

---

Nicht-mydriatische Untersuchung mit dem  
Ultraweitwinkel-Scanning-Laser-  
Ophthalmoskop im Vergleich zur Fundus-  
Farbfotografie bei diabetischer Retinopathie

Indrawati Hadi

---



2015

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Ludwig–Maximilians–Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. A. Kampik

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
vorgelegt von  
Indrawati Hadi  
aus Surabaya, Indonesien

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. med. Marcus Kernt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. habil. Ines Lanzl  
Prof. Dr. med. Arnd Garndorfer

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2015

## Eidesstattliche Versicherung

**Hadi, Indrawati**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Nicht-mydratische-Untersuchung mit dem  
Ultraweitwinkel-Scanning-Laser-Ophthalmoskop im Vergleich zur Fundusfarbfotografie  
bei diabetischer Retinopathie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**München, 09.03.2015**

---

Ort, Datum



Unterschrift Doktorandin/Doktorand

*Für meine Mutter, Yonata, und Sien*

# Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1 Einleitung .....	1
1.1 Diabetes mellitus .....	1
1.2 Diabetische Retinopathie.....	3
1.2.1 Epidemiologie .....	3
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese.....	4
1.2.3 Stadieneinteilung.....	5
1.2.4 Aktuelle Therapiemöglichkeiten .....	10
1.3 Prävention der diabetischen Retinopathie .....	16
1.3.1 Screening auf diabetische Retinopathie .....	16
1.3.2 Screening aus Patientenperspektive .....	18
1.3.3 Screeningmethoden und Telemedizin .....	18
Kapitel 2 Zielsetzung .....	23
Kapitel 3 Material und Methoden .....	25
3.1 Patienten .....	25
3.1.1 Einschlusskriterien .....	25
3.1.2 Ausschlusskriterien .....	25
3.2 Datenerfassung .....	25
3.3 Optomap-Ultraweitwinkel-Untersuchung.....	27
3.4 ETDRS 7-Feld-Fundusfotografie .....	28
3.5 Grading.....	29
Kapitel 4 Ergebnisse.....	31
4.1 Deskription des Patientenkollektivs .....	31
4.2 Übereinstimmung bezüglich eines Makulaödems.....	32
4.3 Übereinstimmung zwischen beiden Gradern .....	33

4.4 Vergleich von DR-Stadium basierend auf Schwellenwert.....	33
4.5 Übereinstimmung zwischen Imagingmethoden und klinischer Untersuchung.....	34
Kapitel 5 Diskussion .....	36
Kapitel 6 Zusammenfassung .....	42
Literaturverzeichnis.....	45
Anhang .....	52
A. Glossar .....	52
B. Datenerhebungsbogen .....	54
Danksagung.....	55
Lebenslauf.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Prävalenz des Diabetes nach Altersgruppen (Heidemann C et al., 2011).....	2
Abbildung 2: Nicht-proliferative diabetische Retinopathie mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen (Pfeilspitzen), harten Exsudaten (Pfeil) und Cotton-wool-Herden (Pfeilspitzen schwarz) (G. K. Lang, 2008).....	7
Abbildung 3: Proliferative diabetische Retinopathie mit Neovaskularisationen (Pfeile) (G. K. Lang, 2008) .....	9
Abbildung 4: Sieben standardisierte Felder der modifizierten <i>Airlie House Klassifikation</i> (gezeigt am rechten Auge): Feld 1 zentriert auf der Papille; Feld 2 zentriert auf der Makula; Feld 3 temporal der Makula; die Felder 4 bis 7 sind tangential zu den horizontalen Linien über dem oberen und unteren Pol der Papille bzw. zu der vertikalen Linie durch das Zentrum der Papille ("ETDRS Report No.10 incl Grading Schemes.pdf," 1991).....	20
Abbildung 5: Beispiel eines Auges mit proliferativer diabetischer Retinopathie in der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard (Abbildung 5.a) und im korrespondierenden Optomap-Ultraweitwinkel-SLO-Scan (Abbildung 5.b). Deutlich sind die präretinalen Blutungen am unteren Gefäßbogen und neovaskuläre Proliferationen zu erkennen. Im unteren Teil des Optomap-Scans sind Zilien und Teile des Lids zu sehen. ....	28
Abbildung 6: Ein weiteres Beispiel eines bereits ausgiebig panretinal gelaserten Auges mit proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) und subhyaloidaler Blutung in der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard (Abbildung 6.a) und im korrespondierenden Optomap-Ultraweitwinkel-SLO-Scan (Abbildung 6.b). Die panretinale Laserung ist nur im Optomap-Scan deutlich zu erkennen.....	29
Abbildung 7: Übereinstimmung des DR-Stadiums zwischen Optomap und 7-Feld-Fundusfotografie .....	34

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale (American Academy of Ophthalmology, 2002; G. K. Lang, 2008; Wilkinson et al., 2003).....	12
Tabelle 2: Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale (Wilkinson et al., 2003) .....	13
Tabelle 3: Verteilung der Patienten nach Stadium der DR und CSME .....	31
Tabelle 4: Zahl der Augen in jeder ETDRS-Kategorie für Grader 1 mittels 7-Feld-Fundusfotografie und Optomap. Insgesamt bestand eine höhere Übereinstimmung (Kappa 0.792). .....	32
Tabelle 5: Übereinstimmung des Gradings bezüglich des diabetischen Makulaödems, Grading anhand 7-Feld-Fundusfotografie versus Optomap-Fundusbild (internationale Klassifikation) ....	33

# Kapitel 1 Einleitung

## 1.1 Diabetes mellitus

Bei Diabetes mellitus (DM) handelt es sich um chronische Stoffwechselkrankheiten, die eine Hyperglykämie als gemeinsames Leitsymptom haben (Longo et al., 2008). Der Diabetes mellitus basiert auf einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin, der unbehandelt zur Schädigung der Blutgefäße und des Nervensystems führt (Herold). Weltweit stieg in den letzten zwei Jahrzehnten die Prävalenz des DMs drastisch an. Dieses Phänomen lässt sich auf den verbesserten Lebensstandard sowie auf eine vermehrte Aufnahme von fett- und kohlenhydratreicher Ernährung zurückführen. Die Zahl der DM-Patienten hat sich von ca. 30 Millionen im Jahr 1985 auf 177 Millionen im Jahr 2000 erhöht. Schätzungsweise werden 2030 mehr als 360 Millionen Menschen an DM erkrankt sein (Longo et al.). In der Bundesrepublik Deutschland leiden ca. 5,98 Millionen Erwachsene an Diabetes, von denen mehr als 90% Typ-2-Diabetiker und ca. 5% Typ-1-Diabetiker sind. Die Prävalenz steigt mit dem Alter. Während sie in der Altersgruppe von 40 bis 49 unter 5% beträgt, steigt sie in der höheren Altersgruppe rapide an: so hat bereits jede elfte Person im Alter zwischen 50 und 59 Jahren und sogar jede fünfte Person über 70 Jahre einen Diabetes (Heidemann C et al., 2011) (siehe Abbildung 1.1). DM ist somit eine der bedeutendsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts.

Nach seiner Ätiologie unterteilt man den DM in verschiedene Formen: den Typ-1-, den Typ-2-Diabetes, andere Diabetesformen (unter anderem genetische Defekte in der  $\beta$ -Zellfunktion und genetische Defekte der Insulinwirkung) sowie Gestationsdiabetes. Unter diesen Formen sind der Typ-1- und Typ 2-DM am häufigsten ("Diagnosis and classification of diabetes mellitus," 2013).

Der Typ-1- Diabetes, der auch als insulinpflichtiger oder juveniler Diabetes bezeichnet wird, basiert entweder auf einer Autoimmunreaktion oder einer idiopathischen Ursache. Bei dem immunvermittelten Typ-1-DM werden Antikörper gegen  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet. Folgende Autoantikörper lassen sich nachweisen: Anti-GAD-AK (GADA), Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 und I2-2 $\beta$  (Anti-IA-2-AK), zytoplasmatische Inselzell-AK (ICA) und Insulin-Auto-AK (IAA). Da die  $\beta$ -Zellen in jedem Menschen unterschiedlich schnell

destruiert werden, kann die Krankheit zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. In der Regel beginnt der Typ-1-DM im Jugendalter (Erkrankungsgipfel: 15. bis 25. Lebensjahr), dennoch ist nicht auszuschließen, dass er sich auch später manifestiert (*late onset autoimmunity diabetes in the adult*, LADA) (Baenkler et al., 2009; "Diagnosis and classification of diabetes mellitus," ; Herold, 2012). Da ein absoluter Insulinmangel besteht, ist eine Insulinsubstitution bei Typ-1-DM immer indiziert und muss lebenslang erfolgen (Böhm B. O. et al.).

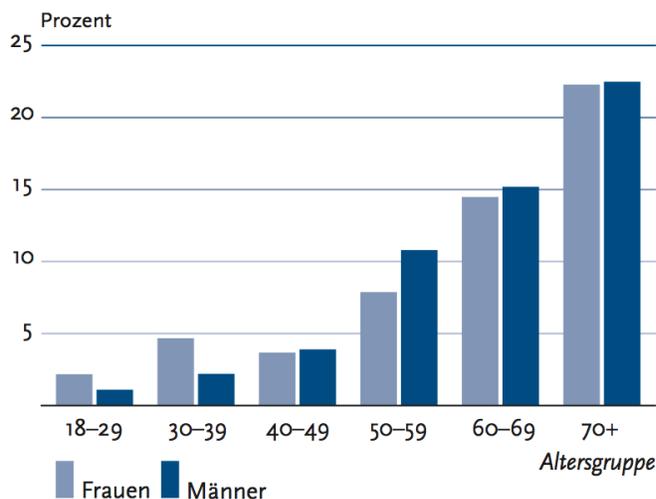


Abbildung 1: Geschlechtsspezifische Prävalenz des Diabetes nach Altersgruppen (Heidemann C et al., 2011)

Im Gegensatz dazu beruht der Typ-2-Diabetes auf einer peripheren Insulinresistenz bzw. einen relativen Insulinmangel. Das heißt, es muss vermehrt Insulin sezerniert werden, um Glukose in die Zellen aufnehmen zu können. Der größte Teil dieser Patienten leidet zusätzlich an einem metabolischen Syndrom, zu dem Adipositas, Fettstoffwechselstörung sowie Hypertonie gehören. Die Fettleibigkeit verursacht wiederum einen gewissen Grad der Insulinresistenz. Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes, der sich aufgrund einer diabetischen Ketoazidose oft frühzeitig diagnostizieren lässt, verläuft der Typ-2-Diabetes meistens schleichend und lange unbemerkt. Da es sich nicht um einen absoluten Insulinmangel handelt, bestehen die ersten Therapieansätze aus lebensstilmodifizierenden Maßnahmen, die von der Gabe oraler Antidiabetika begleitet werden, wenn innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach der ersten Diagnose das individuelle HbA1c-Ziel nicht erreicht wird. Die Insulintherapie kommt zum Einsatz, wenn der DM trotz Diät und orale Antidiabetika nicht mehr gut eingestellt werden kann (Abholz et al., 2013; Herold, 2012).

Der unbehandelte oder nicht optimal eingestellte Diabetes mellitus führt zu verschiedenen Folgeerkrankungen, die Lebenserwartung und -qualität der Patienten beeinflussen (Baenkler et al.). Diese Folgeerscheinungen werden durch diabetische Gefäßschäden verursacht, die sich in eine unspezifische Makroangiopathie sowie eine spezifische Mikroangiopathie unterteilen lassen (Herold). Als häufigste Komplikation des DM manifestiert sich die Makroangiopathie in einer Früharteriosklerose der großen Koronararterien mit einer daraus resultierenden koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie dem Verschluss der peripheren Arterien (pAVK) und der Hirnarterien mit der Gefahr des ischämischen Hirninfarktes. In der *Framingham Heart Study* wurde gezeigt, dass das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, bei Patienten mit DM um das 1- bis 5-fache erhöht ist (Fox et al., 2007). Darüber hinaus sterben etwa 55% aller Diabetiker am Myokardinfarkt (Herold, 2012).

Obwohl bekannt ist, dass die Mikroangiopathie auf einer chronischen Hyperglykämie beruht, sind die Pathomechanismen, die zu diversen zellulären und organellen Dysfunktionen führen, noch unklar. Es existieren mehrere Hypothesen, wobei eine davon ausgeht, dass zunehmende intrazelluläre Glukose eine nichtenzymatische Glykosylierung vieler Proteine (z. B. Hämoglobin, Serumproteine, Basalmembran) mit entsprechenden Funktionsveränderungen verursacht. Solche Proteine werden *advanced glycation end products (AGE)* genannt (Longo et al., 2008). Die Mikroangiopathie äußert sich in der Nephropathie, Neuropathie, einer Mikroangiopathie der intramuralen kleinen Koronararterien sowie der diabetischen Retinopathie (Herold, 2012).

## **1.2 Diabetische Retinopathie**

Die diabetische Retinopathie (DR) und das Makulaödem sind die häufigsten mikrovaskulären Komplikationen des DM (Nentwich & Ulbig, 2010).

### **1.2.1 Epidemiologie**

In Industriestaaten wie Deutschland und den USA ist DR die häufigste Erblindungsursache bei Menschen im erwerbsfähigen Alter (zwischen 20 und 65 Jahren) (Willard & Herman, 2012). Allein in Deutschland werden 14% bis 17% aller Erblindungen durch die DR verursacht. Die Zahl der Erblindungen in Deutschland, die durch Diabetes bedingt sind, liegt zwischen 1,6 und

2,0 pro 100.000 Einwohner. Außerdem leiden etwa 2,4 Menschen pro 100.000 Einwohner an einer hochgradiger Visusminderung aufgrund einer DR. Im Vergleich zur normalen Bevölkerung haben Patienten mit DM ein fünfmal höheres Risiko, später an Blindheit zu leiden (Nentwich & Ulbig, 2010). Da die Prävalenz des DM voraussichtlich in immer weiter ansteigen wird, rechnet man mit auch mit einem gravierenden Anstieg an diabetischen Retinopathien. Die Entstehung einer DR ist von mehreren Faktoren abhängig, zum Beispiel der diabetischen Stoffwechsellage, der Erkrankungsdauer und dem Diabetestyp (Grehn, 2012; Nentwich & Ulbig, 2010).

In der Regel muss der DM über eine längere Zeit bestehen, bis die DR auftritt. Nach 15 bis 20 Jahren entwickeln sich bei 90% bis 95% dieser Patienten retinale Veränderungen, 50% von ihnen erkranken an einer proliferativen DR (Klein et al., 1984). Da der Erkrankungsbeginn eines Typ-2-DM meist nur ungenau festzustellen ist, kann der Zeitpunkt bis zum Auftreten der diabetischen Veränderungen am Auge nur schwer geschätzt werden. Jedoch wurde gezeigt, dass bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mehr als ein Drittel der Patienten mit DM eine Retinopathie haben. Innerhalb von 15 bis 20 Jahren entsteht bei 50% der nicht-insulinpflichtigen Patienten eine DR und bei etwa 10% eine proliferative DR. Bei Patienten mit Typ-2-DM, die insulinabhängig sind, ist das Risiko, eine DR sowie eine proliferative DR zu entwickeln, deutlich höher (Nentwich & Ulbig, 2010).

### **1.2.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Entstehung der diabetischen Retinopathie ist komplex und multifaktoriell. Zahlreiche Studien haben unterschiedliche Aspekte der Pathogenese und die Effekte der Hyperglykämie und Dyslipidämie auf die Mikrokapillaren evaluiert. Es hat sich gezeigt, dass Stoffwechselprodukte, die intrazellulär durch verschiedene Stoffwechselwege aus Glukose gebildet sind, eine zellschädigende Wirkung haben. Eine Vielzahl an Seitenstoffwechselwegen wurde experimentell untersucht. So scheinen der Polyol-Weg, der Hexosamin-Biosynthese-Weg, die zunehmende Bildung von AGE (*advanced glycation end-products*) und eine überschießende Aktivierung der Protein-Kinase C (PKC) bei der Entstehung der Mikroangiopathie von zentraler Bedeutung zu sein. Diese verschiedenen Signalwege sollen jedoch nicht als voneinander unabhängige Mechanismen, sondern vielmehr als zusammenhängende Phänomene betrachtet werden (Hans-Ulrich Häring et al., 2011; Stitt et al., 2013). Eine der frühesten histopathologischen Gefäßveränderungen, die bei diabetischen Patienten beobachtet werden, ist die Verdickung der

Basalmembran. Sie wird entweder durch vermehrte Synthese oder einen verminderten Abbau der Basalmembrankomponente verursacht und führt nicht nur zur gestörten Verbindung zwischen Endothel und Perizyten, sondern auch zur Dysfunktion in der Autoregulation der Gefäße. Außerdem kommt es durch Apoptose zum Perizytenverlust und dem Untergang der Endothelzellen (Hans-Ulrich Häring et al., 2011). Im späteren Verlauf zeigt sich ein verminderter Blutfluss der Kapillaren mit Kapillarverschlüssen und nachfolgend die retinale Ischämie (G. K. Lang, 2008).

Aufgrund der retinalen Ischämie werden angiogene Faktoren wie VEGF (*vascular endothelial growth factor*) oder IGF-1 (*insulin-like growth factor*) produziert. Dabei bilden sich präretinal neue Gefäße, um die unterversorgten Areale zu revaskularisieren. Es kommt außerdem bei DR zur Integritätsstörung der Blut-Retina-Schranke und einer entsprechenden Störung der Gefäßpermeabilität. Die Gefäßpermeabilitätsstörung ist für die Bildung eines Makulaödems verantwortlich, das schnell zur Visusverminderung des diabetischen Patienten, vor allem bei Typ-2-Diabetikern, führt. Da die angiogenen Faktoren in den vorderen Augenabschnitt transportiert werden, kommt es an der Iris und im Kammerwinkel zu einer Gefäßneubildung (sog. Rubeosis iridis). Der Kammerwinkel kann dadurch verlegt werden, und es entsteht ein sekundäres Glaukom (Grehn, 2012).

### 1.2.3 Stadieneinteilung

Die diabetische Retinopathie wird anhand der international gebräuchlichen *Airlie House Classification* in verschiedene Stadien unterteilt. Diese Klassifikation wurde in der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group* verwendet. Vor allem für die Prognose und die Therapien spielt die Stadieneinteilung eine essenzielle Rolle. Basierend auf dem Fehlen bzw. Vorhandensein der präretinalen neuen Blutgefäße sowie der fibroproliferativen Gewebe unterteilt die *Airlie House Classification* die DR in zwei Kategorien: nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR) und proliferative diabetische Retinopathie (PDR). Weiterhin unterscheidet man je nach Schweregrad eine milde, mäßige und schwere NPDR sowie milde, mäßige, und Hochrisiko-PDR (siehe Tabelle 1: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale (American Academy of Ophthalmology, 2002; G. K. Lang, 2008; Wilkinson et al., 2003)).

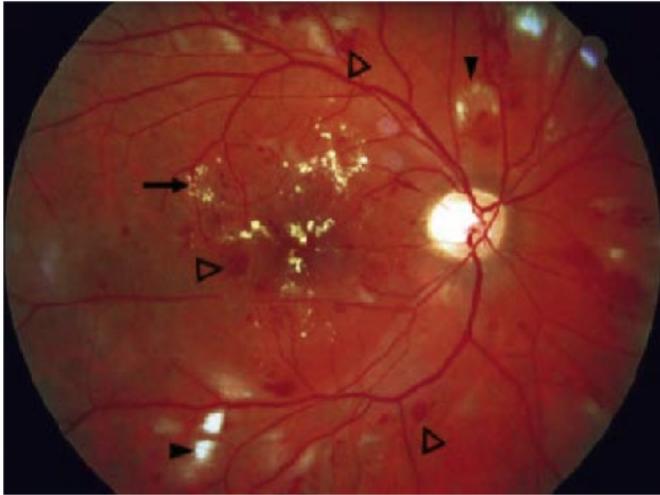
Darüber hinaus gibt es eine andere Form der DR, die sogenannte diabetische Makulopathie ("Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment

Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1991; Wilkinson et al., 2003).

### ***1.2.3.1 Nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR)***

Die NPDR ist durch folgende Fundusveränderungen gekennzeichnet: Mikroaneurysmen, intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA), Blutungen und harte Exsudate ("Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1991) (siehe Abbildung 2). Obwohl die Sehschärfe in diesem Stadium meistens nicht beeinträchtigt ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass subklinische Veränderungen in Kontrast- und Farbwahrnehmung auftreten (Abholz et al., 2013).

Mikroaneurysmen sind normalerweise der früheste sichtbare Befund einer DR. Sie werden als winzige runde, rote Punkte beschrieben, deren Durchmesser in der Regel kleiner als  $125\mu\text{m}$  ist. Diese gut umschriebenen Gefäßausstülpungen befinden sich oft zuerst temporal der Fovea (Burk et al., 2008; "Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1991). Sie werden durch den Perizytenverlust, der in einer Dilatation der Kapillarwand in diesem Areal resultiert, sowie eine Fusion der beiden Arme der Kapillarschlinge verursacht. Histologisch beobachtet man außerdem eine fehlende Perfusion im benachbarten Areal, Endothelproliferation innerhalb der Mikroaneurysmen (die sogenannte zelluläre Mikroaneurysmen) sowie später die Sklerosierung und Fibrose der Mikroaneurysmen. Wenn die Blut-Retina-Schranke durch die Erweiterung der Kapillarwand zusammenbricht, ist es möglich, dass der Plasmainhalt in die Retina abgegeben wird oder thrombosiert (Burk et al., 2008; Stitt et al., 1995). Die Unterscheidung ist in der Ophthalmoskopie nicht immer eindeutig zwischen Mikroaneurysmen und Blutungen. Dabei hilft oft die Fluoreszenzangiographie (FLA), bei der die nicht thrombosierten Mikroaneurysmen als kleine, hyperfluoreszente Punkte dargestellt werden (Burk et al., 2008).



**Abbildung 2: Nicht-proliferative diabetische Retinopathie mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen (Pfeilspitzen), harten Exsudaten (Pfeil) und Cotton-wool-Herden (Pfeilspitzen schwarz) (G. K. Lang, 2008)**

Punkt- und Fleckblutungen kommen ursprünglich entweder aus dem venösen Ende der intraretinalen Kapillaren oder aus den oberflächlichen präkapillaren Arteriolen in der Nervenfaserschicht. Während die intraretinalen Blutungen als eine rote Tintenfleck-Konfiguration (*dot-blot*) erscheinen, zeigen sich die oberflächlichen Hämorrhagien als flammenförmige Blutungen (Burk et al., 2008).

### ***Netzhautödem und Lipidablagerungen (harte Exsudate)***

Die erhöhte kapillare Permeabilität der Netzhaut und die verstärkte Bildung der Mikroaneurysmen verursachen Netzhautödeme, die im Laufe der Zeit zur Ablagerung von „harten Exsudaten“ an der Grenze zwischen der normalen und der ödematösen Retina führen. Die Exsudate bestehen aus Lipoproteinen und mit Lipid gefüllten Makrophagen. Im ophthalmoskopischen Befund erscheinen sie als wächserne, gelbe Läsionen mit relativ scharfen Rändern. Sie umgeben typischerweise die mikrovaskulären Läsionen ringförmig als sogenannte Circinata-Atolle. Wenn die Leckage unterbleibt, werden die Ablagerungen innerhalb von Monaten oder Jahren in die umgebende gesunde Kapillare resorbiert oder phagozytiert. Hingegen führt eine chronische Leckage zur Vergrößerung der Exsudate (Burk et al., 2008; Ryan, 2001).

### ***Cotton-wool-Herde***

Wenn die DR fortschreitet, kommt es eventuell zum Verschluss von Netzhautkapillaren, der zu Ischämie und Infarkt an den betroffenen Arealen führen kann. Cotton-wool-Herde sind Ablagerungen aus der infarzierten Nervenfaserschicht, die als kleine, weißliche, oberflächliche

Läsionen zu erkennen sind. Sie verdecken die darunterliegenden Blutgefäße und befinden sich klinisch nur in der postäquatorialen Retina (Burk et al., 2008).

### ***Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA)***

Darunter versteht man arteriovenöse Shunts in der Netzhaut, die häufig an angrenzenden Arealen mit Kapillarverschlüssen zu sehen sind. Sie dienen als kompensatorischer Mechanismus der Retina, um den hypoxischen Bereich mit genügend Sauerstoff zu versorgen (Burk et al., 2008). Man betrachtet sie als Vorstufen einer proliferativen DR (Grehn, 2012). Allerdings liegen sie im Vergleich zu Neovaskularisationen intraretinal und besitzen keine Leckage im Fluoreszenzangiogramm. Außerdem sieht man im Gegensatz zu neuen Gefäßbildungen, dass die größeren Blutgefäße sich nicht kreuzen (Burk et al., 2008).

Andere Fundusveränderungen sind venöse Kaliberschwankungen (*venous beading*), Gefäßverschlüsse und Netzhautödeme.

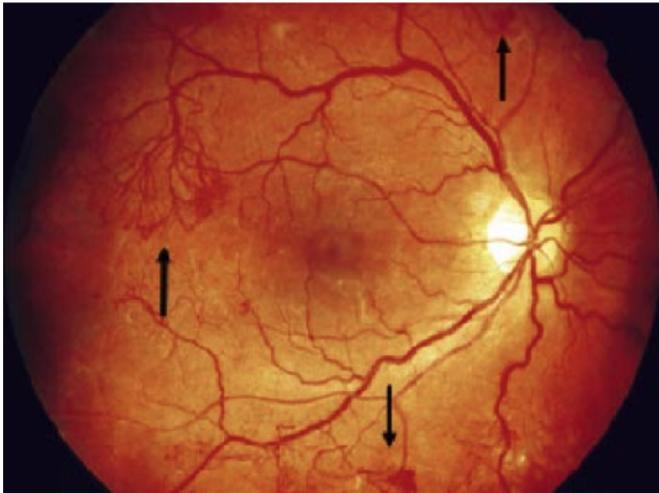
Bei 15% der Patienten mit Hochrisiko-NPDR entwickelt sich die proliferative diabetische Retinopathie, welche durch die folgenden 4-2-1-Kriterien definiert ist (Augustin, 2007):

- intraretinale Blutungen und/oder Mikroaneurysmen in vier Quadranten
- venöse Kaliberschwankungen in zwei Quadranten
- IRMA in einem Netzhautquadrant

### ***1.2.3.2 Proliferative diabetische Retinopathie***

Aufgrund der Ischämie versucht die Retina, die nicht perfundierten Areale zu revaskularisieren. Daher schüttet das hypoxische Gewebe angiogene Faktoren aus – unter anderem den VEGF, den Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) und den IGF-1 – (Burk et al., 2008). Auf der anderen Seite werden antiangiogene Faktoren wie Endostatin, Somatostatin und *pigment epithelium-derived factor (PEDF)* produziert, um der Neovaskularisation (siehe Abbildung 3) entgegenzuwirken. Das Gleichgewicht zwischen angiogenen und inhibitorischen Faktoren ist entscheidend für das Fortschreiten einer DR (Simo et al., 2006). Wenn ein Ungleichgewicht zugunsten der angiogenen Faktoren besteht, werden neue Gefäße gebildet. Sie lokalisieren sich bevorzugt an der Papille (*neovascularization of the Disc = NVD*) sowie an den großen Gefäßbögen (*neovascularization*

*elsewhere = NVE*) und wachsen oberflächlich auf der Retina und in den Glaskörper hinein. Zusammen mit den Neovaskularisationen werden auch fibrovaskuläre Membranen gebildet. Die Membranen sind in der Lage, die Retina von ihrer Unterlage abzuziehen und dadurch eine traktive Netzhautablösung (Traktionsablatio) hervorzurufen. Da die neu gebildeten Gefäße im Vergleich zu den ursprünglichen Gefäßen einen insuffizienten Wandaufbau haben, besteht ein höheres Blutungsrisiko. Im Fall einer plötzlichen Glaskörperblutung verschlechtert sich das Sehvermögen des bisher asymptomatischen Patienten drastisch. Wiederholte Glaskörperblutungen sowie die fibrovaskulären Traktionen führen zur Schrumpfung der Membranen, die wiederum die Bildung der traktionsbedingten Netzhautforamina und die rhegmatogene Ablatio zur Folge haben. Die Gefahr der Erblindung ist in diesem Stadium groß (Grehn, 2012).



**Abbildung 3: Proliferative diabetische Retinopathie mit Neovaskularisationen (Pfeile) (G. K. Lang, 2008)**

### ***1.2.3.3 Diabetische Makulopathie***

Im Bereich der Netzhautmitte befindet sich ein querovaler Bezirk mit einem Durchmesser von ca. 5 mm, die sogenannte Makula. In ihrem Zentrum liegt die Fovea centralis, eine gefäßfreie Einsenkung, die als der Ort des schärfsten Sehens bekannt ist. Ihr Durchmesser beträgt 1,5 mm und sie beinhaltet nur Zapfen, die 1:1 innerviert werden. Andere Neuronen werden zur Seite verlagert. Diese Eigenschaft trägt zu der hohen Sehschärfe in diesem Bereich bei (Grehn, 2012; G. K. Lang, 2008).

Wenn die Makula aufgrund des Diabetes in Mitleidenschaft gezogen ist, spricht man von der

diabetischen Makulopathie. Diese entwickelt sich bei ca. 29% der Patienten nach 20 Jahren und stellt insbesondere bei Typ-2-Diabetikern die häufigste Ursache für eine Sehverschlechterung dar (Burk et al., 2008; Klein et al., 1984). Sie äußert sich in Makulaödemen (diabetisches Makulaödem = DME), harten Exsudaten sowie ischämischer Makulopathie und kann grundsätzlich in jedem Stadium der DR auftreten. Der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie VEGF und IGF spielen bei der Entstehung des Makulaödems eine wichtige Rolle. Hierbei wird die Gefäßpermeabilität erhöht und es kommt zum Austritt des Plasmas aus den um die Makula gelegenen Kapillaren (Caldwell et al., 2003; G. E. Lang, 2012). Im ophthalmoskopischen Befund erkennt man entweder eine gut abgrenzbare Netzhautverdickung mit einem (in-)kompletten Ring von harten Exsudaten (Circinata-Atolle) oder ein diffuses Makulaödem mit zystoiden Veränderungen. Es ist außerdem möglich, dass die Fovea unauffällig erscheint, allerdings ist der Visus durch die fehlende Perfusion der Fovea herabgesetzt, weshalb man von der ischämischen Makulopathie spricht (Burk et al., 2008). Nach dem internationalen klinischen DR-Schweregrad (*international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales*) erfolgt die Unterteilung in kein, mildes, moderates, und schweres DME (Wilkinson et al., 2003) (siehe Tabelle 2: Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale (Wilkinson et al., 2003)). Wenn das Zentrum der Makula beim DME mitbetroffen ist, spricht man vom klinisch signifikanten Makulaödem (CSME). Dieses ist folgendermaßen definiert:

- eine Netzhautverdickung innerhalb 500  $\mu\text{m}$  zum Zentrum der Fovea,
- harte Exsudate innerhalb 500  $\mu\text{m}$  zum Zentrum der Fovea, wenn sie mit einer Netzhautverdickung assoziiert sind,
- eine Netzhautverdickung von Papillengröße (1500  $\mu\text{m}$ ) oder größer in einem beliebigen Abschnitt, der innerhalb von einem Papillendurchmesser zum Zentrum der Fovea liegt (Burk et al., 2008; "Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1991).

## 1.2.4 Aktuelle Therapiemöglichkeiten

### 1.2.4.1 Therapie der diabetischen Retinopathie

Eine gute Stoffwechsel- und Blutdruckkontrolle sind wichtige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung der DR ("Tight blood pressure control and risk of macrovascular and

microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group," 1998; Tillin et al., 2011). Zur Einstellung des Stoffwechsels gehören außer einem optimalen Blutzuckerwert (HbA1c-Wert) ("The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus," 1993) Gewichtsreduktion, die Einstellung der Hyperlipidämie (Chowdhury et al., 2002) sowie die Raucherentwöhnung (Schram et al., 2003; Tracy et al., 1997). Darüber hinaus sind Interventionen wie eine stadiengerechte Photolaserkoagulation (Chew et al., 2003; Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1995; "Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No.4," 1987) und eine chirurgische Therapie wirksam, um eine Progression der DR und einen dadurch bedingten Sehverlust zu verhindern. Zwar fehlen medikamentöse Optionen, jedoch stehen symptomatische Therapien zur Verfügung um den bereits vorliegenden Komplikationen entgegenzuwirken. Hierzu gehören beispielweise Antikörper gegen Wachstumsfaktoren (Anti-VEGF).

Stadium der diabetischen Retinopathie	Veränderungen der Netzhaut	Derivation aus ETDRS-Level
keine sichtbare Retinopathie	keine Auffälligkeit	Level 10
<b>nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR)</b>		
milde NPDR	lediglich Mikroaneurysmen	Level 20
mäßige NPDR	mehr als Mikroaneurysmen, aber weniger Veränderungen als schwere NPDR	Level 35-47: moderate NPDR, weniger als 4-2-1
schwere NPDR	Eine oder mehrere folgende Veränderungen: <b>(4-2-1 Kriterien)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 20 intraretinale Blutungen in <b>vier</b> Quadranten</li> <li>• venöse Kaliberschwankungen in</li> </ul>	Level 53: schwere bis sehr schwere NPDR, 4-2-1 Kriterien erfüllt

	<p><b>zwei</b> Quadranten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in <b>einem</b> Quadrant</li> </ul> <p>kein Zeichen der proliferativen diabetischen Retinopathie</p>	
<p><b>Proliferative diabetische Retinopathie (PDR)</b></p> <p>milde PDR</p> <p>mäßige PDR</p> <p>Hochrisiko</p>	<p>nicht-papilläre Neovaskularisationen &lt; 0,5 Papillenfläche in einem oder mehreren Quadranten</p> <p>nicht-papilläre Neovaskularisationen = 0,5 Papillenfläche in einem oder mehreren Quadranten</p> <p>papilläre Neovaskularisationen &lt; 1/3 – 1/4 Papillenfläche, papilläre Neovaskularisationen &gt; 1/3 – 1/4 Papillenfläche, Glaskörperblutung mit jeder Art von Neovaskularisationen</p>	<p>Level 61, 65, 71, 75, 81, 85: PDR, Hochrisiko-PDR, sehr schwere oder fortgeschrittene PDR</p>

**Tabelle 1: Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale (American Academy of Ophthalmology, 2002; G. K. Lang, 2008; Wilkinson et al., 2003)**

<b>Stadium des diabetischen Makulaödems</b>	<b>Veränderungen der Netzhaut</b>
kein diabetisches Makulaödem (DME)	keine sichtbare Verdickung der Netzhaut oder harte Exsudate im posterioren Pol
<b>Sichtbares diabetisches Makulaödem (DME)</b>	
mildes DME	Netzhautverdickung oder harte Exsudate im posterioren Pol, aber weit entfernt vom Zentrum der Makula

moderates DME	Netzhautverdickung oder harte Exsudate nah am Zentrum der Makula, aber ohne Beteiligung des Zentrums der Makula
schweres DME	Netzhautverdickung oder harte Exsudate mit Beteiligung des Zentrums der Makula

Tabelle 2: Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale (Wilkinson et al., 2003)

## Photolaserkoagulation

Im Jahr 1950 entwickelte ein deutscher Ophthalmologe, Gerhard Rudolph Edmund Meyer-Schwickerath, die Laserkoagulation für die Behandlung der DR (Meyer-Schwickerath, 1963). Basierend auf den gleichen Prinzipien werden heutzutage Argonlaser oder andere Laser in der DR-Therapie eingesetzt. Stadiengerechte Laserkoagulation ist laut der großen DR-Studien bis dato die einzige Therapie, die es in sehr vielen Fällen erlaubt, das Fortschreiten einer DR und ernsthafte Folgen wie Glaskörperblutung und Traktionsablatio nachhaltig zu verhindern ("Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No.4," 1987; "Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings," 1978). Zwei Formen der Laserbehandlung sind hier zu erwähnen: die panretinale sowie die fokale Laserkoagulation.

- Die **panretinale Laserkoagulation** ist eine Behandlung der schweren NPDR sowie PDR, bei der die gesamte Netzhaut mit Einsparung der zentralen Makula koaguliert wird. Sie wird in mehreren Sitzungen durchgeführt, wobei etwa 500 bis 2.000 Herde in jeder Sitzung appliziert werden. Durch die Koagulation der ischämischen Areale verbessert sich die Sauerstoffversorgung der Netzhaut. Infolgedessen wird die Ausschüttung von VEGF supprimiert und die Neovaskularisation gestoppt. Die Laserenergie koaguliert primär nur die äußeren Schichten der Retina, die anderen Schichten einschließlich der Nervenfaserschicht bleiben intakt (Grehn, 2012; Mohamed et al., 2007). Wie die *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) gezeigt hat, kann durch diese Behandlung bei Patienten mit schwerer NPDR oder PDR eine Reduktion des Risikos für einen Sehverlust um 50% erzielt werden ("Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings," 1978).

- Eine **fokale Laserkoagulation** ist indiziert beim diabetischen Makulaödem, insbesondere beim CSME. Anhand der ETDRS-Protokolle für Laserkoagulation bei DME werden bei der fokalen Laserbehandlung die Mikroaneurysmen sowie andere Läsionen, die Netzhautverdickung verursachen können, therapiert. Um die undichten Netzhautareale zu definieren, muss vor der Therapie eine FLA durchgeführt werden. In der ETDRS konnte nachgewiesen werden, dass die fokale Laserkoagulation das Risiko für einen Sehverlust bei Patienten mit CSME signifikant verringert, die Sehschärfe verbessert und die Häufigkeit des persistierenden Makulaödems vermindert ("Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No.4," 1987).

### **Chirurgische Behandlung**

Die typischen Indikationen für eine Vitrektomie bei DR-Patienten sind eine persistierende Glaskörperblutung, eine traktive Netzhautablösung aufgrund der ziehenden fibrovaskulären Membranen oder eine kombinierte Traktions- bzw. rhegmatogene Ablatio mit traktivem Makulaödem (Helbig, 2007). Während der Operation wird die Blutung zusammen mit dem Glaskörper mittels Vitrektom abgesaugt. Außerdem werden die Membranen von der Retinaoberfläche entfernt. Um weitere Blutungen und eine Gefäßvermehrung zu verhindern, erfolgt intraoperativ eine Endolaserkoagulation. Der Glaskörperraum wird gegebenenfalls mit einer Silikonöl- oder Gastamponade gefüllt, damit die Retina weiter stabilisiert werden kann (Grehn, 2012).

Da all diese Interventionen keine kausale Therapie darstellen, hängt ihr Ergebnis vom Schweregrad der Netzhautischämie ab. Daher ist es möglich, dass diese Maßnahmen unter Umständen auch beim technisch und anatomisch erfolgreich operiertem Auge nicht zu einer funktionellen Verbesserung führen (Helbig, 2007). So wurde in der *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS)* gezeigt, dass Typ-1-Diabetiker von einer frühen Vitrektomie (d. h. 1 bis 6 Monate nach der Glaskörperblutung) profitierten, während bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine frühe Vitrektomie nicht so erfolgversprechend war (Augustin, 2007; "Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1985).

#### ***1.2.4.2 Therapie des diabetischen Makulaödems***

Die Photolaserkoagulation ist beim diabetischen Makulaödem weiterhin eine Standardtherapie. Jedoch stabilisiert sie lediglich den Visus, ohne oder nur bedingt den bereits entstandenen Schaden zu reparieren (Bandello et al., 2012; Joussem, 2012). Basierend auf ETDRS besteht die Laserbehandlung aus einer Kombination von fokaler Laserkoagulation und modifizierter Grid-Technik ("Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1987). Während die fokale Laserkoagulation die einzelnen undichten Mikroaneurysmen nur in Bereichen einer retinalen Verdickung behandelt, werden durch die modifizierte Grid-Technik alle Bereiche einer diffusen Leckage, nicht perfundierte Areale sowie alle Bereiche einer retinalen Verdickung koaguliert (Joussem, 2012; "Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1987).

Da VEGF bei der Erhöhung der Gefäßpermeabilität eine essenzielle Rolle spielt, werden intraokuläre Anti-VEGF-Therapien beim DME eingesetzt. Ursprünglich wurden sie für die Behandlung der feuchten altersbedingten Makuladegeneration entwickelt (Joussem, 2012). Derzeit sind vier pharmakologische VEGF-Inhibitoren verfügbar: Pegaptanib (Macugen®), Bevacizumab (Avastin®), Ranibizumab (Lucentis®), und VEGF Trap-Eye (Eylea®). Sie werden in den Glaskörper (intravitreal) injiziert. Allerdings ist lediglich Ranibizumab für die Behandlung des DME zugelassen (Joussem, 2012). Ranibizumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der alle VEGF-Isoformen bindet. Die RESOLVE-Studie (*Safety and efficacy of Ranibizumab in diabetic macular edema*) zeigte eine Abnahme der Netzhautdicke um fast 150 µm sowie eine Verbesserung der Sehfähigkeit von mehr als 10 Buchstaben nach 12-monatiger Gabe von Ranibizumab (Massin et al., 2010). Ein anderer humaner monoklonaler VEGF-Antikörper, Bevacizumab (Avastin), wird als Off-label-Behandlung in der Augenheilkunde eingesetzt. Pegaptanib ist ein pegyliertes Aptamer, d. h. ein einzelner Nukleinsäurestrang, der spezifisch an ein Zielmolekül (in diesem Fall an VEGF 165) bindet. Durch dieses Schlüssel-Schloss-Prinzip werden die angiogene Wirkung sowie die pathologische Gefäßpermeabilität inhibiert. Trotz seiner Effektivität wurde Pegaptanib durch die Entwicklung neuerer, nicht-selektiver Anti-VEGF-Therapien ersetzt. Ein aktuelles Beispiel ist das VEGF Trap-Eye, ein Rekombinantprotein

mit Bindungsstelle für humane VEGFR-1 und VEGFR-2. Im Vergleich zu anderen Antikörpern hat das VEGF Trap-Eye nicht nur eine längere Halbwertszeit im Auge sondern auch eine höhere Affinität zu VEGF-A und anderen Wachstumsfaktoren, wie z. B. *placenta growth factors-1* (Willard & Herman, 2012).

Ein anderer pharmakologischer Therapieansatz besteht in der intravitrealen Anwendung von Steroidabkömmlingen wie Triamcinolon, Dexamethason und Fluorochinolon. Sie sind für die Behandlung des diabetischen Makulaödems sowohl als alleinige Therapie als auch in Kombination mit Photolaserkoagulation indiziert (Stitt et al., 2013).

### **1.3 Prävention der diabetischen Retinopathie**

Der starke Anstieg der Diabetesinzidenz vor allem vom Typ-2 stellt ein großes Problem für das öffentliche Gesundheitswesen dar. Da sich die Patienten meist im erwerbsfähigen Alter befinden, stellen der Diabetes und seine Komplikationen eine enorme subjektive bzw. wirtschaftliche Belastung für die Betroffenen und für die Gesellschaft dar (Schwarz et al., 2008). Die diabetische Retinopathie als Folge des DM bleibt die häufigste Erblindungsursache bei Patienten im Alter von 20 bis 65 Jahren (Willard & Herman, 2012). Damit die existierenden Therapiemodalitäten effektiv sind, müssen sie rechtzeitig eingesetzt werden, um optimale Ergebnisse zu erzielen. Ziel ist es, das Auftreten der Retinopathie zu verzögern als auch den Sehverlust zu verhindern,. Da eine signifikante Anzahl der Patienten mit visusbedrohender Retinopathie symptomfrei bleibt, wird die Erkrankung erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Deshalb ist ein effektives Screening notwendig, um die behandlungsbedürftige DR so früh wie möglich zu identifizieren (Augustin, 2007; Fong et al., 2004).

#### **1.3.1 Screening auf diabetische Retinopathie**

Das Screening auf DR erfüllt die folgenden *World Health Organization*-Kriterien für ein Früherkennungsprogramm (Wilson JMG & G., 1968):

- Die DR ist ein schwerwiegendes Problem des öffentlichen Gesundheitswesens.
- Diagnostische Möglichkeiten sowie sichere, effektive und einheitliche akzeptierte Therapiemodalitäten sind weitgehend vorhanden.

- Die DR durchläuft ein erkennbares Frühstadium, das besser behandelbar ist als die Erkrankung im Spätstadium.
- Der natürliche Verlauf der DR ist hinreichend verstanden.
- Die Kosteneffektivität der DR ist dokumentiert und nachgewiesen.

Ein regelmäßiges Screening, kombiniert mit rechtzeitiger und stadiengerechter Therapie, kann nachgewiesenermaßen einen drohenden Visusverlust aufgrund der DR verhindern (A. S. Neubauer et al., 2008). Darüber hinaus wurde belegt, dass ein systematisches Screening im Vergleich mit einem opportunistischen Screening kosteneffektiver ist (James et al., 2000). Wie Studien zeigten, könnten die jährlichen Ausgaben des öffentlichen Gesundheitswesens in den Vereinigten Staaten um 247,9 Millionen US-Dollar auf 472,1 Millionen US-Dollar reduziert werden, wenn eine Früherkennung der DR und eine Laserbehandlung bei Patienten mit Typ-2-DM angemessen durchgeführt würde. Pro Patient könnten so durchschnittlich 975 US-Dollar pro Patient eingespart werden (Danny Y. Lin et al., 2002).

Bezüglich der Kontrollintervalle bei DM-Patienten geben die aktuellen Leitlinien der *American Diabetes Association (ADA)* folgende Empfehlungen:

Da das Auftreten der diabetischen Veränderungen beim insulinabhängigen Typ-1- Diabetes in der Regel mehr als 5 Jahre dauert (Klein et al., 1984), müssen die Typ-1-Diabetiker ab 5 Jahren nach der Erstdiagnose ophthalmologisch untersucht werden (American Diabetes Association, 2011). Da im Gegensatz dazu festgestellt wurde, dass mehr als 35% der Patienten mit Typ2-DM bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine diabetische Retinopathie haben, erfolgt die augenärztliche Untersuchung bei diesen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (American Diabetes Association, 2011). Danach wird die ophthalmologische Kontrolle für Typ-1- und Typ-2-DM jährlich durchgeführt. Falls ein Auge oder beide Augen normale Befunde zeigen, kann erwogen werden, ob eine Kontrolle aller 2 bis 3 Jahre ausreichend ist. Wenn die Retinopathie jedoch voranschreitet, muss die Untersuchung in einem kürzeren Intervall von bis zu 1/4-jährlich durchgeführt werden. Alle Schwangeren, insbesondere mit bekanntem DM, müssen im ersten Trimenon untersucht werden, da sich die DR während der Schwangerschaft rasch verschlechtern kann. Eine engmaschige Kontrolle ist im Laufe der Schwangerschaft sowie ein Jahr post partum erforderlich (American Diabetes Association, 2011).

### **1.3.2 Screening aus Patientenperspektive**

Obwohl hinreichend bekannt ist, dass eine regelmäßige Vorsorgeuntersuchung bei der adäquaten Prophylaxe und Therapie der DR eine wichtige Rolle spielt, ist die Anzahl der Patienten, die an einem solchem Screeningprogramm teilnehmen, weiterhin unzureichend. Lediglich 40 bis 60% der Diabetiker werden beispielsweise jährlich in den Vereinigten Staaten vom Augenarzt untersucht (Fong et al., 2004; Kernt et al., 2011). Individuelle Faktoren sind in diesem Zusammenhang entscheidend: Alter, soziodemografische Situation, Typ des Diabetes, Dauer der Erkrankung und diabetische Schulung. So tendieren Patienten dazu, sich nicht an der Vorsorgeuntersuchung zu beteiligen, wenn sie jünger sind, an Typ-2-Diabetes leiden, wenn sie nicht insulinabhängig sind, noch nicht lange an Diabetes erkrankt sind und über weniger Wissen über Diabetes verfügen, beispielsweise weil sie keinen Zugang zu einer diabetischen Schulung haben (Schoenfeld et al., 2001). Ein weiterer Grund besteht darin, dass das Screeningprogramm von den Patienten als zeitaufwendig und anstrengend empfunden wird. Dieser subjektive Eindruck lässt sich unter anderem auf die Weitstellung der Pupille zurückführen, die vor der augenärztlichen Untersuchung erforderlich ist. Dadurch wird die Sehfähigkeit der Patienten stundenlang beeinträchtigt, und eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr ist nicht möglich (Kernt et al., 2011). Werden diese Faktoren modifiziert, kann man mehr Patienten erreichen, die die Vorsorgeuntersuchung für DR wahrnehmen, und dadurch die Erblindung als Spätkomplikation der DR verhindern. Wichtige Möglichkeiten bieten hier die nonmydriatische Screeninguntersuchung und die Telemedizin (Schoenfeld et al., 2001).

### **1.3.3 Screeningmethoden und Telemedizin**

In den letzten Jahren wurden viele Methoden für das Screening einer DR entwickelt. Ziel ist es, ein Verfahren zu etablieren, das nicht nur kosteneffektiv ist, sondern auch eine hohe Spezifität und Sensitivität besitzt. Außerdem soll diese Methode komfortabel für Patienten sein. Das Auftreten einer DR sollte frühzeitig identifiziert werden, damit der Sehverlust verhindert werden kann. Die vom Augenarzt durchgeführte indirekte Ophthalmoskopie wird heutzutage zunehmend durch die Fundusfotografie ersetzt. Diese gilt als äquivalent oder besser in seiner Spezifität, Sensitivität sowie hinsichtlich der Kosteneffektivität (D. Y. Lin et al., 1999). Die Erfindung der digitalen Fotografie hat damit zu einem wichtigen Fortschritt im DR-Screening geführt: Sie ermöglicht im Vergleich zum konventionellen, Film-basierten Fundusfoto sowohl eine bessere

Beurteilbarkeit der Bilder durch Bildverarbeitungssoftware und elektronische Datensicherung als auch die Datenübertragung im Rahmen der Telemedizin (D. Y. Lin et al., 1999).

### ***1.3.3.1 Screeningmethoden***

Im Folgenden werden einige Untersuchungen, die im Rahmen des Screenings häufig eingesetzt werden, vorgestellt:

- **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS): ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie**

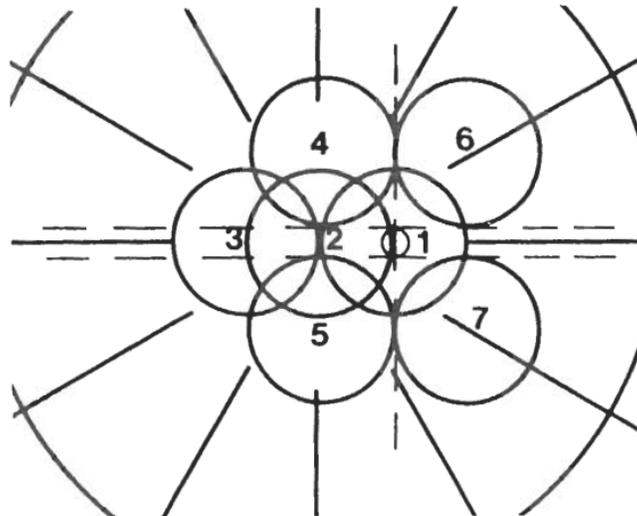
Die 7-Feld-Fundusfotografie ist eine Früherkennungsmethode, die 1990 von ETDRS entwickelt wurde und die weiterhin als Goldstandard für das Screening der DR betrachtet wird. Bei der Durchführung muss das zu untersuchende Auge des Patienten zunächst mit einem Mydriatikum (z. B. Tropicamid) dilatiert werden. Mit einer 30-Grad-Funduskamera werden sieben stereoskopische standardisierte Bilder des Augenhintergrunds aufgenommen: ein Bild des Sehnervenkopfes, ein Bild der Makula, ein Bild temporal der Makula und vier weitere Bilder um die Makula gruppiert (siehe Abbildung 4). Dadurch lassen sich 65 bis 75 Grad der zentralen Retina abbilden. Danach werden die Bilder mithilfe der Viewing-Software, z. B. Visupac-Viewing-Software (Carl Zeiss Meditec AG, Jena) angesehen und bewertet. Dabei kommt die *Modified Airlie House Classification* zum Einsatz, um den Schweregrad der DR zu bestimmen ("Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1991).

Für das DR-Screening eignet sich die ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie weniger, da die Durchführung zeitaufwendig ist und ein erfahrener ophthalmologischer Fotograf für die Bildaufnahme benötigt wird. Darüber hinaus stellt sie für den Patienten ein schwieriges und weniger komfortables Verfahren dar (D. Y. Lin et al., 1999). Da es jedoch keine Standardkriterien für den Einsatz des Retinal-Imagings im DR-Screening gibt, liefert die ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie den Maßstab zur Bewertung der DR und des Makulaödems. Um neu entwickelte Methoden im DR-Screening zu validieren, sollten sie daher mit dem Goldstandard in den klinischen Studien verglichen werden. Insbesondere sind die Kappa-Werte für die Übereinstimmung des Grades der diabetischen Retinopathie

und des Makulaödems wichtig (Bursell et al., 2012; Zimmer-Galler & Zeimer, 2009).

- **EURODIAB-45-Grad Netzhautfotografie**

Dieses Verfahren entstand im Jahr 1995 und kam in der *EURODIAB IDDM Complications Study* zum Einsatz. Vor der Untersuchung wurde die Pupille der Patienten mit Tropicamid 1% und eventuell Epinephrin 10% erweitert. Ein Mindestpupillendurchmesser von 6 mm ist notwendig für eine optimale Aufnahme der Netzhaut. Im Gegensatz zur ETDRS-7-Feld-Fotografie werden bei jedem Auge lediglich 2 Felder aufgenommen:



**Abbildung 4:** Sieben standardisierte Felder der modifizierten *Airlie House Klassifikation* (gezeigt am rechten Auge): Feld 1 zentriert auf der Papille; Feld 2 zentriert auf der Makula; Feld 3 temporal der Makula; die Felder 4 bis 7 sind tangential zu den horizontalen Linien über dem oberen und unteren Pol der Papille bzw. zu der vertikalen Linie durch das Zentrum der Papille ("ETDRS Report No.10 incl Grading Schemes.pdf," 1991)

1. eine Aufnahme, die auf der Makula zentriert ist,
2. eine Aufnahme, die auf den Sehnervenkopf fokussiert ist.

Trotz der relativ einfachen Anwendung erwies sich diese Methode als akzeptabel akkurates Verfahren des DR-Screenings. Außerdem sind ihre Ergebnisse mit dem Goldstandard gut vergleichbar. Allerdings kann es durch den Mangel an Stereopsis und

eine kleinere Netzhautabdeckung dazu kommen, dass die an der Peripherie liegenden Läsionen verpasst werden. Diese 2-Feld-Fotografie ist geeignet für große epidemiologische Studien, bei denen die teilnehmenden Zentren über limitierte Erfahrungen in der Retinafotografie verfügen, oder wenn aufgrund der großen Anzahl an Patienten die hochwertige 7-Feld-Fotografie schwer durchzuführen ist (Aldington et al., 1995).

- **Non-mydriotic Screening**

Ältere Vorsorgeuntersuchungsmethoden setzen voraus, dass die Pupillen der Patienten vor der Untersuchung erweitert sind, damit hochqualitative Bilder erreicht werden können. Dies führte jedoch zu einer temporärer Sehverschlechterung und einer Einschränkung der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr. Diese Aspekte werden von Patienten als Belastung empfunden. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren Screeningmethoden entwickelt, die ohne eine Pupillenerweiterung auskommen. Dadurch erhoffte man sich eine bessere Teilnahme an der augenärztlichen Vorsorgeuntersuchung (Kernt et al., 2011).

Ein Beispiel hierfür ist Optomap Panoramic 200 MA (Optos PLC, Dunfermline, Fife, Scotland, UK) (A. S. Neubauer et al., 2008). Dieses Verfahren erlaubt nicht nur eine Abbildung vom hinteren Pol der Netzhaut, sondern weit über den Äquator hinaus (siehe Abbildung 1.5). Ohne Pupillenerweiterung deckt es bis zu 200 Grad der peripheren Netzhaut weit über den Bereich der ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie. Diese Eigenschaft des Optomap Panoramic 200 MA wird durch eine spezifische Optik aus hochelliptischen Spiegeln ermöglicht. Die Scanning-Laser-Ophthalmoscope-Technologie dieses Gerätes erzeugt zwei separate Farblaserscans mit unterschiedlichen Wellenlängen (rot: 633nm und grün: 532nm), die nicht nur voneinander getrennt, sondern auch als ein überlagertes Farb-Scan-Bild betrachtet werden können. Diese besondere Gestaltung hat auch den Vorteil, dass sie durch Medientrüben wie Katarakt weniger anfälliger ist als die normale Funduskamera (Kirkpatrick et al., 1995). Aus diesen Gründen erscheint Optomap Panoramic 200 MA als ein vielversprechendes System für das Screening der DR (Kernt et al., 2012; Kernt et al., 2011; A. S. Neubauer et al., 2008).

### ***1.3.3.2 Telemedizin***

Bei der Telemedizin handelt es sich um einen Austausch medizinischer Daten mithilfe elektronischer Übertragung. Dadurch wird ermöglicht, dass die gesundheitlichen Probleme eines Patienten evaluiert, kontrolliert und eventuell therapiert werden, während sich Patient und Arzt an unterschiedlichen Orten befinden. Die Augenheilkunde eignet sich besonders für die Telemedizin, da sie ein visuelles Fach ist und Imaging eine große Rolle spielt. Zudem lassen sich die Daten der Bildgebung leicht elektronisch übertragen. So ist die häufigste Anwendung der Telemedizin in der Ophthalmologie die Beurteilung der DR. Hierbei werden die Netzhautbilder im Rahmen der medizinischen Grundversorgung, z.B. vom Hausarzt, aufgenommen und danach elektronisch an ein entferntes Zentrum weitergeleitet, in welchem Experten, wie beispielsweise Ophthalmologen, die Daten interpretieren. Die Befunde werden einschließlich einer Therapieempfehlung an die medizinische Grundversorgung zurückgesendet. Mithilfe dieses Verfahrens sollen folgende Ziele erreicht werden:

1. ein besserer Zugang zu Diagnostik und Management der DR, insbesondere für Gebiete mit unzureichender primärer Versorgung
2. eine Abnahme der Erblindungen aufgrund der DR
3. eine Kostenreduktion bei der Erkennung der DR
4. eine Zunahme der Effizienz und der klinischen Effektivität in der Evaluation, Diagnostik, und im Management der DR (Bursell et al., 2012; Zimmer-Galler & Zeimer, 2009).

## Kapitel 2 Zielsetzung

Die DR stellt eine der häufigsten Komplikationen des Diabetes mellitus dar (Nentwich & Ulbig, 2010). In den Industrieländern wird die Erblindung bei Menschen im erwerbstätigen Alter am häufigsten durch diese Erkrankung verursacht (Willard & Herman, 2012). Sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesellschaft hat die DR somit enorme gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen. In den nächsten 30 Jahren rechnet man mit einer Verdopplung der Anzahl der Patienten, die an DM leiden, und infolgedessen mit einer Zunahme der durch eine DR bedingten Sehverschlechterungen (Wild et al., 2004).

Um die Folgen der Retinopathie zu verhindern, sind eine rechtzeitige Prophylaxe und Therapie essenziell. Neben einer optimalen internistischen Einstellung, zu der eine konsequente Blutzucker- und Blutdruckkontrolle gehören ("Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group," 1998), kommt der regelmäßigen augenärztlichen Vorsorgeuntersuchung des Augenhintergrunds eine entscheidende Rolle zu (Fong et al., 2004; Kernt et al., 2011). Allerdings nehmen derzeit zu wenige Patienten an der Vorsorgeuntersuchung teil. Beispielsweise konsultiert nur ungefähr die Hälfte der DM-Patienten in den USA jährlich einen Augenarzt (Kernt et al., 2011). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die Patienten die ophthalmologische Vorsorgeuntersuchung als anstrengend und zeitaufwendig empfinden. Denn die notwendige Pupillenerweiterung führt dazu, dass die Patienten stundenlang schlecht sehen und die aktive Teilnahme am Straßenverkehr eingeschränkt ist (Kernt et al., 2012; Kernt et al., 2011).

In den letzten Jahren gab es einige Ansätze, die Akzeptanz der DR-Früherkennung zu verbessern. Ziel war die Entwicklung von Screeningprotokollen, bei denen eine Pupillenerweiterung nicht erforderlich ist (Kernt et al., 2012; Danny Y. Lin et al., 2002; A. S. Neubauer et al., 2008). Als vorteilhaft erwiesen sich hierbei spezielle non-mydriatische Funduskameras mit der Option für eine Anwendung in der Telemedizin (Bursell et al., 2012; Zimmer-Galler & Zeimer, 2009). Diese Eigenschaften bietet das non-mydriatische Imagingsystem Optomap Panoramic 200 MA (Optos PLC, Dunfermline, Fife, Scotland, UK).

In dieser klinischen Studie wurde die diagnostische Effektivität des 200-Grad-Ultraweitwinkel-SLO Optomap Panoramic 200MA mit jener der 7-Feld-Fundusfotografie, die als Goldstandard des fotografischen DR-Screenings gilt, anhand des Protokolls *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* verglichen.

## **Kapitel 3 Material und Methoden**

### **3.1 Patienten**

In der vorliegenden Studie wurden die konsekutiven Patienten aus der ambulanten Diabetessprechstunde sowie Patienten mit Diabetes aus den Stationen der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München rekrutiert.

#### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten, die seit mindesten drei Jahren an Diabetes leiden. Das Stadium der diabetischen Retinopathie spielte dabei keine Rolle.

#### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren zusätzliche zentrale Fundus-Veränderungen an den Augen (z. B. altersbedingte Makuladegeneration). Medientrübungen am untersuchten Auge, beispielsweise aufgrund eines Katarakts, stellten dagegen kein Ausschlusskriterium dar.

### **3.2 Datenerfassung**

Bei 141 Patienten wurde die vollständige ophthalmologische Untersuchung vorgenommen und die Diagnose wurde durch einen Facharzt für Augenheilkunde gestellt. Die Untersuchung umfasste eine Visusprüfung, die Untersuchung des vorderen Augenabschnitts einschließlich der stereoskopischen Fundusuntersuchung in Mydriasis (1% Tropicamid) mit der 78D-Lupe. Weiterhin wurde der Grad der diabetischen Retinopathie anhand der *International clinical diabetic retinopathy (ICDR) severity scale* beurteilt. Darüber hinaus erfolgte die Bewertung der CSME nach ETDRS-Kriterien. Die Augen der Patienten wurden mittels Optomap-Ultraweitwinkel sowie ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie dokumentiert. Die Bilder wurden durch zwei Retinaspezialisten gegradet, die nicht an den klinischen Untersuchungen teilgenommen und keinen Zugang zu klinischen Informationen hatten.

In einem separaten Erfassungsbogen (siehe Anhang) wurden klinische Parameter aufgenommen. Die Daten stammten aus vorliegenden Krankenakten, Informationen der Assistenzärzte und der Befragung der Patienten. Folgende Parameter wurden erhoben:

- Patientenummer
- Name
- Geburtsdatum
- nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) bzw. insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM)? Seit wann?
- HbA1c-Wert
- arterieller Hypertonus: ja oder nein?
- Fluoreszenzangiographie (FLA): wann?
- Makulaödem: ja oder nein?
- *neovascularization of the disc (NVD)* bzw. *neovascularization elsewhere (NVE)*: ja oder nein?
- OCT vorhanden (Wenn nicht älter als vier Wochen, kein erneutes OCT notwendig)
- Refraktionen beider Augen
- vorderer Augenabschnitt (VAA); Rubeosis iridis: ja oder nein?
- Tensio/Augeninnendruck (mmHg)
- Linsenstatus:
  - klar
  - Cataracta incipiens
  - C. präprovecta
  - C. provecta
  - HKL
- Grad der diabetischen Retinopathie
  - 0 keine
  - 1 milde NPDR
  - 2 moderate NPDR
  - 3 schwere NPDR
  - 4 PDR mit Neovaskularisationen
- Makulaödem

- 0 kein Makulaödem
- 1 mildes Makulaödem
- 2 moderates Makulaödem
- 3 schweres Makulaödem
- CSME: ja/nein?
- bisherige Therapien: Operationen? Laser? Intravitreale Injektionen?

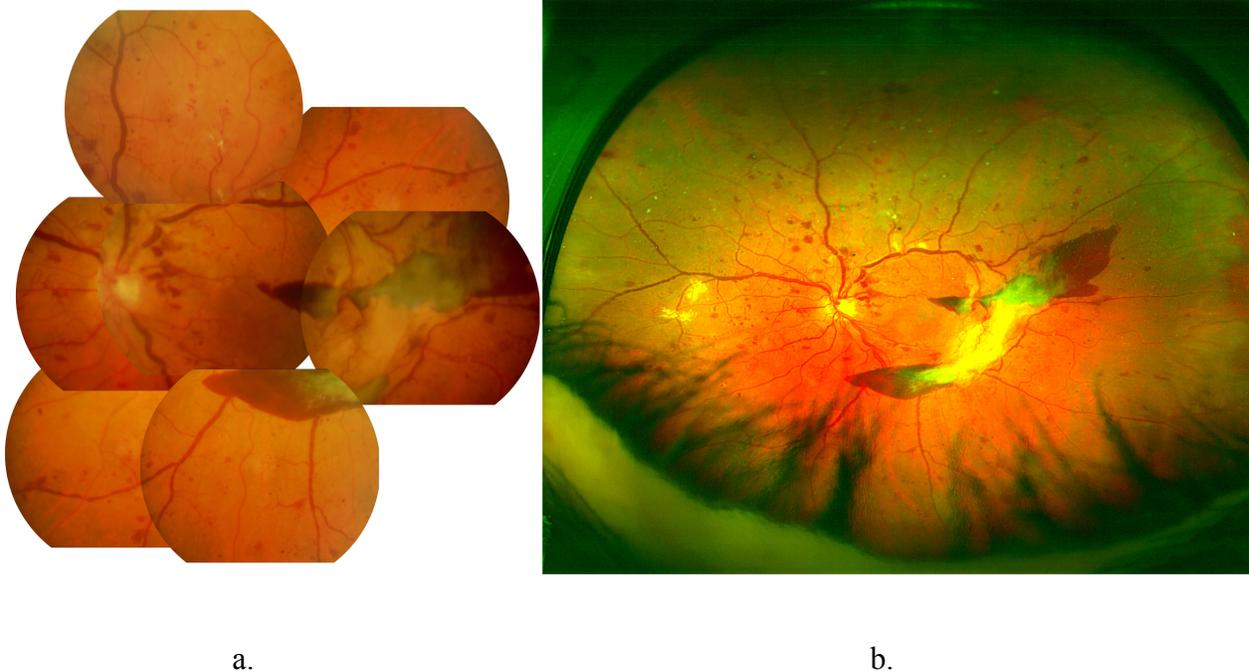
### 3.3 Optomap-Ultraweitwinkel-Untersuchung

Nachdem die Studienteilnehmer ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt hatten, erfolgte die Aufnahme der Fundusbilder des jeweiligen Auges ohne Pupillenerweiterung mit Optomap. Die Patienten wurden vor dem Gerät platziert, und anschließend wurden mehrere Fundus-Scans durchgeführt. Das Bild mit der besten Aufnahmequalität wurde für jedes Auge gespeichert. Jede Aufnahme mit Optomap benötigte ca. 0,25 Sekunden. Insgesamt dauerte die Untersuchung ca. 3 bis 5 Minuten pro Patient, einschließlich Patientenpositionierung und Datenspeicherung.

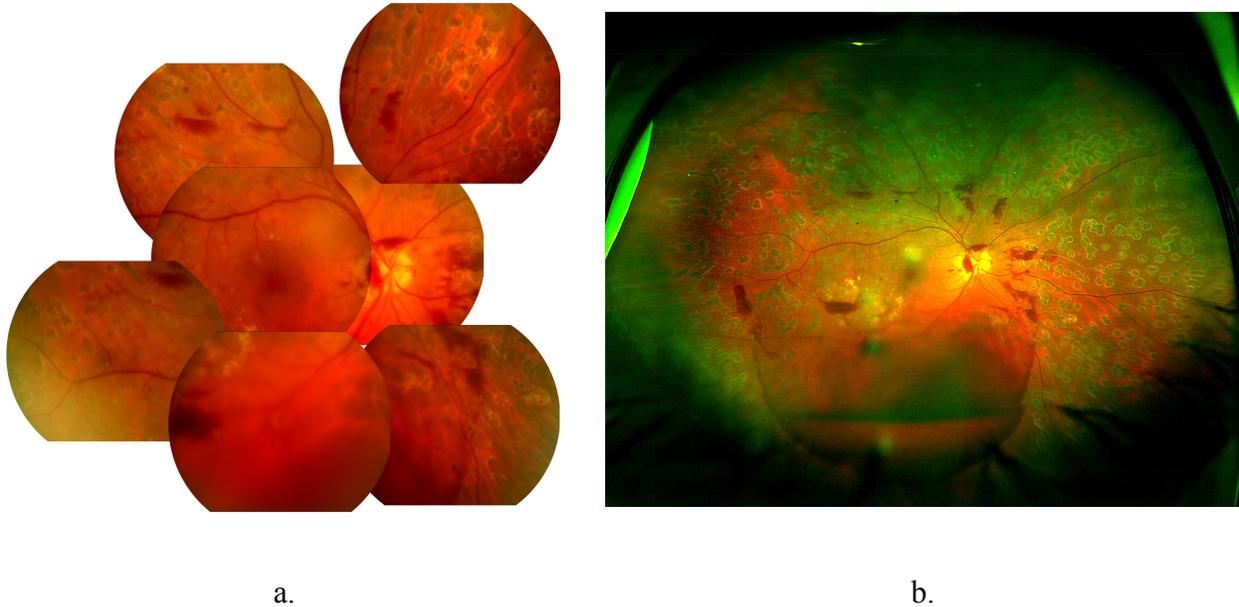
Durch Optomap wurden zwei separate Farblaserscans mit unterschiedlichen Wellenlängen erzeugt (rot: 633 nm, grün: 532 nm). Sie können entweder getrennt betrachtet oder zu einem semirealistischen Farbscan superponiert werden. Anhand dieser verschiedenen Farbscans lassen sich scharfe Bilder mit hohem Kontrast erzeugen (Kirkpatrick et al., 1995). Optomap ermöglicht einerseits eine Fundusaufnahme in Miosis mit einer minimalen Pupillenweite von 2 mm. Andererseits werden durch eine spezifische Optik aus hochelliptischen Spiegeln Weitwinkelbilder bis zu 200 Grad erzeugt (siehe Abbildung 5: Beispiel eines Auges mit proliferativer diabetischer Retinopathie in der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard (Abbildung 5.a) und im korrespondierenden Optomap-Ultraweitwinkel-SLO-Scan (Abbildung 5.b). Deutlich sind die präretinalen Blutungen am unteren Gefäßbogen und neovaskuläre Proliferationen zu erkennen. Im unteren Teil des Optomap-Scans sind Zilien und Teile des Lids zu sehen. Die optische Auflösung der Bilder beträgt 3900 x 3072 Pixel, dies entspricht ca. 15 bis 21 Pixeln pro Grad.

### 3.4 ETDRS 7-Feld-Fundusfotografie

Basierend auf Vorgaben des ETDRS-Protokolls erfolgte die 7-Feld-Fundusfotografie. Vor der Fundusaufnahme wurde das zu untersuchende Auge zunächst mit 1% Tropicamid und 10% Epinephrin getropft, um eine bestmögliche Mydriasis zu erzielen. Wenn nach 25 Minuten die Pupillenweite kleiner als 6 mm war, wurden die Tropfen ggf. noch einmal verabreicht. Mit einer hochwertigen Digitalfunduskamera (Zeiss FF450, Carl Zeiss Meditec AG, Jena) wurden 30-Grad-Fundusfarbfotos von einem ETDRS-zertifizierten Fotografen aufgenommen. In der Funduskamera war ein 5-Megapixel-CCD-Sensor integriert. Für jedes Auge wurden dann 8 Aufnahmen ausgewählt: ein Bild auf die Makula zentriert, eines auf den Sehnervenkopf, 5 weitere um das Makulabild gruppiert, und ein Bild des vorderen Augenabschnittes (siehe Abbildung 5.a und Abbildung 6.a). Bei allen Patienten wurden die Bilder in der gleichen Reihenfolge erstellt.



**Abbildung 5:** Beispiel eines Auges mit proliferativer diabetischer Retinopathie in der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard (Abbildung 5.a) und im korrespondierenden Optomap-Ultraweitwinkel-SLO-Scan (Abbildung 5.b). Deutlich sind die präretinalen Blutungen am unteren Gefäßbogen und neovaskuläre Proliferationen zu erkennen. Im unteren Teil des Optomap-Scans sind Zilien und Teile des Lids zu sehen.



**Abbildung 6:** Ein weiteres Beispiel eines bereits ausgiebig panretinal gelaserten Auges mit proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) und subhyaloidaler Blutung in der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard (Abbildung 6.a) und im korrespondierenden Optomap-Ultraweitwinkel-SLO-Scan (Abbildung 6.b). Die panretinale Laserung ist nur im Optomap-Scan deutlich zu erkennen.

### 3.5 Grading

Alle Fundusbilder des Optomap-Ultraweitwinkels sowie der 7-Feld-Fundusfotografie wurden über das Netzwerk vom Image-Server auf eine Viewing-Station übertragen. Die Beurteilung der Bilder erfolgte auf einem unkalibrierten 17-Inch-Kathodenstrahlfarbmonitor.

Zur Auswertung wurden zwei verschiedene Softwareprogramme eingesetzt. Die mit Optomap gewonnenen Bilder wurden mittels spezieller Optomap-Viewing-Software (Optomap Vantage 2, Version 1.0) angesehen. Mit dieser Software sind eine einfache Bildbearbeitung, wie z. B. eine Änderung der Helligkeit und des Kontrastes, sowie Heranzoomen möglich. Darüber hinaus erlaubt sie, jedes Image entweder als zwei getrennte Farblaserscans (rot: 633 nm, grün: 532 nm) oder als ein automatisch zusammengesetztes semirealistisches Bild zu betrachten. Die Images aus

der 7-Feld-Fundusfotografie wurden mit der Visupac-Viewing-Software (Carl Zeiss Meditec AG, Jena), die ins Kamerasystem integriert ist, ausgewertet. Diese Software verfügt über eine stereoskopische Betrachtungsmöglichkeit, bei der beide Augen optisch mittels eines einfachen Stereobetrachters getrennt dargestellt und nebeneinander auf dem Monitor angezeigt werden.

Die Fundusbilder wurden unabhängig voneinander von zwei erfahrenen Experten bezüglich des Gradings ausgewertet. Sie waren nicht an den klinischen Untersuchungen beteiligt und verfügten über keine zusätzlichen Informationen über die Patienten, wie z. B. Dauer des Diabetes mellitus, klinische Symptome oder die Sehschärfe. Wenn jedoch die Bildqualität als mangelhaft eingestuft wurde, d. h. weniger als 60 Grad des zentralen Netzhautbereichs abgebildet war oder Makula und Papille nicht ausreichend beurteilbar waren, durften die Gutachter sich entscheiden, die Bilder aus der Bewertung herauszunehmen. Die nicht auswertbaren Images wurden von einem dritten Grader erneut bewertet, um eine Übereinstimmung im Grad der Beurteilbarkeit zu erreichen. Um den Grad der diabetischen Retinopathie sowie der CSME festzulegen, wurden die ETDRS-Kriterien angewendet. Beim Makulaödem kam die internationale klinische DR-Schweregradeinteilung zum Einsatz.

## Kapitel 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskription des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 212 Augen von 141 Patienten untersucht, davon waren 100 rechte Augen und 112 linke Augen. Das Alter der Patienten betrug durchschnittlich  $64 \pm 14,2$  Jahre, die Spanne reichte von 25 bis 78 Jahre. Die Dauer der Diabeteserkrankung erstreckte sich von 3 bis 39 Jahre, mit einem Durchschnitt von  $12 \pm 11,4$  Jahre. Während 59% der Patienten insulinabhängig waren, nahmen 41% orale diabetische Medikamente ein. Durchschnittlich betrug der Langzeitzuckerwert HbA1c  $6,7 \pm 1,8\%$  (5,4–11,6%). Der systemische Blutdruck lag bei  $146 \pm 20$  mmHg systolisch (Intervall 110–185 mmHg) und  $81 \pm 9$  mmHg diastolisch (Intervall 65–95 mmHg). Insgesamt nahmen 82% der Patienten mindestens ein Medikament gegen arterielle Hypertonie ein. Das Stadium der diabetischen Retinopathie wurde durch eine augenärztliche klinische Untersuchung nach den *iInternational Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale (IDDR)*-Kriterien erhoben. Des Weiteren wurde anhand der ETDRS-Kriterien evaluiert, ob ein Makulaödem vorliegt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Verteilung der Patienten nach Stadium der DR und CSME

Stadium der DR	Häufigkeit	Prozentsatz (%)	Kumulativer Prozentsatz (%)
<b>0</b>	24	16,7	16,7
<b>1</b>	2	1,4	18,1
<b>2</b>	85	59,0	77,1
<b>3</b>	5	3,5	80,6
<b>4</b>	28	19,4	100,0
<b>gesamt</b>	<b>144</b>	<b>100,0</b>	
CSME	Häufigkeit	Prozentsatz (%)	Kumulativer Prozentsatz (%)
<b>nein</b>	105	67,7	67,7
<b>ja</b>	50	32,3	100,0
<b>gesamt</b>	<b>155</b>	<b>100,0</b>	

Tabelle 4: Zahl der Augen in jeder ETDRS-Kategorie für Grader 1 mittels 7-Feld-Fundusfotografie und Optomap. Insgesamt bestand eine höhere Übereinstimmung (Kappa 0.792).

DR-Level (9 scale) - Optomap Grader 1	DR-Level (9 scale) – 7-Feld-Fundusfotografie Grader 1									gesamt
	10	15/20	35	43	47	53	61	65	71/75	
10	22	0	0	0	0	0	0	0	0	22
15/20	1	3	0	0	0	0	0	0	0	4
35	0	1	25	6	0	0	0	0	0	32
43	0	0	3	49	0	0	0	0	0	52
47	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5
53	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
61	0	0	0	1	1	1	7	0	0	10
65	0	0	0	2	1	1	1	9	0	14
71/75	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
<b>gesamt</b>	<b>23</b>	<b>4</b>	<b>28</b>	<b>61</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>144</b>

Der zweite, vom ersten Grader unabhängige Experte erreichte ebenso eine hohe Übereinstimmung mit Kappa 0,774 (SE 0,039). Damit bestand eine hohe Übereinstimmung zwischen beiden Imagingmethoden.

#### 4.2 Übereinstimmung bezüglich eines Makulaödems

Die Übereinstimmung bezüglich des diabetischen Makulaödems für Grader 1 und 2 ist in Tabelle 5 gezeigt. Grader 1 bewertete, dass 14 Augen jeweils mit Optomap sowie mittels ETDRS kein Makulaödem hatten, während ein mildes Makulaödem in 2 Augen durch Optomap festgestellt wurde, dies war allerdings auf den ETDRS-Bildern nicht zu sehen.

Bezüglich des klinisch signifikanten Makulaödems (CSME) betrug der Kappa-Wert 0,73 (SE 0,061) für den 1. Grader sowie 0,77 für den 2. Grader (SE 0,056). Daraus ließ sich auf eine hohe Übereinstimmung der beiden Imagingmethoden schließen.

**Tabelle 5: Übereinstimmung des Gradings bezüglich des diabetischen Makulaödems, Grading anhand 7-Feld-Fundusfotografie versus Optomap-Fundusbild (internationale Klassifikation)**

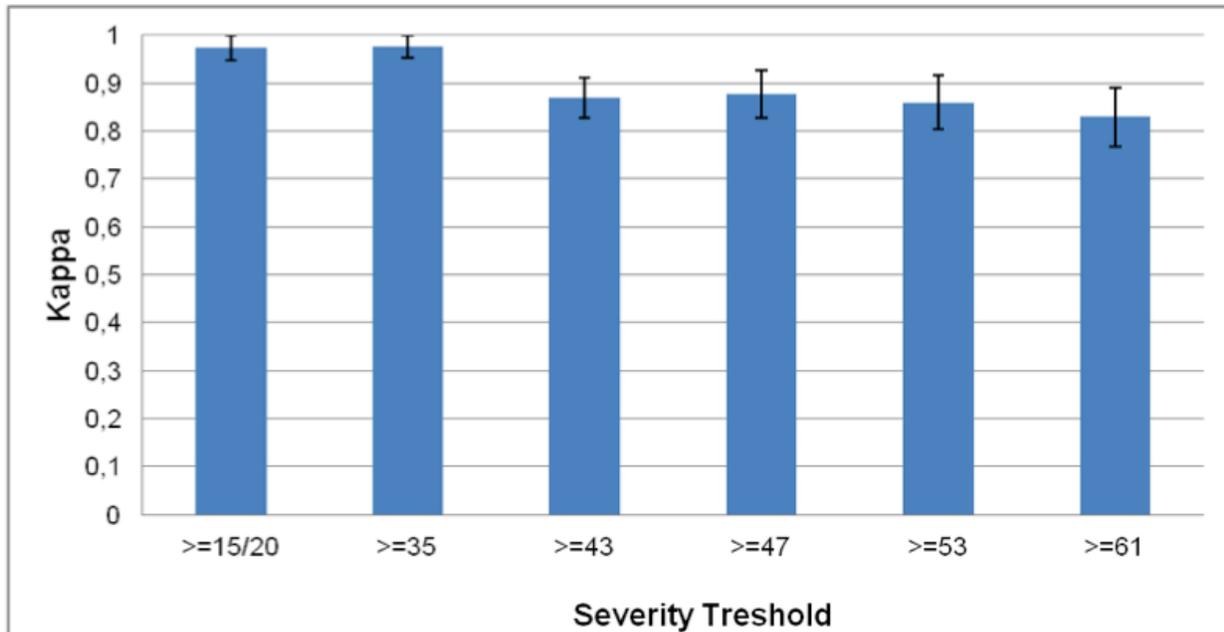
ETDRS-Foto	Optomap-Grading Makulaödem				Summe
	Kein ME	Mildes ME	Moderates ME	Schweres ME	
kein ME	14 / 22	2 / 1	1 / 0	0 / 0	<b>17 / 23</b>
mildes ME	3 / 3	17 / 16	2 / 1	0 / 0	<b>22 / 20</b>
moderates ME	0 / 0	0 / 1	3 / 0	0 / 0	<b>3 / 1</b>
schweres ME	0 / 0	0 / 0	1 / 0	0 / 0	<b>1 / 0</b>
<b>Summe</b>	<b>17 / 25</b>	<b>19 / 18</b>	<b>7 / 1</b>	<b>0 / 0</b>	<b>43 / 44</b>

### 4.3 Übereinstimmung zwischen beiden Gradern

In Hinblick auf das DR-Stadium war die Übereinstimmung zwischen den beiden Gradern hoch, sowohl bei der Beurteilung der Optomap-Fundusbilder als auch bei der Bewertung der 7-Feld-Fundusfotos. Allerdings war die Übereinstimmung zwischen den Gradern bei der Beurteilung des klinisch signifikanten Makulaödems höher für Optomap als für die 7-Feld-Fundusfotografie: exakte Übereinstimmung war 91% vs. 87,5%, Übereinstimmung +/- 1 Level: 100% vs. 98,6%, der Kappa-Wert betrug 0,89 (SE 0,03) für Optomap und 0,84 (SE 0,04) für die 7-Feld-Fotografie.

### 4.4 Vergleich von DR-Stadium basierend auf Schwellenwert

Abbildung 7 zeigt die Übereinstimmung des DR-Stadiums zwischen Optomap und 7-Feld-Fundusfotografie. Da die Ergebnisse zwischen beiden Gradern perfekt übereinstimmten, werden hier nur die Resultate des 1. Graders wiedergegeben. Man beobachtete hier, dass die Übereinstimmung mit steigendem Schweregrad der DR abnahm. Vermutlich wurden die 7-Feld-Fotos im Vergleich zu Optomap-Bildern beim hohen Schweregrad ins niedrigere DR-Stadium eingestuft.



Severity Threshold	$\geq 15/20$	$\geq 35$	$\geq 43$	$\geq 47$	$\geq 53$	$\geq 61$
<b>Optomap</b>	122	118	86	34	29	28
<b>7-Feld-Fotos</b>	121	117	89	28	23	21

Abbildung 7: Übereinstimmung des DR-Stadiums zwischen Optomap und 7-Feld-Fundusfotografie

## 4.5 Übereinstimmung zwischen Imagingmethoden und klinischer Untersuchung

Um die Übereinstimmung der Imagingmethode mit der klinischen Untersuchung zu vergleichen, wurde die ETDRS-Skalierung auf fünf Level der klinischen Skalierung übertragen: keine DR (Level 10–14), milde non-proliferative DR (Level 15–20), moderate non-proliferative DR (Level 35–47), schwere non-proliferative DR (Level 53), und proliferative DR ( $\geq$  Level 61). Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung stimmten mit der Bewertung des Optomaps fast perfekt überein, während sie mit dem 7-Feld-Fotografie-Imaging vergleichbar waren: exakte Übereinstimmung war 95,8% vs. 90,3%, Übereinstimmung +/- 1 Level: 100% vs. 96,5%. Der Kappa-Wert betrug 0,93(SE 0,03) für Optomap und 0,83 (SE 0,04) für 7-Feld-Fotografie.

In Bezug auf das CSME zeigte Optomap eine wesentliche und die 7-Feld-Fundusfotografie eine moderate Übereinstimmung mit der klinischen Untersuchung: exakte Übereinstimmung war

87,7% vs. 83,2%, die Kappa-Werte lagen bei 0,72 (SE 0,06) für Optomap und 0,59(SE 0,07) für die 7-Feld-Fotografie.

## Kapitel 5 Diskussion

In den Vereinigten Staaten leiden 1,6 Millionen Menschen an Diabetes mellitus, darüber hinaus werden jährlich 12.000 bis 24.000 neue Fälle von Erblindung als sekundäre Folge der Erkrankung registriert. Drei Millionen Patienten mit Diabetes berichteten über Sehstörungen. Schätzungen zufolge wird die Zahl der Diabetespatienten, die 40 Jahre oder älter sind, von derzeit 4,1 auf 7,2 Millionen im Jahr 2020 ansteigen ("Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group," 1991; Fong et al., 2004; Icks et al., 1997). Die zunehmende Prävalenz des Diabetes mellitus stellt eine große Herausforderung für das aktuelle Gesundheitssystem und dessen Kapazitäten in Bezug auf die empfohlene jährliche Fundusuntersuchung in Mydriasis dar. Deshalb sollen kosteneffektive Alternativen, wie beispielsweise die Telemedizin, genutzt werden, um die Früherkennung der DR zu verbessern und somit das Risiko einer permanenten Sehbehinderung zu senken (Kernt et al., 2011; Olayiwola et al., 2011; Taylor et al., 2007).

The American Academy of Ophthalmology (AAO) betont die Notwendigkeit der Früherkennung und empfiehlt eine jährliche mydriatische Augenuntersuchung für Patientin mit Diabetes vom Typ 2 sowie eine Netzhautuntersuchung drei bis fünf Jahre nach Erstdiagnose bei Patienten mit Diabetes vom Typ 1, gefolgt von der jährlichen Untersuchung (American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel Preferred Practice Patterns Committee, 2008). Jährliche mydriatische Retinauntersuchungen sind meistens kosteneffektiv, insbesondere bei Patienten mit einer fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie oder erhöhtem Hämoglobin A1c (HbA1c). Bei Patienten mit keiner oder milder NPDR könnte dies weniger kosteneffektiv sein (Fendrick et al., 1992; Lairson et al., 1992).

Obwohl die Fundusuntersuchung und das Gradingprotokoll nach ETDRS bereits vor 25 Jahren entwickelt wurden, sind sie bis heute Standard für die Beurteilung von DR und CSME ("Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1985). Zwar validierten zahlreiche klinische Studien bereits die Verwendung der ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie, aber die Imagingmethoden haben in den letzten Jahren enorme Fortschritte

gemacht. Die digitale Fotografie ist der analogen Imagingmethode überlegen, wobei die analoge Fotografie in der klinischen Routine immer weniger verfügbar ist. Ferner existieren einige Einschränkungen, beispielsweise ist die mydriatische 7-Feld-Fundusfotografie zeitintensiv und sowohl von der Erfahrung des Fotografen als auch von der Compliance der Patienten abhängig (Lopez-Bastida et al., 2007; Taylor et al., 2007). Aus diesem Grund ist sie in ländlichen Gebieten, die einen schlechten Zugang zu Fazilitäten mit der Möglichkeit einer Augenuntersuchung oder einen Mangel an Retinaspezialisten haben, weniger praktikabel, und somit ist der Nutzen des DR-Screenings zumindest fraglich.

In einer Umgebung, die eine kosteneffektive und effiziente Screeningmethode verlangt, bietet die non-mydriatische digitale Fundusuntersuchung viele Vorteile (Kernt et al., 2011; Lopez-Bastida et al., 2007; A. S. Neubauer et al., 2008; Taylor et al., 2007). Ein wichtiger Vorzug der non-mydriatischen digitalen Technik ist die Annehmlichkeit für die Patienten. So ist eine Pupillendilatation, die die Teilnahme am Straßenverkehr einschränkt, nicht notwendig. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer Ferndiagnostik, d. h. Bildaufnahme und -Interpretation können an zwei unterschiedlichen Standorten stattfinden. Diese Faktoren werden voraussichtlich die Compliance der Patienten, an Screeningprogrammen teilzunehmen, erhöhen (Kernt et al., 2011; Lopez-Bastida et al., 2007; A. S. Neubauer et al., 2008; Taylor et al., 2007).

In dieser Studie wurden die diagnostischen Eigenschaften des Ultraweitwinkel-SLO-Optomap hinsichtlich Beurteilung der DR und des Vorhandenseins eines DME sowie des klinisch signifikanten Makulaödems (CSME) untersucht und mit der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard verglichen.

Im Ergebnis konnte eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Untersuchungstechniken, sowohl im Hinblick auf den DR-Grad als auch bezüglich des DME, gezeigt werden. Die 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard erlaubt zwar grundsätzlich eine stereoskopische Betrachtung, die Untersuchung mit dem Optomap-SLO ist hingegen ein zweidimensionales Abbildungsverfahren. Weil aber hierbei zwei Farblaserscans unterschiedlicher Wellenlänge eingesetzt werden, die durch ihre Eindringtiefe auch unterschiedliche Bildinformationen beinhalten, kann sich unter Umständen eine gewisse Beurteilbarkeit von Schwellungen an der Netzhaut ergeben (A. S. Neubauer et al., 2008). Dennoch muss zumindest bei der Optomap-Aufnahmetechnik und in geringem Maße auch bei der stereoskopischen Fundusfotografie von

einer eingeschränkten Beurteilbarkeit ödematöser Schwellungen und Traktionen der Netzhaut ausgegangen werden.

Die Übereinstimmung (Kappa) des 1. Graders betrug 0,795 und des 2. Graders 0,774. Es zeigte sich somit eine gute Übereinstimmung zwischen dem non-mydratischen Ultraweitwinkel-SLO (Optomap) und der stereoskopischen, mydratischen 30-Grad-7-Feld-Fundusfotografie gemäß ETDRS. Zusätzlich zeigte sich bei beiden Untersuchungsmethoden sowohl eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Graden als auch eine Korrelation mit der augenärztlichen klinischen Untersuchung. Bemerkenswert ist zudem, dass die Zahl an unverwertbaren Bildern mit Optomap geringer war als mit der 7-Feld-ETDRS.

Im Rahmen der CSME-Erkennung wurde eine moderate beziehungsweise substanzielle Übereinstimmung zwischen beiden Imagingtechniken und der klinischen Untersuchung festgestellt. Erwähnenswert ist, dass Optomap grundsätzlich ein zweidimensionales Bildverfahren ist, das keine stereoskopische Information liefert. Infolgedessen ist zu erwarten, dass Optomap nicht überdurchschnittlich oder eventuell besser als die stereoskopische Fotografie ist. Dennoch stimmten die Ergebnisse bezüglich der Erkennung einer CSME mittels Optomap mit vorangegangenen Studien überein, wobei eine vergleichbare Aussagekraft für Optomap und klinische Netzhautuntersuchung mittels Spaltlampe bezüglich der Beurteilung des DR-Schweregrades und der CSME bestand (A. S. Neubauer et al., 2008). Ein Grund dafür könnte darin liegen, dass der Mangel an stereoskopischem Potenzial zumindest durch die Möglichkeit der getrennten Betrachtung der zwei unterschiedlichen Farbscans kompensiert wird. Roter und grüner Laserscan sind durch ihr unterschiedliches Durchdringungsvermögen und andere zusätzliche Bildinformationen in der Lage, bestimmte Erkenntnisse über die Gewebsödeme zu liefern, die für die Feststellung des Makulaödems hilfreich sein können.

Diese Ergebnisse stützen vorangegangene Untersuchungen, die eine vergleichbare Validität von Optomap und der klinischen Fundusuntersuchung sowohl bei der Beurteilung des DR-Grades als auch bei der Beurteilung eines klinisch signifikanten Makulaödems (CSME) gezeigt haben (Kernt et al., 2011).

Zahlreiche Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein Grading diabetischer Fundusveränderungen anhand von fotografischen Bildern der Funduskopie überlegen ist (Danny Y. Lin et al., 2002; A. S. Neubauer et al., 2008; Whited et al., 2005). Langzeitbeobachtungen von

Patienten mit DR konnten eine hohe Validität des DR-Gradings anhand von ETDRS-7-Feld-Fundusfotografien belegen ("Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group," 1991). Da dieses Verfahren aber für die klinische Routine sehr aufwendig und damit ungeeignet scheint, werden für die meisten funduskamerabasierten DR-Screening-Protokolle lediglich ein oder zwei Bilder von 45 Grad oder 60 Grad verwendet (Aptel et al., 2008; Askew et al., 2009; D. Y. Lin et al., 1999; Danny Y. Lin et al., 2002). Trotzdem bieten die meisten dieser Verfahren gute Screening-Eigenschaften, auch wenn die Darstellung theoretisch zu einer Abnahme der Sensitivität führt, da die Netzhautfläche relativ klein ist (Askew et al., 2009; D. Y. Lin et al., 1999; Danny Y. Lin et al., 2002).

Durch non-mydriatische Aufnahmetechniken kann sich die Sensitivität weiter verringern. Aptel et al. konnten beispielsweise zeigen, dass sich mit der 3 x 45 Grad-Technik ohne Pupillenerweiterung zwar immer noch eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 97% bei der Beurteilung von diabetischen Fundusveränderungen erzielen lassen, im Gegensatz dazu sank aber bei der Beurteilung eines einzelnen, zentralen 45-Grad-Fundusbilds die Sensitivität deutlich auf 77% ab (Aptel et al., 2008). Die Abbildung der nasalen Netzhaut scheint für die Beurteilung des DR-Grades besonders wichtig, dennoch trägt das Erfassen eines möglichst großen Netzhautareals zu einer besseren Beurteilbarkeit bei (A. S. Neubauer et al., 2008; Aljoscha S. Neubauer et al., 2008).

Mit dem Optomap-SLO-Imagingsystem können ohne Mydriasis bis zu 200 Grad der Netzhaut, und damit deutlich größere Netzhautareale als mit der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard auf einem Scan abgebildet werden (Abbildung 1a, b). Allein diese Tatsache lässt Vorteile dieses Verfahrens vermuten. Eine weitere Stärke des Optomap-SLO könnte darin bestehen, dass die Technik unabhängig von Medientrübungen effektiv ist, insbesondere bei Linsentrübungen und geringer Pupillenweite (Kirkpatrick et al., 1995). Außerdem weist sie eine deutlich bessere Kontrasttiefe als konventionelle Kamerasysteme auf (A. S. Neubauer et al., 2008). Allerdings ist ihre Leistungsfähigkeit in Hinblick auf die Bildauflösung begrenzt, diese liegt meist deutlich unter der Pixelzahl hochwertiger Funduskamera (A. S. Neubauer et al., 2008). Inwieweit dies Einfluss auf die Bewertbarkeit der SLO-Scans hat, ist aber fraglich, da in einer vorangegangenen Arbeit gezeigt werden konnte, dass mit dem Optomap-SLO bei der Beurteilung des DR-Grades zumindest vergleichbare Ergebnisse wie mit der klinischen Funduskopie erzielt

werden können (A. S. Neubauer et al., 2008). Das für diese Studie verwendete Optomap-SLO verfügt über eine Bildauflösung von 3900 x 3072 Pixel, was, je nach Lokalisation auf dem Scan, etwa 17–22 Pixel pro Grad entspricht. Dadurch können in der Regel auch sehr feine Fundusveränderungen gut beurteilt werden.

Die Gefahr, sehr peripher gelegene Fundusveränderungen zu übersehen oder falsch zu beurteilen, wurde in der Literatur diskutiert (Chou, 2003), dies konnte aber in dieser Studie nicht beobachtet werden. Allerdings muss man kritisch anmerken, dass die Optomap-Bilder keine Farbfotografien im eigentlichen Sinne darstellen, sondern durch Superposition der beiden getrennt generierten Farblaserscans entstehen und es sich um pseudofotografische, aus den Farben Rot und Grün zusammengesetzte SLO-Scans handelt. Prinzipiell könnte daraus die Gefahr einer Fehlinterpretation von Befunden resultieren, die sich aber in der klinischen Routineanwendung des Optomap-SLO während dieser Studie, insbesondere in Bezug auf die Beurteilbarkeit des DR-Grades, nicht bestätigen ließ. Der Anteil der Bilder, die aufgrund mangelnder Bildqualität nicht beurteilt werden konnten, betrug 21% (in Mydriasis) für die 7-Feld-Fundusfotografien nach ETDRS-Standard sowie 17% (in Miosis) für das Optomap-SLO. Diese Werte sind prinzipiell mit den Ergebnissen anderer Studie vergleichbar, die 4–22% *failure rates* in Screeningprogrammen haben ("NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York Complications of Diabetes," 1999). Für die 7-Feld-Fundusfotografie liegt der Anteil nicht beurteilbarer Bilder sogar eher unterhalb jener anderer Studien (Scanlon et al., 2003). Es ist außerdem bekannt, dass beispielsweise Faktoren wie Linsentrübung, Retinopathiestadium, Alter oder Pupillenweite in Mydriasis die Bildqualität verschlechtern (Aljoscha S. Neubauer et al., 2008). Daher sollte auch berücksichtigt werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv mit relativ hoher Morbidität nicht dem einer unselektionierten Population wie bei Screening-Untersuchungen entspricht, in denen häufig eine Drop-out-Rate von 5–10% vorliegt ("NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York Complications of Diabetes," 1999). Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Optomap-Untersuchung in unserer Studie in Miosis durchgeführt wurde und die Drop-out-Rate bei den Ultraweitwinkel-SLO-Scans dennoch geringer als bei den 7-Feld-Fundusfotografien in Mydriasis nach ETDRS-Standard war. Dies ist aus unserer Sicht auf die im Vergleich zur 7-Feld-Fundusfotografie in Mydriasis einfachere Durchführbarkeit der non-mydriatischen Optomap-Untersuchung zurückzuführen, aber möglicherweise auch auf die höhere Kontrasttiefe der SLO-Scans. Durch die spezifische Abbildungstechnik des Optomapsystems, das eine Abbildung von

bis zu 200 Grad der Netzhaut auf einem Scan erzeugt wird, kommt es v. a. in der Peripherie zu einer geringfügigen radiären Bildverzerrung, aus der besonders in der weiteren Peripherie ein mäßiger Vergrößerungseffekt resultiert. Nach Einschätzung der Autoren sind diese Verzerrungen in der mittleren Netzhautperipherie aber zu vernachlässigen und nicht stärker ausgeprägt als beispielweise bei der 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard. In der äußeren Peripherie ist dieser Effekt zwar bemerkbar, diese Areale sind jedoch mittels mydriatischer 30-Grad-Fundusfotografie überhaupt nur sehr eingeschränkt zugänglich.

## Kapitel 6 Zusammenfassung

Die diabetische Retinopathie (DR) stellt eine der häufigsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus (DM) dar und gehört zu den Hauptursachen für Erblindung. Diese Dissertation befasst sich mit der nicht-mydratischen Untersuchung von DM-Patienten mittels eines Ultraweitwinkel-Scanning-Laser-Ophthalmoskops (SLO) im Vergleich zur Fundusfotografie bei DR.

Die Imagingmethode ist ein wichtiger Bestandteil der Telemedizin. Sie beeinflusst nicht nur die Fähigkeit, die Pathologie der Krankheit zu identifizieren, sondern auch die Effizienz und die Effektivität der Telemedizin selbst. Deshalb können technische Fortschritte im Imagingsystem erhebliche Einflüsse insbesondere in großen Screeningprogrammen beitragen.

Die Bestimmung der CSME und des Schweregrads der DR mittels des non-mydratischen OptomapPanoramic200 zeigte eine positive Korrelation mit ETDRS-7-Feld- Fundusfotografie. Beide Techniken sind suffizient, um DR und CSME zu beurteilen. Die Bilder von Panoramic-200 umfassen größere Netzhautareale, daher bietet sie eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeit.

Digitales Retinal-Imaging mit der non-mydratischen Optomap Panoramic 200 SLO ermöglicht nicht nur eine non-mydratische Bildaufnahme des hinteren Pols der Netzhaut, sondern deckt bis an den Netzhautäquator ab. Optomap stellt 180–200 Grad der Netzhautbereiche ohne Dilatation der Pupille dar. Diese Areale sind anderen Flächen überlegen, die durch die ETDRS-Fotografie abgebildet werden (Kernt et al., 2011; A. S. Neubauer et al., 2008). Daher kann diese Technik Vorteile für das DR-Screening liefern. Auf der anderen Seite bietet sie keine echten Farbbilder, sondern zwei monochrome Grün- und Rot-Farblaserscans, die sich entweder einzeln oder superpositioniert betrachten lassen. Wenn die Scans als superpositionierte Bilder betrachtet werden, resultieren sie in einem semi-realistischen zweifarbigen Optomap-Fundusimaging. Durch die Möglichkeit, die zwei simultan generierten grünen und roten Laserscans getrennt zu beurteilen, können zusätzliche Informationen gewonnen werden. Zum einen erlaubt der grüne Scan, selektive Informationen über die oberflächlichen Schichten der Retina darzustellen. Zum anderen kann man mittels des roten Scans Erkenntnisse über die tieferen Schichten der Netzhaut

– beispielsweise die Retinapigmentschicht, die epitheliale Schicht sowie die choroidale Schicht – erhalten (Kernt et al., 2011; A. S. Neubauer et al., 2008). Allerdings ist die diagnostische Imagingqualität ein wichtiges Kriterium für klinische Studien und die Telemedizin, wobei ein Mangel an zusätzlichen Farbinformationen im Vergleich zur normalen Farbfundusfotografie eine Quelle für Fehlinterpretationen sein könnte.

In Bezug auf die Beurteilung der diabetischen Retinopathie ist nachgewiesen, dass die Farbfundusfotografie der alleinigen klinischen Funduskopie überlegen ist (Danny Y. Lin et al., 2002; A. S. Neubauer et al., 2008; Aljoscha S. Neubauer et al., 2008). Allerdings nimmt die Sensitivität ab, je kleiner die Netzhautareale sind, die dargestellt werden können. Beispielsweise zeigten Aptel et al., dass ein non-mydratisches 3 x 45-Grad-Fundusimaging noch eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 97% aufweist. Hingegen resultierte ein DR-Grading durch eine einzige 45-Grad-Aufnahme der zentralen Retina in einer signifikanten Abnahme der Sensitivität auf 77% (Aptel et al., 2008). Eine Erklärung dafür ist, dass insbesondere der Netzhautbereich nasal der Retina für eine valide Beurteilung des DR-Schweregrades eine wichtige Rolle spielt. Eine umfangreiche Abbildung der Retinaareale ermöglicht außerdem eine Beurteilung der pathologischen Veränderungen im peripheren Gebiet, die übersehen werden könnten, wenn lediglich ein kleiner Winkel der Netzhaut abgebildet ist. Zwar ist es mit Optomap nicht möglich, die echten Farben zu betrachten, jedoch wird dies durch die Möglichkeit, die Bilder zu vergrößern, sowie rote und grüne Farbe getrennt zu betrachten, kompensiert. Daher kann ein Weitwinkel-Fundusimaging die Aussagekraft der Beurteilung verbessern.

Mit dem Ultraweitwinkel-SLO-Optomap ist es möglich, nicht nur den posterioren Pol der Retina sogar über den Äquator hinaus abzubilden. Ohne die Notwendigkeit, die Pupille zu dilatieren, werden 200 Grad der Retina abgedeckt, theoretisch ist dies ein Vorteil gegenüber der 7-Feld-ETDRS-Fotografie (Abbildungen 1, 2, 3). Ferner wurde in dieser Studie bewiesen, dass Optomap zumindest gleich gute Ergebnisse für die Beurteilung der diabetischen Retinopathie und der CSME im Vergleich zu ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie liefert. Die Untersuchung mit Optomap setzt lediglich eine geringe Erfahrung des Fotografen voraus und bietet zusätzlich einen schnellen Lerneffekt. Deshalb ist es für erfahrenes medizinisches Personal einfach, diese Methode zu beherrschen (Kernt et al., 2011; A. S. Neubauer et al., 2008). Optomap bietet daher eine interessante Lösung für Screeningprogramme und die Telemedizin bei Diabetes mellitus.

**Fazit für die Praxis**

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die non-mydratisch erzeugten Optomap-Ultraweitwinkel-SLO-Scans im Vergleich zur 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Standard in Mydriasis von ausreichender Bildqualität sind und den Grad der DR sicher beurteilen lassen. Ob DME und CSME wirklich valide beurteilt werden können, muss noch weiter – beispielweise mit der optischen Kohärenz-Tomographie (OCT) als Referenz – untersucht werden. Die OCT ermöglicht einen Blick auf die einzelnen Schichten der Netzhaut. Das im Vergleich zur ETDRS-7-Feld-Fundusfotografie deutlich größere Netzhautareal des Optomap-SLO-Scans kann insbesondere bei der Beurteilung peripher gelegener Fundusveränderungen zusätzlich von Wert sein (Kernt & Ulbig, 2010; A. S. Neubauer et al., 2008). Die hier vorgestellten Daten zeigen in Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen (A. S. Neubauer et al., 2008), dass die diagnostischen Eigenschaften des Optomap-Ultraweitwinkel-SLO die grundsätzlichen Voraussetzungen für ein valides Screening auf DR erfüllen. Der Einsatz dieser neuartigen Technik in telemedizinischen Screeningprogrammen scheint also vielversprechend zu sein.

## Literaturverzeichnis

- Abholz, H.-H., Egidi, D. m. G., Gries, P. e. D. m. F. A., Haller, D. r. m. N., Landgraf, P. D. m. R., Loskill, H., Toeller, D. m. M. (2013). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Kurzfassung. Version 1.0. Retrieved 26.03.2013, from [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapieplanung](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung)
- Aldington, S. J., Kohner, E. M., Meuer, S., Klein, R., & Sjolie, A. K. (1995). Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy : the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*, 38, 437-444.
- American Academy of Ophthalmology. (2002). International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale Detailed Table.
- American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel Preferred Practice Patterns Committee. (2008). Diabetic Retinopathy. *San Fransisco, CA, American Academy of Ophthalmology*.
- American Diabetes Association. (2011). Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care, January 2011; 34*, 11-61. doi: 10.2337/dc11-S011
- Aptel, F., Denis, P., Rouberol, F., & Thivolet, C. (2008). Screening of diabetic retinopathy: effect of field number and mydriasis on sensitivity and specificity of digital fundus photography. *Diabetes Metab*, 34(3), 290-293. doi: 10.1016/j.diabet.2007.12.007
- Askew, D., Schluter, P. J., Spurling, G., Maher, C. M., Cranstoun, P., Kennedy, C., & Jackson, C. (2009). Diabetic retinopathy screening in general practice: a pilot study. *Aust Fam Physician*, 38(8), 650-656.
- Augustin, A. J. (2007). Augenheilkunde: Springer-Verlag. Retrieved from <http://ebooks.ub.uni-muenchen.de/8681/>.
- Baenkler, H.-W., Arasteh, K., & Bieber, C. (2009). *Duale Reihe Innere Medizin*: Thieme.
- Bandello, F., Cunha-Vaz, J., Chong, N. V., Lang, G. E., Massin, P., Mitchell, P., Schmidt-Erfurth, U. (2012). New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)*, 26(4), 485-493. doi: 10.1038/eye.2011.337
- Böhm B. O., Dreyer M., Fritsche A., Fuchtenbusch M., Götz S., & S., M. (2011). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/Aktualisierung\\_TherapieTyp1Diabetes\\_1\\_20120319\\_TL.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/Aktualisierung_TherapieTyp1Diabetes_1_20120319_TL.pdf)

- Burk, A. a. R., Jack J. Kanski, Irina Gout, Kulwant Sehmi, Anne Bolton, Terry R. Tarrant, & Phil Sidaway. (2008). Retinale Gefäßerkrankungen *Klinische Ophthalmologie (Sixth Edition)* (Vol. 6, pp. 579 - 641): Urban & Fischer
- Bursell, S. E., Brazionis, L., & Jenkins, A. (2012). Telemedicine and ocular health in diabetes mellitus. *Clin Exp Optom*, 95(3), 311-327. doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00746.x
- Caldwell, R. B., Bartoli, M., Behzadian, M. A., El-Remessy, A. E. B., Al-Shabrawey, M., Platt, D. H., & Caldwell, R. W. (2003). Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 19(6), 442-455. doi: 10.1002/dmrr.415
- Chew, E. Y., Ferris, F. L., Csaky, K. G., Murphy, R. P., AgrŪn, E., Thompson, D. J. S., . . . Schachat, A. P. (2003). The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: The early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology*, 110(9), 1683-1689. doi: 10.1016/s0161-6420(03)00579-7
- Chou, B. (2003). Limitations of the Panoramic 200 Optomap. *Optom Vis Sci*, 80(10), 671-672.
- Chowdhury, T. A., Hopkins, D., Dodson, P. M., & Vafidis, G. C. (2002). The role of serum lipids in exudative diabetic maculopathy: is there a place for lipid lowering therapy? *Eye (Lond)*, 16(6), 689-693. doi: 10.1038/sj.eye.6700205
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (2013). *Diabetes Care*, 36 Suppl 1, S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067
- Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 766-785.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1995). Focal Photocoagulation Treatment of Diabetic Macular Edema: Relationship of Treatment Effect to Fluorescein Angiographic and Other Retinal Characteristics at Baseline: ETDRS Report No. 19. *Arch Ophthalmol*, 113(9), 1144-1155. doi: 10.1001/archopht.1995.01100090070025
- The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. (1993). *New England Journal of Medicine*, 329(14), 977-986. doi: doi:10.1056/NEJM199309303291401
- Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. (1991). *Am J Med*, 90(4), 450-459.
- ETDRS Report No.10 incl Grading Schemes.pdf. (1991). *Ophthalmology*, 98, 786-806.
- Fendrick, A. M., Javitt, J. C., & Chiang, Y. P. (1992). Cost-effectiveness of the screening and treatment of diabetic retinopathy. What are the costs of underutilization? *Int J Technol*

- Assess Health Care*, 8(4), 694-707.
- Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., . . . Klein, R. (2004). Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*, 27(suppl 1), s84-s87. doi: 10.2337/diacare.27.2007.S84
- Fox, C. S., Coady, S., Sorlie, P. D., D'Agostino, R. B., Sr., Pencina, M. J., Vasan, R. S., . . . Savage, P. J. (2007). Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 115(12), 1544-1550. doi: 10.1161/circulationaha.106.658948
- Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 823-833.
- Grehn, F. (2012). *Augenheilkunde* Retrieved from <http://ebooks.ub.uni-muenchen.de/30594/>
- Hans-Ulrich Häring, Baptist Gallwitz, Dirk Müller-Wieland, & Usadel, K.-H. (2011). *Diabetologie in Klinik und Praxis* (Vol. 6): Thieme
- Heidemann C, Du Y, & C, S.-N. (2011). Diabetes mellitus in Deutschland. GBE kompakt 2(3). from <http://www.rki.de/gbe-kompakt>
- Helbig, H. (2007). Surgery for Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologica*, 221(2), 103-111.
- Herold, G. (2012). *Innere Medizin 2013*.
- Icks, A., Trautner, C., Haastert, B., Berger, M., & Giani, G. (1997). Blindness due to diabetes: population-based age- and sex-specific incidence rates. *Diabet Med*, 14(7), 571-575. doi: 10.1002/(sici)1096-9136(199707)14:7<571::aid-dia384>3.0.co;2-y
- James, M., Turner, D. A., Broadbent, D. M., Vora, J., & Harding, S. P. (2000). Cost effectiveness analysis of screening for sight threatening diabetic eye disease. *Bmj*, 320(7250), 1627-1631. doi: 10.1136/bmj.320.7250.1627
- Joussen, A. M. (2012). *Retinale Gefäßerkrankungen*: Springer Berlin Heidelberg.
- Kernt, M., Hadi, I., Pinter, F., Seidensticker, F., Hirneiss, C., Haritoglou, C., . . . Neubauer, A. S. (2012). Assessment of diabetic retinopathy using nonmydriatic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. *Diabetes Care*, 35(12), 2459-2463. doi: 10.2337/dc12-0346
- Kernt, M., Pinter, F., Hadi, I., Hirneiss, C., Haritoglou, C., Kampik, A., . . . Neubauer, A. S. (2011). [Diabetic retinopathy: comparison of the diagnostic features of ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy Optomap with ETDRS 7-field fundus photography]. *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*, 108(2), 117-123. doi: 10.1007/s00347-010-2226-4
- Kernt, M., & Ulbig, M. W. (2010). Images in cardiovascular medicine. Wide-field scanning laser

- ophthalmoscope imaging and angiography of central retinal vein occlusion. *Circulation*, 121(12), 1459-1460. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d99c22
- Kirkpatrick, J. N., Manivannan, A., Gupta, A. K., Hipwell, J., Forrester, J. V., & Sharp, P. F. (1995). Fundus imaging in patients with cataract: role for a variable wavelength scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol*, 79(10), 892-899.
- Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., Davis, M. D., & DeMets, D. L. (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 91(12), 1464-1474.
- Lairson, D. R., Pugh, J. A., Kapadia, A. S., Lorimor, R. J., Jacobson, J., & Velez, R. (1992). Cost-effectiveness of alternative methods for diabetic retinopathy screening. *Diabetes Care*, 15(10), 1369-1377.
- Lang, G. E. (2012). Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*, 227(suppl 1)(Suppl. 1), 21-29.
- Lang, G. K. (2008). *Augenheilkunde* Vol. 4.
- Lin, D. Y., Blumenkranz, M. S., & Brothers, R. (1999). The role of digital fundus photography in diabetic retinopathy screening. Digital Diabetic Screening Group (DDSG). *Diabetes Technol Ther*, 1(4), 477-487.
- Lin, D. Y., Blumenkranz, M. S., Brothers, R. J., & Grosvenor, D. M. (2002). The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography<sup>1</sup> 1 InternetAdvance publication at ajo.com. April 12, 2002. *American journal of ophthalmology*, 134(2), 204-213.
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*: Mcgraw-hill.
- Lopez-Bastida, J., Cabrera-Lopez, F., & Serrano-Aguilar, P. (2007). Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. *Diabet Med*, 24(4), 403-407. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02074.x
- Massin, P., Bandello, F., Garweg, J. G., Hansen, L. L., Harding, S. P., Larsen, M., . . . Wolf, S. (2010). Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 33(11), 2399-2405. doi: 10.2337/dc10-0493
- Meyer-Schwickerath, G. (1963). TREATMENT OF VASCULAR DISEASE OF THE RETINA WITH LIGHT COAGULATION. *Trans Can Ophthalmolog Soc*, 26, 137-147.
- Mohamed, Q., Gillies, M. C., & Wong, T. Y. (2007). Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 298(8), 902-916. doi: 10.1001/jama.298.8.902

- Nentwich, M. M., & Ulbig, M. W. (2010). Diabetische Retinopathie. *Der Diabetologe*, 6(6), 491-502. doi: 10.1007/s11428-010-0605-8
- Neubauer, A. S., Kernt, M., Haritoglou, C., Priglinger, S. G., Kampik, A., & Ulbig, M. W. (2008). Nonmydriatic screening for diabetic retinopathy by ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap). *Graefes' archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, 246(2), 229-235. doi: 10.1007/s00417-007-0631-4
- Neubauer, A. S., Rothschuh, A., Ulbig, M. W., & Blum, M. (2008). Digital fundus image grading with the non-mydriatic VisucamPRO NM versus the FF450plus camera in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*, 86(2), 177-182. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01029.x
- NHS Centre for Reviews and Dissemination. University of York Complications of Diabetes. (1999). *Effective Health Care*, 5(4), 3.
- Olayiwola, J. N., Sobieraj, D. M., Kulowski, K., St Hilaire, D., & Huang, J. J. (2011). Improving diabetic retinopathy screening through a statewide telemedicine program at a large federally qualified health center. *J Health Care Poor Underserved*, 22(3), 804-816. doi: 10.1353/hpu.2011.0066
- Photocoagulation For Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No.4. (1987). *International Ophthalmology Clinics Winter*, 27(4), 265-272.
- Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1985). *Arch Ophthalmol*, 103(12), 1796-1806. doi: 10.1001/archoph.1985.01050120030015
- Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. (1978). *Ophthalmology*, 85(1), 82-106.
- Ryan, S. J. (2001). *Retina* (3rd ed. ed.). St. Louis, Mo. ; London: Mosby.
- Scanlon, P. H., Malhotra, R., Greenwood, R. H., Aldington, S. J., Foy, C., Flatman, M., & Downes, S. (2003). Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 87(10), 1258-1263.
- Schoenfeld, E. R., Greene, J. M., Wu, S. Y., & Leske, M. C. (2001). Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: Baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology*, 108(3), 563-571.
- Schram, M. T., Chaturvedi, N., Schalkwijk, C., Giorgino, F., Ebeling, P., Fuller, J. H., & Stehouwer, C. D. (2003). Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective

- Complications Study. *Diabetes Care*, 26(7), 2165-2173.
- Schwarz, P. E., Muylle, F., Valensi, P., & Hall, M. (2008). The European perspective of diabetes prevention. *Horm Metab Res*, 40(8), 511-514. doi: 10.1055/s-2008-1081501
- Stitt, A. W., Gardiner, T. A., & Archer, D. B. (1995). Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. *Br J Ophthalmol*, 79(4), 362-367.
- Stitt, A. W., Lois, N., Medina, R. J., Adamson, P., & Curtis, T. M. (2013). Advances in our understanding of diabetic retinopathy. *Clin Sci (Lond)*, 125(1), 1-17. doi: 10.1042/cs20120588
- Taylor, C. R., Merin, L. M., Salunga, A. M., Hepworth, J. T., Crutcher, T. D., O'Day, D. M., & Pilon, B. A. (2007). Improving diabetic retinopathy screening ratios using telemedicine-based digital retinal imaging technology: the Vine Hill study. *Diabetes Care*, 30(3), 574-578. doi: 10.2337/dc06-1509
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. (1998). *Bmj*, 317(7160), 703-713.
- Tillin, T., Orchard, T., Malm, A., Fuller, J., & Chaturvedi, N. (2011). The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the DIabetic REtinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *Journal of Hypertension*, 29(7), 1457-1462. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283480db9>
- Tracy, R. P., Psaty, B. M., Macy, E., Bovill, E. G., Cushman, M., Cornell, E. S., & Kuller, L. H. (1997). Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17(10), 2167-2176.
- Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1987). *Ophthalmology*, 94(7), 761-774.
- Whited, J. D., Datta, S. K., Aiello, L. M., Aiello, L. P., Cavallerano, J. D., Conlin, P. R., . . . Bursell, S. E. (2005). A modeled economic analysis of a digital tele-ophthalmology system as used by three federal health care agencies for detecting proliferative diabetic retinopathy. *Telemed J E Health*, 11(6), 641-651. doi: 10.1089/tmj.2005.11.641
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5), 1047-1053.
- Wilkinson, C. P., Ferris, F. L., Klein, R. E., Lee, P. P., Agardh, C. D., Davis, M., . . . Verdaguer, J. T. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677-1682. doi: 10.1016/s0161-6420(03)00475-5

Willard, A. L., & Herman, I. M. (2012). Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges. *J Ophthalmol*, 2012, 209538. doi: 10.1155/2012/209538

Wilson JMG, & G., J. (1968). Principles and practice of screening for disease. *WHO Chronicle*, 22.

Zimmer-Galler, I. E., MD,, & Zeimer, R., PhD,. (2009). Telemedicine in Diabetic Retinopathy Screening. *International Ophthalmology Clinics*, 49, 75-86.

# Anhang

## A. Glossar

ADA	American Diabetes Association
AGE	advanced glycation end products
Anti-IA-2-AK	Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 und I2-2 $\beta$
CSME	klinisch signifikantes Makulaödem
DM	Diabetes mellitus
DME	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
DRVS	Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study
ETRDS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FLA	Fluoreszenzangiographie
GADA	Anti-GAD-Antikörper
IAA	Insulin-Auto-Antikörper
ICA	zytoplasmatischer Inselzell-Antikörper
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
IGF-1	insulin-like growth factor-1
IRMA	intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
KHK	koronare Herzkrankheit
LADA	late onset autoimmunity diabetes in the adult
NIDDM	nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus
NPDR	nicht-proliferative diabetische Retinopathie und
NVD	neovascularization of the Disc
NVE	neovascularization elsewhere
OCT	optische Kohärenz-Tomographie
pAVK	periphere Arterienverschlusskrankheit
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
PEDF	pigment epithelium-derived factor
PIGF	Plazenta-Wachstumsfaktor
PKC	Protein-Kinase C
SLO	Scanning-Laser-Ophthalmoscope

VEGF                   vascular endothelial growth factor

## B. Datenerhebungsbogen

### Optomap-vs-7field DR-Screening 10/09

Nachname .....

Vorname .....

Geburtsdatum .....

NIDDM - IDDM seit .....

HbA1c .....

Bluthochdruck/Hypertonus?  Nein  Ja, RR ca. .... / ..... (im Mittel)

**FLA:**  Nein  Ja wann zuletzt?.....

**OCT:**  Nein  Ja wann zuletzt?.....

Zentr. Dicke (µm):.....

Stratus OCT  Heidelberg OCT

Operationen Auge (inkl. IVT)?  Nein  Ja .....

Wann?: .....

.....

Bisher Lasertherapie?  Nein  Ja .....

**Untersuchung:**

**Visus** RA..... LA.....

VAA RA..... LA..... Rubeosis?

Linse RA 0 1+ 2+ 3+ 4+ LA 0 1+ 2+ 3+ 4+ Catarakt  
IOL IOL

<b>Fundus (klinisch)</b>	<b>RA</b>	<b>LA</b>
Retinopathie:	0 Keine	0 Keine
	1 Milde NPDR	1 Milde NPDR
	2 Moderate NPDR	2 Moderate NPDR
	3 Schwere NPDR	3 Schwere NPDR
	4 PDR mit Neovaskularisationen	4 PDR mit Neovaskularisationen

Makula	0 Kein Makulaödem	0 Kein Makulaödem
	1 Mildes Makulaödem	1 Mildes Makulaödem
	2 Moderates Makulaödem	2 Moderates Makulaödem
	3 Schweres Makulaödem	3 Schweres Makulaödem

CSME  CSME (unabhängig)

Bemerkungen.....

Therapievorschlag.....

-> OPTOMAP R/L - 7 Feld Foto

## **Danksagung**

Als erstes danke ich Jesus, meinem Gott, der mir die Kraft und die Fähigkeit gegeben hat, diese Doktorarbeit fertig zu stellen.

Ich danke Herrn PD. Dr. med. Dipl. Kfm. Aljoscha S. Neubauer für die Erstellung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Marcus Kernt für die Betreuung der Arbeit.

Weiterhin danke ich meinem Mann, Yonata, der mich mit zahlreichen Anregungen, Geduld, und Kraft immer unterstützt. Er hat in zahlreichen Stunden Korrektur gelesen und konnte als Fachfremde immer wieder Feedbacks geben, wo noch Erklärungsbedarf bestand. Das bedeutet sehr viel für mich.

Darüber hinaus gebührt meiner Mutter, Rosa, in Indonesien Dank. Eine alleinerziehende Mutter mit zwei Töchtern ist meiner Meinung nach einer der härtesten Jobs auf der Welt. Deshalb danke ich dir für deine harte Arbeit, deine Liebe, und deine Gebete. Du gibst uns immer die Beste. Ich danke ebenso meiner Schwester, Pratiwi, für das Gebet.

Daneben gilt mein Dank der Familie Kho und dem Gebetsabendteam am Dienstag für ihre stetige Unterstützung. Bei Ladan bedanke ich mich für die zahlreiche Hilfe und Tipps, du bist die richtige Person in der richtigen Zeit und im richtigen Ort.

Nicht zuletzt danke ich ganz herzlich Herrn Prof. Dr. Claus Belka für seinen Support, dass diese Doktorarbeit nun so vorliegt.

Schließlich möchte ich mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt und motiviert haben.