

1. Einführung

In Deutschland haben vier Millionen Einwohner Diabetes. Diabetes mellitus ist mittlerweile, bezogen auf die Gesamtbevölkerung die zweithäufigste Erblindungsursache. In den westlichen Industrienationen ist er unter der erwerbstätigen Bevölkerung sogar der Hauptgrund für Erblindungen (118). Der Diabetes mellitus kann zu Veränderungen fast aller okulären Gewebe führen. 90% der Sehbeeinträchtigungen bei Diabetikern werden dabei durch die diabetische Retinopathie verursacht. Bei der Diagnosestellung eines Typ-II-Diabetes mellitus besteht schon in bis zu 36% aller Fälle eine Retinopathie (140). Sie ist eine Erkrankung, die lange symptomlos bleibt. Meist bemerkt der Patient erst eine Sehverschlechterung, wenn die Erkrankung schon bis in ein Spätstadium fortgeschritten ist. Aus diesem Grund sind engmaschige Kontrollen und frühe Therapien bei Bestehen einer diabetischen Retinopathie unumgänglich. Nach Einführung der Laserkoagulation anfang der sechziger Jahre, kam es zu einer Verbesserung der Prognose bei der diabetischen Retinopathie (90). Mittlerweile wird die Photokoagulation von vielen Behandlern als das Therapiemittel der Wahl bei diabetischer Retinopathie vor Eintreten des Visusverlustes bezeichnet (31,92).

In dieser Arbeit werden aktuelle Behandlungsmöglichkeiten beim Vorliegen einer diabetischen Retinopathie dargestellt. Es wird insbesondere der Effekt der frühzeitigen präoperativen Laserkoagulation untersucht und diskutiert. Zu diesem Zweck wurden retrospektiv alle Pars-plana-Vitrektomien bei Patienten mit diabetischer Retinopathie ausgewertet, die von 1995 bis 2001 an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden die Patienten anhand von Fluoreszenzangiographien und Laserdaten in Gruppen mit unterschiedlich großer Anzahl an Laserkoagulationsherden eingeteilt.

In dieser Arbeit soll festgestellt werden, inwieweit ein Laserbedarf nach einer Pars-plana-Vitrektomie besteht.

2. Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine oft auftretende diabetische Folgeerkrankung und die häufigste Erblindungsursache in den Industrienationen (118). Aufgrund der zunehmend verbesserten Lebenserwartung steigt für Typ-I- und Typ-II-Diabetiker das Risiko, an einer diabetischen Retinopathie zu erkranken. Die Prävalenz einer DR beträgt nach 20-jähriger Dauer eines Typ-I-Diabetes nahezu 100%, bei insulinabhängigem Typ-II-Diabetes ca. 80% (79).

Dies bestätigt auch die Wisconsin-Studie, welche nach 15 bis 20-jähriger Diabetesdauer eine Prävalenz von ca. 95% feststellt, eine proliferative Retinopathie haben nach 20 Jahren Diabetes mellitus über 50% der Patienten.

In der Eurodiab-Studie betrug die Prävalenz der diabetischen Retinopathie nach einer 20-jährigen Diabetesdauer 82%, eine proliferative Retinopathie hatten 37% der Patienten nach 30 Jahren (35). Bei 5-7% aller Patienten mit Diabetes mellitus besteht jedoch schon nach 5-8 Jahren eine proliferative Retinopathie (78).

Wenn sich der Diabetes mellitus erst im Alter von über 30 Jahren manifestiert, besteht bei den insulinpflichtigen Patienten ein höheres Risiko für eine Retinopathie als bei den nicht-insulinpflichtigen: Nach 20-jähriger Erkrankungsdauer haben etwa 80% der älteren, insulinpflichtigen Diabetiker eine Retinopathie, aber nur 20% der nicht-insulinpflichtigen. Eine proliferative Retinopathie haben 40% der insulinpflichtigen bzw. 5% der nicht-insulinpflichtigen Patienten (39).

Diabetiker haben im Gegensatz zu Nichtdiabetikern ein 10-20mal höheres Risiko, zu erblinden, und in der Altersgruppe zwischen 30 und 60 Jahren ist Diabetes mellitus die häufigste Erblindungsursache. Das Risiko einer Erblindung bedingt durch Diabetes mellitus steigt nach dem 50. Lebensjahr deutlich an. Etwa zwei Drittel der an Diabetes Erblindeten erblinden nach dem 60. Lebensjahr (64).

Jedoch nicht nur aufgrund der erhöhten Lebenserwartung der Diabetiker, sondern auch wegen der häufigeren Vererbung der Krankheit kommt es zu dieser zunehmenden Inzidenz diabetischer Erblindungen (143).

2.1. Entstehung

Der diabetischen Retinopathie liegt initial eine Erkrankung der retinalen Kapillaren zugrunde.

Die anatomischen und funktionellen Veränderungen der Retina kann man einer biochemischen, hämodynamischen und endokrinologischen Kategorie zuordnen.

Biochemische Veränderungen

Durch die Hyperglykämie des Diabetikers wird ein vermehrter Einbau von Glukose ins Gewebe verursacht, wo eine vermehrte Verstoffwechslung in Form des Polyol- oder Sorbitolzyklus stattfindet. Diese gesteigerte Verstoffwechslung der Glukose, eine chronisch irreversible Veränderung, ist eines der initialen Ereignisse in der Entstehung der diabetischen Retinopathie. Der Vorgang wird reguliert durch die Aldosereduktase, welche vor allem im Plattenepithel, Kapillarendothel der Netzhaut und in Schwann'schen Zellen zu finden ist. Die Aldosereduktase hat eine geringe Affinität zur Glukose und wird erst aktiv, wenn die Kapazität der physiologischen Stoffwechselwege beim Diabetiker überschritten wird, also hohe Glukosespiegel vorhanden sind.

Durch die gesteigerte Aktivität der Aldosereduktase kommt es zu einer Verdickung der Basalmembran, zum Perizytenverlust und zur Bildung von Mikroaneurysmen.

Die Aktivität dieser Vorgänge wird durch Insulin und den Sauerstoffmangel im Gewebe gesteuert.

Ein anderer an der diabetischen Retinopathie beteiligter biochemischer Ablauf ist die non-enzymatische Glykosylierung (61,143). Hierbei wird Glukose an Aminosäuren von Proteinen gebunden, z.B. an Hämoglobin, Antithrombin III, Fibrinogen, aber auch an Strukturproteine wie Kollagen und Myelin. Diese Anlagerung ist abhängig von der Glukosekonzentration der Umgebung. Die dabei entstehenden sogenannten Amadori-Produkte, welche in verschiedener Weise die biologische Aktivität des betreffenden Proteins beeinflussen, führen durch diverse chemische Umlagerungsreaktionen zur Entstehung der sogenannten AGE-Produkte. Durch die AGE-Produkte kommt es zu einer

verstärkten Quervernetzung der Proteine untereinander und mit glykosylierten Plasmabestandteilen. Die quervernetzten Proteine, welche schlechter von Proteasen abgebaut werden können, gelangen über die vermehrte Kapillarpermeabilität ins extravasale Kompartiment (148).

Diese pathologische Veränderung ist trotz möglicher Normalisierung des Blutzuckerspiegels irreversibel und sogar progressiv. Durch die Glykosylierung kommt es zur frühzeitigen Alterung des Glaskörpers und zur Verdickung der Basalmembran der Kapillaren. Die Erythrozytenverformbarkeit, welche durch die Glykosylierung der Zellmembranproteine verringert ist, führt unter anderem zu einer höheren Viskosität des Blutes mit der Folge der dauernden Traumatisierung des Endothels. Dies ist eine der Ursachen für eine gesteigerte Proliferationsneigung des Endothels. Zusätzlich ist durch die erhöhte Viskosität eine erhöhte Thromboseneigung und dadurch eine Minderperfusion der betroffenen retinalen Areale vorhanden.

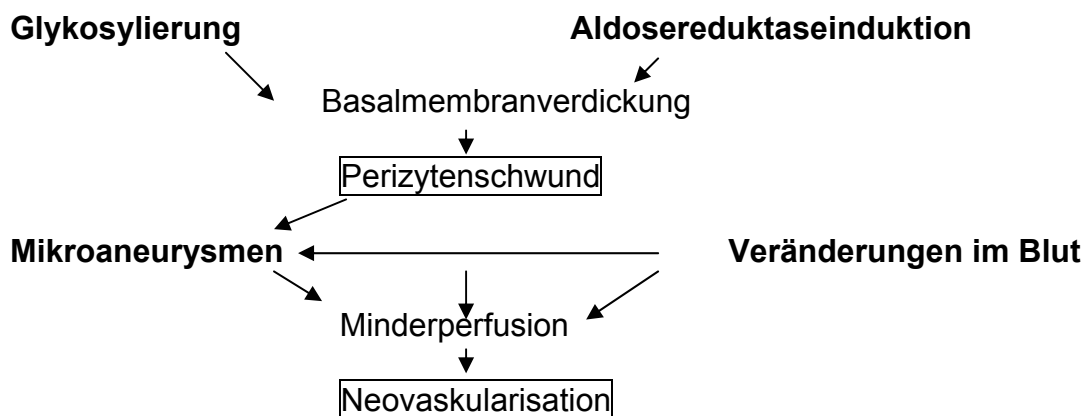


Abb.1 Biochemische Genese der diabetischen Mikroangiopathie

Da der Aldosereduktaseweg besonders in den Perizyten aktiv ist, sterben durch die Anhäufung von Sorbitol die Zellen ab. Diese selektive Degeneration der intramuralen Perizyten ist seit langem als ein Charakteristikum der diabetischen Retinopathie bekannt (148). Der histologische Befund von Kapillaren mit Endothelzellen, aber wenig oder kleinen Perizyten ist pathognomonisch für die diabetische Retinopathie

und charakteristisch für die Retina, aber nicht für den Sehnerv oder das Gehirn. Perizyten kontrollieren die Funktion der Venen und Kapillaren, unter anderem auch die Permeabilität und damit den Transport von Makromolekülen. Die kontraktile Perizyten haben zusätzlich eine Sphinkterfunktion im Kapillarbett und überwachen hier den mikrovaskulären Blutfluss.

Bei der diabetischen Retinopathie können die kontraktile Perizyten den Blutfluss nicht mehr kontrollieren. Zunächst nimmt er zu, wodurch die Gefäßwand traumatisiert wird. Durch diese Schädigung wird sie instabil und vermehrt permeabel. In die tiefen und inneren Schichten der Retina können nun Exsudate einwandern (148).

Mit dem Perizytenverlust korreliert die Ausbildung von Mikroaneurysmen. Sie kann daher als Folge der fehlenden Kontrolle der Endothelproliferationen durch die Perizyten gesehen werden. Mikroaneurysmen gehen von vitalen Kapillaren aus und liegen in der Nachbarschaft zu verschlossenen Kapillargebieten am hinteren Pol, also zu hypoxämischen Arealen. Sie sind Aussackungen der Kapillarwand, in denen es zur begrenzten Endothelproliferation und zur Bildung einer neuen Basalmembran kommt (68).

Die Basalmembran besteht aus informationstragenden Makromolekülen. Sie dient als Filtrationsbarriere und Gerüst für Endothelzellen und Perizyten. Beim Diabetiker kommt es zu einer Verdickung der Basalmembran der retinalen Kapillaren. Diese ist bedingt durch die vermehrte Synthese oder den verringerten Abbau der Komponenten.

Durch die gestörte Autoregulation kann es insbesondere zum Makulaödem kommen, welches eine der Hauptursachen des schweren Visusverlustes ist. Der Blutfluß zur Makula ist größer als zur peripheren Retina und die Verteilung der Nervenfasern in der Makula begünstigt die Ansammlung von Flüssigkeit.

Hämodynamische Ursachen

Ein erhöhter α -Globulin- und ein vermindertes Albuminspiegel im Serum führen beim Diabetiker zu einer Erhöhung der Blutviskosität. Die Konzentration von α -Globulin sowie von Albumin werden durch Insulin gesteuert.

Zudem ist die Erythrozytenflexibilität geringer (143). Aus der Erhöhung der Blutviskosität resultiert ein verminderter Blutfluß in den Kapillaren, welcher zu Thrombosen führt. Durch den daraus entstehenden Stau kommt es zur vermehrten mechanischen Belastung der Gefäßwand. Dabei werden die Endothelzellen deformiert und durch den Funktionsverlust der Desmosomen steigt die Durchlässigkeit der Gefäßwand und die Blut-Retina-Schranke bricht zusammen. Die Folge des Zusammenbruchs der Blut-Retina-Schranke sind eine Ödementwicklung sowie Hämorrhagien und Exsudat-Ablagerungen speziell im Makulagebiet, aber auch in der übrigen Retina.

Parallel zu diesem Vorgang kommt es zu einem Einbau von glykosyliertem Fibrin in die Gefäßwand. Dieser Prozess bringt die Aktivierung der Kollagenase mit sich, wodurch die Gefäßwand an Elastizität verliert. Die retinalen Gefäße können auf Änderungen des Blutdrucks nicht mehr reagieren und den Blutstrom nicht mehr ausreichend regulieren. Besteht eine ungenügend kontrollierte arterielle Hypertonie kommt es zu einer verstärkten Exsudation aus den veränderten retinalen Gefäßen (81).

Endokrine Ursachen

Durch die hämodynamischen und biochemischen Veränderungen beim Diabetiker wird zwar das Entstehen einer nichtproliferativen Retinopathie und eines Makulaödems erklärt, aber nicht der Übergang in die proliferative Form der Erkrankung. Seit den 60er Jahren etwa wird die Existenz eines sog. angiogenetischen Faktors postuliert, der durch die Kapillarverschlüsse und den Sauerstoffmangel im Gewebe entstehen soll. Ein derartiger Faktor konnte aber bisher nicht sicher isoliert werden.

Die Retina reagiert mit der Ausbildung von Neovaskularisationen in hypoxisch geschädigten Randgebieten nichtperfundierter Areale. Es wird vermutet, dass in diesen hypoxischen Arealen vasoproliferative Substanzen wirksam werden, welche die Neubildung von Gefäßen stimulieren, um die Gefäßversorgung der Netzhaut zu verbessern (57).

In neueren Untersuchungen konnten verschiedene Wachstumsfaktoren in Glaskörper und Retina von Diabetikern identifiziert werden. Beispiele hierfür sind insulin like growth factor (IGF), transforming growth factor (TGF- β), platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelzellproliferationsfördernde Wachstumsfaktoren wie bFGF und andere. Diese Wachstumsfaktoren bewirken, dass Wachstumshormone ihre Wirkung auf das Gewebe übertragen können.

Viele mitogene und anabole Effekte des Wachstumshormons werden durch Insulin-like growth factor (IGF-I) vermittelt. Schon bevor die Argon-Laserkoagulation als Therapie der Wahl zur Behandlung einer diabetischen Retinopathie eingeführt wurde, war bekannt, dass das Fortschreiten einer proliferativen Retinopathie durch Zerstörung der Hypophyse durch Trauma, Bestrahlung oder Operation aufgehalten werden kann (38).

Mit der Elimination des Wachstumshormons durch Hypophysektomie entfällt auch die Freisetzung von IGF. IGF führt zur Chemotaxis und Proliferation von Endothelzellen, aber auch zur vermehrten Bildung von Kollagenase, einem Enzym, das für die Auflösung der Basalmembran nötig ist (51).

IGF-I wird im Knochen und in der Niere, größtenteils jedoch in der Leber produziert. Seine Regulation erfolgt durch Wachstumshormone, Insulin und den Blutglukosespiegel. Es gibt in bezug auf IGF-I bei diabetischer Retinopathie kontroverse Ergebnisse. Folglich wird über erhöhte, aber auch unveränderte Serumspiegel von IGF-I bei diabetischer Retinopathie berichtet (38,110).

Die Wirkung der IGFs am Auge und anderen Geweben sind nicht nur von der Gesamtmenge des IGF-I abhängig, sondern auch von dessen Verfügbarkeit.

Durch neuere Tests konnte festgestellt werden, dass bei Patienten mit diabetischer Retinopathie eine signifikante Verminderung an freiem IGF-I im Serum vorlag. Niedrige freie IGF-I Spiegel waren assoziiert mit einer schlechten Stoffwechsellage. In einer Studie der Universität Ulm konnte eine Korrelation zwischen HbA1c-Werten und freiem IGF-I nachgewiesen werden (38).

Andere Wachstumsfaktoren, wie z.B. EGF (Epidermal growth factor) oder TGF- β (transforming growth factor β) könnten an diesen Vorgängen ebenfalls beteiligt sein.

In jüngerer Zeit wurde dem vascular endothelial growth factor (VEGF) eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Neovaskularisationen zugeteilt. VEGF wurde bei der proliferativen diabetischen Retinopathie sowohl in Retina als auch im Glaskörper signifikant erhöht gefunden (83).

Lip et al. (100) zeigten, dass VEGF Spiegel im Blut von Diabetikern mit proliferativer Retinopathie erhöht waren und nach panretinaler Photokoagulation fielen. Vorher fanden Boulton et al. (12) heraus, dass VEGF und VEGF-Rezeptoren in Augen, die einer Laserbehandlung unterzogen wurden, reduziert waren.

Vom TGF- β wird vermutet, dass er, wenn das Molekül durch Kontakt zwischen Perizyten und Endothelzellen aktiviert wird, als negativer Wachstumsfaktor wirkt (148).

Neben dem Wachstumshormon spielen auch andere Hormone bei der Entstehung der diabetischen Retinopathie eine Rolle. Während man vor der Pubertät zum Beispiel kaum Fundusveränderungen findet, entwickeln Jugendliche nach der Pubertät mit wesentlich höherer Wahrscheinlichkeit eine diabetische Retinopathie (115). Durch eine Schwangerschaft kann es zum Fortschreiten der diabetischen Retinopathie kommen (75), und Typ-I Diabetikern mit schwerer diabetischer Retinopathie besitzen einen erhöhten Testosteronspiegel (55).

Die Wachstumsfaktoren und Hormone entfalten an den strukturell geschädigten Gefäßen ihre Wirkung, so dass nach dem Kippen des Gleichgewichts neue Gefäße entstehen. Diese enthalten Endothelzellen und Perizyten und entwickeln sich meist aus Venen, welche am Rande eines Gebiets mit kapillarer Minderperfusion liegen. Die neu entstandenen Gefäße befinden sich entweder auf der Netzhaut (epiretinale Gefäße) oder wachsen in den Glaskörperraum ein (präretinale Gefäße). Dabei benutzen die Neovaskularisationen den anliegenden Glaskörper als Leitschiene, an der sie in das Auge einwachsen (57). Mit den Gefäßen wachsen auch fibrotische Elemente ein, die zur Kontraktion neigen. Diese induzieren zunächst eine Abhebung des Glaskörpers, sowohl zentral der Proliferationen, als auch peripher. Eine feste Adhäsion bleibt nur dort, wo die

Neovaskularisationen aus der Netzhaut herauswachsen. Die Traktionsablatio beginnt hauptsächlich im Bereich der Gefäßbögen in der mittleren Peripherie. Sie ist dabei oft asymmetrisch, so dass einige Netzhautareale stärker betroffen sind als andere.

Nach anderen Autoren basiert die Entstehung der diabetischen Retinopathie auf der Hypoxiehypothese.

Insulinmangel und eine schlechte metabolische Einstellung des Diabetes bewirken im Gewebe einen erhöhten Sauerstoffbedarf und einen Mangel an anorganischem Phosphat. Daraus resultiert eine relative Gewebshypoxie, die korrigierende Regelmechanismen auslöst: Mit einer Zunahme des Hämoglobins steigt unverhältnismäßig stark die glykosylierte Fraktion des Hb, das HbA_{1c}, an. Die erhöhte Sauerstoffaffinität von HbA_{1c} hemmt jedoch eine verbesserte Gewebsoxygenisierung (30). Nach einer Studie von Marmor et al. (74) kann durch einen verminderten Gehalt an Oxyhämoglobin im Blut eine Netzhautablösung beschleunigt werden. Auch wenn man eine Hypoxie durch Erhöhung des intraokularen Drucks hervorruft, kommt es schneller zu einer Netzhautablösung.

Eine andere Regulationsmöglichkeit ist die gesteigerte Konzentration von 2,3-Diphosphor-Glycerat (DPG) in den Erythrozyten, der jedoch ein Mangel an anorganischem Phosphat entgegenwirkt. Ein weiterer Regelmechanismus bei Gewebshypoxie ist die Steigerung des Blutdurchflusses.

Die Aderhaut, welche die Netzhautschichten mit Energie versorgt und an ihre Rückfläche angrenzt, verfügt dagegen über keine Autoregulation. Dafür aber hat sie eine erhebliche Durchflussreserve.

2.2. Risikofaktoren

Bei der Entstehung der diabetischen Retinopathie kann man zwischen internen, externen, okulären und endokrinen Risikofaktoren unterscheiden. Zu den internen Risikofaktoren zählen Diabetestyp, Diabetesdauer, Alter, Geschlecht, Schwangerschaft, Hypertonus, Nephropathie, Blutzuckereinstellung und Hyperlipidämie.

Blutzucker

Das Risiko für eine Retinopathie steht in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß und der Dauer der Hyperglykämie.

In den 80er Jahren konnte durch Interventionsstudien eindeutig der Nachweis erbracht werden, dass durch eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung die Entwicklung der diabetischen Retinopathie entscheidend beeinflusst werden kann (88,124).

Der HbA1c-Wert bezeichnet die Menge des Hämoglobins, die mit Glukose glykosyliert ist. Die Glykosylierung des Hämoglobins erfolgt in Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckerspiegels während der Lebensdauer der Erythrozyten, d. h. etwa während 3 Monaten. Aus der Höhe des glykosylierten Hämoglobins kann man daher zuverlässig die mittlere Blutglukose-Konzentration der vorangegangenen 2 bis 3 Monate errechnen.

Aus einer Studie von Nakagami, Kawahara, Hori et al. (116) geht hervor, dass bei HbA1c-Werten unter 8% die Prävalenz einer Retinopathie während 10 Jahren unter 20% beträgt. Bei Anstieg des HbA1c über 8% kommt es dann zu einem sprunghaften Ansteigen der Retinopathieprävalenz. Nach Chase et al. (20) ist der Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutzuckers und der Retinopathieentwicklung nicht linear, sondern exponentiell, d.h. bei zunehmenden HbA1c-Werten kommt es zu einem überproportionalen Anstieg der Retinopathieentwicklung.

Auch die Langzeitergebnisse der Oslo-Studie zeigen, dass die optimale Blutzuckerregulierung mit HbA1c-Werten < 10% langfristig zu einer Verlangsamung der Progression und Verzögerung der Entstehung zumindest der nichtproliferativen Retinopathie führt (14).

Dies gilt jedoch nicht für Patienten, die zum Zeitpunkt der Glukosespiegeloptimierung bereits eine schwere nichtproliferative oder proliferative Retinopathie haben.

Die kurzfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung, beispielsweise durch eine intensivierete Insulintherapie oder Insulinpumpen, kann initial ebenfalls zu einem beschleunigten Fortschreiten der Retinopathie führen. Dies wurde durch die ersten Ergebnisse der KROC-Studie (88) belegt.

Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft kann sich die retinale Situation bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie rasch verschlechtern. Dies scheint durch die notwendige straffe Stoffwechseleinstellung bzw. -normalisierung zustande zu kommen. Auch unabhängig von einer Schwangerschaft ist die Geschwindigkeit einer Stoffwechselverbesserung ein kritischer Faktor für eine vorübergehende Verschlechterung der Retinopathie.

Zusätzlich gelten als Risiken für die Entstehung oder Progression einer Retinopathie während der Schwangerschaft das Bestehen einer Retinopathie und die Dauer des Diabetes mellitus zu Beginn der Schwangerschaft, evtl. Hyperglykämien, der häufigere Hypertonus und die Schwangerschaft an sich (66,75,134).

Mit einer rechtzeitigen Photokoagulation lässt sich die diabetische Retinopathie in der Regel aber unter Kontrolle bringen. Zudem ist nach Beendigung der Gravidität oft eine eindrucksvolle Spontanremission der DR zu beobachten.

Auch die hormonelle Umstellung in der Pubertät beeinflusst die diabetische Retinopathie. So ist das Risiko des Auftretens einer Retinopathie nach Murphy et al. (115) nach der Pubertät 4,8 mal häufiger als präpubertär.

Hypertonie

Der Einfluß einer arteriellen Hypertonie ist für Patienten mit Typ-II-Diabetes mellitus gesichert (139) und für Patienten mit Typ-I-Diabetes sehr wahrscheinlich (65,80). Eine Hypertonie ist ebenso ein Risikofaktor für die Entstehung einer Makulopathie, denn der Hypertonus wirkt sich massiv auf die Zunahme der exsudativen Makulopathie beim Typ-II-Diabetiker aus und unterstützt den Übergang in die proliferative Form beim Typ-I-Diabetiker (76,81).

Ein hoher systolischer Blutdruck ist ein Risiko für die Entwicklung einer Retinopathie, ein hoher diastolischer Blutdruck für die Progression einer bestehenden Retinopathie.

Eine arterielle Hypertonie verschlimmert nach Untersuchungen von Körner den Verlauf der diabetischen Retinopathie dann, wenn sie zu einer deutlichen Beengung der retinalen Arteriolen

geführt hat (83). Diese Beengung der retinalen Arteriolen kann durch eine allgemeine Arteriosklerose hervorgerufen werden, sowie auf dem Weg über den Renin-Angiotensin-Mechanismus durch eine arterielle Hypertonie, welche beide die autoregulative Vasodilatation hemmen (10).

Nach der UKPDS-Studie reduzierte eine Blutdrucksenkung von 10 mmHg systolisch und 5 mmHg diastolisch (154/87 mmHg vs. 144/82 mmHg) das Risiko einer Progression der Retinopathie im Verlauf von 7,5 Jahren um 34% und dasjenige einer generellen Visusabnahme um 47% (139).

Durch die diabetische Nephropathie kann es zu einer schnellen Verschlechterung einer Makulopathie sowie einer proliferativen Retinopathie kommen. Dies wird z.T. mit dem häufig mit der Niereninsuffizienz einhergehenden Hypertonus in Verbindung gebracht (72). Das Auftreten einer proliferativen diabetischen Retinopathie gilt ebenso als prognostisches Zeichen für das baldige Auftreten einer proliferativen diabetischen Mikroangiopathie der Niere (143).

Burger et al. (17), Kostraba et al. (86) und Zander et al. (150) berichteten über den begünstigenden Einfluß von Fettstoffwechselstörungen.

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung der diabetischen Retinopathie ist allerdings die Dauer der Erkrankung.

Bei jugendlichen Typ-1-Diabetikern kann es durch die aggressive, proliferative Form der Retinopathie schnell zur Erblindung kommen, wenn die Erkrankung nicht behandelt oder erst spät erkannt wird. Bei Typ-2-Diabetikern dagegen verläuft die proliferative Retinopathie meist langsamer und weniger aggressiv. Hier entwickelt sich eher eine Makulopathie, welche jedoch auch, wenn sie nicht behandelt wird, zur Erblindung führen kann (143).

Bezüglich der Geschlechterverteilung ist festzustellen, dass männliche Typ-1-Diabetiker häufiger und früher zur proliferativen Retinopathie neigen als weibliche Typ-1-Diabetiker. Dies kann unter anderem mit der besseren Compliance der weiblichen Patienten erklärt werden (143).

Frauen dagegen erblinden häufiger als Männer durch Diabetes mellitus, was zum Teil aber auch durch die höhere Lebenserwartung und somit den höheren Altersanteil der Frauen an der älteren Bevölkerung bedingt ist (64,78).

Das Alter des Patienten beeinflusst nämlich die Progression einer diabetischen Retinopathie ebenfalls. Hierfür werden Altersveränderungen in der Bruchschens Membran, sowie des Glaskörpers und auch der unterschiedliche endokrine Status des jungen und des älteren Menschen verantwortlich gemacht (111).

Als externe Risikofaktoren können Nikotin, Alkohol und Übergewicht gewertet werden. Früher wurde auch die Antibabypille aufgrund ihres hohen Progesterongehalts als Risikofaktor eingeschätzt.

Okuläre Risikofaktoren sind Kataraktoperationen, Rubeosis iridis, protektive Faktoren, chorioatrophische Narben, hohe Myopie, Amblyopie, Atrophie des Nervus opticus sowie eine hintere Glaskörperabhebung. Als wesentlicher okulärer Risikofaktor für das Fortschreiten einer proliferativen Retinopathie bzw. die Verschlechterung einer Makulopathie wird die Kataraktoperation angesehen. Dabei gelten eine präoperativ bestehende Rubeosis iridis, eine aktive proliferative Retinopathie und ein unbehandeltes Makulaödem zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs als ungünstige prognostische Zeichen.

Beim Vorliegen mehrerer Hochrisikofaktoren, wie zum Beispiel Gefäßneubildung an der Papille, Gefäßneubildung am restlichen Fundus oder epiretinale Glaskörperblutung, liegt das Risiko, in den folgenden 5 Jahren zu erblinden, ohne Behandlung bei 50%. Aus diesen Ergebnissen der Diabetic Retinopathy Study Group (DRS) ergab sich bereits 1976 die Bedeutung der Früherkennung der proliferativen diabetischen Retinopathie (26).

Endokrinologisch kann eine Verschlechterung der Netzhautsituation bei übermäßiger Produktion von Wachstumsfaktoren beobachtet werden, was als Grund für die Progression und Proliferation der Retinopathie diskutiert wird (42,54). Bei Patienten mit Hypophysenunterfunktion oder nach Hypophys-ektomie wurde eine vorteilhafte Entwicklung der diabetischen Retinopathie beobachtet (38).

2.3. Diagnostik

Die ersten Stadien der diabetischen Retinopathie verlaufen symptomlos, erst wenn die Netzhauterkrankung weit fortgeschritten ist, treten Beschwerden auf, deren Behandlung jedoch nicht mehr dauerhaft erfolgreich ist.

Für die Diagnostik der proliferativen diabetischen Retinopathie ist es essentiell, Gefäßneubildungen, die von der Oberfläche der Retina oder von der Papille ausgehen, zu entdecken. Zur Beurteilung dieser Veränderungen muss man den Fundus stereoskopisch und mit großer Vergrößerung untersuchen. Hierzu eignet sich die asphärische 78 oder 90D-Lupe zur stereoskopischen indirekten Ophthalmoskopie an der Spaltlampe oder alternativ das Kontaktglas.

Die erste augenärztliche Untersuchung sollte bei Typ-II-Diabetikern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und bei Typ-I-Diabetikern spätestens nach 5 Jahren Diabetesdauer erfolgen.

2.4. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie wird an der Universität Greifswald nach ophthalmologischen Gesichtspunkten vorgenommen. Sie ist ähnlich der modifizierten Airlie-House-Klassifikation, welche in der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group verwendet wurde (34). Hier werden die nichtproliferative Form mit Veränderungen des inneren Netzhautgewebes, welche das Netzhautniveau nicht überschreiten, und die proliferative Form mit fibrovaskulären Neubildungen dargestellt.

Stadium R O: subklinische DR

Stadium R I: beginnende nichtproliferative DR (NPDR) mit vereinzelt Mikroaneurysmen. Sie umfasst Veränderungen der zentralen und peripheren Retina

Stadium R IIm: mäßige NPDR (Background-Retinopathie) mit Mikroaneurysmen, vereinzelt Sanguinationen, lockeren harten Exsudaten (Ablagerungen von Lipiden in der Retina), venösen Kaliberschwankungen mit umschriebenem Netzhautödem

Stadium R IIm, MP: mäßige NPDR mit Makulopathie

Stadium R IIs: schwere NPDR (präproliferative diabetische Retinopathie) mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Sanguinationen, Cotton-wool-Herden (Infarkte der Nervenfaserschicht, weiche Exsudate), perlschnurartigen venösen Veränderungen, intraretinalen mikrovaskulären Anomalien (IRMA, also teleangi-ektatischen retinalen Kapillaren), ausgedehnten harten Exsudaten

Nach der EDTRS sind die genannten Veränderungen in mehr als zwei Quadranten vorhanden. IRMA und venöse Kaliberschwankungen in allen vier Quadranten gelten als Risikofaktoren für den Übergang in die proliferative diabetische Retinopathie (PDR).

Stadium R IIs, MP: schwere NPDR mit generalisiertem Netzhautödem

Stadium R III: PDR ohne Optico-Vitreopathie mit o.g. Veränderungen und intraretinalen Proliferationen

Stadium R III, MP: PDR ohne Optico-Vitreopathie, mit Makulopathie

Stadium R IV und R IV, MP: proliferative diabetische Uveo-Vitreo- Opticopathie mit RIII plus Glaskörperbeteiligung und/oder papillären Proliferationen bzw. Rubeosis iridis
Hier findet man Gefäßneubildungen innerhalb eines Papillendurchmessers von der Papille oder irgendwo anders auf der Netzhaut. Ein Risiko stellen Glaskörperblutungen, epiretinale Blutungen, traktive Netzhautablösungen nach Glaskörpervernarbung (Traktionsamotio) oder Rubeosis iridis (Neubildung von Gefäßen auf der Regenbogenhaut, die den Kammerwinkel mit der Gefahr eines akuten, sekundären Winkelblockglaukoms verschließen können) dar.

Die nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR) ist immer eine Vorstufe der proliferativen Form. Aus der NPDR entsteht nach mehreren Jahren oft eine proliferative Retinopathie (PDR), bei der es durch die Minderperfusion der Netzhaut zu Neovaskularisationen kommt, die zwar zunächst im Netzhautniveau liegen, später jedoch in den Glaskörperraum einsprossen.

Am Übergang von der nichtproliferativen zur proliferativen diabetischen Retinopathie findet man fluoreszenzangiographisch in der Retina fokale Perfusionsdefekte. Nach der Hypoxiehypothese bilden sich in den hypoxischen Randzonen solcher Perfusionsdefekte, zunächst hauptsächlich an der Papille, schlingenartige feinmaschige Gefäß- und Bindegewebsproliferationen. Diese wiederum führen zu massiven Glaskörperblutungen und traktionsbedingten Netzhautablösungen.

2.5. Diabetische Makulopathie

Die proliferative diabetische Retinopathie kann allein oder in Kombination mit einer fokalen exsudativen, diffusen oder ischämischen Makulopathie auftreten (13).

- o Fokale Makulopathie (fokale Leckstellen am hinteren Pol)
- o Diffuse Makulopathie (diffuse Leckstellen am hinteren Pol)
- o Ischämische Makulopathie (avaskuläre Areale am hinteren Pol)

Die fokale Makulopathie besitzt häufig kreisförmig angeordnete harte Exsudate.

Bei der diffusen Makulopathie sind große Areale der makulären Netzhaut ödematös verdickt, ohne dass ein Fokus hierfür zu erkennen wäre.

Wenn eine ischämische Makulopathie besteht, ist das kapillare Randschlingennetz der Foveola beschädigt.

Stark exsudative Stadien der Makulopathie äußern sich durch ein diffuses retinales Ödem, zahlreiche fleckförmige und

streifige Hämorrhagien sowie Mikroaneurysmen und Lipidablagerungen (harte Exsudate), gelegentlich begleitet von fokalen Perfusionsdefekten.

Das sogenannte klinisch signifikante Makulaödem ist eine biomikroskopisch erkennbare Verdickung der Netzhaut mit Ödem sowie makulanah abgelagerten harten Exsudaten, welche als wichtiges Kriterium zur Erkennung gelten.

Dieses klinisch signifikante Makulaödem ist die Hauptursache der Visusminderung bei älteren Patienten mit Typ-II-Diabetes und führt zwar nicht zu völliger Erblindung, jedoch zu Visusverlust und oft zur Leseunfähigkeit (83).

Eine rechtzeitig veranlasste fokale Laserkoagulation ist in der Mehrzahl dieser Fälle visuserhaltend. Bei harten Exsudaten lassen sich gute Ergebnisse erzielen, die Behandlung diffuser, zystoider oder ischämischer Makulopathien ist jedoch problematisch und mit der Photokoagulation allein oft erfolglos.

2.6. Kontrolluntersuchungen

Selbst wenn der Patient noch keinerlei Sehverschlechterung bemerkt, kann die diabetische Retinopathie das Sehvermögen schon massiv bedrohen. Kontrolluntersuchungen sind daher sehr wichtig. Dabei richtet sich das Vorgehen nach dem Diabetestyp. Bei allen Typ-I-Diabetikern empfehlen sich jährliche Kontrollen, solange bis Zeichen einer milden nichtproliferativen diabetischen Retinopathie erkannt werden. Danach sollte das Kontrollintervall auf 6 Monate wegen der Möglichkeit des Auftretens einer Makulopathie oder von Proliferationen verkürzt werden. Wenn eine schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie oder ein noch nicht behandlungsbedürftiges Makulaödem vorliegt, sollte alle 3 Monate eine Fundusuntersuchung stattfinden.

Bei Typ-II-Diabetikern können bereits bei der Diagnosestellung des Diabetes behandlungsbedürftige Fundusveränderungen vorliegen. Wenn aber noch keine diabetischen Netzhautveränderungen vorhanden sind, genügen jährliche Kontrollen.

2.7. Therapie

Ohne rechtzeitige Behandlung besteht bei Patienten mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie eine zumindest 50%ige Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5 Jahren zu erblinden. Dabei tritt die Erblindung nicht nur als Folge der Retinopathie und des Makulaödems auf, sondern oft auch wegen Katarakt oder Glaukom.

Internistische Therapie

Solange noch keine oder erst eine nichtproliferative Form der diabetischen Retinopathie besteht, ist die Blutzuckereinstellung, messbar anhand des HbA1c-Wertes für das glykosylierte Hämoglobin, besonders wichtig.

Die Ergebnisse der Oslo-Studie (14) zeigen, dass speziell bei den insulinabhängigen Diabetikern durch verbesserte Methoden der Blutzuckereinstellung und das Anstreben von HbA1-Werten unter 10 eine Verzögerung des Auftretens und Fortschreitens einer Retinopathie möglich ist.

Eine intensivierete Insulintherapie mit einer morgendlichen Basisinjektion Insulin und der mehrfachen täglichen Injektion von Altinsulin gemäß Nahrungszufuhr, körperlicher Aktivität und aktuellem Blutzuckerspiegel scheint die Therapiemethode der Wahl zu sein. Im Vergleich der Therapieformen gelten Insulinpumpen vor allem in einem Stadium einer aktiven Retinopathie immer noch als vergleichsweise problematisch.

Eine Nierentransplantation bringt, speziell für den Verlauf eines Makulaödems, Vorteile. Auch die Peritonealdialyse bewirkt bei Diabetikern einen günstigen Verlauf der Sehschärfe. Die Hämodialyse wird bei Nierenversagen als prognostisch ungünstigste Therapie angesehen (72).

Eine Schwangerschaft sollte bei diabetischer Retinopathie vorausgeplant werden. Dadurch gewinnt man Zeit, um eventuelle Defizite in der Blutzuckereinstellungsgüte langsam über einen Zeitraum von 6-8 Monaten hinweg zu normalisieren (66). Hierdurch wird das nicht zu unterschätzende Risiko für die Retinopathie durch eine allzu rapide Verbesserung der Einstellungsgüte vermieden (88).

Medikamentöse Therapie

Nach der ETDRS und der Wisconsin-Studie erbrachte prophylaktisch eingesetzte Acetylsalizylsäure keinen signifikanten Effekt. Die Wisconsin-Studie berichtete sogar von einer erhöhten Inzidenz von Makulopathien unter der Einnahme von Acetylsalizylsäure (10,33,118).

Für Ticlopidin, das ebenso wie ACC eine verbesserte Rheologie des Augenhintergrundes bewirken soll, kann bei insulinabhängigen Diabetikern die Entstehungsrate von Mikroaneurysmen und retinalen Blutungen deutlich gesenkt werden (118).

Gute Ergebnisse wurden mit Aldose-Reduktase-Hemmern erzielt, die die Umwandlung von Glukose in Sorbitol und dadurch die durch Sorbitol geförderte Entstehung einer diabetischen Katarakt hindern (39,118).

Nach einer Studie von Chaturvedi (21) kann der ACE-Hemmer Lisinopril die Entwicklung einer Retinopathie signifikant verlangsamen.

Seit langem ist der Einfluß des hypophysären Wachstumshormons auf den Verlauf der diabetischen Retinopathie bekannt. In letzter Zeit wird die Auswirkung einer pharmakologisch selektiven Hemmung des hypophysären Wachstumshormons durch Octreotid (Sandostatin^o) auf die diabetische Retinopathie geprüft.

Nach L'Esperance (90) konnten Clofibrate in Kombination mit fettarmer Diät das Auftreten von harten Exsudaten verringern, der Verlauf der Retinopathie konnte jedoch nicht wesentlich beeinflusst werden.

Die Erfolge einer verbesserten Blutzuckerregulation sind gegenüber den wenigen medikamentösen effektiven Wirkungen nachgewiesen und somit ein guter Ansatz für die medikamentöse Steuerung der diabetischen Retinopathie (14).

Auf keinen Fall darf eine notwendige Photokoagulation in der Hoffnung auf eine gesicherte pharmakologische Wirkung verzögert oder unterlassen werden.

3. Vitrektomie und Füllungstechniken

3.1 Pars-plana-Vitrektomie

Mit der Einführung der Pars-plana-Vitrektomie 1971 durch Robert Machemer wurden vitreoretinale Komplikationen der proliferativen diabetischen Vitreoretinopathie behandelbar (104).

Abgesehen von den unterschiedlichen Erfolgsquoten bei den unterschiedlichen Spezialindikationen, ist statistisch beim Diabetiker mit den derzeitigen vitreoretinalen mikrochirurgischen Möglichkeiten eine Verbesserung der Funktion eines Auges durch eine Vitrektomie in etwa 70% der Fälle zu erreichen (142).

Die Vitrektomie verfolgt im wesentlichen zwei Ziele. Zum einen das Entfernen des mit Blut, Fibrin und Membranen durchsetzten Glaskörpers zur Besserung der Sehleistung und das Entfernen von progredienten epi- und präretinalen fibrovaskulären Membranen, welche oft die Ursache von Traktionsamotio und massiven Blutungen sind.

Nachdem zu Beginn nur fortgeschrittene Stadien der diabetischen Retinopathie mit traktiven Netzhautablösungen operiert wurden, gibt es heute verschiedene Indikationen zur Pars-plana-Vitrektomie (ppV):

1. Schwere nicht aufklarende Glaskörperblutung

Wenn sich eine Glaskörpereinblutung innerhalb von sechs bis acht Wochen nicht genügend resorbiert hat, sollte eine operative Entfernung der Einblutung und gleichzeitige Ergänzung der panretinalen Laserkoagulation erwogen werden.

2. Rubeosis iridis mit Eintrübung des hinteren Augenabschnittes

Häufig wird das Bestehen einer Rubeosis iridis als Hinderungsgrund für einen glaskörperchirurgischen Eingriff angesehen. Nach Ulbig und Kampik sollte jedoch gerade in diesen Situationen, in denen der Einblick auf den Augen-

hintergrund nicht mehr hinreichend gewährleistet ist, nach eingehender Diagnostik und Abklärung der Erfolgsaussichten, eine Vitrektomie mit Entfernung einer getrübten Linse in Erwägung gezogen werden. Bei bestehender Katarakt sollte eine kombinierte Operation vorgenommen werden. Bei zweizeitigem Vorgehen kann es in der Zwischenzeit, zwischen Kataraktoperation und Vitrektomie, zu einer schnellen Progression der Neovaskularisationen im vorderen Augensegment kommen.

3. Schwere progressive fibrovaskuläre Proliferationen

Mit ausreichender panretinaler Laserkoagulation können Proliferationen bei diabetischer Retinopathie mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 50% zurückgedrängt werden. Trotzdem kommt es bei einem Teil der Patienten zu einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung. Oft ist dann eine Einblutung kombiniert mit umschriebenen Traktionen an der Netzhaut zu beobachten. Hier sollte rasch eine Vitrektomie und eine weitere Komplettierung der Laserkoagulation erfolgen.

4. Dichte prämakuläre subhyaloidale Blutungen

Dichte prämakuläre subhyaloidale Blutungen haben eine besonders schlechte Resorptionstendenz und stellen ein hohes Risiko für eine weitere Progression der Proliferation dar.

5. Traktionsbedingte Netzhautabhebungen mit relativ frischer Einbeziehung der Makula

Bei traktionsbedingten Netzhautabhebungen sollte unabhängig vom Vorliegen einer Einblutung des Glaskörpers relativ bald vitrektomiert werden. Wenn in dieser Situation zu lange gewartet wird, kann es durch die traktionsbedingten Veränderungen an der Makula zur Entstehung chronisch zystoiden Ödeme kommen, die irreversibel sind und die Sehschärfe stark beeinträchtigen.

6. Kombinierte traktionsbedingte und rhegmatogene Netzhautablösung

Die kombinierte traktionsbedingte und rhegmatogene Netzhautablösung ist die schwerste der diabetischen Retinopathien (58,109). Hier muss man davon ausgehen, dass nur bei einer vollständigen Entfernung des fibrovaskulären und fibrozellulären Proliferationsgewebes eine genügende Mobilisierung der Netzhaut erreicht werden kann. Bei diesem oft sehr radikalen Vorgehen mit Retinotomien und Retinektomien muss meist eine langandauernde intraokularen Tamponade (Gase oder Silikonöl) verwendet werden. Nach Ulbig kann mit diesem Vorgehen, mit intraokularer Silikonöl-tamponade, auch in sehr fortgeschrittenen Stadien der proliferativen diabetischen Retinopathie ein Einhalt oder sogar eine Verbesserung der Sehschärfe erreicht werden (141). Wichtig ist weiterhin die panretinale Laserkoagulation zur Hemmung der fortschreitenden Proliferation.

7. Makulaödem mit prämakulärer Traktion (45)

Wenn fibrozelluläre Proliferationen im Makulabereich keine Netzhautabhebung hervorgerufen haben, kann ein Netzhautödem entstehen. Dieses Ödem kann nur durch ein Entfernen der Proliferationen im Makulabereich therapeutisch beeinflusst werden, eine Lasertherapie hat hier keinen positiven Effekt (142).

8. Erythroklastisches Glaukom (ghost-cell-glaucoma)

Meistens kann die Diagnose des erythroklastischen Glaukoms nur durch Ausschlussverfahren gestellt werden. Durch ein Durchspülen des Glaskörpers kann eine Verbesserung des Glaukoms erreicht werden.

9. Katarakt, die eine Behandlung der schweren proliferativen diabetischen Retinopathie behindert

Die Vitrektomie besteht in einer Entfernung des meist eingebluteten Glaskörpers. Sie ist ein mikrochirurgischer Eingriff, bei dem intraokulares Gewebe mit Saugschneidegeräten entfernt wird. Eine Infusion bewirkt währenddessen, dass der Augeninnendruck normal oder leicht erhöht gehalten wird. Blut und angiogene Wirkstoffe werden vollständig aus dem Glaskörperaum entfernt, ebenso wie traktiv wirkende Proliferationen. Zur Entlastung der ischämischen Ausgangssituation und Verminderung des erneuten Einblutungsrisikos wird eine panretinale Endolaserkoagulation vorgenommen.

Mit Mikroinstrumenten können feinste fibrovaskuläre Proliferationsmembranen auf und hinter der Netzhaut abpräpariert werden. Augen mit fortgeschrittener diabetischer Retinopathie haben stark adhärente Membranen. Durch die hierbei notwendige scharfe Präparation ist das Risiko für iatrogene Präparationsforamina erhöht.

Blutende Gefäße können direkt mit Diathermiesonden verschlossen werden. Netzhautrisse und -traktionen werden zusätzlich durch bulbuseindellende Plomben oder eine Cerclage behandelt (136). Nach der Dekompartimentierung des Glaskörperaumes folgt eine Tamponade. Der Glaskörperaum wird hierzu temporär zum Beispiel mit Luft oder physiologischer NaCl-Lösung aufgefüllt. Beides ersetzt das Auge während einer Woche durch seine physiologische Kammerwasserproduktion.

Die Prognose der Vitrektomie ist beim einzelnen von der Stoffwechsellage und der bis dato durchgeführten Therapie abhängig. Das Operationsergebnis kann durch verschiedene Faktoren, wie eine präoperativ inadäquat durchgeführte Laserbehandlung, das Vorliegen einer Optikusatrophie, ischämische oder exsudative Makulopathie oder eine zeitlich zu spät durchgeführte Vitrektomie ungünstig beeinflusst werden.

Die Operation einer diabetischen Traktionsablatio ist trotz Verbesserungen in der Operationstechnik und Verständnis der Pathophysiologie mit Komplikationen behaftet. Bei der Präparation von Membranen können iatrogene Foramina mit späterem Ablationsrisiko entstehen. Reproliferationen, Nachblutungen, Rubeosis iridis, und Kataraktentwicklung können das funktionelle Ergebnis der Operation beeinträchtigen (58).

Der postoperative Visus ist durch die ischämische Grunderkrankung der Netzhaut limitiert.

Bei stark fortgeschrittenen Fällen einer DR kann es nach einer Vitrektomie zu einer Beschleunigung der völligen Erblindung kommen. Sehr große und rasch progrediente fibrovaskuläre Proliferationen sind nach pathophysiologischen Überlegungen Zeichen einer extremen Hypoxie. Wenn diese Proliferationen beseitigt werden, bricht die Energieversorgung des Auges völlig zusammen. Es entsteht eine Ischämie auch im vorderen Augenabschnitt mit Rubeosis und neovaskulärem Glaukom. Öfters kann es auch zur Phthisis des Auges kommen.

3.2 Glaskörpertamponade

Als Tamponade des Glaskörperraumes kann nach der Vitrektomie physiologische Kochsalzlösung, Luft oder Luft-Gas-Gemisch verwendet werden. Als Langzeittamponade wird meist Silikonöl genutzt.

3.2.1 Luft

Der Glaskörperraum kann allein mit Luft oder mit einem Luft-Gas-Gemisch gefüllt werden. Bis zur Resorption und Auffüllung mit Kammerwasser benötigt das Auge etwa eine Woche.

Durch die Luft-Endotamponade im Rahmen der ppV wird das postoperative Nachblutungsrisiko bei der proliferativen diabetischen Vitreoretinopathie erheblich verringert.

Als Nachteil dieses positiven Effekts der Luft-Endotamponade kann man den zu Beginn verzögerten Visusanstieg infolge der hinderlichen intraokularen Luftblase sehen, durch welche auch die Nachbehandlung mittels einer Laserkoagulation bis zur Resorption der Luft hinausgezögert wird.

Nach einer Studie von Joondeph und Blankenship (67) zeigten sich in einer mit Luft behandelten Patientengruppe vermehrt fortgeschrittene Glaskörperveränderungen mit umschriebenen traktiven Netzhautablösungen als in Gruppen, die keine Luft als Endotamponade erhielten (126). Jedoch war auch hier die Anzahl der Nachblutungen geringer als mit anderen Tamponaden.

3.2.2 Gase

Als Gase werden beispielsweise Schwefelhexafluorid (SF₆) oder Perfluorpropan (C₃F₈) verwendet. Sie können eingesetzt werden, wenn Foramina am hinteren Augenpol oder in der oberen Netzhauthälfte bestehen. Diese Gase sind, wie das Silikonöl, chemisch inert und dehnen sich im Auge aus. Sie bieten, ebenso wie Luft allein oder auch physiologische Kochsalzlösung, den Vorteil der spontanen Resorptionsfähigkeit, wodurch ein Zweiteingriff zur Entfernung der Endotamponade entfällt. C₃F₈-Gas hat eine Verweildauer von etwa 24 Tagen abhängig von der Konzentration und dem in den Glaskörperraum instillierten Volumen. SF₆-Gas hat eine Verweildauer von ungefähr 12 Tagen. Jedoch hat SF₆, im Gegensatz zu Luft, keinen hämostatischen Effekt, wenn es nach Vitrektomie instilliert wird. Zusätzlich scheint es das Fortschreiten einer Kataraktentwicklung zu fördern, es sollte aus diesem Grund nicht zur Verhinderung einer postoperativen Blutung verwendet werden.

Bei der Luft- oder Gastamponade muss der Patient postoperativ auf dem Bauch gelagert werden, damit die Blase an die Stelle des Netzhautdefektes drücken kann. Dadurch werden eine engmaschige Kontrolle wie auch eine eventuell notwendige ergänzende Laserkoagulation erschwert.

3.2.3 Silikonöl

Silikonöl wurde anfang der 60er Jahre erstmals von Cibis in der vitreoretinalen Chirurgie verwendet (22).

Das Silikonöl, das klinisch verwendet wird, besteht aus einem Polymethylsiloxan, einem Polymer des Dimethylsiloxans.

Flüssige Silikone sind farblos, transparent und sauerstoffdurchlässig. Sie haben im Gegensatz zu Luft und Wasser eine hohe Oberflächenspannung, daher können sie sich nicht vermischen. Aufgrund ihrer Viskosität und hydrophoben Eigenschaften werden Silikone als Öle bezeichnet. Die unterschiedlichen Eigenschaften des Silikonöls werden durch die Zusammensetzung der angehängten Seitenketten bestimmt. Es ist chemisch inert, sehr haltbar, nicht kanzerogen und gut sterilisierbar.

In Augen mit panretinaler Laserkoagulationsbehandlung ist eine Tamponade mit langwirkenden Gasen ausreichend, in Risikoaugen ist jedoch die Tamponade mit Silikonöl sinnvoll (28,31). Als Risikoaugen können solche mit rezidivierenden Blutungen oder Netzhauttraktionen angesehen werden, für die hoch gereinigtes Silikonöl für die Dauer von Monaten bis Jahren zur Verfügung steht (43).

Zwei Berichte der Silicone Oil Study Group zeigen, dass bei komplizierter Netzhautablösung mit proliferativer Vitreoretinopathie (PVR) mit Silikonöltamponade weniger Reoperationen nötig sind als mit SF₆-Gas (129) und etwa ebenso viele wie mit C₃F₈-Gastamponade (130).

Eine andere mögliche Indikation zur Silikonölentamponade ist, wegen des Nachblutungsrisikos sowie Proliferationsreizes in fortgeschrittenen Stadien der Retinopathie, eine zum Operationszeitpunkt weitgehend fehlende Laserkoagulation (112).

Die primäre Wirkung der Silikonölentamponade ist eine dauerhaft mechanische Tamponade der Netzhaut mit dem Verschluss retinaler Defekte.

Durch proliferative Prozesse entstehen postoperativ oft Traktionen, die zu einer Netzhautablösung führen. Diesen Vorgang, der vor allem während der ersten drei Monate stattfindet, kann Silikonöl zwar nicht stoppen, jedoch kann es die Zugrichtung dieser Traktionen ändern, und so wird der Einfluß auf die Netzhaut vermindert (101).

Da Silikonöl nicht resorbiert werden kann, sollte es nach Stabilisierung der Netzhautsituation im Austausch gegen physiologische Kochsalzlösung wieder entfernt werden. Wenn Silikonöl nämlich länger als ein Jahr im Glaskörper verbleibt, kann es in die Netzhaut und den Nervus opticus imprägniert werden. Dies führt zu irreversiblen Gewebsatrophien.

Silikonöl per se ist nicht toxisch an der Netzhaut, führt aber durch Oberflächenmodifikation zu einer schwachen Einkapsulation an der Oberfläche und somit der Netzhaut. In der Folge besteht wahrscheinlich durch verschlechterten Austausch über die Gewebsperfusion ein erhöhter Laserbedarf, falls erst wenige Vorbestrahlungen durchgeführt wurden.

Mit einem Brechungsindex von 1,4 hat Silikonöl eine höhere Brechkraft als der Glaskörper. Bei aphaken Augen führt dies zur Myopie, bei phaken Augen zur Hyperopie (49). Aus diesem Grund müssen Brechungsfehler postoperativ durch Gläser korrigiert werden.

Zwar ist die Toxizität des klinisch verwendeten hochgereinigten Silikonöls minimal, aber auch dieses Öl blockiert die Diffusion von Nährstoffen in die angrenzenden Gewebe und die Abgabe von Stoffwechselprodukten in den Glaskörperraum. Schäden durch den Kontakt mit Silikonöl finden sich daher vor allem in den Geweben, in denen keine eigene Blutversorgung zur Ernährung zur Verfügung steht, speziell an der Linse und eventuell der Hornhaut.

Komplikationen, die durch das Silikonöl entstehen können, sind vor allem Katarakt, Glaukom und Keratopathie. Katarakte treten in fast allen Fällen auf, was sich auch durch frühzeitige Silikonölentfernungen nicht ganz verhindern lässt (50).

Wodurch das Silikonöl zur Entstehung einer Katarakt beiträgt, ist nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass es durch den Kontakt der Linse mit dem Silikonöl zu einem gestörten Metabolismus kommt (131). Es scheint jedoch, dass die Kataraktentwicklung bei Silikonöltamponade auch von anderen Faktoren abhängt. Als solche Faktoren gelten hier zum Beispiel die Füllungsmenge des Öls, vorherige Operationen, die verschiedenen Arten der Netzhautabhebung oder ob direkter Kontakt des Öls mit der Linsenhinterfläche besteht. Zudem gibt es Überlegungen, ob durch den proliferativen Vorgang im Auge, welcher zu metaplastischen Veränderungen des Linsenepithels führt, eine Kataraktentwicklung gefördert wird. Die spezifische Rolle des Silikonöls bei der Kataraktentstehung ist jedoch noch nicht geklärt.

Die klinischen Langzeitergebnisse mit Silikonöl zeigen jedoch eine sehr gute Verträglichkeit (135). Durch Silikonöl-implantation wird oft eine spätere Laserkoagulationsbehandlung möglich, weitere Vorteile sind die Abdichtung blutender Gefäße sowie die Verhinderung weiterer Blutungen.

Gelegentlich, wenn klinisch eine stabile Situation beobachtet wird, kann die Silikonölablassung selbst eine problematische Operation sein. Kampik (69) beobachtete, dass hierbei in 10-20% der Fälle erneute Netzhautablösungen auftreten können.

4. Laserbehandlung

Anfang der sechziger Jahre führte Prof. Meyer-Schwickenrath die Photokoagulation in die Behandlung der diabetischen Retinopathie ein. Anfangs fand die Koagulation mit Sonnenlicht statt, später mit einem Xenon-Koagulator und seit 1970 mit Laserstrahlen verschiedener Wellenlänge. Heute wird hauptsächlich der Argonlaser, besonders mit grünem Licht der Wellenlänge 514nm, benutzt.

Neben der internistischen Vorsorge und Therapie ist die Photokoagulation eine sehr effektive Therapie der diabetischen Retinopathie vor Eintreten des Visusverlustes (31,92).

Sobald aktive Gefäßproliferationen auf der Retina oder der Papille erkennbar sind, sollte eine Laserkoagulation erfolgen. Der Bereich der abgehobenen Netzhaut wird dabei ausgespart, und in der Nähe der Ablatio sollten starke Herde vermieden werden, da aus den Lasernarben bei Progression der Netzhautabhebung Foramina entstehen können.

Tabelle 1 stellt die Indikation zur Photokoagulation bei proliferativer diabetischer Retinopathie dar:

solitäre epiretinale Neovaskularisationen (NVE)	Fokal
Ausgeprägte, nichtexsudative PDR	locker panretinal (mild scatter)
PDR mit Hochrisikofaktoren (NVD, NVE, epiretinale/vitreale Blutungen)	dicht panretinal (full scatter)
Epi- und peripapilläre Neovaskularisationen (NVD)	dicht panretinal (full scatter)

Nach der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRS) (28) unterscheidet man im wesentlichen zwischen 3 verschiedenen Behandlungsmustern:

1. der fokalen,
2. der gitterförmigen (grid-pattern-) und
3. der panretinalen Photokoagulation

Fokale und Grid-Photokoagulation

Die fokale und Grid-Photokoagulation wird insbesondere zur Behandlung der Makulopathie benötigt, welche sehr oft beim Typ-II-Diabetiker vorkommt.

Bei der ischämischen Form der Makulopathie ist die Laserkoagulation nicht erfolgreich. Durch Zerstörung von eventuell noch funktionstüchtigen Kapillaren durch die Laserkoagulation könnte die Netzhautischämie noch gesteigert und somit die Situation verschlechtert werden.

Bei der fokalen Makulopathie bzw. dem klinisch signifikanten Makulaödem empfiehlt sich eine fokale direkte Laserkoagulation der sichtbaren Mikroaneurysmen im Innenhof der Circinatafigur. Es kann auch eine Grid-Koagulation des Innenhofes vorgenommen werden, um auch die Mikroaneurysmen zu behandeln, die durch Fluoreszenzangiographie nicht erkennbar sind. Würde die Photokoagulation unterlassen werden, kann es im weiteren Verlauf zu einem weitgehend irreversiblen zystoiden Makulaödem kommen. In diesem Stadium wäre eine fokale oder gitterförmige Laserbehandlung meist nicht mehr sinnvoll.

Bei der ödematösen Makulopathie kann eine Laserkoagulation von Leckagestellen der feinsten Gefäße in der Umgebung der Netzhautmitte vorgenommen werden. Falls keine umschriebene Quelle der Leckage zu bestimmen ist und auch keine ischämische Makulopathie vorliegt, kann eine Grid-Koagulation durchgeführt werden. Die Grid-Koagulation ist eine gitterförmige Laserbehandlung der gesamten Zone verdickter Netzhaut der Makula unter Aussparung der Fovea (28).

Bis zur vollständigen Resorption eines Makulaödems kann es drei Monate dauern. Wenn bis dahin keine erkennbare Besserung der Situation eingetreten ist, sollte erneut koaguliert werden. Zeigt das Ödem aber eine deutliche Tendenz zur Rückbildung, kann weitere drei Monate abgewartet werden. Solange der Visus noch über 0,2 liegt und das Alter des Patienten nicht mehr als 60 Jahre beträgt, sind im allgemeinen die Erfolgsaussichten einer Laserbehandlung besser. Jedoch auch jenseits dieser Parameter kann eine Laserkoagulation erfolgreich sein.

Laserparameter bei:	fokaler Therapie	gitterförmiger Therapie	panretinaler Therapie
Fleckgröße	50-100µm	100-200µm	500µm
Expositionszeit	0,1s	0,1s	0,1s
Leistung	80-120mW	80-180mW	Ausreichend für eine schwache Hellfärbung des Pigmentepithels
Gültig für Kontaktglas	Goldmann-3-Spiegel	Goldmann-3-Spiegel	Goldmann-3-Spiegel

Tab.2: Laserparameter. Diese Parameter gelten bei Verwendung von Argongrün (514 nm).

Panretinale Photokoagulation

Die panretinale Photokoagulation ist die Methode der Wahl bei der proliferativen diabetischen Retinopathie und bei der schweren nichtproliferativen diabetischen Retinopathie (31). Als panretinal bezeichnet man eine flächenhafte, ausgedehnte Koagulation von den großen Gefäßbögen bis mindestens zum Äquator. Es gibt die dichte panretinale Koagulation (full scatter) mit mindestens 1200-1600 Herden und lockere (mild scatter) panretinale Koagulation. Beim full scatter kann der Abstand zwischen den einzelnen Koagulationsherden geringer als der Durchmesser der einzelnen Herde sein. Die lockere panretinale Koagulation besteht initial aus etwa 600 Herden, wobei mindestens ein Herddurchmesser Abstand zwischen den einzelnen Herden liegt.

Als Fleckgröße werden meist 300 - 500 µm ausgewählt, die Expositionszeit sollte 0,1 bis 0,2 s betragen. Die Leistung sollte so stark sein, dass es gerade zu einer leichten Hellfärbung des Pigmentepithels kommt. Bei stärkerer Leistung mit deutlicherer Weißfärbung der koagulierten Netzhaut kann es bei großflächiger Koagulation zu unerwünschten Nebenwirkungen wie zum Beispiel Ablösung der Aderhaut oder Netzhautabhebungen kommen (142).

Beim Vorliegen von zwei Hochrisikofaktoren ist die Indikation zur panretinalen Photokoagulation gegeben (28), spätestens muss sie jedoch sofort beim Vorliegen einer proliferativen Retinopathie durchgeführt werden. Beim Typ-I-Diabetes, bei dem mit einem schnelleren Verlauf der Krankheit zu rechnen ist,

rechtfertigt auch schon das Vorliegen eines Hochrisikofaktors, wie zum Beispiel eine subhyaloidale Blutung, eine panretinale Laserkoagulation (142). Hier muss also aggressiver vorgegangen werden als beim Typ-II-Diabetiker, der ohne die Hochrisikofaktoren der proliferativen diabetischen Retinopathie nicht panretinal gelasert werden sollte.

Die panretinale Laserkoagulation wird beim Vorliegen eines Makulaödems ohne gleichzeitige Proliferationen niemals eingesetzt, da sonst die Gefahr besteht, die Situation der Makula massiv zu verschlechtern. Es könnte nämlich zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke kommen und somit zu einer Zunahme des Makulaödems und einer irreversiblen Sehverschlechterung.

Die panretinale Laserbehandlung wird meist in mehreren Sitzungen durchgeführt, damit überschießende Reaktionen der Netzhaut auf eine zu intensive Bestrahlung vermieden werden. Wenn eine Rückbildung oder zumindest ein Halt im Wachstum der Proliferationen eingetreten ist, kann die Behandlung beendet werden. Dies sollte möglichst nach etwa vier bis sechs Wochen der Fall sein, ansonsten muss weiterkoaguliert werden.

4.1 Wirkungsweise der Photokoagulation

Die therapeutische Wirksamkeit der Photokoagulation ist durch klinische Studien bewiesen (82), speziell durch die amerikanische DRS (27).

Anfangs versuchte man mit der Photokoagulation Blutungsquellen zu verschließen und durch chorioretinale Narben eine Netzhautablösung zu verhindern. Mittlerweile ergaben sich jedoch folgende Wirkungsweisen der Photokoagulation (94,111):

1. Oxygenisierung der inneren Retina
2. Reduzierung des metabolischen Bedarfs durch Ausschalten peripherer Retinaareale
3. Besserung der retinalen Hämodynamik

Oxygenisierung der inneren Retina

Das durch die Photokoagulation mit Laserstrahlen ins Auge gestrahlte Licht wird nach seiner Passage durch die Retina zum größten Teil in der Melaninschicht des retinalen Pigmentepithels absorbiert und in Wärmeenergie umgewandelt. Die Läsionen sind hauptsächlich im Pigmentepithel, den äußeren Retinaschichten sowie der inneren Kapillarschicht der Aderhaut. Die inneren Netzhautschichten mit ihrem Gefäßsystem und den Nervenfasern bleiben in der Regel intakt.

Normalerweise diffundieren Sauerstoff und andere Nährstoffe von der Kapillarschicht der Aderhaut in die Retina, wo sie von den Photorezeptoren aufgenommen werden, welche eine sehr hohe Dichte an Mitochondrien und einen hohen Sauerstoffverbrauch haben. In der Lasernarbe werden die Photorezeptoren von Gliae, die wenige Mitochondrien und einen niedrigen Sauerstoffverbrauch haben, ersetzt. Daher können die Lasernarben dort, wo der Sauerstoffverbrauch gering ist, wie Fenster agieren. So kann Sauerstoff von der Aderhaut durch die Photorezeptorschicht in die inneren Retinaschichten diffundieren, was zu einer besseren Oxygenisierung der inneren Retinaschichten führt (127).

Stefánsson et al. (133) zeigte, dass retinaler Sauerstoffgehalt in gelaserten Bereichen viel höher ist, als in nicht gelaserten Bereichen derselben Retina.

Reduzierung des metabolischen Bedarfs durch Ausschalten peripherer Retinaareale

Die retinalen Perfusionsdefekte sind ausschlaggebend für die Entwicklung von Neovaskularisationen. Ziel der panretinalen Laserkoagulation ist es, die durch den Kapillarverschluß minderperfundierte Netzhautareale flächig zu zerstören, um die Freisetzung von endothelspezifischen Wachstumsfaktoren zu stoppen und so die weitere Gefäßneubildung zu verhindern. Klinisch ist die Regression von Neovaskularisationen nach Photokoagulation hoch signifikant.

Besserung der retinalen Hämodynamik

Der Blutvolumendurchfluss in den retinalen Arteriolen von Diabetikern ist abhängig von der Diabetesdauer. Nach 12 Jahren Diabetesdauer haben Typ-1-Diabetiker einen stark erhöhten Blutfluss in der Retina, auch wenn am Fundus ophthalmoskopisch noch keine Veränderungen erkennbar sind. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung sinkt der Blutfluß zwar ab, bleibt aber höher als normal. Bei Typ-2-Diabetikern steigt der retinale Blutfluß von anfangs normalen Werten mit zunehmendem Schweregrad der diabetischen Retinopathie an (127).

Durch die Laserkoagulation sinkt der retinale Blutfluß wieder in den Normalbereich. Bei Diabetikern mit anfangs normalem Blutfluß ist dieser nach der Behandlung kleiner als der altersentsprechende Normalwert.

Nach einer Laserkoagulation ist nicht nur der Durchmesser der großen retinalen Gefäße, sondern auch der wirksame Gesamtquerschnitt im Kapillarsystem verringert, was zu einer erhöhten kapillaren Blutungsgeschwindigkeit führen kann. Nach der Theorie, dass eine Sauerstoffübergabe vom Erythrozyten an das Gewebe immer einen konstanten Zeitraum braucht, erklärt sich aus der erhöhten Blutungsgeschwindigkeit eine bessere Versorgung im venösen Schenkel des Kapillargebietes (127).

In Übereinstimmung mit dieser Modellvorstellung gehen nach erfolgreicher Photokoagulation intraretinale Blutungen, harte Exsudate, Ödeme und besonders auch Neovaskularisationen allmählich zurück.

Bei der Photokoagulation wird in erster Linie der Stäbchenapparat geschädigt. Die destruktive Wirkung der Laserstrahlen lässt sich mit elektrophysiologischen und sinnesphysiologischen Methoden messen.

Im Elektroretinogramm (ERG) wurde von Liang et al. (97) und Li et al. (96) eine signifikante Reduktion der Stäbchenantwort registriert.

Pender et al. (122) stellte fest, dass durch eine Erhöhung der Stäbchenschwelle die Dunkeladaptation messbar gestört ist.

4.2 Nebenwirkungen der Laserkoagulation

Durch die retinale Photokoagulation wird das Pigmentepithel gezielt zerstört. Nach einer Phase der Zerstörung setzt hier eine intensive regenerativ-aktive Aktivität ein. Aktivierte Pigmentepithelzellen werden aber auch für die Entstehung epi- und subretinaler Membranen bei der sogenannten proliferativen Vitreoretinopathie (PVR) verantwortlich gemacht. So kann eine sogenannte postkoagulative Makulopathie, welche durch epi-retinale Membranbildung entsteht, auf eine meist sehr intensive Photokoagulationsbehandlung zurückgeführt werden (Kampik et al. (70), Wallow (145)).

Durch die Laserkoagulation kann es zusätzlich zu einer bindegewebigen Umwandlung der aktiven Gefäßproliferationen kommen. Geschieht dies, kann es zu einer verstärkten Traktion mit Zunahme der Netzhautablösung führen, welche auch die Fovea gefährden kann (57).

Durch die Photokoagulation werden etwa 10-30% periphere Netzhautanteile für eine bessere metabolischen Versorgung der Retina zerstört. Durch die Ausschaltung eines großen Anteils des Stäbchenapparates, kommt es zu erhöhter Blendungs-empfindlichkeit und Dunkeladaptationsstörungen. Auch Gesichtsfeldeinschränkungen und gelegentlich eine Visusminderung müssen als Folge der Therapie in Kauf genommen werden (83).

Im groben kann man zwischen kurzfristig und längerfristig bestehenden Nebenwirkungen unterscheiden (29,32,77):

Kurzfristig Sekundärglaukom
 Blutungen
 Makulaödem
 Aderhautamotio

Längerfristig Einschränkung des Gesichtsfeldes
 Störungen des Sehens in Dunkelheit und Dämmerung
 Verschlechterung des Farbsehens (v.a. im Blau-
 Gelb-Bereich)

4.3 Vorteile der Laserkoagulation

Nach der DRS werden in leichten bis mittelschweren Fällen von proliferativer Retinopathie mit der Photokoagulation die besten Resultate erreicht. In diesen Stadien können auch schon größere präretinale und vitreale Blutungen aufgetreten sein, die Neovaskularisationen auf der Papille dürfen jedoch noch keine zu große Ausdehnung haben.

Koerner et al.(84) und Hercules et al.(59) stellten fest, dass nach ausreichender Photokoagulation Glaskörperblutungen signifikant seltener als im Spontanverlauf oder nach unterdosierter Koagulationsbehandlung vorkommen.

Mit der Photokoagulation kann das Erblindungsrisiko einer proliferativen diabetischen Retinopathie um 50% gesenkt, jedoch keineswegs vollständig eliminiert werden (26,27,31,142). Ungefähr 18% der in der DRS behandelten Augen erblindeten durch Glaskörperblutungen und andere diabetische Komplikationen (27).

4.4 Kontraindikationen der Laserkoagulation

Die Laserkoagulation bei diabetischer Retinopathie ist unter folgenden Bedingungen kontraindiziert (32,77,128):

1. NPDR leichten oder mittleren Schweregrades ohne klinisch signifikantes Makulaödem
2. ischämische Makulopathie (Visus <0,1)
3. ischämische DR mit generalisiertem extensivem Retinaödem und arteriellen Obliterationen
4. fibrovaskuläre retino-vitreale Proliferationen ohne oder mit Traktionsamotio
5. Glaskörpereinblutungen

Als prognostisch ungünstige Kriterien für eine Lasertherapie der diabetischen Retinopathie können zusätzlich massive Dilatationen und Kaliberschwankungen der retinalen Venen, progrediente Perfusionsdefekte sowie eine dekompensierte arterielle Hypertonie angesehen werden.

4.5 Lasertypen

Ein Nachteil vieler Lasertypen wie auch des Xenon-Koagulators besteht darin, dass kurzwellige Wellenlängenfraktionen, etwa der Blauanteil in Argon-Lasern, bereits in den inneren Netzhautschichten und bevorzugt im Makulapigment absorbiert werden. Unsachgemäße Anwendung kann daher zu schweren Makulaschäden führen.

Obwohl heute meist der Argonlaser mit grünem Licht verwendet wird, sei an dieser Stelle auf die Nd:YAG-Laser-Therapie, welche bei makulären subhyaloidalen Blutungen angewandt werden kann, eingegangen. Mit dem Nd:YAG-Laser kann hier eine Eröffnung der hinteren Glaskörpergrenzmembran oder der Membrana limitans interna vorgenommen werden und so der Abfluss des Blutes in den Glaskörper mit einer schnelleren Resorption erfolgen. Die Methode ist erfolgreicher bei frischen subhyaloidalen Blutungen, die sich noch nicht organisiert haben.

Durch diese Behandlung kann der Visus des Patienten in wenigen Wochen wieder hergestellt werden (142). Nach resorbierter Blutung ist es nötig zur Behandlung der proliferativen Retinopathie eine panretinale Laserkoagulation durchzuführen.

4.6 Endolaser

Bei den Augen, bei denen eine pars-plana-Vitrektomie indiziert ist, ist der alleinige Einsatz von koagulativen therapeutischen Maßnahmen wegen Glaskörpereinblutungen oder Traktionsablationen nicht mehr möglich. Eine Kombination einer solchen Therapie mit dem glaskörperchirurgischen Eingriff ist hier sinnvoll. Mittlerweile konnte durch Endokoagulation des Fundus eine Verringerung des Entstehens und der Progredienz einer postoperativen Rubeosis iridis festgestellt werden (47,121). Außerdem scheint es, dass sich durch die Endokoagulation ein positiver Effekt auf das proliferative Geschehen am Fundus auswirkt und eventuelle postoperative Nachblutungen vermieden werden können. Nach einer Studie von Liggett et al. (98) traten bei nur 48% der Augen, die eine Endophotokoagulation

bekamen, Nachblutungen auf, im Vergleich zu 71% der Augen, die keiner Laserkoagulation unterzogen wurden.

Als Indikation des Endolasers ist einerseits das Vorliegen nicht aktiver Neovaskularisationen an der Pupille oder in der mittleren Fundusperipherie anzusehen, aber er ist auch gut einsetzbar bei einer präoperativen Rubeosis iridis. Mit der Endokoagulation ist außerdem mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine deutliche Verbesserung der Sehschärfe und eine Stabilisierung der Retinopathie zu erreichen.

4.7 Kryotherapie

Ähnlich wie die Laserkoagulation kann auch die Kryotherapie, teilweise in Kombination mit einer Vitrektomie, bei der diabetischen Retinopathie eingesetzt werden. Es werden etwa 15 bis 20 Kryokoagulationsherde zwischen Ora serrata und Äquator platziert.

Die transsklerale oder transkonjunktivale Kryokoagulation ist immer dann sinnvoll, wenn aufgrund von ausgeprägten prä-retinalen Proliferationen auf der Papille und im Glaskörperraum oder Glaskörperblutungen, die den Einblick auf den Augenhintergrund verdecken, eine Photokoagulation nicht mehr möglich ist. Eine Kryokoagulation sollte allerdings nur dann erfolgen, wenn an der Netzhaut noch keine Traktionen oder fibröse Proliferationen bestehen (120).

5. Komplikationen

Die Glaskörperchirurgie ist ein Eingriff nicht ohne Risiken. Die Häufigkeit der Komplikationen hängt dabei vom Ausgangsbefund ab. Bezüglich der Prognose nach ppV zeigen Augen ohne oder mit schon verschlossenen Gefäßneubildungen gegenüber Augen mit einer floriden Retinopathie deutlich bessere Visusergebnisse (103).

Hauptursache von Misserfolgen sowohl der Photokoagulations-therapie wie auch der vitreoretinalen Chirurgie ist eine pro-grediente okuläre Ischämie.

Als Komplikationen bei der diabetischen Retinopathie können folgende pathologische Veränderungen angesehen werden:

1. Sekundärglaukom
2. Rubeosis iridis mit Blutungen
3. chronische Blutungen
4. Netzhautablösung
5. Endophthalmitis
6. chronisches Offenwinkelglaukom
7. Kataraktentstehung

Aufgrund einer verminderten Perfusion der Retina und des Nervus opticus kann ein erhöhter Augendruck bei Diabetikern schneller zu einem irreversiblen Funktionsverlust führen. Nach einer Vitrektomie besteht ein dreifach höheres Risiko an einem Sekundärglaukom zu erkranken. Als Therapie ist eine pharmako-logische Trabekulotomie möglich. Es besteht auch die Möglich-keit bei rezidivierenden Sekundärglaukomen ein Silikon-röhrchen zu implantieren, welches das Kammerwasser in den Subkonjunktivalraum drainiert und so den erhöhten Augendruck senkt. Desgleichen kann eine Cyclokryo- oder Cyclophoto-koagulation eingesetzt werden, durch die die Kammerwasser-produktion des Ciliarkörpers reduziert und dadurch ebenfalls der Augendruck gesenkt werden kann.

Rubeotische Sekundärglaukome erweisen sich häufig als therapierefraktär und können sich in der Dekompensation der Neovaskularisationen ergeben.

Therapierefraktäre Glaukome können mit einer Retinektomie behandelt werden, die auf einer internen Fistulation durch das Pigmentepithel und die Aderhaut basiert (135).

Auch durch eine Silikonölandotamponade kann es durch emulsifizierte Silikonölpartikel im Kammerwinkel zu einem Sekundärglaukom kommen. Der größte Teil der Patienten lässt sich hierbei medikamentös gut beherrschen und mehr als die Hälfte der Sekundärglaukome bilden sich nach Silikonölablassung wieder zurück (69).

Aktive Gefäßproliferationen bei diabetischer Retinopathie bewirken nicht nur die Entstehung von Komplikationen, sie tragen auch in einem gewissen Maße zur Versorgung der ischämischen Netzhaut bei. Werden diese Gefäßproliferationen nun chirurgisch entfernt, kommt es demnach zu einer Minderversorgung der Netzhaut. Als Folge davon kann es zu einer vermehrten Bildung von vasoproliferativen Faktoren kommen. Es resultieren Rubeosis iridis und Proliferationen mit Traktionen und Nachblutungen. Aus diesem Grund wird nach der Entfernung aktiver Proliferationen eine Endolaserkoagulation vorgenommen, mit dem Ziel der Zerstörung von sauerstoffverbrauchenden Photorezeptoren, um so die Ischämie der Netzhaut zu mindern (57).

Die Rubeosis iridis ist eine Erkrankung, bei der man Gefäßproliferationen auf der Iris findet. Unbehandelt kann sie zum neovaskulären Glaukom und zur Erblindung führen. Bei ausgeprägten Gefäßneubildungen ist zudem das Risiko einer postoperativen Rubeosis iridis signifikant höher (121). Wenn eine Rubeosis iridis schon präoperativ besteht, ist das Risiko der Entwicklung eines postoperativen neovaskulären Glaukoms etwa doppelt so hoch, wie bei Augen, die vor der Pars-plana-Vitrektomie keine Rubeosis iridis besaßen (3).

Die Stabilisierung und Remission einer Rubeosis iridis kann durch die Kombination aus Vitrektomie, panretinaler Endolaserkoagulation und Silikonöltamponade erreicht werden.

Häufig müssen Revisionseingriffe aufgrund von Nachblutungen in den Glaskörperraum vorgenommen werden (58). Durch postoperative Einblutungen kommt es allerdings weniger zu irreversiblen Schäden als zur Visusminderung. Einige Operateure setzen aus diesem Grund auch bei primär anliegender Netzhaut Silikon als Tamponade ein (63).

Postoperative Netzhautablösungen entstehen hauptsächlich durch Reproliferationen (112). Ein Teil der Netzhautablösungen ist also durch das Fortschreiten der diabetischen Retinopathie bedingt. Ohne Operation ist die Ablatiohäufigkeit durch zunehmende Traktionen zum Teil höher als nach ppV (58). Rein traktive Netzhautablösungen sind konkav geformt, umschrieben und erreichen die Ora serrata nicht. Die Netzhaut wirkt hier

zeltförmig straff gespannt. Traktiv-rhegmotogene Netzhautablösungen haben eine mehr konvexe und ausgedehntere Form. Die Netzhaut ist leicht beweglich, und die Ablatio erreicht die äußere Peripherie.

Die Endophthalmitis ist eine mikrobiell bedingte Entzündung, bei der auch der Glaskörper beteiligt ist (Vitritis). Sie entsteht meist infolge eines perforierenden Bulbustrumas, in 0,05% der Fälle auch nach bulbuseröffnenden Eingriffen.

Bei postoperativen Entzündungen und schlechtem Ausgangsvisus kann eine akute Vitrektomie den Verlauf positiv beeinflussen.

Beim chronischen Offenwinkelglaukom liegt ein erhöhter Abflusswiderstand im Trabekelwerk des Kammerwinkels vor, wodurch der Augeninnendruck steigt. Der Kammerwinkel ist dabei stets offen. Meistens bildet sich das Offenwinkelglaukom primär aus, es kann aber auch sekundär durch Erythrozyten, Pigment und Entzündungszellen, die sich in das Trabekelwerk setzen entstehen.

Kataraktentstehung

Eine Katarakt liegt vor, wenn die Linse so stark getrübt ist, dass die Sicht des Patienten stark beeinträchtigt ist. Die Entwicklung einer Katarakt ist bei Diabetikern nahezu obligat. Der Typ-I-Diabetes kann über einen osmotischen Wirkmechanismus eine „Cataracta diabetica vera“ bilden. Diese Form ist jedoch bei effizienter Insulintherapie selten. Der Typ-II-Diabetes scheint dagegen ein früheres Erscheinen und schnelleres Florieren alterstypischer, morphologisch uneinheitlicher Linsenveränderungen zu bewirken (114).

Untersuchungen zur Katarakt bei Patienten mit Diabetes Typ-2 bewiesen eine 3 bis 4mal höhere Kataraktprävalenz bis zum 65. Lebensjahr im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Nach dem 65. Lebensjahr konnte kein Unterschied mehr in der Katarakt-häufigkeit zwischen Typ-II-Diabetikern und Nichtdiabetikern diagnostiziert werden (114).

Katarakt entsteht in mindestens 80% aller Augen nach Pars-plana-Vitrektomie (9,24,58). Prädisponierende Faktoren für die

Kataraktentstehung könnten das Alter des Patienten (19), bereits existierende Kernsklerose (24), Linsenverletzung während ppV und die diabetische Retinopathie selbst sein (52). Die Benutzung von Gas oder Silikonöl als Endotamponade erhöht ebenso die Undurchsichtigkeit der Linse (11,102).

Ursächlich für die Entstehung oder Progression einer Katarakt nach Silikonölimplantation ist vor allem eine mechanisch bedingte Störung der Diffusion metabolisch aktiver Substanzen. Man findet auch in Abhängigkeit von der Beobachtungszeit nach Vitrektomien ohne Silikonölimplantation eine Kataraktentwicklung in 63% (25) bis 78% (144) der Fälle. Auch bei Langzeittamponaden mit intraokularen Gasen erklärt eine mechanische Ursache die Ausbildung von Linsentrübungen (146).

Die Anwendung von Aldosereduktasehemmern kann die Kataraktentstehung durch Hyperglykämie günstig beeinflussen. Bei erhöhtem Glukoseangebot entsteht nämlich durch die Aldosereduktase Sorbitol, welches durch osmotische Wirkung zur Quellung der Linse führen kann.

Bei beginnender Linsentrübung kann mittlerweile schon primär eine Vitrektomie mit gleichzeitiger Kataraktoperation erfolgen.