

Diplomarbeit

**Häufigkeit von Nachblutungen nach Silikonölentfernung
bei vitrektomierten Patient/innen mit proliferativer
diabetischer Retinopathie**

eingereicht von
Stefanie Maria Judmaier
Mat.Nr.: 0312800

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitäts - Augenklinik Graz

unter der Anleitung von
Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Michaela Velikay - Parel

Graz, Oktober 2009

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich diese Diplomarbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

.....

Ort, Datum

.....

(Stefanie Judmaier)

Zum Erfolg gibt es keinen Lift,
man muss die Treppe benutzen.

Emil Oesch

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei meinen Betreuerinnen Frau Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Michaela Velikay-Parel und Frau Dr.ⁱⁿ Eva-Maria Lackner für die großartige Unterstützung bei der Erstellung der Diplomarbeit. Ihre wertvollen Hinweise und Ratschläge, sowie ihre fachliche Kompetenz trugen wesentlich zur Entstehung der Arbeit bei.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Maria und Hugo Judmaier, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mir motivierend und auch finanziell beigestanden sind. Danke für die jahrelange Unterstützung und den emotionalen Halt in allen Höhen und Tiefen!

Bei meinen Geschwistern Mag.^a Martina Judmaier, Christine Judmaier und Wolfgang Judmaier, meinen Freunden und Studienkolleg/innen möchte ich mich für die aufmunternden Worte und Unterstützung während des gesamten Studiums und für die Unterstützung und Motivation bei der Erstellung der Diplomarbeit danken.

Meinem Onkel Dr. Rupert Judmaier möchte ich für die Teilnahme an verschiedenen Augenoperationen bedanken, da dadurch mein Interesse und die Faszination für die Augenheilkunde geweckt wurde.

Ich danke den zuständigen Augenfachärzt/innen für die Unterstützung. Dr. Domagoj Ivastinovic danke ich für die Hilfe bei der Berechnung der Ergebnisse, Mag.^a Hiltrud Köhn für die Korrektur der Rechtschreibung und Thomas Burger für die Hilfe bei der Formatierung der Diplomarbeit.

Kurzfassung

Einleitung

Im Laufe ihres Lebens entwickeln dreißig bis fünfzig Prozent der Diabetiker/innen eine das Sehen bedrohende, diabetische Retinopathie. Treten im Rahmen der proliferativen diabetischen Retinopathie schwere Komplikationen auf, so können diese mit einer Vitrektomie und Silikonöltamponade behandelt werden, welche nach drei bis sechs Monaten entfernt wird. Während der Silikonöltamponade und danach kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen. Ziel dieser Arbeit ist es, die in der Literatur noch nicht beschriebene Nachblutungsrate nach Silikonölentfernung zu definieren.

Methoden

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von 58 Augen (49 Patient/innen) mit proliferativer diabetischer Retinopathie, die von August 2005 bis Februar 2009 an der Universitäts- Augenklinik Graz eine operative Silikonölentfernung nach Vitrektomie mit Silikonöltamponade von zwei Operateuren erhielten, durchgeführt. Verschiedene Parameter wurden evaluiert: zu bestimmten Zeitpunkten bis 24 Monate nach Silikonölentfernung wurden alle Augenabschnitte an der Spaltlampe untersucht und der Visus bestimmt. Nach Durchsicht der an der Augenklinik Graz vorliegenden Patient/innenakten wurden fehlende Daten durch Kontaktaufnahme mit den betreuenden Fachärzt/innen erhoben. Alle Patient/innendaten wurden in einer Datenbank (Microsoft Office Excel, Seattle, Washington) gesammelt, statistisch mittels SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois) ausgewertet und in graphischer oder tabellarischer Form dargestellt.

Ergebnisse

Insgesamt betrug der mittlere Zeitpunkt bis zum Auftreten erster Glaskörperblutungen nach Silikonölentfernung 8,5 Monate. Während der Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten zeigte sich in 29,8 % der Augen Glaskörperblutungen und nach 24 Monaten in 40,5 %, wobei rezidivierende Blutungen in 22,6 % der Augen auftraten. Der Visusanstieg zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen nach 6 und 12 Monaten besserte sich statistisch

signifikant ($p < 0,000$ beziehungsweise $p < 0,002$) verglichen mit dem präoperativen Visus. 16,1% aller operierten Augen mussten auf Grund von Glaskörperblutungen innerhalb von zwei Jahren erneut vitrektomiert werden.

Diskussion

Die Häufigkeit der Glaskörperblutungen nimmt in unserer Studie zu, je weiter die Vitrektomie zurückliegt. Da bisher keine Studie die Nachblutungsrate nach Silikonölenfernung evaluierte, lassen sich unsere Ergebnisse nur mit Studien, die das Auftreten von Nachblutungen nach Vitrektomie behandeln, vergleichen. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Verwendung von Silikonöl das Zeitfenster für die Blutungshäufigkeit um die Dauer der Tamponade zurückzusetzen scheint.

Abstract

Introduction

During life time thirty to fifty percent of diabetes patients develop a sight threatening diabetic retinopathy. If there are serious complications in the course of proliferative diabetic retinopathy, they can be treated with vitrectomy and silicone oil tamponade, which is removed after three to six months. Various complications can occur during the silicone oil tamponade and afterwards. The aim of this study is to define the incidence of vitreous hemorrhage after silicone oil removal, which has not yet been described in the literature.

Methods

It is a retrospective data analysis of 58 eyes (49 patients) with proliferative diabetic retinopathy, which received, in the period from August 2005 to February 2009, a silicone oil removal after vitrectomy with silicone oil tamponade at the Department of Ophthalmology, Medical University Graz, performed by two surgeons. Several parameters were evaluated: at certain points in time until 24 months after silicone oil removal, the eye was examined at the slit lamp biomicroscopically, and the visual acuity was evaluated. After reviewing this patients documents at the Department of Ophthalmology Graz, missing data were collected by contacting their ophthalmologists. All patients data were collected in a database (Microsoft Office Excel, Seattle, Washington), statistically analyzed using SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois) and displayed in graphical or tabular form.

Results

Overall, the median observation time to the occurrence of the first vitreous hemorrhage was 8.5 months after silicone oil removal. At the follow-up period of twelve months vitreous hemorrhage were recorded in 29.8 % of the eyes, and after 24 months in 40.5 %, recurrent hemorrhages were observed in 22.6 % of the cases. Visual acuity improved significantly in all eyes at the follow-up of 6 and 12 months ($p < 0.000$ or $p < 0.002$)

compared with the visual acuity before vitrectomy. 16.1 % of all eyes underwent a second operation due to vitreous hemorrhage.

Discussion

Our study demonstrates that the incidence of vitreous hemorrhage increases with the duration of the observation period. Since we were not able to detect a study investigating the vitreous hemorrhage after silicone oil removal, our results cannot directly be compared to the literature. Compared to the studies investigating vitreous hemorrhage after vitrectomy without silicone oil tamponade, our results indicate that the use of silicone oil resets the time frame of vitreous hemorrhages by the duration of the silicone oil tamponade.

Inhaltverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	i
DANKSAGUNG	iii
Kurzfassung	iv
Einleitung	iv
Methoden.....	iv
Ergebnisse	iv
Diskussion	v
Abstract	vi
Introduction	vi
Methods	vi
Results	vi
Discussion	vii
Glossar und Abkürzungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xiii
1. Einleitung.....	1
1.1 Ziel und Relevanz der Arbeit	1
2. Diabetes Mellitus.....	3
2.1 Definition.....	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Ätiologie.....	4
2.3.1 Typ I.....	4
2.3.2 Typ II	5
2.4 Klinik.....	6
2.4.1 Erstmanifestation	6
2.4.1.1 Typ I.....	6
2.4.1.2 Typ II.....	6
2.4.2 Krankheitsverlauf.....	6
2.5 Diagnostik	7
2.5.1 Anamnese und Klinik.....	7

2.5.2 Labor.....	7
<i>Oraler Glukosetoleranztest</i>	7
<i>HbA1c</i>	7
<i>Glukosurie</i>	8
<i>C-Peptid</i>	8
2.5.3 Screening auf Sekundärveränderungen.....	8
2.6 Therapie.....	8
2.6.1 Therapie Typ I.....	9
2.6.2 Therapie Typ II.....	9
3. Diabetische Retinopathie.....	11
Definition.....	11
Epidemiologie.....	11
3.1 Nicht proliferative diabetische Retinopathie.....	13
3.1.1 Milde nicht proliferative Retinopathie.....	13
3.1.1.1 <i>Definition</i>	13
3.1.1.2 <i>Morphologie</i>	13
3.1.1.3 <i>Therapie</i>	14
3.1.2 Mäßige nicht proliferative Retinopathie.....	14
3.1.2.1 <i>Definition</i>	14
3.1.2.2 <i>Morphologie</i>	15
3.1.2.3 <i>Therapie</i>	15
3.1.3 Schwere nicht proliferative Retinopathie.....	16
3.1.3.1 <i>Definition</i>	16
3.1.3.2 <i>Morphologie</i>	16
3.1.3.3 <i>Therapie</i>	17
3.2 Proliferative diabetische Retinopathie.....	19
3.2.1 Definition.....	19
3.2.2 Morphologie.....	19
3.2.3 Therapie.....	21
3.3 Makulopathie.....	26
3.3.1 Definition.....	26
3.3.2 Morphologie.....	26
3.3.3 Therapie.....	29
4. Diagnostik.....	31
4.1 Fundusuntersuchung (Augenhintergrund).....	31
4.2 Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie.....	33
4.3 Ultraschall.....	33
4.4 OCT (optische Kohärenztomographie).....	34
5. Vitrektomie (Glaskörperentfernung).....	36
5.1 Indikation.....	36

5.2 Ausrüstung.....	37
5.3 Operationstechnik.....	38
5.4 Glaskörper Tamponaden	40
5.5 Komplikationen.....	41
6. Studienziel.....	44
7. Methoden	46
8. Ergebnisse.....	48
9. Diskussion	52
10. Literaturverzeichnis.....	61
Curriculum vitae	78

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

AGEs	advanced glycation end products
B-Zellen	Beta Zellen; Insulin produzierende Zellen der Bauchspeicheldrüse
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
C ₃ F ₈	Octofluoropropane
C-Peptid	Teil des Proinsulins, gibt Aufschluss über die Funktion der B-Zellen des Pankreas
DM Typ II	Diabetes mellitus Typ II
DRS	Diabetic retinopathy study (Eigenname)
e	einzel
etc.	et cetera
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study (Eigenname)
FZ	Finger zählen
HbA1c	bestimmbarer Wert für die Langzeitkontrolle des Blutzuckers
HLA-Region	„human leucocyte antigen system“: erbliches System von Histokompatibilitätsantigenen des Menschen
IOP	intraokulärer Druck
IRMA	intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
k	kumulativ
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
LE	Lichtempfinden
MHz	Megahertz
mind.	mindestens
Mo	Monate
NVD	Neovascularization of the Disc
NVE	Neovascularization elsewhere
OCT	optische Kohärenztomographie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
prä Vitrektomie	vor Vitrektomie

prä Silex	vor Silikonölentfernung
post Silex	nach Silikonölentfernung
SF ₆	Schwefelhexafluorid
Typ I	Diabetes mellitus Typ 1
Typ II	Diabetes mellitus Typ 2
T-Zellen	T-Lymphozyten, spezifische Immunabwehr
VEGF	vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
zAVK	zerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit
%	Prozent

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: „Global diabetic retinopathy project group“ ^{58 61}	14
Tabelle 2: „Global diabetic retinopathy project group“ ^{58 61}	15
Tabelle 3: „Global diabetic retinopathy project group“ ^{58 61}	17
Tabelle 4: „Global diabetic retinopathy project group“ ^{58 61}	22
Tabelle 5: Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab ⁸¹	25
Tabelle 6: Einteilung des Makulaödems ⁶¹	29
Tabelle 7: Visus (logMar)	49
Tabelle 8: präoperative Daten vor Vitrektomie	53
Tabelle 9: Daten betreffend die Operation	55
Tabelle 10: Änderungen der Sehschärfe vor und nach Vitrektomie	57
Tabelle 11: Blutungsraten.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Nachblutungsraten.....	50
------------------------------------	----

1. Einleitung

1.1 Ziel und Relevanz der Arbeit

Die diabetische Retinopathie ist eine Folgeerkrankung des Diabetes mellitus, die häufig zu Erblindungen führt. Bei Menschen im dreißigsten bis sechzigsten Lebensjahr ist die diabetische Retinopathie in Europa und Nordamerika die häufigste Erblindungsursache.^{1 2} Sie findet sich fünf Jahre nach der Erstdiagnose bei dreizehn Prozent der Typ I Diabetiker/innen. Beim Typ II Diabetes beträgt die Prävalenz fünf Jahre nach der Diagnose vierzig Prozent bei mit Insulin therapierten Patient/innen und vierundzwanzig Prozent bei Patient/innen die kein Insulin erhalten haben. Durch die Erkrankung entstehen hohe Kosten im Gesundheitswesen, da die Patient/innen durch die Sehverschlechterung oder Erblindung nicht mehr arbeitsfähig sind, deren Einkommen wegfällt und sie eine langfristige Versorgung benötigen.³

Durch die steigende Lebenserwartung und die weit verbreitete Überernährung bekommt vor allem der Diabetes Typ II einen immer höheren Stellenwert. Die Prävalenz an Typ II Diabetes zu erkranken beträgt in westlichen Gesellschaften alarmierende sechs Prozent.⁴ Auf Grund der sich ändernden Lebensgewohnheiten zeigt sich jedoch eine Tendenz zum immer früheren Auftreten des Typ II Diabetes, wodurch Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene zunehmend betroffen sind.⁵ Zusätzlich steigt die Anzahl der Typ I Diabetiker/innen. Im Jahr 2006 waren weltweit 440.000 Kinder beziehungsweise Jugendliche im Alter von 0 bis 14 Jahren an Typ I Diabetes erkrankt, wobei 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr erwartet werden.⁶

Diese Zahlen zeigen, dass die Erkrankung immer mehr in den Mittelpunkt unserer Gesellschaft rückt und somit die Vorsorge und Therapie immer wichtiger werden.

Eine proliferative diabetische Retinopathie findet sich bei fünfzig Prozent der Typ I Diabetiker/innen⁷ und bei zehn Prozent der Typ II Diabetiker/innen.⁸ nach fünfzehn jähriger Erkrankungsdauer. Mehrere Therapien stehen zur Behandlung der proliferativen diabetischen Retinopathie zur Verfügung. Mittels Lasertherapie werden ischämische Areale in der peripheren Retina verkleinert und dadurch die Induktion des angiogenetischen Wachstumsfaktors, welcher für die Neubildung der Gefäße verantwortlich ist, reduziert.⁹ Auch Wirkstoffe, die den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) hemmen werden evaluiert.¹⁰

Die Vitrektomie wird seit dem Jahr 1980 als Operationsverfahren, vor allem bei Diabetiker/innen erprobt und sollte bei Vorhandensein einer persistierenden Glaskörperblutung, einer fortschreitenden peripheren traktiven Netzhautablösung oder einer Netzhautablösung mit Beteiligung der Makula, sowie bei massiven Vasoproliferationen an der Retina und im Glaskörper, durchgeführt werden.^{11 12} Nur durch die Kombination der Vitrektomie mit der Laserkoagulation kann der Circulus vitiosus aus Blutung und Proliferation durchbrochen werden.¹

Über den Zeitpunkt des operativen Vorgehens und deren Wirksamkeit gibt es viele Angaben in der Literatur. Es existiert bisher allerdings noch keine Studie, die die Nachblutungsrate nach Silikonölenfernung definiert.

Somit werden im Rahmen dieser Arbeit erstmals Daten über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nach Silikonölenfernung retrospektiv an 49 Patient/innen (58 Augen, 62 Silikonölenfernungen) erhoben. Anhand dieser Studie soll die Nachblutungsrate nach Silikonölenfernung bei proliferativer diabetischer Retinopathie und die Notwendigkeit eines neuerlichen Eingriffes erhoben werden.

2. Diabetes Mellitus

2.1 Definition

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Erblindungsursachen der westlichen Welt.¹³ Im Erkrankungsverlauf entwickeln viele Patient/innen eine milde nicht proliferative diabetische Retinopathie (Background Retinopathie) welche nach einer Erkrankungsdauer von fünfundzwanzig Jahren, bei vierzig bis fünfzig Prozent der Patient/innen, in die proliferative Form fortschreitet.⁷ Nach dem fünfzigsten Lebensjahr steigt das Risiko zu erblinden deutlich an. Etwa zwei Drittel der Erblindungen treten nach dem 60. Lebensjahr auf.¹³ Beim Diabetes handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, die mit einem absoluten beziehungsweise relativen Insulinmangel einhergeht und im weiteren Verlauf zu Gefäßschäden (Mikro- und Makroangiopathie) führen kann.¹⁴ Die World Health Organization (WHO) trifft die Einteilung in TYP I, TYP II, Gestationsdiabetes und anderen Diabetesformen mit bekannten Ursachen.¹⁵ Zirka 50 Prozent der Typ I Diabetiker/innen sowie 30 Prozent der Typ II Diabetiker/innen entwickeln im Laufe ihres Lebens eine, das Sehen bedrohende, diabetische Retinopathie.¹⁶

2.2 Epidemiologie

Diabetes mellitus betrifft rund 246 Millionen Menschen weltweit. Es wird geschätzt, dass sich die Zahl der an Diabetes Erkrankten bis zum Jahr 2025 auf 380 Millionen erhöhen wird. In Europa waren im Jahr 2007 53,2 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt, wobei sich diese Zahl schätzungsweise auf 64,1 Millionen Menschen im Jahr 2025 erhöhen wird.¹⁷ In Deutschland sind fünf Prozent der Bevölkerung beziehungsweise vier Millionen Menschen an Diabetes erkrankt wobei eine stetige Zunahme der Erkrankung zu beobachten ist.¹⁸ Die WHO gibt in Österreich für das Jahr 2000 130.000 Erkrankte an (2,1 Prozent der Bevölkerung), wobei in Wien, Niederösterreich und dem Burgenland die Erkrankungsrate im Vergleich zu den restlichen Bundesländern höher liegt.¹⁹ Rund 90 Prozent aller Patient/innen sind Typ II Diabetiker/innen, weitere 5 Prozent Typ I Diabetiker/innen. Es zeigt sich eine stark altersabhängige Prävalenz.²⁰

Typ I Diabetes wird zumeist bei Kinder im Alter bis zu vierzehn Jahren erstdiagnostiziert, wobei die Erstdiagnose zu 48 Prozent im Alter von zehn bis vierzehn Jahren gestellt wird.⁶

Typ II Diabetes manifestiert sich primär bei Erwachsenen zwischen dem fünfzigsten und

siebzigsten Lebensjahr. Die Prävalenz an Typ II Diabetes zu erkranken beträgt in westlichen Gesellschaften alarmierende sechs Prozent.⁴ Auf Grund der sich ändernden Lebensgewohnheiten zeigt sich jedoch eine Tendenz zum immer früheren Auftreten des Typ II Diabetes. Auch Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene sind zunehmend betroffen.⁵

2.3 Ätiologie

Während beim Typ I Diabetes Autoimmunprozesse gegen die Insulin produzierenden Zellen des Pankreas und damit eine primär verminderte Insulinproduktion die ursächliche Pathologie darstellt, zeigt sich beim Typ II Diabetes auf Grund einer entgleisten metabolischen Situation eine Störung der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung.²¹

2.3.1 Typ I

Beim Typ I werden die B-Zellen des Pankreas durch T-Zell assoziierte Autoimmunprozesse zerstört. Nach einer präklinischen Phase unterschiedlicher Dauer kommt es auf Grund einer verminderten Insulinproduktion zu erhöhten Blutglukosespiegeln.²² Die Erkrankung führt zu einer Abnahme bis hin zum völligen Verlust der Insulinsekretion⁶, nach Zerstörung von mehr als 80 Prozent der B-Zellen wird der Diabetes klinisch signifikant.²³ Vor allem im Kindesalter bis fünfzehn Jahren zeigt sich eine akute und oft lebensbedrohliche Hyperglykämie als Erstmanifestation, bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen sind Erstsymptome weniger stark ausgeprägt.²⁴ Bei dessen Entstehung spielen sowohl genetische als auch immunologische Faktoren sowie Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle. Verschiedenste Studien^{25 26 27} des menschlichen Genoms zeigen Evidenz für den direkten Zusammenhang von genetischen Veränderungen und Typ I Diabetes wie zum Beispiel Veränderungen der HLA Region (DR, DQ, DP) am kurzen Arm von Chromosom 6.²² Weiters konnte gezeigt werden dass der Einfluss von Umweltfaktoren eine Rolle in der Entwicklung des Typ I Diabetes spielt. In Großbritannien geborene Kinder von asiatischen Immigrant/innen zeigten eine höhere Neuerkrankungsrate des Typ I verglichen mit Kindern im Ursprungsland.^{28 29} Epidemiologische Studien²⁴ zeigen weiters eine mögliche Schlüsselrolle von Viren in der Entstehung von Typ I Diabetes. Tiermodelle mit Coxsackie B³⁰, Röteln³⁰, Rotaviren³¹ etc.

können die Erkrankung im Tiermodell induzieren, der verursachende Pathomechanismus ist derzeit noch nicht bekannt.⁶

2.3.2 Typ II

Der Typ II Diabetes entsteht durch eine Störung der Insulinwirkung wobei anfänglich auf Grund der Stoffwechsellage mit stetig erhöhten Blutglukosespiegeln eine Überproduktion von Insulin vorhanden ist. Beim Typ II Diabetes spricht man von einer relativen Insulinresistenz, da durch eine vermehrte Freisetzung von Insulin der Blutzuckerspiegel noch reguliert werden kann.²³ Nach Monaten bis Jahren kommt es schließlich bei unveränderter Stoffwechsellage zu einer Downregulation der Insulinrezeptoren an den Zellmembranen von Leber- und Muskelzellen. Diese nehmen zunehmend weniger Insulin auf, es wird weniger Glukose ein- beziehungsweise abgebaut.³² Schließlich kann die Bauchspeicheldrüse die überhöhte Insulinproduktion nicht mehr aufrechterhalten, es kommt zu einer Zerstörung der B-Zell Masse und einer daraus resultierenden verminderten Insulinproduktion.²³ Zum Zeitpunkt der Diagnose eines Typ II Diabetes sind bereits sechzig Prozent der ursprünglichen B-Zell Masse zerstört.³² Die Hauptrisikofaktoren³³ für das Auftreten von Typ II Diabetes sind Überernährung, Adipositas³⁴ und Bewegungsmangel.³⁵ Typ II Diabetes ist Teil des Metabolischen Syndroms. Dieses definiert sich durch Glukoseintoleranz beziehungsweise Typ II Diabetes, stammbetonte Adipositas, Bluthochdruck und Dyslipidämie.³⁶ Übergewicht steigert das Risiko an Typ II Diabetes zu erkranken, es hat einen bedeutenden Einfluss in der Genese kardiovaskulärer Erkrankungen sowie von Krebserkrankungen und geht mit einer reduzierten Lebenserwartung einher.³⁷ Es zeigen sich weiters bedeutende genetische Prädispositionen. Personen mit Erkrankten in der Familie haben ein signifikant erhöhtes Risiko selbst an Diabetes Typ II zu erkranken. Das Risiko für ein Kind beträgt achtunddreißig Prozent, wenn ein Elternteil erkrankt ist.³⁸ Sind beide Eltern betroffen so beträgt die Prävalenz bei den Nachkommen sechzig Prozent im Alter von sechzig Jahren.³⁹ TCF7L2 Gen Polymorphismen scheinen genetisch die größten Auswirkungen auf das Risiko Typ II Diabetes zu entwickeln, zu haben.⁴⁰

2.4 Klinik

2.4.1 Erstmanifestation

2.4.1.1 Typ I

Typ I Diabetiker/innen sind meist schlanke Patient/innen, häufig unter 30 Jahren, die durch eine schnelle Entwicklung von Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und/oder Gewichtsverlust erstdiagnostiziert werden.⁴¹ Insbesondere Kinder, die an Übelkeit, Erbrechen, akuten Krankheitssymptomen und den klassischen Symptomen des Diabetes, wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust leiden, sollen auf Diabetes untersucht werden.⁴²

2.4.1.2 Typ II

Im Rahmen des Typ II Diabetes zeigen sich häufig unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Leistungsminderung und Abgeschlagenheit. Die Diagnose ist oft ein Zufallsbefund im Rahmen von Routineuntersuchungen. Im Initialstadium des Typ II Diabetes können auf Grund des Hyperinsulinismus und den damit einhergehenden Hypoglykämien Schweißausbrüche, Heißhunger und Kopfschmerzen auftreten. Polyurie, Polydipsie und Nykturie werden selten beobachtet. In vielen Fällen sind diabetische Spätfolgen bei Diagnosestellung schon vorhanden.^{14 43}

2.4.2 Krankheitsverlauf

Nach längerer Krankheitsdauer kommt es zu Schäden an verschiedenen Organsystemen, die mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate einhergehen. Zu den Folgeerkrankungen der chronischen Hyperglykämie gehören die Mikro- und Makroangiopathie. Die Mikroangiopathie verursacht Schäden in den Augen (diabetische Retinopathie), an Nerven (Neuropathie) und an den Nieren (Nephropathie). Zur Makroangiopathie zählen arteriosklerotische Veränderungen an den peripheren Gefäßen (pAVK), am Herzen (KHK) und im Gehirn (zAVK).²¹

2.5 Diagnostik

2.5.1 Anamnese und Klinik

Zur Diagnose ist eine genaue Anamnese bezüglich familiärer Prädisposition, klinischer Symptomatik sowie von Begleiterkrankungen und möglicher bereits bestehender diabetischer Spätschäden durchzuführen.¹⁴

2.5.2 Labor

Oraler Glukosetoleranztest

Die Bestimmung des Nüchternblutzuckers stellt den wichtigsten Punkt in der Diagnose des Diabetes mellitus dar, gleichzeitig ist er auch in der Therapiekontrolle sehr wichtig. Vor der Bestimmung sollten die Patient/innen acht Stunden keine Nahrung zu sich nehmen.¹⁴ Diabetes mellitus und dessen Vorstufen, werden durch folgende Glukosekonzentrationen im venösen Plasma mittels standardisierten Glukosetoleranztests definiert:⁴⁴

abnorme Nüchternglukose Nüchternblutzucker $\geq 6,1$ mmol/l (110mg/dl) und bei oraler Gabe von 75g Glukose nach zwei Stunden $< 7,8$ mmol/l (140mg/dl).

gestörte Glukosetoleranz Nüchternblutzucker < 7 mmol/l (126mg/dl) und bei oraler Gabe von 75g Glukose nach zwei Stunden zwischen $\geq 7,8$ mmol/l (140mg/dl) und $11,1$ mmol/l (200mg/dl).

Diabetes mellitus Nüchternblutzucker ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) oder bei oraler Gabe von 75g Glukose $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

HbA1c

Der HbA1c Wert stellt den Langzeitverlauf der Blutzuckerstoffwechsellage dar und gibt Auskunft über die Glukosewerte der letzten acht Wochen. Es handelt sich hierbei um den Anteil des Hämoglobins das durch Glykosilierung eine typische Ketoamin Form annimmt. Bei Gesunden liegt der Wert bei unter 6,5 Prozent, abhängig von der verwendeten Labormethode.¹⁴

Glukosurie

Bei Blutglukosespiegeln größer 160 bis 180 mg/dl (8,9 – 10,0 mmol/l) ist die normale Nierenschwelle überschritten und es kommt zur Ausscheidung von Glukose über den Urin.¹⁴

C-Peptid

Das C-Peptid ist Teil des Proinsulins und wird in gleicher Menge wie Insulin vom Pankreas produziert. Die Messung des C-Peptids im Patient/innenserum gibt Aufschluss über die Funktion der B-Zellen des Pankreas.¹⁴

2.5.3 Screening auf Sekundärveränderungen

Nach der Diagnose eines Diabetes mellitus sollte jährlich ein Screening auf diabetische Folgeschäden wie eine diabetische Retinopathie⁴⁵, Neuropathie⁴⁶ und Nephropathie⁴⁷ durchgeführt werden. Im Rahmen der Retinopathie werden die Sehschärfe bestimmt, der vordere Augenabschnitt und der Augenhintergrund untersucht sowie der Augendruck gemessen.⁴⁵ Zur Diagnose einer Neuropathie zählen eine ausführliche Anamnese mit der Erfassung von neuropathischen Symptomen (Schmerzen, sensible Reizerscheinungen, Krämpfe), einer genauen Inspektion der Füße (Hautfarbe, Fußulkus, Verletzungen) sowie einer klinischen Untersuchung (abnorme Gelenkbeweglichkeit, Palpation der Fußpulse).⁴⁶ Weiters werden klinisch neurologische Tests (Druck und Berührungsempfinden, Reflexstatus, etc.) durchgeführt. Eine drohende Nephropathie wird durch die jährliche Bestimmung der Albuminkonzentration im Harn sowie der Berechnung der Clearance festgestellt.⁴⁷

2.6 Therapie

Im Rahmen der Therapie soll eine akute Stoffwechsellage sowie in weiterer Folge die Entwicklung von Spätschäden vermieden werden. Neben der medikamentösen Therapie sollte auch immer eine Ernährungs- und Bewegungstherapie durchgeführt werden.³²

2.6.1 Therapie Typ I

Die Therapie des Typ I Diabetes beinhaltet primär eine Therapie mit Insulin, einen Ernährungsplan und Screenings auf mögliche Spätkomplikationen des Diabetes.⁴⁸ Die Nahrungszufuhr muss mit der Insulinzufuhr übereingestimmt werden um normale Blutzuckerwerte zu erhalten.¹⁴ Die Standardtherapien werden individuell auf den/die Patient/in abgestimmt, dabei kommen verschiedene Therapieschemen mit kurz- und langwirksamen Insulin zum Einsatz.⁴⁸

2.6.2 Therapie Typ II

Je nach Ausprägung des Typ II Diabetes wird anfänglich durch Schulung und Motivation, Umstellung der Ernährung und des Lebensstils, Gewichtsreduktion und Bewegung, die Normalisierung des Blutzuckerspiegels angestrebt.²⁰ Studien belegen, dass durch Änderungen der Ernährung und durch Sport das Risiko an Typ II zu erkranken reduziert wird.⁴⁹

Kann der Blutzuckerspiegel mit den oben genannten Maßnahmen nicht kontrolliert werden und steigt der HbA1c auf über 7 Prozent⁵⁰ so wird eine Monotherapie mit oralen Antidiabetika angestrebt, dazu zählen: Biguanide (Metformin), Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid), Alpha-Glukosidasehemmer (Acarbose, Miglitol) sowie Glitazone (Rosiglitazon, Pioglitazon).¹⁴

Wenn nach Gabe einer Monotherapie der HbA1c über 3 Monate nicht unter 7 Prozent sinkt, kann ein zusätzliches orales Antidiabetikum in Kombination gegeben werden. Lässt sich der HbA1c auch durch die Kombinationstherapie nicht verbessern (HbA1c über 7 Prozent nach 3 Monaten), wird in Kombination zur oralen medikamentösen Therapie, mit der exogenen Insulinzufuhr begonnen. Die Wahl der bestmöglichen Therapie ist den individuellen Bedürfnissen und der Stoffwechsellage des/der Patienten/in anzupassen.⁵⁰ Es stehen dabei verschiedene Therapieoptionen wie die Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika und Insulin¹⁴, die konventionelle Therapie aus Misch- und Normalinsulin sowie die intensivierete Therapie mittels Basis-Bolus Konzept mit lang- und kurzwirksamen Insulinen, zur Verfügung.⁵⁰ Eine Insulinpumpe kann bei Bedarf in Betracht gezogen werden.⁵¹

Die Therapie sollte mit einem Blut-Glukosetest mittels Selbstkontrolle überwacht werden, um Hypoglykämien zu verhindern und die Nahrungszufuhr abstimmen zu können. Patienten/innen mit intensivierter Therapie sollten drei bis viermal pro Tag den Blutzucker messen, Patient/innen mit konventioneller Therapie ein bis zweimal täglich. Die Messung des HbA1c als Langzeitwert sollte einmal pro Quartal erfolgen.⁵⁰

Typ II Diabetes ist Teil des metabolischen Syndroms, das mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Bluthochdruck etc. einhergeht.

Im Rahmen einer umfassenden Therapie des/der Typ II Patienten/in muss natürlich auch auf eine optimale Blutdruckeinstellung sowie Einstellung der Blutfette etc. geachtet werden, um die statistisch erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dieser Patient/innen signifikant senken zu können.⁵²

3. Diabetische Retinopathie

Definition

Die diabetische Retinopathie ist durch retinale Kapillarveränderungen und in weiterer Folge durch Veränderungen der größeren Gefäße wie Venen, Arteriolen und Arterien gekennzeichnet, die eine typische Morphologie bedingen. Einerseits entsteht eine Neubildung von Gefäßen durch große nicht perfundierte Netzhautareale, andererseits entwickelt sich, durch Gefäßschäden in kleinen perifovealen Bereichen, ein Makulaödem.⁵³

Epidemiologie

Die diabetische Retinopathie ist eine von mehreren mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes, die sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten/innen auswirken. Durch die Erkrankung entstehen hohe Kosten im Gesundheitswesen, da die Patient/innen durch die Sehverschlechterung oder Erblindung nicht mehr arbeitsfähig sind, deren Einkommen wegfällt und sie eine langfristige Versorgung benötigen.³ In den USA und in Europa ist die diabetische Retinopathie die häufigste Ursache einer Sehverschlechterung im erwerbsfähigen Alter.⁵⁴ Ein Visus von 1/50 oder weniger gilt als Erblindung. Mit einer Inzidenz von zwei pro hunderttausend Einwohner/innen pro Jahr zählt die diabetische Retinopathie zu den häufigsten Erblindungsursachen, wobei die Inzidenz nach dem sechzigsten Lebensjahr steil ansteigt. In der diabetischen Bevölkerung zeigten sich Erblindungsinzidenzen von sechzig bis achtzig pro hunderttausend Personenjahre. Für Deutschland bedeuten diese Zahlen, dass pro Jahr circa dreitausend bis viertausend Diabetiker/innen neu erblinden bei einer Gesamtprävalenz von dreieinhalb bis vier Millionen Diabetiker/innen.¹⁸ In einer Studie mit 23.641 dokumentierten Typ II Diabetiker/innen in Österreich zeigte sich eine Erblindungsprävalenz von 0,9 Prozent; mit einer erhöhten Prävalenzrate unter den Frauen. In dieser Studie fand sich eine proliferative diabetische Retinopathie bei 1,9 Prozent der Diabetiker/innen. Im Schnitt waren die Patient/innen $66,3 \pm 11,5$ Jahre alt und wiesen eine durchschnittliche Diabetesdauer von $8,0 \pm 8,5$ Jahren auf.⁵⁵

Eine diabetische Retinopathie findet sich fünf Jahre nach der Erstdiagnose bei dreizehn Prozent der Typ I Diabetiker/innen und bei bis zu neunzig Prozent nach zehn bis zwanzig jähriger Erkrankungsdauer. Beim Typ II Diabetes beträgt die Prävalenz fünf Jahre nach der Diagnose vierzig Prozent bei mit Insulin therapierten Patient/innen und vierundzwanzig Prozent bei Patient/innen, die kein Insulin erhalten haben. Nach fünfzehn bis zwanzig Jahren steigen diese Zahlen auf vierundachtzig Prozent bei Insulintherapierten und dreiundfünfzig Prozent bei Patient/innen, die kein Insulin erhalten haben.³ Bei zwanzig Prozent der Diabetes Patient/innen finden sich Neovaskularisationen an der Netzhaut.⁵⁴ Neben der Erkrankungsdauer hängt die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie auch sehr stark von der Stoffwechsellage ab. Ein gut kontrollierter Stoffwechsel kann die Entstehung und den Fortschritt der Retinopathie verzögern.²³ Randomisierte, klinische Studien zeigten, dass durch die medikamentöse Diabetestherapie, zur Aufrechterhaltung von annähernd normalen Zuckerspiegeln, die Entwicklung und der Fortschritt der diabetischen Retinopathie bei Typ I und Typ II Diabetiker/innen erheblich verzögert werden konnte. Darüber hinaus scheint die Kontrolle des Blutdrucks den Fortschritt der Retinopathie bei Typ II Diabetiker/innen zu verzögern.⁵⁶

Metabolische, endokrine und hämodynamische Faktoren spielen in der Entwicklung der diabetischen Retinopathie eine Rolle.⁵³

Folgende Arbeitshypothesen werden verfolgt: Möglicherweise bindet der Zucker an Proteine und andere zelluläre Komponenten, wodurch es zu weiteren Reaktionen und zur Herstellung von Advanced glycation end products (AGEs) kommt. AGEs beeinflussen die Funktion von Proteinen, führen zu einer schnelleren Entwicklung der Arteriosklerose und der glomerulären Dysfunktion, vermindern die Stickoxidsynthese und führen zu endothelialen Dysfunktionen. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass im Rahmen einer Hyperglykämie der Glukosemetabolismus über den Sorbitweg gesteigert wird. Die daraus resultierenden erhöhten Sorbitpiegel erzeugen Sauerstoffradikale, erhöhen die zelluläre Osmolalität und führen zur zellulären Dysfunktion. Weitere Hypothesen, wie die, durch erhöhte Zuckerspiegel, vermehrte Bildung von Proteinkinase C mit der damit einhergehenden Veränderung von Genen oder die Verstärkung des Hexosamin Stoffwechselweges, wurden aufgestellt. Welche dieser Hypothesen wirklich zu den zellulären und organischen Veränderungen führt ist allerdings noch nicht geklärt.

Wachstumsfaktoren, wie der Vascular endothelial growth factor (VEGF), spielen bei der Entstehung von Spätkomplikationen eine Rolle.²³

Die diabetische Retinopathie wird im Rahmen der Spätfolgen eines Diabetes mellitus zu den Mikroangiopathien gezählt.⁵⁷ Auf Grund ihres Schweregrades wird sie in fünf verschiedene Formen eingeteilt: in die milde, mäßige und schwere nicht proliferative diabetische Retinopathie⁵⁸, die diabetische Makulopathie und in die proliferative diabetische Retinopathie.² Die auf Grund der diabetischen Retinopathie vorkommenden Fundusveränderungen folgen einem progressiven Kurs von der nicht proliferativen diabetischen Retinopathie zur proliferativen diabetischen Retinopathie.⁵⁹

3.1 Nicht proliferative diabetische Retinopathie

Unter dem Begriff „nicht proliferative diabetische Retinopathie“ werden alle, durch die Erkrankung ausgelösten, peripheren Fundusveränderungen, die nicht proliferativ sind, zusammengefasst.⁵⁹ Es wird je nach klinischem Befund zwischen einer milden, mäßigen und schweren Form unterschieden.⁵⁸

3.1.1 Milde nicht proliferative Retinopathie

3.1.1.1 Definition

Bei der milden Form, welche auch als Background Retinopathie⁵⁷ bezeichnet wird, zeigen sich auf der Netzhaut erste, noch reversible Veränderungen.² Laut „Diabetic retinopathy disease severity scale“ finden sich bei der milden nicht proliferativen Retinopathie definitionsgemäß nur Mikroaneurysmen.⁵⁸ Das Sehen ist in diesem Stadium meist noch nicht beeinträchtigt.²

3.1.1.2 Morphologie

Kapillarverschlüsse, die eine Ischämie bedingen, und die gesteigerte retinale Gefäßpermeabilität sind die hauptsächlichen Gründe für die klinisch sichtbaren Fundusveränderungen. Der Verlust von Perizyten und die Verdickung der Basalmembran sind erste, frühe Veränderungen in der Entwicklung der diabetischen Retinopathie. Durch die Hyperglykämie kommt es in diabetischen Augen zu einer mikrovaskulären Dilatation mit darauf folgender Kapillarobliteration und Kapillarokklusion sowie der Bildung von Mikroaneurysmen. Es finden sich somit neben ischämischen Bereichen auch gut

durchblutete Bereiche. Die kleinen Aneurysmen sind Zeichen eines Stabilitätsverlusts der Kapillarwand. Durch den Verlust von Perizyten kommt es zur Erweiterung der Kapillarwand. Möglicherweise sind Aneurysmen auch das Zeichen einer aktiven zellulären Antwort auf die hypoxische Schädigung.⁵⁹

3.1.1.3 Therapie

Augen mit milder nicht proliferativer Retinopathie haben ein geringes Risiko innerhalb eines Jahres in eine schwere proliferative Retinopathie fortzuschreiten (1 Prozent in einem Jahr aber 15 Prozent in 5 Jahren).⁶⁰ Findet sich eine milde nicht proliferative Retinopathie, so ist, entsprechend der österreichischen Therapieleitlinien, keine Therapie nötig. Allerdings sollten die betroffenen Patient/innen, so sich nur eine geringe oder keine Retinopathie zeigt, jährlich kontrolliert werden.⁶¹ Weiters sollte auf eine gute internistische Einstellung der Grunderkrankung geachtet werden.⁵⁷ (Tabelle 1)

Tabelle 1: „Global diabetic retinopathy project group“^{58 61}

Stadium	Befund	Kontrollintervall	Therapie
keine Retinopathie	keine sichtbaren Veränderungen	12 Monate	Optimierung der Diabeteseinstellung als Prävention der PDR ^A
milde nicht proliferative Retinopathie	nur Mikroaneurysmen	12 Monate	Optimierung der Diabeteseinstellung als Therapie der PDR ^A

^A PDR: proliferative diabetische Retinopathie

3.1.2 Mäßige nicht proliferative Retinopathie

3.1.2.1 Definition

Die „diabetic retinopathy disease severity scale“ definiert die mäßige nicht proliferative diabetische Retinopathie durch das Vorhandensein von Mikroaneurysmen und durch, im Unterschied zur milden nicht proliferativen diabetischen Retinopathie, zusätzlichen anderen Veränderungen wie beispielsweise harten Exsudaten. Diese Veränderungen sind jedoch geringer ausgeprägt als bei der schweren diabetischen Retinopathie.⁵⁸

3.1.2.2 Morphologie

Bei der mäßigen nicht proliferativen Retinopathie auffindbare harte Exsudate, welche aus Serum Lipoproteinen bestehen, werden durch ein chronisches Netzhautödem verursacht. Innerhalb der äußeren retikulären Schicht findet man sie vereinzelt in Streifen, Clustern oder in großen Ringen um Gruppen von Mikroaneurysmen. Sie glitzern, erscheinen gelblich-weiß oder wachsartig. Harte Exsudate können spontan resorbieren oder nach Laserkoagulation von Makrophagen phagozytiert werden. Länger bestehende harte Exsudate wandeln sich in harte Plaques um und bilden eine disciforme Narbe. Intraretinale Blutungen treten nach Ruptur von Mikroaneurysmen, Kapillaren und Venolen auf. Ihre Form ist von der Lokalisation innerhalb der retinalen Schichten abhängig. Man unterscheidet zwischen Punktblutungen mit deutlichen Rändern und Fleckblutungen mit unscharfen Rändern, die sich tiefer innerhalb der äußeren retikulären Schicht und der inneren Kernschicht finden. Flammenförmige Blutungen finden sich in der oberen Nervenfaserschicht. In einem Zeitraum von sechs Wochen bis vier Monaten lösen sich diese Blutungen, ohne das Sehen zu beeinflussen, spontan auf.⁵⁹

3.1.2.3 Therapie

Die mäßige nicht proliferative Retinopathie sollte auf Grund der stärkeren Veränderungen im Auge, halbjährlich kontrolliert werden. Zusätzlich soll die Diabeteseinstellung optimiert werden.⁶¹ (Tabelle 2)

Tabelle 2: „Global diabetic retinopathy project group“^{60 61}

Stadium	Befund	Kontrollintervall	Therapie
mäßige nicht proliferative Retinopathie	Mikroaneurysmen und andere Veränderungen, aber weniger als schwere nicht proliferative diabetische Retinopathie	6 Monate	Optimierung der Diabeteseinstellung als Therapie der PDR ^A

^APDR: proliferative diabetische Retinopathie

3.1.3 Schwere nicht proliferative Retinopathie

3.1.3.1 Definition

Multiple retinale Blutungen, Verdickungen und Schleifenbildungen der Venen, Cotton-wool Herde, avaskuläre Zonen und intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) sind Zeichen der schweren nicht proliferativen diabetischen Retinopathie.²

Zur Diagnose einer schweren nicht proliferativen diabetischen Retinopathie wird die „4:2:1 Regel“ angewendet. Der Fundus wird dazu in vier Quadranten eingeteilt. Finden sich beispielsweise mehr als zwanzig Blutungen in allen vier Quadranten, oder Perlschnurvenen in zwei Quadranten oder ausgeprägte IRMA (intraretinale mikrovaskuläre Veränderungen) in einem Quadranten, so kann die Diagnose gestellt werden.⁵⁸ Im Angloamerikanischen Raum wird noch eine sehr schwere nicht proliferative diabetische Retinopathie (very severe nonproliferative disease) unterschieden, welche durch das Vorhandensein von zwei Unterpunkten der „4:2:1 Regel“ definiert ist.⁶² 45 Prozent der Patient/innen mit sehr schwerer nicht proliferativer diabetischer Retinopathie entwickeln innerhalb eines Jahres eine proliferative diabetische Retinopathie.^{60 62}

3.1.3.2 Morphologie

Ist die nicht proliferative diabetische Retinopathie bereits weiter fortgeschritten so bilden sich Cotton Wool Herde - kleine Infarkte der Nervenfaserschicht. Durch den Verschluss oder die vorübergehende Abnahme des Blutflusses in einer Gewebe versorgenden Arteriole, kommt es zu Stauung und Schwellungen in den nachfolgenden Netzhautarealen. In weiterer Folge entsteht eine Unterbrechung der Nervenaxone, welche als weiße, flauschige Flecken in der Nervenfaserschicht zu sehen sind.

Intraretinale mikrovaskuläre Veränderungen (IRMA) beschreiben die pathologischen Veränderungen im rarifizierten Kapillarbett. Zwischen Arteriolen und Venolen bilden sich dilatierte und gewundene Kanäle, so genannte Shunts. Diese Shunts erscheinen innerhalb der minderperfundierten Bereiche als kleine blutgefüllte Gefäße. Im Rahmen der kapillären Minderperfusion kommt es auch zu Veränderungen im venösen Gefäßsystem. Durch venöse Gefäßerweiterungen und damit einhergehender Verdünnung der Venenwand entstehen Wülste, perlschnurartige Veränderungen oder Schleifen.⁵⁹ Werden Perlschnurvenen beobachtet, so ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Fortschritts in

eine proliferative diabetische Retinopathie zu rechnen. Innerhalb eines Jahres entwickeln fünfzehn Prozent der Patient/innen mit schwerer diabetischer nicht proliferativer Retinopathie eine proliferative Retinopathie.⁶⁰

3.1.3.3 Therapie

Wird eine schwere nicht proliferative diabetische Retinopathie festgestellt so erfolgt, nach Österreichischen Leitlinien, eine Kontrolluntersuchung alle drei Monate.⁶¹ Die panretinale Laserkoagulation sollte nur in Ausnahmefällen, wie beispielsweise bei Patient/innen mit schlechter Kontrolle des Stoffwechsels, einer fortschreitenden Retinopathie oder bei Erblindung des zweiten Auges, durchgeführt werden.^{63 64} Dabei ist allerdings zu beachten, dass Patient/innen mit Typ II Diabetes einen höheren Benefit daraus ziehen als Typ I Diabetiker/innen.⁶⁵ Studien belegen, dass eine frühe panretinale Laserkoagulation, um einer proliferativen diabetischen Retinopathie (high-risk proliferative diabetic retinopathy) vorbeugen zu können, bei Typ I Diabetiker/innen das Risiko eines starken Sehverlusts nicht reduzieren kann.⁶³ Entsprechend den Österreichischen Leitlinien wird bei bestehender Makulopathie und Typ II Diabetes eine lockere panretinale Laserkoagulation mit circa 600 Koagulaten, in einem Abstand von zwei bis drei Koagulatdurchmesser, empfohlen.^{63 66} (Tabelle 3)

Tabelle 3: „Global diabetic retinopathy project group“^{58 61}

Stadium	Befund	Kontrollintervall	Therapie
schwere nicht proliferative Retinopathie (4-2-1 Regel)	entweder mehr als 20 Blutungen in allen 4 Quadranten, Perlschnurvenen in 2 Quadranten oder ausgeprägte IRMA ^A in einem Quadrant	3 Monate	Optimierung der Diabeteseinstellung als Therapie der PDR ^B Optional: <u>Risikofälle</u> : volle panretinale Laserkoagulation <u>DM Typ II</u> ^C : lockere panretinale Laserkoagulation

^A IRMA: intraretinale mikrovaskuläre Anomalien

^B PDR: proliferative diabetische Retinopathie

^C DM Typ II: Diabetes mellitus Typ II

Bei Durchführung einer frühen Behandlung mittels voller panretinaler Laser (full scatter treatment) zeigt sich ein Fortschritt in die proliferative Retinopathie (high-risk retinopathy) in einem Zeitraum von fünf Jahren bei neunzehn Prozent der Patient/innen. Bei Patient/innen, deren Behandlung mittels eines lockeren panretinalen Lasers (early mild-scatter treatment) durchgeführt wird zeigt sich eine siebenundzwanzig prozentige Progressionsrate. Bei Aufschub der Therapie findet man die proliferative diabetische Retinopathie bei neununddreißig Prozent der Patient/innen innerhalb von fünf Jahren.⁶⁶

3.2 Proliferative diabetische Retinopathie

3.2.1 Definition

Die proliferative diabetische Retinopathie zeichnet sich durch eine verstärkte retinale Ischämie aus. In deren Folge kommt es zum Wachstum von neuen Blutgefäßen an der Netzhautoberfläche und an der Sehnervenpapille. Diese pathologischen Gefäße sind sehr vulnerabel und verursachen häufig Glaskörperblutungen, die auf Grund der Fibrosierung zu einer Netzhautablösung führen können.⁶⁷ In der Wisconsin Epidemiologie Studie der diabetischen Retinopathie findet sich die proliferative diabetische Retinopathie bei fünfzig Prozent der Typ I Diabetiker/innen⁷ und zehn Prozent der Typ II Diabetiker/innen⁸ nach fünfzehnjähriger Erkrankungsdauer.

3.2.2 Morphologie

Das Kennzeichen der proliferativen diabetischen Retinopathie sind Neovaskularisationen, die an der Retina, der Papille und der Iris auftreten können.⁵⁷ Diese Neovaskularisationen bei Diabetiker/innen resultieren aus einer Imbalance von angiogenetischen und anti-angiogenetischen Faktoren. Zu den angiogenetischen Faktoren zählt als wichtigster Vertreter der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF). Hemmer der Angiogenese sind Endostatin, Angiostatin, etc. Diese Faktoren sowie Veränderungen in Zytokinen, Chemokinen, Adhäsionsmolekülen, vasoaktiven Hormonen und Immunzellen, führen zu einem komplexen Entzündungsprozess mit abnormer Wundheilung.⁵⁴

Die Neovaskularisationen sind durch eine kapilläre Minderperfusion der mittleren Netzhautperipherie verursacht.⁵⁹ Ausgehend von endothelialen Proliferationen der Venolen wachsen neue Gefäße entlang der Netzhaut in den Glaskörper ein. Mit den Blutgefäßen wächst auch Bindegewebe hervor. Diese so genannten fibrovaskulären Membranen wachsen entlang der hinteren Glaskörpergrenzschicht und ziehen dadurch die neurosensorische Netzhaut im Bereich der großen Gefäßbögen von der Unterlage ab. Es kommt zu einer traktionsbedingten Netzhautablösung.² In diabetischen Augen findet sich häufig eine unvollständige hintere Glaskörperabhebung. Die Bindegewebs- und Gefäßproliferationen bilden oft starke Verbindungen zwischen der Netzhaut und dem Glaskörper, wodurch eine vollständige Ablösung des Glaskörpers verhindert wird.⁵⁷

Bei den Gefäßneubildungen wird zwischen NVD (Neovascularization of the disc) und NVE (Neovascularization elsewhere) unterschieden.² In der Diabetic Retinopathy Studie (DRS) werden NVDs als neue Gefäße definiert, die entweder auf oder im Umkreis eines Papillendurchmessers an der Papille zu finden sind.⁶⁸ Alle anderen Gefäßneubildungen fallen unter dem Begriff Neovaskularisationen anderswo (NVE). Im Gegensatz zu den intraretinalen mikrovaskulären Veränderungen (IRMA), finden sich NVEs präretinal.⁵⁹

Präretinale Blutungen können spontan resorbieren. Ausgedehnte Glaskörperblutungen benötigen dazu allerdings oft bis zu einem Jahr.⁵⁹

Klinisch erscheinen diese Blutungen als plötzliche dunkle Trübungen. Je nach Stärke der Blutung kann es auch zu einer dramatischen Sehverschlechterung mit plötzlicher praktischer Erblindung kommen.² Patient/innen mit diabetischer Retinopathie haben ein erhöhtes Risiko, durch körperliche Anstrengung, hypertonen Krisen, Hyperglykämie oder ein direktes Augentrauma, eine Blutung zu erleiden.¹¹⁶⁹ Treten die Glaskörperblutungen häufiger auf, so kann es sein, dass sich diese nicht mehr zurückbilden.²

Der Schweregrad der proliferativen diabetischen Retinopathie ist von verschiedenen Faktoren wie der Größe des mit Neovaskularisationen bedeckten Gebietes, der Dicke und Ausbreitung der Gefäße und der mit Neovaskularisationen assoziierten Fibrose abhängig. Findet sich auf der Papille eine geringe Neovaskularisation mit einer Blutung so besteht ohne Therapie ein sechszwanzig prozentiges Risiko innerhalb von zwei Jahren einen Sehverlust zu erleiden. Bei einer schweren Gefäßneubildung mit Blutung beträgt das Risiko siebenunddreißig Prozent.⁵⁷

In einer Follow-up Studie von Typ I Diabetiker/innen (The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXII: The twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes⁷⁰) wurden 955 mit Insulin therapierte Patient/innen untersucht. Innerhalb von 25 Jahren zeigte sich ein Fortschritt der diabetischen Retinopathie bei 83 Prozent dieser Patient/innen. Der Fortschritt in die proliferative diabetische Retinopathie betrug 42 Prozent und eine Verbesserung der Retinopathie konnte bei 18 Prozent beobachtet werden. Ein gesteigertes Risiko eine proliferative diabetischen Retinopathie zu entwickeln, zeigte sich bei Patient/innen bei denen zu Beginn ein höheres HbA1c, ein erhöhter systolischer Blutdruck, eine Proteinurie und ein erhöhter Body mass index

diagnostiziert wurde und die zusätzlich innerhalb von vier Jahren eine Steigerung des HbA1c vorwies.⁷⁰

Bei Patient/innen, die keine Lasertherapie erhalten haben oder bei denen die Lasertherapie unzureichend beziehungsweise nicht erfolgreich war, kommt es zu Komplikationen, die das Sehen bedrohen können.⁵⁷ Ein auf der Netzhaut bestehender chronischer Sauerstoffmangel führt zur Entstehung einer Rubeosis iridis. Im Rahmen der proliferativen diabetischen Retinopathie wird der VEGF (vascular endothelial growth factor) freigesetzt und unter anderem mit dem Kammerwasser in den vorderen Augenabschnitt geschwemmt. Der VEGF bewirkt die Bildung von Gefäßen an der Iris und im Kammerwinkel, die in weiterer Folge zu einem Sekundärglaukom, durch den schlechten Abfluss des Kammerwassers über den Kammerwinkel, oder zu einer Vorderkammerblutung führen können. Erfolgt frühzeitig eine panretinale Laserkoagulation so kann eine Rückbildung dieser Gefäße erreicht, und die Entstehung eines Sekundärglaukoms verhindert werden.^{2 57}

3.2.3 Therapie

Nach der Diagnosestellung einer proliferativen diabetischen Retinopathie ist eine Laserkoagulation dringend indiziert, um das Risiko der Progression reduzieren zu können. Vor allem das Eintreten eines schweren Sehverlusts soll dadurch verhindert werden. Durch den Laser werden ischämische Areale in der peripheren Retina verkleinert und dadurch die Induktion des angiogenetischen Wachstumsfaktors, welcher für die Neubildung der Gefäße verantwortlich ist, reduziert.⁹

Die panretinale Laserphotokoagulation (full scatter treatment), bei der die Laserherde über die ganze Retina mit Ausnahme der Makula verteilt werden, ist mittlerweile eine wichtige Technik in der Behandlung der schweren nicht proliferativen und der proliferativen diabetischen Retinopathie.⁷¹

Tabelle 4: „Global diabetic retinopathy project group“^{58 61}

Stadium	Befund	Kontrollintervall	Therapie
proliferative Retinopathie	Vasoproliferationen mit präretinalen Blutungen und/oder Glaskörperblutungen	3 Monate	<ul style="list-style-type: none">• volle panretinale Koagulation• Vitrektomie bei Glaskörperblutungen, Traktionsamotio, massiver Proliferation

Nach den Österreichischen Leitlinien⁶¹ (Tabelle 4) ist bei Diagnose der folgenden morphologischen Veränderungen eine panretinale Laserkoagulation dringend indiziert:

- epipapilläre Proliferationen
- epiretinale Proliferationen (mit einer Fläche größer als ein Papillendurchmesser)
- Proliferationen mit präretinal und/oder intravitreal lokalisierten Blutungen
- Neovaskularisationen im Kammerwinkel oder am Pupillarsaum

Die mittlere Netzhautperipherie wird bei der panretinalen Laserkoagulation zirkulär mit 1500 bis 3000 Koagulaten bedeckt, wobei der Abstand einen halben Koagulatdurchmesser beträgt.⁷² Die Behandlung mit dem Laser sollte über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen mit fünfhundert Mikrometer großen Laserherden und einer Dauer von 0,1 bis 0,2 Sekunden durchgeführt werden. Die Intensität sollte so gewählt werden, dass leichte weiße Herde entstehen. Das Behandlungsareal reicht von der temporalen Arkade zum Äquator und bis zu zwei Sehnervenpapillen Durchmesser temporal der Makula. Auf Grund des Risikos eines zentralen Gesichtsfelddefekts sollte das Areal um den Sehnerv ausgespart werden.⁷³ Normalerweise wird die panretinale Laserkoagulation in zwei Sitzungen durchgeführt. Im Rahmen der ersten Sitzung wird bevorzugt die untere Netzhauthälfte gelasert. Falls es in der Zwischenzeit zu signifikanten Glaskörperblutungen kommt, finden sich diese auf Grund der Schwerkraft bevorzugt im unteren Bereich, der obere Teil kann also problemlos gelasert werden. Im Normalfall beträgt der zeitliche Abstand zwischen den beiden Laserbehandlungen zwei bis drei Wochen.⁵⁹

Unmittelbar nach der Behandlung mit dem panretinalen Laser kann es zu einer Sehverschlechterung kommen. Die „Diabetic retinopathy study“⁷² zeigt eine initiale Sehverschlechterung bei mit Laser behandelten Patient/innen im Vergleich zu

Patient/innen, bei denen die Behandlung aufgeschoben wurde. Nach vier Monaten zeigte sich ein Verlust der Sehschärfe von zwei bis vier Zeilen bei 9,8 Prozent der behandelten im Vergleich zu 6,3 Prozent der unbehandelten Patient/innen. Nach einem Jahr waren 10,2 Prozent der Behandelten und 8,9 Prozent der Unbehandelten vom Sehverlust betroffen. Nach 2 Jahren Follow-up zeigte sich eine Umkehr (10,3 Prozent der Behandelten und 11,4 Prozent der Unbehandelten).⁷²

Zu den weiteren möglichen unerwünschten Nebenwirkungen der Laserkoagulation zählen Schmerzen, periphere Netzhautablösungen und Veränderungen der Refraktion. Selten kann es auch zu einem Verschluss des Kammerwinkels mit der darauf folgenden Entwicklung eines akuten Glaukoms kommen. Mehrere Studien zeigten, dass Veränderungen in der Farbwahrnehmung (in 38 Prozent der Fälle), Gesichtsfeldeinschränkungen (50 Prozent) mit damit einhergehenden Auswirkungen auf die Fahrerlaubnis (38 Prozent), Nachtblindheit (60 Prozent) und eine Progression des Makulaödems ebenfalls auftreten können.⁷⁴

Nach den Österreichischen Leitlinien⁶¹ sollte eine Vitrektomie bei Vorhandensein einer persistierenden Glaskörperblutung, einer fortschreitenden peripheren traktiven Netzhautablösung oder einer Netzhautablösung mit Beteiligung der Makula, sowie bei massiven Vasoproliferationen an der Retina und im Glaskörper, durchgeführt werden.^{11 12} (siehe Kapitel 5. Vitrektomie)

Durch die Kombination der Vitrektomie mit der Laserkoagulation kann der Circulus vitiosus aus Blutung und Proliferation durchbrochen werden. Eine stabile Netzhautsituation ist nur durch die Entfernung des gesamten Glaskörpers gegeben, da fibrovaskuläre Proliferationen sowie rhegmatogene und traktive Netzhautablösungen dadurch verhindert werden können.¹

Weitere Therapieoptionen sind in Erprobung. Der VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) spielt in der Pathogenese vieler Erkrankungen, wie beispielsweise der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, der proliferativen diabetischen Retinopathie oder in der Tumorentstehung, eine wichtige Rolle. Es wird beobachtet, dass eine Hemmung des VEGF somit nicht nur zu einer Hemmung der Angiogenese sondern auch zu einer Rückbildung von bereits neu gebildeten Gefäßen führen kann.⁷⁵

Drei Antikörper, die den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) direkt auf Antigen-Antikörper Ebene hemmen, wurden bisher entwickelt. Dazu zählen Pegaptanib (Macugen®), Ranibizumab (Lucentis®) und Bevacizumab (Avastin®).¹⁰ Studien^{76 77} zeigen, dass es dadurch zu einem Rückgang der Neovaskularisationen, einer Verbesserung der Sehschärfe und einer Abnahme der Netzhautdicke kommt.

Macugen® wird in der Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration angewendet. Studien zeigten aber auch einen Rückgang der Gefäßneubildung bei diabetischer Retinopathie. Lucentis® wird in der Behandlung der feuchten neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration eingesetzt. Es zeigten sich aber auch Wirkungen in der Behandlung der diabetischen Retinopathie und des diabetischen Makulaödems.¹⁰ Bevacizumab (Avastin®), ein ähnlicher Wirkstoff wie Ranibizumab, ist für die Behandlung des metastasierten Colonkarzinoms sowie des metastasierten Nieren-, Mamma- und nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms zugelassen.^{78 79} Es zeigten sich jedoch Wirkungen bei der Behandlung einer feuchten, neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, eines Makulaödems und der proliferativen diabetischen Retinopathie. Avastin® wird von vielen Augenfachärzt/innen als Vorbereitung auf die Vitrektomie angewendet. Es ist vor allem wegen der geringeren Kosten im Gegensatz zu Macugen® und Lucentis® interessant.¹⁰ Bis jetzt kann es im Auge allerdings nur im off-label use angewendet werden.⁷⁵ Anti-VEGF Faktoren finden sich derzeit in der Phase III der klinischen Prüfung eines Arzneimittels.¹⁰ Derzeit laufen große klinische Studien, die den Behandlungserfolg von Anti-VEGF Faktoren vergleichen. In der so genannten „CATT Studie“⁸⁰, einer multizentrischen randomisierten Studie, werden zwei Wirkstoffe (Ranibizumab und Bevacizumab) im Rahmen der Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration verglichen. Ergebnisse werden für das Jahr 2011 erwartet.⁸⁰

Die Anwendung von Anti-VEGF Faktoren ist eine invasive Anwendung, die mit ernsthaften Komplikationen, wie beispielsweise einer Netzhautablösung, einer Endophthalmitis oder einer traumatischen Verletzung der Linse einhergehen kann. (Tabelle 5) Die Anti-VEGF Faktoren können auch in den systemischen Kreislauf gelangen. Zu den systemischen Nebenwirkungen zählen das Auftreten von Bluthochdruck, Proteinurie, einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Komplikationen sowie einer schlechten Wundheilung. Diese Nebenwirkungen spielen eine wichtige Rolle, da die Patient/innen bereits durch den

Diabetes ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, diabetische Nephropathie und/oder der Entwicklung von Fußulzera haben.¹⁰

In einer Follow-up Studie⁸¹ (Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group) mit 1173 Patient/innen wurden die Nebenwirkungen von Avastin® erfasst. (Tabelle 5) Die Studie wurde an acht Lateinamerikanischen Institutionen im Zeitraum von 1. September 2005 bis zum 31. Jänner 2006 durchgeführt. Schlussendlich wurden 1173 Patient/innen, mit Erkrankungen wie der proliferativen diabetischen Retinopathie, dem diabetischem Makulaödem, einer retinalen Venenokklusion, einer choroidalen Neovaskularisation oder einer feuchten altersabhängigen Makuladegeneration mit Avastin® behandelt. Die Dosis betrug entweder 1,25 mg oder 2,5 mg. 4303 intravitreale Injektionen von Bevacizumab wurden an 1310 Augen der 1173 Patient/innen verabreicht. Im Schnitt erhielt jedes Auge 3,3 Injektionen. Die Patient/innen wurden zu Beginn der Studie und danach monatlich untersucht.⁸¹

Tabelle 5: Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab⁸¹

	Fallzahl	Prozent (%)
Systemische Nebenwirkungen	18	1,5
Systemische Blutdruckerhöhung (meist 7 Stunden bis 2 Wochen nach der letzten Injektion)	7	0,59
Zerebrovaskuläre Ereignisse (10 Tage bis 12 Monate nach der letzten Injektion)	6	0,5
Myokardinfarkt (6 Tage bis 12 Monate nach der letzten Injektion)	5	0,4
Iliakale arterielle Aneurysmen (13 bis 14 Monate nach der letzten Injektion)	2	0,17
Zehenamputation (2 und 6 Wochen nach der Injektion)	2	0,17
Tod	5	0,4
Okuläre Komplikationen		
Subkonjunktivale Blutungen	838	71,4
Intraokuläre Druckerhöhung	7	0,59
Bakterielle Endophthalmitis	7	0,59
Traktive Netzhautablösung	7	0,59
Uveitis	4	0,34
Rhegmatogene Netzhautablösung	1	0,02
Glaskörperblutung	1	0,02

3.3 Makulopathie

3.3.1 Definition

Unter dem Begriff Makulopathie werden das Auftreten eines Makulaödems und das Vorhandensein von harten Exsudaten im Makulabereich zusammengefasst.² Die diabetische Makulopathie findet sich ungefähr gleich häufig bei Typ I und Typ II Diabetiker/innen. Bei Typ II Diabetiker/innen zeigte sich aber eine bis zu viermal höhere Rate der bleibenden Visusverminderung.⁸²

Das klinisch signifikante Makulaödem ist, durch eine Verdickung der zentralen Netzhaut, die Ablagerung von harten Exsudaten oder durch das Auftreten eines Makulaödems in einer Zone, die größer ist als einen Pupillendurchmesser und in die zentrale Zone hineinreicht, definiert.⁸³ Das Makulaödem kann in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten.⁶⁷ Es ist die häufigste Ursache der Verminderung der Sehschärfe bei Patient/innen mit nicht proliferativer diabetischer Retinopathie.⁸⁴ Im Stadium der proliferativen diabetischen Retinopathie stellt es die Hauptursache für die durch Diabetes verursachte Erblindung dar.¹⁶

Die diabetische Makulopathie tritt vorwiegend bei Patient/innen mit Hypertonie auf.^{85 86} Studien zeigen, dass in einem Zeitraum von zehn Jahren bei circa zwanzig Prozent der Typ I Diabetiker/innen, bei circa fünfundzwanzig Prozent der mit Insulin behandelten Typ II Diabetiker/innen und bei circa vierzehn Prozent der nicht Insulin abhängigen Typ II Diabetiker/innen ein Makulaödem auftritt.⁸⁷

3.3.2 Morphologie

Das Makulaödem entsteht durch den Zusammenbruch der Blut-Retina Schranke. Durch diese Schädigung kommt es zum Austritt von Plasma aus den kleinen Blutgefäßen und in weiterer Folge zu einem Anschwellen der Netzhaut.⁵⁶

Die Diagnose eines Makulaödems wird primär nach dem klinischen Erscheinungsbild gestellt. Beim Makulaödem handelt es sich um eine lokalisierte Erweiterung der Netzhaut im intra- und/oder extrazellulären Raum. Klinisch sind häufig sternförmig angeordnete zystische Räume mit klarer Flüssigkeit sichtbar. Es zeigen sich unterschiedliche

Lichtreflexe. Zysten sind durch einen verringerten zentralen Lichtreflex und einen dünnen stark reflektierenden Rand gekennzeichnet. Histologisch kennzeichnen Zysten Bereiche der Netzhaut in denen Zellen zu Grunde gegangen sind. Somit führt das Makulaödem häufig zu einer zentralen Sehverminderung. Zur genaueren Darstellung der Morphologie werden weitere Untersuchungen durchgeführt. Mit Hilfe der Fluoreszenzangiographie und der optischen Kohärenztomographie kann die Art und die Ausbreitung des Makulaödems dargestellt werden.

Es wird zwischen einem fokalen und einem diffusen Makulaödem unterschieden. Das fokale Makulaödem entsteht durch eine geringe Wandschädigung in einzelnen oder kleinen Gruppen von Mikroaneurysmen. Häufig wird es von harten Exsudaten begrenzt.⁸⁸

In einer Studie (Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22⁸⁹) wurden im Zeitraum von April 1980 bis Juli 1985, 3711 an Diabetes mellitus erkrankte Personen untersucht. Es wurde der Zusammenhang zwischen erhöhten Serumlipidspiegeln mit damit einhergehendem Auftreten von harten Exsudaten und verminderter Sehschärfe, erhoben. 2709 Patient/innen hatten zu Beginn der Studie erhöhte Serumlipidspiegel. Das Auftreten von harten Exsudaten korreliert laut dieser Studie mit einem erhöhten totalen Cholesterinspiegel sowie einem erhöhten LDL Cholesterinspiegel. Patient/innen, bei denen zu Beginn der Studie ein totaler Serumcholesterinspiegel von 6,21 mmol/l (240mg/dl) oder mehr erhoben wurde, haben demnach eine zweimal höhere Wahrscheinlichkeit, harte Exsudate im Laufe der Erkrankung zu entwickeln als Patient/innen mit einem totalen Serumcholesterin von weniger als 5,17 mmol/l (200mg/dl).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich beim Serum LDL-Wert (low density lipoprotein): Patient/innen mit einem Serum LDL von 4,14 mmol/l (160mg/dl) oder mehr hatten wiederum eine zweimal höhere Wahrscheinlichkeit, harte Exsudate zu entwickeln. Weiters wurde der Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serumlipid Wert und dem Verlust der Sehschärfe in einem fünf-jährigen Follow-up erhoben. Das Risiko einer Sehverschlechterung ist mit dem Vorhandensein und dem Ausmaß von harten Exsudaten und des Makulaödems zu Beginn der Studie assoziiert. Die Bildung von harten Exsudaten und der damit assoziierte Visusverlust können durch ein Senken des Cholesterinspiegels vermindert oder sogar verhindert werden.⁸⁹

Selten findet sich eine fibröse Plaque unter der Makula, welche aus einer Metaplasie des retinalen Pigmentepithels entstanden ist.⁸⁸ Das diffuse Makulaödem bildet sich nach einer stärkeren Schädigung von Kapillaren, Mikroaneurysmen und Arteriolen eines dilatierten Kapillarbettts.⁵⁹ Durch Okklusion eines Teils des Kapillarbettts kommt es zu einer Erweiterung der intrakapillären Spalträume und zu einer kompensatorischen Erweiterung der Kapillaren. Durch Leckagen in diesen Gefäßen wird das Ödem verursacht.⁸⁸

Auch einige systemische und okuläre Risikofaktoren dürften in der Pathogenese des diffusen Makulaödems eine Rolle spielen. Dazu zählen Herz-Kreislauf Erkrankungen, Nierenerkrankungen, eine schwere systemische Hypertonie, Typ II Diabetes, vermehrte Mikroaneurysmen sowie eine Traktion der Makula.⁸⁸ In einer Studie mit 160 Typ II Diabetiker/innen mit diabetischer Retinopathie wurden Risikofaktoren des Makulaödems untersucht. 55 Prozent der Patient/innen hatten ein diffuses und 23,5 Prozent ein fokales Makulaödem. Es zeigte sich, dass durch hohe Blutdruckwerte das Risiko, ein diffuses Makulaödem zu entwickeln, 3,2-fach erhöht ist. Patient/innen mit kardiovaskulären Erkrankungen hatten eine höhere Prävalenz ein diffuses Makulaödem (58,0 %) zu entwickeln, als ein fokales (26,0 %) oder kein Makulaödem (16,0 %).⁹⁰ In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen einer signifikanten Retinopathie und der Veränderung der Zahl der Mikroaneurysmen untersucht. 189 Patient/innen, die Mikroaneurysmen initial aufwiesen, wurden nach einem Follow-up von vier und zehn Jahren untersucht. Es zeigte sich, dass eine Steigerung der Anzahl retinaler Mikroaneurysmen mit der Inzidenz der proliferativen Retinopathie oder einem klinisch signifikanten Makulaödem positiv korreliert. Eine proliferative Retinopathie entwickelt sich demnach 4,6mal und ein klinisch signifikantes Makulaödem 9,1mal häufiger in Augen, bei denen die Anzahl der Mikroaneurysmen um sechzehn oder mehr, vom Zeitpunkt der ersten Untersuchung bis zum Follow-up von vier Jahren, gestiegen ist.⁹¹

Mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) können verschiedene Muster wie eine schwammartige Netzhautschwellung, groß- und kleinzystische Ödeme und seröse Netzhautabhebungen sowie vitreoretinale Traktionen unterschieden werden.^{92 93}

Die „International Clinical Diabetic Macular Edema Disease Severity“ Skala unterscheidet zwischen dem Vorhandensein und dem Fehlen eines Makulaödems.

Bei Vorhandensein wird das Ödem in eine milde Form (mit Netzhautverdickungen oder harten Exsudaten im hinteren Pol, ohne die Makula zu betreffen), eine mäßige Form (mit Netzhautverdickungen oder harten Exsudaten in der Nähe der Makula) und eine schwere Form (mit Netzhautverdickungen oder harten Exsudaten im Zentrum der Makula) eingeteilt.⁹⁶¹ (Tabelle 6)

Tabelle 6: Einteilung des Makulaödems⁶¹

Stadium	Befund	Kontrollintervall/ Therapie
mildes diabetisches Makulaödem	verdickte Netzhaut und/oder harte Exsudate außerhalb der zentralen Netzhaut	Kontrolle alle 3 Monate
mäßiges diabetisches Makulaödem	verdickte Netzhaut und harte Exsudate bis zum Zentrum der Makula, dieses nicht einschließend	fokale und/oder gitterförmige <u>Laserkoagulation</u>
schweres diabetisches Makulaödem	verdickte Netzhaut und harte Exsudate im Zentrum der Makula	<ul style="list-style-type: none"> • fokale und/oder gitterförmige <u>Laserkoagulation</u>, • bei Glaskörpertraktion an der Makula: <u>Vitrektomie</u>

3.3.3 Therapie

Die Behandlung des Makulaödems beinhaltet die Therapie mit einem fokalen Laser und/oder einem gitterförmigen Laser.⁹⁴ Vor Anwendung eines Lasers ist eine Fluoreszenzangiographie nötig um das Ausmaß der Leckage Gebiete und der ischämischen Areale darstellen zu können.⁵⁷ Bei Vorhandensein einer signifikanten Ischämie sollte die Lasertherapie nicht angewendet werden.⁷³ Durch den fokalen Laser können Leckagen therapiert werden.^{83 95} Im Rahmen der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) wurde festgestellt, dass die Therapie mit dem fokalen Argonlaser das Risiko eines Sehverlustes um fünfzig Prozent reduziert.⁸³ Mittels gitterförmiger Lasertherapie können Leckagen, die auf durchlässige Anomalien, innerhalb der dilatierten Kapillaren

zurückzuführen sind, reduziert und eine Verbesserung der Sehschärfe erreicht werden.⁹⁶ Je nach Stadium gibt es Unterschiede in der Behandlung (Tabelle 6).

Da bei Vorhandensein einer Glaskörpertraktion an der Makula eine Laserbehandlung häufig unzureichend ist, wird die Vitrektomie durchgeführt.⁹⁷ Durch diese Operation kommt es zu einer Verbesserung der perifovealen Durchblutung und durch Auflösen des Ödems kann eine höhere Sehschärfe erreicht werden.⁹⁸

Es stehen aber noch andere Behandlungsmöglichkeiten zur Diskussion. Ruboxistaurin⁷⁶, ein selektiver Protein Kinase C Hemmer, wird oral verabreicht. Studien zeigten, dass Ruboxistaurin die vaskulären Schäden bei Patient/innen mit diabetischem Makulaödem, sowie den Sehverlust bei Patient/innen mit milder und schwerer nicht proliferativer diabetischer Retinopathie, verringern kann.⁷⁷

Wachstumsfaktoren wie der VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) spielen eine wichtige Rolle in der Zerstörung der Blut-Retina Schranke und der damit einhergehenden Entwicklung eines Makulaödems. Verschiedene Wachstumsfaktoren-Hemmer, wie Macugen®, Avastin® oder Lucentis® werden in der Therapie eines Makulaödems angewendet. Diese führen zu einer passageren Verringerung der Makuladicke wobei Verbesserungen der Sehschärfe beobachtet werden konnten.⁹⁴

Weiters wurden intravitreale Triamcinolon Injektionen angewendet. Studien^{99 100 101 102} zeigen, dass die Anwendung einen Rückgang beziehungsweise ein Auflösen eines Makulaödems bewirken kann. Die Therapie zeigt allerdings gravierende Nebenwirkungen wie beispielsweise einen erhöhten intraokulären Druck (17 Prozent⁹⁹ bis 36,4 Prozent¹⁰⁰), die Progression einer Katarakt (6 bis 7 Prozent)^{99 101} oder eine Endophthalmitis (3 Prozent).¹⁰² In einer prospektiven, randomisierten klinischen Studie mit zweiundsiebzig Augen erhielten achtunddreißig Augen eine intravitreale Injektion mit vier Milligramm Triamcinolon am Ende der Vitrektomie.¹⁰³ Die Rate der frühen Nachblutungen und Reoperationen war niedriger in der mit Triamcinolon behandelten Gruppe. Nach einem Follow-up von sechs Monaten fand sich auch eine bessere Sehschärfe. Verglichen mit der Kontrollgruppe war der intraokuläre Druck am ersten postoperativen Tag und eine Woche nach der Operation bei der mit Triamcinolon behandelten Gruppe höher. Diese Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Auftreten von Sklerosen und einer kortikalen Katarakt in den beiden Gruppen. Allerdings fand sich eine erhöhte, dosisabhängige Progressionsrate der hinteren subkapsulären Katarakte in der Studiengruppe.

4. Diagnostik

Ein frühes Erkennen der Netzhautveränderungen ist notwendig, um den Fortschritt der diabetischen Retinopathie und des Makulaödems mit dem damit einhergehenden Sehverlust, verhindern zu können.⁹ Nach den Guidelines der American Academy of Ophthalmology⁶⁵ sollte primär eine genaue Anamnese mit Erfassung der Dauer der diabetischen Erkrankung, der bisherigen Augenerkrankungen, einer eventuell vorhandenen systemischen Erkrankung (Nierenerkrankungen, Bluthochdruck, erhöhte Fettwerte, Übergewicht), Schwangerschaft, Medikamente und des aktuellen HbA1c Wertes, durchgeführt werden.

Im Rahmen der Untersuchung sollten zuerst der Visus und der Augendruck gemessen werden. Danach wird das Auge mittels Funduskopie genau untersucht. Die Diagnose wird je nach klinischem Erscheinungsbild und dem Vorhandensein oder Fehlen eines Makulaödems gestellt. Weiters werden eine genaue Untersuchung der Iris (bei noch nicht erweiterter Pupille) mit der Spaltlampe, eine Gonioskopie (falls der Verdacht auf eine Gefäßneubildung auf der Iris oder auf eine Augendruckerhöhung besteht), eine genaue Untersuchung des hinteren Pols, der peripheren Retina und des Glaskörpers durchgeführt. Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen richtet sich nach der Stärke der diabetischen Retinopathie.⁶⁵

4.1 Fundusuntersuchung (Augenhintergrund)

Die Untersuchung erfolgt bei erweiterter Pupille und kann mit dem Ophthalmoskop oder mit der Spaltlampe durchgeführt werden. Durch die Ophthalmoskopie ist es möglich, die Netzhaut, Aderhaut und die Papille auf mögliche krankheitsbedingte Veränderungen zu untersuchen. Es wird zwischen einer direkten und indirekten Ophthalmoskopie unterschieden.

Bei der direkten Ophthalmoskopie muss der Patient/die Patientin einen Gegenstand in der Ferne fixieren. Das Ophthalmoskop wird sehr nahe an das Auge des Patienten/der Patientin gebracht, um durch die Pupille den Augenhintergrund betrachten zu können. Der untersuchende Arzt sieht ein circa sechzehnfach vergrößertes und aufrechtes Bild, da auf der Netzhaut ein gegensätzliches Bild des Augenhintergrunds entsteht.

Die indirekte Ophthalmoskopie wird im abgedunkelten Raum, aus einer Entfernung von circa sechzig Zentimetern, mit einer Lichtquelle durchgeführt. Eine zwanzig Dioptrien starke Sammellinse wird mit einem Abstand von fünf Zentimetern vor das Auge des Patienten/der Patientin gehalten. Der Untersucher/die Untersucherin sieht ein umgekehrtes Bild in circa viereinhalbfacher Vergrößerung, da auf der Netzhaut ein aufrechtes Bild entsteht.²

Die Untersuchung der Augen mit Hilfe des Augenspiegels ist eine einfach anzuwendende und kosteneffektive Screening Methode zur Feststellung einer diabetischen Retinopathie.⁹

Die Spaltlampe, ein horizontal gestelltes binokulares Mikroskop, beleuchtet einerseits das äußere Auge um feine Strukturen und die Lage des Gewebes besser beurteilen zu können. Andererseits wird ein optischer Schnitt durch das Auge gelegt um transparente Strukturen und den vorderen Augenabschnitt besser einsehen zu können.² Es wird zwischen der indirekten Ophthalmoskopie und der Untersuchung mit dem Dreispiegelkontaktglas unterschieden. Bei der indirekten Ophthalmoskopie wird eine achtundsiebzig oder neunzig Dioptrien starke Lupe direkt vor das Patient/innenaugen gehalten, um ein größeres Beobachtungsfeld zu erhalten. Mit dem Joystick kann der Untersucher/die Untersucherin die Spaltlampe hin und her bewegen und so den Augenhintergrund genau fokussieren. Der Untersucher/die Untersucherin sieht ein vergrößertes umgekehrtes reelles Bild der Netzhaut.² ⁵⁷ Die direkte Untersuchung der Netzhaut erfolgt mit dem Dreispiegelkontaktglas, welches, nach Eintropfen der Augen mit einem Lokalanästhetikum, auf die Augenoberfläche gesetzt wird. Das Goldmann-Dreispiegelkontaktglas ist aus drei Spiegel, die in unterschiedlichen Winkeln angeordnet sind, und einem zentralen Teil aufgebaut.⁵⁷ Im Rahmen dieser Untersuchung können feine zentrale Netzhautveränderungen sowie periphere Netzhautrisse festgestellt werden.² Der erste Punkt im Rahmen des Managements der diabetischen Retinopathie ist die Identifikation einer wesentlichen Retinopathie. Eine sorgfältige Untersuchung der gesamten Netzhaut, vor allem des hinteren Teils und der mittleren Peripherie, ist dabei entscheidend. Eine komplette 360 Grad Untersuchung soll durchgeführt werden. Auch die Oberfläche der Iris und der Pupillenrand sollen mit Hilfe der Spaltlampe und der Vergrößerung auf feine Iris Neovaskularisationen untersucht werden.⁵⁹

4.2 Fundusphotographie und Fluoreszenzangiographie

Aus Dokumentationsgründen und zur verbesserten Verlaufskontrolle werden Fundusphotographien durchgeführt. Mit Hilfe der Fundusphotographie können retinale Läsionen, wie Aneurysmen oder Blutungen dokumentiert werden. Die Aufnahme erfolgt dabei im rotfreien Licht durch eine Funduskamera.¹⁰⁴

Die Fluoreszenzangiographie wird aus Dokumentationsgründen und zur Therapieplanung bei einer Makulopathie angewendet.⁹ Es handelt sich dabei um eine Methode bei der intravenös Farbstoffe wie Fluoreszein verabreicht werden, die als Kontrastmittel dienen.² Fluoreszein strömt zunächst in die Gefäße der Aderhaut und danach in die Netzhautgefäße. Die Funduskamera produziert über einen Erregerfilter blaues Licht, das auf die Netzhaut geworfen wird. Das in den Gefäßen vorhandene Fluoreszein kann somit zum Leuchten gebracht werden. Es entsteht ein gelbgrünes Fluoreszenzlicht. Für die Aufnahme wird mittels Sperrfilter das blaue Licht herausgefiltert. Das Fluoreszenzlicht erscheint am Film leuchtend weiß.¹⁰⁴ Der zeitliche Ablauf des Einstroms und die Verteilung des Farbstoffs in den Ader- und Netzhautgefäßen kann somit dokumentiert werden.² Schäden an Kapillaren oder Gefäßneubildungen werden durch eine vermehrte Farbstoffansammlung sichtbar. Im Rahmen der diabetischen Retinopathie gibt die Fluoreszenzangiographie Auskunft über vorhandene Proliferationen oder dem Vorliegen eines Makulaödems. Gefäßneubildungen, Ödeme und/oder Kapillarausfälle können somit zur Darstellung gelangen.¹⁰⁴

4.3 Ultraschall

Der Ultraschall, eine nicht invasive bildgebende Methode ohne Strahlenbelastung, dient dem Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer pathologischen Veränderung am Auge, wenn der Einblick in das Auge unzureichend ist, wie beispielsweise bei entzündlichen Glaskörperveränderungen (Endophthalmitis, Uveitis), Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen, Tumore, etc.

In der Verlaufskontrolle beispielsweise von Entzündungen oder vor beziehungsweise nach Vitrektomien hat diese Untersuchungsmethode einen hohen Stellenwert. Der Ultraschall spielt in der Diagnose und Indikationsstellung für die Vitrektomie bei der diabetischen Retinopathie eine wichtige Rolle. Sowohl frische als auch ältere Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen und Traktionen an der Netzhaut können gut dargestellt werden. Der

Ultraschall kann auch zur postoperativen Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Die Verwendung der A-Bild Technik (8 MHz) in Kombination mit der B-Bild Technik (10 MHz) ist Basis der intraokulären Ultraschalluntersuchung.¹⁰⁵

Mit Hilfe der A-Bild Technik kann intraokulares Gewebe voneinander unterschieden werden, wie beispielsweise eine Glaskörperabhebung von einer Netzhautabhebung. Weiters ist es möglich die Bulbuslänge zu messen, um beispielsweise die Brechkraft der einzusetzenden Linse bei Katarakt, berechnen zu können. Mittels B-Bild Technik wird die Topographie dargestellt, wie beispielsweise ein Tumor, ein Fremdkörper oder eine Netzhautablösung. Die vorderen Teile der Orbita, die Augenmuskeln und der Sehnerv können gut dargestellt werden. Somit dient diese Methode dem Nachweis von Tumoren der Orbita und/oder Veränderungen des Nervus opticus oder geben Aufschluss über Muskelverdickungen. Die Hochfrequenz B-Bild Technik (20 MHz), eine Weiterentwicklung der B-Bild Echographie, erlaubt die Darstellung des Kammerwinkels und der Iris mit dem Ziliarkörper. Zur genaueren Untersuchung der Gefäße, besonders zur Darstellung der Strömungsgeschwindigkeit und Strömungsrichtung, werden die Doppler Sonographie und die Farbduplex Sonographie angewendet.² Im Rahmen der Untersuchung wird der Schallkopf direkt auf die anästhesierte Bindehaut aufgesetzt.¹⁰⁵ An Geweben mit unterschiedlichem Widerstand des Schalls entstehen Echos, die mittels Ultraschallgerät registriert und auf dem Bildschirm in Lichtpunkte oder Kurven dargestellt werden.²

4.4 OCT (optische Kohärenztomographie)

Die optische Kohärenztomographie ist eine nicht invasive bildgebende Untersuchungsmethode, die Querschnitte des Sehnervs, des Glaskörpers und der Retina ermöglicht.¹⁰⁶ Im Bereich der Makula wird eine schichtweise Abbildung der Netzhaut erstellt. Mit Hilfe eines Lichtstrahlenbündels wird die Menge an reflektierten beziehungsweise gestreuten Licht gemessen.⁵⁷ Helle Farben wie rot oder weiß stellen dicke Regionen dar, während dunkle Farben wie blau oder schwarz dünne Bereiche kennzeichnen. Intermediäre Regionen werden grün oder gelb dargestellt.¹⁰⁶ Normalerweise erscheint die Nervenfaserschicht rot oder gelb, die Körnerschicht wird blau bis schwarz dargestellt und die plexiforme Schicht hellgrün.⁵⁷ Das OCT wird zur Diagnose und Überwachung der Therapie einer Netzhauterkrankung und/oder eines Glaukoms verwendet. Makulalöcher, Zysten der Makula, vitreomakuläre Traktionen, subretinale Flüssigkeit, eine Zerstörung des Pigmentepithels sowie Neovaskularisationen oder ein

Makulaödem können festgestellt und genau vermessen werden.^{106 107} Somit kann der Fortschritt eines Krankheitsprozesses und das eventuelle Ansprechen der Therapie überwacht werden. Findet sich bei einem Patienten/einer Patientin allerdings eine dichte Katarakt oder eine Glaskörpertrübung, so kommt die Netzhaut weniger deutlich bis gar nicht zur Darstellung.¹⁰⁶

5. Vitrektomie (Glaskörperentfernung)

5.1 Indikation

Die Entfernung des Glaskörpers wird als Vitrektomie bezeichnet.² Treten im Rahmen der proliferativen diabetischen Retinopathie schwere Komplikationen auf, so werden diese hauptsächlich mit einer Pars-plana-Vitrektomie behandelt.⁵⁷

Den Österreichischen Leitlinien⁶¹ zufolge sollte die Vitrektomie bei einer persistierenden Glaskörperblutung, einer fortschreitenden peripheren Netzhautablösung, einer Netzhautablösung unter Beteiligung der Makula sowie bei massiven Vasoproliferationen der Retina oder im Glaskörper, durchgeführt werden.^{11 12}

Mehrere klinische Merkmale beeinflussen den Zeitpunkt der Vitrektomie bei Patient/innen mit Glaskörperblutungen.¹⁰⁸ Da sich bei Typ II Diabetiker/innen häufig eine spontane Auflösung der Blutungen und eine langsamere Progression der fibrovaskulären Proliferationen im Gegensatz zu Typ I Diabetiker/innen zeigt, wird die Durchführung einer Vitrektomie bei Typ II Diabetiker/innen häufig hinaus gezögert.¹²

Im Rahmen der „Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study“¹² wurde das Outcome von Patient/innen, die kurz nach Auftreten der Glaskörperblutung operiert wurden, mit Patient/innen verglichen, bei denen die Operation aufgeschoben wurde. In dieser Studie wurden 616 Augen mit schwerer diabetischer Glaskörperblutung und einer Sehschärfe von 5/200 oder weniger, entweder einer sofortigen Vitrektomie oder einer um ein Jahr verschobenen Vitrektomie, unterzogen. Nach einem Follow-up von zwei Jahren zeigte sich ein Visus von 10/20 oder besser, bei fünfundzwanzig Prozent der Patient/innen mit sofortiger Operation. In der Gruppe der Vitrektomie nach einem Jahr zeigte sich dieser Visus nur bei fünfzehn Prozent. Es zeigte sich zusätzlich ein höherer Nutzen bei Patient/innen mit Typ I Diabetes als bei Patient/innen mit Typ II Diabetes.^{12 109 110} Spätere Untersuchungen mit zusätzlicher Photokoagulation der Netzhaut lieferten ähnliche Ergebnisse.¹¹¹

In der Regel wird ein früher chirurgischer Eingriff empfohlen, wenn keine Laserbehandlung durchgeführt wurde, sich eine umfangreiche Verbreitung der fibrovaskulären Komplexe und vermehrt Gefäße zeigen, am zweiten Auge ein rasch fortschreitender Sehverlust auftritt oder bei Erblindung des zweiten Auges. Bei Vorhandensein einer kompletten hinteren Glaskörperabhebung und Laser vorbehandeltem Auge ist ein Abwarten der Operation, zumindest vorübergehend, eher angebracht. Eine Rubeosis iridis mit einer frischen Glaskörperblutung stellt, vor allem bei fehlender früher panretinaler Laserkoagulation, eine dringende Indikation für eine Intervention dar. Zu den weiteren Indikationen zählt die subhyaloide Makula Blutung, bei der auf Grund der dadurch auftretenden fibrovaskulären Proliferationen innerhalb weniger Wochen nach dem Auftreten, eine Vitrektomie durchgeführt werden sollte.¹⁰⁸

Eine rechtzeitige Durchführung beziehungsweise mehrere Anwendungen einer Laserkoagulation können das Risiko eines Sehverlusts bei Patient/innen mit fortgeschrittener diabetischer Retinopathie vermindern und eventuell eine Operation verhindern.^{112 113} Möglicherweise verbessert eine panretinale Laserkoagulation, die ein bis mehrere Wochen vor der Operation durchgeführt wird, das chirurgische Outcome.^{114 111}

5.2 Ausrüstung

Den Standard in der Glaskörperchirurgie stellt die Pars-plana-Vitrektomie, mit drei Zugängen und einem Weitwinkel-Beobachtungssystem dar. Mittlerweile gibt es verschiedene Operationstechniken. Es wird zwischen einer 20-Gauge, 23-Gauge und 25-Gauge Vitrektomie unterschieden.¹¹⁵ Die Einheit „Gauge“ bezeichnet den äußeren Durchmesser des Gerätes. 20-Gauge haben somit einen Außendurchmesser von 0,9 mm, 23-Gauge 0,6 mm und 25-Gauge 0,5 mm. Durch 23- und 25-Gauge Systeme kann, im Vergleich zur 20-Gauge Technik, die Operationsdauer verkürzt und eine schnellere Rehabilitation erreicht werden.¹¹⁶

Durch den Vergleich des 20-Gauge Systems mit dem 25-Gauge System konnte gezeigt werden, dass die verkürzte Operationszeit bei Anwendung des 25-Gauge Systems vor allem durch einen verringerten Aufwand beim Eröffnen oder Verschließen des Auges zu Stande kommt.¹¹⁶ Eine weitere Studie evaluierte das unmittelbare Outcome der Patient/innen nach Anwendung des 25-Gauge Systems. Es zeigte sich eine schnellere Erholung des Visus in der frühen postoperativen Phase im Vergleich zur Anwendung des 20-Gauge Systems, bei dem sich eine signifikante Verbesserung erst nach sechs Monaten

zeigte. Zusätzlich fanden sich Entzündungen oder mit der Operation im Zusammenhang stehende Traumen seltener bei Anwendung des 25-Gauge Systems.¹¹⁷ Im Gegensatz zum 20-Gauge System zeigt sich eine höhere Flexibilität und Empfindlichkeit der 25-Gauge Systeme, die chirurgische Manöver deutlich erschweren können. 23-Gauge Systeme haben hingegen eine ähnliche Stabilität wie 20-Gauge Systeme.¹¹⁶

Zu den Nachteilen der 23- und 25-Gauge Systeme zählen vor allem die postoperative Hypotonie und undichte Sklerotomien, wodurch das Risiko postoperativer Entzündungen ansteigen kann. Durch den Einsatz von flexibleren Instrumenten, der verringerten Flussrate pro Zeiteinheit, etc. wird die Abtragung der Glaskörperbasis mit 23- und 25-Gauge Systemen, im Gegensatz zu 20-Gauge Systemen, erschwert.¹¹⁸

Das Vitrektomie- oder Glaskörperschneidegerät besteht aus einem Metallrohr mit einer Saugöffnung, in das der Glaskörper gesaugt wird. Der angesaugte Glaskörper wird durch ein innen liegendes Schneidrohr, das die Öffnung des Saugrohres in schneller Rate durch Vor- und Rückwärtsbewegungen öffnet und schließt, abgeschnitten. Durch die Variation der Saugung und der Schneiderate kann der Glaskörper gezielt abgetragen werden ohne einen Zug auf die Netzhaut auszuüben.² Um eine Ausdehnung der Sklerotomieöffnungen zu verhindern wird ein Trocharsystem angewendet. Dieses findet vor allem bei der 23-Gauge und 25-Gauge Technik eine immer breitere Anwendung.¹¹⁵ Über die einzelnen Trochare können weitere Instrumente eingeführt werden wie zum Beispiel ein Endolicht, Endolaser und ein Endothermiegerät. Zusätzlich werden Lupensysteme eingesetzt, um den Augenhintergrund einsehen zu können.²

5.3 Operationstechnik

Die Pars plana des Ziliarkörpers stellt den Zugang für die Vitrektomie dar. Durch die Sklera werden drei, je nach Technik, 0,5 bis 0,9mm große Öffnungen ins Augeninnere hinter die Augenlinse gelegt. Durch diese Zugänge werden das Vitrektomie-Schneidegerät, eine Infusionskanüle und eine Beleuchtungseinheit eingebracht. Mit Hilfe eines Weitwinkel-Beobachtungssystems kann der Augenhintergrund eingesehen werden. Mittels Operationsmikroskop und mit Hilfe der oben genannten Instrumente können sehr feine Manipulationen durchgeführt werden. Häkchen, Mikropinzetten und Saugkanülen werden als zusätzliche Operationsinstrumente eingesetzt, um beispielsweise epiretinale Membranen abziehen zu können.²

Durch die Operation werden, um ein klares optisches System zu erhalten, der Glaskörper sowie anterior-posteriore Narbenstränge und epiretinale Membranen entfernt.¹¹⁹ Die ischämische Retina wird mit dem Laser behandelt. Um die Funktion der Retina wieder herstellen zu können, wird eine mechanische Traktion entlastet und die abgelöste Netzhaut mittels Laser neu befestigt.¹²⁰

Vitreoretinale Traktionen werden mit Hilfe der Segmentationstechnik, der Delamination und/oder der En Block Resektion entfernt. Damit ist die Netzhaut mechanisch entlastet und eine funktionelle Verbesserung gegeben. Bei der Segmentationstechnik werden zuerst die Media Trübungen und anterior-posteriore Traktionen gelöst. Danach wird mit der Glaskörperschere der Übergang entlastet. Vitreoretinale Häkchen und Scheren werden zur Teilung der präretinalen Membranen verwendet. Zum Schluss werden alle hinteren traktiven Segmente, welche Stümpfe von fibrovaskulären Membranen aufweisen, entfernt. Im Rahmen der En bloc Technik wird zuerst eine Vitrektomie der Glaskörpermitte durchgeführt. Nach Schaffung eines Durchgangs durch die abgehobene Glaskörpergrenzschicht wird, mit Hilfe von horizontalen Scheren, der Glaskörper mit den fibrovaskulären Proliferationen von der Netzhaut frei präpariert. Danach werden mit Hilfe des Glaskörper Cutters die verbleibenden Glaskörper- und fibrovaskulären Proliferationen en bloc entfernt. Die Delaminationstechnik ist der En Bloc Technik sehr ähnlich. Sie unterscheidet sich nur dadurch, dass die anterior-posterioren Traktionen zuerst entfernt werden.¹⁰⁸

Nach Verschluss der Sklerotomien muss der Augendruck mittels Tonometer gemessen werden, wobei phake und pseudophake Augen normale Werte aufweisen sollten. Postoperativ muss eine spezielle Lagerung eingehalten werden, falls eine Tamponade mit Luft, Gas oder Silikonöl erfolgt. Da die größtmögliche Auftriebskraft auf der zu tamponierenden Stelle liegen soll, wird der Patient/die Patientin immer auf die Gegenseite des Netzhautdefekts gelegt.¹²¹

In vielen Fällen ist eine intraokuläre Tamponade, um eventuelle Nachblutungen zu tamponieren, bestimmte Netzhautdefekte zu verschließen und ehemalige traktive Stellen anlagern zu können, wünschenswert. Intraoperativ wird dazu Perfluorkarbon verwendet, welches am Ende der Operation ausgetauscht werden muss.¹²¹ Perfluorkarbon ist laut Studien retinotoxisch und zeigt eine erhöhte Rate an postoperativen Entzündungen und Dispersion, auf Grund dessen es nur intraoperativ beziehungsweise für kurze Zeit angewendet werden kann.^{122 123 124} Luft sowie ein spezielles Gas (Schwefelhexafluorid:

SF₆, Octafluoropropane: C₃F₈), welches selbst resorbiert, oder Silikonöle, welche meist nach einem halben Jahr in einer zweiten Operation wieder entfernt werden müssen, dienen hingegen als Langzeittamponaden.² (siehe 5.4 Glaskörper Tamponaden)

5.4 Glaskörper Tamponaden

Luft, Gas und Silikonöl sind Tamponaden, die im Rahmen der Vitrektomie verwendet werden.²

Silikonöl wird bevorzugt verwendet, wenn der Chirurg vermutet, dass eine Tamponade mit Gas nicht zu einer bleibenden Netzhautbefestigung führen kann. Augen mit chronischer Ablösung oder exzessiven ödematösen Netzhäuten machen eine effektive Laserkoagulation der Risse oder der ischämischen Retina schwierig. In diesen Fällen ist Silikonöl hilfreich, da es postoperative Blutungen verringert und eine sofortige postoperative Photokoagulation erlaubt.¹²⁵ Nach drei bis sechs Monaten sollte das Silikonöl im Rahmen einer zweiten Operation, sobald eine stabile Netzhautsituation erreicht wurde, wieder entfernt werden.¹²¹

Lang wirksames Gas hat im Gegensatz zu Silikonöl den Vorteil, dass es spontan resorbieren kann und somit eine weitere Operation nicht notwendig ist. Allerdings können sich durch die allmähliche Resorption des Gases neue Proliferationen bilden die zu einer raschen Wiederablösung der Netzhaut führen können. Die Patient/innen müssen mehrere Wochen speziell gelagert werden. Durch den Einsatz von Gas werden engmaschige Kontrollen sowie die Durchführung von notwendigen Laserkoagulationen erschwert. Die Teilnahme an Flugreisen ist im Gegensatz zu Silikonöl nicht möglich.¹²¹

Schwefelhexafluorid (SF₆) und Octafluoropropane (C₃F₈) sind verwendbare Gastamponaden. Laut Berichten der Silicone Oil Study Group muss bei einer komplizierten Netzhautablösung nach Anwendung einer Silikonöltamponade seltener eine Reoperation durchgeführt werden als nach Anwendung von Schwefelhexafluorid.¹²⁶ Die Reoperationsraten sind allerdings vergleichbar mit denen unter Verwendung von C₃F₈-Gastamponaden.¹²⁷

5.5 Komplikationen

Obwohl die Vorteile einer Operation (Stabilisierung der retinalen Funktion/funktionelle Verbesserung) überwiegen, müssen auch die Nachteile beleuchtet werden. Die Möglichkeit eines starken Sehverlustes bis hin zum Verlust der Lichtwahrnehmung müssen mit einbezogen werden.

Studien zeigten, dass das Risiko einer funktionellen Verschlechterung nach Vitrektomie bei Glaskörperblutung fünf bis fünfundzwanzig Prozent beträgt.^{12 110 128} Bei traktiver Netzhautablösung im Bereich der Makula war dieses Risiko elf bis neunzehn Prozent^{129 130 131} und bei einer kombinierten rhegmatogen-traktiven Netzhautablösung zehn bis dreiundzwanzig Prozent.^{132 133}

Weitere Komplikationen sind die Bildung einer Katarakt, eine Netzhautablösung, die Bildung von fibrovaskulären Membranen, Blutungen, eine Rubeosis iridis sowie ein Neovaskularisationsglaukom.¹²⁰

Die Vitrektomie per se führt zu einer Kataraktentwicklung. So zeigt eine Studie mit fünfundvierzig Patient/innen, die sich einer 25-Gauge Vitrektomie unterzogen haben, nach einer Beobachtungszeit von dreizehn Monaten, eine Kataraktentwicklung bei 79,3 Prozent.¹³⁴ In einer ähnlichen Beobachtungszeit (12,5 Monate) zeigte sich in einer Studie mit 200 phaken Patient/innen nach Anwendung der 25-Gauge Vitrektomie eine Kataraktentwicklung bei 25 Prozent der Patient/innen.¹³⁵

Eine Katarakt bildet sich nach der Vitrektomie bei Diabetiker/innen schneller als bei Nichtdiabetiker/innen. Die Silikonöltamponade spielt in der Entwicklung ebenfalls eine Rolle. Zu einer passageren Kataraktentwicklung kann es nach einer Gastamponade kommen, die meist reversibel ist.¹³⁶

Bei jungen Patient/innen tritt die Katarakt langsamer auf und die Linse bleibt viele Jahre klar. Eine Operation wird somit erst nach vielen Jahren notwendig.¹³⁷ Bei älteren Patient/innen bildet sich die Katarakt innerhalb weniger Monate nach der Vitrektomie. Um Patient/innen eine zweite Operation zu ersparen, kann eine kombinierte Operation aus Vitrektomie und Katarakt Operation durchgeführt werden.^{138 139} Allerdings zeigte sich eine höhere Entzündungsrate mit der Bildung von Fibrin in der Vorderkammer und der Bildung von Synechien im Vergleich zu einer zwei-zeitigen Operation.¹⁴⁰

Eine rhegmatogene Netzhautablösung ist eine typische Komplikation der Vitrektomie.¹⁴¹ In der Literatur finden sich unterschiedliche Inzidenzraten. In einer retrospektiven Studie von Schrey S., Krepler K. und Wedrich A. im Jahre 2006, mit 93 Augen von zweiundachtzig Diabetiker/innen, die sich einer primären Pars-plana-Vitrektomie, mit oder ohne intraokularer Gastamponade, unterzogen haben, entwickelten vier der dreiundneunzig Augen (4,3 %) nach achtzehn bis achtundzwanzig Tage nach der Vitrektomie, eine rhegmatogene Netzhautablösung.¹⁴² In einer früheren Studie wurde über eine sechzehn prozentige Rate an Netzhautablösungen nach Vitrektomie berichtet.¹⁴¹ Möglicherweise entstehen intraoperativ durch den Zug am Glaskörper Löcher in der Netzhaut. Je mehr Instrumente während der Operation getauscht werden, desto höher ist das Risiko für die Bildung der Netzhautlöcher.¹⁴³

Eine weitere schwere Komplikation nach Vitrektomie ist das Wiederauftreten von fibrovaskulären Membranen. Besonders in Augen mit Silikonöltamponade verursachen Wachstumsfaktoren, die sich an der Grenzfläche zwischen Silikon und Retina befinden, das Wachstum der fibrovaskulären Membranen.¹⁴⁴ Zusätzlich kann es zur Ausbildung von fibrovaskulären Traktionen im Bereich der Sklerotomien kommen. Eine Studie untersuchte die Eintrittsstellen von sechsundachtzig Augen nach durchgeführter 20-Gauge Pars-plana-Vitrektomie mit drei Zugängen. Fibrovaskuläre Traktionen fanden sich in 9,3 Prozent der Arbeitstrochare, in 12,8 Prozent der Trochare für die Beleuchtungseinheit und in 15,1 Prozent der Trochare für die Infusionseinheit. Es fanden sich keine fibrovaskulären Traktionen bei abgeheilten Wunden.¹⁴⁵

Intraoperativ sichtbare Blutungsquellen werden koaguliert. Die Koagulation kann allerdings bei einem größeren blutenden Gefäß oder einer Blutung an der Papille nicht durchgeführt werden. Häufig kommt es zu einem spontanen Sistieren der Blutungen, ansonsten wird durch Steigerung des Infusionsdrucks die Blutung zum Stoppen gebracht.¹⁴⁶

Während der Silikonöltamponade und nach der Silikonölenfernung kann es zu verschiedensten Komplikationen kommen. In einer Studie¹²⁵ über fünfundzwanzig untersuchte Augen fand sich in vierzehn Augen eine Katarakt, in zwölf die Bildung von fibrösen Membranen und bei fünf ein erhöhter intraokulärer Druck. Nach Entfernung des Silikonöls trat in drei Augen eine Wiederablösung der Netzhaut mit einhergehender schwerer postoperativer Blutung auf, ein Hypotonus fand sich in fünf Augen.¹²⁵

Im Rahmen der prospektiven, randomisierten, multizentrischen Silicone Studie¹⁴⁷, wurden 265 Augen (Kohorte 1), die entweder in die Gruppe mit Perfluorpropangas oder in die Silikonöl Gruppe randomisiert wurden, in einem dreijährigem Follow-up, untersucht. Verglichen mit den mit Öl behandelten Augen, zeigte sich eine höhere Rate einer kompletten Netzhautwiederanlagerung bei der Gruppe der mit Gas behandelten Augen. In einer zweiten Kohorte wurden 249 Augen mit einer abgelagerten Netzhaut nach 36 Monaten im Bereich der Makula, die entweder in eine Gruppe mit Langzeit-Gas, wie SF₆ oder C₃F₈, oder in eine Gruppe mit Silikonöl randomisiert wurden, in einem Follow-up von 6 Jahren untersucht. Beim sechs-Jahre-Follow-up zeigte sich eine Anlagerung der Makula in allen Augen. Es fanden sich keine unterschiedlichen Raten der kompletten Netzhautanlagerung, der Sehschärfe von 5/200 oder besser oder des Auftretens eines Glaukoms. In der mit Gas behandelten Gruppe fand sich allerdings eine höhere Hypotonie Rate. Bei mit Silikonöl behandelten Augen, die sich einer weiteren Operation unterziehen mussten, verblieb das Öl häufiger im Auge. Diese zeigten im Vergleich zu Augen bei denen das Öl entfernt wurde, eine höhere Rate der kompletten hinteren Netzhautanlagerung, eine höhere Rate der Sehschärfe von 5/200 oder mehr und ein geringeres Auftreten einer Keratopathie. Verglichen mit Augen, bei denen Öl entfernt wurde, hatten mit Gas behandelte Augen eine schlechtere Sehschärfe und eine vermehrte Rate an Hypotonien.¹⁴⁷

6. Studienziel

Die Vitrektomie wird seit dem Jahr 1980 als Operationsverfahren, vor allem bei Diabetiker/innen nach Auftreten einer Glaskörperblutung im Alltag erprobt. In einer großen multizentrischen Studie der „Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group“¹² wurde der Zeitpunkt für den operativen Einstieg untersucht. Von einer frühen Vitrektomie (innerhalb von drei Monaten) profitieren vor allem Typ I Diabetiker/innen mit einer Diabetesdauer von unter zwanzig Jahren.¹² Helbig et al¹⁴⁸ untersuchten den Visus im Langzeitverlauf nach erfolgter Vitrektomie in einer retrospektiven Studie mit 420 Augen. Eine Erblindung (definiert als ein Visus von 1/50 oder weniger) tritt in 25 Prozent der Augen nach sechs Monaten auf und steigt nach vier Jahren auf 41 Prozent. Innerhalb von zwei Jahren verschlechtert sich der Visus bei 24 Prozent der Augen.¹⁴⁸

Eine der bekanntesten Komplikationen nach Vitrektomie ist die Nachblutung. Studien zeigen, dass durch eine, nach Vitrektomie auftretende, Glaskörperblutung das Risiko einer funktionellen Sehverschlechterung fünf bis fünfundzwanzig Prozent beträgt.^{12 110 128} Um diese Nachblutungsgefahr zu reduzieren werden in der Regel temporäre Glaskörpertamponaden verwendet, wobei Luft, Gas und Silikonöl bzw. Mischsubstanzen zur Verfügung stehen.

Obwohl die Glaskörperblutung nach diabetischer Vitrektomie im klinischen Alltag eine häufige Komplikation ist (Schachat et al.¹⁴¹ berichtet 1983 über ein Auftreten von Glaskörperblutungen bei 75 % unmittelbar postoperativ), gibt es insgesamt wenig detaillierte Literatur über postoperative Nachblutungsraten bei Gastamponade (11,1 % in der Studie von Franzco et al¹⁴⁹ und 11,7 % in der Studie von Schiff et al¹⁵⁰ 5 bis 6 Monate nach Vitrektomie) und sie fehlt gänzlich nach Silikonölenfernung.

Traditionell wird Silikonöl im angloamerikanischen Raum auf Grund der späten Zulassungsbewilligung seltener verwendet. Dennoch wird diskutiert ob nicht eine weite Indikationsstellung für Silikonöl bei Diabetes bereits an die Grenze eines Kunstfehlers geht¹⁵¹, obwohl bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine große prospektiv randomisierte Studie über diese Tamponade bei diabetischer Retinopathie zu finden ist. In letzter Zeit haben sich Studien über die präoperative Verwendung von Avastin bei diabetischer Retinopathie genauer mit längerfristigen postoperativen Nachblutungsraten beschäftigt. Sie zeigen eine Inzidenz von 19 %¹⁵² bis 38,8 %¹⁴⁹ nach einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten.

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse von neunundvierzig Patienten/innen (58 Augen), die wegen proliferativer diabetischer Retinopathie und Glaskörperblutung vitrektomiert und mit Silikonöl tamponiert wurden und die im Zeitraum von August 2005 bis Februar 2009 an der Universitätsklinik für Augenheilkunde Graz eine Silikonölenfernung erhielten, zu evaluieren und deren Nachblutungsrate sowie Reoperationsrate über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren zu bestimmen.

7. Methoden

In unserer retrospektiven Studie an der Grazer Universitäts Augenklinik wurden in einer Datenbank alle Diabetiker/innen gesammelt, die im Zeitraum von August 2005 bis Februar 2009 mittels Silikonölentfernung nach Vitrektomie mit Silikonöltamponade von den zwei Operateuren M.V-P. und A.W operiert wurden.

Es wurden das Geschlecht, das Alter, der Zeitpunkt der Vitrektomie mit Silikonöltamponade und der Silikonölentfernung retrospektiv erhoben. Weiters wurden die klinischen Untersuchungsdaten der Patient/innen betreffend den Spaltlampenbefund und den Visus retrospektiv evaluiert. Nach Durchsicht der an der Augenklinik Graz vorliegenden Patient/innenakten wurden fehlende Daten, welche vor allem die Verlaufsbeobachtung nach Silikonölentfernung betreffen, durch Kontaktaufnahme mit den betreuenden Fachärzt/innen, erhoben.

An der Spaltlampe wurde der vor der Vitrektomie vorhandene Linsenstatus (phak, pseudophak, aphak) festgestellt und die Vorderkammer auf eine Rubeosis untersucht. Der Augenhintergrund und der Glaskörper wurden, im Rahmen einer Fundusuntersuchung an der Spaltlampe auf Blutungen unmittelbar postoperativ nach Silikonölentfernung, nach 6 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten, 12 Monaten und 24 Monaten nach Silikonölentfernung untersucht.

Der Fernvisus wurde an Snellen Tafeln evaluiert, in der Nähe wurden Metervisustafeln verwendet. Der Visus wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme und Entlassung bei Vitrektomie mit anschließender Silikonöltamponade, zum Zeitpunkt der Entlassung nach Vitrektomie, unmittelbar vor Silikonölentfernung, bei Entlassung nach Silikonölentfernung sowie sechs und zwölf Monate nach Silikonölentfernung, bestimmt. Zur statistischen Aufarbeitung wurde der Visus in logMAR umgerechnet. Aus den Patient/innenakten wurde weiters die Anzahl der Netzhaut-Laserbehandlungen vor und nach Vitrektomie evaluiert.

Zusätzlich wurden internistische Parameter der Patient/innen zum Zeitpunkt der Silikonölentfernung ausgewertet. Es wurden das Vorhandensein eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus, das Vorhandensein einer Hypertonie, definiert als ein Wert von $\geq 130/85$, und die Höhe des HbA1c Wertes, definiert als ein Normwert bis $\leq 6,5$ Prozent evaluiert. Die einzelnen Patient/innen wurden weiters auf laufende medikamentöse

Therapien wie die Einnahme von Antihypertensiva, oralen Antidiabetika, Insulin sowie von Gerinnungsmedikamenten untersucht.

Der klinische Ausgangsbefund der Patient/innen vor Vitrektomie mit Silikonöltamponade wurde durch M. V-P. in vier Gruppen je nach Ausprägung der proliferativen diabetischen Retinopathie eingeteilt. Augen mit einer Glaskörperblutung ohne sichtbare retinale Proliferationen wurden Gruppe 1 zugeteilt. In Gruppe 2 wurden Augen eingeteilt, die bereits gelasert wurden und in denen eine Rubeosis und Proliferationen zwar sichtbar aber nicht mehr aktiv waren, weiters waren zusätzliche Traktionen vorhanden. In Gruppe 3 wurden Augen mit aktiver Rubeosis und aktiven Proliferationen eingeteilt. Gruppe 4 beinhaltete Augen mit aktiver Rubeosis und extrem aktiven Proliferationen.

Alle Patient/innendaten wurden in einer Datenbank (Microsoft Office Excel, Seattle, Washington) gesammelt, statistisch mittels SPSS 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) ausgewertet und in graphischer bzw. tabellarischer Form dargestellt. Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten wurden mit parametrischen Tests (t-Test mit unabhängigen Stichproben, sowie Oneway Anova zur Varianzanalyse) ausgewertet. Bei nicht normalverteilten Daten wurden nicht parametrische Tests (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test) angewandt. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt.

8. Ergebnisse

Es wurden die Daten von insgesamt 62 Silikonölentfernungen nach vorhergehender Vitrektomie mit Silikonöltamponade von 49 Patient/innen mit proliferativer diabetischer Retinopathie (58 Augen) retrospektiv erhoben.

Alle Patient/innen wurden mittels 20-Gauge Vitrektomie operiert. 21 Augen waren zum Zeitpunkt der Vitrektomie bereits mittels Vitrektomie vorvitrektomiert. Die Geschlechterverteilung insgesamt betrug fünfzehn Frauen (30,61 %) und vierunddreißig Männer (69,39 %). Das mittlere Alter der Patient/innen bei Vitrektomie betrug 60 ± 14 Jahre (Alter zwischen 29-82 Jahre).

Die Dauer der Silikonöltamponade nach Vitrektomie betrug durchschnittlich $6,6 \pm 3,9$ Monate. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patient/innen nach Silikonölentfernung war $18,0 \pm 7,8$ Monate. Die Patient/innen wurden bis maximal 24 Monate nach Silikonölentfernung nachbeobachtet.

Zum Zeitpunkt der Vitrektomie waren 41 Augen (66 %) phak, 4 Augen (6 %) aphak und 17 Augen (28 %) pseudophak wovon 16 Augen eine Hinterkammerlinse und 1 Auge eine Vorderkammerlinse implantiert hatten. Während Silikonölentfernung wurde in 4 Augen auf Grund der Ausbildung einer klinisch signifikanten Katarakt eine Linsenentfernung mit anschließender Hinterkammerlinsenimplantation durchgeführt. Nach Silikonölentfernung musste in 16 Augen während der Nachbeobachtungszeit eine Katarakt Operation durchgeführt werden.

Vor Vitrektomie wurden 48 Augen (77,4 %) mittels Netzhautlaser vorbehandelt. Intraoperativ während Vitrektomie wurden 45 Augen (72,6 %) gelasert, postoperativ nach Vitrektomie erfolgten weitere Netzhautlaserungen an 21 Augen (33,9 %).

In 20 Augen (32,3 %) zeigte sich eine Rubeose der Iris zum Zeitpunkt der Vitrektomie, weitere 3 Augen entwickelten während Silikonöltamponade eine Rubeose und 3 Augen nach Silikonölentfernung.

34 Patient/innen (69,4 %) waren zum Zeitpunkt der Silikonölentfernung insulinpflichtig, wobei der durchschnittliche HbA1c $7,6 \text{ mg/dl} \pm 1,6$ betrug. 47 Patient/innen (96 %) waren Hypertoniker/innen und 23 Patient/innen (46,9 %) nahmen chronisch gerinnungshemmende Medikamente (n = 17 Acetylsalicylsäure, n = 2 Phenprocoumon, n = 4 Clopidogrel) ein.

Die Einteilung des Schweregrades der proliferativen diabetischen Retinopathie der operierten Augen erfolgt retrospektiv in 4 Gruppen (1 leicht bis 4 sehr schwer) in Gruppe 1 (Glaskörperblutung ohne retinale Proliferationen) mit 4 Silikonölentfernungen (6,5 %) an 4 Augen, Gruppe 2 (gelasert, Rubeosis und Proliferationen sichtbar jedoch nicht mehr aktiv) mit 36 Silikonölentfernungen (58,1 %) an 35 Augen, Gruppe 3 (aktive Rubeosis und aktive Proliferationen) mit 19 Silikonölentfernungen (30,7 %) an 18 Augen, Gruppe 4 (aktive Rubeosis und extrem aktive Proliferationen) mit 3 Silikonölentfernungen (4,8 %) an 2 Augen.

Der mittlere beste korrigierte Visus vor Vitrektomie mit Silikonöltamponade betrug $1,58 \log\text{Mar} \pm 0,77$ in 52 Augen mit weiteren 10 Augen die Lichtempfinden (LE) aufwiesen, präoperativ vor Silikonölentfernung war der Visus $0,95 \log\text{Mar} \pm 0,52$ in 62 Augen, sowie postoperativ nach Silikonölentfernung $1,18 \log\text{Mar} \pm 0,54$ in 61 Augen, ein Auge hatte zu diesem Zeitpunkt Lichtempfinden. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung, 6 Monate nach Silikonölentfernung, war der mittlere bestkorrigierte Visus $0,82 \log\text{Mar} \pm 0,6$ in 39 Augen, wovon weitere zwei Augen Lichtempfinden zeigten. Der mittlere bestkorrigierte Visus nach 12 Monaten betrug $1,06 \log\text{Mar} \pm 0,72$ in 40 untersuchten Augen weitere 4 Augen hatten zu diesem Zeitpunkt Lichtempfinden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Visus (logMar)

Zeitpunkt	mittlere Visus <u>gesamt</u> (logMar)	mittlere Visus Gruppe 1	mittlere Visus Gruppe 2	mittlere Visus Gruppe 3	mittlere Visus Gruppe 4
prä Vitrektomie	$1,58 \pm 0,77$	$1,65 \pm 0,85$	$1,69 \pm 0,74$	$1,37 \pm 0,79$	$1,35 \pm 0,81$
LE (%)	16,1	1,6	8,1	6,4	0
prä Silex	$0,95 \pm 0,52$	$1,02 \pm 0,32$	$0,88 \pm 0,48$	$1,02 \pm 0,59$	$1,33 \pm 0,84$
LE (%)	0	0	0	0	0
post Silex	$1,18 \pm 0,54$	$1,03 \pm 0,25$	$0,98 \pm 0,42$	$1,51 \pm 0,61$	$1,53 \pm 0,67$
LE (%)	1,6	0	1,6	0	0
6 Mo post Silex	$0,82 \pm 0,6$	$0,6 \pm 0,14$	$0,65 \pm 0,48$	$1,16 \pm 0,68$	$1,19 \pm 0,94$
LE (%)	4,8	0	4,8	0	0
12 Mo post Silex	$1,06 \pm 0,72$	0,7	$1,00 \pm 0,78$	$1,15 \pm 0,63$	$1,19 \pm 0,94$
LE (%)	9,1	0	6,8	2,3	0

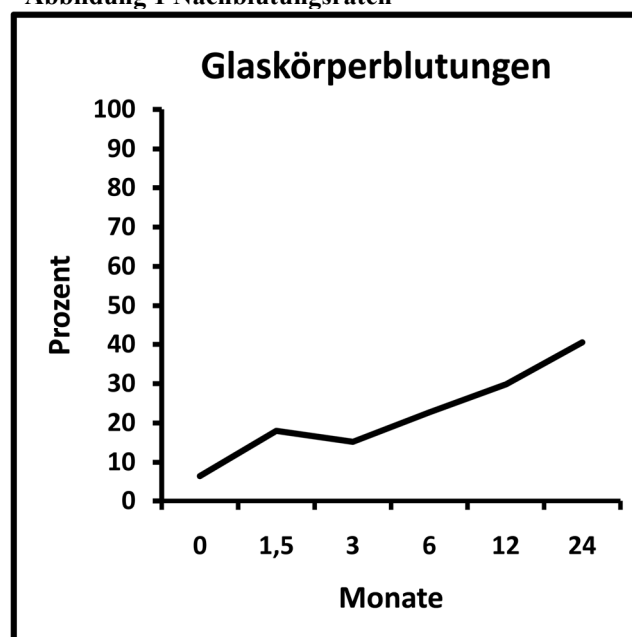
mittlere Visus gesamt: beinhaltet alle Visuse ohne Gradeinteilung

LE: bezeichnet zusätzliche Augen mit Lichtempfinden

Der Visusanstieg in allen untersuchten Augen zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen nach 6 und 12 Monaten verglichen mit dem Visus vor Vitrektomie verbesserte sich statistisch signifikant ($p < 0,05$) wobei der Visusabfall nach 12 Monaten verglichen mit dem Visus nach 6 Monaten nicht statistisch signifikant war ($p > 0,05$). Nach Unterteilung in Gruppen (1-4) zeigte sich eine statistische Signifikanz des bestkorrigierten Visus nach 6 Monaten verglichen mit dem Visus vor Vitrektomie von $p = 0,016$ in Gruppe 2. Der bestkorrigierte Visus nach 6 Monaten verglichen mit dem Visus vor Vitrektomie war in Gruppe 3 ($p = 0,248$) und in Gruppe 4 ($p = 0,689$) statistisch nicht signifikant. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 4 Gruppen zu den jeweiligen Zeitpunkten.

Insgesamt betrug der mittlere Zeitpunkt bis zum Auftreten erster Glaskörperblutungen nach Silikonölenentfernung 8,5 Monate.

Abbildung 1 Nachblutungsraten



Anteil der Glaskörperblutungen (%) nach bestimmten Zeiträumen, ausgehend von allen untersuchten Augen

- unmittelbar postoperativ nach Silikonölenentfernung: 4 von 62 Augen (6,5 %)
- 6 Wochen nach Silikonölenentfernung: 9 von 50 Augen (18 %)
- 3 Monate nach Silikonölenentfernung: 7 von 46 Augen (15,2 %)
- 6 Monate nach Silikonölenentfernung 10 von 44 Augen (22,7 %)
- 12 Monate nach Silikonölenentfernung 14 von 47 Augen (29,8 %)
- 24 Monate nach Silikonölenentfernung 15 von 37 Augen (40,5 %)

Unmittelbar postoperativ traten in 6,5 % (Abbildung 1) von 62 untersuchten Augen Glaskörperblutungen auf, der mittlere bestkorrigierte Visus in diesen Augen betrug $1,95 \log\text{Mar} \pm 0,56$ mit einem weiteren Auge, das Lichtempfinden zeigte. Sechs Wochen postoperativ stieg die Rate der Glaskörperblutungen auf 18 % (Abbildung 1) in 50 untersuchten Augen (bestkorrigierter Visus in den Augen mit Glaskörpernachblutung: $1,52 \log\text{Mar} \pm 0,65$), fiel nach drei Monaten auf 15,2 % (Abbildung 1) in 46 untersuchten Augen (bestkorrigierter Visus in den Augen mit Glaskörpernachblutung: $1,39 \log\text{Mar} \pm 0,81$, 1 Auge Lichtempfinden) und betrug 22,7 % (Abbildung 1) nach sechs Monaten in 44 untersuchten Augen (mittlere bestkorrigierte Visus $1,14 \pm 0,96 \log\text{Mar}$, 2 Augen Lichtempfinden). Nach zwölf Monaten zeigten sich in 29,8 % (Abbildung 1) der 47 untersuchten Augen Glaskörpernachblutungen (mittlere bestkorrigierte Visus $1,61 \pm 0,73 \log\text{Mar}$, 3 Augen Lichtempfinden). Vierundzwanzig Monate nach Silikonölenentfernung zeigte sich in 40,5 % (Abbildung 1) von 37 untersuchten Augen Glaskörperblutungen.

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Monaten zeigten sich Blutungen im Glaskörper nach 31 Silikonölenentfernungen in insgesamt 29 Augen (27 Patient/innen), wovon 14 (45,2 % von 31 Silikonölenentfernungen) rezidivierend auftraten. 10 Augen (16,1 % aller operierten Augen) mussten auf Grund von Glaskörperblutungen erneut vitrektomiert werden, weitere 5 Augen (8,1 %) wurden wegen Netzhautablösung, zwei Augen (3,2 %) wegen eines Rezidivs einer klinisch signifikanten proliferativen diabetischen Retinopathie vitrektomiert.

19 (70,4 %) der 27 Patient/innen die eine Glaskörperblutung in der Nachbeobachtungszeit zeigten waren insulinpflichtig, zusätzlich hatten 25 (92,6 %) Patient/innen eine Hypertonie. Die chronische Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten zeigte sich bei 10 (37,0 %) Patient/innen.

9. Diskussion

Seit Jahrzehnten werden im Rahmen der Vitrektomie verschiedene Glaskörpertamponaden als Therapie der Wahl, vor allem bei Diabetiker/innen, nach Auftreten von Glaskörperblutungen, eingesetzt. Im Gegensatz zu Gastamponaden, die nach einer gewissen Zeit resorbieren, muss Silikonöl in einer zweiten Operation wieder entfernt werden. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorliegende Literatur über die Silikonölchirurgie bei diabetischer Retinopathie gibt lediglich Aufschluss über den Visus und den Netzhautstatus nach Vitrektomie. Es findet sich jedoch bisher noch keine Studie, die die intravitreale Nachblutungsrate nach Silikonölenfernung definiert. In der vorliegenden Studie wird erstmals die Häufigkeit von Glaskörperblutungen nach bestimmten Zeiträumen retrospektiv untersucht.

Die rezentesten Studien^{149 150 152 153 154 155} wurden zum Vergleich mit der vorliegenden Arbeit herangezogen, da diese durch die Einführung neuer Operationstechniken und der Verwendung neuer Substanzen am ehesten vergleichbar sind.

In unserer Studie wurden 49 Patient/innen (58 Augen) mit einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum nach Silikonölenfernung von $18,0 \pm 7,8$ Monaten, eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit der oben angeführten Studien war zumeist erheblich kürzer (Tabelle 9). Es wurden präoperative Daten vor Durchführung der Vitrektomie erhoben. Das mittlere Alter der Patient/innen zum Zeitpunkt der Vitrektomie betrug in unserer Studie 60 ± 14 Jahre (Alter zwischen 20-82 Jahre), und ist somit mit den erwähnten größeren Arbeiten kongruent. (Tabelle 8) Allerdings unterscheiden sich unsere Patient/innen deutlich in anderen Parametern. (Tabelle 8)

32,3 % der Patient/innen wiesen im Rahmen der präoperativen Untersuchung mit der Spaltlampe eine Rubeosis auf, welche ein Hinweis auf eine stark vorangeschrittene proliferative diabetische Retinopathie ist. In der Studie von Yorston et al¹⁵⁵ fand sich lediglich in 3,5 % der Patient/innen eine Rubeosis und bei Franzco et al¹⁴⁹ in 11,1 % aller Patient/innen. In den übrigen angeführten Studien wurde die Rubeosis nicht erwähnt. Der Linsenstatus vor Vitrektomie ist mit den oben erwähnten Studien vergleichbar. Allerdings hat Schiff et al¹⁵⁰ nachgewiesen, dass der Linsenstatus keinen Einfluss auf die postoperative Nachblutungsrate hat. (Tabelle 8)

Tabelle 8: präoperative Daten vor Vitrektomie

	akt. Studie	Franzco et al ¹⁴⁹	Yang et al ¹⁵³		Lo et al ¹⁵²		Schiff et al ¹⁵⁰		Yeh et al ¹⁵⁴			Yorston et al ¹⁵⁵
Art	retrospektiv	prospektiv	prospektiv		retrospektiv		retrospektiv		retrospektiv			prospektiv
Gruppe		A	A		A		1 ^B	2 ^B	1 ^C	2 ^C	3 ^C	
Patient/innen	49	16	15	24			82		71			148
Augen	58	18	16	24	33	104	59	43	32	26	23	174
Frauen (%)	30,6		50	58			49,0		56,3	53,9	60,9	43,2
Männer (%)	69,4		50	42			50,9		43,7	46,1	39,1	56,8
Typ I (%)			18,7	12,5					15,6	15,4	13,1	29,7
Typ II (%)			81,2	87,5					84,4	84,6	86,9	70,3
Insulin (%)	69,4		18,7	12,5					15,6	15,4	13,1	79,7
Alter (Jahre)	60 ± 14	46	44,4 ± 11,4	50,2 ± 10,9	46,4	58,4	50,9 ± 14,8	60,0 ± 12,5	53,6 ± 11,1	54,3 ± 13,0	54,1 ± 11,6	53
Hyper-tonie (%)	96		62,5	70,8								76,3
Linsen-status phak (%)	66		81,2	70,8	82	53	57,8	-				82,2
pseudo-phak (%)	28		18,7	29,2	18	46						17,2
aphak (%)	6						-	42,2				0,57
Rubeosis (%)	32,3	11,11										3,5

A Augen, die mit Avastin vorbehandelt wurden

1^B phake Augen

2^B aphake/pseudophake Augen

1^C mit Laser therapierte Augen

2^C mit Laser und vorderer Kryotherapie therapierte Augen

3^C mit Laser und zusätzlicher Kryotherapie an den drei Sklerotomie Zugängen therapierte Augen

Auffallend ist, dass die in unserer Studie eingeschlossenen Patient/innen, im Vergleich zu den vorliegenden Studien, eine höhere Rate an Hypertoniker/innen (96 % versus 62,5 % bis 76,3 % in den Studien von Yang et al¹⁵³ und Yorston et al¹⁵⁵) und eine höhere Rate an Insulinpflichtigen Diabetiker/innen (69,4 % versus 12,5 % bis 18,7 % in den Studien von Yang et al¹⁵³ und Yeh et al¹⁵⁴) aufweisen. Lediglich Yorston et al¹⁵⁵ berichtet über ähnliche Raten an Insulinpflichtigen Diabetiker/innen (79,7 %). Weiters wurden in unserer Studie zum Zeitpunkt der Silikonölenfernung 23 Patient/innen (46,9 %) mit Gerinnungsmedikamenten behandelt. Hierzu gibt es keine Angaben in den Vergleichsstudien. Allerdings wurde im Rahmen des ETDRS Report No. 20¹⁵⁶

nachgewiesen, dass Aspirin keinen Einfluss auf das Auftreten von Glaskörperblutungen hat.

Vor, während und nach Vitrektomie wurden Laserkoagulationen (Tabelle 9) durchgeführt. Laut unseren Daten wurde in 77,4 % der Fälle (versus 70 bis 100 Prozent in den vorhandenen Studien) präoperativ ein Laser angewendet und intraoperativ in 72,6 % der Fälle (55,56 % in der Studie von Franzco et al¹⁴⁹). Insgesamt weist die im Vergleich zu anderen Studien hohe Anzahl von Patient/innen mit Rubeosis, Hypertonie, insulinpflichtigem Diabetes, der Anteil an Patient/innen, die mit Gerinnungsmedikamenten behandelt wurden sowie die erhebliche Zahl an Laseranwendungen vor Vitrektomie auf einen weiteren Fortschritt der Erkrankung in unsere Studie hin.

Die Unterschiedlichkeit der in Tabelle 9 angeführten Operationsindikationen und Operationsmethoden lassen die Schwierigkeit des Vergleichs deutlich erkennen und könnten die Resultate beeinflussen.

Tabelle 9: Daten betreffend die Operation

	akt. Studie	Franzco et al ¹⁴⁹	Yang et al ¹⁵³		Lo et al ¹⁵²		Schiff et al ¹⁵⁰		Yeh et al ¹⁵⁴			Yorston et al ¹⁵⁵
Gruppe		A	A		A		1 ^B	2 ^B	1 ^C	2 ^C	3 ^C	
Patient/innen	49	16	15	24			82		71			148
Augen	58	18	16	24	33	104	59	43	32	26	23	174
Laser präop. (%)	77,4	100			70	78			100			
Laser intraop. (%)	72,6	55,56										
Laser postop. (%)	33,9											
Zeitraum zw. Avastin-injektion und Operation (Tage) ^D		9	8		9,6 ± 6,4							
<u>Grund der Vitrektomie</u> traktive Netzhautablösung (%)		83,3			√		57,8		40,6	42,3	52,2	48,9
(nicht aufklarende) Glaskörperblutung (%)	100	16,67			√		37,2					49,4
Makulaödem (%)							4,9					-
aktive fibrovaskuläre Prolif.(%)			100						21,9	38,5	34,8	1,7
Beobachtungszeitraum (Monate)	18,0 ± 7,8 ^E	6	6		6		9,6 ± 2,7		19,4 ± 9,2	16,7 ± 9,5	8,9 ± 3,6	8
Sehschärfe (e/k) ^F	e	e	e		e		e		e			k
Glaskörperblutungen (e/k) ^F	e	k	e		e		e		e			k
<u>Tamponade</u> Silikonöl (%)	100	27,7							21,9	19,2	13	6,9
Gas (%)		16,7 SF ₆	100 C ₃ F ₈		39	22	100 Perfluor-karbonsgas		18,8	19,2	17,4	24,1 SF ₆ 10,3 C ₃ F ₈
Luft (%)		5,6										7,5
keine Tamponade (%)		50			61	78			59,3	61,6	69,6	51,2
<u>Instrumente</u> 20-Gauge (%)	100	100			58	36			100			
23-Gauge (%)					42	64						
25-Gauge (%)												

A Augen, die mit Avastin vorbehandelt wurden

1^B phake Augen

2^B aphake/pseudophake Augen

1^C mit Laser therapierte Augen

2^C mit Laser und vorderer Kryotherapie therapierte Augen

3^C mit Laser und zusätzlicher Kryotherapie an den drei Sklerotomie Zugängen therapierte Augen

D Mittelwert

E Nachbeobachtungszeit nach Silikonölenfernung (alle anderen Studien Nachbeobachtungszeit nach Vitrektomie)

F e bedeutet die Daten wurden zu bestimmten Zeiten einzeln erhoben, k bedeutet die Daten wurden kumulativ erhoben

In unserer Studie betrug die mittlere Nachbeobachtungszeit nach Silikonölentfernung $18,0 \pm 7,8$ Monate. Kontrolluntersuchungen wurden unmittelbar nach Silikonölentfernung, 6 Wochen, 3, 6, 12 und 24 Monate nach Silikonölentfernung durchgeführt. Im Vergleich mit den vorliegenden Studien weist unsere Studie die längste Nachbeobachtungszeit sowie die höchste Anzahl von Nachkontrolluntersuchungen während des gesamten Beobachtungszeitraumes auf.

In unserer Studie zeigt sich, dass sich im Verlauf die Sehschärfe nach Silikonölentfernung um knapp zwei Zeilen verbessert. Auffallend ist, dass sich die Sehschärfe nach 12 Monaten nach Silikonölentfernung wieder verschlechtert. (Tabelle 10) Dies könnte durch eine Zunahme eines Makulaödems, einer Katarakt oder durch einen höheren Anteil von geringfügigen Glaskörperblutungen zurückzuführen sein. Allerdings wurden diese Daten nicht in unserer Studie erfasst.

Verglichen mit der Studie von Lo et al¹⁵² zeigt sich, dass die Sehschärfe nach 3 Monaten nach Vitrektomie in beiden Gruppen um mehr als eine Zeile besser ist als in unserer Studie (Tabelle 10). Dies ist durch die schlechte Ausgangslage unserer Patient/innen erklärbar, wobei im Artikel von Lo et al¹⁵² zur Ausgangssituation der Patient/innen keine Angaben gemacht werden (Tabelle 8). Weitere Vergleiche können auf Grund der Unterschiedlichkeit der Angaben nicht gestellt werden. In unserer Studie weisen Patient/innen mit weiter vorangeschrittener diabetischer Retinopathie naturgemäß einen schlechteren Visus auf. (Tabelle 7) Zwischen den Gruppen unserer Patient/innen konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, was auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist.

Tabelle 10: Änderungen der Sehschärfe vor und nach Vitrektomie

	akt. Studie	Franzco et al ¹⁴⁹	Yang et al ¹⁵³		Lo et al ¹⁵²		Schiff et al ¹⁵⁰		Yorston et al ¹⁵⁵
Gruppe		A	A		A		1 ^B	2 ^B	
Patient/innen	49	16	15	24			82		148
Augen	58	18	16	24	33	104	59	43	174
präop. Sehschärfe	1,58 ± 0,77 ^D 0,95 ± 0,52 ^E	6/36 - HBW	56,3% niedrig 37,5% mittel 6,3% gut ^C	58,3% niedrig 29,2% mittel 12,5% gut ^C	1,47 ± 0,8	1,72 ± 0,9	≥20/40 5,0%, <20/40- >20/100 16,9%, ≤20/200 77,9%	≥20/40 2,3%, <20/40- >20/100 11,6%, ≤20/200 86,0%	27,7% <6/60 zum Zeitpunkt des Auftretens, 20,5% Typ 1, 30,8% Typ 2
postop. Sehschärfe (1 Monat)	1,18 ± 0,54 ^F 1,06 ± 0,62 ^G	9 besser, 2 unverändert, 7 schlechter	6,3% niedrig 25,0% mittel 68,8% gut ^C	37,5% niedrig 12,5% mittel 50,0% gut ^C	1,07 ± 0,9	0,87 ± 0,9	zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups (nach mind. 6 Monaten): 20/57 (20/20 - FZ)		zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups: 71,7% ≥ 6/60, 16,3% ≤ FZ, 11,1% < 6/60
postop. Sehschärfe (3 Monate)	1,03 ± 0,65 ^H	7 besser, 4 unverändert, 7 schlechter			0,76 ± 0,8	0,65 ± 0,6	≥20/40 33,8%, <20/40- >20/100 47,4%, ≤20/200 18,6%	≥20/40 2,3%, <20/40- >20/100 11,6%, ≤20/200 86,0%	
postop. Sehschärfe (6 Monate)	0,82 ± 0,60 ^I	14 besser, 1 unverändert, 3 schlechter							
Postop. Sehschärfe (12 Monate)	1,06 ± 0,72 ^J								

A Augen, die mit Avastin vorbehandelt wurden

FZ Finger zählen

1^B phake Augen

2^B aphake/pseudophake Augen

^C 3 Stadien der Sehschärfe: niedrig (< 1 Meter Finger zählen), mittel (> 1 Meter Finger zählen, aber < 20/200) gut (≥ 20/200)

^D mittlere beste korrigierte Visus vor Vitrektomie mit Silikonöltamponade (in 52 Augen, weitere 10 Augen mit Lichtempfinden)

^E mittlere beste korrigierte Visus vor Silikonölenfernung (in 62 Augen)

^F mittlere beste korrigierte Visus unmittelbar postoperativ nach Silikonölenfernung (in 61 Augen, 1 Auge mit Lichtempfinden)

^G mittlere beste korrigierte Visus 6 Wochen nach Silikonölenfernung (in 43 Augen, 1 Auge mit Lichtempfinden)

^H mittlere beste korrigierte Visus 3 Monate nach Silikonölenfernung (in 42 Augen, 2 Augen mit Lichtempfinden)

^I mittlere beste korrigierte Visus 6 Monate nach Silikonölenfernung (in 39 Augen, 2 Augen mit Lichtempfinden)

^J mittlere beste korrigierte Visus 12 Monate nach Silikonölenfernung (in 40 Augen, 4 Augen mit Lichtempfinden)

Während der Nachbeobachtungszeit von sechs Monaten traten in 32,3 % Glaskörperblutungen nach Silikonölenfernungen auf. Die Häufigkeit der Blutungen betrug in den Vergleichsstudien unmittelbar postoperativ bis sechs Monaten nach Vitrektomie 11,7 bis 38,8 %. (Tabelle 11) Die im Vergleich relativ hohe Nachblutungsrate führen wir darauf zurück, dass die in unserer Studie eingeschlossenen Diabetiker/innen zum Zeitpunkt der Silikonölenfernung an einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung leiden. Von den 27 Patient/innen, die eine Glaskörperblutung in der Nachbeobachtungszeit zeigten, waren 70,4 % (19 Patient/innen) insulinpflichtig, und 92,6 % (25 Patient/innen) hatten eine Hypertonie.

Tabelle 11: Blutungsraten

	akt. Studie	Franzco et al ¹⁴⁹	Yang et al ¹⁵³		Lo et al ¹⁵²		Schiff et al ¹⁵⁰		Yeh et al ¹⁵⁴			Yorston et al ¹⁵⁵
Gruppe		A	A		A		1 ^B	2 ^B	1 ^C	2 ^C	3 ^C	
Patient/innen	49	16	15	24			82		71			148
Augen	58	18	16	24	33	104	59	43	32	26	23	174
Postop. Blutung (%)	6,5	Silikonöl, Luft 0 SF ₆ 11,1 keine Tamponade 27,7					16,9	4,6				
≤4 Wochen (%)			0	4,2								
≥4 Wochen (%)			6,3	4,2								
6 Wochen (%)	18,0				15	13						
3 Monate (%)	15,2				0	0						
6 Monate (%)	22,7				5	8						
12 Monate (%)	29,8											
24 Monate (%)	40,5											
Overall Glaskörperblutung (%)	32,3	38,8				19 20 Gauge 12 23/25 Gauge	11,7		37,5	11,5	4,3	22
Zeitraum	nach 6 Monaten	innerhalb von 6 Monaten			innerhalb von 6 Monaten		postoperativ		nach 3,8±3,5 Monaten	nach 5-6 Monaten	nach 5 Monaten	nach 6 Monaten

A Augen, die mit Avastin vorbehandelt wurden

1^B phake Augen

2^B aphake/pseudophake Augen

1^C mit Laser therapierte Augen

2^C mit Laser und vorderer Kryotherapie therapierte Augen

3^C mit Laser und zusätzlicher Kryotherapie an den drei Sklerotomie Zugängen therapierte Augen

Der mittlere Zeitpunkt bis zum Auftreten erster Glaskörperblutungen nach Silikonölenentfernung betrug 8,5 Monate. Angaben dazu fanden sich lediglich in der Studie von Franco et al¹⁴⁹, in der 43,6 Tage (7-81 Tage) nach Vitrektomie erstmals Glaskörperblutungen auftraten. Auf Grund der sehr geringen Fallzahl der oben angeführten Studie lassen sich aber die Unterschiede nicht interpretieren.

Ein sehr interessantes Detail wurde in unserer Studie offensichtlich. Die Häufigkeit der Glaskörperblutungen bei proliferativer diabetischer Retinopathie nimmt zu, je weiter die Vitrektomie zurückliegt. Sechs Monate nach Silikonölenentfernung fanden sich in 22,7 % der Fälle Glaskörperblutungen und nach 12 Monaten in 29,8 %. (Tabelle 11) Diese Tendenz wird in der Studie von Lo et al¹⁵² bestätigt. Ein weiterer Hinweis findet sich auch im DRS Report Nr. 14¹⁵⁷, der über eine Verdoppelung des signifikanten Sehverlustes bei proliferativer diabetischer Retinopathie innerhalb von zwei Jahren berichtet, die sicherlich zum Teil auf Glaskörperblutungen zurückzuführen sind. Würde man den Blutungsanstieg von 7,1 % innerhalb von sechs Monaten von unserer Studie auf 2 Jahre (24 Monate) extrapolieren, so käme man auf eine Blutungsrate von 44 %. Die Richtigkeit dieser Annahme wird durch unsere Studie bestätigt. 24 Monate nach Silikonölenentfernung zeigten sich in 40,5 % von 37 untersuchten Augen Glaskörperblutungen. (Tabelle 11)

Unter diesem Gesichtspunkt wird der Vergleich mit der Literatur noch schwieriger, da unsere Evaluierung vom Zeitpunkt der Silikonölenentfernung gerechnet wird. Auf Grund der oben erwähnten Annahme müsste man aber ab dem Zeitpunkt der Vitrektomie die Blutungshäufigkeiten berechnen. Es wäre daher in unserer Studie ein Jahr nach Vitrektomie eine höhere Blutungshäufigkeit zu erwarten als die Beobachtete. Laut unserer Studie scheint die Verwendung von Silikonöl das Zeitfenster für die Blutungshäufigkeit um die Dauer der Tamponade zurückzusetzen.

Wenn man also die Berechnung vom Zeitpunkt der Vitrektomie beginnt, so sind in unserer Studie die Nachblutungsraten von 15 % nach 1-3 Monaten nach Silikonölenentfernung, also 9 Monate nach Vitrektomie, gut vergleichbar mit den Angaben nach 5-6 Monaten nach Vitrektomie ohne Silikonöltamponade in der Literatur (Tabelle 11), obwohl unser Patient/innengut eine weiter vorangeschrittene diabetische Retinopathie aufweist.

Die Reoperationsrate betrug nach insgesamt 24 Monaten 24,2 %, welche mit der Studie von Schiff et al¹⁵⁰ (Overall Reoperationsrate von 21,5 % nach 9,6 ± 2,7 Monate) vergleichbar ist. Nach einer mittleren Zeit von 8,6 ± 7,7 Monaten nach Silikonölenentfernung wurde in 8,1 % der Fälle eine Reoperation auf Grund einer Netzhautablösung durchgeführt. Dieser Wert lässt sich international nur mit Studien, die die Netzhautablösung nach Vitrektomie behandeln, vergleichen. In der Studie von Schrey et al¹⁴² wird über eine rhegmatogene Netzhautablösung in 4,3 % nach 22 ± 3,7 Tagen nach Vitrektomie berichtet. Unsere höhere Rate an Netzhautablösungen nach Silikonölenentfernung lässt sich wiederum auf die längere Nachbeobachtungszeit zurückführen.

Der Nachteil der vorliegenden Studie ist, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Die einzelnen Daten sowie der Grad der proliferativen diabetischen Retinopathie konnten nur retrospektiv, anhand der in der Augenklinik Graz oder bei den zuständigen Fachärzt/innen vorliegenden Befunde, erhoben werden und sind teilweise nicht vollständig. Die Anzahl der Fälle ist mit zweiundsechzig Operationen (58 Augen) relativ niedrig, jedoch mit den vorliegenden Studien vergleichbar.

Zusammenfassend wurden in unsere Studie Patient/innen mit weit fortgeschrittener diabetischer Retinopathie behandelt, sodass Vergleiche mit der Literatur nur eingeschränkt möglich sind. Es wurde eine Zunahme der intravitrealen Blutungen gefunden je länger der Beobachtungszeitraum war. Die Silikonöltamponade scheint das Zeitfenster für die Blutungshäufigkeit um die Dauer der Tamponade zurückzusetzen.

Um einen Nachweis zu erbringen, ob Silikonöl in der Behandlung der diabetischen Retinopathie von Vorteil ist, wäre eine prospektive randomisierte Studie mit höherer Patient/innenzahl mit einer Vergleichsgruppe wünschenswert.

10. Literaturverzeichnis

- ¹ Gandorfer A ,Kampik A. Pars-plana-Vitrektomie bei diabetischer Retinopathie. *Ophthalmologie* 2000; 97: 325-330
- ² Grehn F. (2008): *Augenheilkunde*. 30.Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- ³ Paulus Y.M., Gariano R.F. Diabetic retinopathy: a growing concern in an aging population. *Geriatrics* 2009; 64: 16-20
- ⁴ King H., Aubert R. E., Herman W. H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care* 1998; 21: 1414-1431
- ⁵ Sinha R., Fisch G., Teague B., et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-810
- ⁶ Zipris D. Epidemiology of type 1 diabetes and what animal models teach us about the role of viruses in disease mechanisms. *Clinical immunology* 2009; 131: 11-23
- ⁷ Klein R., Klein B.E., Moss S.E., et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526
- ⁸ Klein R., Klein B.E., Moss S.E., et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527-532
- ⁹ Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care* 2003; 26 (9): 2653-2664
- ¹⁰ Simó R., Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia* 2008; 51: 1574-1580

-
- ¹¹ Fong D.S., Ferris F.L., Davis M.D. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Am J Ophthalmol 1999; 127: 137-141
- ¹² Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Study Report No 5. Arch Ophthalmol 1990; 108: 958-964
- ¹³ Hörle S., Grüner F., Kroll P. Epidemiologie diabetischer Erblindungen-eine Übersicht. Klin Monatsblatt Augenheilkd 2002; 219: 777-784
- ¹⁴ Herold G. et al. (2007): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Gerd Herold Verlag, Köln
- ¹⁵ Kerner W. Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. Deutsches Ärzteblatt 1998;95: 3144-3148
- ¹⁶ Einarsdóttir A.B., Stefánsson E. Prevention of diabetic retinopathy. Lancet 2009; 373: 1316-1318
- ¹⁷ Diabetes Atlas Third Edition © International diabetes federation 2006; <http://www.eatlas.idf.org>
- ¹⁸ Giani G., Janka H.U., Hauner H., et al. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinie der deutschen Diabetes Gesellschaft. 2004
- ¹⁹ Österreichischer Diabetesbericht 2004; 1: Seite 53, Österreichische Diabetische Gesellschaft, <http://www.oedg.org/>
- ²⁰ Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005; 365: 1333-1346

-
- ²¹ Kerner W., Fuchs C., Radaelli M., et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. © Deutsche Diabetes – Gesellschaft (DDG) 2001: 1-44
- ²² Concannon P., Rich S.S., Nepom G.T. Genetics of type 1A Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 1646-1654
- ²³ Dietel M., Suttorp N., Zeitz M. (2005): *Harrisons Innere Medizin*, 16. Auflage, ABW – Wissenschaftsverlag, Berlin
- ²⁴ Kyvik K.O., Nystrom L., Gorus F., et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004; 47: 377-384
- ²⁵ Concannon P., Erlich H.A., Julier C., et al. Type 1 Diabetes: evidence for susceptibility loci from four genome-wide linkage scans in 1,435 multiplex families. *Diabetes* 2005; 54: 2995-3001
- ²⁶ Cox N.J., Wapelhorst B., Morrison V.A., et al. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 820-830
- ²⁷ Nerup J., Pociot F. A genomewide scan for type 1-diabetes susceptibility in Scandinavian families: identification of new loci with evidence of interactions. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 1301-1313
- ²⁸ Feltbower R.G., Bodansky H.J., McKinney P.A., et al. Trends in the incidence of childhood diabetes in south Asians and other children in Bradford, UK. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 162-166
- ²⁹ Raymond N.T., Jones J.R., Swift P.G., et al. Comparative incidence of Type 1 diabetes in children aged under 15 years from South Asian and white or other ethnic backgrounds in Leicestershire, UK, 1989 to 1998. *Diabetologia* 2001; 44: 32-36

-
- ³⁰ Jaeckel E., Manns M., von Herrath M. Viruses and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 958: 7-25
- ³¹ Honeyman M.C., Coulson B.S., Stone N.L. et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1319-1324
- ³² Hays N.P., Galassetti P.R., Coker R.H. Prevention and treatment of type 2 diabetes: Current role of lifestyle, natural product, and pharmacological interventions. *Pharmacol Ther.* 2008; 118(2): 181-191
- ³³ Jin W., Patti M.E. Genetic determinants and molecular pathways in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Clinical Science* 2009;116: 99-111
- ³⁴ Lazar M.A. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005; 307: 373-375
- ³⁵ Manson J.E., Rimm E.B., Stampfer M.J., et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338: 774-778
- ³⁶ Olufadi R, Byrne C.D. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61: 697-706
- ³⁷ Astrup A. Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity. *Public Health Nutrition* 2001; 4 (2b): 499-515
- ³⁸ Pierce M., Keen H., Bradley C. Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin-dependent diabetes. *Diabet Med.* 1995; 12: 6-13
- ³⁹ Tattersal R.B., Fajans S.S. Prevalence of diabetes and glucose intolerance in 199 offspring of thirty-seven conjugal diabetic parents. *Diabetes* 1975; 24: 452-462

-
- ⁴⁰ Lyssenko V. and Leif Groop. Genome-wide association study for type 2 diabetes: clinical applications. *Current opinion in Lipidology* 2009; 20: 87-91
- ⁴¹ Martin S., Dreyer M., Kiess W. et al. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2: 155-156
- ⁴² Atkinson M.A., Eisenbarth G.S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358: 221-229
- ⁴³ Matthaer S., Häring H.U. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2: 157-161
- ⁴⁴ Kerner W., Brückel J. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2: 131-133
- ⁴⁵ Hammes H.P., Lemmen K.D. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2: 147-150
- ⁴⁶ Haslbeck M., Luft D., Neundörfer B., et al. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2: 134-140
- ⁴⁷ Hasslacher C., Wolf G., Kempe P., et al. Diabetische Nephropathie. *Diabetologie* 2008; 3 Suppl 2: 143-146
- ⁴⁸ Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367: 847-858
- ⁴⁹ National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). Diabetes Prevention Program. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/preventionprogram/>
- ⁵⁰ Matthaer S., Bierwirth R., Fritsche A., et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Leitlinie der DDG 2008. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
-

-
- ⁵¹ Shalitin S., Phillip M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Horm Res* 2008; 70: 14-21
- ⁵² Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787
- ⁵³ Kohner E.M. Diabetic retinopathy. *BMJ* 1993;307: 1195-1199
- ⁵⁴ Gariano R.F., Gardner T.W. Retinal angiogenesis in development and disease. *Nature* 2005; 438: 960-966
- ⁵⁵ Rakovac I., Plank J., Jeitler K., et al. Health status of type 2 diabetics in Austria- perspective of quality improvement initiative. *Wien Med Wochenschr* 2009; 159: 126-133
- ⁵⁶ Frank R.N. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 48-58
- ⁵⁷ Kanski J.J. (2008): *Klinische Ophthalmologie, Lehrbuch und Atlas*. 6. Auflage. Urban & Fischer Verlag, München
- ⁵⁸ Wilkinson C.P., Ferris F.L., Klein R.E., et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682
- ⁵⁹ Olk R.J., Lee C.M. (1993): *Diabetic retinopathy. Practical Management*. J.B. Lippincott Company, Philadelphia
- ⁶⁰ Early treatment diabetic retinopathy research group. ETDRS Report No. 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 823-833
- ⁶¹ Stur M., Egger S., Haas A., et al. Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Augenerkrankung. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119/15-16 (Suppl 2): 41-48
-

-
- ⁶² Diabetes 2000 symposium at the annual meeting of the American Academy of Ophthalmology, Anaheim, California, October, 1991.
- ⁶³ Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I oder type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996; 94: 505-537
- ⁶⁴ Bodanowitz S., Hesse L., Weinand F., et al. Vitrectomy in diabetic patients with a blind fellow eye. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74 (1): 84-88
- ⁶⁵ Summary benchmarks for preferred practice pattern ® guidelines. American academy of ophthalmology 2008.
<http://one.aao.org/SearchResults.aspx?q=Summary%20benchmarks%20for%20preferred%20practice%20pattern%20??%20guidelines.%20American%20academy%20of%20ophthalmology%202008.&t=o&type=0>
- ⁶⁶ Early Treatment Diabetes Retinopathy Study Research Group. ETDRS Report No. 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-785
- ⁶⁷ Mohamed Q., Gillies M.C., Wong T.Y. Management of diabetic retinopathy: a systemic Review. *JAMA* 2007; 298 (8): 902-916
- ⁶⁸ Diabetic Retinopathy Study research group. A modification on the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Report No 7.
Invest Ophthalmol Vis Sci 1981; 21: 210-226
- ⁶⁹ Lindgren G., Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage.
Curr Opin Ophthalmol 1996; 7 (3): 13-19
- ⁷⁰ Klein R., Knudtson M.D., Lee K.E., et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008; 115: 1857-1880

-
- ⁷¹ Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978; 85 (1): 82-106
- ⁷² Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study research group. *Am J Ophthalmol* 1976; 81 (4): 383-396
- ⁷³ Neubauer A.S., Ulbig M.W. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007; 221: 95-102
- ⁷⁴ Fong D.S., Girach A., Boney A. Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2007; 27: 816-824
- ⁷⁵ Ciulla T.A., Rosenfeld P.J. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 158-165
- ⁷⁶ Strom C., Sander B., Klemp K., et al. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3855-3858
- ⁷⁷ Aiello L.P., Davis M.D., Girach A., et al. PKC-DRS2 Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113 (12): 2221-2230
- ⁷⁸ Kabbinnavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L., et al. Phase II, randomised trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/lecovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 60-65
- ⁷⁹ Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., et al. A randomised trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434

-
- ⁸⁰ Williams G.A. Ranibizumab versus Bevacizumab for the treatment of neovascular macular degeneration: CATT study. http://www.clinical-ophthalmology.com/index.php?option=com_content&view=article&id=52
- ⁸¹ Wu L., Martinez-Castellanos M.A., Quiroz-Mercado H., et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES).
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246: 81-87
- ⁸² Moss S.E., Klein R., Klein B.E. The incidence of vision loss in a diabetic population. Ophthalmology 1988; 95 (10): 1340-1348
- ⁸³ Early treatment diabetic retinopathy study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Arch Ophthalmol 1985; 103: 1796-1806
- ⁸⁴ Bresnick G.H. Diabetic macular edema. A review. Ophthalmology 1986; 93: 989-997
- ⁸⁵ Davis T.M., Cull C.A., Holman R.R. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective diabetes study (UKPDS 55)
Diabetes Care 2001; 24 (7): 1167-1174
- ⁸⁶ Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J., et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001; 44 (2): 156-163
- ⁸⁷ Klein R., Klein B.E., Moss S.E., et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. Ophthalmology 1995; 102: 7-16
- ⁸⁸ Tranos P.G., Wickremasinghe S.S., Stangos N.T., et al. Macular edema. Surv Ophthalmol 2004; 49: 470-490
-

-
- ⁸⁹ Chew E.Y., Klein M.L., Ferris F.L. 3rd. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1079-1084
- ⁹⁰ Lopes de Faria J.M., Jalkh A.E., Trempe C.L., et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 170-175
- ⁹¹ Klein R., Meuer S.M., Moss S.E., et al. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1386-1391
- ⁹² Otani T., Kishi S., Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693
- ⁹³ Panozzo G., Parolini B., Gusson E., et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004; 19: 13-20
- ⁹⁴ Fraser-Bell S., Kaines A., Hykin P.G. Update on treatments for diabetic macular edema. *Current Opinion in Ophthalmology* 2008; 19: 185-189
- ⁹⁵ The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no 4, *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27: 265-272
- ⁹⁶ The Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 271-282
- ⁹⁷ Lewis H., Abrams G.W., Blumenkranz M.S., et al. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloid traction. *Ophthalmology* 1992; 99: 753-759
- ⁹⁸ Kadonosono K., Itoh N., Ohno S. Perifoveal microcirculation before and after vitrectomy for diabetic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 740-744
-

-
- ⁹⁹ Avcı R., Kaderli B., Akalp F.D. Intravitreal triamcinolone injection for chronic diffuse diabetic macular oedema. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34 (1): 27-32
- ¹⁰⁰ Jonas J.B., Kreissig I., Sofker A., et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61
- ¹⁰¹ Martidis A., Duker J.S., Greenberg P.B., et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-927
- ¹⁰² Sutter F.K., Simpson J.M., Gillies M.C. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment. Three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 2044-2049
- ¹⁰³ Faghihi H., Taheri A., Farahvash M.S., et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection at the end of vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: a randomized, clinical trial. *Retina* 2008; 28: 1241-1246
- ¹⁰⁴ Sachsenweger M. (2003): *Duale Reihe. Augenheilkunde*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- ¹⁰⁵ Hasenfratz G. Intraokulare Ultraschalldiagnostik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225: 103-120
- ¹⁰⁶ Jaffe G.J., Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 156-169
- ¹⁰⁷ Mirza R.G., Johnson M.W., Jampol L.M. Optical coherence tomography use in evaluation of the vitreoretinal interface: A review. *Survey of ophthalmology* 2007; 52 (4): 397-421

-
- ¹⁰⁸ Smiddy W.E., Flynn H.W. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Survey of Ophthalmology* 1999; 43 (6): 491-507
- ¹⁰⁹ Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Two year course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) report #1. *Ophthalmology* 1985; 92(4): 492-502
- ¹¹⁰ Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 2. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1644-1652
- ¹¹¹ Chaudhry N.A., Lim E.S., Saito Y., et al. Early vitrectomy and endolaser photocoagulation in patients with type 1 diabetes with severe vitreous hemorrhage. *Ophthalmology* 1995; 102 (8): 1164-1169
- ¹¹² Reddy V.M., Zamora R.L., Olk R.J. Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 760-766
- ¹¹³ Vine A.K. The efficacy of additional argon laser photocoagulation for persistent, severe proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92: 1532-1537
- ¹¹⁴ Favard C., Guyot-Argenton C., Assouline M., et al. Full panretinal photocoagulation and early vitrectomy improve prognosis of florid diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996; 103: 561-574
- ¹¹⁵ Heimann H., Bartz-Schmidt K.U., Bornfeld N., et al. Primäre Pars-plana-Vitrektomie. Techniken, Indikationen und Ergebnisse. *Ophthalmologie* 2008; 105: 19-26
- ¹¹⁶ Augustin A.J., Offermann I. Möglichkeiten und Grenzen der innovativen Vitrektomiesysteme. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007; 224: 707-715

-
- ¹¹⁷ Rizzo S., Genovesi-Ebert F., Murri S., et al. 25-Gauge, sutureless vitrectomy and standard 20-Gauge pars-plana vitrectomy in idiopathic epiretinal membrane surgery: a comparative pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 472-479
- ¹¹⁸ Heimann H. Primäre 25- und 23-Gauge-Virektomie in der Behandlung der rhegmatogenen Netzhautablösung – sinnvolle Ergänzung oder Schritt in die falsche Richtung?. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2008; 225: 947-956
- ¹¹⁹ Blankenship G.W., Machemer R. Long-term diabetic vitrectomy results. Report of 10 year follow-up. *Ophthalmology* 1985; 92 (4): 503-506
- ¹²⁰ Helbig H. Surgery for diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2007; 221: 103-111
- ¹²¹ Szurman P., Bartz-Schmidt K.U. Silikonöl in der Netzhautchirurgie. *Ophthalmologie* 2000; 97: 514-525
- ¹²² Hiscott P., Magee R.M., Colthurst M., et al. Clinicopathological correlation of epiretinal membranes and posterior lens opacification following perfluorohexyloctane tamponade. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 179-183
- ¹²³ Schatz B., Langmann G., Faulborn J. Erfahrungen mit Fluoron (F₆H₈) als Tamponade in der komplexen Netzhautchirurgie. *Spektrum Augenheilkd* 2001; 15: 238-241
- ¹²⁴ Hoerauf H., Roider J., Kobuch K., et al. Perfluorohexylethan (O62) as ocular endotamponade in complex vitreoretinal surgery. *Retina* 2005; 25: 479-488
- ¹²⁵ Pearson R.V., McLeod D., Gregor Z.J. Removal of silicone oil following diabetic vitrectomy. *Br. J. Ophthalmol.* 1993; 77: 204-207
- ¹²⁶ The Silicone Study group. Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 1. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 770-779
-

-
- ¹²⁷ Vitrectomy with silicone oil or perfluoropropane gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of a randomized clinical trial. Silicone Study Report 2. Arch Ophthalmol 1992; 110: 780-792
- ¹²⁸ Machemer R., Blankenship G. Vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. Ophthalmology 1981; 88: 643-646
- ¹²⁹ Aaberg T.M. Clinical results in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment. Am J Ophthalmol 1979; 88(2): 246-253
- ¹³⁰ Rice T.A., Michels R.G., Rice E.F. Vitrectomy for diabetic traction retinal detachment involving the macula. Am J Ophthalmol 1983; 95: 22-33
- ¹³¹ Thompson J.T., de Bustros S., Michels R.G., et al. Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction detachment of the macula. Arch Ophthalmol 1987; 105: 497-502
- ¹³² Williams D.F., Williams G.A., Hartz A., et al. Results of vitrectomy for diabetic traction retinal detachments using the en bloc excision technique. Ophthalmology 1989; 96: 752-758
- ¹³³ Thompson J.T., de Bustros S., Michels R.G., et al. Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction-rhegmatogenous retinal detachment. Arch Ophthalmol 1987; 105: 503-507
- ¹³⁴ Ibarra M.S., Hermel M., Prenner J.L., et al. Longer-Term outcomes of transconjunctival sutureless 25-gauge vitrectomy. Am J Ophthalmol 2005; 139: 831-836
- ¹³⁵ Gupta A., Chen C.S., Savar L., et al. 25-Gauge transconjunctival vitrectomy safety: cataract progression. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005; 46: 5458-B661

-
- ¹³⁶ Helbig H., Kellner U., Bornfeld N., et al. Cataract surgery and YAG-Laser capsulotomy following vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ger J Ophthalmol* 1996; 5: 408-414
- ¹³⁷ Melberg N.S., Thomas M.A. Nuclear sclerotic cataract after vitrectomy in patients younger than 50 years of age. *Ophthalmology* 1995; 102: 1466-1471
- ¹³⁸ Lahey J.M., Francis R.R., Kearney J.J. Combining phacoemulsification with pars plana vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: a series of 223 cases. *Ophthalmology* 2003; 110: 1335-1339
- ¹³⁹ Senn P., Schipper I., Perren B. Combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation in the capsular bag: a comparison to vitrectomy and subsequent cataract surgery as a two-step procedure. *Ophthalmic Surg Lasers* 1995; 26: 420-428
- ¹⁴⁰ Shinoda K., O'hira A., Ishida S., et al. Posterior synechia of the iris after combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45: 276-280
- ¹⁴¹ Schachat A.P., Oyakawa R.T., Michels R.G. et al. Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology* 1983; 90: 522-530
- ¹⁴² Schrey S., Krepler K., Wedrich A. Incidence of rhegmatogenous retinal detachment after vitrectomy in eyes of diabetic patients. *Retina* 2006; 26: 149-152
- ¹⁴³ Virata S.R., Kylstra J.A. Postoperative complications following vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy with sew-on and noncontact wide-angle viewing lenses. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32: 193-197
- ¹⁴⁴ Messmer E., Bornfeld N., Oehlschlager U., et al. Epiretinal membrane formation after pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200: 267-272
-

-
- ¹⁴⁵ Bhende M., Agraharam S.G., Gopal L., et al. Ultrasound biomicroscopy of sclerotomy sites after pas plana vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage. *Ophthalmology* 2000; 107: 1729-1736
- ¹⁴⁶ Martin D.F., McCuen B.W. 2nd. Efficacy of fluid-air exchange for postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 457-463
- ¹⁴⁷ Abrams G.W., Azen S.P., McCuen B.W., et al. Vitrectomy with silicone oil or long-acting gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy: results of additional and long-term follow-up. Silicone Study Report 11. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (3): 335-344
- ¹⁴⁸ Helbig H., Kellner U., Bornfeld N., et al. Langzeitverlauf des Visus nach Vitrektomie bei diabetischer Retinopathie. *Ophthalmologie* 1997; 94: 268-272
- ¹⁴⁹ Franzco J.Y., Frcoc C.W., Franzco P.A., et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008; 36: 449-454
- ¹⁵⁰ Schiff W.M., Barile G.R., Hwang J.C., et al. Diabetic vitrectomy. Influence of lens status upon anatomic and visual outcomes. *Ophthalmology* 2007; 114: 544-550
- ¹⁵¹ McLeod D. Silicone oil in diabetic vitrectomy. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87 (10): 1303-1306
- ¹⁵² Lo W.R., Kim S.J., Aaberg T.M., et al. Visual outcomes and incidence of recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy in diabetic eyes pretreated with bevacizumab (Avastin). *Retina* 2009; 29: 926-931

-
- ¹⁵³ Yang C.M., Yeh P.T., Yang C.H., et al. Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 211-217
- ¹⁵⁴ Yeh P.T., Yang C.M., Yang C.H., et al. Cryotherapy of the anterior retina and sclerotomy sites in diabetic vitrectomy to prevent recurrent vitreous hemorrhage: an ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology* 2005; 112: 2095-2102
- ¹⁵⁵ Yorston D., Wickham L., Benson S., et al. Predictive clinical features and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 365-368
- ¹⁵⁶ Chew E.Y., Klein M.L., Murphy R.P. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 20. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113: 52-55
- ¹⁵⁷ The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1987; 27: 239-253

Curriculum vitae

Stefanie Maria JUDMAIER

Geburtsdatum 01.08.1985
Geburtsort LKH Leoben
Staatsangehörigkeit Österreich
Religionsbekenntnis römisch-katholisch
Familienstand ledig



E-Mail stefaniemaria.judmaier@stud.medunigraz.at
judmaier_stefanie@gmx.at

Persönliche Interessen Musik, Tiere, Sport, Malerei

Schulische Ausbildung

1991-1995 Volksschule Leoben-Donawitz; Lorberaustraße 9, 8700 Leoben
1995-2003 BG/BRG Leoben neu; Moserhofstraße 7a, 8700 Leoben
16.06.2003 Matura mit gutem Erfolg

1993-1995 Blockflöte, Öffentliche Kunst und Musikschule Leoben
1995-2005 Klassische Gitarre, Öffentliche Kunst und Musikschule Leoben
06.06.2005 Abschlussprüfung im Fach Klassische Gitarre mit ausgezeichnetem Erfolg, Öffentliche Kunst und Musikschule Leoben
2005-2009 E-Gitarre, Öffentliche Kunst und Musikschule Leoben

Universitäre Ausbildung

September 2003 Inskription an der Medizinischen Universität Graz, Humanmedizin
08.11.2004 Abschluss 1. Studienabschnitt
11.02.2009 OSKE und Abschluss des 2. Studienabschnitts
November 2009 Abschluss des 3. Studienabschnitts; Studienende

Tätigkeiten im Medizinischen Bereich

Famulaturen

- 02/2005 2 Wochen Chirurgie (LKH Leoben)
- 03/2005 2 Wochen Chirurgie (LKH Leoben)
- 09/2005 3 Wochen Innere Medizin (LKH Knittelfeld)
- 04/2007 2 Wochen Radiologie (LKH Leoben)
- 02/2008 4 Wochen Neurologie (Barmherzige Brüder Graz-Eggenberg)
- 08/2008 3 Wochen Kinderheilkunde (LKH Leoben)

Praktikum im Rahmen des 6. Studienjahres

- 03-04/2009 120 Stunden Augenheilkunde (LKH Graz)
- 04-05/2009 240 Stunden Innere Medizin / Angiologie (LKH Graz)
- 07/2009 240 Stunden Chirurgie / Kinderchirurgie (Universitätsklinik Heidelberg, Deutschland)
- 10/2009 120 Stunden Allgemeinmedizin bei Dr. Schopper (Graz-Andritz)

Feriarbeit im medizinischen Bereich

- 09/2007 4 Wochen Praktikum Arbeitsmedizin (voest Alpine Bahnsysteme GmbH & Co KG Leoben-Donawitz)
- 08-09/2008 6 Wochen Praktikum Arbeitsmedizin (voest Alpine Bahnsysteme GmbH & Co KG Leoben-Donawitz)

weitere Feriarbeiten

- 2002-2008 19 Wochen Voest Alpine Stahl Donawitz (Büro-Archiv, Pauserei)
11 Wochen At&s AG Leoben (Produktion)
7 Wochen Stadtgemeinde Leoben (Büro-Abtlg. Presse/Stadtwerke)
10 Wochen Billa AG (Kassa)
Action Agency GmbH Agentur für Marketing (Werbung)
- 2007-2009 Gelegenheitsarbeiten an der Medizinischen Universität Graz (Abteilung Presse, OSKE Simulationspatientin)

Besondere Kenntnisse

- **Sprachen** Englisch in Wort und Schrift
Französisch in Wort und Schrift
Latein
- **EDV** MS Word, MS Excel, MS Powerpoint, MS Access
- **Musik** Blockflöte, Gitarre, E-Gitarre, Hausmusik, Chorgesang