

Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie

Erläuterungen zur Broschüre der Initiativgruppe
„Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“

Martin M. Nentwich¹, Klaus D. Lemmen², Michael W. Ulbig¹
München, Düsseldorf

Zusammenfassung: In Ergänzung der von der Initiativgruppe „Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“ im September 2010 in vierter Auflage neu herausgegebenen Broschüre „Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie“ werden die diabetischen Fundusveränderungen und deren Therapieoptionen erläutert. Ziel ist es, die interdisziplinäre Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus mithilfe einer einheitlichen Klassifikation des Krankheitsbildes, geregelten Kontrollintervallen und einer leitliniengerechten Therapie zu optimieren, um so die Zahl von Neuerblindungen aufgrund von Diabetes mellitus zu reduzieren.

Z. prakt. Augenheilkd. 31: 491-499 (2010)

Summary: This article explains diabetes-induced retinal changes and their therapeutic options in addition to the new issue of the leaflet “Staging and Therapy of Diabetic Retinopathy and Maculopathy” which is published by the action group “Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen”. It aims at reducing diabetes-related blindness by promoting an interdisciplinary approach for improving care for people with diabetes, by emphasizing a uniform classification of diabetes-induced retinal changes, by regular follow-up examinations of the patients and by their therapy according to existing guidelines.

Z. prakt. Augenheilkd. 31: 491-499 (2010)

Grundsätzlich beruhen die diabetischen Fundusveränderungen auf einer vermehrten Gefäßleckage (Ödem, Exsudate, Blutungen), strukturellen Veränderungen der Gefäßwand (Mikroaneurysmen) und einer Ischämie-induzierten übermäßigen Ausschüttung von Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF) (Gefäßleckage, intraretinale mikrovaskuläre Anomalien [IRMA], Neovaskularisationen).

Klassifikationen diabetischer Fundusveränderungen

Diabetische Retinopathie

Die „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group“ (ETDRS) führte vor etwa 20 Jahren eine Klassifikation der

diabetischen Fundusveränderungen ein, die seit 1991 international akzeptiert ist und sich in der klinischen Praxis als sehr hilfreich erwiesen hat [4, 5]. Die Initiativgruppe „Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“ (IfdA) und die Arbeitsgemeinschaft „Diabetes und Auge“ (AGDA) haben diese Stadieneinteilung für die Anwendung in der klinischen Praxis vereinfacht und im deutschsprachigen Raum bekannt gemacht [10, 11]. Die diabetischen Fundusveränderungen werden in aufsteigender Reihenfolge nach dem Schweregrad der Retinopathie in Stadien eingeteilt. Die „Global Diabetic Retinopathy Project Group“ legte im Jahr 2003 ebenfalls eine etwas vereinfachte Modifikation der ETDRS-Klassifikation der diabetischen Retinopathie vor [14]. Diese sollte in der alltäglichen klinischen Routine eine Einteilung diabetischer Fundusveränderungen durch Augenärzte wie

auch durch andere in der Ophthalmoskopie geschulte und in die Betreuung von Menschen mit Diabetes mellitus involvierte Untersucher ermöglichen, mit dem Ziel bei entsprechend auffälligen Befunden eine Überweisung in spezialisierte Zentren zu veranlassen. Hinsichtlich der Retinopathie entsprechen die Empfehlungen der „Global Diabetic Retinopathy Project Group“ jenen der ETDRS-Klassifikation, die die Grundlage für die nationalen und europäischen Leitlinien in der Betreuung von Patienten mit Diabetes mellitus darstellen (siehe auch Tabelle 1):

0. Keine diabetische Retinopathie
1. Milde nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR)
2. Mäßige NPDR
3. Schwere NPDR
4. Proliferative diabetische Retinopathie (PDR)

¹ Univ.-Augenklinik München

² Augenklinik, St. Martinus-Krankenhaus, Düsseldorf

Aus klinischer Sicht ist die Klassifizierung der diabetischen Retinopathie in milde/mäßige/schwere NPDR und PDR von direkter praktischer Relevanz, da sich hieraus einerseits die Intensität der augenärztlichen Kontrollen als auch die Indikation zur leitliniengerechten Laserfotokoagulation ableiten lässt. Andererseits erleichtert eine einheitliche Terminologie die Verständigung zwischen den Augenärzten und eine prägnante Dokumentation der Untersuchungsbefunde. Dies gewinnt insbesondere im Falle von Rechtsstreitigkeiten an Bedeutung.

Diabetische Makulopathie

Die diabetische Makulopathie stellt eine weitere Manifestation der diabetischen Mikroangiopathie am Auge dar, die in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie auftreten kann und wie die PDR zu einer starken Visusminderung führt. Im Gegensatz zur PDR liegt hier nicht eine Angioneogenese sondern eine Schrankenstörung der im Netzhautzentrum gelegenen Gefäße zugrunde. Der Zusammenbruch der Blut-Retinaschranke führt über eine vermehrte Leckage der makularen Gefäße zu einer Ablagerung harter Exsudate und einem Makulaödem. Die Pathogenese der diabetischen Retinopathie und des diabetischen Makulaödems sind unterschiedlich, beide Krankheitsbilder können singulär aber auch kombiniert auftreten. Insbesondere bei Patienten mit Typ 2 Diabetes liegt die Inzidenz der Makulopathie deutlich über jener der PDR und stellt den häufigsten Grund einer Visusminderung dar, wobei zu beachten ist, dass die Makulopathie frühzeitiger im Krankheitsverlauf für eine signifikante Herabsetzung der Sehschärfe verantwortlich ist. Die Inzidenz des diabetischen Makulaödems zeigt eine positive Korrelation mit dem Schweregrad der diabetischen Stoffwechselleage,

erhöhten diastolischen Blutdruckwerten und einer erhöhten Serumlipidkonzentration [1].

Die „Global Diabetic Retinopathy Project Group“ differenziert in ihrer Klassifikation lediglich zwischen „vorhandenem“ und „nicht-vorhandenem“ Makulaödem [14]. Bei Vorliegen eines diabetischen Makulaödems wird hier noch zwischen einem „milden“ (Netzhautverdickung und harte Exsudate am hinteren Augenpol, jedoch fern von

der Foveola), „mäßigen“ (Netzhautverdickung und harte Exsudate foveanah, jedoch ohne Mitbeteiligung der Foveola) und „schweren“ (Netzhautverdickung und harte Exsudate unter Mitbeteiligung der Foveola) Ödem unterschieden. Anders als bei der ETDRS-Klassifikation und der vereinfachten Definition der IFdA (siehe Tabelle 2), die die Grundlage nationaler Leitlinien darstellen, fehlt bei der Einteilung der „Global Diabetic Retinopathy Project Group“ eine genaue Entfernungsangabe der diabetischen Veränderungen zur Foveola. Diese ist jedoch für die Einschätzung der klinischen Bedeutung des Makulaödems und die Entscheidung für oder gegen eine Laser- oder anderweitige therapeutische Intervention von großer Bedeutung. Hier wird die Intention des Klassifizierungssystems der „Global Diabetic Retinopathy Project Group“ deutlich, primär als Hilfe bei Screeninguntersuchungen von Menschen mit Diabetes mellitus zu dienen und bei Bedarf eine Überweisung an spezialisierte Zentren anzustoßen. Die Initiativgruppe „Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“ (IFdA) empfiehlt daher, die seit vielen Jahren akzeptierte modifizierte ETDRS-Klassifikation des diabetischen Makulaödems beizubehalten, da sich damit die Diagnose eines klinisch signifikanten Makulaödems sicher stellen und so eine klare Indikation zur Lasertherapie bei klinisch signifikantem Makulaödem ableiten lässt (siehe hierzu auch Tabelle 2). Die im Folgenden dargestellten Einteilungen und Therapieempfehlungen basieren auf den Leitlinien „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie“ der deutschen Diabetes Gesellschaft, der Nationalen Versorgungsleitlinie „Typ 2 Diabetes: Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen“ [8, 12] sowie der Arbeit von Olk [13].

Tabelle 1: Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie [4, 14]

Nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR)	
Mild	Mikroaneurysmen
Mäßig	Mikroaneurysmen Vereinzelte intraretinale Blutungen Perlschnurartige Venen
Schwer	„4-2-1-Regel“ In 4 Quadranten Mikroaneurysmen und je > 20 intraretinale Blutungen oder In ≥ 2 Quadranten perlschnurartigen Venen oder In ≥ 1 Quadrant intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA)
Proliferative diabetische Retinopathie (PDR)	
Frühe PDR	Neovaskularisationen, die die Hochrisiko-Kriterien nicht erfüllen
Hochrisiko PDR	Neovaskularisationen an der Papille (>1/4 oder 1/3 der Papillenfläche) (NVD) ± Blutungen Glaskörper/präretinale Blutungen mit Neovaskularisationen [NVD <1/4 Papillenfläche oder periphere Neovaskularisationen (NVE) >1/4 Papillenfläche]

Diabetische Retinopathie: IFdA-Einteilung und Therapieempfehlungen

Durch eine Fundus-Untersuchung bei obligat erweiterter Pupille wird zunächst zwischen einer nicht-proliferativen (NPDR) und einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) unterschieden. Die bereits erwähnte zusätzliche Einteilung der NPDR in mild/mäßig/schwer ist in der klinischen Routine für die leitliniengerechte Indikationsstellung zu einer Laserkoagulation wichtig. Bei der PDR werden eine beginnende PDR mit Neovaskularisationen, die jedoch die Hochrisikokriterien nicht erfüllen, und einer Hochrisiko-PDR unterschieden. Das Ausmaß der Gefäßneubildungen und das Vorhandensein bzw. Fehlen von Glaskörper- oder präretinalen Blutungen liegen dieser Differenzierung zugrunde. Fortschreitende fibro-vaskuläre Proliferationen und die traktive Netzhautablösung stellen das Endstadium der PDR dar.

Nicht proliferative diabetische Retinopathie

Bei der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) werden anatomische Veränderungen sichtbar, die die diabetesinduzierten pathophysiologischen Folgen einer vermehrten Gefäßleckage als Ödem, Exsudate und Blutungen sowie der strukturellen Alterationen der Gefäßwand als Mikroaneurysmen widerspiegeln. Die in weiter fortgeschrittenen Stadien der NPDR auftretenden IRMA sind als dilatierte präexistente Kapillaren Ausdruck einer zunehmenden retinalen Ischämie mit vermehrter VEGF-Produktion und weisen auf einen möglichen Übergang in eine proliferative Retinopathie hin. Bei den bei einer NPDR ebenfalls vorkommenden „Cotton-wool-spots“ handelt es sich um umschriebene Mikroinfarkte der Nervenfaserschicht. Diese Mikroinfarkte führen zu einem lokalisierten Ödem und dem typischen funduskopischen Aspekt unscharf begrenzter baumwollartiger weißlicher Netzhautare-

ale. Hierbei handelt es sich jedoch eher um eine durch einen begleitenden arteriellen Hypertonus bedingte Veränderung als um ein spezifisches Zeichen diabetesinduzierter Gefäßveränderungen.

Milde nicht-proliferative diabetische Retinopathie

Eine milde NPDR ist durch vereinzelte Mikroaneurysmen und gelegentlich wenige harte Exsudate gekennzeichnet. Funduskopisch erscheinen die Mikroaneurysmen als winzige rote Punkte vor allem temporal der Makula. Bei einer milden NPDR ist keine Lasertherapie indiziert, der Befund sollte jedoch nach sechs Monaten kontrolliert werden, um eine eventuelle Verschlechterung ausreichend früh diagnostizieren zu können.

Mäßige nicht-proliferative diabetische Retinopathie

Bei der mäßigen NPDR treten die Folgen der mikrovaskulären Gefäßveränderungen deutlicher hervor. Zusätzlich zu den Mikroaneurysmen und harten Exsudaten

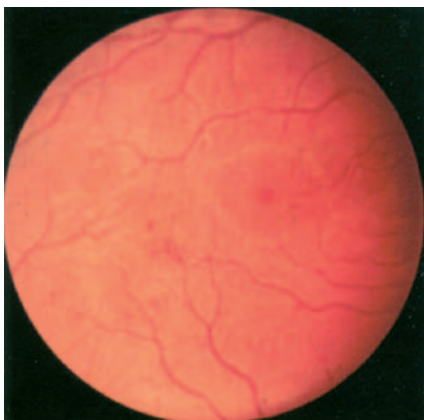


Abbildung 1: Milde NPDR: strukturelle Veränderungen der Gefäßwand (Mikroaneurysmen)

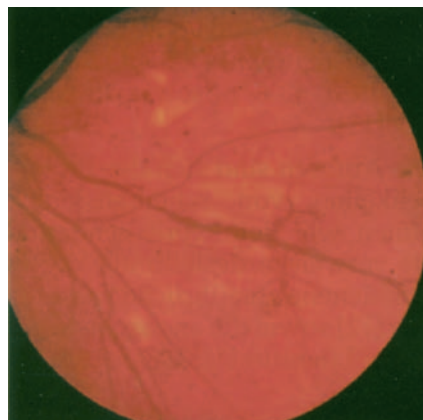


Abbildung 2: Mäßige NPDR: Mikroaneurysmen, einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen

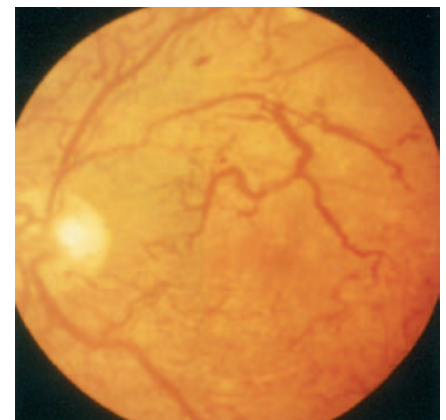


Abbildung 3: Schwere NPDR mit Mikroaneurysmen und mehr als 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in jedem der 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in mindestens 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in mindestens 1 Quadranten („4 – 2 – 1“ Regel)

zeigen sich hier funduskopisch einzelne intraretinale Blutungen als Zeichen rupturierter Kapillaren. Die in den inneren Netzhautschichten gelegenen Blutungen erscheinen als kleine Punkt- und größere Fleckblutungen während sich Blutungen in der inneren Nervenfaserschicht eher streifig darstellen.

Hinzu kommt eine Aktivierung von Proteinkinase C (PKC) und eine Verdickung der Basalmembran der Gefäße durch eine vermehrte Expression von Matrixproteinen wie Kollagen und Fibronectin mit konsekutiver Sauerstoffunterversorgung des Gewebes [7]. Klinisch zeigen sich perlschnurartige Venen mit streckenweisen Stenosen und Aufweitung des Gefäßlumens sowie eine vermehrte Schlingelung der Gefäße.

Auch bei der mäßigen NPDR ist keine Lasertherapie indiziert, eine erneute Kontrolle sollte auch hier aufgrund einer möglichen Befundverschlechterung nach sechs Monaten erfolgen.

Schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie

Die schwere NPDR ist durch das simultane Auftreten einer Vielzahl schwerer diabetesinduzierter Gefäßschädigungen charakterisiert. In der klinischen Praxis hat sich die sogenannte „4-2-1-Regel“ bewährt, nach der eine schwere NPDR vorliegt, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Mikroaneurysmen und > 20 intraretinale Blutungen pro Quadrant in allen 4 Quadranten
- Perlschnurartige Venen in ≥ 2 Quadranten
- Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMAs) in ≥ 1 Quadrant

Eine schwere NPDR stellt noch keine klare Indikation zu einer panretinalen Laserkoagulation (pALK) dar, da die ETDR-Studie bei Menschen mit Typ 1 Diabetes keinen Vorteil einer pALK vor dem Vor-

liegen einer Hochrisiko-PDR in Bezug auf das Risiko nachweisen konnte, eine ausgeprägte Sehverschlechterung zu erleiden. Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes wurden allerdings durch eine pALK bei schwerer NPDR oder früher PDR die besten Visusergebnisse erreicht [6]. Die „Diabetic Retinopathy Study“ konnte keine klaren Empfehlungen zur pALK bei schwerer NPDR geben [2]. Eine pALK bei schwerer NPDR kann daher insbesondere bei schlechter Compliance der Patienten, wenn Zweifel daran bestehen, dass sich der Patient zu den vereinbarten Kontrollterminen wieder vorstellen wird, vor geplanter Kataraktoperation, bei arteriellem Hypertonus oder bei bestehendem Kinderwunsch erwogen werden.

„Milde“ panretinale Laserkoagulation

Bei diesen Indikationen sollte eine „milde“ pALK („mild scatter“) mit insgesamt etwa 1000 Herden, appliziert über 2-3 Sitzungen innerhalb von 3-6 Wochen, erfolgen (Wellenlänge: grün, rot, gelb, orange; Expositionszeit: 0,1-0,2 sec; Herdgröße: 500 μ m und größer [abhängig von dem

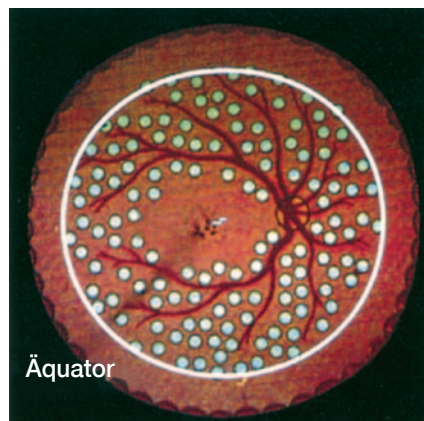


Abbildung 4: Panretinale Laserkoagulation mit Laserherden zwischen den großen Gefäßbögen und dem Äquator unter Aussparung der Makula

verwendeten Kontaktglas]; Abstand > 1 Herdgröße; Intensität: mittlere Hellfärbung). Da die retinale Ischämie und die Kapillarokklusion vorwiegend in der mittleren Peripherie auftritt, kann eine Koagulation dieser Netzhautbereiche über eine Reduktion der VEGF-Ausschüttung zu einer Rückbildung der Neovaskularisationen an der Papille und den großen Gefäßbögen führen. Daher ist es empfehlenswert, die Lasereffekte nasal beginnend außerhalb der Gefäßbögen, temporal ab 2 Papillendurchmesser von der Fovea entfernt bis zum Äquator zu platzieren. Manche Autoren empfehlen, auch nasal peripapillär etwa einen Papillendurchmesser Abstand von der Papille einzuhalten, um ein möglichst großes zentrales Gesichtsfeld zu erhalten.

Ausführliche Aufklärung vor Laserkoagulation unabdingbar

Unabdingbar ist eine adäquate Aufklärung der Patienten vor Durchführung der Laserbehandlung über typische Komplikationen (konzentrische Gesichtsfeldeinengung, Probleme bei der Dunkeladaptation – wichtig vor allem für das Autofahren! –, Blutungen, Aderhautamotio, Makulaödem) wie auch das Ziel der pALK (Verhindern einer weiteren Sehverschlechterung). Eine erneute Kontrolle sollte nach 3 Monaten erfolgen.

Proliferative diabetische Retinopathie

Die Fundusveränderungen bei der PDR als Spätkomplikation des Diabetes mellitus sind äußerst komplex. Zusätzlich zu den intraretinalen Veränderungen der schweren NPDR (Mikroaneurysmen, harte Exsudate, Blutungen, perlschnurartige Venen, IRMA) finden sich Neovaskularisationen. Ursächlich für diese Neovaskularisation sind eine Ischämie der Netzhaut und eine konsekutiv vermehrte Freiset-

zung von VEGF in den Glaskörperraum. Die Gefäßneubildungen können entweder an der Papille (NVD), an den großen Gefäßen oder in der mittleren Peripherie (dann v. a. nasal der Papille) typischerweise an der Grenze zu ischämischen Netzhautarealen auftreten. Diese Gefäße durchbrechen die Lamina limitans interna und wachsen zunächst epiretinal unter der hinteren Glaskörpergrenze. Begleitend gelangen fibrogliale Zellen mit den Blutgefäßen unter die Glaskörpergrenzmembran und können traktive Kräfte auf die Retina ausüben, die unbehandelt zur traktiven umschriebenen oder totalen Netzhautablösung führen können. Aufgrund der begleitenden Umbauvorgänge des Glaskörpers selbst ist hier der Begriff der „proliferativen diabetischen Vitreoretinopathie“ treffender.

Dichte panretinale Laserkoagulation

Mit der ETDR-Studie und der „Diabetic Retinopathy Study“ (DRS) haben zwei große prospektive Studien die Wirksamkeit einer panretinalen Laserkoagulation (pALK) nachgewiesen [2, 4]. In der DRS-Studie konnte eine pALK das Risiko ei-

ner schweren Visusminderung um 50% reduzieren. Es wurden Hochrisikokriterien identifiziert (siehe Tabelle 1) bei deren Vorliegen innerhalb von 2 Jahren ohne Lasertherapie bei 26% der Patienten eine ausgeprägte Sehverschlechterung festgestellt wurde, während diese nur bei 7% der Patienten ohne Hochrisikokriterien eintrat. Auch hier wurde durch pALK das Risiko um 50% vermindert [3].

Bei PDR sollte eine große, dichte („full scatter“) pALK mit insgesamt etwa 1 600–2 000 Herden verteilt auf 4–6 Sitzungen innerhalb von 4–6 Wochen erfolgen. Die übrigen Laserparameter entsprechen jenen bei der NPDR.

Glaskörperblutung

Wenn trotz Glaskörperblutung ein akzeptabler Funduseinblick vorliegt, sollte soweit optisch kontrolliert möglich eine pALK durchgeführt werden. Bei unzureichendem Funduseinblick, sicherer Netzhautanlage (Ultraschall) und fehlender Rubeosis iridis ist bei ausbleibender Spontanresorption die Indikation zur Pars-plana-Vitrektomie gegeben (Typ 1 Diabetes nach 1–3 Monaten, Typ 2 nach 1–6 Monaten).

Traktive Netzhautablösung

Bei traktiver Ablatio aber anliegender und nicht bedrohter Makula werden engmaschige Verlaufskontrollen im Abstand von einigen Wochen bis zu drei Monaten empfohlen. Sollte die Makula jedoch durch einen progredienten Verlauf mit Zunahme der traktiven Ablatio bedroht sein, sollte rasch eine Pars-plana-Vitrektomie zur operativen Sanierung des Befundes erfolgen. Bei längerfristig abgehobener Makula (> 3–6 Monate) ist die funktionelle Prognose reduziert.

Diabetische Makulopathie: Definition und Therapie

Grundsätzlich kann die diabetische Makulopathie nur bei erweiterter Pupille und stereoskopisch sicher beurteilt werden. Eine binokulare ophthalmoskopische Untersuchung an der Spaltlampe – entweder indirekt mit 60dpt- bis 90dpt-Lupen oder mit dem Kontaktglas – ist daher unerlässlich, um subtile retinale Verdickungen zu erkennen.

Unter dem Oberbegriff „klinisch signifikantes Makulaödem“ werden Veränderungen am hinteren Augenpol bezeich-

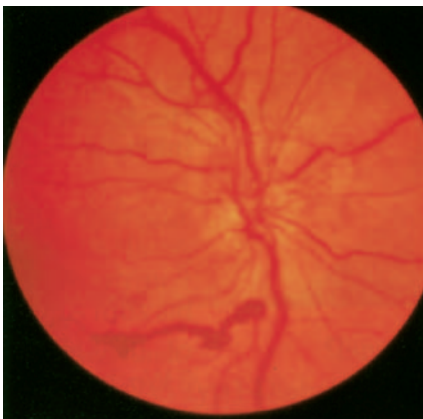


Abbildung 5: Präretinale Blutungen bei PDR



Abbildung 6: Periphere Proliferation bei PDR

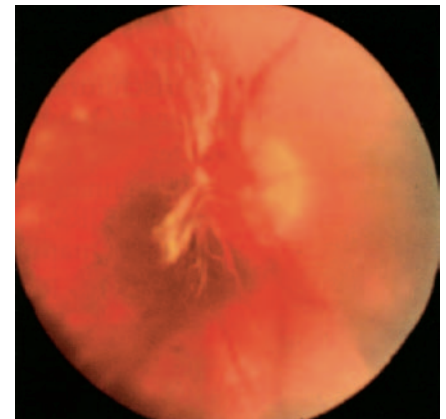


Abbildung 7: Neovaskularisationen an der Papille (NVD) bei PDR

net, die den Visus bedrohen, ohne dass die Sehschärfe bereits aktuell reduziert sein muss. Das „klinisch signifikante Makulaödem“ (KSMÖ) ist nach ETDRS definiert als

1. ein Ödem innerhalb von 500µm um die Foveola
2. als das Vorhandensein von harten Exsudaten mit begleitendem Ödem innerhalb von 500µm um die Foveola oder
3. als ein Ödem ≥ 1 Papillendurchmesser innerhalb eines Papillendurchmessers um die Foveola.

Da diese Definition sehr komplex und daher primär in Studien angewendet wird, hat sich die IFdA um eine einfache, klare und für die klinische Praxis gut geeignete Definition des KSMÖ bemüht (siehe Tabelle 2). Vereinfacht erfüllen umschriebene Netzhautverdickungen ggfs. mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten, die ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Fovea entfernt liegen, die Kriterien für ein „klinisch signifikantes Makulaödem“ [8].

Anhand des Aspekts der ophthalmoskopisch sichtbaren Makulopathie oder der

Leckage in der Fluoreszenzangiografie (FLA) erfolgt eine weitere Unterteilung der Makulopathie in „fokales“ oder „diffuses“ Makulaödem und „ischämische Makulopathie“ (siehe auch Tabelle 2).

Fokales Makulaödem

Hier zeigt sich funduskopisch eine umschriebene Zone mit Ödem, Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten. Fluoreszenzangiografisch manifestieren sich die umschriebenen Leckagen der Mikroaneurysmen als diskrete Hyperfluoreszenzen. Das fokale Makulaödem ist „klinisch signifikant“, wenn obige Veränderungen zumindest teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers um die Foveola herum liegen (Tabelle 2).

Gezielte fokale

Laserfotokoagulation

Eine gezielte fokale Laserfotokoagulation bis zur zarten Hellfärbung der Mikroaneurysmen und gitterförmig in den Ödemzonen unter Aussparung von Fleckblutungen ist bei fokalem KSMÖ eindeutig

indiziert (Wellenlänge: grün, rot, gelb, orange; Expositionszeit: 0,1-0,2 sec; Herdgröße: 100-200µm; Intensität: zarte Hellfärbung).

In der ETDR-Studie führte eine fokale Laserkoagulation zu einer relativen Risikoreduktion einer moderaten Visusverschlechterung von 50% (von 24% unbehandelt auf 12%) [4]. Sollten 2-3 Monate nach einer ersten fokalen Laserfotokoagulation behandlungsbedürftige Läsionen persistieren, empfiehlt sich eine erneute fokale Lasertherapie und eine Kontrolle 2-3 Monate später.

Der Wirkmechanismus der fokalen Lasertherapie besteht einerseits in dem Sistieren der Exsudation aufgrund der direkten Koagulation der Mikroaneurysmen. Andererseits werden eine vermehrte Sauerstoffdiffusion aus den chorioidalen Gefäßen in die inneren Netzhautschichten und somit deren bessere Oxygenierung und eine Wiederherstellung der Blut-Retina-Schranke über eine thermische Anregung des retinalen Pigmentepithels und der Endothelzellen der retinalen Kapillaren postuliert [1].

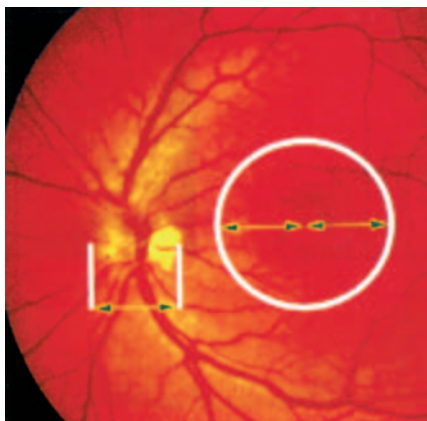


Abbildung 8: Das fokale Makulaödem ist definiert als umschriebene Netzhautverdickung ggfs. mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und Exsudaten, die ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers um die Fovea liegen.

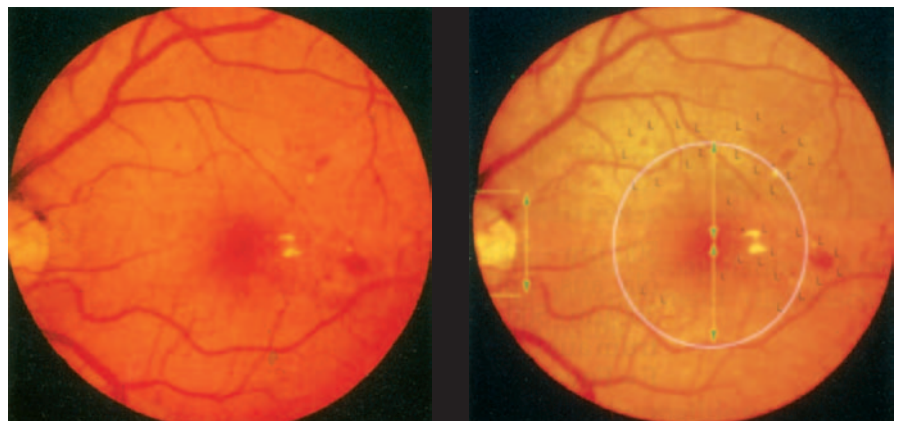


Abbildung 9: Fokales Makulaödem mit umschriebener Netzhautverdickung und harten Exsudaten innerhalb einer Fläche von einem Papillendurchmesser um die Fovea

Tabelle 2: Makulaödem [4]

Fokal

- Umschriebene Ödemzone
- Intraretinale Blutungen
- Harte Exsudate
- FLA: Fokale Hyperfluoreszenz in der mittleren und Spätphase

Fokal und klinisch signifikant
(die Sehschärfe bedrohend)

Vereinfachte Definition der IFdA

- Umschriebene Ödemzone
- Ggfs. mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten
- Ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Fovea entfernt

ETDRS-Kriterien

- Ödem innerhalb von 500µm um die Foveola

oder

- Harte Exsudate innerhalb von 500µm um die Foveola und retinales Ödem

oder

- Ödem ≥ 1 Papillendurchmesser innerhalb eines Papillendurchmessers um die Foveola

Diffus

- Schlecht abgrenzbares, ausgedehntes Ödem (ggfs. zystoid)
- Harte Exsudate
- Intraretinale Blutungen
- FLA: Darstellung der Mikroaneurysmen als diffuse Hyperfluoreszenz

Ischämisch

(Untergang der perifoveolaren Kapillaren)

- Deutliche Visusminderung
- Diagnose nur durch Fluoreszenzangiografie zu stellen
- Klinisch häufig schwer zu diagnostizieren
- Vergrößerung der fovealen avaskulären Zone
- Ödem +/-

Diffuses Makulaödem

Der generalisierte Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke führt zu einer massiven diffusen Exsudation und Flüssigkeitsansammlung vorwiegend in der äußeren plexiformen Schicht. In der Fluoreszenzangiografie zeigt sich eine diffuse Leckage aus intraretinalen mikrovaskulären Anomalien (IRMA) und einem dilatierten Kapillarnetz. Oftmals finden sich zusätzlich ausgedehnte harte Exsudate.

Gitterförmige**Laserfotokoagulation**

Nach Olk ist hier eine gitterförmige Grid-Laserfotokoagulation im gesamten Bereich des Ödems auch im papillomakulären Bündel unter Aussparung der Makula sowie von Blutungen bis zu einer schwachen Hellfärbung der Netzhaut (Laserparameter wie bei fokalem Ödem) zu erwägen [13]. Anders als das fokale Ödem spricht das diffuse Makulaödem auch auf eine wiederholte Lasertherapie oftmals schlecht an. Eine Wiederholung der Laserbehandlung bei

Persistenz des Ödems sollte dennoch nach 2-3 Monaten erwogen werden. Die Grid-Laserfotokoagulation ist bei einem Visus $< 0,1$ und ausgedehnten zentralen harten Exsudaten nicht indiziert, da diese nach der Laserkoagulation an Größe zunehmen und so zu einer weiteren Verminderung der Sehschärfe führen können. Die Patienten sollten bereits vor der Lasertherapie über die reduzierte Prognose aufgeklärt werden.

Ein Makulaödem ohne Mitbeteiligung der Fovea ist weiterhin eine Indikation für eine alleinige fokale Laserfotokoagulation.

Intravitreale**Medikamentenapplikation**

Neben der Laserfotokoagulation werden derzeit Medikamente (Kortikoide, Inhibitoren des Vascular Endothelial Growth Factor [VEGF]) im Sinne eines „Off-label-use“ intravitreal appliziert. Aktuell gibt es noch zu wenige gesicherte Erkenntnisse im Hinblick auf das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, als dass diese Therapieoptionen im Rahmen einer Leitlinie empfohlen werden können. Wir verweisen auf eine demnächst erscheinende

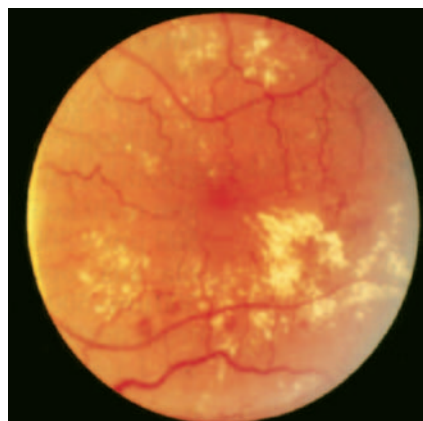


Abbildung 10a: Diffuses Makulaödem mit diffuser Netzhautverdickung, ausgeprägten harten Exsudaten und intraretinalen Blutungen

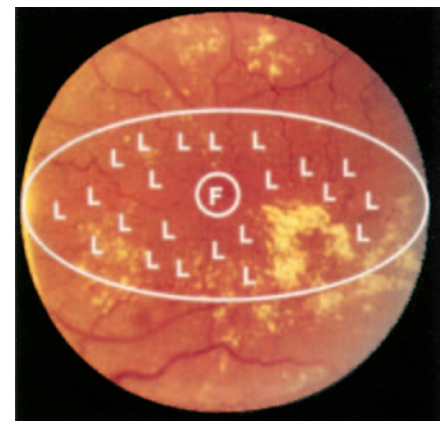


Abbildung 10b: Areal der gitterförmigen (Grid-) Laserkoagulation bei diffusem Makulaödem unter Aussparung der Fovea

Stellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands.

Ischämische Makulopathie

Charakteristisch für die ischämische Makulopathie ist eine vergrößerte foveale avaskuläre Zone (FAZ) ($> 500\mu\text{m}$) aufgrund eines Untergangs des perifoveolaren Kapillarnetzes. Ophthalmoskopisch zeigen sich meist nur diskrete Veränderungen in der Makula, ohne dass eine intraretinale Flüssigkeitsansammlung vorliegen muss. Bei der ischämischen Makulopathie handelt es sich um eine trophische Störung der Fotorezeptoren der Makula. Nur die Fluoreszenzangiografie erlaubt eine exakte Diagnose. Da eine Laserkoagulation den Verlust an perifoveolaren Gefäßen nicht positiv beeinflussen kann und selbst einen zusätz-

lichen Schaden an den Fotorezeptoren erzeugt, ist sie hier kontraindiziert.

Kombination aus diabetischer Makulopathie und Retinopathie

Besteht sowohl ein klinisch signifikantes Makulaödem als auch eine therapiebedürftige Retinopathie, empfiehlt es sich, zunächst eine fokale Lasertherapie 2–4 Wochen vor einer panretinalen Laserkoagulation durchzuführen, um das Makulaödem zu reduzieren. Die panretinale Laserfotokoagulation sollte erst im Anschluss daran erfolgen, um eine Zunahme des zentralen Ödems zu verhindern. Die ETDR-Studie zeigte, dass eine panretinale Laserfotokoagulation zu einer Verschlechterung des Makulaödems mit begleitenden Visusminderung führen kann [4]. Nur in Fällen einer Hochrisiko-PDR sollte eine simultane fokale und panretinale Lasertherapie erfolgen [8].

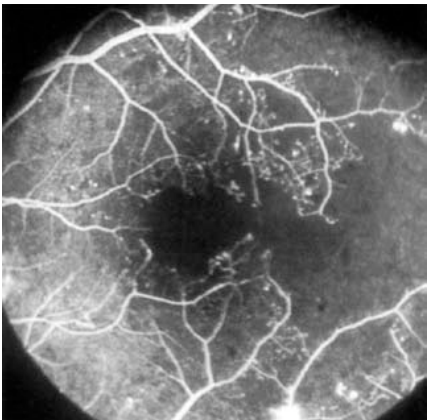


Abbildung 11: Fluoreszenzangiographische Darstellung einer ischämischen Makulopathie mit vergrößerter fovealer avaskulärer Zone

Tabelle 3: Augenärztliche Kontrolluntersuchungen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Keine diabetische Retinopathie	Alle 12 Monate
Milde NPDR	Alle 6 Monate
Mäßige NPDR	Alle 6 Monate
Schwere NPDR	Alle 3 Monate
proliferative Retinopathie	Alle 3 Monate

Kombination aus Katarakt und diabetischer Makulopathie/Retinopathie

In mehreren Studien wurde eine Verschlechterung der diabetischen Retinopathie nach Kataraktoperation festgestellt. Aktuelle Untersuchungen zeigten auch für Operationen in Phakoemulsifikations- und Kleinschnitttechnik ein beschleunigtes Fortschreiten der diabetischen Fundusveränderungen [9]. Bei präoperativ ausreichendem Funduseinblick sollte daher eine panretinale Laserkoagulation vor einer geplanten Kataraktoperation durchgeführt werden. Intraoperativ empfiehlt sich eine Kleinschnitttechnik mit großer Kapsulorhexis, intakter klarer hinterer Kapsel und eine Intraokularlinse mit großer optischer Zone (keine Silikonlinsen wegen ggfs. im Verlauf notwendiger Pars-plana-Vitrektomie mit Silikonölinstillation). Postoperativ sind engmaschige Nachkontrollen unabdingbar, um die panretinale Laserkoagulation falls nötig zu ergänzen. Die rasche postoperative panretinale Laserkoagulation ist auch dann notwendig, wenn sie präoperativ aufgrund eines linsenbedingt schlechten Funduseinblicks nicht möglich war.

Untersuchungsintervalle

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten mit Diabetes mellitus einmal jährlich eine Funduskontrolle in Mydriasis erfolgen. Bei Vorliegen einer milden/mäßigen diabetischen Retinopathie werden halbjährliche Funduskontrollen empfohlen, während eine schwere NPDR und PDR engmaschiger alle drei Monate kontrolliert werden sollte (Tabelle 3). Bei einer Stabilisierung des Befundes nach erfolgreicher pALK ist individuell eine Verlängerung der Untersuchungsintervalle möglich.

Literatur

1. Bhagat N, Grigorian, R A, Tutela A, Zarbin M A (2009) Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol* 54: 1-32
2. *Diabetic-Retinopathy-Study (1981)* Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 88: 583-600
3. *Diabetic-Retinopathy-Study (1987)* Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 27: 239-253
4. *ETDRS-Group (1991)* Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98: 766-785
5. *ETDRS-Group (1991)* Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98: 786-806
6. Ferris F (1996) Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 94: 505-537
7. Garweg J G, Wenzel A (2010) Diabetische Makulopathie und Retinopathie: Funktionelle und sozialmedizinische Bedeutung. *Ophthalmologie* 107: 628-635
8. Hammes H P, Lemmen K D (2007) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Evidenzbasierte Leitlinie DDG Diabetologie und Stoffwechsel 2: 163-166
9. Hong T et al (2009) Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology* 116: 1510-1514
10. Lemmen K D (1993) Stadieneinteilung und Lasertherapie für die nicht-proliferative diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Der Augenarzt* 27: 70 - 78
11. Lemmen K D, Ulbig M, Bornfeld N, Gerke E (1997) Stadieneinteilung und Lasertherapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. Empfehlungen der Initiativgruppe „Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“. Kaden, Heidelberg
12. *Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (2007)* Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen (Klinisch relevante Auszüge aus der Leitlinie). *Dtsch Arztebl* 104: A211 - 214
13. Olk R J (1986) Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 93: 938-950
14. Wilkinson C P et al (2003) Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110: 1677-1682

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Martin Nentwich
 Prof. Dr. med. Michael Ulbig
 Univ.-Augenklinik
 Mathildenstrasse 8, D-80336 München

E-Mail: martin.nentwich@med.uni-muenchen.de