9.) Cai W1, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(39):15888-93 PMID: 22908267
- 10.) Ruberte J, Ayuso E, Navarro M, Carretero A, Nacher V, Haurigot V et al. Increased ocular levels of IGF-1 in transgenic mice lead to diabetes-like eye disease. J Clin Invest 2004; 113(8):1149–57.
- 11.) Grehn F. Augenheilkunde: Mit 20 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]. 29., überarb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer; 2006. (Springer-Lehrbuch).

- 12.) Sachsenweger M, Klauss V. Augenheilkunde. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003. (Duale Reihe).
- 13.) Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy. *J Clin Invest* 1996; 97(12):2883–90.
- 14.) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977–86.
- 15.) Arevalo JF. Diabetic macular edema: Current management 2013. *World J Diabetes* 2013; 4(6):231–3.
- 16.) Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(5):75-83; quiz 84.
- 17.) Shamsi et al, Diabetic macular edema: New promising therapies. *World J Diabetes* 2013; 4(6):324–38.
- 18.) Claire E Fraser et al, Diabetic retinopathy: Classification and clinical features: UpToDate [cited 2014 Jul 20]. Available from: URL:www.uptodate.com.
- 19.) Kanski JJ, Bowling B. *Klinische Ophthalmologie*. 7., [veränd.] Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
- 20.) David K et al, Diabetic retinopathy: Pathogenesis: UpToDate [cited 2014 Jul 20]. Available from: URL:www.uptodate.com.
- 21.) Wu L et al, Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4(6):290–4.
- 22.) Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci* 2014; 4:27.
- 23.) Régnier S et al, Efficacy of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation in the Treatment of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9(7):e102309.
- 24.) Hercules BL, Gayed II, Lucas SB, Jeacock J. Peripheral retinal ablation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: a three-year interim report of a randomised, controlled study using the argon laser. *Br J Ophthalmol* 1977; 61(9):555–63.
- 25.) Blankenship G.W. (1987): A clinical comparison of central and peripheral

- argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy., *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1987; 85: 176–194., PMID: PMC1298772
- 26.) Inglesby DV, Turner GS, Schulenburg WE, Kohner EM. Photocoagulation for peripheral neovascularisation in diabetes. *Br J Ophthalmol.* 1985;69(3):157-61. PMID: 2579672
- 27.) Perente I, Alkin Z, Ozkaya A, Dardabounis D, Ogreden TA, Konstantinidis A, et al. Focal Laser Photocoagulation in Non-Center Involved Diabetic Macular Edema., *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2014;201;3(1):9-16. PMID: 24804275
- 28.) Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, Beck RW, Callanan DG, Danis RP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema., *Arch Ophthalmol.* 2007;125(4):469-80. PMID: 17420366
- 29.) Soman M, Ganekal S, Nair U, Nair K. Effect of panretinal photocoagulation on macular morphology and thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy without clinically significant macular edema. *Clinical Ophthalmology* 2012;6:2013-7 doi: 10.2147/OPHTH.S37340
- 30.) Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Suñe C. Laser Treatment for Diabetic Macular Edema in the 21st Century. *Curr Diabetes Rev.* 2014; 10(2): 100–112. doi: 10.2174/1573399810666140402123026
- 31.) Stellungnahme der DOG, Retinologische Gesellschaft und BVA Therapie der diabetischen Makulopathie (April 2013) [cited 2015 Apr 17] Available from: URL:20http://www.dog.org/?cat=7#4.
- 32.) Deissler HL1, Deissler H, Lang GK, Lang GE. VEGF but not PlGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2013;115:162-71. doi:10.1016/j.exer.2013.07.018.
- 33.) Compendium Schweiz. Avastin: Bevacizumabum [cited 2014 Aug 1]. Available from: URL:http://compendium.ch/mpro/mnr/15025/html/de.
- 34.) Sivaprasad S1, Crosby-Nwaobi R, Esposti SD, Peto T, Rajendram R, Michaelides M, et al. Structural and Functional Measures of Efficacy in Response to Bevacizumab Monotherapy in Diabetic Macular Oedema: Exploratory Analyses of the BOLT Study (Report 4) *PLoS One.* 2013;8(8): e72755. doi:

10.1371/journal.pone.0072755, PMID: PMC3754932

35.) Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33(11): 2399–2405., doi: 10.2337/dc10-0493, PMID: PMC2963502

36.) Domalpally A, Ip MS, Ehrlich JS. Effects of Intravitreal Ranibizumab on Retinal Hard Exudate in Diabetic Macular Edema: Findings from the RIDE and RISE Phase III Clinical Trials., *Ophthalmology*. 2015;122(4):779-86 doi:10.1016/j.optha.2014.10.028.

37.) Triantafylla M et al. Ranibizumab for the treatment of degenerative ocular conditions. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1187–98.

38.) Nitta F, Kunikata H, Aizawa N, Omodaka K, Shiga Y, Yasuda M et al. The effect of intravitreal bevacizumab on ocular blood flow in diabetic retinopathy and branch retinal vein occlusion as measured by laser speckle flowgraphy. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1119–27.

39.) Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2013; 4(6):151–69.

40.) Al Rashaed S, Arevalo JF. Combined therapy for diabetic macular edema. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20(4):315–20.

41.) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113(10):1695.e1-15.

42.) Cheema HR, Al Habash A, Al-Askar E. Improvement of visual acuity based on optical coherence tomography patterns following intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(2):251–5.

43.) Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, Scupola A, Falsini B, Balestrazzi E. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86(6):683–7.

44.) CATT-Study Group TCR. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New Engl Journal Med*. 2011;364(20):1897–

908.

45.) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-82. PMID: 18054637

46.) Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114(12):2179-82. PMID: 18054637

47.) Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(4):508-12. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.036

48.) Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(4):682-686.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.047

49.) Shah AR, Del Priore LV. Duration of action of intravitreal ranibizumab and bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1027-32. doi: 10.1136/bjo.2008.149674.

50.) Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL 3rd, Friedman SM, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 2011;118(4):609-14. doi: 10.1016/j.opthta.2010.12.033.

51.) Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch.Ophthalmol.* 2010;128(3):289-96. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.21. PMID: 20212197

52.) Zhang W, Liu H, Rojas M, Caldwell RW, Caldwell RB. Anti-inflammatory therapy for diabetic retinopathy. *Immunotherapy.* 2011;3(5):609-28. doi: 10.2217/imt.11.24. Review. PMID: 21554091

53.) Arevalo JF, Sanchez JG, Lasave AF, Wu L, Maia M, Bonafonte S et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *J Ophthalmol* 2011; 2011:584238.

54.) Fong, Angie H C, Lai, Timothy Y Y. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging* 2013; 8:467–83.

- 55.) Kim JH, Kang SW, Ha HS, Kim JR. Vitrectomy combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection and macular laser photocoagulation for nontractional diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(3):186–93.
- 56.) Claire E Fraser, MD, PhD, Donald J D'Amico, MD, Section Editors, David M Nathan, MD, Jonathan Trobe, MD, Deputy Editor, Jean E Mulder, MD. Diabetic retinopathy: Prevention and treatment: UpToDate [cited 2014 Jul 20]. Available from: URL: www.uptodate.com.
- 57.) Lim LS, Tan L, Perera S. Retinal vessel oxygen saturation increases after vitrectomy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55(6):3851–6.
- 58.) Maeda N, Tano Y. Intraocular oxygen tension in eyes with proliferative diabetic retinopathy with and without vitreous. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996; 234 Suppl 1:S66-9.
- 59.) Stefánsson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 247(2):147–63.
- 60.) Shah SP, Patel M, Thomas D, Aldington S, Laidlaw, D A H. Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(1):33–6.
- 61.) Gandorfer A. Role of vitreous in diabetic macular edema. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2012; 32 Suppl 2:S211-5.
- 62.) de Smet, Marc D, Gad Elkareem, Ashraf M, Zwinderman AH. The vitreous, the retinal interface in ocular health and disease. *Ophthalmologica* 2013; 230(4):165–7
- 63.) Peyman GA, Raichand M, Huamonte FU, Nagpal KC, Goldberg MF, Sanders DR. Vitrectomy in 125 eyes with diabetic vitreous haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 1976; 60(11):752–5.
- 64.) Aranda J, Motiejunaite R, Silva P, Aiello LP, Kazlauskas A. Regression activity that is naturally present in vitreous becomes ineffective as patients develop proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2013; 56(6):1444–53.
- 65.) Ophir A, Martinez MR. Epiretinal membranes and incomplete posterior vitreous detachment in diabetic macular edema, detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(9):6414–20.
- 66.) Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography.

- Arch. Ophthalmol. 2001; 119(10):1475–9.
- 67.) Ivastinovic D, Schwab C, Borkenstein A, Lackner E, Wedrich A, Velikay-Parel M. Evolution of Early Changes at the Vitreoretinal Interface After Cataract Surgery Determined by Optical Coherence Tomography and Ultrasonography. *American Journal of Ophthalmology* 2012; 153(4):705–9.
- 68.) Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139(5):807–13.
- 69.) Gandorfer A, Haritoglou C, Kampik A. Optical Coherence Tomography Assessment of the Vitreoretinal Relationship in Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology* 2006; 141(1):234–5.
- 70.) Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior vitreomacular adhesion: a potential risk factor for exudative age-related macular degeneration? *Am. J. Ophthalmol.* 2007; 144(5):741–6.
- 71.) Schmidt JC, Mennel S, Meyer CH, Kroll P. Posterior Vitreomacular Adhesion: A Potential Risk Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2008; 145(6):1107.
- 72.) Ophir A, Martinez MR, Mosqueda P, Trevino A. Vitreous traction and epiretinal membranes in diabetic macular oedema using spectral-domain optical coherence tomography. *Eye (Lond)* 2010; 24(10):1545–53.
- 73.) Sebag J. Vitreoschisis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:329-332, DOI 10.1007/s00417-007-0743-x
- 74.) Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and treomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997; 104(3):473–8.
- 75.) Heidelberg Engineering GmbH. Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie (SD-OCT): Aufnahmen in Lichtgeschwindigkeit [cited 2014 Sep 12]. Available from: URL:<http://www.heidelbergengineering.com/germany/produkte/spectralis/bildgebungsverfahren/spektral-domanen-oct/>.
- 76.) Hrynychak P, Simpson T. Optical coherence tomography: an introduction to the technique and its use. *Optom Vis Sci* 2000; 77(7):347–56.
- 77.) Liu B, Brezinski ME. Theoretical and practical considerations on detection

performance of time domain, Fourier domain, and swept source optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2007; 12(4):044007.

78.) Wolf-Schnurrbusch, Ute E K, Ceklic L, Brinkmann CK, Iliev ME, Frey M, Rothenbuehler SP et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7):3432–7.

79.) Helmy YM, Allah, Heba R Atta. Optical coherence tomography classification of diabetic cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1731–7.

80.) Lee HK, Lim JW, Shin MC. Comparison of choroidal thickness in patients with diabetes by spectral-domain optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol* 2013; 27(6):433–9.

81.) Mori K, Kanno J, Gehlbach PL, Yoneya S. Montage images of spectral-domain optical coherence tomography in eyes with idiopathic macular holes. *Ophthalmology* 2012; 119(12):2600–8.

82.) Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013; 2013:920713.

83.) Pai SA, Hussain N, Hebri SP, Lootah AM, Dekhain MA. Volcano like pattern in optical coherence tomography in chronic diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol* 2014; 28(2):157–9.

84.) i BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:434560.

85.) Unsal E, Eltutar K, Zirtiloğlu S, Dinçer N, Ozdoğan Erkul S, Güngel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:637–42.

86.) Gella L, Raman R, Rani PK, Sharma T. Spectral domain optical coherence tomography characteristics in diabetic retinopathy. *Oman J Ophthalmol.* 2014;7(3):126-9. doi: 10.4103/0974-620X.142594. PMID: 25378876

87.) Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, et al. The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977 Jul;106(1):17-32. PMID: 879158

88.) Neal RE, Bettelheim FA, Lin C, Winn KC, Garland DL, Zigler JS Jr. Alterations in human vitreous following cataract extraction. *Exp Eye Res* 2005;80(3):337-347

- 89.) Geck U, Pustolla N, Baraki H, Atili A, Feltgen N, Hoerauf H. Posterior vitreous detachment following intravitreal drug injection. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jul;251(7):1691-5. doi: 10.1007/s00417-013-2266-y.
- 90.) Gupta P, Yee KM, Garcia P, Rosen RB, Parikh J, Hageman GS, et al. Vitreoschisis in macular diseases. *Br J Ophthalmol*. 2011 Mar;95(3):376-80. doi: 10.1136/bjo.2009.175109
- 91.) Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909. Epub 2012 Feb 1.
- 92) ADA - American Diabetes Association, 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. January 2015 vol. 38 no. Supplement 1 S8-S16, doi: 10.2337/dc15-S005
- 93) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985 Dec;103(12):1796-806.
- 94) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 94: 761-774, 1987.
- 95) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 3. *Int Ophthalmol Clin* 27: 254-264, 1987.
- 96) Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078-1086.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045. Epub 2010 Apr 22.
- 97) Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, Michaelides M, Hamilton RD, Esposti SD, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3.

Arch Ophthalmol. 2012 Aug;130(8):972-9.

98) Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema.

Ophthalmology. 2012 Aug;119(8):1658-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.010. Epub 2012 Apr 24.

99) Keating GM. Aflibercept: A Review of Its Use in Diabetic Macular Oedema. Vivid/Vista Study. Drugs. 2015 Jun 9. PMID: 26056030

100) Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz F, FAME-Study group et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. Ophthalmology. 2014 Oct;121(10):1892-903. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.019. Epub 2014 Jun 14.

101) Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. Ophthalmology. 2014 Dec;121(12):2473-81. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.002. Epub 2014 Aug 22.