

Diplomarbeit

Gefäßdurchmesser bei postoperativem Makulaödem

eingereicht von

Ursula Paier

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitäts-Augenklinik

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerald Seidel

Graz, 27.04.2017

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 27.04.2017

Ursula Paier eh.

Vorwort:

Die Katarakt-Operation ist der weitaus häufigste chirurgische Eingriff im Fachgebiet der Augenheilkunde. (1)

Obwohl es sich hierbei grundsätzlich um einen gut tolerierten Eingriff handelt, wird in 1-2% der Patientinnen/Patienten klinisch das postoperative Auftreten eines zystoiden Makulaödems beobachtet. (2) Die genaue Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung sind noch nicht gänzlich geklärt. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen, als dessen Hauptursache vor allem das durch den chirurgischen Eingriff erzeugte Trauma vermutet wird. (3,4) Die Folge kann eine signifikante Verminderung des Visus sein. (4)

Da das zystoide Makulaödem mit einer Inzidenz von 1-2% eine häufige Komplikation nach Katarakt-Operationen darstellt (2) und die Entstehungsmechanismen desselben noch weitgehend ungeklärt sind, ist es von großer Bedeutung sich näher mit diesem Erkrankungsbild auseinander zu setzen.

Im Zuge dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde das Augenmerk besonders auf die retinalen Gefäßdurchmesser von Patientinnen/Patienten mit zystoidem Makulaödem gelegt. Es sollte festgestellt werden, ob und in welchem Ausmaß sich jene von denen einer gesunden Vergleichspopulation unterscheiden.

Danksagungen:

Ich möchte mich bei meinem Betreuer Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerald Seidel rechtherzlich bedanken. Er hat mich mit großem Engagement und viel Geduld beim Schreiben meiner Diplomarbeit unterstützt und ist mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Von seiner wissenschaftlichen Erfahrung und Kompetenz habe ich sehr profitiert.

Ganz besonders möchte ich auch meiner lieben Schwester, Ilona Paier, mit der ich gemeinsam das gesamte Studium beschriffen habe, danken. Ich hoffe, ich war für dich auch nur halb so eine große Stütze, wie du für mich!

Ich danke meiner lieben Mutter, Liselotte Paier, deren heitere und unbeschwerte Art mir immer wieder neue Motivation und Freude schenkte.

Großer Dank gebührt auch meinen Großeltern Josefine und Franz Paier, die mich von klein auf in jeglicher Hinsicht unterstützt und gefördert haben.

Auch bei meiner lieben Großmutter, Aloisia Frisch, möchte ich mich von ganzem Herzen für den familiären Rückhalt bedanken.

Ich möchte mich weiters bei meinem langjährigen besten Freund, Mag. Wolfgang Kappaun, von ganzem Herzen bedanken. Seit ich dich kenne warst du ausnahmslos immer für mich da.

Außerdem danke ich all meinen lieben FreundInnen, Studien- und ArbeitskollegInnen, die mir meine Studienzeit um einiges erheitert haben.

Zu guter Letzt möchte ich meinem lieben Vater und großen Vorbild, Mag. Hubert Frisch, ganz besonderen Dank aussprechen. Ohne deine Unterstützung wäre dieses Studium für mich nie möglich gewesen. In jeder Situation gabst du mir Rückhalt und hattest immer einen guten Rat für mich. Danke für alles, lieber Papa!

Zusammenfassung:

Hintergrund:

Das Auftreten eines zystoiden Makulaödems ist eine häufige Komplikation nach Katarakt-Operationen, welche eine signifikante Verminderung des Sehvermögens nach sich ziehen kann.

Kern dieser Arbeit soll es sein festzustellen, inwiefern die retinalen Blutgefäßdurchmesser, bei Auftreten eines solchen postoperativen Makulaödems, einer Veränderung unterliegen.

Material und Methoden:

In dieser retrospektiven Fallserie an der ophthalmologischen Abteilung des LKH- Univ.-Klinikum Graz wurden alle Fundusfotos von Patientinnen/Patienten mit postoperativem zystoiden Makulaödem (von 2002 bis 2016) ausgehoben. Mit Hilfe der „*IVAN Vessel Measurement System*“ – Software wurden die Durchmesser der einzelnen retinalen Gefäße halbautomatisch vermessen und analysiert. Als Hauptzielgrößen wurden das Zentralarterienäquivalent (CRAE), das Zentralvenenäquivalent (CRVE), sowie die Arteriovenöse-Ratio (AVR) bestimmt.

Ergebnisse:

Das CRAE war $144.1 \pm 16.5 \mu\text{m}$, das CRVE war $235,2 \pm 25.2 \mu\text{m}$ und die AVR war 0.62 ± 0.7 . Verglichen mit den Werten einer gesunden Population ergab sich beim CRAE keine wesentliche Abweichung. Die Ergebnisse des CRVE waren im Mittel jedoch kleiner, als jene der Vergleichspopulation. Des Weiteren wurde sowohl bei dem CRAE, dem CRVE, als auch bei der AVR eine negative Korrelation mit dem Alter festgestellt.

Diskussion:

Diese retrospektive Analyse liefert erste Daten über die Gefäßdurchmesser bei Patienten mit postoperativem zystoiden Makulaödem. Als limitierender Faktor ist die relativ geringe Anzahl der Patientinnen/Patienten, deren Messwerte verfügbar bzw. auswertbar waren, zu nennen. Die Ergebnisse können jedoch zur Fallzahlberechnung für weitere prospektive Studien herangezogen werden.

Abstract:

Background:

A postoperative cystoid macular edema is a common complication of cataract surgery. It may cause a significant decrease in visual acuity.

This diploma thesis evaluates changes in retinal vessel diameters of patients with a postoperative cystoid macular edema.

Methods:

We retrospectively analyzed the fundus photographs and charts of patients with a postoperative cystoid macular edema presenting at the department of ophthalmology of the medical university of Graz.

The patients' data ranged from 2002 to 2016. We used „*IVAN Vessel Measurement System*“ – Software to measure retinal vessel diameters.

The primary outcome variables of this thesis are the Central Retinal Artery Equivalent (CRAE), the Central Retinal Vein Equivalent (CRVE) and the Arterioveous Ratio (AVR).

Results:

The CRAE was $144.1 \pm 16.5 \mu\text{m}$, the CRVE was $235,2 \pm 25.2 \mu\text{m}$ and the AVR was 0.62 ± 0.7 . The CRAE of patients with postoperative cystoid macular edema was similar to healthy controls. The central retinal vein equivalent (CRVE) on average was smaller than in the comparison population. Furthermore CRAE, CRVE and AVR showed a negative correlation with the patients' age.

Discussion:

This retrospective analysis provides new data about the retinal vessel diameter of patients with postoperative cystoid macular edema. A limiting factor in this regard is the small number of patients. However, the results of this diploma thesis may serve as a guide for the planning of future prospective studies.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	7
Glossar und Abkürzungen	9
Darstellungsverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1 Irvine Gass Syndrome	11
1.1.1 Inzidenz	11
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	12
1.1.3 Pathogenese	12
1.1.4 Diagnostik	13
1.1.5 Prävention und Therapie	14
1.2 Katarakt-Operation	17
1.2.1 Indikation	17
1.2.2 Präoperative Untersuchungen	18
1.2.3 Anästhesie	18
1.2.4 Operationstechniken	19
1.2.5 Intraokularlinsen	20
2. Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.1.1 Die Patientinnen/Patienten	21
2.1.2 Messgrößen	21
2.2 Messungen	22
2.2.1 Fundusfotografie	22
2.2.2 IVAN Vessel Measurement System	22
2.2.2.1 Beschreibung	22
2.2.2.2 Durchführung	23
2.2.2.3 Vessel Measurement Tools	24
2.2.3 Das Zentralarterienäquivalent/ Zentralvenenäquivalent	27
2.2.4 Die Arteriovenöse-Ratio (AVR)	28
2.2.5 Der Visus	28
3. Resultate	29
3.1 Die Hauptzielgrößen	31
3.1.1 Das Zentralarterienäquivalent (CRAE)	32
3.1.2 Das Zentralvenenäquivalent (CRVE)	33

3.1.3 Die Arteriovenöse-Ratio (AVR)	36
3.1.4 Der Visus	37
4. Diskussion	40
4.1 Die Hauptzielgrößen	40
4.1.1 Die Vergleichspopulation	41
4.1.2 Das Zentralarterienäquivalent	41
4.1.3 Das Zentralvenenäquivalent	42
4.1.4 Die Arteriovenöse Ratio	42
4.1.5 Der Visus	42
4.2 Schlussfolgerungen	43
5. Literaturverzeichnis	44

Glossar und Abkürzungen:

IGS	Irvine Gass Syndrome
ZMÖ	Zystoides Makulaödem
FA	Fluoreszenzangiographie
OCT	Optische Kohärenztomographie
BRS	Blut-Retina-Schranke
RPE	Retinales Pigmentepithel
PAF	Platelet Activating Factor
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
TA	Triamcinolon-Acetonide
NIKE	Nationell Indikationsmodell for Kataraktextraktion
CRAE	Zentralarterienäquivalent (Central retinal artery equivalent)
CRVE	Zentralvenenäquivalent (Central retinal vein equivalent)
AVR	Arteriovenöse-Ratio
MAR	Minimum Angle of Resolution
BCVA	Best Corrected Visual Acuity

Darstellungsverzeichnis:

Darstellung 1: Image Display & Control Window; IVAN-Software.....	22
Darstellung 2: Move disk head: Feld zur Steuerung des Rundrasters; IVAN - Software	24
Darstellung 3: Gefäßabschnitt in Bearbeitung; IVAN-Software	25
Darstellung 4: Add vein/artery, Draw vein/artery; IVAN-Software	26
Darstellung 5: Geschlechterverteilung – Tabelle	29
Darstellung 6: Operationsort – Tabelle	29
Darstellung 7: Verteilung der Augen – Tabelle	30
Darstellung 8: Verteilung der Augen – Diagramm	30
Darstellung 9: Altersverteilung – Diagramm	31
Darstellung 10: Deskriptive Statistik: BCVA, CRAE, CRVE, AVR – Tabelle	31
Darstellung 11: CRAE – Diagramm	32
Darstellung 12: Korrelation: CRAE – Alter; - Grafik	33
Darstellung 13: CRVE – Diagramm	34
Darstellung 14: Korrelation: CRVE – Alter; - Grafik	35
Darstellung 15: AVR – Diagramm	36
Darstellung 16: Korrelation: AVR – Alter; - Grafik	37
Darstellung 17: Visus: Geschlechterverteilung; - Tabelle	37
Darstellung 18: Visus: Geschlechterverteilung; - Boxplot	38
Darstellung 19: Korrelation: Visus – Alter; - Grafik	39
Darstellung 20: Vergleichspopulation: Gefäßdurchmesser – Tabelle	41

1. Einleitung:

1.1 Irvine Gass Syndrome:

Das Irvine-Gass-Syndrom (IGS) ist eine häufige Komplikation nach Katarakt-Operationen. Es beschreibt die Bildung eines zystoiden Makulaödems (ZMÖ), dessen Folge eine signifikante Visusverminderung sein kann. (4) Typischerweise tritt es in den ersten 4-10 Wochen nach der Operation auf. (2)

Im Jahre 1953 wurde von A. Ray Irvine erstmals über dieses Krankheitsbild berichtet. Eine angiographische Darstellung folgte 1966 von Gass & Norton. Daher ist das postoperative zystoide Makulaödem heute auch unter dem Namen *Irvine Gass Syndrome* bekannt. (5)

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen dem *angiographisch festgestellten* zystoiden Makulaödem, welches zumeist asymptomatisch verläuft und nur mittels Fluoreszenzangiographie (FA) diagnostiziert wird, und dem *klinischen* zystoiden Makulaödem, das sich vor allem durch eine Visusverminderung präsentiert. Die klinische Diagnose des zystoiden Makulaödems wird in weiterer Folge durch eine Optische Kohärenztomographie (OCT) und eine Fluoreszenzangiographie bestätigt. (6)

Kommt es, wie in den meisten Fällen beschrieben, bereits innerhalb der ersten 4 Monate nach der Katarakt-Operation zum Auftreten solcher Veränderungen, fällt es in die Kategorie des akuten zystoiden Makulaödems. Tritt das zystoide Makulaödem jedoch erst nach mehr als 4 Monaten nach der Operation auf, so wird dies als late onset zystoides Makulaödem bezeichnet. Von einem chronischen Makulaödem spricht man bei einer Persistenz desselben von über 6 Monaten. (6)

1.1.1 Inzidenz:

Nach Katarakt-Operationen mit intrakapsulären Techniken beträgt die Inzidenz des mittels FA diagnostizierten zystoiden Makulaödems 60 %. (7)

Nach komplikationsloser Phakoemulsifikation beträgt die Inzidenz des angiographisch diagnostizierten jedoch nur 20-30%, jene des klinisch diagnostizierten zystoiden Makulaödems sogar nur 1-2%. (2)

Die Umstellung der intrakapsulären Technik auf extrakapsuläre Techniken/Phakoemulsifikation der Katarakt-Operation zog folglich eine beträchtliche Senkung der Inzidenz nach sich. Dennoch ist das posoperative zystoide Makulaödem in Anbetracht der Häufigkeit von Kataraktoperationen ein aktuell relevantes Krankheitsbild.

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren:

Die genaue Ätiologie des Irvine Gass Syndroms ist noch nicht zur Gänze geklärt. Unter anderem wurden folgende Risikofaktoren beschrieben: Iris Traumata, eine Ruptur der Hinterkapsel, ein Glaskörperprolaps, eine Dislokation der Intraokularlinse, Diabestes Mellitus und eine aktive Uveitis. Eine altersbedingte Makuladegeneration und starke Kurzsichtigkeit gehören jedoch nicht zu den Risikofaktoren.(3) In einer weiteren Studie wurden auch ein Retinalvenenverschluss und das Auftreten einer Epiretinalen Membran (Macular Pucker) in der Patientenvorgeschichte als Risikofaktoren genannt. (8)

1.1.3 Pathogenese:

Auch die Pathogenese des Irvine Gass Syndroms ist bisher noch zu großen Teilen ungeklärt. Es wird ein multifaktorielles Geschehen vermutet, das vor allem durch das verursachte Trauma des operativen Eingriffes zu Stande kommt. (4)

Die Blut-Retina-Schranke (BRS) verhindert im gesunden Auge, dass sich Flüssigkeit extravasal in der Retina ansammelt. Sie setzt sich aus den durch Thight Junctions verbundenen Endothelzellen der retinalen Gefäße [innere BRS] und den ebenfalls durch Thight Junctions verbundenen Zellen des Retinalen Pigmentepithels (RPE) [äußere BRS] zusammen. Durch beide wird der Übertritt von Flüssigkeit und darin gelösten Substanzen in die Retina reguliert. Bricht die BRS zusammen, so kommt es zum vermehrten Austreten von Flüssigkeit aus den Gefäßen und folglich zur Ausbildung eines zystoiden Makulaödems. (9)

Bei einem operativen Eingriff, wie einer Katarakt-Operation, kommt es durch mechanische Reizung zu einer erhöhten Synthese von Entzündungsmediatoren, welche in die vordere Augenkammer freigesetzt werden. In der durch Mikrotraumata geschädigten Iris wird die Phospholipase A2 aktiviert, was zur Bildung von Arachidonsäure aus Zellmembranphospholipiden führt. Diese wird in Prostaglandine, sowie auch in Thromboxan umgewandelt. Auch der Platelet Activating Factor (PAF) wird freigesetzt. Die Gefäße der Iris und des Ziliarkörpers werden dadurch dilatiert und schütten weitere Entzündungsmediatoren aus. Leukozyten und Makrophagen werden aktiviert und bewirken letztendlich den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. (2)

Die Linse stellt eine physiologische Barriere zwischen dem vorderen und hinteren Augenabschnitt dar. Durch die Entfernung der Linse während der Operation, geht diese Barriere vorübergehend verloren. Dadurch kommen die in die Vorderkammer sezernierten Entzündungsmediatoren auch schneller in Kontakt mit dem Glaskörperraum und in weiterer Folge mit der Makula. Der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke wird erleichtert. (2)

Durch die so entstandene Leckage in den Gefäßen treten Serumproteine in die Retina über. Es kommt zu einer Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts. Entlang des osmotischen Gradienten strömt Flüssigkeit in den retinalen Extrazellularraum und sammelt sich dort an. Ein Ödem entsteht.(10)

1.1.4 Diagnostik:

Das zystoide Makulaödem lässt sich klinisch durch eine Visusverminderung, sowie durch Ophthalmoskopie und durch die Fluoreszenz-Angiographie (FA) diagnostizieren. Beim bereits klinisch bemerkbaren zystoiden Makulaödem wird die FA zur Bestätigung der Diagnose verwendet. Wie anfangs bereits beschrieben, gibt es aber auch rein angiographisch diagnostizierte Makulaödeme, ohne klinische Symptomatik. (6) Ein weiteres diagnostisches Mittel ist die Optische Kohärenztomographie (OCT). Sie wird vor allem zur Therapieverlaufskontrolle eingesetzt. (11)

In der Ophthalmoskopie macht sich am häufigsten eine verminderte Einziehung der Fovea centralis erkennbar. Auch intraretinale Zysten und eine eventuell vorhandene gelbliche Färbung der perifovealen Region werden häufig beschrieben. (6)

In der Fluoreszenz-Angiographie sieht man im frühen Stadium nur minimale Leckagen. Später nehmen diese eine petaloide Form ein. Dieses perifoveal gelegene petaloide Muster ist ein typisches Diagnosezeichen des zystoiden Makulaödems. Differentialdiagnostisch zu anderen Ursachen eines zystoiden Makulaödems zeigt die Fluoreszenz-Angiographie außerdem eine späte Leckage am Sehnervenkopf (sog. hot disk). (6)

In der OCT kann man zystoide Räume, sowie Flüssigkeitsansammlungen in der Retina erkennen. Sie ist eine nicht invasive Methode mit hoher Sensitivität, mittels der das zystoide Makulaödem auch quantitativ beurteilt werden kann. (11)

1.1.5 Prävention und Therapie:

Prävention:

In der Prävention des postoperativen zystoiden Makulaödems stellen Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einen Therapieansatz dar. Aus einigen Studien geht hervor, dass die Kombination aus der postoperativen Standardtherapie mit Kortikosteroiden und NSAR der Entstehung eines zystoiden Makulaödems vorbeugen kann. (12)

Hierbei sind vor allem Daten über die Arzneistoffe Nefapenac 0,1% und Ketorolac 0,4% bekannt.

In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde eine Kombinationstherapie mit Nefapenac 0,1% und der Standard-Kortikosteroidtherapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe getestet. Die Patientinnen/Patienten der Kontrollgruppe erhielten ausschließlich die postoperative Standard-Kortikosteroidtherapie. Gemessen wurde das totale Makulavolumen. Bei den Patientinnen/Patienten, die mit Nefapenac therapiert wurden, ergab sich ein geringeres totales Makulavolumen im Vergleich zur Kontrollgruppe. (13)

In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie wurde das NSAR Nefapenac 0,1% mit dem Steroid Fluorometholon 0,1% bezüglich der Prävention eines zystoiden Makulaödems verglichen. Evaluiert wurden die Inzidenz und der Ausprägungsgrad des Makulaödems durch Fluoreszenz-Angiographie, sowie durch Messung der Foveadicke mittels OCT. Auch hierbei erwies sich das NSAR als effektiver. (14)

Auch die postoperative Kombinationstherapie mit Ketorolac 0,4% und einem Kortikosteroid wurde im Vergleich zur Standard-Kortikosteroidtherapie an Patientinnen/Patienten nach unkomplizierten Katarakt-Operationen getestet. Dies erfolgte im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Studie. Das Ergebnis war eine signifikante Verminderung der Inzidenz des postoperativen zystoiden Makulaödems bei der mit Ketorolac 0,4% therapierten Patientinnen/Patienten.(15)

Medikamentöse Therapie:

Der Grundmechanismus der meisten medikamentösen Therapien liegt in der Blockierung der Prostaglandin-Synthese. Hierbei werden vor allem NSAR und Kortikosteroide verwendet. Einen anderen Ansatz bietet die Wirkstoffgruppe der Karboanhydrase-Inhibitoren. Diese wirken über das Abpumpen von subretinalen Flüssigkeitsansammlungen über das Retinale Pigmentepithel. Sie werden jedoch nur in Einzelfällen eingesetzt.(11)

NSARs:

NSARs wirken über eine Hemmung der Cyclooxygenase. Somit wird die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandine blockiert.(2)

In einigen Studien wurde belegt, dass durch die topische Anwendung von NSARs höhere Wirkstoffspiegel im Auge erreicht werden können, als durch die orale Darreichungsform. Die erste Substanz, die aus dieser Wirkstoffgruppe zur Anwendung kam, war Indomethacin. Jene erwies sich nur topisch appliziert als wirkungsvoll. Auch die Verabreichung von Diclofenac-Natrium zeigte eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe nach Anwendung bei postoperativem zystoiden Makulaödem. (11)

Die neuesten Substanzen dieser Wirkstoffgruppe sind Nepafenac und Bromfenac. Nepafenac weist die höchste korneale Permeabilität auf und supprimiert speziell die Prostaglandin E2 – Synthese in der Retina. Bromfenac zählt zu den konventionellen NSARs, seine pharmakologischen Eigenschaften ähneln jenen des Diclofenac.(11)

Kortikosteroide:

Kortikosteroide wirken über eine Inhibierung der Phospholipase A. Dadurch wird die Umwandlung von Phospholipiden in Arachidonsäure verhindert. Dies hat wiederum eine verminderte Bildung von Entzündungsmediatoren (Prostaglandinen, Thromboxan, Prostazyklin) zur Folge.

Besonders die Wirkstoffe Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason und Triamcinolon werden zur Therapie des zystoiden Makulaödems verwendet. Kortikosteroide können in unterschiedlicher Form appliziert werden: topisch, intravitreal, subkonjunktival, oral, intravenös, parabolbär.(2)

Intravitreale Implantate:

In Einzelfällen ist eine topische oder periokuläre Steroidtherapie insuffizient oder es kommt nach Absetzen einer Kortikosteroidbehandlung zu Rezidiven des zystoiden Makulaödems. Um eine längere Wirkdauer zu erreichen, wurde ein Slow-Release-System mit Dexamethason entwickelt. Es wird intravitreal appliziert.(2) Einer randomisierten, prospektiven Studie des Beaumont Eye Institute zufolge erwies sich die intravitreale Kortikoidtherapie als äußerst effektiv. Es wurde eine deutliche Visusverbesserung, sowie eine Reduktion der retinalen Leckage festgestellt. (16)

Intravitreale Injektionen:

Triesence® ist ein synthetisches Glukokortikoid (Triamcinolon-Acetonid). Es wird als intravitreale Injektion verabreicht und stellte sich in der Behandlung des zystoiden Makulaödems als wirksam heraus. Einer Studie im *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* zufolge wurde, durch die Verabreichung von Triesence®, eine signifikante Visusverbesserung und eine Abnahme der Makuladicke, bei Patientinnen/Patienten mit zystoidem Makulaödem erreicht.(17)

Parabulbäre Steroide:

Auch die subtenon'sche Applikation von Triamcinolon-Acetoniden (TA) ist eine effektive Möglichkeit zur Behandlung eines postoperativen zystoiden Makulaödems. In mehreren Studien konnten durch die parabulbäre Injektion mit TA eine signifikante Besserung des Visus und eine Reduktion der Netzhautdicke beobachtet werden. Die Therapie mit parabulbären Steroiden scheint in den meisten Fällen gut toleriert zu werden. Es kann jedoch, ähnlich wie bei der intravitrealen- und in geringerem Maße bei der topischen Anwendung, zum Auftreten von Nebenwirkungen, wie eine Erhöhung des intraokularen Drucks und Infektionen, kommen. (18,19)

1.2 Katarakt Operation

Die Geschichte der Katarakt-Operation lässt sich bis 800 Jahre vor Christus zurückverfolgen. Damals war der Eingriff unter dem Namen *Starstich* bekannt. (engl. couching) Durch äußere Gewalteinwirkung auf das Auge wurde die Linse in den hinteren Augenabschnitt gedrängt und somit aus der Sehachse entfernt. Es wurde keine neue Linse eingesetzt. Das Auge war also aphak. (20)

1.2.1 Indikation:

Heute ist die Katarakt-Extraktion die häufigste elektive Operation in den westlichen Industrieländern. Dennoch besteht bisher kein wissenschaftlicher Konsens darüber, unter welchen Umständen der Eingriff der jeweiligen Person empfohlen werden sollte. (1)

Das Nationell Indikationsmodell for Kataraktextraktion (NIKE) könnte hierbei hilfreich sein. Dieses Modell wurde in Schweden erstellt und wird vor allem zur Evaluierung der Dringlichkeit einer Katarakt-Operation genutzt. Die dabei berücksichtigten Komponenten sind die präoperative Sehstärke des jeweiligen Auges, der Grad der Beeinträchtigung in der Alltagsbewältigung durch die Katarakt, die Katarakt-Symptome, sowie medikamentöse und ophthalmologische Gründe für die Operation. (21)

1.2.2 Präoperative Untersuchungen:

Bei den Patientinnen/Patienten sollte vor der Operation die Sehstärke getestet und der vordere Augenabschnitt untersucht werden. Auch eine Fundoskopie sollte durchgeführt werden, um andere ophthalmologische Erkrankungen ausschließen zu können.

Um die benötigte refraktive Stärke der Intraokular-Linse (IOL) zu berechnen, wird vor der Operation eine Biometrie des Auges durchgeführt. Dabei werden die Achsenlänge, die Vorderkammertiefe und der Krümmungsradius der Hornhautoberfläche bestimmt. (22)

1.2.3 Anästhesie:

Die Kataraktoperation wird bis auf wenige Ausnahmen in lokaler Anästhesie durchgeführt. Hierbei stehen mehrere Methoden zur Verfügung: die peribulbäre/retrobulbäre Injektion, sowie die topische Verabreichung eines Lokalanästhetikums und der Sub-Tenon-Block. (22)

Bei der peri-/retrobulbären Injektion wird ein Lokalanästhetikum mittels einer Nadel durch die Haut oder Konjunktiva verabreicht. Hierbei ist es nicht unbedingt notwendig eine vorbestehende antikoagulative Therapie zu pausieren, obwohl ein geringes Risiko einer Blutung besteht. (22)

Beim Sub-Tenon-Block, einer Sonderform der peribulbären Anästhesie, -wird ein Lokalanästhetikum unter die Tenon´sche Kapsel injiziert. Der Patient befindet sich hierfür in Rückenlage. Zunächst wird die Konjunktiva mit einem topisch aufgetragenen Lokalanästhetikum desensibilisiert. Es folgt ein kleiner Schnitt in die Konjunktiva und die Sklera wird von der Tenon´schen Kapsel getrennt. Der Sub-Tenon´sche Raum ist zugänglich und das Lokalanästhetikum kann mittels einer Nadel injiziert werden. (23)

Das Lokalanästhetikum kann auch in Form von Tropfen oder Gel direkt in das Auge appliziert werden, was das Risiko einer orbitalen Blutung quasi auf 0 reduziert. (22)

1.2.4 Operationstechniken:

Bei der Katarakt-Extraktion wird die getrübte Linse operativ entfernt und danach eine künstliche Linse an deren Stelle eingesetzt. (22)

Grundsätzlich unterscheidet man hierbei zwischen der intrakapsulären und der extrakapsulären Technik.

Bei der intrakapsulären Technik wird die komplette Linse samt Kapsel entfernt. Sie wird in den westlichen Industrieländern heutzutage kaum mehr angewendet, da es deutlich häufiger zu postoperativen Komplikationen kommt, als bei extrakapsulären Techniken. (24)

Bei der extrakapsulären Katarakt-Extraktion wird die Linsenkapsel im Auge belassen. Hierbei kommt es seltener zum Auftreten von postoperativen Komplikationen, da die Kapsel eine Barriere zwischen dem hinteren und dem vorderen Augenabschnitt darstellt. (24)

Vor jeder Operation wird die Pupille des Auges pharmakologisch erweitert.

Phakoemulsifikation

Die Phakoemulsifikation stellt heutzutage die Standardmethode der Entfernung der getrübten Linse in den westlichen Industrieländern dar. (22,25)

Bei dieser Methode wird durch eine kleine Hornhaut- oder Sklerainzision in die Vorderkammer eingegangen und ein chirurgisches Instrument (Phakohandstück) eingebracht. Dessen Spitze schwingt mit einer hohen Frequenz (Ultraschall) und bewirkt so eine Zertrümmerung des Linsenkerns. Die Linsenfragmente werden zugleich abgesaugt und eine künstliche Linse kann eingesetzt werden. (22,24,25)

Small Incision Cataract Surgery

Die Small Incision Cataract Surgery wird hauptsächlich in Entwicklungsländern angewandt, da sie kostengünstiger ist. (24,25)

Hierbei wird die kristalline Linse durch einen kleinen artifiziell erzeugten Tunnel in der Sklera entfernt. Wie auch bei der Phakoemulsifikation wird eine selbstexpandible Intraokularlinse (IOL) implantiert. (25)

In einer statistischen Metaanalyse wurden die Phakoemulsifikation und die Small Incision Cataract Surgery miteinander verglichen. Als Bewertungskriterien wurden das Ausmaß des kornealen Endothelzellverlusts, sowie intra- und postoperative Komplikationen herangezogen. Beide Operationsmethoden stellten sich diesbezüglich als gleichwertig heraus. (25)

1.2.5 Intraokularlinsen:

Nach Entfernung der getrübten Linse wird eine künstliche Intraokularlinse in das Auge implantiert.

Es gibt verschiedene Typen von Intraokularlinsen. Für jede Patientin und jeden Patienten wird individuell der passende Linsentyp ausgewählt. Jene lassen sich einerseits als sphärisch, asphärisch und torisch klassifizieren. Andererseits als monofokal, multifokal und akkommodativ. (22,26)

Monofokale Linsen haben nur einen Brennpunkt. Die akkommodative Fähigkeit des Auges geht durch die Implantation einer steifen Kunstlinse verloren. Die Patientinnen/Patienten müssen daher postoperativ häufig Lesebrillen tragen. Allerdings entsteht eine Katarakt meist im fortgeschrittenen Alter und die Patientinnen/Patienten sind meist schon präoperativ nicht akkommodationsfähig und brauchen eine Lesebrille, so sie nicht mäßig Kurzsichtig sind.(26)

Multifokale Linsen haben zwei oder mehrere Brennpunkte. Dadurch besitzt das Auge die Fähigkeit in Nähe und Ferne ein scharfes Bild aufzunehmen. Die Patientinnen/Patienten benötigen postoperativ im Idealfall keine Brille, jedoch können Nebeneffekte wie Halos und vermindertes Kontrastsehen stören. Diese Linsen sind nicht für jede/n Patientin/Patienten geeignet. (22,26)

Akkommodative Linsen verformen sich durch die Kontraktion des Ziliarkörpers. Dadurch wird dem Auge eine kontinuierliche Anpassung von Nah- auf Fernfokus ermöglicht. Die Patientinnen/Patienten benötigen ebenso im Idealfall postoperativ keine Brille. Jedoch ist die Akkommodationsbreite derzeitiger erhältlicher Linsen relativ schmal. (26)

2. Material und Methoden:

Das Ziel unserer Studie war es, erste Daten über die Veränderungen der Gefäßdurchmesser bei Patientinnen/Patienten mit einem postoperativen zystoiden Makulaödem zu sammeln.

2.1 Studiendesign:

Die Daten wurden retrospektiv aus dem Computerarchiv der Augenabteilung der Universitätsklinik Graz erhoben, einem tertiären Zentrum für Augenerkrankungen. Es erfolgte eine systematische Suche nach allen Patientinnen/Patienten mit der Diagnose „Irvine Gass Syndrom“ oder „postoperativem Makulaödem“, welche im Zeitraum 2002 bis Mai 2016 an der Klinik vorstellig wurden.

2.1.1 Die Patientinnen/Patienten:

Alle Patientinnendaten/Patientendaten mit der Diagnose Irvine Gass Syndrom an der Universitätsklinik Graz im Zeitraum 2002 bis 2016 waren potentiell einschließbar. Bezüglich Alter und Geschlecht wurde nicht näher selektiert. Die Population setzt sich zum Großteil aus Europäern zusammen.

Die Diagnose Irvine Gass Syndrome wurde bei 1500 Patientinnen/Patienten gestellt. Die Anzahl der Patientinnen/Patienten reduzierte sich jedoch erheblich aufgrund des häufigen Fehlens einer Fundusfotografie, welche zur Erhebung der Gefäßdurchmesser notwendig ist. Übrig blieben 141 Patientinnen/Patienten. Davon waren 72 männlich und 69 weiblich. Auffällig war hierbei, dass vor dem Jahr 2013 nur vereinzelt Fundusfotografien vorhanden waren. Von 2013-2016 wurden die Patientinnendaten/Patientendaten gut dokumentiert.

Die Anzahl der Patientinnen/Patienten reduzierte sich noch einmal aufgrund von mangelnder Qualität der Fundusfotografien. Von 141 Patientinnen/Patienten konnten letztendlich die Bilder von 25 ausgewertet werden.

2.1.2 Messgrößen:

Von den Patientinnen/Patienten wurden folgende Daten erhoben:

Die Hauptzielgrößen wurden aus den Fundusfotografien ausgewertet. Jene sind das retinale Zentralarterienäquivalent (CRAE), das retinale

Zentralvenenäquivalent (CRVE), sowie die Arteriovenöse-Ratio (AVR). Weiters wurden Alter, Geschlecht, Operationsverlauf, Refraktion, Achsenlänge des Auges, und die Keratometriewerte aufgenommen.

2.2 Messungen:

2.2.1 Fundusfotografie:

Die Fundusfotografien wurden mit einer Carl Zeiss FF450 Kamera aufgenommen (Carl Zeiss Meditec AG, Oberkochen, Germany). Die Kamera kann Bilder in drei Vergrößerungsstufen aufnehmen (20°, 30° und 50°). Es wird ein Pupillendurchmesser von $\geq 5,5$ mm zur optimalen Bildaufnahme empfohlen. (27)

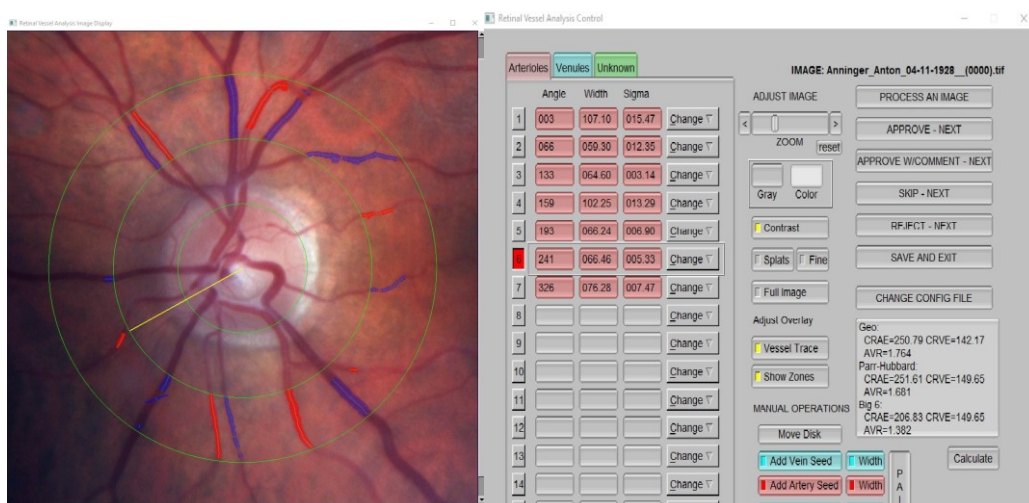
An der Universitätsklinik Graz werden Patientinnen/Patienten vor Durchführung einer Fundusfotografie pupillenerweiternde Tropfen mit 1.25% Epinephrin lokal appliziert. Die Analyse der Fundusfotografien erfolgte mittels des Interactive Vessel Analysis- Programms (IVAN, University of Wisconsin).

2.2.2 Ivan Vessel Measurement System:

Das IVAN Vessel Measurement System ist ein halb-automatisiertes Computerprogramm. Es dient der Vermessung von retinalen Gefäßdurchmessern auf digitalen Fundusfotografien. (28)

2.2.2.1 Beschreibung:

Das Programm wird mit 2 Fenstern bedient: Image Display & Control Window.



Darstellung 1

Legende Darstellung 1. Auf der linken Seite sieht man ein Fundusfoto zentriert auf den Sehnervenkopf. Die semiautomatische Segmentierung der Arterien (rot) und Venen (blau) erfolgt einen halben Papillen-Durchmesser entfernt vom Sehnervenkopf. Die rechte Seite zeigt das Benutzerinterface mit den Ergebnissen der Arteriensegmentierung.

Nach Öffnung des zu bearbeitenden Bildes schlägt die Software automatisch einen Bildabschnitt, optimaler Weise die Papille, als Zentrum vor und setzt ein Rundraster darauf. (Darstellung 1) Jenes besteht aus 3 konzentrisch angeordneten Kreisen:

- Der innerste Ring entspricht in etwa dem Papillen-Areal.
- Der mittlere Ring wird als Zone A bezeichnet und ergibt sich durch die Addition des halben Papillen-Durchmessers zum Durchmesser des ersten Ringes.
- Die Zone B wird durch den äußersten Ring nach außen und den mittleren Ring nach innen begrenzt. In diesem Areal werden die Gefäßdurchmesser gemessen.

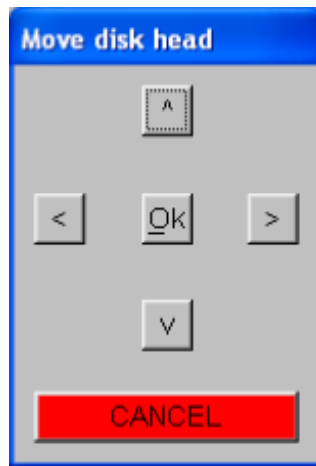
Auch der Gefäß-Typ (Vene/Arterie) wird vom Programm selbstständig erfasst. Dabei werden Venen mit der Farbe Blau und Arterien mit der Farbe Rot markiert. (28)

Zumeist ist es jedoch notwendig etwas nach zu justieren, da nicht immer alle Strukturen vom Programm adäquat erkannt werden.

Zur Berechnung des CRAE, des CRVE und der AVR werden die Durchmesser der 6 größten Arterien und der 6 größten Venen benötigt. Gemessen wird nur in der Zone B. (28)

2.2.2.2 Durchführung:

Als erstes empfiehlt es sich die Papille als zentralen Punkt auszuwählen. Dafür klickt man auf das Feld „Move Disk“ und kann so durch Betätigung der Pfeile das Rundraster auf die gewünschte Position bringen.



Darstellung 2

Legende Darstellung 2. Die Abbildung zeigt das Feld zur Steuerung des Rundrasters. Dieser kann, wie durch die Pfeile gekennzeichnet, nach oben, unten, links oder rechts verschoben werden und dient der Zentrierung der Papille.

Das weitere Vorgehen besteht darin den vom Programm vorgeschlagenen Gefäßtyp nochmals zu kontrollieren. Dabei geht man von der 12:00 Uhr Position im Uhrzeigersinn vor. Man wählt ein Gefäß aus (linke Maustaste) und begutachtet dieses am besten indem man den Button „Contrast“ anhakt und den „Vessel Trace“ vorübergehend ausstellt. Dies erleichtert die Beurteilung des jeweiligen Gefäßes. (28)

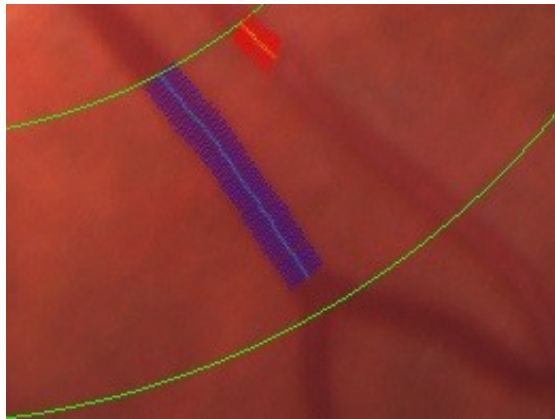
Zumeist sind Venen und Arterien, außer in Einzelfällen, wie z.B. bei Vorliegen einer schlechten Bildqualität, recht deutlich unterscheidbar. Wurde eine Arterie oder eine Vene nicht als solche erkannt, so kann man mit einem „Klick“ auf die rechte Maustaste den Gefäßtyp ändern.

2.2.2.3 Vessel Measurement Tools:

Zur Bearbeitung der Messabschnitte einzelner Gefäße stehen sogenannte Vessel Measurement Tools zur Verfügung. Mit diesen können die automatisch eingezeichneten Messabschnitte verkleinert, verlängert oder auch überhaupt neue hinzugefügt werden. Folgende Optionen sind dabei möglich:

Truncate

Sollte das Gefäß im Messabschnitt eine Aufzweigung aufweisen, muss es mittels des Befehls „Truncate“ vor jener abgetrennt werden. (Beispiel in Darstellung 3)
(28)



Darstellung 3

Legende Darstellung 3. Die Abbildung zeigt einen Gefäßabschnitt in Bearbeitung. Der blau markierte Messbereich befindet sich vor der Aufzweigung des Gefäßes.

Proximal Chop

Mittels dieser Funktion ist es möglich auch einen proximal gelegenen Gefäßabschnitt abzutrennen. (28)

Extend with seed

Diese Funktion ermöglicht es einen bereits vom Programm erfassten Gefäßabschnitt noch zu verlängern, bzw. einen weiter distal gelegenen Gefäßabschnitt hinzuzufügen. So kann eine eventuell unmessbare Stelle im Gefäß überbrückt werden.

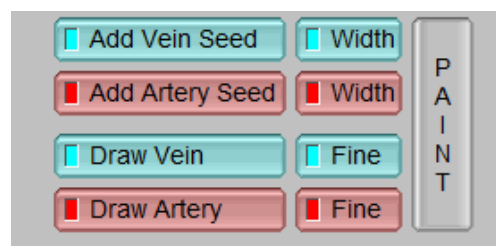
Zunächst muss mittels „Mausklick“ ein Startpunkt im Originalsegment gewählt werden und danach noch 2 weitere Punkte im Gefäß. Das Programm rekonstruiert dadurch den Gefäßverlauf. (28)

Draw to extend

Auch mittels dieser Funktion kann ein Gefäßabschnitt verlängert werden. Hierbei werden aber 5 weitere Punkte im Gefäßverlauf mittels Mausklick ausgewählt.

Add Vein/Artery

Wird eine Arterie oder eine Vene nicht automatisch vom Programm erkannt, so kann man sich der Funktion Add Vein/Artery bedienen. Dafür wählt man mit der linken Maustaste 2 Punkte im Gefäßverlauf. Das gewählte Segment erscheint und wird automatisch vermessen. (28)



Darstellung 4

Legende Abbildung 4. Die Abbildung zeigt das Steuerungsfeld mit den Funktionen Add Vein/Artery und Draw Vein/Artery. Gefäßverläufe, die von der Software nicht automatisch erkannt wurden, können durch diese Funktionen manuell hinzugefügt werden.

Draw Vein/Artery

Diese Funktion ermöglicht es den Gefäßverlauf manuell nach zu zeichnen. Mit der linken Maustaste wird der Startpunkt gewählt. Davon ausgehend werden 4 weitere Punkte im Gefäß gesetzt. Das Segment wird im Optimalfall vom Programm erkannt, dargestellt und vermessen.

Ziel ist es, jeweils zumindest die 6 größten Arterien und die 6 größten Venen darzustellen. Nur dann kann vom Programm das Zentralarterien- bzw. das Zentralvenenäquivalent errechnet werden. (28)

2.2.3 Das Zentralarterienäquivalent / Zentralvenenäquivalent:

Das retinale Zentralarterienäquivalent (CRAE) und das retinale Zentralvenenäquivalent (CRVE), sowie die Arteriovenöse Ratio (AVR) werden von der IVAN-Software mittels der adaptierten Parr-Hubbard-Formel berechnet. (29)
Hierfür werden die durchschnittlichen Durchmesser der 6 größten Arterien und der 6 größten Venen benötigt.

Die Parr-Hubbard-Formel:

$$CRAE = 0,88 * (w_i^2 + w_j^2)$$

$$CRVE = 0,95 * (w_i^2 + w_j^2)$$

w steht für width → entspricht dem durchschnittlichen Durchmesser des jeweiligen Gefäßes.

w_i → entspricht dem Durchmesser der größten Vene/Arterie

w_j → entspricht dem Durchmesser der kleinsten Vene/Arterie

Es werden repetitiv immer jeweils die größte und die kleinste Vene/Arterie miteinander gepaart und in die Formel eingesetzt. Dieser Vorgang wird wiederholt bis nur ein einziger Wert übrigbleibt. (29)

Erklärung anhand eines Beispiels:

Die Durchmesser der 6 größten Venen [1-6] werden zur Berechnung herangezogen. Zunächst wird die größte Vene [1] und die kleinste Vene [6] in die Formel eingesetzt. Dies ergibt den Wert e_1 . Der Berechnungsvorgang wird mit der zweitgrößten Vene [2] und der zweitkleinsten Vene [5] wiederholt. Ergebnis ist der Wert e_2 . Dasselbe wird mit Vene [3] und Vene [4] wiederholt. Ergebnis ist der Wert e_3 .

Nach demselben Prinzip wird nun e_1 und e_3 in die Formel eingesetzt und der Wert e_v berechnet. Dieser wird nun letztendlich mit dem mittleren Wert e_2 gepaart, sodass nur noch ein Wert übrigbleibt. → CRVE. Dasselbe lässt sich auch für das CRAE anwenden. (30)

2.2.4 Die Arteriovenöse Ratio (AVR):

Die Arteriovenöse Ratio ergibt sich aus dem Quotienten des Zentralarterienäquivalents und Zentralvenenäquivalents. (31)

$$AVR = \frac{CRAE}{CRVE}$$

2.2.5 Der Visus:

Der Visus gilt als Maß der zentralen Sehschärfe des Menschen. Er definiert sich durch den kleinsten vom Auge noch wahrnehmbaren Abstand zwischen zwei Punkten in der räumlichen Dimension. (32)

Es gibt viele verschiedene klinische Methoden um den Visus beim Menschen zu testen. In der Praxis wird zumeist der Snellen-Sehtest verwendet, da dieser sehr schnell und einfach durchführbar ist. (33) Er wurde 1862 von Dr. Hermann Snellen entwickelt und gilt noch heute als Standardmethode. (34)

Dabei werden Snellen-Sehtafeln verwendet, auf denen unterschiedliche Buchstaben abgebildet sind. Von oben nach unten werden diese mit jeder Reihe kleiner. Der/die Patient/in wird aufgefordert jeweils mit einem Auge, - das andere wird zwischenzeitlich verdeckt-, die Buchstaben zu lesen. Die Sehtafel befindet sich dabei 6 Meter vom Auge entfernt. (33)

Der Visus wird zunächst als Bruch angegeben. Im Zähler steht der Abstand der Person zur Tafel. Im Nenner steht die Normentfernung der kleinsten Zeile, die noch gelesen werden kann. (33) Der „normale“ Visus beim Erwachsenen ist hierbei definiert durch die Fähigkeit einen Buchstaben mit einer Auflösung von 1 Winkelminute (1') zu erkennen. (34) Dies entspricht dem kleinsten Winkel, der vom Auge noch wahrgenommen werden kann. → Minimum Angle of Resolution (MAR).

Der Visus kann folglich in Form eines Bruches (z.B.: 20/20), in Winkelminuten (z.B.: 1') oder als Logarithmus der Winkelminuten [logMAR] (z.B.: 0) angegeben werden. (33)

Der Visus der Patientinnen/Patienten dieser Studie wurde durch den Snellen-Sehtest ermittelt und in weiterer Folge in log MAR umgerechnet.

3.Ergebnisse:

Im Rahmen dieser Studie wurden die Messgrößen von 25 Patientinnen/Patienten statistisch ausgewertet. Davon waren 11 Personen weiblich und 14 Personen männlich. (Darstellung 5)

15 der Augen wurden an der Augenklinik des Universitätsklinikums Graz operiert; 10 wurden in externen Häusern operiert. (Darstellung 6) In 13 Fällen handelte es dabei sich um ein rechtes - und in 12 Fällen um ein linkes Auge. (Darstellung 7; Darstellung 8)

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
weiblich	11	44,0	44,0	44,0
männlich	14	56,0	56,0	100,0
Gesamt	25	100,0	100,0	

Darstellung 5

Legende Darstellung 5. Die Tabelle zeigt die Geschlechterverteilung der Patientinnen/Patienten.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
extern	10	40,0	40,0	40,0
intern	15	60,0	60,0	100,0
Gesamt	25	100,0	100,0	

Darstellung 6

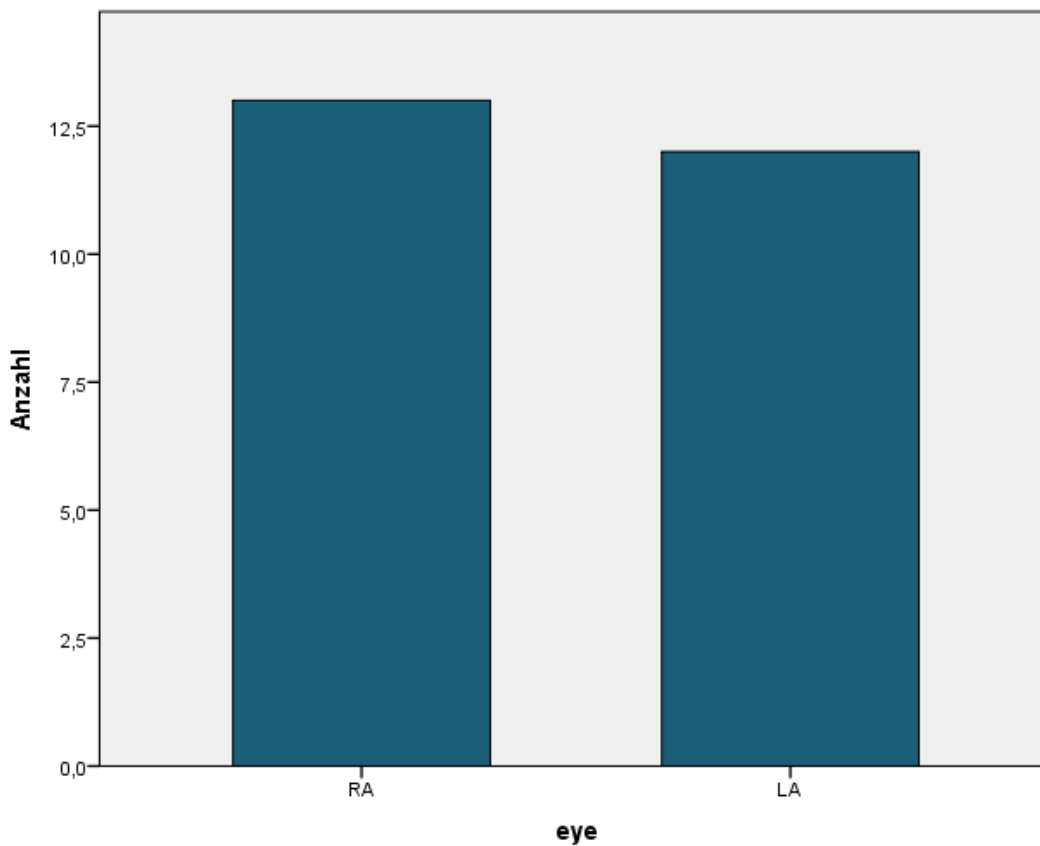
Legende Darstellung 6. Die Tabelle zeigt, wie viele Operationen an der Augenklinik des Universitäts-Klinikum Graz (intern) und wie viele Operationen in externen Häusern (extern) durchgeführt wurden.

Operiertes Auge				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
RA	13	52.0	52.0	52.0
LA	12	48.0	48.0	100.0
Gesamt	25	100.0	100.0	

Darstellung 7

Legende Darstellung 7. RA steht für rechtes Auge, LA steht für linkes Auge.

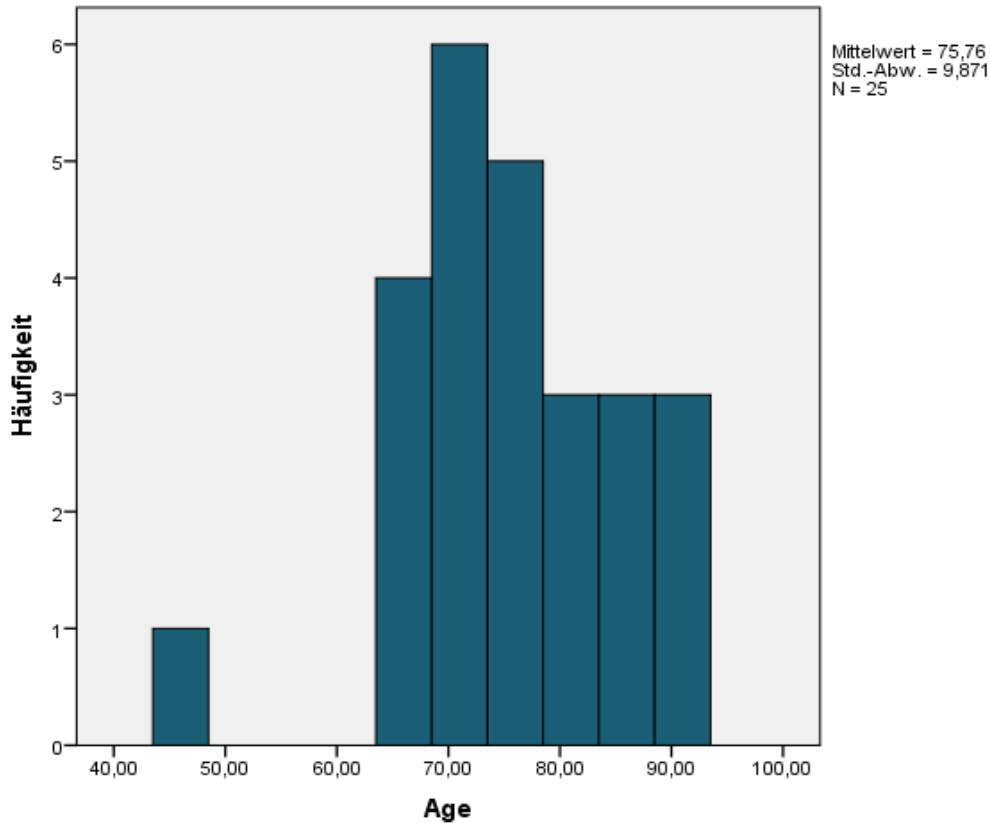
Darstellung 8



Legende Darstellung 8. Diese Grafik stellt die Anzahl der Patientinnen/Patienten, die am rechten Auge (RA) operiert wurden (n = 13; 52%), der Anzahl der Patientinnen/Patienten, die am linken Auge (LA) operiert wurden (n = 12; 48%), gegenüber.

Das mittlere Alter der Patientinnen/Patienten betrug 75,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 9,9 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Messung 46 Jahre alt, der älteste 90. (Darstellung 9)

Darstellung 9



Legende Darstellung 9. Diese Grafik stellt die Häufigkeitsverteilung des Alters der Patientinnen/Patienten dar.

3.1 Die Hauptzielgrößen:

Die Hauptzielgrößen waren das Zentralarterienäquivalent (CRAE), das Zentralvenenäquivalent (CRVE), sowie die Arteriovenöse-Ratio (AVR) angenommen.

Deskriptive Statistik der Hauptzielgrößen

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert		Standardabweichung	Varianz
	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Standardfehler	Statistik	Statistik
BCVA_logMar	16	.00	.60	.1938	.04516	.18062	.033
CRAE (µm)	25	110	183	144.07	3.308	16.538	273.505
CRVE (µm)	25	187	311	235.17	5.049	25.243	637.231
AVR	25	0	1	.62	.013	.066	.004

Darstellung 10

Legende Darstellung 10. BCVA_logMar (=Best Corrected Visual Acuity) steht für den Visus in log Mar. CRAE (=Central Retinal Artery Equivalent) steht für das Zentralarterienäquivalent. CRVE (=Central Retinal Artery Equivalent) steht für das Zentralvenenäquivalent. AVR steht für die Arteriovenöse-Ratio.

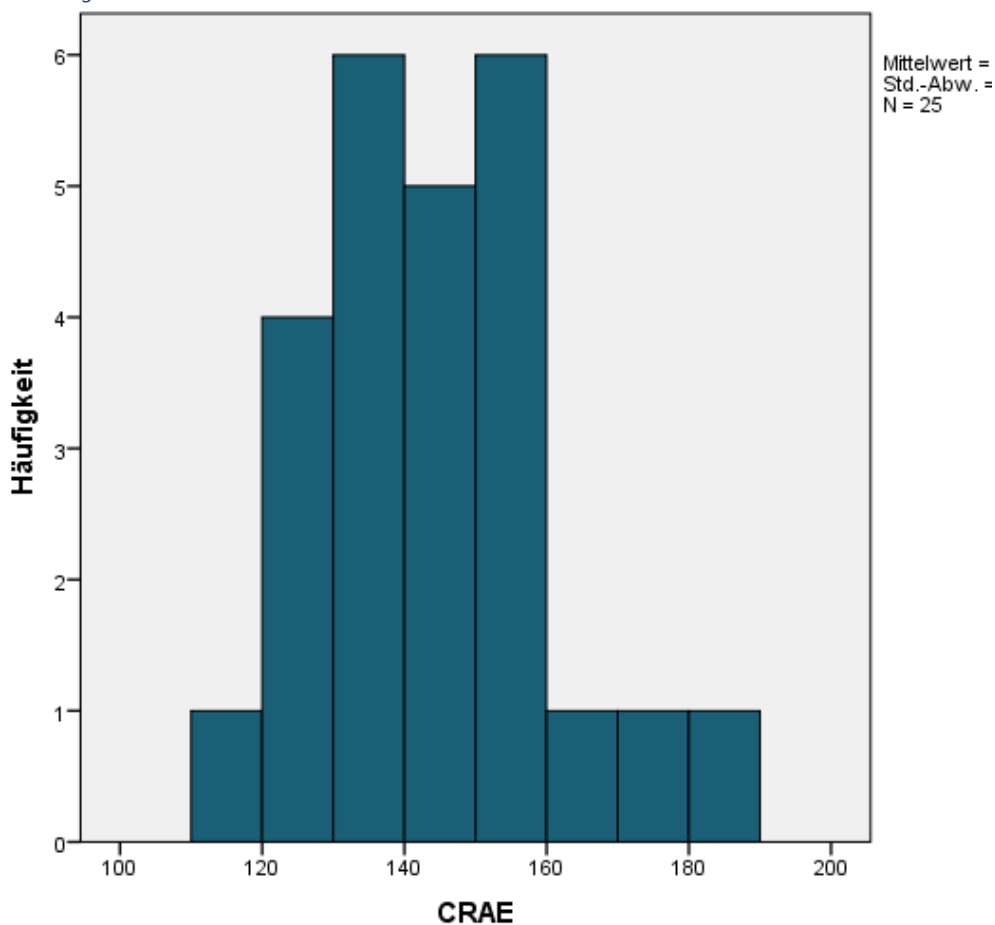
3.1.1 Das Zentralarterienäquivalent (CRAE):

Das Zentralarterienäquivalent konnte bei den gesamten 25 Patientinnen/Patienten evaluiert werden.

Es ergab sich dabei ein Minimum von 110 μm und ein Maximum von 183 μm . Der Mittelwert des Zentralarterienäquivalents betrug 144,1 μm mit einem Standardfehler von 3,3 μm und einer Standardabweichung von 16,5 μm .

(Darstellung 10, Darstellung 11)

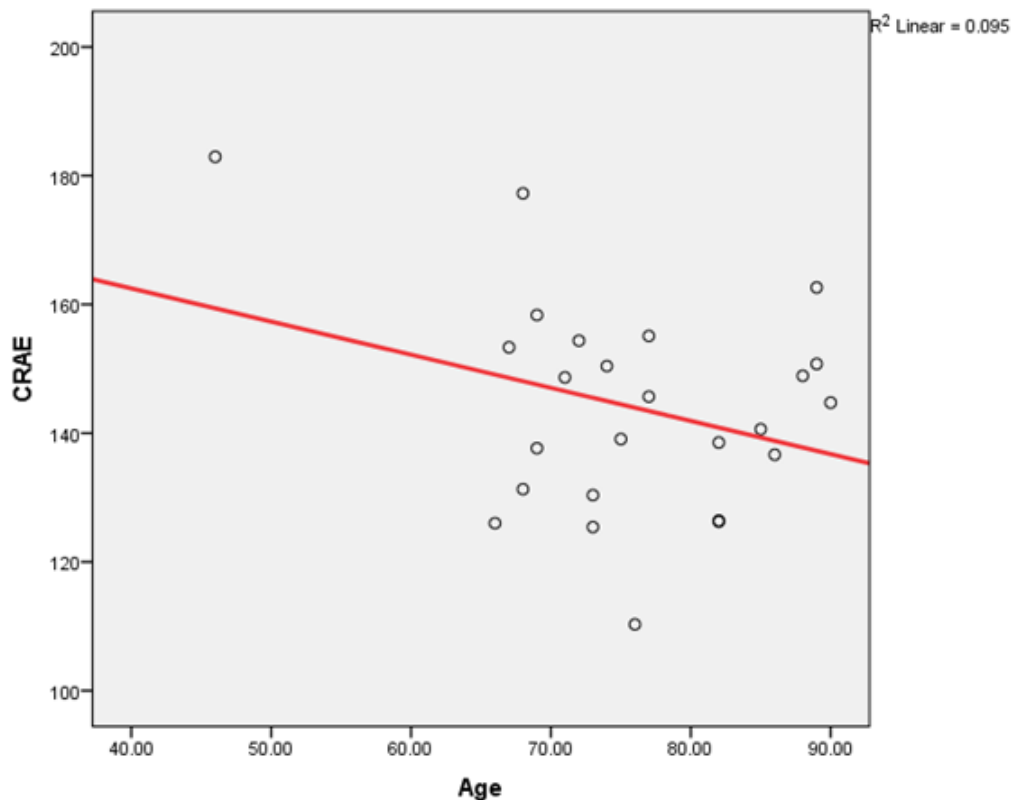
Darstellung 11



Legende Darstellung 11. Die Grafik zeigt die Häufigkeitsverteilung des Zentralarterienäquivalents (=CRAE).

Zwischen dem Zentralarterienäquivalent und dem Alter zeigte sich eine negative Korrelation, mit einem Koeffizienten von -0,307. (Darstellung 12)

Darstellung 12



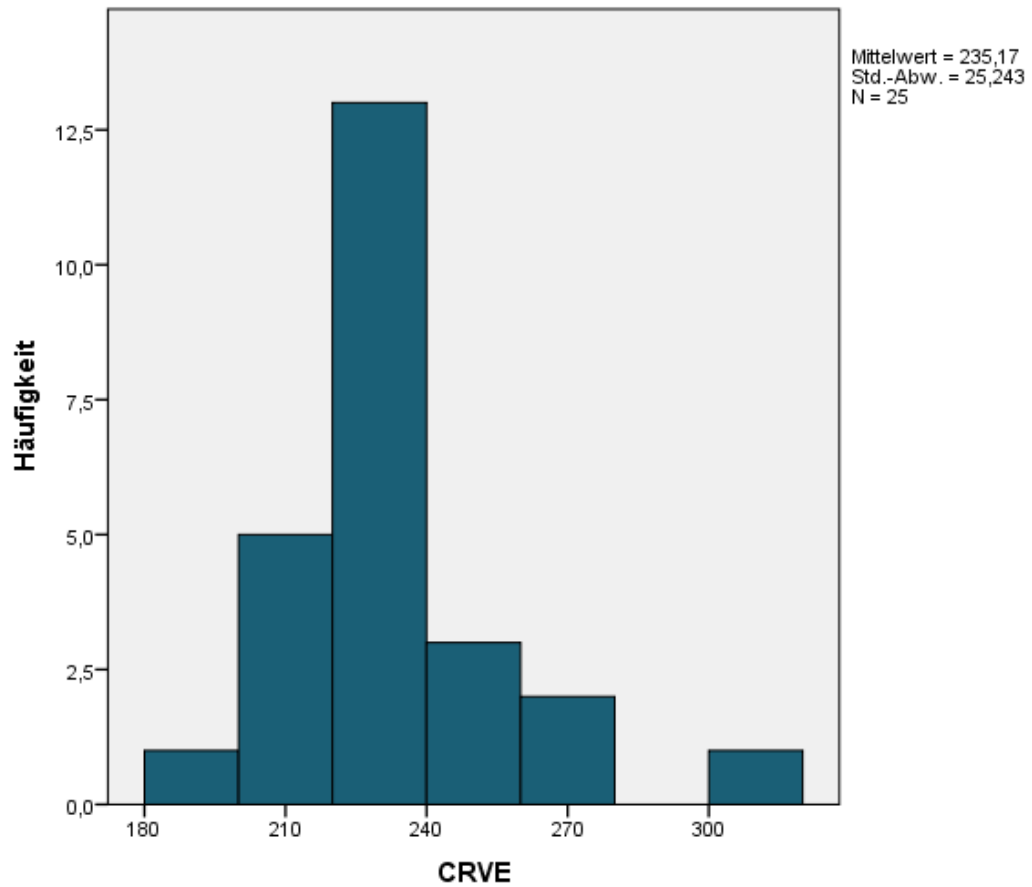
Legende Darstellung 12. Die Grafik stellt die Korrelation zwischen dem Zentralarterienäquivalent (=CRAE) und dem Alter der Patientinn/Patienten dar.

3.1.2 Das Zentralvenenäquivalent (CRVE):

Das Zentralvenenäquivalent konnte ebenfalls bei allen 25 Patientinnen/Patienten evaluiert werden.

Es ergab sich ein Minimum von 187 μm und ein Maximum von 311 μm . Der Mittelwert beträgt 235,2 μm , mit einem Standardfehler von 5,0 μm und einer Standardabweichung von $\pm 25.2 \mu\text{m}$. (Darstellung 13)

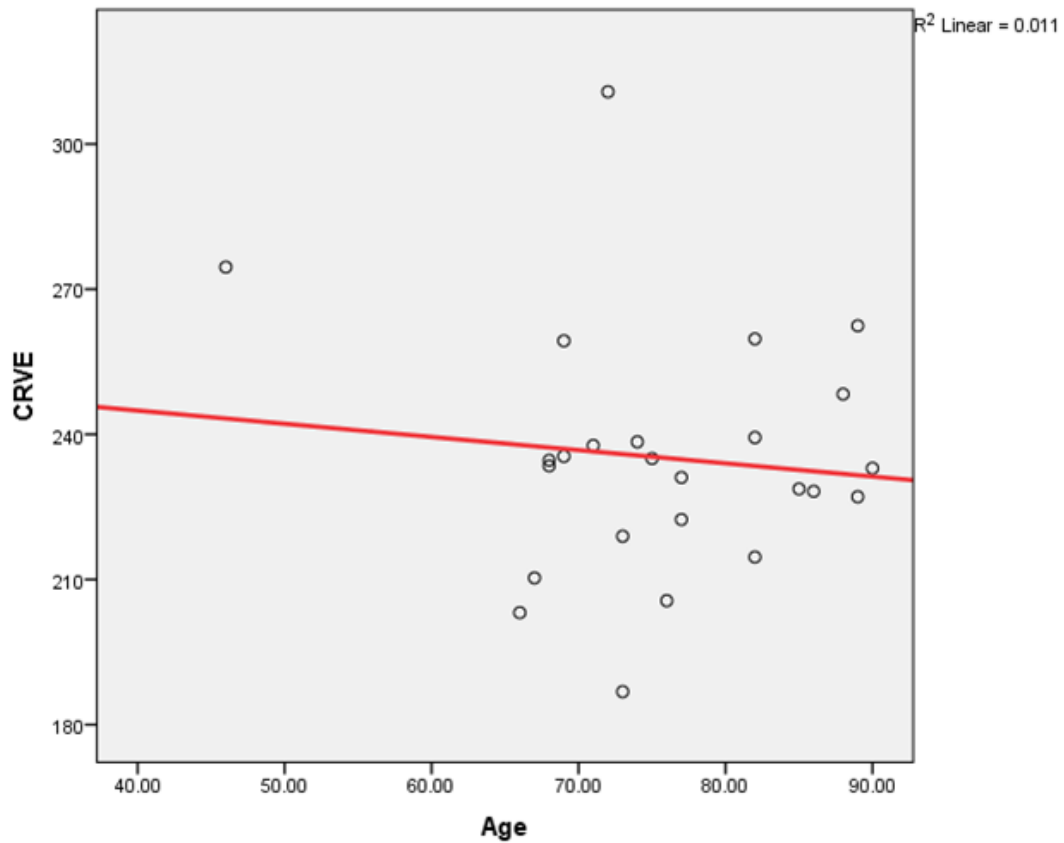
Darstellung 13



Legende Darstellung 13. Das Diagramm zeigt die Häufigkeitsverteilung des Zentralvenenäquivalents (=CRVE).

Zwischen dem Zentralvenenäquivalent und dem Alter ergibt sich eine negative Pearson-Korrelation mit einem Koeffizienten von -0,107. (Darstellung 14)

Darstellung 14

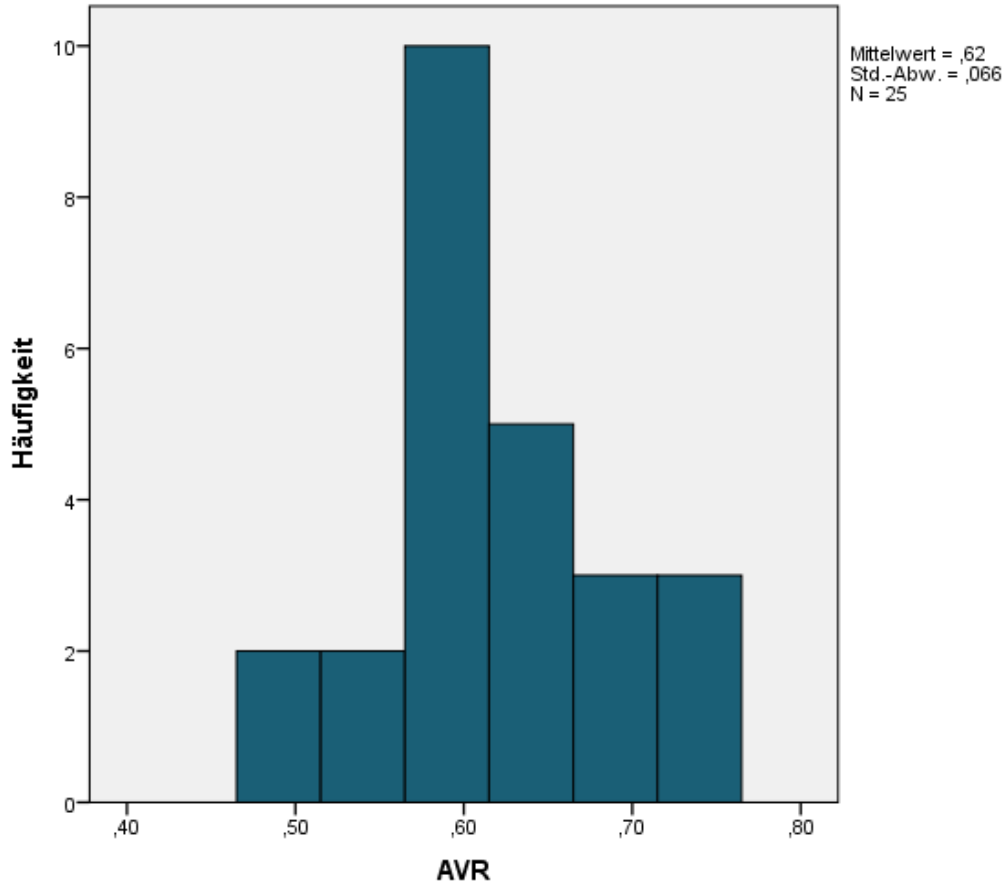


Legende Darstellung 14. Die Grafik stellt die Korrelation zwischen dem Zentralvenenäquivalent (=CRVE) und dem Alter der Patientinnen/Patienten dar.

3.1.3 Die Arteriovenöse Ratio (AVR):

Die AVR lag zwischen 0,49 und 0,76. Der Mittelwert betrug 0,62 mit einem Standardfehler von 0,01 und einer Standardabweichung von $\pm 0,07$. (Darstellung 15)

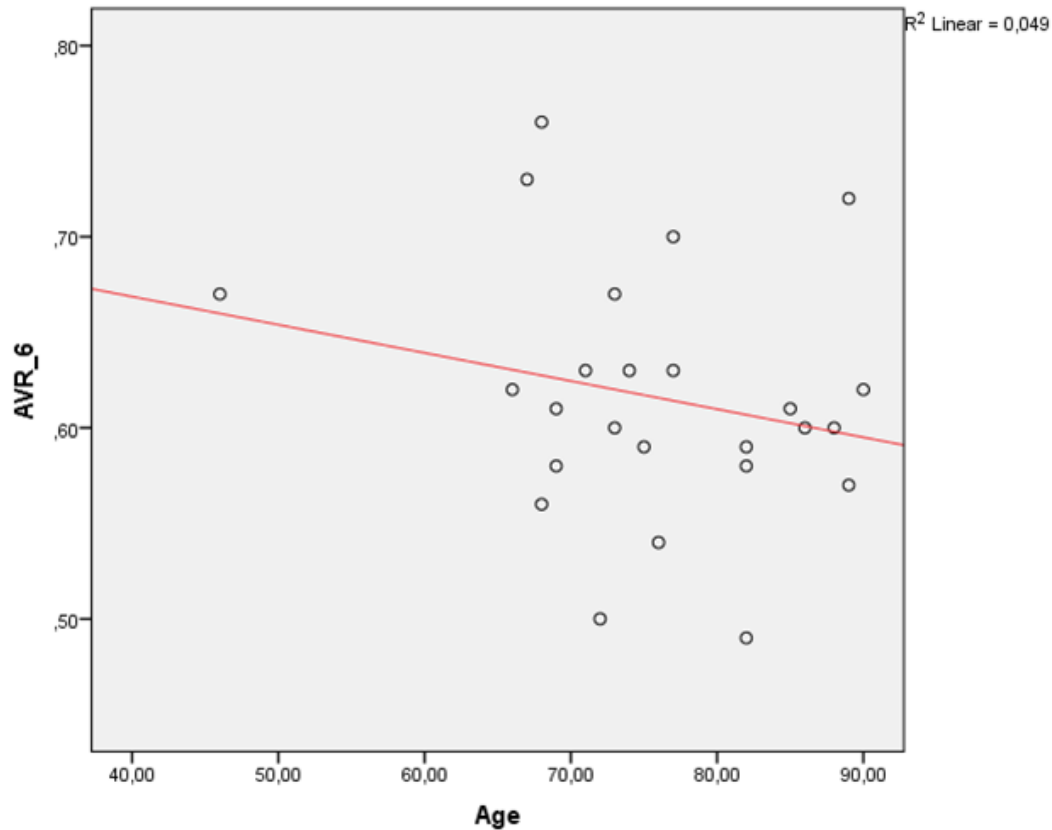
Darstellung 15



Legende Darstellung 15. Die Grafik zeigt die Häufigkeitsverteilung der berechneten Arteriovenösen-Ratio (=AVR).

Zwischen der Arteriovenösen-Ratio und dem Alter ergibt sich eine negative Pearson-Korrelation, mit einem Koeffizienten von -0,222. Diese war jedoch nicht statistisch signifikant. (Darstellung 16)

Darstellung 16



Legende Darstellung 16. Die Grafik stellt die Korrelation zwischen der Arteriovenösen-Ratio (AVR) und dem Alter der Patientinnen/Patienten dar.

3.1.4 Der Visus:

Der Visus der Patientinnen/Patienten wurde nach der Snellen Methode ermittelt und in log (Mar) umgerechnet. Die Visusdaten waren in 16 der 25 Personen vermerkt. Davon waren 7 weiblich und 9 männlich. Bei 4 Frauen und bei 5 Männern fehlten die Visusangaben in den Akten. (Darstellung 17)

Verarbeitete Fälle

		Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
BCVA_logMar	female	7	63.6%	4	36.4%	11	100.0%
	male	9	64.3%	5	35.7%	14	100.0%

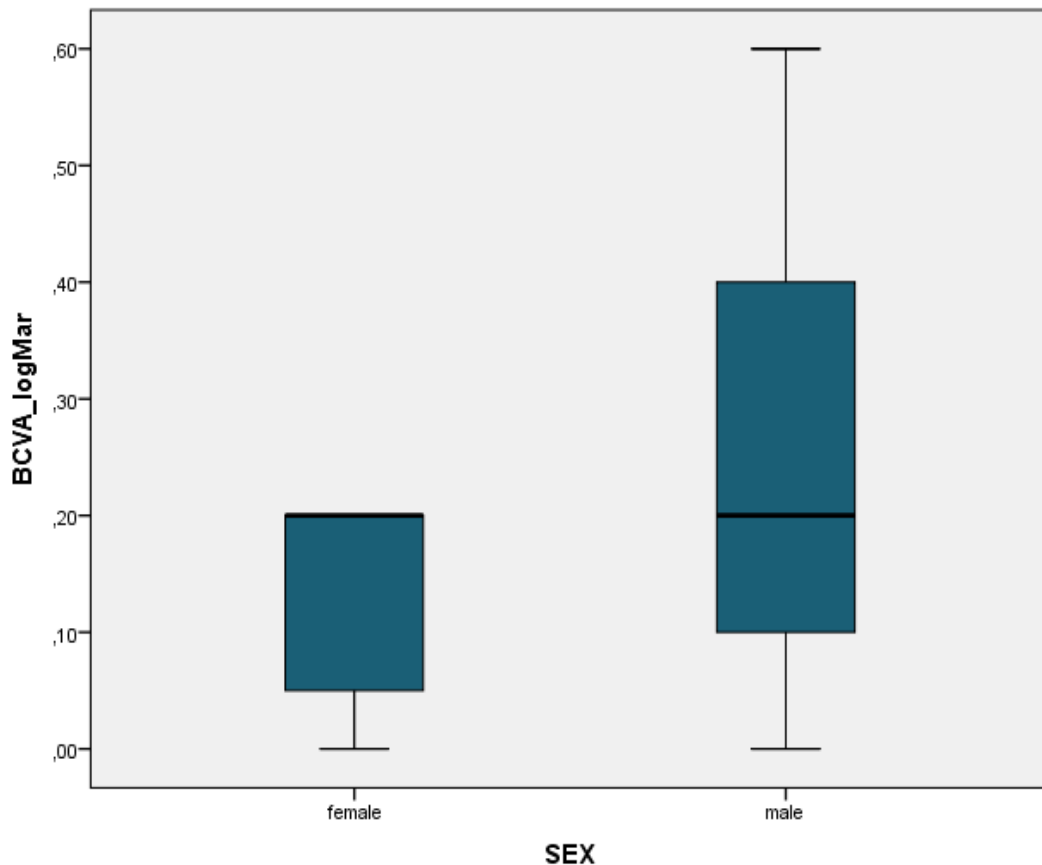
Darstellung 17

Legende Darstellung 17. Die Tabelle zeigt die Geschlechterverteilung der Visus-Werte in log Mar. BCVA=Best Corrected Visual Acuity.

Bei den weiblichen Patienten betrug der Visus im Mittelwert 0,13 log MAR. Der schlechteste ermittelte Visus bei den Frauen war 0,2 log MAR und der beste 0,0 log MAR. (Darstellung 18)

Bei den männlichen Patienten betrug der Mittelwert des Visus 0,24 log MAR. Der schlechteste ermittelte Visus bei den Männern ist 0,6 log MAR; der beste betrug 0,0 log MAR. (Darstellung 18)

Darstellung 18



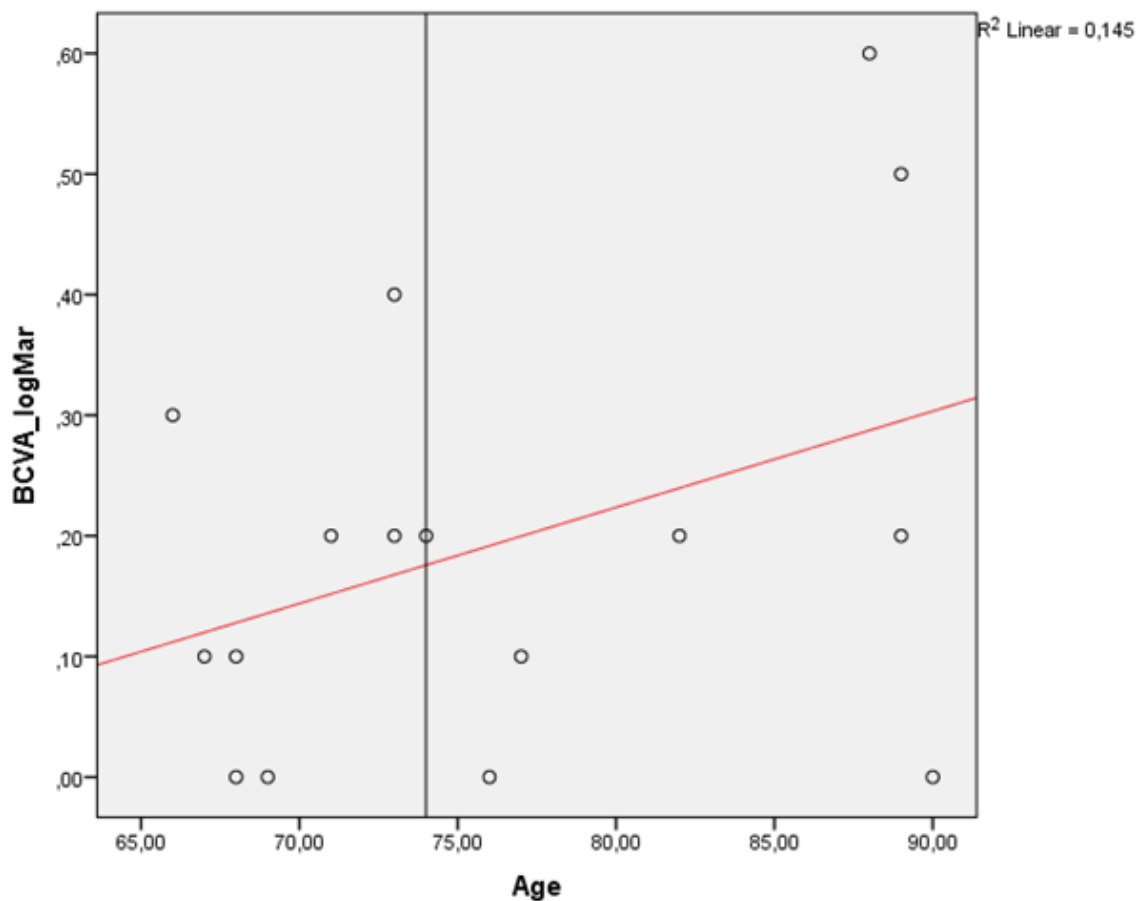
Legende Darstellung 18. Grafische Darstellung der Visus-Werte aufgeschlüsselt in die Kategorien männlich und weiblich. BCVA_logMar = Best Corrected Visual Acuity in log Mar.

Die Altersspanne der Personen, deren Visus ermittelt wurde, reichte von 66 bis 90 Jahren.

4 der 16 Personen hatten einen Visus von 0,0 log MAR. 3 Patientinnen/Patienten wiesen einen Visus von 0,10 log MAR; 5 Patientinnen/Patienten einen Visus von 0,20 log MAR; sowie jeweils eine Person einen Visus von 0,30, 0,40, 0,50 log MAR und 0,60 log MAR auf.

Zwischen Alter und Visus ließ sich keine signifikante Korrelation herstellen. Die schlechtesten Visuswerte wurden jedoch bei Patientinnen/Patienten mit einem Alter über dem Median gemessen. (Darstellung 19)

Darstellung 19



Legende Darstellung 19. Die Grafik stellt die Korrelation zwischen dem Visus (BCVA_logMar) und dem Alter der Patientinnen/Patienten dar.

4. Diskussion

Die hier vorgestellte retrospektive Analyse liefert erste Daten über die Gefäßdurchmesser bei Patientinnen/Patienten mit postoperativem zystoiden Makulaödem.

Die Anzahl der Patientinnen/Patienten, deren Daten im Zuge dieser Studie zur Auswertung herangezogen wurden, reduzierte sich aufgrund fehlender Messwerte von 141 auf 25. Daher ist die statistische Aussagekraft der einzelnen Werte nur begrenzt. Die Ergebnisse können jedoch zur Fallzahlberechnung für weitere geplante prospektive Studien herangezogen werden.

Bezüglich der Geschlechterverteilung der Patientinnen/Patienten, - 11 weibliche und 14 männliche -, fällt auf, dass der Männeranteil überwog. Dies hängt jedoch primär mit der Verfügbarkeit der Daten und nicht mit der Geschlechterspezifität des Krankheitsbildes zusammen.

10 der 25 betroffenen Augen wurden in externen Häusern operiert. Da bei jenen nur teilweise bekannt ist, wo die Operation stattgefunden hat und vor allem ob es intraoperativ zu Komplikationen gekommen war, ist auch diesbezüglich eine Differenzierung nur wenig aussagekräftig.

Das mittlere Alter der Patientinnen/Patienten zum Zeitpunkt der Erkrankung betrug 75,76 Jahre. Der/die jüngste Patient/in war 46 Jahre alt. Er/sie stellt dabei einen Ausreißer dar, welcher eine geringfügige Senkung des Mittelwertes bewirkt.

4.1 Die Hauptzielgrößen:

Als Hauptzielgrößen dieser Studie waren das Zentralarterienäquivalent, das Zentralvenenäquivalent und die Arteriovenöse-Ratio.

Die Ergebnisse der einzelnen Zielgrößen wurden zunächst in Korrelation mit dem Alter gebracht.

Des Weiteren wurden diese, einer gesunden Vergleichspopulation gegenübergestellt. Die Daten der Vergleichspopulation stammen aus einer ebenfalls am Augenklinikum des Univ. Klinikums Graz erhobenen Querschnittsstudie.

4.1.1 Die Vergleichspopulation:

Die Daten der Vergleichspopulation wurden 2016 am Univ. Augenklinikum Graz prospektiv erhoben. Es wurden insgesamt 703 Gefäße, - davon 365 Arterien und 338 Venen -, von 50 verschiedenen Augen vermessen. Grundsätzlich ging es hierbei um einen Methodenvergleich von Fundusfotografie, Fluoreszenzangiographie und OCT. Zum Vergleich wurden jedoch nur die Werte der Fundusfotografie herangezogen. CRAE war $144,9 \pm 20,1$ und CRVE war $216,2 \pm 34,0$. (Darstellung 20)

Darstellung 20

	Foto (μm)
CRAE	144.9 ± 20.1
CRVE	216.2 ± 34.0

Legende Darstellung 20. Die Tabelle zeigt die jeweiligen Mittelwerte des Zentralarterienäquivalents (CRAE) und des Zentralvenenäquivalents (CRVE) der Vergleichspopulation.

Die Werte der Vergleichspopulation dienten jedoch nur als Orientierung. Ein direkter Vergleich mittels statistischer Analyse – Verfahren wurde nicht unternommen, da die Fundusfotografien dieser zwei voneinander unabhängigen Studien nicht im selben Setting bzw. bei der hier vorgestellten retrospektiven Analyse nicht unter genormten Umständen aufgenommen wurden.

4.1.2 Das Zentralarterienäquivalent (CRAE):

Bringt man die einzelnen Werte des CRAE in Zusammenhang mit dem Alter, so ergibt sich eine gering negative Korrelation. Das bedeutet, dass mit zunehmendem Alter das Zentralarterienäquivalent abnimmt, was sich mit bereits publizierten Daten deckt.

Der Mittelwert des CRAE dieser Studie beträgt $144,07 \pm 16,538$, jener der Vergleichspopulation beträgt $144,9 \pm 20,1$. Es ergibt sich folglich nur ein

vernachlässigbar geringer Unterschied zwischen Patientinnen/Patienten mit einem postoperativen zystoiden Makulaödem und den gesunden Personen.

4.1.3 Das Zentralvenenäquivalent (CRVE):

Zwischen dem CRVE und dem Alter der Patientinnen/Patienten ergibt sich eine weniger signifikante Korrelation. Grundsätzlich ist mit der Zunahme des Alters eine Abnahme des Zentralvenenäquivalents zu beobachten. Der Korrelationskoeffizient ist jedoch mit $-0,107$ nicht signifikant.

Der Mittelwert des CRVE dieser Studie beträgt $187 \pm 25,243$. Stellt man jenen dem CRVE - Mittelwert der Vergleichspopulation ($216,2 \pm 34,0$) gegenüber, so erhält man eine Differenz von $29,2 \pm 8,757$. Dies lässt vermuten, dass die Venendurchmesser von Patientinnen/Patienten mit einem postoperativen zystoiden Makulaödem eventuell geringer sein könnten, als die Venendurchmesser von Patientinnen/Patienten ohne einem postoperativen zystoiden Makulaödem.

4.1.4 Die Arteriovenöse - Ratio (AVR):

Wie zu erwarten, ergibt sich auch zwischen der Arteriovenösen-Ratio und dem Alter eine negative Korrelation. In anderen Worten, mit steigendem Alter der Patientinnen/Patienten sinkt die AVR. Dies deckt sich ebenso mit der Literatur.

4.1.5 Der Visus:

Die Tatsache, dass der Visus nur von 16 der 25 Patientinnen/Patienten eruiert werden konnte, stellt einen limitierenden Faktor bezüglich der statistischen Auswertung der Daten dar. (Darstellung 17)

Dennoch ist auffallend, dass die männlichen Patienten im Mittel einen schlechteren Visus aufweisen (♂ : $0,2444 \pm 0,218$; ♀ : $0,1286 \pm 0,095$). Zudem ist auch die Spannweite der Visus-Werte bei den Männern um den Faktor 3 größer, als jene bei den Frauen (♂ : $0,6$; ♀ : $0,2$).

Eine signifikante Korrelation zwischen dem Visus und dem Alter konnte nicht hergestellt werden. Die höchsten Werte wurden jedoch bei Patientinnen/Patienten mit einem Alter über dem Durchschnitt gemessen. (Darstellung 19)

4.2 Schlussfolgerungen:

Die statistische Aussagekraft der ausgewerteten Ergebnisse ist durch die kleine Anzahl an Patientinnen/Patienten (n=25) eher gering und die Korrelationen zwischen Alter und CRAE, CRVE, AVR, Visus sind nicht signifikant.

Der gesunden Vergleichspopulation gegenübergestellt, ergibt sich beim Zentralarterienäquivalent (CRAE) der Patientinnen/Patienten mit postoperativem zystoiden Makulaödem nur eine minimale Abweichung. Dies ist möglicherweise ein Zeichen dafür, dass beim postoperativen zystoiden Makulaödem vorwiegend die kleinsten retinalen Gefäße betroffen sind.

Diese wissenschaftliche Arbeit liefert eine Basis zur Fallzahlberechnung für weitere prospektive Studien.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Kessel L, Andresen J, Erngaard D, Flesner P, Tendal B, Hjortdal J. Indication for cataract surgery. Do we have evidence of who will benefit from surgery? A systematic review and meta- analysis. *Acta Ophthalmol* 2016;94(1):10-20.
- (2) Bertelmann T, Witteborn M, Mennel S. Pseudophakic cystoid macular oedema. *Klin Monbl Augenheilkd* 2012 Aug;229(8):798-811.
- (3) Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC, et al. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology* 2016;123(2):316-323.
- (4) Grzybowski A, Sikorski BL, Ascaso FJ, Huerva V. Pseudophakic cystoid macular edema: update 2016. *Clinical Interventions in Aging* 2016;11:1221.
- (5) Gass JD, Norton EW. Fluorescein studies of patients with macular edema and papilledema following cataract extraction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1966;64:232-249.
- (6) Lobo C. **Pseudophakic cystoid macular edema..** *Ophthalmologica* 2012;227:61-67.
- (7) Arevalo JF, Garcia-Amaris RA, Roca JA, Sanchez JG, Wu L, Berrocal MH, et al. Primary intravitreal bevacizumab for the management of pseudophakic cystoid macular edema: pilot study of the Pan-American Collaborative Retina Study Group. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2007;33(12):2098-2105.
- (8) Henderson BA, Kim JY, Ament CS, Ferrufino-Ponce ZK, Grabowska A, Cremers SL. Clinical pseudophakic cystoid macular edema: risk factors for development and duration after treatment. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2007;33(9):1550-1558.
- (9) Kent D, Vineros SA, Campochiaro PA. Macular oedema: the role of soluble mediators. *Br J Ophthalmol* 2000 May;84(5):542-545.
- (10) Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* 2010;224 Suppl 1:8-15.
- (11) Bandello F, B Parodi M, Fasce F, Bolognesi G, Mauceri P, Spinelli A, et al. New perspectives in the management of post-surgical macular edema. *Recent patents on drug delivery & formulation* 2012;6(1):73-79.
- (12) Quintana NE, Allocco AR, Ponce JA, Magurno MG. Non steroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of cystoid macular edema after uneventful cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2014 Jun 25;8:1209-1212.
- (13) Cervantes G. Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac. 2009.

- (14) Miyake K, Ota I, Miyake G, Numaga J. Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2011;37(9):1581-1588.
- (15) Wittppenn JR, Silverstein S, Heier J, Kenyon KR, Hunkeler JD, Earl M, et al. A randomized, masked comparison of topical ketorolac 0.4% plus steroid vs steroid alone in low-risk cataract surgery patients. *Am J Ophthalmol* 2008;146(4):554-560. e1.
- (16) Williams GA, Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Weinberg DV, Chou C, et al. Dexamethasone posterior-segment drug delivery system in the treatment of macular edema resulting from uveitis or Irvine-Gass syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1048-1054. e2.
- (17) Chang AA, Li H, Broadhead GK, Luo K, Zhu M. Safety and efficacy of intravitreal preservative-free triamcinolone acetonide (Triesence) for Macular edema. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2015;31(9):563-569.
- (18) Tsai M, Yang C, Hsieh Y. Posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide for pseudophakic cystoid macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2016.
- (19) Yüksel B, Uzunel UD, Kerci SG, Sağban L, Küsbeci T, Örsel T. Comparison of Subtenon Triamcinolone Acetonide Injection with Topical Nepafenac for the Treatment of Pseudophakic Cystoid Macular Edema. *Ocul Immunol Inflamm* 2016:1-7.
- (20) Ashwin PT, Shah S, Wolffsohn JS. Advances in cataract surgery. *Clinical and Experimental Optometry* 2009;92(4):333-342.
- (21) Ng JQ, Lundström M. Impact of a National system for waitlist prioritization: the experience with NIKE and cataract surgery in Sweden. *Acta Ophthalmol* 2014;92(4):378-381.
- (22) Kohnen T, Baumeister M, Kook D, Klaproth OK, Ohrloff C. Cataract surgery with implantation of an artificial lens. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(43):695-702.
- (23) Palte HD. Ophthalmic regional blocks: management, challenges, and solutions. *Local and regional anesthesia* 2015;8:57.
- (24) Allen D, Vasavada A. Cataract and surgery for cataract. *Br Med J* 2006;7559:128.
- (25) Gogate P, Optom JJB, Deshpande S, Naidoo K. Meta-analysis to compare the safety and efficacy of manual small incision cataract surgery and phacoemulsification. *Middle East African journal of ophthalmology* 2015;22(3):362.
- (26) Health Quality Ontario. Intraocular lenses for the treatment of age-related cataracts: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009;9(15):1-62.
- (27) Neubauer AS, Roths Schuh A, Ulbig MW, Blum M. Digital fundus image grading with the non-mydratiac VisucamPRO NM versus the FF450plus camera in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86(2):177-182.

- (28) Ferrier, Nicola J PhD College of Engineering and The Department of Ophthalmology and Visual Sciences University of Wisconsin- Madison. IVAN Vessel Measurement System - User's Manual. 2004.
- (29) Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BE. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Curr Eye Res* 2003;27(3):143-149.
- (30) Bhuiyan A, Kawasaki R, Lamoureux E, Ramamohanarao K, Wong TY. Retinal artery-vein caliber grading using color fundus imaging. *Comput Methods Programs Biomed* 2013;111(1):104-114.
- (31) Patton N, Aslam T, MacGillivray T, Dhillon B, Constable I. Asymmetry of retinal arteriolar branch widths at junctions affects ability of formulae to predict trunk arteriolar widths. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(4):1329-1333.
- (32) Moutray TN, Williams MA, Jackson AJ. Change of visual acuity recording methods in clinical studies across the years. *Ophthalmologica* 2008;222(3):173-177.
- (33) Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009 Dec;107:311-324.
- (34) Falkenstein IA, Cochran DE, Azen SP, Dustin L, Tammewar AM, Kozak I, et al. Comparison of visual acuity in macular degeneration patients measured with snellen and early treatment diabetic retinopathy study charts. *Ophthalmology* 2008;115(2):319-323.