

Diplomarbeit

Altersbedingte Erkrankungen der Augen

eingereicht von

Elisa Marie Schneebauer

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. Pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

Ao. Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c Irmgard Lippe

Graz, am 03.02.2022

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 03.02. 2022

Elisa Marie Schneeberger eh.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Herrn Univ. Prof. i.R. Mag. Pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler für die Hilfe bei der Auswahl meines Diplomarbeitsthemas und der guten, professionellen Betreuung bedanken.

Darüber hinaus gilt großer Dank meiner Zweitbetreuerin Frau Ao. Univ. Prof. Dr. phil. Dr. h.c. Irmgard Lippe, für die Begutachtung meiner Arbeit.

Einen wichtigen Beitrag leisteten auch meine Eltern und meine Schwester, die mir mit ihrem umfassenden fachlichen Wissen im Erstellen von Facharbeiten eine entscheidende Stütze waren.

Auch meinem Lebensgefährten sei für seine stetige Unterstützung in jeder Lebenslage und den motivierenden Worten gedankt, durch die mir die Erfassung meiner Diplomarbeit erleichtert wurde.

Zu guter Letzt sei auch meiner flauschigen Hauskatze Muggy gedankt, die mir im Alltag immer zu Seite gestanden hat und durch ihr beruhigendes Schnurren dafür sorgte, dass ich diese intensive Zeit seelisch gut überstehen konnte.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	1
Danksagungen	2
Glossar und Abkürzungen	5
Kurzfassung	6
Abstract	7
1 Einleitung	9
1.1 Problemstellung	9
1.2 Zielsetzung	10
2 Methodik	10
3 Entstehung von Altersbedingten Erkrankungen am Auge	11
4 Glaukom	13
4.1 Allgemeines	13
4.2 Diagnostik	13
4.3 Pathophysiologie und Formen	14
4.3.1. Entstehung	14
4.3.2. Arten	15
4.4 Therapie	17
4.4.1 Medikamentöse Therapie des Offenwinkelglaukoms	18
4.4.1.1 Prostaglandine	18
4.4.1.2 Beta-Blocker	19
4.4.1.3 Carboanhydrasehemmer	19
4.4.1.4 Cholinergika und Miotika	20
4.4.1.5 Alpha-Sympathomimetika	20
4.4.2 Lasertherapie eines Offenwinkelglaukoms	21
4.4.3 Operative Therapie eines Offenwinkelglaukoms	21
4.4.4 Medikamentöse Therapie des Engwinkelglaukoms	22
4.4.5 Management des akuten Winkelblockglaukoms	23
4.4.6 Periphere Laser-Iridotomie	24
4.4.7 Chirurgisches Management des Engwinkelglaukoms	25
4.4.8 Therapie des chronischen Engwinkelglaukoms	25
5 Altersbedingte Makuladegeneration	25
5.1 Allgemeines	25
5.2 Diagnostik	26
5.3 Pathophysiologie und Formen	27
5.3.1 Entstehung	27
5.3.2 Arten	28
5.4 Therapie	28
5.4.1 Lasertherapie bei Altersbedingter Makuladegeneration	30
5.4.2 Chirurgisches Management der altersbedingten Makuladegeneration	30
5.4.3 Zukunft der Therapie	31

6	Katarakt	32
6.1	<i>Allgemeines</i>	32
6.2	<i>Diagnostik</i>	33
6.3	<i>Pathophysiologie und Formen</i>	34
6.3.1	Entstehung.....	34
6.3.2	Arten	35
6.3.2.1	Cataracta senilis	35
6.4	<i>Therapie</i>	37
6.4.1	Chirurgische Verfahren	38
6.4.2	Zukunft der Therapie	41
7	Diabetische Retinopathie	42
7.1	<i>Allgemeines</i>	42
7.2	<i>Diagnostik</i>	43
7.3	<i>Pathophysiologie und Formen</i>	44
7.3.1	Entstehung.....	44
7.3.2	Arten	45
7.4	<i>Therapie und Prävention</i>	46
7.4.1	Medikamentöse Therapie	47
7.4.2	Laser Photokoagulation und Vitrektomie.....	48
7.4.3	Prävention.....	49
8	Therapeutische Diskrepanzen aus globaler Sicht	49
9	Diskussion	51
10	Referenzen	56

Glossar und Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGE	Advanced Glycation Endproducts
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DR	Diabetische Retinopathie
IOD	Intraokulärer Druck
IOL	Intraokularlinse
M.	Musculus
OCT	Optical coherence tomography
PDT	Photodynamische Therapie
POWG	Primäres Offenwinkelglaukom
RPE	Retinales Pigmentepithel
SCIS	Small Incision Cataract Surgery
SECCE	Standard extrakapsuläre Kataraktextraktion
VEGF	Vascular endothelial growth Factor

Kurzfassung

Einleitung Die altersbedingten Erkrankungen der Augen stellen global ein großes Gesundheitsproblem dar. Sie entstehen durch physiologische Alterungsprozesse an den Augen und führen zu Sehverschlechterungen bis hin zu Erblindung. Die häufigsten Arten dieser Erkrankungen sind das Glaukom, die altersbedingte Makuladegeneration, die Katarakt und die diabetische Retinopathie. Die pathophysiologischen Mechanismen zur Entstehung der altersbedingten Augenerkrankungen wurden weitgehend erforscht und diese Erkenntnisse zur therapeutischen Planung herangezogen.

Material und Methoden Die vorliegende Diplomarbeit wurde mittels systematischer Literaturrecherche erstellt. Die Basis dieser Recherche bildeten die online Bibliothek der Medizinischen Universität Graz, wo neben pharmakologischer Fachliteratur auch auf verschiedene Internetdatenbanken (Pubmed, Uptodate) und Fachbücher aus dem Bereich der Augenheilkunde zurückgegriffen wurde. Therapieempfehlungen wurden den aktuellen Leitlinien entnommen.

Ergebnisse Die wesentlichen Erkenntnisse der Literaturrecherche wurden insbesondere im Hinblick auf die therapeutische Planung der vier analysierten altersbedingten Augenerkrankungen aufgezeigt. Sie kommen beispielsweise zur Therapie der Glaukomerkrankungen als First-Line-Therapeutikum Prostaglandine zum Einsatz. Bei ausbleibendem Effekt der medikamentösen Therapie, kommen Laser und chirurgische Methoden zum Einsatz. Bei der altersbedingten Makuladegeneration gibt es derzeit keine therapeutische Maßnahme, die den Sehverlust mit Sicherheit verringert. Bei der feuchten Makuladegeneration kann durch die Anwendung von Anti-VEGF Injektionen oder Lasern aber die Prognose deutlich verbessert werden. Um in Zukunft ein besseres therapeutisches Management zu gewährleisten, wird weiterhin umfangreich geforscht. Zur Therapie des Katarakts stehen vor allem chirurgische Methoden zur Verfügung. Die Phakoemulsifikation ist durch ihre kurze Dauer und geringe Nebenwirkungsrate ein bei Patient*innen beliebtes Verfahren und wird weltweit angewendet. Die diabetische Retinopathie wird in erster Linie durch das Management des Diabetes mellitus therapiert. Eine gute Vorsorge und regelmäßige Kontrollen beim Hausarzt können dessen Entstehung und Fortlaufen stoppen. Zusätzlich kann durch die

Anwendung von Laser oder einer Vitrektomie der Sehverlust weitgehend gestoppt werden.

Konkrete Auswirkungen auf die Bevölkerung wurden analysiert und daraus Handlungsempfehlungen abgeleitet.

Diskussion Die Therapie der altersbedingten Augenerkrankungen sollte weltweit gewährleistet werden. Um die nötigen Ressourcen in Entwicklungsländern zur Verfügung zu stellen, müssen kostengünstigere Therapieoptionen erforscht werden. Zusätzlich müssen betroffene Länder finanziell unterstützt werden, um die Entstehung von schweren Sehverlusten und Erblindungen zu minimieren. Somit könnten auch die wirtschaftlichen Kosten, die durch Menschen mit schwerer Sehbehinderung anfallen, vermindert werden.

Abstract

Introduction Age-related eye diseases are a major health problem globally. They result from physiological aging processes in the eyes and lead to visual deterioration and even blindness. The most common types of these diseases are glaucoma, age-related macular degeneration, cataract, and diabetic retinopathy. The pathophysiologic mechanisms for the development of age-related eye diseases have been widely studied and these findings have been used for therapeutic planning.

Material and Methods The present diploma thesis was prepared by systematic literature search. Most of the literature was searched in the online library of the Medical University of Graz, where pharmacological literature as well as several internet databases (Pupmed, Uptodate) and textbooks in the field of ophthalmology could be accessed. Therapy recommendations were taken from current guidelines.

Results For the treatment of glaucoma, prostaglandins are used as first-line therapeutic agents. If drug therapy fails to have an effect, laser and surgical methods are used. In acute macular degeneration, there is currently no therapeutic intervention that reduces vision loss with certainty. However, in patients with wet macular degeneration, the use of anti-VEGF injections or lasers can significantly improve the prognosis. Extensive research continues to ensure better therapeutic management in the future. Surgical methods are primarily available for the treatment

of cataract. Phacoemulsification is a popular procedure among patients due to its short duration and low side effect rate and is used worldwide. Diabetic retinopathy is primarily treated by management of diabetes mellitus. Good preventive care and regular check-ups with the family doctor can stop its development and progression. In addition, the use of laser or vitrectomy can largely stop the loss of vision.

Concrete effects on the population were analyzed and recommendations for action were derived.

Discussion Therapy for age-related eye diseases should be provided worldwide. In order to provide the necessary resources in developing countries, more cost-effective therapy options need to be researched. In addition, affected countries must be given higher financial support to minimize the economic damage caused by these eye diseases in addition to blindness.

1 Einleitung

Der Verlust der Sehkraft im höheren Alter stellt in der Medizin eine der größten Herausforderungen in der heutigen Zeit dar. Die häufigsten altersbedingten Erkrankungen der Augen sind das Glaukom, der Katarakt, die altersbedingte Makuladegeneration und die diabetische Retinopathie. Im Durchschnitt leidet jeder Dritte über 65 Jahren an einer dieser Erkrankungen. Die damit verbundene Sehbeeinträchtigung geht mit einer Verminderung der Lebensqualität einher und die Betroffenen sind in ihrem Alltag und täglichen Aktivitäten stark eingeschränkt. Durch die Verschlechterung der Sehkraft, die durch physiologische Alterungsprozesse auftritt, steigen die Morbidität und Mortalität der Personen stark an. Daraus resultiert zusätzlich eine große wirtschaftliche Belastung (1, 2, 3).

Die Entstehung dieser Erkrankungen ist sowohl auf genetische und umweltbedingte Komponenten als auch auf verschiedenste anatomische Mechanismen, wie beispielsweise die Abflachung der Kornea und die Verformung der Linse, zurückzuführen (4).

In den letzten Jahrzehnten wurden diese pathophysiologischen Schritte weitgehend erforscht und versucht mit den damit verbundenen Erkenntnissen optimale präventive und therapeutische Ansätze zu erlangen. Durch Früherkennung der Erkrankungen und regelmäßige ophthalmologische Kontrollen kann eine Erblindung verhindert und ein schwerer Sehverlust lange hinausgezögert werden. So sollte mittels bester medizinischer Betreuung der Leidensdruck zahlreicher betroffener Patienten absinken und eine Erblindung bestenfalls vermeidbar sein (5). In dieser Diplomarbeit soll ein Überblick über die Pathogenese, Ätiologie und Diagnostik dieser vier häufigen altersbedingten Augenerkrankungen, sowie die jeweiligen Therapieoptionen und mögliche Zukunftsaussichten gegeben werden. Abschließend werden auch die Auswirkungen der betrachteten Erkrankungen in Ländern mit nicht ausreichenden Ressourcen für ein entsprechendes therapeutisches Management betrachtet.

1.1 Problemstellung

Obwohl in den letzten Jahrzehnten signifikante Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von altersbedingten Erkrankungen der Augen erzielt wurden, ist der Verlust der Sehkraft nach wie vor ein großes Gesundheitsproblem (3, 22).

Weltweit sind bis zu 27% der Bevölkerung von einer Beeinträchtigung ihrer Sehkraft betroffen, wovon 2% der Personen im weiteren Verlauf unter einer Erblindung leiden werden. Je älter die Personen, desto häufiger tritt statistisch gesehen ein Visusverlust auf. Am häufigsten führen die Altersbedingte Makuladegeneration, das Glaukom und die diabetische Retinopathie zur Erblindung. Leidet ein/eine Betroffener/Betroffene an reduzierter Sehkraft oder Erblindung, wirkt sich das zusätzlich auf das emotionales Befinden, die Unabhängigkeit und dem Meistern von alltäglichen Tätigkeiten aus (22, 24, 25).

Zudem ist die Sturzgefahr bei beidseitig oder einseitig eingeschränkter Sehkraft bei Patient*innen über 65 Jahre größer als ohne eine solche Einschränkung (23).

Aktueller Forschung zufolge wird global ein leichter Abfall der Prävalenz und Inzidenz von hochgradigen Augenerkrankungen erkannt, jedoch ist nicht auszuschließen, dass die zunehmende Lebenserwartung und das Bevölkerungswachstum weltweit dazu führen, dass das Auftreten dieser altersbedingten ophthalmologischen Erkrankungen wieder einen Anstieg verzeichnen. Daher ist es erforderlich, eine ideale Planung an therapeutischen Schritten und verbesserte Präventionsmaßnahmen anzusteuern (24).

1.2 Zielsetzung

Altersbedingte Augenerkrankungen sind global weit verbreitet und deren Prävalenz steigt durch die Lebenserwartung weiter an. Für das Glaukom, die Altersbedingte Makuladegeneration, die Katarakt und die diabetische Retinopathie gibt es sowohl medikamentöse als auch chirurgische therapeutische Maßnahmen. Diese Diplomarbeit soll ein Überblick über die aktuellen therapeutischen Leitlinien der hierfür behandelten altersbedingten Augenerkrankungen wiedergeben und mögliche Zukunftsaussichten erklärt werden. Zusätzlich sollte auf fehlende therapeutische Maßnahmen in Entwicklungsländern eingegangen werden und wie man diese Staaten unterstützen könnte.

2 Methodik

Um einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand der behandelten Themen zu bekommen, wird eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und

nationale sowie internationale Forschungsarbeiten herangezogen. Hauptgegenstand der Recherche ist die elektronische Bibliothek der medizinischen Universität Graz, mit Zugängen zu den bibliografischen Datenbanken Uptodate, Pubmed und Medline. Die Suchbegriffe Altersbedingte Augenerkrankung/ Age related eye diseases/ Glaukom/ Erwachsenenalter/ Katarakterkrankungen/ Altersbedingte Makuladegeneration/ Diabetische Retinopathie/ Quality of life/ Age related eye diseases/ Therapy/ Prevention/ Current guidelines/ werden einzeln sowie in verschiedenen Kombinationen <<UND/AND>> und <<ODER/OR>> eingesetzt. Die verwendeten Arbeiten werden auf die letzten zehn Jahre eingegrenzt, wobei aussagekräftige ältere Studien ebenfalls berücksichtigt werden. Bei den verwendeten Publikationen handelt es sich um evidenzbasierte Leitlinien sowie um qualitative und quantitative Studien.

3 Entstehung von Altersbedingten Erkrankungen am Auge

Die Entstehung der altersbedingten Veränderungen am Auge setzt sich aus zahlreichen anatomischen Mechanismen, die sich auf physiologische Weise im höheren Alter beim Menschen abspielen, zusammen. Verlust und Abflachung von Zellen, degenerative Prozesse und Akkumulationen sind nur einige dieser Veränderungen, die sich im Laufe der Zeit am Auge zeigen. Die Kornea verliert an Zellen und flacht somit ab, wobei die Dicke der Bowman-Membran konstant zwischen 8 bis 10 qm misst, aber in ihrer Peripherie zur Kalzifikation neigt. Bei vielen Menschen entsteht der Arcus senilis, eine ringförmige Hornhautdegeneration, am Rand der Kornea und die Descemet-Membran tendiert zur Verdickung (4-6). Das trabekuläre Maschenwerk zeigt histologische Veränderungen, wodurch ihre zuerst längliche Form zu einer rhomboiden umgebaut wird. Zusätzlich wird eine Verhärtung der Trabekel festgestellt und auch extrazelluläre Materialien kommen vermehrt vor. Im höheren Alter neigt das Stroma des Ziliarkörpers zur Kollagenisierung und erscheint schlechter durchblutet (4, 6, 9).

Die Linse nimmt im Laufe des Lebens an Masse zu. Bei der Geburt wiegt sie mit 90mg weniger als die Hälfte der Linse eines 40-jährigen und im Alter von 80 Jahren erreicht sie ein Gewicht von bis zu 240mg. Veränderungen an der Linse, wie die Oxidation von Proteinen, sind vor allem für die Entstehung einer Katarakt

verantwortlich. Durch diese oxidativen Prozesse verändert sich das Farbsehen der Betroffenen. An der Linse ist die häufigste zu beobachtende histologische Veränderung die äquatoriale und posteriore kortikale Degeneration. Diese Zellen neigen dann vermehrt zur Schwellung und begünstigen zudem eine Katarakterkrankung (4).

An der Retina ist bei zunehmendem Alter eine Verdickung zu beobachten und die Verbindung zum Glaskörper wird schwächer, wobei gleichzeitig die Aderhaut erwiesenermaßen dünner wird, was mittels OCT Untersuchung nachweisbar ist (4, 9).

Die Sklera wird im Laufe des Lebens zunehmend starrer und neigt zu Kalziumsalz-Ablagerungen. Letztendlich kommt es auch am Nervus opticus zu zahlreichen Veränderungen, was die Ernährung der Zellen erschwert und Atrophien zur Folge hat. Zusätzlich zu diesen anatomischen Veränderungen wird die Pathogenese von molekularen und genetischen Faktoren als auch der Umweltbedingungen des Einzelnen mit beeinflusst (4). In der Entwicklung jeder Zelle kommt es laufend zu Veränderungen am Chromatin, welche den jeweiligen Transkriptionsoutput regulieren. Auch nachdem eine menschliche Zelle ihre terminale Differenzierung erreicht hat, kommt es im Alterungsprozess zu weiteren Veränderungen und epigenetischer Modifizierung, wie DNA- und Histon-Methylierungen, -Acetylierungen, -Ubiquitinierungen bis hin zu -Phosphorylierungen (5-7).

Diese Veränderungen im Genom der einzelnen Zellen werden mit Transkriptions-Abwandlungen am betroffenen genetischen Locus assoziiert, welche daraufhin entweder die Entstehung von altersbedingten Erkrankungen begünstigen oder im besten Fall verhindern können. Sie sorgen am Auge über Jahre hinweg weitgehend dennoch zu einer Störung der gesunden Homöostase, welche wiederum die Entstehung von Erkrankungen, wie einer altersbedingten Makuladegeneration, weiterhin vorantreibt (5).

Um Erkrankungen, die altersbedingt am Auge entstehen können, frühestmöglich therapieren zu können ist es wichtig, typische Risikofaktoren und die ersten Manifestationen bereits in einem frühen Krankheitsstadium zu erkennen. Um das zu ermöglichen, gibt es in der Ophthalmologie mehrere Untersuchungen (8).

Welche Untersuchungsmethoden, bei den unterschiedlichen altersbedingten Augenerkrankungen am besten zur jeweiligen Diagnostik geeignet sind, kann den Kapiteln 4.2., 5.2., 6.2. sowie 7.2. entnommen werden.

4 Glaukom

4.1 Allgemeines

Weltweit zählt das Glaukom gemeinsam mit der AMD und der Katarakt zu den häufigsten Ursachen für die beidseitige Erblindung. Das Glaukom, auch unter dem Synonym grüner Star bekannt, ist international sehr stark verbreitet und etwas mit dem ein praktischer Arzt nahezu täglich konfrontiert wird. Auf der Grundlage von publizierten Daten wird davon ausgegangen, dass bei über 40-Jährigen jede 40. Person von einer Glaukom-Erkrankung betroffen ist. Insgesamt dürften weltweit über 60 Millionen Menschen darunter leiden (28).

Selbst in Industriestaaten mit ausreichenden Ressourcen und gutem Gesundheitssystem bleibt das Glaukom häufig lange Zeit unentdeckt. Das primäre Offenwinkelglaukom und das primäre Engwinkelglaukom sind die beiden vorherrschenden Formen bei Erwachsenen. Im Jahr 2020 wurde die Zahl der Betroffenen auf über 10 Millionen Menschen geschätzt. Der durch ein Glaukom entstehende Sehverlust und die später daraus resultierende Erblindung sind, im Gegensatz zu denselben Folgen bei einer Katarakt, irreversibel und nicht mehr heilbar. Deshalb sind frühe und in Zukunft verbesserte Detektionsmechanismen unabdinglich (26).

4.2 Diagnostik

Die Diagnose eines Glaukoms hängt wesentlich von dessen Form ab. Wenn es sich um ein akutes Winkelblock-Glaukom handelt, können typische Symptome wie Kopfschmerz, ein harter Bulbus, brennende Augen, Visusverlust, Übelkeit und Erbrechen bereits Hinweise auf dieses Krankheitsbild geben (8, 9).

Dagegen zeigen sich bei chronischen Offenwinkel- und Winkelblockglaukomen erst sehr spät Symptome. Je früher Auffälligkeiten an einem Auge diagnostiziert werden, desto besser können therapeutische Schritte geplant werden und die betroffenen Patient*innen ihr Sehvermögen regelmäßig auf mögliche auftretende Verschlechterungen kontrollieren lassen. Deswegen werden Screening Untersuchungen zur frühen Detektion von glaukomähnlichen Veränderungen

empfohlen. Diese beinhalten die Stereoskopie der Papille und der peripapillären Netzhautnervenfasern, die Tonometrie und die Spaltlampenuntersuchungen. Ein Glaukom-Screening bei einem niedergelassenen Ophthalmologen wird zwar von der Gesundheitskasse nicht übernommen, wird jedoch für Risikopatient*innen ab dem 40. Lebensjahr empfohlen (8, 9).

Das geeignetste Verfahren für die Diagnostik eines manifesten Glaukoms ist die Funduskopie der Papille und der Netzhautnervenfasern. Dabei zeigen sich Gewebsverlust am neuroretinalen Randsaum, eine Vergrößerung der Papillenexkavation, Hämorrhagien am Papillenrand, die Verdünnung der Nervenfasern sowie Diskrepanzen im Vergleich zum gesunden Auge (10, 11, 12). Um diese Veränderungen auch quantitativ zu messen, eignet sich insbesondere die optische Kohärenztomographie (OCT). Diese morphometrische Untersuchungstechnik sollte bereits am Tag der Diagnosestellung durchgeführt werden, da sie sich optimal zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs eignet (9).

Ergänzend muss bei einem Verdacht auf eine Glaukom-Erkrankung immer der Augeninnendruck mittels Tonometer gemessen werden, da dieser als einziger veränderbarer Risikofaktor bei der Entstehung und Manifestation eines Glaukoms gilt. Auch die Messung des Gesichtsfeldes sowie die Inspektion des Kammerwinkels mithilfe der Gonioskopie kann in der individuellen Therapieplanung helfen und sollte nach Diagnosestellung im ersten Jahr dreimal durchgeführt haben (9, 13).

4.3 Pathophysiologie und Formen

4.3.1. Entstehung

Das Glaukom ist eine optische Neuropathie, bei dem mindestens ein Auge sowohl strukturelle als auch funktionelle Defekte aufweist. Zwei dieser charakteristischen Defekte beim Glaukom sind die Zerstörung des Sehnervenkopfs und Ausfälle des Gesichtsfeldes. Zusätzlich ist die Aushöhlung der Sehnervenpapille typisch (26, 27). Die Risikofaktoren Alter, dünne Hornhaut und herabgesetzte Durchblutung des Nervus optikus begünstigen die Entstehung eines grünen Stars, können aber nicht als therapeutischer Ansatzpunkt gesehen werden. Nur durch die Senkung des erhöhten Augeninnendrucks kann ein therapeutischer Erfolg erzielt werden, weswegen dieser als der wichtigste Risikofaktor bei Glaukom-Krankheiten gilt.

Dieser Druck im Auge entsteht durch den Kammerwasserfluss und wird durch den Abflusswiderstand im Trabekelwerk konstant gehalten. Beim Glaukom steigt der Augeninnendruck über seine Normwerte an, wenn der Abfluss des Kammerwassers behindert wird, unabhängig von der Menge an produziertem Kammerwasser. Die Normwerte des Augeninnendrucks (IOD) liegen im Bereich zwischen 10 und 21 mmHg, wobei es tagzeitliche Schwankungen gibt und daher die Obergrenze nicht genau bestimmt werden kann. Auch gibt es Glaukom-Erkrankungen, bei denen der Augeninnendruck anfangs kaum bis gar nicht erhöht ist. Jedoch zeigen Forschungsarbeiten, dass die Wahrscheinlichkeit eines Glaukoms bei Vorhandensein eines sehr hohen IOD größer ist als bei Normaldruck. Daher ist es essenziell, dass diese Druckmessung zu diagnostischen Zwecken und Verlaufskontrollen regelmäßig vollzogen wird (27, 40).

Beim Glaukom kommt es im Bereich der Sehnervenpapille zu einer Schädigung der retinalen Ganglienzell-Axone, wohingegen benachbarte Neurone unbeeinflusst bleiben. An der betroffenen Stelle verlaufen die Axone auf sehr kurzer Strecke abgknickt und sind unterschiedlich hohem Gewebedruck ausgesetzt, weswegen bei kleinsten Druckveränderungen ein Axoplasmtransport verhindert wird. Das führt in weiterer Folge zum Zelluntergang dieser Ganglienzell-Axone. Da die nicht an der Sehnervenpapille liegenden Nervenfasern keiner Schädigung unterlaufen, kommt es beim grünen Starr nur parazentral, typischerweise nasal lokalisiert, zu den Gesichtsfeld-Ausfällen. Zusätzlich kann der Patient durch die scharfe horizontale Begrenzung die ausgefallenen Areale nicht bemerken, da zentrale Kompensationsmechanismen diese Bereiche ausfüllen. Dadurch werden die durch Glaukom bedingten Gesichtsfeldausfälle nicht bewusst wahrgenommen (27).

4.3.2. Arten

Es gibt verschiedene Formen eines Glaukoms, die sich in ihrer Pathophysiologie, Risikofaktoren, Manifestationen, Therapien und Prognosen voneinander unterscheiden. Deren gemeinsame Merkmale sind progressive Degenerationen des Nervus optikus, Verlust von retinalen Ganglienzellen, ein Ausdünnen der Netzhautfaserschicht und eine erweiterte Exkavation des Sehnervenkopfes (30, 31). In diesem Kapitel wird genauer auf die am häufigsten vorkommenden Glaukom-Krankheiten im Erwachsenenalter eingegangen.

Beim Glaukom wird zwischen primären und sekundären Formen unterschieden. Die primären Formen entstehen spontan, wohingegen die sekundären Glaukome mit anderen Augenerkrankungen oder Allgemeinerkrankungen in Verbindung gebracht werden können. Weiteres können sie nach ihrer strukturellen Veränderung in der Vorderkammer des Auges klassifiziert werden. Die häufigsten Formen des Glaukoms beim Erwachsenen sind, wie schon erwähnt, das primäre Offenwinkelglaukom (POWG) und das primäre Winkelblockglaukom (9, 27).

Das POWG ist mit über 90% die Form mit der höchsten Prävalenz und entsteht in der Regel meist erst im mittleren Lebensalter und seine Inzidenz steigt proportional zum Alter. Diese Glaukom-Art tritt häufig bilateral auf und ist gekennzeichnet durch einen offenen Kammerwinkel. Ein erhöhter Augeninnendruck über 21 mmHg ist nicht in allen Fällen vorhanden, weswegen vor allem die Schädigung des Sehnervs und die Gesichtsfeldausfälle hinweisend dafür sind. Das POWG schreitet langsam fort und ist für lange Zeit asymptomatisch, weshalb auf die Routineuntersuchungen beim Augenarzt nicht verzichtet werden sollte (40). Beim Offenwinkelglaukom ist die Vorderkammer makroskopisch offen, und der Abfluss im Trabekelwerk des Kammerwinkels ist durch das Vorliegen eines erhöhten Widerstands behindert. Die genauen Prozesse der Entstehung eines primären Offenwinkelglaukoms sind noch nicht zur Gänze erforscht, jedoch konnte nachgewiesen werden, dass das neuroretinale Gewebe des Sehnervs geschädigt ist (40, 85). Beim sekundären Offenwinkelglaukom kann man hingegen in der Gonioskopie Veränderungen wie Pigment- und Protein-Ablagerungen, die folglich den Druck erhöhen, erkennen (32, 33).

Neben dem Offenwinkelglaukom ist das Winkelblockglaukom eine häufige Form im Erwachsenenalter. Die Progression dieser Form schreitet schneller voran und die Sehverschlechterung ist in der Regel größer als bei einem POWG (40).

Es wird in eine akute, intermittierende und chronische Form unterteilt. Neuerdings wird das Winkelblockglaukom aber vor allem unter Berücksichtigung seiner Fortschreitung eingeteilt. Die meisten Menschen mit Winkelblockglaukomen haben keine Symptome, vereinzelt wird über Augen- und Kopfschmerzen bis hin zu intermittierendem schmerzlosen Verschwommen sehen berichtet (40).

Das typische Zeichen bei Winkelblockglaukomen ist das durch die periphere Linse verschlossene Trabekelwerk. Beim akuten Winkelblock, auch unter dem

Fachbegriff „Glaukomanfall“ bekannt, wird der Kammerwinkel durch die Irisbasis zur Gänze verlegt, dies betrifft häufig Personen mit anlagebedingtem engen Kammerwinkel und großer Linse. Dieses Zustandsbild tritt oftmals spontan, stressbedingt und in dunkler Umgebung auf. Iatrogen kann es durch die Einnahme von starken Miotika und Mydriatika ausgelöst werden. Beim Glaukomanfall kommt es plötzlich und anfallsartig zu Abflussblockaden, die den Augeninnendruck (IOD) stark ansteigen lassen und immer symptomatisch sind (34, 40).

Die Pupillenerweiterung, akutes Einsetzen von Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, verschwommenes Sehen und sehen von Farbringen sind einige Symptome, die bei einem Winkelblockglaukom einzeln oder gemeinsam auftreten können. Drei typische klinische Zeichen, die bei fast jedem/jeder Patient*in mit Winkelblockglaukom auftreten, sind ein einseitig rotes Auge, eine reaktionslose weite Pupille und im Vergleich zur Gegenseite ein brettharter Bulbus. Das Winkelblockglaukom stellt immer eine Notfallsituation dar und sollte als solche behandelt werden, da er bei ausbleibender Behandlung in die chronische Form übergehen kann. Diese ist zwar weniger schmerzhaft als der akute Glaukomanfall selbst, kann jedoch in weiterer Folge zu irreversiblen Sehverlust führen (35, 85).

Die adäquate Therapie der jeweiligen Glaukomformen wird in Kapitel 4.4. beschrieben.

4.4 Therapie

Das primäre Ziel der Glaukomtherapie ist es, den Ganglienzellverlust so niedrig wie möglich zu halten, um eine fortschreitende Sehverschlechterung zu verhindern. Um dies zu erreichen, steht nach aktuellen Erkenntnissen die Senkung des Augeninnendrucks als einzige therapeutische Maßnahme zur Verfügung. Doch kann es trotz entsprechender Drucksenkung zu einer weiteren Verschlechterung am Auge kommen. Um diese möglichst früh festzustellen, sind auch in weiterer Folge regelmäßige Kontrollen der Papille und des Gesichtsfeldes erforderlich (40). Zur Therapie eines Glaukoms bieten sich pharmakologische Therapeutika, Laserbehandlungen sowie in weiterer Folge chirurgische Maßnahmen an. Die Medikamente werden in Form von Augentropfen verabreicht und kommen bei Offenwinkel- und Winkelblockglaukom zum Einsatz. Ziel einer jeden Glaukomtherapie ist es, den Augeninnendruck so weit zu senken, dass eine Progression

des Sehnervenschadens und eine damit verbundene Einschränkung des Gesichtsfeldes gestoppt werden kann (9, 35).

Für jeden/jede Patient*in wird dazu ein individuell abgestimmter Zieldruck bestimmt, der sich aus Ausgangslage der Erkrankung, momentanem Augeninnendruck, struktureller und funktioneller Progression, Risikofaktoren sowie möglichen unerwünschten Nebenwirkungen zusammensetzt. Generell wird bei einem frühdiagnostizierten Glaukom ein Zieldruck unter 21 mmHg und bei einem fortgeschrittenen Glaukom ein Zieldruck unter 15 mmHg angestrebt (46).

In den folgenden Kapiteln wird genauer auf die pharmakologischen Möglichkeiten zur oralen Glaukomtherapie hinsichtlich eines Offenwinkel-, eines chronischen Winkelblockglaukoms und eines Glaukomanfalls eingegangen. Zusätzlich werden auch die Laserbehandlungen und chirurgische Optionen näher beschrieben.

4.4.1 Medikamentöse Therapie des Offenwinkelglaukoms

Bei der pharmakologischen Therapie des Glaukoms kommen verschiedene Arzneistoffe in Frage. Das Medikament sollte in der niedrigsten Dosis verabreicht werden, mit der die gewünschte Wirkung gerade noch erzielt werden kann. Wenn möglich, sollte auch berücksichtigt werden, einen Wirkstoff mit einer geringen Nebenwirkungsrate anzuwenden. In erster Linie wird bei der pharmakologischen Therapie eine Monotherapie angestrebt. Bei ausbleibendem Effekt oder Patient*innen mit weiteren Erkrankungen, die von der Anwendung einer zusätzlichen Wirkstoffklasse profitieren würden, kann auch eine Kombinationstherapie von Nutzen sein. Ob im Laufe der Therapie mehr als ein Medikament angewendet werden muss, zeigt sich durch anfangs monatliche Verlaufskontrollen und wird individuell von Arzt/Ärztin und Patient/Patientin evaluiert (35, 40).

4.4.1.1 Prostaglandine

Prostaglandine werden in der Regel als First-Line Therapie bei Patient*innen mit Offenwinkel-Glaukom angewendet und zeigen eine gute Wirkung und Verträglichkeit. Um die gewünschte Wirkung zu erzielen, ist die Anwendung einmal abends in Form von Tropfen ausreichend. Typische Prostaglandine, die zur Glaukomtherapie herangezogen werden, sind Latanoprost, Bimatoprost und

Tafluprost. Alle diese Medikamente erzielen gute Wirkungen und unterscheiden sich unter anderem in ihren Nebenwirkungen (35, 60).

Durch die Verabreichung von Prostaglandinen wird der Kammerwasser-Abfluss erleichtert und somit der Augeninnendruck gesenkt. Zusätzlich sorgen sie für eine Relaxation der Augeninnenmuskulatur, wodurch der Abfluss der Augenflüssigkeit entlastet wird. Unerwünschte Wirkungen der Prostaglandine sind konjunktive Hyperämie, periorbitale Fettreduktion, erhöhte Irispigmentation und verstärktes Wimpernwachstum. Lokal kann es zu Irritationen und Rötungen der Augen kommen. Da bei der Therapie des Offenwinkel-Glaukoms meist sehr niedrige Dosen für einen Therapieerfolg ausreichen, treten oben genannte Nebenwirkungen sehr selten auf. Systemische Erkrankungen wie bronchiales Asthma, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Nieren- und Lebererkrankungen können die Anwendung von Prostaglandinen limitieren (9, 35).

4.4.1.2 Beta-Blocker

Neben Prostaglandinen können auch Beta Adrenozeptor-Antagonisten den Augeninnendruck durch das Herabsetzen der Kammerwasserproduktion senken. Dieser Effekt wird durch ein Blocken der Adrenozeptoren im Ziliarkörper erreicht. Für die Glaukomtherapie zeigt sich vor allem Timolol als geeignet, welches zweimal täglich angewendet werden muss, um den Augeninnendruck dauerhaft niedrig zu halten. Die häufigste auftretende Nebenwirkung ist die Entstehung, oder bei bereits vorhandenem die Verschlechterung des Sicca-Syndroms. Zu den Kontraindikationen zählen sind bronchiales Asthma, AV Block zweiten oder dritten Grades, schwere allergische Rhinitis, Muskelschwäche, zerebrale Hypoperfusion, Sinusbradykardien und dekompensierte Herzfehler (9, 35).

4.4.1.3 Carboanhydrasehemmer

Carboanhydrasehemmer werden als Augentropfen Form von Sulfonamiden am Auge angewendet und erzielen ihre gewünschte Wirkung durch das Katalysieren von Karboanhydrase Isoenzymen im Ziliarkörper. Am Auge wird in erster Linie Dorzolamid und Acetazolamid angewendet, welche vor allem bei Kontraindikationen für die Einnahme von Beta-Blockern zum Einsatz kommen. Es kann aber auch in Kombination mit Timolol eine noch effizientere Wirkung erreicht

werden (35). Kontraindikationen einer Acetazolamid-Einnahme sind erhöhte Natrium- und Kaliumwerte, adrenokortikale Insuffizienzen, Zirrhosen und Nierenerkrankungen (60).

Carboanhydrasehemmer sind bei Glaukomen in ihrer Wirkung weniger effektiv als Prostaglandine und Betablocker und erzielen nur geringe Augeninnendruck-Senkungen, Sie werden daher vorwiegend bei Unverträglichkeiten oder ausbleibendem Therapieerfolg der beiden oben genannten Wirkstoffgruppen angewendet (35).

4.4.1.4 Cholinergika und Miotika

Cholinergika, Miotika und andere Parasympathomimetika können bei einem Glaukom ebenfalls in Form von Tropfen als Third-Line-Therapeutika angewendet werden. Durch ihre erhöhte Nebenwirkungsrate und unzureichender Senkung des Augeninnendrucks werden diese Medikamente jedoch überwiegend in Ländern mit fehlenden Ressourcen der oben genannten Wirkstoffklassen angewendet (35).

4.4.1.5 Alpha-Sympathomimetika

Durch die Stimulation von Alpha-Adrenozeptoren kommt es zu einer Verengung der Blutgefäße und somit zu einer Senkung der Kammerwasserproduktion. Alpha-Sympathomimetika erzielen tagsüber bessere Wirkungen als in der Nacht. Beim Offenwinkelglaukom kommen in erster Linie die Arzneistoffe Clonidin und Brominidin zum Einsatz. Zusätzlich zu ihrer Wirkung am Auge, senken diese auch den systemischen Blutdruck, worauf bei der Anwendung geachtet werden muss. Apraclonidin wirkt ähnlich, kann aber die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und beeinflusst somit den systemischen Blutdruck nicht. Typische Nebenwirkungen dieser Adrenergika sind ein trockener Mund und eine trockene Nase. Bei dem Arzneistoff Brimonidin, welcher die Blut-Hirn-Schranke überqueren kann, muss zusätzlich mit einer leichten Hypotension gerechnet werden (35).

Die Permeabilität der Augen wird durch die okulare Barriere und den Selbstschutzmechanismus etwas abgeschwächt, was den Effekt der oben genannten Medikamente am Auge reduziert. Diese Abschwächung kann mithilfe von speziellen in-situ Gel-Systemen verhindert werden, durch die der Wirkstoff geschützt bleibt und seine volle Wirkung am Auge entfalten kann. Diese

Gelsysteme sind in verschiedensten Variationen möglich und sollen zukünftig die Compliance und Wirksamkeit der medikamentösen Glaukom-Therapie noch weiter verbessern (36).

Aktuell ist die Augeninnendrucksenkung durch die Applikation topischer Medikamente die einzige Möglichkeit einer pharmakologischen Glaukom-Therapie. Um den betroffenen Patient*innen die tägliche Anwendung der Augentropfen zu ersparen, wird vielfach an neuen Therapieoptionen geforscht. Eine vielversprechende Option sind nachhaltige Drug-Delivery-Systeme. Diese werden in das Auge eingebracht und verabreichen den Wirkstoff mit einer bestimmten Elutionsrate, was eine tägliche Anwendung von Augentropfen obsolet machen würde. Noch ist diese Therapieform nicht zugelassen und erfordert weitere Forschungserkenntnisse, bis sie als gleichwertige Option der Glaukom-Therapie zur Verfügung stehen wird (37).

4.4.2 Lasertherapie eines Offenwinkelglaukoms

Neben der medikamentösen Therapie eines Offenwinkelglaukoms kann auch durch eine Trabekuloplastik der Augeninnendruck herabgesetzt werden und somit das gewünschte Therapieziel erreicht werden. 50 bis 100 Laser-Herde werden appliziert und dehnen den vorderen Anteil des Trabekelwerkes so weit auf, dass der Kammerwasser-Abfluss erleichtert wird. Dafür eignen sich Argon-Laser oder eine selektive Trabekuloplastik mittels 532-nm-Neodymium-YAG-Laser. Die Behandlung kann im ambulanten Bereich durchgeführt werden und ist weitgehend schmerzlos. Die Erfolgsquote dieser Methode variiert stark und der positive Effekt kann sowohl über Jahre als auch nur für ein paar Wochen anhalten. (40)

Nur selten kommt es zu Komplikationen wie Blutungen, Iris-Synechien und Laserherden (38,39). Vorwiegend kommt die Lasertherapie erst bei ausbleibendem Effekt oder Unverträglichkeiten der pharmakologischen Therapie zum Einsatz. (9)

4.4.3 Operative Therapie eines Offenwinkelglaukoms

Eine Operation als First-Line wird nur bei einem schwerwiegenden Glaukom mit großem Gesichtsfeldverlust eingesetzt, ansonsten dient sie bei ausbleibendem Effekt der vorangegangenen medikamentösen und/oder Laser-Therapie als

Therapieoption. Auch bei unerträglichen Nebenwirkungen anderer Therapeutika kann eine chirurgische Sanierung notwendig werden. Unterschiedliche minimalinvasive Operationen stehen bei der Glaukom-Therapie zur Verfügung. Ein Beispiel dafür ist das Einbringen eines Stents in den Schlemmkanal, wodurch der Abfluss-Widerstand im Trabekelwerk herabgesetzt werden soll. Diese Therapieform kann in Kombination mit Katarakt-Operationen durchgeführt werden. Sie senkt jedoch den Augeninnendruck nur gering, weshalb sie lediglich bei einem leicht bis mittelgradigen Glaukom eine sinnvolle Therapieoption darstellt (84).

Da nach einer durchgeführten Trabekulektomie (chirurgische Glaukom-Therapie) jedoch Risiken wie ein erhöhtes Auftreten von Katarakten, Vernarbungen, Infektionen und eine potenzielle Sehverschlechterung auftreten können, ist die Compliance der Betroffenen deutlich geringer als bei einer medikamentösen Therapie. Wenn die/der Patient*in neben einem Glaukom am Auge auch an einer Linsentrübung leidet, wie sie typischerweise bei einer Katarakt auftritt, kann zur Behandlung beider Erkrankungen eine Phakoemulsifikation durchgeführt werden. Diese chirurgische Intervention wird unter 6.4.1. beschrieben (40).

Trotz der Risiken, die eine operative Sanierung mit sich bringt, wird weiterhin an minimalinvasiven Glaukomoperationen geforscht. Damit sollte zukünftig den betroffenen Patient*innen auch ohne täglicher topischer Medikation ein zufriedenstellendes Ergebnis ermöglicht werden (9, 38).

4.4.4 Medikamentöse Therapie des Engwinkelglaukoms

Beim primären Engwinkelglaukom ist der Kammerwinkel verschlossen, wohingegen Kammerwasserproduktion und Trabekelwerk-Widerstand unbeeinträchtigt sind. Deshalb reicht die alleinige pharmakologische Augeninnendrucksenkung nicht aus und es muss zusätzlich der Kammerwinkel geöffnet werden, was nur durch eine operative Sanierung mittels Laser oder anderen chirurgischen Verfahren erzielt werden kann. In jedem Fall sollte eine sofortige ophthalmologische Vorstellung angestrebt werden. Je nach Art des Engwinkelglaukoms werden unterschiedliche therapeutische Schritte eingeleitet, die in der Regel jenen der primären Offenwinkelglaukom ähnlich sind (34).

4.4.5 Management des akuten Winkelblockglaukoms

Das akute Winkelblockglaukom stellt einen ophthalmologischen Notfall dar und muss umgehend therapiert werden, um irreversible Neuropathien und einen Gesichtsfeldverlust zu verhindern. Eine Operation des betroffenen Auges ist unabdinglich und wird nach zuvor verübtem medikamentösem Management bei jedem Glaukomanfall durchgeführt. Ob eine medikamentöse konservative Therapie immer zielführend ist, hängt von dem Zeitfaktor des Auftretens ab. Ziel der zuvor pharmakologischen Therapie ist es, den Augeninnendruck zu senken, um die Schmerzen zu lindern und die Hornhaut für die anschließende Operation aufklaren zu lassen. Dafür kann folgendes Therapieschema angewendet werden: Jeweils ein Tropfen von 0,5% Timolol, 1% Apraclonidine und 2% Pilocarpin in einminütigen-Abstand. Timolol ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Betablocker, dessen Wirkungsweise unter dem Therapie-Abschnitt des POWG bereits erläutert wurde. Apraclonidine ist ein Sympathomimetikum und wirkt vor allem am Alpha 2-Rezeptor agonisierend, wodurch die Kammerwasserproduktion reduziert wird (9, 34).

Pilocarpin, ein Cholinergikum, ist das First-Line Medikament beim Engwinkelglaukom. Am Auge sorgt es für die Kontraktion des Musculus (M.) sphinkter pupillae, wodurch der periphere Anteil der Iris vom Trabekelwerk weggezogen wird. Dadurch wird der Kammerwinkel wieder geöffnet. Pilocarpin weist eine sehr gute Wirkung auf und ist eine im Vergleich zu anderen Therapeutika sehr kostengünstige Option. Dennoch wird die mehrmalige Anwendung von Pilocarpin durch die fehlende Drucksenkung und möglichen Komplikationen, die durch die Wirkung am Ziliarkörper-Muskel auftreten können, nicht empfohlen. Aus diesem Grund wird seit mehreren Jahrzehnten an einem Miotika-Subtyp geforscht, der lediglich auf den M. sphinkter pupillae und nicht auf den M. Ciliaris wirkt (9, 34). Um einer Inflammation vorzubeugen und die strukturellen und funktionellen Komponenten des Abflusssystemes zu schützen, ist die Anwendung von topischen Steroiden notwendig. Dafür kommen Prednisolon 1% oder Dexamethason 0,1% viermal täglich in Frage (40).

Zusätzlich zu den oben genannten Augentropfen wird eine orale oder intravenöse Verabreichung von 500mg Acetazolamide empfohlen. Die Messung des Augeninnendrucks sollte 30 bis 60min nach Therapiebeginn erfolgen und bei nicht erzielter Drucksenkung die medikamentöse Therapie wiederholt werden (40, 60, 84).

Bei ausbleibendem Effekt der medikamentösen Maßnahmen kann versucht werden, den Kammerwinkel mechanisch zu öffnen. Dies kann mittels Glasstab, mit dem die Hornhaut für 15-30 sec eingedellt werden kann, erfolgen. Dadurch wird das Kammerwasser gegen den Kammerwinkel gedrängt und dieser etwas geöffnet, sodass im Idealfall der Anfall durchbrochen werden kann (40, 84).

Sobald die Schmerzen sistieren und sich eine entsprechende Augeninnendrucksenkung und ausreichend ruhige Vorderkammer zeigen, wird eine operative Therapie mittels Laser-Iridotomie durchgeführt. Der genaue Zeitpunkt der Operation hängt davon ab, wann mit der medikamentösen Therapie begonnen wurde. Wurde die konservative Drucksenkung innerhalb von 6 Stunden nach dem Auftreten der ersten Symptome begonnen, wird die Operation für den nächsten Tag geplant. Konnte die medikamentöse Therapie nicht innerhalb von 6 Stunden gestartet werden, wird eine sofortige Operation angestrebt. Bei Patient*innen mit zusätzlicher Katarakt-Erkrankung, kann eine chirurgische Linsenextraktion sinnvoller sein als die Therapie mittels Laser. Dadurch wird der Augeninnendruck ebenfalls gesenkt und zusätzlich der Kammerwinkel geöffnet (39).

4.4.6 Periphere Laser-Iridotomie

Obwohl verschiedene anatomische Mechanismen für die Entstehung eines Engwinkelglaukoms verantwortlich sind, haben die meisten als gemeinsame Komponente einen relativen Pupillenblock. Dieser kann mit Hilfe der peripheren Laser-Iridotomie erfolgreich eliminiert werden. Dieses Verfahren sollte möglichst zeitnah nach der medikamentösen Therapie erfolgen und kann auch prophylaktisch der Entstehung eines Glaukomanfalls entgegenwirken (33).

Bei diesem chirurgischen Verfahren wird eine kleine Öffnung in die Peripherie der Linse gelasert, wodurch das Kammerwasser wieder abfließen und den Kammerwinkel erreichen kann. Dieses operative Verfahren dauert nur einige Minuten und dessen Erfolg wird innerhalb von 30min bis 2h kontrolliert. Danach werden für mehrere Tage Steroide Augentropfen verschrieben und im Anschluss erfolgt eine Kontrolle des Kammerwinkels mittels Gonioskopie. Hierbei wird auch auf mögliche Schäden des Nervus Optikus, welche durch den Glaukomanfall entstanden sein könnten, geachtet. Bei dieser Kontrolluntersuchung sollte auch der Kammerwinkel des nicht betroffenen Auges untersucht werden, um bei eventueller Verengung eine prophylaktische Erweiterung mittels Iridotomie durchzuführen. Bei

sehr fortgeschrittenem POWG mit fast komplett geschlossenem Kammerwinkel ist die Anwendung der Lasertherapie als Initialtherapie umstritten, da eine Augeninnendrucksenkung damit nur bedingt erreicht wird und dem schon zuvor fragilen Optikusnerv mehr Schaden als Nutzen bringt (40, 84).

Auch die selektive Laser Trabekuloplastik, die in der Vergangenheit vor allem als Therapieoption des Offenwinkelglaukoms zum Einsatz kam, zeigt in mehreren Studien gute Wirkung beim Engwinkelglaukom und könnte in Zukunft eine weitere operative Maßnahme darstellen (60).

4.4.7 Chirurgisches Management des Engwinkelglaukoms

Wird durch eine medikamentöse Therapie mit anschließender Sanierung durch eine Laser-Iridotomie kein ausreichender Effekt erzielt, gibt es als weitere Maßnahme verschiedene chirurgische Verfahren. Dazu zählen die Trabekulektomie, Extraktionen der Linse, und Kombinations-Operationen bei bestehender Katarakt (33).

Sowohl bei der Anwendung eines Lasers als auch bei den anderen chirurgischen Verfahren kann es zu Komplikationen kommen. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind erhöhter IOP, Inflammation, erhöhte Rate an Katarakterkrankungen und Laserverbrennungen (33).

4.4.8 Therapie des chronischen Engwinkelglaukoms

Beim chronischen Engwinkelglaukom wird durch die operative Iridotomie versucht, den Winkelblock zu behandeln. Dies ist bei bereits zerstörtem Abflusswinkel durch Narbengewebe oft nicht mehr möglich, woraufhin sich die Therapie auf die eines Offenwinkelglaukoms stützt. Auch bei sekundärem Engwinkelglaukom richtet sich die Therapie ähnlich nach dem Therapieschema eines Offenwinkelglaukoms, wie sie im Kapitel 4.4.1 ersichtlich ist (80, 60).

5 Altersbedingte Makuladegeneration

5.1 Allgemeines

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine chronische, meist beidseitige degenerative Erkrankung, die das zentrale Zentrum der Retina, die Makula Lutea,

betrifft. Obwohl die Makula nur 4% der Netzhaut einnimmt, befinden sich dort die meisten Photorezeptoren, die für das Sehen verantwortlich sind (45, 46). Somit stellt sie neben dem Glaukom und der Katarakt die häufigste Ursache für Erblindung im höheren Alter dar. Sie schreitet von der frühen Form bis in die späte, schwerwiegende AMD fort, wobei vor allem Veränderungen an der Retina vorherrschend sind (51).

Meistens tritt sie erst nach dem 55. Lebensjahr auf und die Häufigkeit steigt wie beim grünen Star mit dem Alter stark an, mit der größten Prävalenz um das 80. Lebensjahr. Der Einfluss auf die physische als auch die mentale Gesundheit der Betroffenen ist groß und sie stellt eine große Herausforderung für geriatrische Menschen und deren Familien dar. Vor allem in Entwicklungsländern ist diese Erkrankung stark verbreitet (45-47).

Die Risikofaktoren für eine AMD sind in personenbezogene und umweltbedingte zu unterteilen. Zu den personenbezogenen Risikofaktoren zählen unter anderem Rauchen, Sonnenexposition, Alter, Geschlecht und Ernährungsgewohnheiten wie Alkoholkonsum und ein erhöhter Konsum von Fisch. Demgegenüber schließen umweltbedingte Risikofaktoren die Herkunft, den sozioökonomischen Status und die ethnische Zugehörigkeit mit ein (46, 47).

5.2 Diagnostik

Patient*innen mit einer manifesten altersbedingten Makuladegeneration sind häufig für lange Zeit asymptomatisch und verlieren erst nach Jahren an Sehkraft, was dazu führt, dass die Betroffenen den Augenarzt oft erst in spätem Stadium, nach Symptombeginn, aufsuchen. Mittels Funduskopie können aber bereits bei der frühen AMD Drusen, das typische Zeichen dieser Erkrankung, wie auch Pigmentveränderungen in der Makula, identifiziert werden (15, 17, 18).

Eine fortgeschrittene AMD ist mittels klinischer Untersuchungen sehr gut diagnostizierbar. Um subtile Veränderungen der Makula zu detektieren sind dennoch eine OCT oder eine Fluoreszenzangiographie besser geeignet. Die optische Kohärenztomographie ist in jedem Krankheitsstadium eine nützliche Methode zur Stellung der Diagnose und wird daraufhin auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Mit Hilfe der Fundusautofluoreszenz können die atrophischen Areale

detektiert werden und die Fluoreszenzangiographie kann Neovaskularisationen gegebenenfalls feststellen und lokalisieren (16).

5.3 Pathophysiologie und Formen

5.3.1 Entstehung

Um die Entstehung der AMD zu erklären, wurden Personen verschiedener Bevölkerungsgruppen histopathologische Proben entnommen und genetische Analysen durchgeführt. Dabei zeigt sich, dass am Beginn der Erkrankung Lipidablagerung in der Bruch-Membran vorliegen, die vermutlich durch fehlende Zellerneuerung im äußeren Segment zu Stande kommen. Später kommt es auch zu einer Degeneration des Elastins und Kollagens sowie zu einer Kalzifikation der Membran, wodurch diese stark verdickt (41, 42, 45).

Bei der Entstehung spielen Umwelteinflüsse, Genetik und vermutlich der phototoxische Effekt eine Rolle. Das Pigmentepithel der Netzhaut verliert durch die kumulative Überbelastung seine Fähigkeit, Abfallprodukte der Rezeptoraußenglieder abzubauen (84).

Klinisch werden die typischen Veränderungen der AMD in der Regel erst nach dem 55. Lebensjahr manifest. Die typischen klinischen Zeichen der AMD, die Drusen, sind dagegen erst im späteren Krankheitsverlauf sichtbar. Werden diese Drusen auf ihre Bestandteile analysiert, setzen sich diese aus Lipiden, Amyloidern, Komplementfaktoren und zellulären Komponenten zusammen. Durch das Vorhandensein von Drusen und den Veränderungen an der Bruch-Membran sind erhöhte AGE-Blutspiegel (Advanced Glycation Endproducts), Lipid Akkumulation und exogene Proteinvermehrung festzustellen (41).

Ist die altersabhängige Makuladegeneration manifestiert und nicht mehr im Anfangsstadium, berichten Betroffene über einen grauen Schatten, der sich zentral in Blickrichtung zeigt. Auch die Sehschärfe lässt stark nach, in vielen Fällen so stark, dass die Lesefähigkeit der Patient*innen nicht mehr gegeben ist. Durch das Ödem der zentralen Retina kommt es zur Metamorphopsie. Dabei kommt es bei der Fixierung auf ein Objekt zu einer Verzerrung. Am stärksten wird diese Verzerrung durch die Fixierung der Prüfkarte nach Amsler wahrgenommen, einer Abbildung von Gitterlinien (60).

5.3.2 Arten

Klinisch wird die AMD in zwei Formen unterteilt. Die nicht-exsudative, trockene, auch atrophe Form genannt, ist mit 75% der Fälle die häufigere und macht ungefähr ein Fünftel der auf eine AMD zurückzuführenden Erblindungen aus. Pathognomonisch für die atrophe AMD sind Pigmentstörungen und Drusen. Dabei kommt es am Pigmentepithel und an der sensorischen Netzhaut zu Atrophien, die sich im Endstadium der Erkrankung als areoläre oder geografische chorioretinale Atrophie im Bereich der zentralen Retina zeigen (60). Viele betroffene Patient*innen sind für sehr lange Zeit asymptomatisch und der Sehverlust verläuft über mehrere Jahre hinweg (41).

In bis zu 15% geht diese Form in die neovaskuläre Form über. Diese, auch unter dem Namen exsudative feuchte AMD bekannt, ist zwar seltener, dennoch gilt die feuchte AMD als schwerwiegender und die Wahrscheinlichkeit des Sehverlustes ist hierbei größer. Bei dieser Form zeigen sich Exsudate und/oder Blut im extrazellulären Spalt zwischen Retina und dem retinalen Pigmentepithel. Löst sich das Pigmentepithel bereits ab, können diese Exsudate dagegen zwischen retinalem Pigmentepithel (RPE) und Bruch-Membran vorkommen (41, 47).

In den Lücken des Pigmentepithels und der Bruch-Membran können choroidale Gefäße einwachsen. Tritt diese Gefäßneubildung auf, wird von dem Stadium der choroidalen Neovaskularisation gesprochen. Diese Gefäße neigen zu Blutungen, welche die Retina weiter zerstören können. Dieses Stadium ist in klinischer Hinsicht jedoch schwierig zu visualisieren, was die Behandlung zusätzlich erschwert. Treten multiple weiche Drusen auf, löst sich das Pigmentepithel noch stärker ab und eine Erhebung unterhalb der Retina entsteht (50, 60).

Das kumulative Risiko eine feuchten AMD am noch gesunden Auge zu entwickeln, steigt jährlich an und somit ist auch das Risiko einer beidseitigen Erblindung durch die neovaskuläre Form sehr hoch (51).

5.4 Therapie

Die Entstehung und das Fortschreiten einer AMD gilt bislang durch ihre komplexe molekulare Pathogenese als schwer zu erklären. Daher konnten in den letzten

Jahrzehnten nur bedingt therapeutische Erfolge erzielt werden. Bis heute ist eine Therapie nur bei gewissen Stadien möglich und die Wirksamkeit nicht immer gegeben. Die altersbedingten Veränderungen einer Makuladegeneration lassen sich nicht ungeschehen machen (60).

Ein angestrebtes Therapieziel ist es, die Progression der frühen zur späten Form zu verzögern oder zu verhindern, wofür bislang die klinischen Endpunkte nicht ausreichend waren. Um in Zukunft bessere therapeutische Möglichkeiten zur Behandlung einer fortgeschrittenen AMD zu erlangen, ist die genaue Beobachtung von Patient*innen berichteten Ereignissen, AMD-bedingten Veränderungen der Sehfunktionen und spezifischen Risikofaktoren, notwendig (46, 58, 59).

Werden in den nächsten Jahren genügend valide Endpunkte in Therapiestudien erforscht, wird auf eine schnelle Medikamentenzulassung für die Behandlung einer beginnenden Makuladegeneration gehofft. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Substitution von Mikronährstoffen und Antioxidantien das Fortschreiten der Erkrankung einbremsen könnte (58).

Vor allem für die trockene altersbedingte Makuladegeneration gibt es noch keine sicher wirksame medikamentöse Therapie. Dagegen konnten bei Patient*innen mit einer neovaskulären AMD die Prognose deutlich verbessert werden, indem den Betroffenen Anti-„vascular endothelial growth factor“ (VEGF) -Injektionen verabreicht wurden. Durch die Einführung dieser intravitrealen Injektionen konnte die Behandlung der feuchten AMD erheblich verbessert werden. Deren Anwendung ermöglicht eine Rückbildung der choroidalen Neovaskularisationen, wodurch das Sehvermögen erhalten bleiben kann und in manchen Fällen sogar verbessert wird (60).

Zurzeit sind für die AMD folgende VEGF-Inhibitoren zugelassen: Ranibizumab, Pegaptanib Aflibercept und Broculizumab. Als off-label use wird auch Bevacizumab verwendet, welches in der Behandlung preiswerter ist, jedoch für diese Erkrankung aktuell noch keine Zulassung besitzt. Hierbei handelt es sich um humanisierte IgG-Antikörper, die den VEGF besetzen und inaktivieren. Dadurch wird der Vorgang der Gefäßneubildung gehemmt und das Fortschreiten der AMD verlangsamt. Die Wirkstoffe müssen insgesamt dreimal im Abstand von 4-6 Wochen in den Glaskörper gespritzt werden. Wichtig hierbei ist, dass die Injektionen im Operationssaal unter absolut sterilen Bedingungen verabreicht werden müssen (53-58). Reagiert ein/eine Patient*in nur mäßig bis schlecht auf eines der Medikamente,

kann dieses gegen ein anderes der oben genannten ausgetauscht werden, womit dann häufig der gewünschte Effekt erreicht wird (59).

5.4.1 Lasertherapie bei Altersbedingter Makuladegeneration

Neben der medikamentösen Therapie können bei der feuchten AMD die Neovaskularisationen auch durch die Anwendung von Lasern verödet werden. Hierfür darf die Fovea von den Gefäßneubildungen nicht betroffen und die Gefäß-Veränderungen müssen mittels Fluoreszenz gut darstellbar sein. Die Verödung erfolgt durch Koagulation mit einem Argon-Grün-Laser. Die betroffene Person muss darüber aufgeklärt werden, dass die AMD in zentraleren Abschnitten weiterhin fortschreiten kann und je näher am Zentrum verödet wird, die Entstehung eines Skotoms begünstigt ist. Durch die Laserkoagulation kann aber eine spätere Blutung aus den neugebildeten Gefäßen verhindert werden. Diese therapeutische Maßnahme kann nur in Anfangsstadien angewendet werden und da bei vielen Patient*innen auch bereits das Zentrum der Retina betroffen ist, kommt sie nur in wenigen Fällen zum Einsatz. Nachteil der Lasertherapie ist das Auftreten von Rezidiven innerhalb von 2 Jahren, da die Membran der neugebildeten Gefäße oft nicht ganz deaktiviert werden konnte (52, 60).

Ist die Fovea Centralis dagegen von der Neovaskularisation betroffen, bietet sich die photodynamische Therapie (PDT) an. Dabei wird erst der Porphyrin-Farbstoff Verteporfin über 10 Minuten lang intravenös verabreicht, der sich daraufhin in den Neovaskularisationen ansammelt. Anschließend wird dieser Farbstoff mittels eines nicht thermischen Lasers mit einer Wellenlänge von 689nm aktiviert, wodurch es zu einer photochemischen Reaktion kommt und die Gefäße verschlossen werden, was weitere Exsudationen verhindert. Um die Gefäßmembranen komplett zu inaktivieren, wird diese Behandlung vierteljährlich wiederholt, mit dem Ziel den Visus dauerhaft zu erhalten, was meist nach 5-6 Behandlungen erreicht wird (52).

5.4.2 Chirurgisches Management der altersbedingten Makuladegeneration

Bei sehr weit fortgeschrittener feuchter AMD können weder mit Anti-VEGF-Injektionen noch durch eine PDT therapeutische Erfolge erzielt werden. Ist das der Fall, können die Gefäßneubildungen auch durch chirurgische Verfahren subretinal entfernt werden. Dabei wird über eine Vitrektomie ein Loch in die Retina angelegt

und daraus die Membranen der Neovaskularisationen vorsichtig extrahiert. Dieses künstlich angelegte Loch wird anschließend mittels Laser und Gastamponade wieder verschlossen. Da diese Operation nur bei weit fortgeschrittenen Stadien angewendet wird, kann die Sehschärfe nicht mehr verbessert werden. Ziel dieser Methode ist es, eine fortschreitende Verschlechterung und ein Wachstum des zentralen Skrotoms zu stoppen. Eine weitere chirurgische Methode ist, die Gesamte Netzhaut an der Ora serrata abzutrennen und so zu rotieren, dass die Makula auf einer Stelle zu liegen kommt, wo das Pigmentepithel noch intakt ist. Durch die Rotation wird das Netzhautbild verdreht, was durch eine Operation am Augenmuskel ausgeglichen werden muss. Ob diese Maßnahme einen langfristigen Nutzen bei einer AMD hat, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt (60).

Um nach zuvor medikamentöser oder interventioneller Therapie das optimale Sehvermögen zu erreichen, werden auch Lesehilfen wie Leselupen, Lupenbrillen und Bildschirmlesegeräte verordnet (52). Ist die Lesefähigkeit der Betroffenen auch durch diese Hilfsmittel nicht mehr gegeben, werden Hörkassetten und Vorlesegeräte empfohlen. Der zuständige Arzt sollte die Patient*innen ausführlich über die Möglichkeiten aufklären und sie zusätzlich psychisch betreuen (60).

5.4.3 Zukunft der Therapie

Mit dem Anstieg der Lebenserwartung und der damit steigenden Inzidenz und Prävalenz einer altersbedingten Makuladegeneration wird weiterhin an erfolgsversprechenden Therapie-Schemas geforscht. In Zukunft werden vor allem bei Patient*innen mit einem erhöhten genetischen Risiko präventive Maßnahmen angewendet, um die Entstehung und das Fortlaufen der Erkrankung so weit wie möglich hinauszuzögern. Um das zu ermöglichen, sollten Menschen mit besagten genetischen Veränderungen früh identifiziert werden, worauf weiterhin ein Hauptaugenmerk der Forschung liegt (41).

Auch für die Behandlung der trockenen altersbedingten Makuladegeneration werden laufend neue Konzepte erforscht, um effektive Wege zur Verlangsamung des Erkrankungsverlaufs zu finden und um womöglich sogar die ursprüngliche Sehfähigkeit der Patient*innen wieder zu erlangen. Hierfür wurden Studien durchgeführt, die sich mit Medikamenten auf Basis von Komplement-Hemmern,

Neuroprotektionen, visuellen Kreislauf-Modulatoren, zellbasierten Therapien und antiinflammatorischen Mitteln beschäftigen (58).

Abgesehen von der anti-VEGF Therapie für die neovaskuläre Form, wird auch an Gentherapien geforscht, um den Betroffenen eine einmalige Intervention, anstatt der multiplen Injektionen, zu ermöglichen (59).

Diese oben genannten Therapie-Konzepte sind vielversprechend und haben in den USA bereits Phase drei der klinischen Prüfungsphase erreicht. Dank der hohen Anzahl an Studien in diesem Gebiet, wird in naher Zukunft mit einem therapeutischen Durchbruch gerechnet (59).

6 Katarakt

6.1 Allgemeines

Als Katarakt wird eine Veränderung der Augenlinse bezeichnet, die zu einer reduzierten Lichtdurchlässigkeit, auch als Linsentrübung bekannt, führt. Dadurch wird die Sehschärfe stark beeinträchtigt und Betroffene berichten von verschwommenem Sehen, vergleichbar mit dem Versuch durch Wachspapier durchzusehen. Am Beginn der Erkrankung berichten Patient*innen vor allem beim Sehen im Nahbereich über diese Trübung (41, 61).

Das einfallende Licht wird bei einer Katarakterkrankung, auch bekannt unter grauer Star, stärker gestreut, was die Betroffenen oft sogar als störender empfinden, als die Abnahme der Sehschärfe. Bis zu einem gewissen Grad wird der Verlust der Sehstärke von Betroffenen toleriert. Wird sie aber um die Hälfte herabgesetzt, ist das Auflösungsvermögen der Augen nicht mehr ausreichend, um selbst einfache Alltagsaktivitäten zu absolvieren. Durch den geringen Kontrast wird das Sehvermögen drastisch herabgesetzt und Patient*innen haben vor allem in der Dunkelheit Probleme, etwas zu erkennen. Die Farbwahrnehmung nimmt langsam ab und filtert in erster Linie blaues Licht stärker heraus. Das führt dazu, dass Patient*innen nach einer Katarakt-Operation Farben als besonders grell empfinden (41).

Die Katarakt zählt weltweit, neben oben genannten Augenerkrankungen, zu den führenden Ursachen von vermeidbaren Erblindungen. Die Prävalenz steigt nach dem 40. Lebensjahr exponentiell an und erreicht bei über 80-jährigen bis hin zu

92,6%. Da die Lebenserwartung global weiterhin ansteigt, wird auch die Inzidenz von Katarakt-Erkrankungen deutlich ansteigen, worunter vor allem ärmere Länder mit reduzierten medizinischen Ressourcen und fehlender Möglichkeit zur operativen Sanierung leiden werden. Daher ist es in Zukunft notwendig, neben einer chirurgischen auch eine kostengünstigere und weltweit leichter erreichbare pharmakologische Therapie mit ähnlich gutem Outcome zu etablieren (62).

Typische Risikofaktoren für eine Kataraktentstehung sind hohes Alter, Rauchen, Sonnenexposition, weibliches Geschlecht, Steroid-Konsum, Diabetes mellitus und ein erhöhter Body-Mass-Index (61, 62).

6.2 Diagnostik

Zur Diagnose einer Katarakt ist die Linsentrübung als Hauptindikator zu sehen. Dabei berichten die Betroffenen meist von schmerzlosem, verschwommenem Sehen. Dies tritt je nach Katarakt-Art entweder bei Fern- oder Nahsehen auf. Meistens werden die Patient*innen erst bei für sie im Alltag störender Sehbeeinträchtigung beim Augenarzt vorstellig. Hinweisend auf einen grauen Star sind zum Beispiel Verschleierungen am Augenhintergrund sowie die Reduktion bis hin zum Auslöschung des Rotreflexes. Diese Veränderungen sind bereits mit einer herkömmlichen Funduskopie ersichtlich. Kommen keine anderen Pathologien in Frage und passt die Symptomatik der Patient*innen zu den diagnostizierten Veränderungen der Augenlinse, kann die Diagnose der Katarakt gestellt werden. Je nach Ausprägung und Lokalisation der dominierenden Veränderungen kann die Erkrankung anhand der Augenspiegelung bereits in ihre Formen eingeteilt werden (14).

Um das Vorhandensein der Katarakt zu quantifizieren, kann mittels Sehtafeln die Sehschärfe getestet werden. Hierfür wird eine Tafel mit schwarzen Punkten auf weißem Hintergrund verwendet. Obwohl typischerweise die erhöhte Blendung und der Verlust der Kontrastempfindlichkeit ebenfalls für eine Katarakt sprechen, werden diese weniger häufig zur Diagnosestellung getestet (73, 74).

Die Sehstörung muss bei Katarakterkrankungen nicht nur durch eine Visusprüfung, sondern auch unter Gegenlichtblendung überprüft werden. Auch die Nahsehschärfe und die Lesefähigkeit sollten beurteilt werden, da diese unterschiedlich stark beeinflusst werden (41).

Zusätzlich sollte immer eine komplette ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden, um andere Ursachen sicher ausschließen zu können und um den individuellen Erfolg einer chirurgischen Sanierung präoperativ einschätzen zu können (73).

6.3 Pathophysiologie und Formen

6.3.1 Entstehung

Um die Entstehung einer Katarakt zu verstehen, muss ein gewisses Maß an Grundwissen über die Anatomie und Physiologie der Augenlinse vorhanden sein. Die menschliche Linse ist eine durchsichtige Struktur, ohne jeglicher Blutzufuhr. Sie besteht aus Epithelzellen, welche Tochterzellen produzieren, die sich wiederum zu Faserzellen weiter ausdifferenzieren. Diese Zellen machen mit einem Anteil von 95% den Großteil der Linsenmasse aus und sorgen für kompakte Schichten, die den interzellulären Spalt verkleinern. Die superfiziellen Faserzellen sind für die metabolische Aktivität verantwortlich, wohingegen tiefere Fasern kaum metabolisch aktiv sind und die Mehrheit der Faserzellen ausmachen. Die Augenlinse ist frei von Ribosomen, Zellkern, Mitochondrien und anderen Zellorganellen, beinhaltet hingegen aber eine große Menge an zytoplasmatischen Proteinen, bekannt als Kristalline (62).

Ihre Transparenz und dioptrische Eigenschaften ermöglichen der Linse das eingetroffene Licht auf die Retina zu fokussieren. Die Durchsichtigkeit wird durch die Faktoren der Avaskularität, des fehlenden Vorhandenseins von Organellen, ein schmaler interzellulärer Spalt zwischen den Faserzellen, sowie eine regelmäßige Organisation von Proteinen und Zellen beeinflusst (65). Zusätzlich ist die Linse reich an nichtenzymatischen und enzymatischen Antioxidantien, welche ebenfalls zum Erhalt ihrer Transparenz beitragen und sie vor reaktiven Sauerstoffspezies schützen. Fällt dieser Schutz durch eine Zerstörung des Antioxidantien-Systems weg, kann dies die Linse weitgehend schädigen und schlussendlich die Entstehung einer Katarakt begünstigen (65).

Die genauen Pathomechanismen, die die Entstehung einer altersbedingten Katarakt auslösen, sind noch nicht vollständig geklärt, dennoch wird davon ausgegangen, dass molekulare Mechanismen vor allem durch die Zerstörung der Kristalline für die Linsentrübung verantwortlich sind. Werden diese Proteine durch

Prozesse wie Oxidation oder toxische Substanzen geschädigt, verlieren sie ihre Stabilität und erhöhen durch fehlende Faltbarkeit ihr Molekulargewicht. Das führt zu vermehrter Lichtstreuung und der damit verbundenen Linsentrübung, wie sie bei einer Katarakterkrankung typischerweise vorhanden ist (66, 61).

Zudem haben Studien zur Kataraktentstehung gezeigt, dass auch genetische Komponenten und Mutationen der Linsenproteine die Entstehung des kongenitalen und des altersbedingten grauen Stars begünstigen (69).

6.3.2 Arten

Der graue Star kann in erworbene und kongenitale Katarakte unterteilt werden, wobei über 99% davon zu den erworbenen zählen. Diese können in Verbindung mit Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, bei bereits bekannten Augenerkrankungen wie der Heterochromiekatarakt (*Cataracta complicata*), nach intraokularen Eingriffen wie der Vitrektomie, nach Verletzungen wie einer Kontusions- und Perforationsrosette (*Cataracta traumatica*), sowie auch medikamentös bedingt, am häufigsten durch die Einnahme von Kortison, entstehen (85).

Zusätzlich kann der graue Star auch in den im Erwachsenenalter auftretenden und den angeborenen bzw. der im Kindesalter auftretenden Katarakt unterteilt werden. Bei Kindern kommen häufig die kongenitale Katarakt vor, deren Diagnose im ersten Lebensjahr erfolgt. Zudem gibt es die juvenile Katarakt, welche dagegen ab dem ersten bis zum zehnten Lebensjahr vorkommt (67).

6.3.2.1 *Cataracta senilis*

Der Altersstar (*Cataracta senilis*) ist mit einem Anteil von 90% aller Katarakte die am häufigsten vorkommende Form und wird im Anschluss genauer erklärt. Tritt die Katarakt-Erkrankung bei Personen zwischen dem 45-55. Lebensjahr auf, wird von einer altersbedingten Katarakt gesprochen. Da jedoch die Symptomatik unterschiedlich früh auftritt, kann keine genaue Altersgrenze gezogen werden (67). Beim *Cataracta senilis* ist die Linse bis zum Auftreten der Erkrankung klar und die Trübung entsteht in erster Linie durch verschiedenste Modifikationen an den Kristallproteinen, die durch den physiologischen Alterungsprozess auftreten. Meist sind für diese Schädigung umweltbedingte Faktoren wie Oxidation, UV-Strahlung und osmotische Prozesse verantwortlich. Auch eine genetische Disposition ist

häufig vorhanden und typische Risikofaktoren für die Kataraktentstehung sind UV-Exposition, Ernährungsfaktoren wie die Malabsorption, Rauchen, Alkoholismus, Diabetes mellitus und eine hohe Myopie. Obwohl eine altersbedingte, erworbene Katarakt betroffene Menschen weniger stark beeinträchtigt als die kongenitale Form, stellt diese Art durch ihre Häufigkeit weltweit ein größeres Problem dar. Tatsächlich ist in den USA bei 5% der über 40-jährigen Patient*innen eine Katarakt-Operation notwendig, was sie zu dem am häufigsten durchgeführten chirurgischen Eingriff in der Augenheilkunde macht (69).

Die *Cataracta senilis* kann morphologisch in den Kernstar (*Cataracta nuclearis*), den Rindenstar (*Cataracta corticalis*) und in die subkapsuläre hintere Linsentrübung (*Cataracta subcapsularis posterior*) unterteilt werden. Wobei bei betroffenen Personen häufig eine Kombination aus diesen drei Komponenten vorhanden ist (72).

Daneben gibt es im höheren Alter noch den Schichtstar (*Cataracta zonularis*) und den Kranzstar (*Cataracta coronaria*), die beide meist als Folge einer Vererbung auftreten (41).

Die *Cataracta senilis* kann zusätzlich in ihre Entwicklungsstadien eingeteilt werden, wobei die Einteilung nach dem Schweregrad der Linsentrübung und der Notwendigkeit einer Operation vorgenommen wird. Typischerweise sind beide Augen betroffen, aber auch ein unilaterales Auftreten des grauen Stars ist nicht selten (41). Die Kernkatarakt entsteht durch vermehrte Produktion von Faserproteinen, wodurch der nukleare Bereich der Linse verhärtet und sklerosiert, was zu einer gelblich-bräunlichen Verfärbung führt. Bei dieser Art sind vor allem das Farbsehen und das Sehen von weißem Licht beeinträchtigt. Die Kernkatarakt führt dazu, dass die Brechkraft der Linse zunimmt und im betroffenen Auge eine Myopie entsteht. Dadurch wird in erster Linie das Sehen in die Ferne beeinträchtigt, weshalb viele ältere Personen, sofern nicht mehr Autofahrend, durch das Großteils unbeeinträchtigte Nahsehvermögen diese Art im Alltag oft nicht als störend empfinden (73).

Bei der *Cataracta corticalis* treten die Veränderungen in der Linsenrinde auf. Durch einen erhöhten Wassergehalt führt diese Art der *Cataracta senilis*, im Gegensatz zur Kernkatarakt, eher zu einer Hyperopie. Durch das immer noch unbeeinträchtigte Fernsehvermögen wird diese Form von Patient*innen sehr gut toleriert. Diese entsteht zwar etwas schneller als die Kernkatarakt, kann aber durch ein Trauma

verursacht, auch plötzlich auftreten. Mithilfe der Spaltlampe können bei maximaler Mydriasis typische Veränderungen wie Vakuolen, Wasserspalten, Separation der Lamellen und speichenförmige Linsentrübungen in der Peripherie (Cataracta cuneiformis) diagnostiziert werden (85).

Bei der Cataracta subcapsularis posterior ist die Linsentrübung ebenfalls in der Rinde zu finden. Sie entsteht in der optischen Achse und schreitet scheibenförmig in die Peripherie fort. Bei dieser Form ist die Blendung der Augen durch helles Sonnenlicht oder Scheinwerfer stark beeinträchtigt, obwohl die Sehschärfe ansonsten kaum verändert ist. Die Trübung ist hierbei sowohl in der Ferne als auch in der Nähe sichtbar und die Sehverschlechterung entsteht in der Regel über einige Monate hinweg, was im Vergleich zur Entstehung der anderen beiden Formen deutlich weniger Zeit in Anspruch nimmt. Personen mit regelmäßiger Einnahme von Steroiden oder vorbekanntem Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung des posterioren, subcapsulären grauen Stars. Bei dieser Form ist das Auftreten auch bei jüngeren Personen zu beobachten (72, 73).

6.4 Therapie

Wie unter Kapitel 6.3.1. beschrieben, sind die genauen Pathomechanismen der Katarakte senilis noch nicht vollständig geklärt. Die Linsentrübung und Lichtstreuung entstehen durch verschiedene molekulare Mechanismen, die unter anderem die Kristalline der Linse, beispielsweise durch Oxidation, zerstören. Auch ein gehäuftes familiäres Vorkommen kann beobachtet werden (66, 85).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es als konservative Maßnahme beim grauen Star einzig die Einnahme von Mydriatika, womit bei Symptombeginn anfangs der Visus deutlich verbessert werden kann. Gegen die Entstehung oder zur Heilung einer Cataracta senilis gibt's es derzeit kein topisch-wirksames Medikament. Deshalb steht die chirurgische Intervention als alleinige Option der Behandlung einer Katarakt zur Verfügung. Die Betroffenen sollten möglichst früh darüber aufgeklärt werden, dass es kein wirksames Medikament zur Therapie beim grauen Star gibt und sie sich für eine Operation entscheiden sollen, sobald gewohnte Tätigkeiten durch die Linsentrübung nicht mehr ausführbar sind. Das operative Management der Katarakt wird weltweit durchgeführt und erreicht durch seine schnelle, unkomplizierte Durchführung eine hohe Akzeptanz bei Patient*innen. Da aber vor

allein in Entwicklungsländern, wo Katarakte mit 90% die führende Ursache der Erblindung darstellen, die Ressourcen für diese chirurgischen Interventionen oft nicht ausreichen, wäre eine medikamentöse Alternative von Vorteil. Deshalb werden verschiedene Strategien einer pharmakologischen Therapie erforscht, welche in Zukunft eine signifikante Rolle in der Katarakt-Therapie spielen könnten (41, 85).

In Kapitel 6.4.1. und Kapitel 6.4.2 werden die zur Verfügung stehenden chirurgischen Maßnahmen bei Katarakten sowie mögliche pharmakologische Therapieoptionen näher erklärt.

6.4.1 Chirurgische Verfahren

Die chirurgische Sanierung des grauen Stars ist in der Augenheilkunde die häufigste durchgeführte Operation und erzielt bei den Betroffenen eine rasche Sehverbesserung. Je nachdem, ob beidseitig oder einseitig, wird in der Regel erst operiert, wenn der Patient sich in seinen alltäglichen Aktivitäten durch die verminderte Sehkraft eingeschränkt fühlt. Es muss somit kein Schweregrad erreicht oder gewisse Kriterien erfüllt sein, damit eine Katarakt-Operation indiziert ist, sondern stützt sich in erster Linie auf das subjektive Wahrnehmen der Sehverschlechterung der Betroffenen. Bis zum chirurgischen Management kann der neu entstandenen Myopie konservativ mithilfe von Brillen und Kontaktlinsen entgegengewirkt werden und die Operation erst bei nicht mehr ausreichendem Effekt dieser Korrekturen geplant werden (63, 85).

Meist wird das Auge mit dem schlechteren Visus zuerst operiert. Das zweite Auge wird anschließend erst dann operiert, wenn sichergestellt ist, dass das erstoperierte Auge komplikationslos abgeheilt ist und keine seltenen Komplikationen nach der Operation aufgetreten sind. Bei einer einseitigen Katarakt und einem gesunden kontralateralen Auge, kann bis zu sehr starkem Verlust des Sehvermögens abgewartet werden (41, 85).

Die zur Verfügung stehenden chirurgischen Maßnahmen werden unter dem Operationsmikroskop durchgeführt und dauern in der Regel unter 30 Minuten mit einer kaum bis sehr geringen Komplikationsrate und einer schmerzlosen postoperativen Phase. Durch die schnelle und risikoarme Operation wird die Katarakt meist ambulant saniert, wobei eine postoperative Kontrolle beim niedergelassenen Augenarzt obligat ist (60, 85).

Bei der Katarakt-Operation wird die alte Linse durch eine neue Kunstlinse (IOL) ausgetauscht. Bleibt der Kapselsack bei der Operation erhalten, wird in der Regel eine Hinterkammerlinse eingesetzt. Die Entfernung des Kapselsacks dagegen erfordert den Einsatz einer Vorderkammerlinse, bei der postoperative Komplikationen häufiger auftreten können. Die Stärke der Kunstlinse wird in beiden Fällen individuell durch eine Messung der Augapfellänge mittels Ultraschalles oder optisch mit einer Laserinterferenz berechnet. Zusätzlich werden die Hornhautradien durch eine optische Reflexmethode gemessen. Durch diese entnommenen Parameter wird die Kunstlinsenstärke so berechnet, dass die Brechkraft der kranken Linse möglichst gut ersetzt werden kann. Als Kunstlinse kommen monofokale, multifokale, torische und multifokal-torische Linsen in Frage. Diese bestehen in der Regel aus Materialien wie Silikon, Polypropylen, Polyamid und Polypamidacrylat. Zusätzlich wird zwischen harten, weichen und faltbaren Linsen unterschieden, wobei sich die jeweilige Eigenschaft vor allem auf die Schnittgröße auswirkt (41, 85).

Alle diese Formen haben einen ähnlichen Aufbau, mit einem zentralen, optischen Fragment und zwei Bügeln zur Verankerung am Kapselsack, Kammerwinkel oder Sulcus ciliaris. Bei der multifokalen Linse können sowohl Ferne als auch Nähe zu gleich scharf eingestellt werden, wobei die Qualität der Abbildung schlechter ist als bei monofokalen IOL. Die torischen Linsen können zusätzlich einen Astigmatismus bis zu 3 Dioptrien korrigieren und die multifokal-torischen IOLs haben Eigenschaften von beiden dieser Arten. Welche Kunstlinse letztendlich zum Einsatz kommt, wird individuell vom Operateur entschieden, der die Patient*innen ausführlich über die Optionen aufklärt und seine Wahl auf die Linse mit den entsprechend größten Vorteilen stützt (85).

Als Alternative zu Kunstlinsen kann auch eine Starbrille zum Einsatz kommen, wobei diese nur bei bilateraler Aphakie anwendbar ist und das Gesichtsfeld einengt. Dafür wird ein starkes Plusglas verordnet, womit Gegenstände näher und größer erscheinen. Sich an diese Veränderung der Entfernungseinschätzung zu gewöhnen, fällt vor allem älteren Menschen sehr schwer. Bei einseitiger Linsenlosigkeit können Kontaktlinsen ohne Einengung des Gesichtsfelds angewendet werden. Dafür ist als Voraussetzung ein gutes Sehvermögen des kontralateralen Auges notwendig. Die Handhabung der Kontaktlinsen ist für ältere Patient*innen oft schwierig erlernbar (41).

Die intrakapsuläre Kataraktextraktion war im 20. Jahrhundert die führende Methode, bei der die gesamte Linse mittels Kältestift angefroren und aus dem Auge entfernt wurde. Heutzutage wird diese Art der Kataraktoperation fast gänzlich von den neueren, extrakapsulären Kataraktextraktionen (SECCE) und der Phakoemulsifikation abgelöst. Diese werden unter Lokalanästhesie durchgeführt und weisen ein geringes Blutungs- und Komplikationsrisiko auf. Bei der SECCE wird durch eine kleine Inzision der Linsenkern als Ganzes entfernt und die Rinde aus dem Auge aspiriert. Eine im Anschluss eingesetzte Plastiklinse wird hinter die Iris in oder auf die Linsenkapsel eingebracht (60, 62).

In Ländern mit ausreichend Ressourcen ist die Phakoemulsifikation vorherrschend. Dabei wird die Linse mithilfe einer Phakoprobe aus dem Auge entfernt. Diese enthält eine kleine Nadel mit Ultraschall-Energie, und einen Aspirationsarm. Die Nadel lockert den harten zentralen Teil der Linse und der Aspirationsarm entfernt daraufhin die ganze Linse über die zuvor gesetzte 1-3mm kleine Inzision. Auch hier bleibt die Kapsel im Auge zurück, um die anschließend eingebracht Plastik- oder Silikonlinse zu stabilisieren. Falls nötig kann die vorhandene Inzision etwas erweitert werden, um eventuell größere Plastiklinsen problemlos einzuführen. Bei einer weit fortgeschrittenen Katarakt kann die Phakoemulsifikation aufgrund des stark verhärteten Linsenkerns nicht immer durchgeführt werden und eine andere operative Maßnahme muss angestrebt werden. Durch die nur wenige Millimeter große Inzision erholt sich das betroffene Auge sehr schnell und die Sehverbesserung ist deutlich früher merkbar als bei anderen Methoden. Die ausbleibende Notwendigkeit einer Naht verhindert den postoperativen, durch Nähte induzierten Astigmatismus (60).

Bei einer altersbedingten Katarakt können durch beide der oben genannten chirurgischen Methoden entsprechende Erfolge erzielt werden, wobei bei der Phakoemulsifikation die Komplikationsrate geringer ist als bei der SECCE. Da für eine Phakoemulsifikation jedoch die nötigen Ressourcen vorhanden sein müssen und die Kosten bei dieser Operationsmethode höher sind, kommen beide Methoden nach wie vor zum Einsatz. Welches chirurgische Verfahren angewendet wird, hängt vom Wunsch des Betroffenen, der Fähigkeiten des Operateurs und den vorhandenen Ressourcen ab (62).

Sollte keine der oben genannten Operationen in Frage kommen, kann eine manuelle Kleininzision Kataraktoperation (SCIS) durchgeführt werden. Dabei wird

die Linse mechanisch in kleinere Stücke zerteilt und über eine kleine Inzision aus dem Auge entfernt. Daraufhin kann eine faltbare Linse über dieselbe Schnittstelle eingeführt werden. Diese in vielen Fällen nahtlose Operation bringt ähnliche Vorteile wie eine Phakoemulsifikation mit sich, überzeugt aber vor allem durch ihre deutlich niedrigeren Kosten (60). Die Sehverbesserung ist durch die SCIS ähnlich gut wie bei den anderen extrakapsulären Extraktionen, die Komplikationsrate dagegen etwas höher. Durch die noch fehlenden qualitativ hochwertigen Studien zu Outcome und Risiken dieser Methode wird sie den anderen chirurgischen Sanierungen eines grauen Stars noch nicht gleichgestellt (60).

6.4.2 Zukunft der Therapie

In Entwicklungsländern stehen trotz der hohen Rate an Katarakterkrankungen oft nicht ausreichend Ressourcen für Operationen zur Verfügung. Mit der ansteigenden Lebenserwartung steigt auch die Anzahl der Patient*innen die an einer Katarakterkrankung leiden und somit die damit verbundenen Erblindungen bei Patient*innen mit ausbleibender Therapie (85). Aus diesem Grund würden konservative Maßnahmen in vielen Ländern mit limitierten chirurgischen Ressourcen eine signifikante Rolle spielen. Um mögliche medikamentöse Therapie-Ansätze für den grauen Star zu finden, wurden die Mechanismen der Entstehung genauer untersucht (62).

Da oxidativer Stress zur Entstehung und Progression der Katarakt beiträgt, könnte durch die Einnahme von Antioxidantien und freien Radikalfängern dagegen gesteuert werden und diese somit eine potenzielle konservative Maßnahme darstellen (88).

Glutathion hat eine protektive Wirkung auf die Linse und es konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass der Glutathion-Spiegel bei Katarakten erniedrigt ist. Um den Wirkspiegel aufrecht und damit den oxidativen Stress niedrig zu halten, wäre ein Medikament, das auf diese Wirkungsweise baut, gegen die Kataraktentstehung nützlich (86).

Auch pflanzliche Stoffe wie Flavonoide, Quercetine und viele weitere haben das Potential die Entstehung der Katarakt zu bremsen, wie bereits experimentell an Tieren erforscht werden konnte.

Zusätzlich haben Medikamente wie ACE-Inhibitoren durch ihre Wirkung als Antioxidans in Studien einen positiven Einfluss auf die Prävention einer Katarakt gezeigt (86-88).

Obwohl es bereits mehrere Ansätze für mögliche konservative Therapien der Katarakterkrankung gibt, zeigte bisher noch keine davon eine ausreichende Wirkung, um mit den chirurgischen Verfahren zu konkurrieren. Die wirtschaftlichen und therapeutischen Vorteile einer medikamentösen Katarakttherapie wären verglichen mit dem operativen Management weitaus größer und würden vor allem die Lebensqualität von Betroffenen ohne den Zugang zu Operationen positiv beeinflussen (63).

Studien zur Prävention einer Katarakt zeigen mögliche Erfolge durch vitaminreiche Ernährung, Nikotinabstinenz und die Einnahme von Östrogenpräparaten, konnten aber keine klaren Empfehlungen erzielen. Der Risikofaktor Sonnenlicht kann durch das Tragen von Sonnenbrillen minimiert werden und könnte für Patient*innen, die im Alltag einer vermehrten Sonnenexposition ausgesetzt sind, von Vorteil sein (60). Zusammenfassend gibt es noch nicht ausreichend Maßnahmen oder Medikamente, die die Entstehung einer Katarakt gänzlich verhindern oder dessen Fortschreitung maßgeblich verlangsamen könnten.

7 Diabetische Retinopathie

7.1 Allgemeines

Die diabetische Retinopathie (DR) entsteht als Folge eines fortgeschrittenen Diabetes Mellitus und ist eine der Hauptursachen für Sehbehinderungen und Erblindungen. Bei Personen, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind, entwickeln etwa 75% im Laufe ihrer Erkrankung eine DR, bei Diabetes mellitus Typ 2 Erkrankten nur schätzungsweise die Hälfte der Betroffenen. 25% der Diabetes mellitus Patient*innen entwickeln zusätzlich auch ein Makula-Ödem (73).

Die Inzidenz, der an Diabetes Mellitus erkrankten Menschen, steigt weltweit weiterhin stark an, daher könnte die diabetische Retinopathie bald zur führenden Ursache für Erblindungen und Sehbehinderungen bei über 20-jährigen werden (74). Die Symptomatik einer diabetischen Retinopathie variiert stark und lässt nicht automatisch auf deren Schweregrad rückschließen. So kann eine schwere

proliferative Retinopathie bis zur Entwicklung von Glaskörperblutungen völlig symptomlos verlaufen, wohingegen ein Makulaödem der Fovea centralis bereits eine Sehverschlechterung mit sich bringen kann. Diese hohe Diskrepanz und Variabilität der Funktion und Struktur einer DR sind die Gründe für ein vermehrtes Screening von Risikopatient*innen, um bereits asymptomatische Patient*innen frühzeitig zu identifizieren und bestmöglich zu behandeln (80).

Die Risikofaktoren für die Entstehung einer DR sind bereits lange Zeit bekannt und setzen sich zusammen aus Schweregrad und Dauer des Diabetes mellitus, Hypertension, Anämien, Hyperlipidämie, Insulinresistenz, familiäre Häufungen sowie bereits bestehende durch DM ausgelöste Komplikationen (75).

Die Dauer des Diabetes mellitus ist der vermutlich wichtigste Risikofaktor, da die Inzidenz der DR bei Diabetikern nach 15 oder mehr Jahren exponentiell stark ansteigt. Dagegen ist eine diabetische Retinopathie bei Jugendlichen und Personen mit kürzlich diagnostiziertem Diabetes mellitus sehr unwahrscheinlich (74).

Darüber hinaus sollte ein großes Augenmerk darauf liegen, wie gut die Blutzuckerkontrolle der Patient*innen ist. So ist die Prognose zu Entstehung und Progression unter intensivierter Insulintherapie viel besser als bei einer konventionellen Insulintherapie (41).

Obwohl alle diese Risikofaktoren erwiesenermaßen die Entstehung der DR begünstigen, gibt es nach wie vor keine genaue Berechnung für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und Vorhersagen des Schweregrades der Erkrankung. Eine dementsprechende Skala würde die Identifikation von Patient*innen, die eine aggressive systemische und okulare Therapie benötigen werden, enorm erleichtern (20).

7.2 Diagnostik

Die diabetische Retinopathie ist eine Komplikation, die bei Patient*innen mit einem Diabetes Mellitus als Folge auftreten kann. Die drei wichtigsten Schritte zur Diagnosestellung sind der regelmäßige Besuch beim Augenarzt, die Angiographie und die optische Kohärenztomographie. Netzhautdysfunktionen treten bei Diabetikern vor den mikrovaskulären Läsionen auf, weshalb auch auf Pathologien wie Farbveränderungen, Kontrastsensibilität und Gesichtsfeldausfälle der Patient*innen geachtet wird (19, 21).

Klinisch wird die diabetische Retinopathie durch das Vorhandensein von Blutungen, Mikroaneurysmen, Cotton-Wool-Punkten, Lipid-Exsudationen und Gefäßneubildungen diagnostiziert. In ophthalmologischer Hinsicht eignen sich zur Feststellung dieser Zeichen die Fundus-Photographie, die Fluoreszenz-Angiographie, sowie die Ophthalmoskopie, wobei die ersten beiden eine höhere Sensitivität aufweisen (20).

Um bereits zu früherem Krankheitszeitpunkt die typischen Veränderungen einer DR zu diagnostizieren, werden mittlerweile neue Bildgebungs-Modalitäten, wie die OCT, eingesetzt. Anhand dieser ophthalmologischen Untersuchung kann ein vorhandenes Makulaödem präziser quantifiziert, was wiederum die darauffolgende Therapieplanung erleichtert. Zudem wird die Angiographie als Screening- und Detektionsmethode einer DR eingesetzt (81- 83).

Um die Diagnostik weiter zu vereinfachen, wird derzeit an neuen funktionellen Tests zur Früherkennung einer DR gearbeitet (82). Da bislang einzig durch die Diagnose des Verlusts an Sehschärfe der Beginn und Verlauf einer Retinopathie bestimmt werden können, werden auch künftig zahlreiche Forschungen zur Biologie der DR betrieben, um letztlich Möglichkeiten zur früheren Diagnostik und Therapie zu schaffen (84).

7.3 Pathophysiologie und Formen

7.3.1 Entstehung

Die diabetische Retinopathie ist eine Mikroangiopathie, die sich auf Netzhautgefäße, Arteriolen und Venolen bezieht. Die exakte Pathogenese einer diabetischen Retinopathie wird seit Jahren in unzähligen Studien thematisiert und erforscht. Bereits 1855 konnten ophthalmologische Gefäßläsionen bei DR-Patient*innen festgestellt werden, worauf sich seither die therapeutischen Ansätze stützen (76).

Dies führte zur erfolgreichen Therapie mittels Laser Koagulation bei proliferativer DR und Makulaödem. In umfassenderen Studien wurden neben der vaskulären Komponente auch andere Veränderungen am Auge in die Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie miteinbezogen, weshalb neuerdings auch pharmakologische Therapieansätze eingeführt wurden (20, 76).

Zahlreiche Studien an Tieren und Menschen haben bestätigt, dass Diabetes mellitus nach einer gewissen Zeit alle retinalen Zellarten zerstört. Der Verlust an retinalen Neuronen, die Dysfunktion der Müller Zellen und der Astrozyten, Mikroglia-Zellaktivierung und die Degeneration des Pigment-Epithels sind einige der negativen Folgen, die eine Diabetes mellitus Erkrankung nach gewisser Dauer mit sich bringt (77- 79).

Ob diese Veränderungen allein durch die retinalen Gefäßläsionen der Augen erklärt werden können, oder es andere pathophysiologische Zusammenhänge als Erklärung dafür gibt, ist noch unklar und stellt einen Fokus der aktuellen Forschungen dar (78).

Ein Grund für den noch ausbleibenden Erfolg bei der Untersuchung der exakten Pathophysiologie der DR ist die Tatsache, dass die neuroretinalen Zellveränderungen mittels herkömmlicher ophthalmologischer Untersuchungen schwer bis kaum quantifizierbar sind. Deshalb werden neue diagnostische Methoden entwickelt, die diese Zellveränderungen genauer ermitteln sollen und darauffolgend auch deren Ursache besser erklären könnten (20).

7.3.2 Arten

Bei der diabetischen Retinopathie wird zwischen drei Formen unterschieden. Die Unterscheidung dieser Arten ist für die Therapiewahl und die Prognose entscheidend (41).

Bei der nichtproliferativen diabetischen Retinopathie kommt es zu Mikroaneurysmen an der Netzhaut, mit dem typischen Zeichen der roten Flecken. Diese sind zwar reversibel, können im Laufe aber auch vermehrt auftreten und sind ein Indikator für Schweregrad und Verlauf der Erkrankung. Mit der Fluoreszenzangiographie können diese Mikroaneurysmen genau quantifiziert werden, da mit dem Augenspiegel die Anzahl dieser oft unterschätzt wird (41).

Weitere typische Veränderungen, die Hinweise auf Schwere und Progression der Erkrankung geben können, sind intraretinale Blutungen, verhärtete Exsudate, Cotton-Wool-Flecken und rosenkranzartige Abnormalitäten der Netzhautvenen (74). Sehstörungen treten bei dieser Form in der Regel noch nicht auf. Bei der Hälfte der Erkrankten schreitet die trockene DR aber innerhalb eines Jahres in die proliferative Form fort (41).

Die diabetische Makulopathie, auch unter dem Namen klinisch signifikantes Makulaödem bekannt, ist die häufigste Ursache einer gravierenden Sehverschlechterung bei nicht-proliferativen Retinopathien des Diabetes mellitus Typ 2. Sie wird in erster Linie durch die andauernde Schwellung der Retina und die Netzhautischämie ausgelöst. In diesem Stadium zeigen sich eine Verdickung der zentralen Makula, ein Makulaödem und eine Ablagerung von lipidhaltigen harten Exsudaten rund um das Zentrum der Makula (41).

Bei der proliferativen diabetischen Retinopathie kommt es zu Gefäßneubildungen, fibröser Proliferation, präretinalen Blutungen, rezidivierenden Glaskörperblutungen, bruchartiger Netzhautablösung und ebenfalls einem Makulaödem. Diese Form tritt vor allem bei jüngeren Patient*innen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 auf (41, 74). Obwohl die proliferative Retinopathie für lange Zeit keine Beschwerden macht, kann es durch den schlechten Wandaufbau der proliferierten Gefäße zu einer Blutung des Glaskörpers führen, was eine sofortige Sehverschlechterung nach sich zieht (41).

7.4 Therapie und Prävention

Die diabetische Retinopathie ist eine der meist gefürchtetsten Komplikationen des Diabetes mellitus und in westlichen Ländern bei Menschen im arbeitsfähigen Alter die häufigste Ursache der Sehverschlechterung (86).

Da die Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 weiterhin ansteigt, werden auch dessen Folgen in Zukunft öfter auftreten. Um der Entstehung dieser Folgen an den Augen entgegenzuwirken, gibt es verschiedene Maßnahmen, die einerseits die Progression und andererseits, bei weit fortgeschrittener Retinopathie, den schweren Sehverlust verhindern sollen. Wichtig dabei ist vor allem ein regelmäßiger Besuch beim Augenarzt, inklusive Fundusuntersuchungen. Werden diese bereits vor manifester diabetischer Retinopathie regelmäßig durchgeführt und anschließend ein stadiengerechtes Therapieschema angewendet, ist das Auftreten eines schweren Sehverlustes signifikant weniger stark als bei Patient*innen ohne kontinuierlichen Kontrollen beim Ophthalmologen (41).

Wenn auch in vielen Fällen erfolgreich, hat das bisher zur Verfügung stehende therapeutische Management aber dennoch gewisse Limitationen, weswegen momentan an neuen, effektiveren Maßnahmen geforscht wird (82-84).

7.4.1 Medikamentöse Therapie

Derzeit stehen keine Medikamente, die gezielt gegen eine Progression der diabetischen Retinopathie wirken, zur Verfügung. Stattdessen ist ein gut eingestellter Diabetes mellitus von Nutzen und kann die Progression der Retinopathie einbremsen. Durch eine gute Einstellung von Blutzuckerspiegel, gemessen am HbA1c-Wert, sowie regelmäßigen Blutdruck-Kontrollen, könnten die durch Diabetes mellitus entstehenden ophthalmologischen Komplikationen verhindert werden. Sollten die Augen bereits von einer Retinopathie betroffen sein, könnte deren Progression dagegen eingebremst werden. Zusätzlich kann durch die Reduktion von Risikofaktoren und das regelmäßige Überprüfen der Nierenfunktion einer Verschlechterung der DR vorgebeugt werden und damit ein längerer Erhalt der Sehkraft erlangt werden (20, 41, 74).

Neben der Laser Photokoagulation, die für viele Jahre die einzige therapeutische Maßnahme einer diabetischen Retinopathie war, hat die medikamentöse Blockade des VEGF-A Moleküls positive Wirkung auf proliferative Veränderungen der Makula gezeigt. Diabetes mellitus steigert die Produktion von VEGF, was die Gefäßpermeabilität erhöht und die Angiogenese verstärkt und somit die Entstehung einer Retinopathie begünstigt. Intravitreale Applikation von Ranibizumab kann eine Reduktion eines Makulaödems erzielen und somit die Sehkraft der betroffenen verbessern und zeigte in mehreren Studien eine ähnlich gute Wirkung wie die Photokoagulation. Bevacizumab wird als off-label Medikament gegen das Makulaödem angewendet und weist eine ähnlich effektive Wirkung vor. Der seit 2014 zugelassene Anti-VEGF Arzneistoff Aflibercept basiert ebenfalls auf dem gleichen Wirkungsprinzip und hat das Potential die Anzahl von notwendigen ophthalmologischen Injektionen zu verringern (20, 93). Die Verwendung eines dieser drei Medikamente zeigt einen positiven Einfluss auf die Therapie des Makulaödems, welches wie in Punkt 7.3.2. beschrieben, häufig mit einer diabetischen Retinopathie vergesellschaftet ist (20).

Neben diesen Anti-VEGF Medikamenten kann auch durch Anwendung von Kortikosteroiden eine Reduktion des Makulaödems erzielt werden. Eines dieser Kortikosteroide, welches in der Augenheilkunde zum Einsatz kommt, ist Ozurdex. Es ist eine Form des Dexamethason, dessen Effekt über 3 Monate lang anhält und keinen negativen Einfluss auf den Augeninnendruck hat.

Trotz dieser konservativen Maßnahmen spielt die Lasertherapie bei Patient*innen mit fehlendem Ansprechen oder Verweigerung der anti-VEGF Therapie noch eine größere Rolle in der Behandlung der diabetischen Retinopathie und wird nach wie vor als Standardtherapie eingesetzt (20).

7.4.2 Laser Photokoagulation und Vitrektomie

Ist die diabetische Retinopathie bereits weit fortgeschritten, kommen als therapeutische Maßnahme die Laser-Photokoagulation oder die Vitrektomie in Frage. Ihr Ziel ist es, die Progression der DR einzubremsen und die Sehbehinderung weitgehend zu vermeiden (74).

Zusätzlich kann auch bei Patient*innen mit Diabetes mellitus Typ 2 und Personen mit mehreren Risikofaktoren, die auf eine schnelle Progression hinweisen, eine chirurgische Maßnahme von Vorteil sein (74).

Die Photokoagulation ist einer der wichtigsten Fortschritte in der Augenheilkunde. Dabei wird mittels Argon-Laser auf neovaskuläre Gefäße und ischämische Areale gezielt, wodurch eine Glianarbe entsteht. Diese neu entstandene Narbe konsumiert wenig Sauerstoff, wodurch Kapillaren verschwinden und die Proliferation von Neovaskularisationen verringert wird. Grundsätzlich wird dieses Verfahren in allen Netzhauterweiterungen angewendet (74).

Die Vitrektomie kann ebenfalls bei fortgeschrittener Retinopathie mit persistierender Glaskörperblutung durchgeführt werden und erzielt in erster Linie durch die Entfernung von Hämorrhagien, Fibrosen und zerstörten Bereichen an der Retina ihre Wirkung (74). Dabei werden Traktionsmembranen, die sich an der Oberfläche der Retina angehaftet haben, sowie Blut und Glaskörper aus dem Auge entfernt. Um in Folge rezidivierende Blutungen und Proliferationen zu verhindern, wird zusätzlich die Netzhaut mittels Endolaser koaguliert (41).

Obwohl beide Verfahren das Risiko eines schwerem Sehverlusts reduzieren, bringen sie gewisse Limitationen mit sich. Da sie erst bei weit fortgeschrittener DR zum Einsatz kommen, gehen sie nicht gezielt auf die Pathologie der Erkrankung ein und werden erst bei stark geschädigter Retina angewendet. Zusätzlich können Komplikationen wie Verlust des Farbsehens, Nachtblindheit, Katarakt-Entstehung und Netzhautablösungen auftreten (74-76).

Wichtig bei dem therapeutischen Management einer diabetischen Retinopathie ist die rechtzeitige Entdeckung der Erkrankung und der damit konsequente,

stadiengerechte Therapiebeginn. So wird bei früh diagnostizierter Erkrankung durch Laserkoagulation und Vitrektomien ein Erhalt der Lesefähigkeit erreicht, wohingegen es bei fortgeschrittener Erkrankung, die bereits Glaskörperblutungen und Traktionen aufweist, auch heutzutage noch zu Erblindungen kommen kann (41).

7.4.3 Prävention

Da die diabetische Retinopathie hauptsächlich in fortgeschrittenen Stadien effektiv behandelt werden kann und es kein Verfahren gibt, das die Progression der Erkrankung zur Gänze stoppt, ist insbesondere die Prävention der DR und somit die des Diabetes mellitus eine wichtige Maßnahme. Um mehr Menschen über die gravierenden Folgen des Diabetes mellitus zu informieren, wäre eine umfangreichere soziale und politische Aufklärung über diese Erkrankung notwendig (80).

Für Betroffene sollten Screening Methoden leistbar zur Verfügung stehen und um die Compliance der Erkrankten bezüglich regelmäßiger ophthalmologischer Kontrollen zu erhöhen, müsste eine gute Aufklärung über die Prävention und Folgen des Diabetes mellitus angeboten werden. Bei Diabetikern kann die wiederholte Kontrolle des Blutzuckerspiegels und des Blutdrucks und rechtzeitige chirurgische Interventionen eine schwere Sehbehinderung und Erblindung verhindern (74, 85).

8 Therapeutische Diskrepanzen aus globaler Sicht

Im Jahre 2020 leiden knapp 600 Millionen Menschen an einer Kurzsichtigkeit, 43 Millionen davon gelten als erblindet. Weitere 500 Millionen Personen haben durch fehlende Behandlung einer Weitsichtigkeit Probleme beim Nahsehen. Vor allem in Entwicklungsländern gibt es gehäuft Personen mit Sehbehinderungen, die durch altersbedingte Erkrankungen am Auge entstehen. Mit den entsprechenden Ressourcen könnten viele Betroffene das notwendige Management erhalten und somit die Sehverschlechterung und das Erblinden verhindert werden (93).

Seit 1990 konnte bereits durch erfolgreiche therapeutische Maßnahmen die Prävalenz der Erblindung weltweit um 28,5% gesenkt werden. In den nächsten Jahrzehnten wird aufgrund der steigenden Lebenserwartung die Zahl der Personen

mit Sehbehinderungen jedoch weiter stark ansteigen, weswegen die Gesundheit der Augen einen höheren Stellenwert als je zuvor haben sollte (93).

Die altersbedingten Erkrankungen am Auge wirken sich auf viele verschiedene Aspekte negativ aus. Neben der Gesundheit der Betroffenen, leiden in weiterer Folge auch die Wirtschaft und die nachhaltige Entwicklung darunter. Trotz der mittlerweile sehr effektiven therapeutischen Interventionen bei Glaukomen, Katarakten, der altersbedingten Makuladegeneration und der diabetischen Retinopathie haben immer noch große Bevölkerungsgruppen keinen Zugriff auf eine adäquate ophthalmologische Betreuung (94, 95).

Wie in dem systematischen Review „A Global Assessment of Eye Health and Quality of Life“ aufgezeigt, sind knapp eine Milliarde Menschen von Augenerkrankungen betroffen, die durch die richtige Prävention vermeidbar oder durch eine dementsprechende therapeutische Intervention korrigierbar sind. Fehlen die Ressourcen für eine Therapie, führen diese Erkrankungen zu Sehbehinderungen bis hin zu Erblindung. Nicht nur die eingeschränkte Sehkraft, sondern auch emotionale Faktoren, die mentale Gesundheit und das soziale Wohlbefinden werden dadurch negativ beeinflusst. In weiterer Folge nimmt die Lebensqualität der Betroffenen signifikant ab und das Absolvieren von alltäglichen Aufgaben wird zu einer großen Belastung (94). Die physische Aktivität bei Menschen mit schwerem Sehverlust nimmt ab, was sich anschließend auf viele Organsysteme im menschlichen Körper negativ auswirken kann (95).

Wie in mehreren Studien erforscht, wird durch ein korrektes Management der Augenerkrankungen die Lebensqualität positiv beeinflusst. Weltweit könnte sich die Lebensqualität durch eine zeitgerechte Kataraktchirurgie, Linsenkorrekturen und anti-VEGF Therapien von Millionen von Menschen signifikant verbessern. Durch die verbesserte Sehkraft werden Alltagsaufgaben erleichtert, die Arbeitsproduktivität gesteigert und die Anzahl an akademischen Weiterbildungen erhöht. Davon profitiert auch die Wirtschaft und Kosten können dementsprechend eingespart werden (93-95).

Um die Therapien der altersbedingten Augenerkrankungen für alle Menschen zu ermöglichen, muss in den nächsten Jahren der Zugang zu nötigen Ressourcen erleichtert werden. Die Unterstützung von Entwicklungsländern sollte oberste Priorität haben. Finanzielle Barrieren müssen durchbrochen werden, sodass auch

Personen der Mittel- und Unterschichten regelmäßige, qualitativ hochwertige ophthalmologische Betreuung genießen können (93).

Um auch mit steigender Lebenserwartung mehr Personen vor den Folgen dieser behandelbaren Augenerkrankungen zu schützen, müssen in Zusammenarbeit mit globalen Gesundheitssystemen, der Wirtschaft und der Politik gemeinsame Ziele gesetzt werden. Nur so kann die weltweite Erblindung maßgeblich eingebremst und die Lebensqualität von Millionen von Menschen verbessert werden (93).

9 Diskussion

Die altersbedingten Erkrankungen am Auge stellen ein globales Gesundheitsproblem dar und sind vor allem in Entwicklungsländern durch fehlende Ressourcen schwer zu behandeln (1, 3).

Das Glaukom ist eine Erkrankung der Augen, bei dem der Kammerwasserabfluss behindert ist. Hauptrisikofaktor dafür ist ein erhöhter Augeninnendruck. Das primäre Offenwinkelglaukom, das chronische Engwinkelglaukom und der akute Glaukomanfall sind die häufigsten Formen, die bei Erwachsenen auftreten (26, 27). Bei jeder dieser Arten kommen Arzneistoffe aus verschiedenen Wirkstoffgruppen zur Therapie in Frage. Jedes dieser Medikamente hat das Ziel, den Augeninnendruck zu senken und somit den Kammerwasser-Abfluss zu erleichtern (9, 40).

Beim POWG gelten Arzneistoffe aus der Wirkstoffgruppe der Prostaglandine als First-Line-Therapeutikum. Daneben können noch Beta-Blockern, Carboanhydrase-Hemmer, Miotika und Cholinergika, die alle täglich in Form von Augentropfen angewendet werden, mit einem ähnlich guten Effekt angewendet werden. Werden durch eine Monotherapie keine therapeutischen Erfolge erreicht, können Kombinationen von Wirkstoffen in Betracht gezogen werden. Ansonsten stehen auch chirurgische Methoden zur Glaukom-Therapie zur Verfügung. Durch die Anwendung eines Lasers kann der Abfluss des Kammerwassers erleichtert und der Augeninnendruck gesenkt werden (35, 60).

Beim primären Engwinkelglaukom muss neben der medikamentösen Therapie, die sich aus den gleichen Wirkstoffen wie die einer POWG-Therapie zusammensetzt, auch eine operative Sanierung stattfinden. Dabei wird der Kammerwinkel geöffnet,

um den Kammerabfluss wieder zu ermöglichen (34). Auch beim chronischen Engwinkelglaukom lässt sich dieses Therapieschema anwenden, wobei hier bei ausbleibendem Effekt zusätzlich noch eine Trabekulektomie oder Linsenextraktionen in Betracht gezogen werden kann (33).

Beim akuten Winkelblockglaukom handelt es sich um einen ophthalmologischen Notfall, welcher schnellstmöglich behandelt werden muss. Die Arzneistoffe Timolol, Apraclonidine und Pilocarpin werden in einminütigen Abständen in Form von Augentropfen verabreicht und der Augeninnendruck regelmäßig kontrolliert. (9, 34) Bei ausbleibendem Effekt kann die Hornhaut auch mechanisch eingedellt und somit der Kammerwinkel etwas geöffnet werden (40). Anschließend wird eine periphere Laseriridotomie durchgeführt, bei der eine kleine Öffnung in die Linsenperipherie gelasert wird, wodurch der Kammerabfluss wieder gewährleistet wird (40, 85).

Die altersbedingte Makuladegeneration zählt ebenfalls zu einer der Hauptursachen für Erblindungen im hohen Alter. Durch Alterung verliert das Pigmentepithel der Retina ihre Funktionen und geht zugrunde. Dadurch kommt es zu Lücken in der Bruch-Membran und die Sinnenszellen in der Fovea centralis werden zerstört. Wie genau es zu dieser Degeneration kommt, ist nicht vollständig geklärt, zur Diskussion stehen genetische Prädispositionen, Nikotinabusus und chronische Sonnenexposition (41-42, 51).

Typische Symptome sind der Verlust der Sehschärfe und das erschwerte Farbsehen und die Kontrastwahrnehmung, wobei Betroffene für sehr lange Zeit als asymptomatisch gelten (41, 46).

Bei der AMD wird zwischen der häufiger vorkommenden trockenen senilen und der feuchten senilen Makuladegeneration unterschieden, wobei der Sehverlust bei der feuchten Form viel stärker ist. Pathognomonisch sind bei der AMD Pigmentstörungen und das Auftreten von Drusen (60).

Meist ist diese Erkrankung beidseitig und es handelt es sich um ein irreversibles Zustandsbild, bei dem weder durch Medikamente noch durch ein operatives Management ein gesicherter therapeutischer Effekt erzielt werden kann (60).

Um den Sehverlust etwas einzubremsen, können Lasertherapien, photodynamische Therapien und Bestrahlungen angewendet werden. Auch können die neugebildeten Gefäße durch chirurgische Interventionen bei entsprechender Lokalisation entfernt werden (52, 60). Zusätzlich kann durch Anti-VEGF Injektionen die Verschlechterung des Sehvermögens eingebremst und in einigen Fällen sogar

verbessern werden. Ein zugelassener Wirkstoff dafür ist der VEGF-Inhibitor Ranibizumab (53).

Um den Betroffenen in Zukunft mehrere, effektive Therapiemaßnahmen anbieten zu können, wird intensiv geforscht. Dabei wird versucht, Menschen mit erhöhtem genetischem Risiko für eine AMD früh zu identifizieren, um ihnen ein erfolgsversprechendes Therapie-Schema zu ermöglichen (58, 59).

Bei einer Katarakt kommt es im Laufe der Erkrankung zu einer wesentlichen Sehverschlechterung, wobei Betroffene über eine starke Trübung der Linse berichten (41). Diese Linsentrübung entsteht durch verschiedenste Pathomechanismen, die noch nicht vollständig geklärt sind, wobei Oxidationen eine große Rolle spielen und die Kristallproteine der Linse so zerstören, dass es zu einer milchigen Trübung kommt. Meist tritt diese Erkrankung bilateral auf und die Betroffenen stellen sich erst beim Augenarzt vor, wenn sie sich im Alltag durch den Verlust der Sehstärke behindert fühlen (61, 66).

Die häufigste Form der Katarakt ist der Altersstar (*Cataracta senilis*), der durch physiologische Alterungsprozesse am Auge entsteht. Dieser kann in weiterer Folge in den Kernstar, den Rindenstar und in die subkapsuläre hintere Linsentrübung unterteilt werden (72).

Um den grauen Star zu behandeln, stehen verschiedene chirurgische Maßnahmen zur Verfügung. Der Zeitpunkt für die Operation wird individuell entschieden und stützt sich auf die Schwere des Sehverlustes (62, 85).

Am häufigsten kommt die Phakoemulsifikation zum Einsatz, bei der die Linse chirurgisch entfernt und eine Kunstlinse in das Auge eingesetzt wird. Diese Technik dauert nur einige Minuten und hat eine geringe Nebenwirkungsrate, weshalb sie von den Patient*innen gut toleriert wird (86).

In Entwicklungsländern stellen fehlende Ressourcen oft eine Hürde für Katarakt-Operationen da und Katarakte führen daher auch heute noch häufig zu Erblindung. Vor diesem Hintergrund wird laufend an kostengünstigeren, pharmakologischen Therapieoptionen geforscht, wobei bereits vielversprechende Erfolge mit der Anwendung von Antioxidantien und pflanzlichen Stoffen wie Flavonoiden erzielt werden könnten (86).

Die diabetische Retinopathie entsteht als Folgeerkrankung eines Diabetes mellitus und tritt in der Regel nach einigen Jahren auf (73). Durch den erhöhten Blutzucker kommt es zu pathologischen Veränderungen der retinalen Gefäße, sogenannten

Mikroangiopathien, wobei die genauen Pathomechanismen bisher noch nicht geklärt wurden (76).

Die DR wird in eine nicht-proliferative und eine proliferative Form unterteilt, wobei die erste Form im Laufe der Zeit oft in die proliferative Retinopathie übergeht. Die Sehstörungen treten meistens erst bei der proliferativen Form auf. Je nach Stadium kommt es zu Mikroaneurysmen an der Netzhaut, intraretinalen Blutungen, Cotton-Wool-Flecken und in fortgeschrittenen Erkrankungen zeigt sich ein Makulaödem (41).

Um eine DR erfolgreich zu therapieren, muss in erster Linie der Diabetes mellitus gut eingestellt werden. Daneben sind regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks und Kontrollen beim Augenarzt notwendig. Auch die diabetische Retinopathie kann nach Entstehung nicht vollständig geheilt werden. Dagegen kann deren Progression durch die Anwendung von Laser Photokoagulation oder einer Vitrektomie weitgehend gestoppt werden. Zusätzlich kann durch VEGF-Inhibitoren und Kortikosteroiden eine Reduktion des Makulaödems erzielt werden (74, 93).

Wichtig ist, dass Patient*innen mit Diabetes mellitus frühzeitig über diese Folgeerkrankung aufgeklärt und ihnen regelmäßige Kontrollen beim Augenarzt nahegelegt werden. Somit könnte die Entstehung einer diabetischen Retinopathie erfolgreich hinausgezögert werden und im besten Fall ganz ausbleiben. Zusätzlich sind Vorsorgeuntersuchungen beim Hausarzt empfehlenswert, um in erster Linie die Entstehung eines Diabetes mellitus zu unterbinden, sodass die Folgeerkrankung in Form der diabetischen Retinopathie obsolet ist (74, 80).

Weltweit sind 100 Millionen von Menschen von einem Sehverlust betroffen, wobei die Anzahl der Betroffenen durch die steigende Lebenserwartung noch weiter anzusteigen droht. Alle oben genannten Erkrankungen stellen für Patient*innen eine große Last dar und wirken sich negativ auf deren Lebensqualität aus. Aufgrund der verschlechterten Sehfähigkeit wird es für Betroffene schwierig, ihrem Beruf nachzugehen und auch einfache Alltagstätigkeiten werden zu einer Hürde. In den westlichen Ländern konnten durch medikamentöse und chirurgische Maßnahmen bereits gute Erfolge in der Behandlung von altersbedingten Erkrankungen erzielt werden (94,95).

Dagegen ist hierbei in Entwicklungsländern durch die fehlenden Ressourcen und bedingt hohen Kosten das therapeutische Management immer noch erschwert. Daraus resultieren weiterhin Erblindungen und die ansteigende Lebenserwartung

stellt ein zusätzliches Problem dar. Um auch in diesen Ländern in Zukunft bessere Therapien anbieten zu können, muss weltweit zusammengearbeitet werden und durch hohe wirtschaftliche Förderungen die Anschaffung von nötigen Ressourcen erleichtert werden. Auch durch gezielte Forschungen an neuen, kostengünstigeren Therapieoptionen könnte das Management von altersbedingten Erkrankungen weltweit erleichtert werden und damit die Anzahl an neuen Erblindungen gesenkt werden (93).

10 Referenzen

1. Voleti VB, Hubschman JP. Age-related eye disease. *Maturitas*. 2013 May;75(1):29-33. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.018. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23474322.
2. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas*. 2016 Jan;83:19-26. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.10.005. Epub 2015 Oct 23. PMID: 26508081.
3. Quillen DA. Common causes of vision loss in elderly patients. *Am Fam Physician*. 1999 Jul;60(1):99-108. PMID: 10414631.
4. Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, Bergman LA, Berglin L. Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Dec 13;54(14):ORSF23-7. doi: 10.1167/iovs.13-12711. PMID: 24335063; PMCID: PMC3864374.
5. Pennington KL, DeAngelis MM. Epigenetic Mechanisms of the Aging Human Retina. *J Exp Neurosci*. 2016 Feb 3;9(Suppl 2):51-79. doi: 10.4137/JEN.S25513. PMID: 26966390; PMCID: PMC4777243.
6. Monk D. Germline-derived DNA methylation and early embryo epigenetic reprogramming: the selected survival of imprints. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;67: 128–138
7. Das C, Tyler JK. Histone exchange and histone modifications during transcription and aging. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1819(0):332–342.
8. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V., Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V.: Leitlinie Nr. 15 c: Detektion des primären Offenwinkelglaukoms (POWG): Glaukom-Screening von Risikogruppen, Glaukomverdacht, Glaukomdiagnose. 2006
9. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(13):225-234. doi:10.3238/arztebl.2020.0225.
10. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, et al.: Glaucoma. *Lancet* 2017; 390: 2183–93.
11. Tian H, Li L, Song F: Study on the deformations of the lamina cribrosa during glaucoma. *Acta Biomater* 2017; 55: 340–8.
12. Shoji T, Kuroda H, Suzuki M, et al.: Glaucomatous changes in lamina pores shape within the lamina cribrosa using wide bandwidth, femto-second mode-locked laser OCT. *PLoS One* 2017; 12: e0181675.

13. Goldmann H, Schmidt T: Applanation tonometry. *Ophthalmologica* 1957; 134: 221–42
14. Deborah S Jacobs, Matthew F Gardiner, Jane Givens, Cataract in adults Dec. 2020
15. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. 2006;38(7):450-471. doi:10.1080/07853890600946724
16. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(2):74-77.
17. Sarraf D, Gin T, Yu F, Brannon A, Owens SL, Bird AC. Long-term drusen study. *Retina*. 1999; 19:513–9. [PubMed: 10606451]
18. Klein R, Klein B, Jensen S, Meuer S. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997; 104:7–21. [PubMed: 9022098]
19. Ghirlanda G, Di Leo MA, Caputo S, Cercone S, Greco AV. From functional to microvascular abnormalities in early diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev*. 1997; 13:15–35. [PubMed: 9134346]
20. Cohen SR, Gardner TW. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:137-146. doi:10.1159/000438970
21. Field MG, Elner VM, Puro DG, et al. Rapid, noninvasive detection of diabetes-induced retinal metabolic stress. *Arch Ophthalmol*. 2008; 126:934–938. [PubMed: 18625939]
22. Mauschitz, M.M., Li, J.Q., Larsen, P.P. et al. Epidemiologie hochgradiger Sehbehinderungen und Blindheit älterer Menschen in Deutschland. *Ophthalmologie* 116, 201–212 (2019). <https://doi-10.1007/s00347-019-0853-y>
23. Hong T, Mitchell P, Burlutsky G, Samarawickrama C, Wang JJ. Visual impairment and the incidence of falls and fractures among older people: longitudinal findings from the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7589-7593. Published 2014 Nov 4. doi:10.1167/iovs.14-14262
24. Buch H, Vinding T, La Cour M, Appleyard M, Jensen GB, Nielsen NV. Prevalence and causes of visual impairment and blindness among 9980 Scandinavian adults: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2004 Jan;111(1):53-61. doi: 10.1016/j.optha.2003.05.010. PMID: 14711714.
25. Abdull MM Sivasubramaniam S Murthy GV Causes of blindness and visual impairment in Nigeria: the Nigeria national blindness and visual impairment survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 4114–4120. [CrossRef] [PubMed]

26. Quigley, H.A., Broman, A.T., 2006. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 90, 262e267.
27. Grehn, Franz 1948-. *Augenheilkunde*. 32., erweiterte Auflage. Berlin: Springer, 2019.
28. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov;82(11):887-8. Epub 2004 Dec 14. PMID: 15640929; PMCID: PMC2623060.
29. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1901-11. doi: 10.1001/jama.2014.3192. PMID: 24825645; PMCID: PMC4523637.
30. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2183-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31469-1. Epub 2017 May 31. PMID: 28577860.
31. Okafor K, Vinod K, Gedde SJ. Update on pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017 Mar;28(2):154-160. doi: 10.1097/ICU.0000000000000352. PMID: 27898469.
32. Miglior S, Bertuzzi F. Exfoliative glaucoma: new evidence in the pathogenesis and treatment. *Prog Brain Res.* 2015;221:233-41. doi: 10.1016/bs.pbr.2015.06.007. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26518081.
33. Sun X, Dai Y, Chen Y, Yu DY, Cringle SJ, Chen J, Kong X, Wang X, Jiang C. Primary angle closure glaucoma: What we know and what we don't know. *Prog Retin Eye Res.* 2017 Mar;57:26-45. doi: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.003. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28039061
34. Wright C, Tawfik MA, Waisbourd M, Katz LJ. Primary angle-closure glaucoma: an update. *Acta Ophthalmol.* 2016 May;94(3):217-25. doi: 10.1111/aos.12784. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26119516.
35. Yadav KS, Rajpurohit R, Sharma S. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. *Life Sci.* 2019 Mar 15;221:362-376. doi: 10.1016/j.lfs.2019.02.029. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797820.
36. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. *J Ophthalmol.* 2020 Jul 21;2020:6138132. doi: 10.1155/2020/6138132. PMID: 32774906; PMCID: PMC7391108.
37. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, Ambler G, Bunce C, Wormald R, Nathwani N, Barton K, Rubin G, Buszewicz M; LiGHT Trial Study Group. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Apr 13;393(10180):1505-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32213-X. Epub 2019

Mar 9. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jul 6;394(10192):e1. PMID: 30862377; PMCID: PMC6495367.

38. Bicket AK, Le JT, Azuara-Blanco A, Gazzard G, Wormald R, Bunce C, Hu K, Jayaram H, King A, Otárola F, Nikita E, Shah A, Stead R, Tóth M, Li T. Minimally Invasive Glaucoma Surgical Techniques for Open-Angle Glaucoma: An Overview of Cochrane Systematic Reviews and Network Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(9):983.
39. Napier ML, Azuara-Blanco A. Changing patterns in treatment of primary angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Mar;29(2):130-134. doi: 10.1097/ICU.0000000000000453. PMID: 29194069.
40. Ophthalmologie Jack J. Kanski and Brad Bowling (Auth.)-Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas-Urban & Fischer bei Elsev (2012).pdf
41. Gheorghe A, Mahdi L, Musat O. AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Rom J Ophthalmol*. 2015 Apr-Jun;59(2):74-7. PMID: 26978865; PMCID: PMC5712933.
42. Gehrs KM, Anderson DH, Johnson LV, Hageman GS. Age-related macular degeneration--emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann Med*. 2006;38(7):450-471. doi:10.1080/07853890600946724
43. Uhlmann RF, Larson EB, Koepsell TD, Rees TS, Duckert LG. Visual impairment and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *J Gen Intern Med*. 1991; 6:126-32. [PubMed: 2023019]
44. Lin MY, Gutierrez PR, Stone KL, Yaffe K, Ensrud KE, Fink HA, et al. Vision impairment and combined vision and hearing impairment predict cognitive and functional decline in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52:1996-2002. [PubMed: 15571533]
45. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis, and dense-deposit disease. *Faseb J*. 2000; 14. 835-46.
46. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK et al. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2001; 73:887-96.
47. Green WR, McDonnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology*. 1985; 92:615-27.
48. Sunness JS. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 1999 Nov 3;5:25. PMID: 10562649.

49. Wray SH, Kuwabara T, Sanderson P. Menkes' kinky hair disease: a light and electron microscopic study of the eye. *Invest Ophthalmol.* 1976 Feb;15(2):128-38. PMID: 1245386.
50. Abugreen S, Muldrew KA, Stevenson MR, VanLeeuwen R, DeJong PT, Chakravarthy U. CNV subtype in first eyes predicts severity of ARM in fellow eyes. *Br J Ophthalmol.* 2003 Mar;87(3):307-11. doi: 10.1136/bjo.87.3.307. PMID: 12598444; PMCID: PMC1771546.
51. Lang G. Altersbezogene Makuladegeneration. In: Lang G, Esser J, Gareis O et al., Hrsg. *Augenheilkunde. 6., überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2019. doi:10.1055/b-006-163269
52. Terheyden JH, Finger RP, Schmitz-Valckenberg S, Agostini H, Dahlke C, Kuehlewein L, Lang GE, Pauleikhoff D, Wolf A, Boettger MK, Luhmann UFO, Asmus F, Holz FG; MACUSTAR-Konsortium. MACUSTAR: Entwicklung und klinische Validierung von funktionellen, strukturellen und patientenberichteten Endpunkten bei intermediärer altersabhängiger Makuladegeneration [Development and validation of novel clinical endpoints in intermediate age-related macular degeneration in MACUSTAR]. *Ophthalmologe.* 2019 Dec;116(12):1186-1193. German. doi: 10.1007/s00347-019-0907-1. PMID: 31087116.
53. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M et al. Antikörper gegen neoplasiebezogene Proteine. In: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M et al., Hrsg. *Pharmakologie und Toxikologie. 18., vollständig überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2016. doi:10.1055/b-004-129674
54. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY, MARINA study group (2006) Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355: 1419–1431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054481>
55. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U, for the VIEW 1 and VIEW 2 study groups (2012) Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 119:2537–2548. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.006>
56. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG on behalf of the HAWK and HARRIER study investigators (2020) *Ophthalmology* 127:72–84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>
57. Klein R, Peto T, Bird A, Vannewkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2004 Mar;137(3):486-95. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.069. PMID: 15013873.

58. Ashraf M, Banaee T, Silva FQ, Singh RP (2018) Switching anti-vascular endothelial growth factors in refractory neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imag Retina* 49:166–170. <https://doi.org/10.3928/23258160-20180221-03>
59. Ammar MJ, Hsu J, Chiang A, Ho AC, Regillo CD. Age-related macular degeneration therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(3):215-221. doi:10.1097/ICU.0000000000000657.
60. UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2021).
61. Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmol*. 2014 Feb;62(2):103-10. doi: 10.4103/0301-4738.121141. PMID: 24618482; PMCID: PMC4005220.
62. Heruye SH, Maffofou Nkenyi LN, Singh NU, et al. Current Trends in the Pharmacotherapy of Cataracts. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(1):15. Published 2020 Jan 16. doi:10.3390/ph13010015
63. Bassnett, S. Lens organelle degradation. *Exp. Eye Res*. 2002, 74, 1–6. [CrossRef] [PubMed]
64. Bassnett S, Shi Y, Vrensen GF. Biological glass: structural determinants of eye lens transparency. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011 Apr 27;366(1568):1250-64. doi: 10.1098/rstb.2010.0302. PMID: 21402584; PMCID: PMC3061108
65. *Philos. Trans. R. Soc. B* 2011, 366, 1250–1264. [CrossRef]
66. Moreau KL, King JA. Protein misfolding and aggregation in cataract disease and prospects for prevention. *Trends Mol Med*. 2012 May;18(5):273-82. doi: 10.1016/j.molmed.2012.03.005. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22520268; PMCID: PMC3621977.
67. *Trends Mol. Med.* 2012, 18, 273–282. [CrossRef] [PubMed]
68. Shiels A, Hejtmancik JF. Biology of Inherited Cataracts and Opportunities for Treatment. *Annu Rev Vis Sci*. 2019;5:123-149. doi:10.1146/annurev-vision-091517-034346
69. Kupfer C. Bowman lecture. The conquest of cataract: a global challenge. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1985;104 (Pt 1):1-10. PMID: 3855332.
70. Kuszak JR, Deutsch TA, Brown HG. Anatomy of aged and senile cataractous lens. In: *Principles and Practice of Ophthalmology*, Albert DM, Jakobiec FA (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1994. p.564.
71. Asbell PA, Dualan I, Mindel J, Brocks D, Ahmad M, Epstein S. Age-related cataract. *Lancet*. 2005 Feb 12-18;365(9459):599-609. doi: 10.1016/S0140-

6736(05)17911-2. PMID: 15708105.

72. Johns KJ, Feder RS, Hammill BM, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE, eds. Lens and cataract: section 11, basic and clinical science course. San Francisco: American Academy
73. The Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122:552–563. [PubMed: 15078674]
74. Moreno A, Lozano M, Salinas P. Diabetic retinopathy. *Nutr Hosp*. 2013 Mar;28 Suppl 2:53-6. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup2.6714. PMID: 23834047
75. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L, Simpson IA; JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006 Sep;55(9):2401-11. doi: 10.2337/db05-1635. PMID: 16936187.
76. Wolfensberger TJ, Hamilton AM. Diabetic retinopathy--an historical review. *Semin Ophthalmol*. 2001 Mar;16(1):2-7. doi: 10.1076/soph.16.1.2.4220. PMID: 15487691.
77. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occludin and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. The Penn State Retina Research Group. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000 Oct;41(11):3561-8. PMID: 11006253.
78. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M. Müller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1998 Mar;47(3):445-9. doi: 10.2337/diabetes.47.3.445. PMID: 9519752.
79. Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of retinal Müller cells. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100:339-52. PMID: 12545700; PMCID: PMC1358969.
80. Stefánsson E, Bek T, Porta M, Larsen N, Kristinsson JK, Agardh E. Screening and prevention of diabetic blindness. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Aug;78(4):374-85. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078004374.x. PMID: 10990036.
81. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD008081. PMID: 21735421.
82. Sim DA, Keane PA, Fung S, Karampelas M, Sadda SR, Fruttiger M, Patel PJ, Tufail A, Egan CA. Quantitative analysis of diabetic macular ischemia using

optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jan 21;55(1):417-23. doi: 10.1167/iovs.13-12677. PMID: 24398090.

83. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, Noble J, Aiello LM, Aiello LP. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2012 Sep;154(3):549-559.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.019. Epub 2012 May 23. PMID: 22626617.
84. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008 Sep;115(9):1447-9, 1449.e1-10. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015. Epub 2008 Jul 26. PMID: 18662829; PMCID: PMC2748264.
85. Lang, *Augenheilkunde* (ISBN 978-3-13-242625-2), © 2019 Georg Thieme Verlag KG
86. Malvankar-Mehta MS, Iordanous Y, Chen YN, et al.: iStent with phacoemulsification versus phacoemulsification alone for patients with glaucoma and cataract: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0131770.
87. Cvenkel B, Kolko M. Current Medical Therapy and Future Trends in the Management of Glaucoma Treatment. *J Ophthalmol.* 2020 Jul 21;2020:6138132. doi: 10.1155/2020/6138132. PMID: 32774906; PMCID: PMC7391108.
88. Shiels A, Hejtmancik JF. Biology of Inherited Cataracts and Opportunities for Treatment. *Annu Rev Vis Sci.* 2019;5:123-149. doi:10.1146/annurev-vision-091517-034346
89. Reddy VN. Glutathione and its function in the lens--an overview. *Exp Eye Res.* 1990 Jun;50(6):771-8. doi: 10.1016/0014-4835(90)90127-g. PMID: 2197112.
90. Christen WG, Glynn RJ, Gaziano JM, Darke AK, Crowley JJ, Goodman PJ, Lippman SM, Lad TE, Bearden JD, Goodman GE, Minasian LM, Thompson IM Jr, Blanke CD, Klein EA. Age-related cataract in men in the selenium and vitamin e cancer prevention trial eye endpoints study: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):17.
91. Wells JA, Glassman AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015; 372:1193–1203. [PubMed: 25692915]
92. Zheng Y, He M, Congdon N. The worldwide epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(5):428-431. doi:10.4103/0301-4738.100542

93. Burton MJ, Ramke J, Marques AP, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021;9(4):e489-e551. doi:10.1016/S2214-109X(20)30488-5
94. Assi L, Chamseddine F, Ibrahim P, et al. A Global Assessment of Eye Health and Quality of Life: A Systematic Review of Systematic Reviews. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(5):526-541. doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.0146
95. Ong SR, Crowston JG, Loprinzi PD, Ramulu PY. Physical activity, visual impairment, and eye disease. *Eye (Lond)*. 2018 Aug;32(8):1296-1303. doi:10.1038/s41433-018-0081-8. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29610523; PMCID: PMC6085324.