

## **1. Diabetische Retinopathie**

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes und häufigste Ursache für Erblindung in den Industrienationen [2].

Mit zunehmend verbesserter Lebenserwartung steigt für Typ-I - und Typ-II-Diabetiker das Risiko, an einer diabetischen Retinopathie zu erkranken. Nach 20jähriger Dauer eines Typ-I-Diabetes beträgt die Prävalenz einer DR 100%, bei insulinabhängigem Typ-II-Diabetes ca. 80%[1].

### **1.1 Epidemiologie, Klassifikation und Diagnostik der Diabetischen Retinopathie**

#### **Epidemiologie**

Typ 1-Diabetes mellitus

Das kürzeste in der Literatur beschriebene Intervall zwischen Beginn des Diabetes und Beobachtung von Mikroaneurysmen betrug 8 Monate[3]. Frühere Daten beschrieben eine Prävalenz der Retinopathie bis zu einer Diabetesdauer von 5 Jahren von ca. 20-25%[4]. Von 1613 Patienten mit einer Diabetesdauer <5 Jahren, die für die DCCT voruntersucht wurden, hatten bereits 44,4% der untersuchten Augen Zeichen einer Retinopathie bei der Stereo-Fundusphotographie. Weitere 9,8% wurden über die Fluoreszenzangiographie entdeckt. Weitergehende Analysen zeigten, dass die Patienten mit früher Retinopathie-manifestation ein schnelleres Fortschreiten zu höheren Stadien erlebten. Studien über Diabetesdauer von >10 Jahren differenzieren sich u.a. über unterschiedliche Stoffwechselfgüte. Aus der Wisconsin-Studie (10,5%±2,6% HbA1c) wird nach 15-20-jähriger Diabetesdauer eine Prävalenz von 95% berichtet[4], in der Eurodiab-Studie (HbA1c 6,7±1,9%) betrug

die Prävalenz der diabetischen Retinopathie nach einer 20-jährigen Diabetesdauer 82% [2].

Eine proliferative Retinopathie haben nach 20 Jahren Diabetes mellitus 37% [1] bzw. nach 30 Jahren 50% [2] der Patienten. Patienten mit Typ-I-Diabetes Mellitus haben bereits nach 5-8 Jahren in 5-7% der Fälle eine proliferative Retinopathie [1], während ca. 20% auch nach sehr langer Diabetesdauer (40 Jahre) nur eine milde nichtproliferative Retinopathie entwickeln [4]. Eine diabetische Makulopathie findet sich bei bis zu 15% der Patienten nach mehr als 15-jähriger Diabetesdauer [5].

#### Typ 2-Diabetes mellitus

Bei Diagnosestellung besteht bereits in bis zu 36% der Fälle eine Retinopathie [6]. Der weitere Verlauf variiert in dem Behandlungsbedarf mit Insulin und ohne Insulin. Ohne Insulinbehandlung besteht nach 5-jähriger Diabetesdauer bei ca. 40-50%, nach 15-20-jähriger Diabetesdauer bei ca. 50% eine Retinopathie. Maximal 10% entwickeln eine proliferative diabetische Retinopathie [7]. Mit Insulinbehandlung besteht nach 5-jähriger Diabetesdauer bei ca. 40-50%, nach 15-20-jähriger Diabetesdauer bei ca. 80% eine Retinopathie. Davon entwickeln 30 % eine proliferative diabetische Retinopathie [7]. Ein klinisch signifikantes Makulaödem findet sich bei bis zu 25% nach mehr als 15-jähriger Diabetesdauer [5].

#### **Klassifikation der Diabetischen Retinopathie**

Die Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie erfolgt heute nach der Airlie House Classifikation wie sie von der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRS) verwendet wird. Man unterscheidet eine nichtproliferative (NPDR) von einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR). Ausgehend von einem unterschiedlichen Ausmaß einer

Blut-Retina-Schranken-Störung bietet sich eine zusätzliche Unterteilung in nichtexsudative (trockene) und exsudative Stadien an. Eine solche Klassifizierung ist unter Berücksichtigung der Stadieneinteilung an der Augenklinik der Universität Greifswald in Tab. 1 dargestellt.

Eine Klassifizierung der diabetischen Makulopathie (DMP) ist besonders relevant für die Indikationsstellung zur Photokoagulation. Bresnick[8] empfiehlt eine klinische Einteilung in drei Stadien: fokale, diffuse und ischämische Makulopathie. Die fokale DMP ist charakterisiert durch ring- und fleckförmige harte Exsudate, multifokales Ödem oder perifoveales Ödem mit Exsudaten. Die diffuse DMP, auch als zystisches Ödem auftretend, wird von systemischen Faktoren wie einer schweren arteriellen Hypertonie, renal oder kardial bedingter Flüssigkeitsretention oder endokrinen Faktoren (z.B. Schwangerschaft) beeinflusst. Ein zystoides Makulaödem kann auch als Folge einer Photokoagulation auftreten, spielt bei der Therapie der Diabetischen Retinopathie aber eine geringe Rolle [8]. Ein diffuses Ödem bei ischämischer DMP wird verursacht durch Kapillarverschlüsse mit ausgedehnten zentralen Perfusionsdefekten. Die ETDRS definiert ein so genanntes signifikantes Makulaödem nach der foveabezogenen Lokalisation einer biomikroskopisch diagnostizierbaren retinalen Verdickung ohne oder mit harten Exsudaten wie in Tabelle 2 dargestellt.

Tab.1: Stadieneinteilung der Diabetischen Retinopathie

<u>Stadium</u>	<u>Bezeichnung</u>	<u>Fundusbefund</u>	<u>Therapie</u>	<u>Risikofaktoren</u>	<u>Pathogenetischer Mechanismus</u>
Greifs-walder Einteilung	(nach ETDRS)				
R 0	subklinische DR		keine Lako		
R I	beginnende NPDR	Mikroaneurysmen	keine Lako	Sorbitol intrazellulär ↑	Perizytenverlust → Endothel-Zellproliferation
R II m	mäßige NPDR	Mikroaneurysmen,	keine Lako	HbA1c ↑, 2,3-DPG ↓	Hypoxie, Blutvolumen ↑ (autoregulativ)
R II m, DMP	(Background-Retinopathie)	vereinzelte Sanguinationen, lockere harte Exsudate, venöse Kaliberschwankungen mit umschriebenem Netzhautödem		Basalmembranverdickung	Endothelzellödem Hyperpermeabilität Breakdown der BRS
R II s	schwere NPDR	Mikroaneurysmen,	panretinale Lako	Faktor VIII ↑	Trombo-Aggregation ↑
	(präproliferative diabetische Retinopathie)	intraretinale Sanguinationen, Cotton-wool-Herde, perlschnurartige venöse Veränderungen, IRMA, ausgedehnte harte Exsudate	bei Risikopatienten (Typ 1 Diabetiker, Typ 2 Diabetiker mit schlechter Stoffwechsellage)	Wachstumshormon ↑ Fibrinogen ↑ α <sup>2</sup> -Makuloglobuline	Erythrozyten-Aggregation ↑ Fibrinolyse ↓
R II s, DMP		generalisiertes Netzhautödem	In Abhängigkeit vom Typ Grid- Koagulation		
R III	frühe PDR	o.g. Veränderungen und	panretinale Lako,	vasoprolif. Faktoren ↑	retinale Hypoxie
	(PDR ohne Optico-Vitreopathie)	periphere Proliferationen (Gefäßneubildungen außerhalb der Papille)	evt. Zusätzlich konfluierend auf die sichtbaren Gefäßneubildungen	Wachstumsfaktoren ↑	
R III, DMP					
R IV	high risk PDR	Papillenproliferationen,	full scatter pan-	Proteinurie	retinale Ischämie
		präretinale Blutungen	retinale Lako	arterielle Hypertonie	Autoregulation ↓
R IV, DMP	Fortgeschrittene PDR (Proliferative diabetische Uveo-Vitreo-Opticopathie)	massive Glaskörperblutungen traktive Netzhautablösungen Rubiosus iridis	full scatter pan- retinale Lako Vitrektomie	Arteriosklerose, arterielle Verschlüsse	Blutdurchfluß ↓

Tab. 2 : Diabetische Makulopathie: ETDRS-Definition eines sog. Klinisch signifikanten Makulaödems

- Retinaverdickung  $\leq 500\mu$  Foveaabstand
- Harte Exsudate  $\leq 500\mu$  Foveaabstand mit benachbarter Retinaverdickung
- Zonen retinaler Verdickung  $\geq 1$  PD  $\emptyset$ , die  $< 1$  PD an die Fovea reichen

## **Diagnostik der diabetischen Retinopathie**

Die Initialstadien der diabetischen Retinopathie verlaufen symptomlos. Beschwerden werden erst von weit fortgeschrittenen Netzhauterkrankungen verursacht, deren Behandlung kaum mehr dauerhaft erfolgreich ist. Die Diagnose von Frühstadien ist deshalb entscheidend. Neben der Anamnese, der Sehschärfeprüfung und einer Spaltlampenuntersuchung insbesondere zum Ausschluss einer Rubeosis iridis ist die binokulare Untersuchung der Netzhaut in Mydriasis obligat. Die stereoskopische Untersuchung des Augenhintergrundes ist zum Ausschluss eines zentralen Netzhautödems unumgänglich. Weitere Untersuchungen wie die Fluoreszenzangiografie bei Vorliegen eines diabetischen Makulaödems oder die Ultraschalldiagnostik wegen unzureichendem Funduseinblick bei Katarakt oder Glaskörpertrübungen sichern die Diagnostik.

### **1.2 Pathogenese der Diabetischen Retinopathie**

#### **Hypoxie-Hypothese**

Die Hypoxie-Hypothese ist eine vereinfachte Arbeitshypothese zur Pathogenese der diabetischen Retinopathie und geht von einer hypoxischen Netzhautschädigung aus [9]. Ein Missverhältnis zwischen erhöhtem metabolischem Bedarf und ungenügender Sauerstoffzufuhr löst via Autoregulation eine retinale Vasodilatation aus. Diese ist ophthalmoskopisch zumindest an den Venen als frühestes diagnostisches Zeichen erkennbar [9,10].

#### **Mikroangiopathie und hämodynamische Störungen**

Frühe histologische Zeichen der diabetischen Mikroangiopathie sind eine Basalmembranverdickung, ein Perizytenverlust und eine

Endothelzellschwellung. Die erhöhte Kapillarwandpermeabilität verursacht als eine weitere typische pathologische Konstellation der DR einen Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke. Die Folge ist eine Ödementwicklung speziell im Makulagebiet, aber auch in der übrigen Retina, sowie Hämorrhagie und Exsudat-Ablagerungen. Hypoxisch bzw. biochemisch bedingte Kapillarwandschäden und eine erhöhte Blutviskosität führen zu regionalen Perfusionsdefekten.

In Frühstadien könnten auch Endothelin und Stickoxid (NO) einen oxidativen Stress auslösen [11]. Als Folge der mikrovaskulären Veränderungen ist eine fokale oder disseminierte retinale Gewebshypoxie zu erwarten.

Gesicherter kausaler Faktor der diabetischen Mikroangiopathie ist die chronische Hyperglykämie sowohl bei Typ1 als auch bei Typ2 Diabetes [12,6]. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Blutzucker-bedingten Gefäßschädigung ist das Phänomen des hyperglykämischen Gedächtnisses. Es wird beobachtet, dass durch eine lange Phase mit schlechter Einstellung eine nachfolgende Phase mit guter Blutzuckerkontrolle entweder gar keinen oder einen sehr verzögerten Effekt auf die Progression der diabetischen Mikroangiopathie hat [14].

Der hyperglykämische Gefäßschaden wirkt auf 3 pathobiochemische Mechanismen:

1. Der Aldose-Reduktase-Weg [15].

Hier wird die vermehrte intrazelluläre Glukose unter Verbrauch von NADPH zu Sorbitol und dieses unter Bildung von NADH zu Fruktose oxidiert. Das Sorbitol hat folgende Wirkungen auf die Zelle:

- Osmotische Zellschädigung: da die Zellmembran nicht frei permeabel für Sorbitol ist, entsteht intrazellulär osmotischer Stress für die Zellen.
- Die Aktivität der membranständigen Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase nimmt ab.

- Das cytosolische Verhältnis von NADH/NAD<sup>+</sup> ändert sich zugunsten des NADH.
- Das cytosolische NADPH nimmt ab.

## 2. Aktivierung der Proteinkinase C [16]

Erhöhte intrazelluläre Glukose führt zur Synthese von Diacylglycerol, das als Botenstoff vor allem die Isoformen  $\beta$  und  $\delta$  der Proteinkinase C organspezifisch aktiviert. Die Konsequenzen der PKC-Aktivierung im diabetischen Milieu umfassen zahlreiche zelluläre Funktionen, wie die Beeinflussung des Blutflusses, die Änderung der Gefäßpermeabilität und die Produktion der Blutgefäßmatrix. Die PKC-Aktivierung durch Hyperglykämie führt auch zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B in Endothelzellen und glatten Muskelzellen.

- Hierdurch wird eine Proliferation begünstigt.

## 3. Advanced Glycation Endproducts (AGE) [17,18]

AGE entstehen intra- und extrazellulär. Extrazelluläre AGE entstehen aus der nichtenzymatischen Glykosylierung von Proteinen durch Glukose. Die Bildung dieser AGE ist um Größenordnungen langsamer als die Bildung von intrazellulären AGE aus glykolytischen Dikarbonyl-Intermediaten. Intrazelluläre AGE können aus der Autooxidation von Glukose zu Glyoxal entstehen, aus der Fragmentierung von Amadoriprodukten zu 3-Deoxyglucoson, und aus der Fragmentierung von Glyceraldehyd-3-Phosphat zu Methylglyoxal. AGE schädigen Zielzellen auf dreierlei Weise:

- Durch chemische Modifikation von Proteinstrukturen und ihrer Funktion

- Durch Interaktion mit AGE-Rezeptoren auf Zellen wie Makrophagen mit der Induktion einer verstärkten Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen; AGE-Rezeptor-Bindung aktiviert den pleiotrophen Transkriptionsfaktor NFκB, dessen Aktivierung zu pathologischen Änderungen in der Genexpression betroffener Zellen führt.
- Durch chemische Modifikation von Matrixproteinen mit veränderter Interaktion mit anderen Matrixkomponenten und mit Matrixrezeptoren (z.B. Integrinen).

#### 4. Biochemische Pathogenese

Neueste Studien legen nahe, dass alle drei biochemischen Wege zusammenhängen. [19] Die wesentliche Abnormität besteht darin, dass die intrazelluläre Glukose eine Überproduktion von reaktiven Sauerstoffradikalen in der mitochondrialen Atmungskette hervorruft, die sowohl eine Aktivierung der Aldose-Reduktase, eine Aktivierung der ProteinkinaseC als auch eine Mehrbildung von AGEs induziert.

#### **Hypertonie**

Der Einfluss einer arteriellen Hypertonie ist für Patienten mit Typ 2 DM gesichert [20] und für Patienten mit Typ 1 DM sehr wahrscheinlich [21,22]. Während ein hoher systolischer Blutdruck ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Retinopathie ist, ist ein hoher diastolischer Blutdruck ein Risikofaktor für die Progression einer bestehenden Retinopathie. Darüber hinaus ist ein erhöhter Blutdruck ein Risiko für die Entwicklung einer Makulopathie [23].



### **Vasoproliferation und Wachstumsfaktoren**

Typischerweise reagiert die Retina mit der Ausbildung von Neovaskularisationen in hypoxisch geschädigten Randgebieten nichtperfundierter Areale. Es wird vermutet, dass in diesen hypoxischen Arealen vasoproliferative Substanzen wirksam werden. In neueren Studien konnten verschiedene Wachstumsfaktoren in Glaskörper und Retina von Diabetikern identifiziert werden. Hierzu gehören: tumor growth factor ( $TGF-\beta$ ), platelet derived growth factor (PDGF) und insuline like growth factor (IGF). So ergab eine Studie zur Beurteilung der Rolle und Bioverfügbarkeit von IGF-I, dass Diabetiker mit Retinopathie signifikant niedrigere freie IGF-I-Serumspiegel als Patienten ohne diabetische Retinopathie aufwiesen. Die Serumspiegel von freiem IGF-I korrelierten negativ mit den HbA1c-Werten [24]. Eine weitere Studie schrieb dem vascular endothelial growth factor (VEGF) eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Neovaskularisationen zu. Erhöhte VEGF-Werte wurden in der Retina und im Glaskörper von Augen mit proliferativer DR nachgewiesen [11,25-28].

### **Vitreoretinale Interaktionen bei diabetischer Retinopathie**

Verflüssigung des Glaskörpers (Synchisis) sowie Degeneration und Schrumpfung des Glaskörpergerüsts mit Induktion einer hinteren Glaskörperabhebung (Syneresis) treten bei Diabetikern früher und häufiger als bei Nichtdiabetikern auf [52,53]. Diabetiker mit einer kompletten hinteren Glaskörperabhebung entwickeln seltener progressive fibrovaskuläre Proliferationen als Diabetiker mit inkomplett abgehobenem Glaskörper [54]. Es konnte auch bewiesen werden, dass die partielle hintere Glaskörperabhebung als Risikofaktor für das Fortschreiten einer proliferativen diabetischen Retinopathie gilt [55]. Die Neovaskularisationen wachsen in die Glaskörperhülle ein und die

Glaskörperanheftung an der Netzhaut dient dabei als Leitschiene. Kontrahiert sich der Glaskörper, entstehen Glaskörperblutungen aus den Neovaskularisationen durch Scherkräfte an den festen Anheftungsstellen [56].

Eine komplette hintere Glaskörperabhebung hat einen protektiven Effekt auf das Fortschreiten der proliferativen diabetischen Retinopathie. Es kommt sogar zur Rückbildung von Proliferationen in der Folge einer spontanen hinteren Glaskörperabhebung [56,57,58].

## **1.2 Prävention der Diabetischen Retinopathie**

Verschiedene Studien belegen eindeutig, dass eine strenge Blutzuckerkontrolle das Auftreten und die Progression einer diabetischen Retinopathie und anderer Komplikationen, wie diabetischer Nephropathie und Neuropathie, besser verhindern kann als die konventionellen Therapien. Das Risiko für eine Retinopathie und andere Diabeteskomplikationen kann aber auch durch verbesserte Kontrolle der Hyperglykämie nicht völlig eliminiert werden.

Verschiedene ACE-Hemmer, wie Lisinopril und Captopril, sowie der Betablocker Atenolol konnten in randomisierten klinischen Studien das Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie verlangsamen.

Diabetiker mit hohen Serumlipidkonzentrationen besitzen ein erhöhtes Risiko sowohl für eine proliferative Retinopathie als auch für ein Makulaödem und damit in Verbindung stehende „harte“ Retinaexsudate.

## 2. Katarakt

### 2.1 Epidemiologie der Katarakt

Nach Schätzung der WHO weisen weltweit etwa 23 Mio. Menschen ein Sehvermögen von 0,05 oder weniger auf. Bei 12-15 Mio. ist eine Katarakt Ursache für die Erblindung und der größte Teil der Betroffenen lebt in Entwicklungsländern. Aufgrund der Bevölkerungs- und Altersstruktur werden im Jahr 2025 ca. 40 Mio. Menschen an einer kataraktbedingten Erblindung leiden [23]. Aus den letzten 2 Jahrzehnten liegen eine Vielzahl von epidemiologischen Arbeiten zur Katarakt vor, in denen eine Anzahl von kataraktassoziierten und -ursächlichen Faktoren wissenschaftlich übereinstimmend beurteilt werden:

- Es wird über eine Zunahme der Katarakthäufigkeit mit steigendem Lebensalter berichtet. Wobei in vielen Studien die Zahl der weiblichen Kataraktpatienten überwiegt - ob sich damit eine höhere Erkrankungsdisposition bei Frauen andeutet oder ob es sich ursächlich um eine zahlenmäßige Entsprechung zur Bevölkerungsstruktur handelt, bleibt offen.
- Einige Untersuchungen beschäftigen sich mit möglichen geographischen und klimatischen Einflüssen auf die Kataraktentwicklung. Unbestritten ist die linsenschädigende Wirkung der in der Sonneneinstrahlung wirksam werdenden UV-Strahlung zwischen 300 und 400nm [9,10,11,13,23].
- In epidemiologischer Sicht muss auch die berufliche Exposition gegenüber kataraktogener physikalischen und chemischen Noxen berücksichtigt werden (z.B. Quecksilber, UV, Infrarot) [29].

- Neuere Untersuchungen zur Katarakt bei altersdiabetischen Patienten ergab eine 3- bis 4mal höhere Kataraktprävalenz bis zum 65. Lebensjahr im Vergleich zu Nichtdiabetikern. Jenseits des 65. Lebensjahrs war dieser Unterschied in der Katarakthäufigkeit zwischen Diabetikern des Typ II und Nichtdiabetikern nicht mehr festzustellen [30].
- Die prospektive Framingham-Eye-Study fand folgende Parameter mit dem Auftreten einer Katarakt assoziiert: erhöhte Blutglukosewerte, erhöhter systolischer Blutdruck sowie Erhöhung des Serumphospholipidspiegels. Auch bei den Parametern Größe, Vitalkapazität, Griffstärke und Schulbildung fanden sich Unterschiede [31,32].

## 2.2 Physiologie der Linse

Die wichtigsten Funktionen der Linse sind ihre Transparenz, ihre Funktion als optisch brechendes Medium mit Bereitstellung einer definierten Brechkraft sowie ihre Elastizität, die die Anpassung an verschiedene Distanzen ermöglicht. Darüber hinaus wird der Linse eine protektive Filterwirkung zugeschrieben, indem sie UV-Wellenlängen zwischen 300 und 400 nm absorbiert. Sie verhindert so Folgeschäden eines ungebremsten Auftreffens der hochenergetischen Strahlung auf Makula und Netzhaut [33]. Um diese Funktionen zu gewährleisten, liegen in der Linse im Vergleich zu anderen Geweben des Körpers einige bemerkenswerte morphologische und physiologische Besonderheiten vor:

- Der Wassergehalt der Linse beträgt nur etwa 60%, ein im Vergleich zu anderen Geweben äußerst geringer Wert, der durch einen aktiven Transport vor allem von Natrium - und Kalziumionen aus der Linse in die Kammerwasserflüssigkeit gewährleistet wird.
- Andererseits weist die Linse einen außergewöhnlichen hohen Gehalt an Proteinen, ca. 35%, auf. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Kristalline, hochmolekulare Eiweiße mit

- einer komplizierten dreidimensionalen Faltstruktur. Diese befinden sich im Zellinneren der Linsenfasern und sind teilweise auch an die Zellmembran angebunden. Sie dienen einerseits der Verminderung von Brechungseffekten zwischen Zellmembran und Zytoplasma und damit der Erhöhung der Transparenz; andererseits tragen sie auch zur Elastizität der Linse bei. Die Proteinsynthese erfolgt ausschließlich während der Zelldifferenzierung und des Auswachsens zur Linsenfaser, damit ist der quantitative wie qualitative Proteingehalt der Linse für die gesamte individuelle Lebensdauer genetisch fixiert.
- Ein weiteres äußerst bemerkenswertes Detail der Morphologie der Linse ist der mit 1,3% außergewöhnlich geringe Anteil des Extrazellulärraums am Gesamtvolumen der Linse. Die zellulären Anteile der Linse sind daher als hexagonale lang gestreckte Linsenfasern radiär angeordnet, und um einen größeren zentral gelegenen Extrazellulärraum zu vermeiden, treffen diese Fasern im Zentrum der Linse in den typischen, oft Y-förmig ausgebildeten vorderen und hinteren Linsennähten zusammen. Zudem sind die Linsenfasern mit feinsten Ausstülpungen und Einbuchtungen versehen, die ähnlich wie bei einem Klettverschluss ineinander greifen. Hierdurch wird unter anderem eine zu ausgedehnte Verschiebung der Zellen gegeneinander vermieden und damit die Elastizität der Linse gewährleistet. Linsenfasern werden nicht proteolytisch abgebaut, d.h. also weder der Faserinhalt noch die Linsenfasermembranen. Es werden demzufolge keine Fasern und Zellen in vivo abgestoßen. Alle in den Linsenfasern auftretenden Veränderungen müssen demnach postsynthetischen Molekültransformationen zugeschrieben werden.
  - Die Linse weist ein antioxidatives Schutzsystem auf, welches vor allem aus drei Komponenten besteht:
 

**Vitamin C:** die Konzentration von Vitamin C in der Linse ist die höchste des gesamten menschlichen Körpers.

- Es besteht ein aktiver Transportmechanismus für Vitamin C im Ziliarkörper zur Anreicherung in der Kammerwasserflüssigkeit und in der Linse, um eine nochmals höhere Konzentration von Vitamin C im Linseninneren zu gewährleisten. **Glutathion:** Glutathion ist ein Tripeptid, welches in der Linse synthetisiert wird und eine wichtige Funktion bei der Entgiftung von Radikalen hat. **Vitamin E:** Ein fettlösliches Vitamin, das vor allem in die Zellmembran eingebaut wird und hier eine Schädigung der dort vorhandenen Fettsäuren verhindern soll.
- Physiologische Veränderungen in Struktur und Funktion der Augenlinse beginnen mit zunehmendem Lebensalter. Die Linsenkapsel zeigt mit steigendem Lebensalter eine kontinuierliche Dickenzunahme, besonders vorne und im Äquatorbereich [34]. Das Gewicht der Linse kann sich im Laufe des Lebens verdreifachen (von etwa 100mg beim Neugeborenen auf ca. 300mg beim 70jährigen)[35,36]. Die Akkommodationsbreite nimmt bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Lebens mit zunehmendem Lebensalter annähernd linear ab, bis sie im 60. Lebensjahr gleich 0 ist[37].

### 2.3 Pathologie der Katarakt

Die Katarakt ist definiert als optische Linseninhomogenität. Kataraktentstehung bei Diabetespatienten gehört zur Gruppe der erworbenen Katarakt, *Cataracta postnatalis*. Während Diabetes mellitus Typ I über einen osmotischen Wirkungsmechanismus zur charakteristischen „*Catarakta diabetica vera*“ zu führen vermag (bei effizienter Insulintherapie heute selten) [38], bedingt ein Diabetes mellitus Typ II offensichtlich ein früheres Auftreten und schnelleres Fortschreiten alterstypischer, morphologisch uneinheitlicher Linsenveränderungen [39,40]. Es konnte in einer Studie auch belegt werden, dass eine signifikant niedrigere mittlere Epithelzellichte des Linsenepithels der Typ-II-Diabetiker gegenüber Nichtdiabetikern

für die linseneithelschädigende und kataraktogene Wirkung des Diabetes mellitus Typ II, insbesondere bei der hinteren subkapsulären Linsentrübung, sprechen [50]. Biochemisch entsteht eine Katarakt durch die Kondensation von Linsenproteinen zu Aggregaten und dies führt zu Veränderungen der optischen Eigenschaften des Linsengewebes. Diese Kondensation wird durch eine Störung des Gleichgewichts der zwischenmolekularen Wechselwirkungen verursacht. Im Verlauf der Krankheit werden die Makromoleküle so modifiziert, dass ihre anziehende Wechselwirkung zunimmt. Die Dämpfung der Lichtintensität kommt nicht durch Lichtabsorption zustande, sondern durch Lichtstreuung. Bei Streulichtprozessen werden die Photonen von ihrer Bahn in alle möglichen Richtungen abgelenkt, wodurch die Leistungsdichte auf der Netzhaut abnimmt. Die vorwärts gestreuten Photonen gelangen zwar auf die Netzhaut, aber die bei der Streuung auftretenden Gangunterschiede der Photonen führen zu einer Distorsion der Wellenfront und damit zur Bilddegradation. Die Ursache der Streuung sind lokale Differenzen im Brechungsindex. [48,49]

### **3. Pars-plana-Vitrektomie bei diabetischer Retinopathie im kombinierten Verfahren**

Die primäre Therapie der diabetischen Retinopathie ist die rechtzeitige Laserkoagulation. Fälle von schweren Komplikationen der DRP treten dennoch auf, da diese Patienten einer Lasertherapie nicht zugeführt wurden oder bei denen trotz adäquater Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung nicht zu verhindern war [51]. Vor Einführung der Vitrektomie stellten diese Stadien den Endpunkt der diabetischen Augenerkrankung dar.

### 3.1 Indikationen der ppV

Zunächst nur bei Augen mit schwerer, nicht resorbierender Glaskörperblutung angewandt, hat sich das Spektrum der Indikationen der Vitrektomie erheblich erweitert:

- Schwere nicht aufklarende Glaskörperblutungen
- Rubeosis iridis mit Eintrübung des hinteren Augenabschnittes
- Katarakt, die die Lasertherapie der proliferativen diabetischen Retinopathie behindert
- Schwere progressive fibrovaskuläre Proliferationen
- Traktionsbedingte Netzhautablösung
- Traktions- und rhegmatogen bedingte Netzhautablösung
- Dichte prämakuläre subhyaloidale Blutung
- Traktives Makulaödem
- Anteriore hyaloidale Proliferation

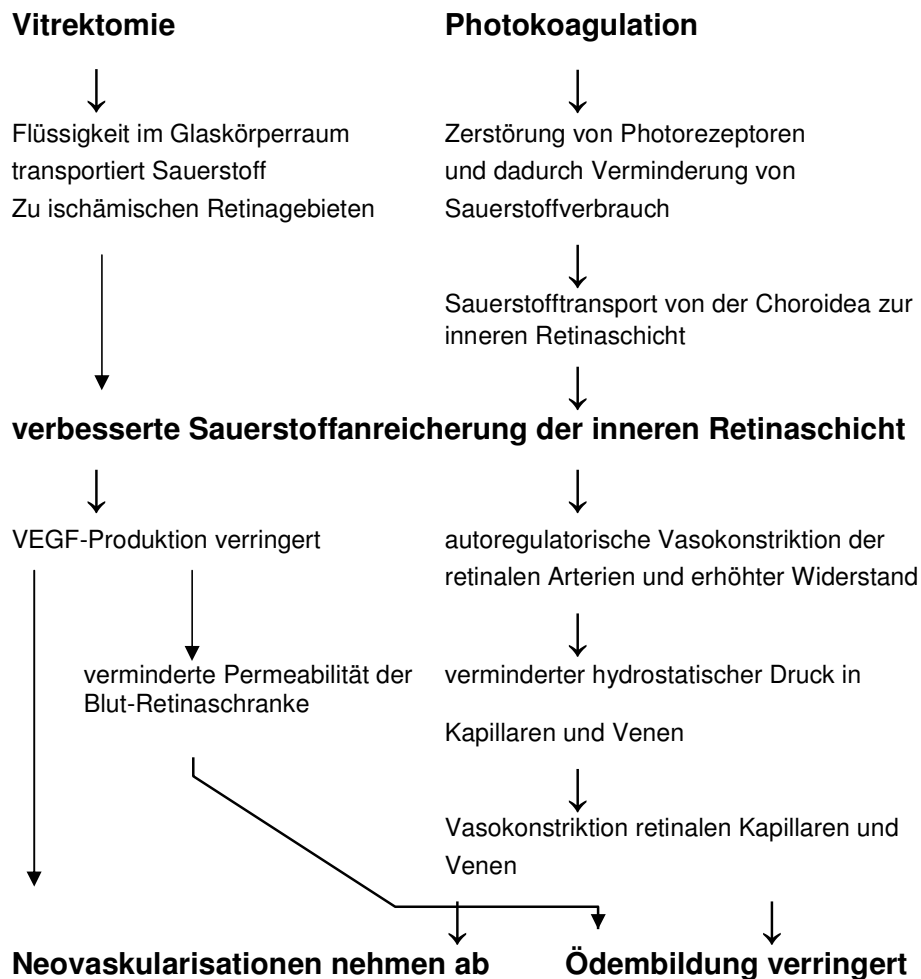
Wartete man früher Monate das Aufklaren einer dichten Glaskörperblutung ab, ergibt sich heute die Indikation zur Vitrektomie, wenn sich eine Glaskörperblutung innerhalb von 6–8 Wochen nicht ausreichend resorbiert hat. Wurde vor Einsetzen der Blutung nahezu vollständig panretinal koaguliert, kann länger gewartet werden als bei fehlender Laserkoagulation. Liegen ausgeprägte fibrovaskuläre Proliferationen oder sonografisch erkennbare Traktionen und Netzhautelevationen vor, muss bald eine operative Sanierung angestrebt werden. Dies gilt insbesondere für Typ-I-Diabetiker, die früh im Verlauf zu schnell progressiven fibrovaskulären und fibrozellulären Proliferationen neigen [59]. Durch die Entfernung der Glaskörperblutung und die intraoperative Komplettierung der Laserkoagulation lässt sich der Circulus vitiosus aus



Proliferationen und Blutungen durchbrechen. Bei Augen mit Rubeosis iridis, Neovaskularisationsglaukom, einer Katarakt und Glaskörperblutung aus fibrovaskulären Proliferationen kann mit einer kombinierten Vitrektomie die Drucklage stabilisiert und ein Rückgang der Rubeosis erreicht werden. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Katarakt und einer Glaskörperblutung empfiehlt sich ein einzeitiges kombiniertes Vorgehen, um eine möglichst rasche Rehabilitation zu erreichen. Mit den heutigen Kleinschnitttechniken lässt sich intraoperativ die Tonisierung des Bulbus aufrechterhalten und der Zugang über die Pars-plana bietet den Vorteil, dass am tonisierten Auge gearbeitet werden kann. Auch nach Implantation einer Hinterkammerlinse ist eine komplette Vitrektomie mit Eindellung zur Ausräumung der Glaskörperbasis ohne Komplikationen möglich. Bei der Auswahl der Hinterkammerlinse sind im speziellen zwei Punkte zu beachten. Zum einen sollte eine möglichst große Optik gewählt werden, um die Fortsetzung der Laserkoagulation auch peripher zu ermöglichen. Zum anderen ist bei der Implantation von Silikonlinsen eine Verwendung von Silikonöl kontraindiziert, da dieses an der Linsenrückfläche in Tropfenform haften bleibt und den Einblick stört.

Die Vitrektomie und die Photokoagulation haben als gemeinsame Wirkungen ein bestehendes Makulaödem und Neovaskularisationen bei Diabetes zu verringern, besonders die Sauerstoffanreicherung von ischämischen retinalen Arealen. Das folgende Flussdiagramm Tab.3 zeigt den Mechanismus der Effektivität von retinaler Photokoagulation und Vitrektomie auf retinale Neovaskularisationen und Makulaödem bei Diabetischer Retinopathie.

Tab.3: Wirkmechanismus von Vitrektomie und Photokoagulation



### 3.2 Operationstechnik

Nach der Indikation zur Vitrektomie im kombinierten Verfahren wird entschieden, ob die Operation in Vollnarkose oder in Lokalanästhesie durchgeführt wird. Als Vorbereitung erfolgt eine zweifache Hautdesinfektion mit PVP-Jod. Okulopression. Inzisionsfolie. Es wird ein Sperrer eingelegt und die Bindehaut ausgespült mit 2,5% PVP-Jod. Es folgt ein Anschlingen des Rectus superior und mittels PLI-Schnitt das Eröffnen der Bindehaut nasal und temporal im 3,5 mm Limbusabstand, wobei

drei Sklerotomien angebracht werden. In eine wird eine Irrigationsleitung fixiert, die einen ständigen Zufluss von Elektrolytinfusion gewährleistet. Die beiden anderen Sklerotomien werden als Arbeitsöffnungen genutzt, um Schneidgeräte, intraokulare Lichtleiter für die innere Beleuchtung oder zur Laserkoagulation einzuführen. Die Beobachtung erfolgt über ein Operationsmikroskop. Weitere Zugänge werden für die Kataraktoperation geschaffen: ein 4mm corneoskleraler Tunnel nach Diathermievorbereitung und über 2 Parazentesen wird Methylcellulose eingefüllt. Es folgt eine Kapsulorhexis, eine Hydrodissektion, eine Hydrodeliniation und eine Phakoemulsifikation. Das Entfernen der Rindenreste erfolgt mit bimanuellem System mit anschließendem Polieren. Die Implantation einer Hinterkammerlinse in den Kapselsack, das Ausspülen der Methylcellulose und anschließend die Instillation von BSS sind nach dem Verquellen der Parazentesen die letzten Schritte vor der Vitrektomie über die hinteren Zugänge. Hierbei wird der Glaskörper bis in die Peripherie abgetragen. Der Glaskörper wird über ein Hohlrohr aspiriert und über eine oszillierende Schneide vom restlichen Glaskörper abgesaugt. Die zugeführten und abgesaugten Volumina müssen berücksichtigt werden, damit während der Operation eine ausreichende Tonisierung des Augapfels besteht. Bei stärkeren Blutungen kann der intraokulare Druck durch vermehrte Zufuhr von Elektrolytinfusion erhöht werden, um diese durch eine Kompression zum Stillstand zu bringen. Eine Blutungsquelle kann aber auch durch Diathermie gestillt werden. Eine in Greifswald eingeführte temporäre Luftfüllung kann eine zusätzliche Kompression leckender Gefäße erzielen. Nach dem Absaugen erfolgt teilweise ein Peeling epiretinaler Membranen. Fibrovaskuläre Proliferationen vor der Papille werden entfernt. Nach einer temporären Luftinstillation wird der Glaskörperraum mit BSS aufgefüllt oder, falls es notwendig ist, wird der Glaskörperraum mit einer Silikonöl- oder Luft/Gas-Tamponade versorgt.

Dabei wird abgelassene Flüssigkeit über die Sklerazugänge gegen Silikonöl ausgetauscht, oder Gas gegen Silikonöl. Die Sklerotomien werden mit einer Polyglactinnaht verschlossen (6x0 PGA), die Tenon'schen Kapsel wird soweit eröffnet mit Refobacin ausgespült und der Verschluss der Bindehaut erfolgt peritomieartig mit Einzelknopfnähten (8x0 Vicryl).

#### **4. Glaskörpertamponade**

Nach bzw. während einer Vitrektomie wird überprüft, ob die Netzhaut anliegt und ob Netzhautdefekte bestehen. Es gibt Fälle, in denen die Netzhaut fest anliegt und daher keine Glaskörpertamponade zwingend notwendig ist. Hier wird der Glaskörperraum zum Beispiel mit BSS aufgefüllt. Muss die Netzhaut durch eine Glaskörpertamponade fixiert oder Netzhautdefekte tamponiert werden stehen verschiedene Medien zur Verfügung: Silikonöl, Gase wie SF<sub>6</sub>, Luft und Luft-Gasgemisch.

Silikonöl, das klinisch Verwendung findet, besteht aus Polydimethylsiloxan (PDMS). Polydimethylsiloxan ist ein Polymer des Dimethylsiloxans. Silikonöl ist durchsichtig und hat einen Brechungsindex von 1,404. Dies muss beachtet werden, da postoperativ der Brechungsunterschied durch Gläser kompensiert wird. Viele Eigenschaften machen Silikonöl zum geeigneten Glaskörperersatz: es ist chemisch inert, vollständig lichtdurchlässig, nicht kanzerogen, sehr haltbar und gut sterilisierbar. Durch die hohe Oberflächenspannung, im Gegensatz zu der von Luft und Wasser, vermischt es sich nicht. Ein Vorteil der Silikontamponade gegenüber der Luft- oder Gastamponade ist, dass Silikonöl als eine Langzeittamponade eingesetzt werden kann, die durch Änderung der Zugrichtung von Traktionen proliferativer Prozesse die Zugkräfte vermindert [61]. Silikonöltamponaden dichten zudem blutende Gefäße ab und wirken somit weiteren Blutungen entgegen. Ein Nachteil von Silikonöl ist, dass es durch eine weitere Operation wieder

entfernt werden muss. Auch wird durch Silikonöl die Kataraktentwicklung beschleunigt. In einigen Studien wurden auch ein erhöhter intraokularer Druck in der frühen postoperativen Phase und die Entstehung eines Sekundärglaukoms als Folgen einer Vitrektomie mit Silikonöltamponade festgestellt, welche sogar nach Silikonölenentfernung bestehen blieben [60].

Als Gase finden Schwefelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) und Perfluorpropan (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) Verwendung. Diese Gase haben ähnliche Eigenschaften wie das Silikonöl. Sie sind zum Beispiel auch chemisch inert. Im Gegensatz zum Silikonöl expandieren die Gase allerdings im Auge und die Halbwertszeit ist nur Tage und Wochen, im Gegensatz zu Silikonöl, dass das gleiche Volumen behält. SF<sub>6</sub> hat eine Halbwertszeit von ungefähr drei Tagen und eine Verweildauer von etwa 12 Tagen, abhängig von der Konzentration und instilliertem Volumen. C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> hat eine etwas längere Halbwertszeit und eine doppelt so lange Verweildauer. Der Glaskörper füllt sich bei Gas und Luftfüllung nach dem Resorbieren mit Kammerflüssigkeit auf.

Luft kann allein oder gemischt mit Gas instilliert werden. Die Verweildauer von Luft beträgt etwa eine Woche.

Als Nachteil der Luft- und SF<sub>6</sub>-Gastamponade gilt die mögliche Entstehung einer frühen Hinterkapselneubildung, die durch eine Nd:YAG-Laserkapsulotomie je nach Schweregrad postoperativ behandelt werden kann [62].

Bei unvollständiger vorheriger Resektion des Glaskörpers kann es zu luftbedingten Zugspannungen mit Ausbildung von rhegmatogenen Amotionen kommen. Unter dem Begriff „Pneumatische Retinopexie“ wurde dieser Zusammenhang in der Literatur ausführlich diskutiert.

## 5. Lasertherapie

### 5.1 Wirkungsweise der Photokoagulation

Die Wirkungsweise der Photokoagulationsbehandlung der diabetischen Retinopathie konnte bisher nur teilweise geklärt und mit experimentellen Daten belegt werden. Als Wirkungsfaktoren sind bekannt:

- Oxygenisierung der inneren Retina
- Reduzierung des metabolischen Bedarfs durch Ausschalten peripherer Retinaanteile
- Besserung der retinalen Hämodynamik
- Ausschalten nicht perfundierter Areale  
(eine Reduktion angiogener Wachstumsfaktoren wird diskutiert)
- Abdichten der Blut-Retina-Schranke
- ( Freisetzen von Angiogenese-Inhibitoren aus Pigmentepithelzellen? )

Die Photokoagulation ist im Prinzip eine destruktive Maßnahme. Der therapeutische Effekt beruht darauf, dass eine gewisse Netzhautfläche ausgeschaltet wird. Je größer diese Fläche ist, desto stärkere funktionelle Ausfälle müssen als Nebenwirkungen in Kauf genommen werden.

Die therapeutische Wirksamkeit wurde indessen zweifelsfrei durch klinische Studien bewiesen [34,35,36]. Promotoren der Hypoxie-Hypothese gehen von einer verbesserten Sauerstoffversorgung der inneren Retina aus [37]. Bei diesem Modell werden bei der diabetischen Retina Koagulationsnarben im Pigmentepithel gesetzt, die eine Sauerstoffdiffusion aus der Chorioidea und eine Remission der Retinopathie bewirken. Experimentell konnten erhöhte Sauerstoffspannungen über retinalen Photokoagulationsnarben nachgewiesen werden.

Die pathogenetische Bedeutung von retinalen Perfusionsdefekten für die Entwicklung von Neovaskularisationen impliziert, dass vor allem solche nicht perfundierten Areale durch Photokoagulation ausgeschaltet werden sollten. Klinisch ist die Regression von Neovaskularisationen nach Photokoagulation hoch signifikant. Eine globale Verbesserung der retinalen Hämodynamik nach Photokoagulation ist sicht- und messbar an einem Rückgang der retinalen Gefäßkaliber [38,18]. Im Rahmen einer Störung der Blut-Retina-Schranke entstehen lokale Leckagen, die u. a. verantwortlich für die Entwicklung eines klinisch signifikanten Makulaödems sind. Abdichten solcher Leckagen durch fokale Photokoagulation ist Ziel einer Behandlung der diabetischen Makulopathie.

## 5.2 Dosierung der Photokoagulation

Wie bei jeder therapeutischen Maßnahme sollten auch bei der Photokoagulation der DR Dosierungsparameter definiert werden. Als Dosierungsmaß lässt sich die retinale Koagulationsfläche aus der Summe der Koagulationseffekte und deren Größe berechnen.

Nach mathematischer Berechnung von Barr [40] beträgt für ein Auge mit 24mm Achsenlänge die Retinagesamtfläche 1368,5mm<sup>2</sup>, die Fläche des hinteren Pols 48mm<sup>2</sup>. Ausgehend von planimetrischen Messungen schätzt Barr die Retinafläche nach Abzug des hinteren Pols auf ca. 1050 mm<sup>2</sup>. Hieraus ergibt sich für die Berechnung der prozentualen Koagulationsfläche K folgende Formel:

$$K[\%] = ( \text{Herdfläche}[\text{mm}^2] \times \text{Herdzahl} ) / 10,5$$

Die Herdfläche lässt sich aus der Kreisflächenformel ( $\pi r^2$ ) errechnen und beträgt z.B. für einen 500- $\mu$ -Laserherd  $\sim 0,2\text{mm}^2$  (dies gilt für die Verwendung eines Dreispiegel-Kontaktglases nach Goldmann. Mit einem Panfunduskop vergrößert sich die Herdfläche um den Faktor 2,7).

Für 1000 Lasereffekte von 500 $\mu$  ergibt sich somit eine retinale Koagulationsfläche von ca. 19%. Es könnten theoretisch maximal ca. 5500 Laserherde á 500 $\mu$  (mit einem Panfunduskop 2050 Herde) appliziert werden, wenn man eine (kontraindizierte) Mehrfachkoagulation gleicher Areale vermeiden will. Für 5500 Herde ergäbe sich somit eine Gesamtkoagulation der Netzhaut. Studien mit 7500 Herden wurden bereits versucht, aber wieder aufgegeben, da der Effekt nicht proportional mit der Anzahl der Herde anstieg.

### **5.3 Technik der Photokoagulation**

Die Laserkoagulation der DR wird in Tropfanästhesie durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen (unruhige oder schmerzempfindliche Patienten) kann eine Lidakinesie oder eine niedrig dosierte Retrobulbäranästhesie notwendig werden.

Die Applikationsweise (Herdgröße, Herdzahl, Intensität, Lokalisation) richtet sich nach dem individuellen Stadium und einer allfälligen Progression der DR. Die ETDRS [41,42] empfiehlt vier Modalitäten der Applikation von Lasereffekten:

**Fokal** oder „Grid“

**Lokal**

**Panretinal** („mild“ oder „full scatter“)

locker (400–650 Effekte á 500 $\mu$ )

dicht (1200–1600 Effekte á 500 $\mu$ )



### **Fokale Photokoagulation**

In der Umgebung der Makula werden mit 50–100 $\mu$  großen Herden einzelne oder Gruppen von Aneurysmen und Leckagen direkt behandelt. Meist handelt es sich um Leckagen in der Nachbarschaft von harten Exsudaten. In der Literatur wird eine Dosis von weniger als 100 Effekten als ausreichend angegeben. Die fokale Photokoagulation eignet sich auch zur Nachbehandlung umschriebener neu aufgetretener Leckagen oder kleiner Perfusionsdefekte.

Bei diffusem diabetischem Makulaödem und ausgedehnteren Perfusionsdefekten wird eine gitterförmige Überdeckung (grid) des perimakulären Bereichs mit kleinen Lasereffekten empfohlen. Die ETDRS-Kriterien für die Gittertechnik sind:

- ca. 50 bis 200 Herde, Größe < 200 $\mu$
- Abstand zwischen den Lasereffekten > 1 Herddurchmesser
- Argon-Grün (514,4 nm)
- Geringe bis mittlere Intensität
- 500–3000 $\mu$  Foveaabstand
- im papillomakulären Bündel möglich

Bei makulanaher Photokoagulation ist zu beobachten, dass sich die Koagulationsnarben im Laufe von Monaten vergrößern. Daraus können Visusminderung und parazentrale Skotome resultieren.

### **Lokale Photokoagulation**

Bei der lokalen Photokoagulation werden gezielt umschriebene Netzhautveränderungen behandelt, z.B. einzelne Mikroaneurysmen und Hämorrhagien oder fokale Perfusionsdefekte. Die lokale Koagulation ist deutlich geringer dosiert als die panretinale Behandlung und ist auch angezeigt bei einer vorbehandelten DR zur Nachbehandlung von neu aufgetretenen Veränderungen.

## **Panretinale Photokoagulation**

Bei einer locker verteilten panretinalen Photokoagulation (mild scatter) werden durchschnittlich 400 bis 650 Lasereffekte á 500 $\mu$  appliziert. Die koagulierte Netzhautfläche beträgt danach maximal 12% [34]. Sie ist indiziert, wenn diabetische Veränderungen der mittleren Fundusperipherie, insbesondere Areale mit Perfusionsdefekten und Neovaskularisationen, aber auch solche mit Gruppen von vielen Hämorrhagien und Mikroaneurysmen, gezielt behandelt werden. Hierbei werden nur pathologisch veränderte Netzhautzonen unter Schonung der noch intakten koaguliert. Der Abstand zwischen den Herden beträgt meist mehrere Herddurchmesser und ist nur dichter in Arealen stärkerer Pathologie.

Für fortgeschrittene Stadien einer progredienten PDR mit Hochrisikofaktoren ist eine dicht plazierte panretinale Photokoagulation der Retina zwischen den großen Gefäßarkaden und dem Äquator vorgesehen. Hierbei werden 1200 bis 1600 Laserherde gesetzt.

### **5.4 Indikationen und Kontraindikationen**

#### **Nichtproliferative DR**

In etwa einem Drittel der Fälle bleibt eine NPDR während fünf Jahren stabil, in einem weiteren Drittel kommt es zu Spontanremissionen. Daher empfiehlt die American Academy eine Lasertherapie bei NPDR nur dann, wenn ein klinisch signifikantes Makulaödem vorliegt, konfluierende harte Exsudate im paramakulären Bereich vorliegen[43] oder wenn sich eine NPDR als eindeutig progredient erweist. Die Koagulation kann schonenderweise in mehreren Sitzungen durchgeführt werden. Der Beginn sollte im Bereich der Gefäßarkaden verlaufen, als würde ein Makulaödem unmittelbar drohen. Tabelle 4 fasst die Indikationen bei NPDR zusammen.

Tab.4 Indikationen zur Photokoagulation bei nichtproliferativer diabetischer Retinopathie

<b>Fundusbefund</b>	<b>Photokoagulation</b>
konfluierende harte Exsudate	fokal
klinisch signifikantes Makulaödem (Visus 0,2 – 0,7)	fokal, evtl. Grid
progrediente schwere NPDR	panretinal ( locker oder dicht )

### Proliferative diabetische Retinopathie

Die Wirksamkeit der Photokoagulation bei proliferativen Stadien der DR wurde in zahlreichen kontrollierten, teils randomisierten Studien bewiesen [35,44-46]. Dabei stellte die DRS heraus, dass sich Laser- und Xenonkoagulation als etwa gleichwertig erwiesen. Die Visusverlustrate wurde durch Photokoagulation etwa um 50% gesenkt, wobei 14-17% der Augen nach 5 bis 6 Jahren trotz dichter panretinaler Photokoagulation einen massiven Visusverlust erlitten.

Bei schwerer PDR muss mit ausgedehnteren retinalen Perfusionsdefekten gerechnet werden. Eine panretinale Photokoagulation bietet daher die Möglichkeit, möglichst viele dieser Perfusionsdefekte auszuschalten. Diese Indikation ergibt sich auch bei epipapillären Neovaskularisationen im Rahmen einer DR mit Hochrisikofaktoren.

Tab. 5 Indikationen zur Photokoagulation bei proliferativer diabetischer Retinopathie

<b>Fundusbefund</b>	<b>Photokoagulation</b>
solitäre epiretinale Neovaskularisationen	lokal
ausgeprägte, nichtexsudative PDR	locker panretinal ( mild scatter )
PDR mit Hochrisikofaktoren	dicht panretinal ( full scatter )
Epi- und peripapilläre Neovaskularisationen	dicht panretinal ( full scatter )

### **Kontraindikationen**

Zu den Kontraindikationen gehören leichte und mittelschwere, nicht progrediente Stadien einer NPDR ohne klinisch signifikantes Makulaödem, da die Mehrzahl dieser Fälle über Jahre stationär bleibt oder sich spontan bessert. Eine ischämische Makulopathie, die im Fluoreszenzangiogramm durch ausgedehnte perifoveale Kapillarausfälle charakterisiert ist, stellt eine Kontraindikation für die Lasertherapie dar. Eine zu weit fortgeschrittene ischämische PDR mit ausgedehnten fibrovaskulären Proliferationen ohne oder mit Traktionsamotio lässt sich mit der Photokoagulation nicht mehr unter Kontrolle bringen.

### **Nebenwirkungen der Photokoagulation**

Nach panretinaler Photokoagulation muss mit einem Visusabfall gerechnet werden [45]. Laut DRS [36] beträgt der Visusverlust eine Linie in 11% und zwei Linien in 3% aller Fälle.

Zu berücksichtigen ist auch eine spätere Vergrößerung von Koagulationsnarben, die bei zu geringem Foveaabstand spätere Visusreduktionen verursachen kann.

Eine bekannte Komplikation einer ausgedehnten retinalen Koagulation ist die Provokation einer (nichtdiabetischen) proliferativen Vitreoretinopathie.

Nach panretinaler Photokoagulation, mit welcher ein großer Anteil des Stäbchenapparates ausgeschaltet wird, klagen viele Patienten über eine stärker erhöhte Blendungsempfindlichkeit und Dunkeladaptationsstörungen [47], als es durch die diabetische Retinopathie per se schon gibt.