

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2022 · 15:53–55
<https://doi.org/10.1007/s41969-022-00162-3>
 Angenommen: 14. April 2022

© Der/die Autor(en) 2022



Oliver Malle¹ · Andreas Wedrich²

¹ Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, Österreich

² Universitätsklinik für Augenheilkunde, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Ophthalmologische Komplikationen des Diabetes

Eine Retinopathie entwickelt sich oft in Folge eines Diabetes mellitus und ist vor allem anfangs asymptomatisch. Bei Fortschreiten dieser mikrovaskulären Langzeitkomplikation kann es zu irreversiblen Schäden bis hin zur Erblindung kommen. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ist ein regelmäßiges augenärztliches Screening essenziell, da nur so die ersten Anzeichen der Erkrankung erkannt werden können. Innovative Therapiemöglichkeiten existieren und können ein weiteres Fortschreiten oft verhindern.

Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für Störungen der Glukosehomöostase mit weltweit zunehmender Prävalenz und betrifft derzeit etwa 600.000 Menschen in Österreich. Aufgrund meist fehlender oder unspezifischer Symptome in der oft langen Initialphase wird zudem von einer erheblichen Dunkelziffer ausgegangen. Unabhängig von der Genese begünstigt eine diabetische Stoffwechsellage über verschiedene metabolische Wege wie die Akkumulation von Glykosilierungsendprodukten an Nerven- und Gefäßen die Entwicklung weiterer Erkrankungen. Der Grad dieser Folgeerkrankungen steht dabei in engem Zusammenhang mit der Dauer der Stoffwechselstörung sowie der Therapiequalität. Eine Manifestation an den großen Gefäßen im Sinne einer Makroangiopathie präsentiert sich beispielsweise als koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit und ist maßgeblich für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in dieser Population verantwortlich. Die

ebenso relevanten Schädigungen kleiner Gefäße findet man am häufigsten an der Netzhaut (diabetische Retinopathie), den Nieren (diabetische Nephropathie) sowie den peripheren Nerven (diabetische Neuropathie).

Dieser Artikel konzentriert sich im Folgenden auf die ophthalmologischen Komplikationen, unter welchen die *diabetische Retinopathie* weltweit die führende Ursache für eine Erblindung im erwerbstätigen Lebensalter darstellt. Die frühestmögliche Erkennung ist mit einer Funduskopie möglich, deren regelmäßige Durchführung sich im Rahmen des Screenings von diabetischen Langzeitkomplikationen etabliert hat, nicht zuletzt, da sich in der Anfangsphase, aber auch weit darüber hinaus oft keine Symptome finden. Eine australische Studie belegte auch den Vorteil regelmäßiger Funduskopiekontrollen zur frühzeitigeren Erkennung nicht-Diabetes-bezogener Veränderungen, die aber oft mit dieser Grunderkrankung vergesellschaftet sind, wie etwa hypertensiv bedingte Veränderungen, Glaukome oder Katarakte.

Typische am Augenhintergrund sichtbare Veränderungen einer diabetischen Retinopathie sind punkt- oder fleckförmige Netzhautblutungen, kapilläre Mikroaneurysmen, harte Exsudate (chronisches retinales Ödem mit gelblichen Lipidpartikeln), Cotton-Wool-Herde (Mikroinfarkte der Nervenfaserschicht, welche sich weißlich präsentieren und die darunter liegenden Gefäße verdecken), Ödeme der Makula (gelber Fleck), Gefäßveränderungen speziell des retinalen venösen Gefäßschenkels, Neubildung von Gefäßen, Einblutungen in

den Glaskörper sowie eine Netzhautablösung. Alle genannten morphologischen Veränderungen finden als Kriterien auch Einzug in internationale Klassifikationen, wobei hier häufig drei verschiedene zu finden sind: 1. International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scale; 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Severity scale; 3. United Kingdom National Screening Program.

Das Anfangsstadium weist eine chronische retinale Ischämie auf und wird als *nichtproliferative diabetische Retinopathie* bezeichnet. Beschwerden oder Sehverschlechterungen finden sich zu diesem Zeitpunkt selten, erste Anzeichen in der Funduskopie sind jedoch schon erkennbar. Als Folge der chronischen Ischämie kommt es über eine Dauer von meist mehreren Jahren zu Neovaskularisationen mit Ausbildung präretinaler Gefäße – *proliferative Retinopathie*, welche erst bei Auftreten von Komplikationen wie Blutung oder Traktion an der Netzhaut zu Symptomen wie schwimmenden Trübungen (fliegende Mücken – „mouches volantes“), Nebelsehen oder Blitzen im Sichtfeld bis hin zu einem raschen, schmerzlosen Sehverlust führen und damit eine potenziell ernste Gefahr für das Sehvermögen darstellen.

Eine Mitbeteiligung der Makula – des Orts des schärfsten Sehens – wird als *diabetische Makulopathie* bezeichnet und tritt je nach Literatur und Diabetestyp in bis zu 12,8% auf. Als bildgebender Goldstandard gilt hierfür die Fluoreszenzangiografie, welche dynamische und funktionelle Informationen der Retina im Hinblick auf Ischämien und Leckagen der Blutgefäße liefert. Die innovative

und heute ebenfalls als Standard geltende optische Kohärenztomografie (OCT) ermöglicht Schnittbilder der Netzhaut mit Darstellung der einzelnen Netzhautschichten im Hinblick auf Lokalisation von Ödemen und Integrität der einzelnen Netzhautschichten. Aufgrund der Non-invasivität, der raschen Verfügbarkeit sowie der auf wenige μm genauen Auflösung ist das OCT Standard als Ergänzung zur Angiografie in der Erstdiagnostik und unverzichtbar im Monitoring der diabetischen Makulopathie. Die revolutionäre OCT-Angiografie liefert ohne Applikation eines Kontrastmittels, jedoch mit Limitationen, morphologische Darstellungen der kapillären Gefäßplexus der Netzhaut sowie der Aderhautgefäße.

Steigende Prävalenz und Anspruch an immer höhere diagnostische Präzision machen technologische Fortschritte mit Entwicklung künstlicher Intelligenz unumgänglich. Halb- oder vollautomatische Software zur Schweregrad-Graduierung soll zu einer höheren Effizienz in Diagnostik und Monitoring beitragen. Neben der Diagnosestellung konnte bereits ein hoher prädiktiver Wert hinsichtlich des Risikos der Entstehung anderer Langzeitkomplikationen sowie makrovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Beispielsweise konnte die Food and Drug Administration (FDA)-geprüfte vollautomatische Funduskamera Topcon NW400 (Topcon Medical Systems, Oakland, New Zealand) mittels künstlicher Intelligenz mit einer Sensitivität von $>90\%$ das Vorliegen sowie die Graduierung einer diabetischen Retinopathie bestimmen und war damit nicht zuletzt aufgrund der 360-fach schnelleren Durchführung dem Menschen überlegen, jedoch häufig mit Überschätzungen und damit zu niedriger Spezifität, als dass sie sich vollautonom aktuell in klinischer Anwendung etablieren könnte. Auch im Bereich des Diabetes finden sich in den letzten Jahren und Jahrzehnten signifikante technologische Fortschritte. So konnte beispielsweise die Anwendung von Insulinpumpen und kontinuierlicher Glukosemessung nicht nur die Einstellung der diabetischen Stoffwechsellaage verbessern, sondern auch signifikant retinale Komplikationen reduzieren.

Zur Therapie der fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie galt die Laserphotokoagulation lange als Goldstandard, bis die Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-Therapien die Behandlung revolutionierten und neue, teils überlegene Behandlungsmöglichkeiten eröffneten. Doch auch in der Lasertherapie finden sich rezente Weiterentwicklungen, wie zum Beispiel der Pattern Scanning Laser (PASCAL) oder das Navigated Laser System (NAVILAS) – ein Angiografie-navigiertes automatisches Lasersystem mit geringerer laserinduzierter Retinaschädigung und verringerter Therapiezeit im Vergleich zu Vorgängermodellen. Substanzen, die zurzeit in der Anti-VEGF-Therapie Anwendung finden, sind Bevacizumab, Aflibercept und Ranibizumab. Diese werden mittels intravitrealer (= in den Glaskörperraum des Auges hinter der Linse erfolgender) Injektion ins Auge eingebracht und entfalten dort ihre antiproliferative und antiexudative Wirkung. Sie sind derzeit Standard in der Behandlung des diabetischen Makulaödems und haben die Laserphotokoagulation weitgehend abgelöst. Aufgrund ihrer relativ kurzen Halbwertszeit sind in der Regel relativ kurze Verabreichungsintervalle (ein- bis zweimonatlich) erforderlich, womit diese Therapieform neben dem Thema Compliance von Seiten der Patient*innen und Angehörigen auch mit einem Risiko potenzieller schwerwiegender Komplikationen wie Endophthalmitis verbunden ist.

Neben den spezifischen Anti-VEGF-Präparaten kommen auch intravitreal applizierbare Kortikosteroide bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems zum Einsatz. Hier ist neben Triamcinolon speziell Dexamethason – als Implantat mit prolongierter Wirkung (Ozurdex[®], Allergan Pharmaceuticals, Dublin, Irland) – zur Behandlung des diabetischen Makulaödems zu nennen, wobei unerwünschte Wirkungen der Steroide – wie die kataraktogene und augendrucksteigernde Wirkung – bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind.

Im Stadium der proliferativen Retinopathie ist die oben angesprochene pan-retinale Laserkoagulation der Netzhaut

wohl derzeit immer noch als Standard zu sehen, wobei auch im frühen proliferativen Stadium Studien zeigen, dass die intravitreale Anti-VEGF-Therapie mit höheren Behandlungsfrequenzen vergleichbare Ergebnisse über zwei Jahre liefert. Hierzu ist die Diskussion aktuell nicht abgeschlossen. Die Behandlung der zur Erblindung führenden Komplikationen einer proliferativen diabetischen Retinopathie wie traktive Netzhautabhebung und nichtresorbierende Glaskörperblutung erfolgt chirurgisch mittels mikroinvasiver mikrochirurgischer ophthalmologischer Operationstechniken (23-Gauge-Vitrektomie; 25-Gauge-Vitrektomie).

Die allgemeine Awareness ophthalmologischer Komplikationen richtet sich wie dieser Artikel bisher vor allem auf retinale Manifestationen. Dabei werden andere mit Diabetes assoziierte Störungen oft unzureichend beachtet. Die im Rahmen der chronischen Ischämie entstehenden Neovaskularisationen finden sich auch an der Iris; sie werden als Rubeosis iridis bezeichnet und stellen aufgrund einer Abflussstörung des Kammerwassers eine Prädisposition für ein Glaukom (häorrhagisches Sekundärglaukom) dar. Starke Glukoseänderungen führen auch zu Schwankungen des Flüssigkeitshaushalts der Augenlinse, schwankender Brechkraft und Sehschärfe und letztendlich damit zu einer rascheren Entwicklung einer Katarakt. Etwa zwei Drittel der von Diabetes Betroffenen erleben im Laufe der Krankheitsdauer eine diabetische Keratopathie, bei der es zu einer Störung des Kornealepithels und einem erhöhten Risiko von Epitheldefekten und Infektionen kommt. Im Bereich der Hornhaut kommt es auch zur Schädigung kornealer Nerven, deren Korrelation mit der klassischen peripheren Neuropathie durch mehrere Studien belegt werden konnte. Dieser Zusammenhang wird umso interessanter, wenn man bedenkt, dass das Auge der einzige Ort ist, neuronale Strukturen direkt und nichtinvasiv beobachten zu können. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass Schädigungen kornealer Nerven deutlich früher auftreten als an peripheren Nerven der Extremitäten. Damit könnte die Objektivierung des kornealen

Nervenplexus mittels der sog. konfokalen kornealen Mikroskopie dem bisher angewendeten Screeningverfahren für die periphere Neuropathie (z. B. Stimmgabel- oder Monofilamenttest) überlegen sein und damit zu einer frühzeitigeren Erkennung und verbesserten Prävention neuropathischer Spätkomplikationen wie des diabetischen Fußsyndroms führen, Limitationen in der Anwendung jedoch bestehen aufgrund der niedrigen Verfügbarkeit. Eine longitudinale Studie von Pritchard et al. konnte zum Beispiel die 4-Jahres-Inzidenz einer diabetischen Polyneuropathie mit einer Sensitivität von 63 % und Spezifität von 74 % vorhersagen. Quantifizierungen kornealer Nerven könnten als Surrogatparameter auch geeignete Endpunkte zukünftiger Diabetes-Studien darstellen. Eine „korneale Neuropathie“ ist außerdem der Grund, warum in etwa die Hälfte der von Diabetes Betroffenen von einem subjektiv sehr störenden und belastenden Sicca-Syndrom betroffen ist, also einer unzureichenden Benetzung mit Tränenflüssigkeit. Andererseits kann trotz Vorliegens eines hochgradigen Sicca-Syndroms aufgrund der durch Neuropathie bedingten reduzierten Sensibilität der Kornea eine Asymptomatik vorliegen, die eine Parallele zum diabetischen Fußsyndrom darstellt, bei welchem Betroffene trotz teils ausgeprägten Hautdefekten oder Ischämien aufgrund der sensorischen Neuropathie keine Schmerzen aufweisen. Die Datenglage hinsichtlich der Rate an Keratitiden in der diabetischen Population zeigt sich heterogen, eine Kontraindikation gegen das Tragen von Kontaktlinsen bei Diabetes besteht jedenfalls nicht.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine diabetische Retinopathie oft asymptomatisch ist und eine ernste Gefahr für das Sehvermögen darstellt, jedoch frühzeitig mittels Funduskopie erkannt werden kann. Innovative Therapiemöglichkeiten existieren und können ein weiteres Fortschreiten oft verhindern. Auch extraretinale Manifestationen finden sich bei den Betroffenen vermehrt. Daher ist ein regelmäßiges, auch bei unauffälligen Befunden meist jährliches, ophthalmologisches

Screening bei von Diabetes Betroffenen essenziell.

Korrespondenzadresse



Dr. med. univ. Oliver Malle
Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie,
Medizinische Universität Graz,
Universitätsklinik für Innere Medizin
Auenbruggerplatz 15,
8036 Graz, Österreich
oliver.malle@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O. Malle und A. Wedrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Schilddrüsen-Donnerstage

Live Webinare

WHO-Klassifikation der Schilddrüsen-Neoplasien - Welche Veränderungen bringt die 5. Auflage (März 2022)

20.10.2022, 19:00-20:00 Uhr
Vortragender: Prim. Univ.-Prof.
Dr. Sigurd Lax
Moderator: Dr. Wolfgang Buchinger

Nukleare Bedrohung durch AKW-Unfall und Atomwaffen

10.11.2022, 19:00-20:00 Uhr
Vortragende: Prim. Ao. Univ.-Prof.
Dr. Anton Staudenherz, MR Mag. Manfred Ditto
Moderator: Dr. Wolfgang Buchinger

Differenzialdiagnose und Therapie der Hyperthyreose

15.12.2022, 19:00-20:00 Uhr
Vortragender: Assoc.Prof. Priv.Do. Dr. Thomas Scherer
Moderator: Dr. Wolfgang Buchinger

Thermoablation von Schilddrüsenknoten

19.01.2023, 19:00-20:00 Uhr
Vortragender: Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Moderator: Dr. Wolfgang Buchinger

Für die Fortbildungen wurde je 1 medizinischer DFP-Punkt für das Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer beantragt

Veranstalter: Österreichische Schilddrüsengesellschaft (OSDG)

Informationen und Anmeldung:
www.schilddruesengesellschaft.at



**SAVE THE DATE
Herbstfortbildung der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft**

4.-5.11.2022, Feldkirch
www.schilddruesengesellschaft.at/herbstfortbildung-2022