

Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie

Herausgeber: W. A. Scherbaum, W. Kiess

Autoren: H.-P. Hammes, B. Bertram, N. Bornfeld, T. Danne, P. Kroll, K. D. Lemmen

Aktualisierung der ersten Auflage vom Juli 2000: Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Gandjour A, Parandeh-Shab F, Danne D, Kroll P, Lemmen KD, Look D. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000.

Die vorliegende aktualisierte Leitlinie ist bis 11/2011 gültig.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Epidemiologie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie	2
2.1. Typ 1 Diabetes mellitus	2
2.2. Typ 2 Diabetes mellitus	3
2.2.1. Typ 2 Diabetes ohne Insulinbehandlung	3
2.2.2. Typ 2 Diabetes mit Insulinbehandlung	3
2.2.3. Epidemiologie der diabetes-bedingten Erblindung.....	3
3. Pathogenetische Faktoren	4
4. Pathophysiologie	5
5. Klinisches Bild und Stadieneinteilung	5
5.1. Diabetische Retinopathie	5
5.1.1. Nichtproliferativ	5
5.1.2. Proliferativ.....	5
5.2. Diabetische Makulopathie	6
5.2.1. Fokales Makulaödem	6
5.2.2. Diffuses Makulaödem.....	6
5.2.3. Ischämische Makulopathie	6
6. Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden und Kontrollintervallen	6
6.1. Augenärztliche Kontrollintervalle	7
7. Diabetologische Behandlung	9
7.1. Blutzuckerregulation	9
7.2. Arterielle Hypertonie.....	10
7.3. Hyperlipidämie	10
7.4. Rauchen.....	11
7.5. Medikamentöse Therapie der diabetischen Retinopathie	11
8. Ophthalmologische Behandlung	14
8.1. Laserkoagulation	14
8.2. Vitrektomie	16
9. Literaturverzeichnis.	17
10. Suchstrategie	23

1. Einleitung

Netzhautkomplikationen des Diabetes sind die Retinopathie und die Makulopathie. Sie stellen die häufigsten Manifestationsformen der diabetischen Mikroangiopathie dar [EURODIAB IDDM Complications Study, 1994, EK IIb]. Das symptomlose Frühstadium stellt besondere Anforderungen an die Untersuchungsqualität der betreuten Patienten. Kenntnisse über Manifestation und Verlauf der diabetischen Retinopathie und Makulopathie sind Voraussetzung für eine stadiengerechte Behandlung. In enger Zusammenarbeit mit dem Ophthalmologen kann die sorgfältige Überwachung und Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus nicht nur Sehkraft und Lebensqualität erhalten, sondern auch beträchtliche Folgekosten einsparen. Die Empfehlungen zur Diagnostik, Behandlung und Kontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie beruhen auf der besten verfügbaren Evidenz und umfassen die Empfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands, der „Initiativgruppe Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen“ und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie.

2. Epidemiologie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie

2.1. Typ 1 Diabetes mellitus

Eine **Retinopathie** ist präpubertär selten [Bertram et al., 1991, EK III; Danne et al., 1997, EK III]. Nach 5-jähriger Diabetesdauer entwickelt sie sich in ca. 20 bis 25 Prozent, nach 15 bis 20-jähriger Diabetesdauer in ca. 95 Prozent [Klein et al., 1984a, EK IIa].

Über 50 Prozent der Patienten haben nach 20-jähriger Diabetesdauer eine **proliferative Retinopathie**. Bei 5 bis 7 Prozent aller Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus tritt bereits nach 5 bis 8 Jahren eine proliferative Retinopathie auf [Klein et al., 1984a, EK IIa], während ca. 20 Prozent der Patienten auch nach sehr langer Diabetesdauer (40 Jahre!) nur eine milde nicht-proliferative Retinopathie entwickeln [Deckert et al., 1978, EK IIb].

Bei sorgfältiger Analyse des Zeitverlaufs der Entwicklung einer Retinopathie bei Typ 1 Diabetes muss revidiert werden, dass es sich bei der diabetischen Retinopathie um ein **Spät**syndrom handelt. Tatsächlich fand sich in der Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) eine Retinopathie mittels Fundusphotographie innerhalb von 5 Jahren bei 44,4 Prozent der Patienten. Durch Fluoreszenzangiographie wurden weitere 9,8 Prozent mit Retinopathie identifiziert. Zusätzlich entstand bei 12,9 Prozent eine

Retinopathie, bevor die Patienten eine Diabetesdauer von 5 Jahren erreicht hatten. Damit haben ca. zwei Drittel von Patienten mit Typ 1 Diabetes vor Ablauf von 5 Jahren eine Retinopathie. Die frühzeitige Entwicklung zeigte auch ein rascheres Fortschreiten zu höheren Stadien an [Malone JI, et al., 2001; EK Ib; Härtegrad A].

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Stoffwechsellage (gemessen am HbA_{1c}) und Auftreten/Fortschreiten der diabetischen Retinopathie ist allgemein ein Rückgang der Retinopathie-Prävalenz erwartet worden. Tatsächlich findet sich in einer europäischen Studie eine Prävalenz der Retinopathie nach 20-jähriger Diabetesdauer von 82 Prozent; diese Patienten hatten ein mittleres HbA_{1c} von 6,7 Prozent [EURODIAB 1994; EK IIb; Härtegrad A].

Eine diabetische **Makulopathie** findet sich bei bis zu 15 Prozent der Patienten nach mehr als 15-jähriger Diabetesdauer [Klein et al., 1995a, EK IIb].

2.2. Typ 2 Diabetes mellitus

Bei Diagnosestellung besteht bereits in bis zu 36 Prozent der Fälle eine Retinopathie [UKPDS 33, 1998, EK Ib]. Der weitere Verlauf variiert erheblich in Abhängigkeit vom Auftreten z.B. einer sekundären Insulinbedürftigkeit.

2.2.1. Typ 2 Diabetes ohne Insulinbehandlung

Nach 5-jähriger Diabetesdauer besteht bei ca. 30 Prozent, nach ca. 15 bis 20-jähriger Diabetesdauer bei ca. 50 Prozent eine **Retinopathie**; ca. 5 bis 10 Prozent entwickeln eine **proliferative diabetische Retinopathie** [Klein et al., 1984b, EK IIa].

2.2.2. Typ 2 Diabetes mit Insulinbehandlung

Nach 5-jähriger Diabetesdauer besteht bei ca. 40 bis 50 Prozent, nach 15 bis 20-jähriger Diabetesdauer bei ca. 80 Prozent eine **Retinopathie**; ca. 30 Prozent entwickeln eine **proliferative diabetische Retinopathie** [Klein et al., 1984b, EK IIa].

Ein klinisch signifikantes Makulaödem findet sich bei bis zu 25 Prozent nach mehr als 15-jähriger Diabetesdauer [Klein et al., 1995a, EK IIb].

2.2.3. Epidemiologie der diabetes-bedingten Erblindung

Aufgrund des Fehlens eines zentralen Registers kann in Deutschland lediglich auf Datenmaterial der landesspezifischen Leistungsträger für Blindengeldempfänger zurückgegriffen werden, um das diabetes-bedingte Erblindungsrisiko abschätzen zu können.

Im internationalen Vergleich muss berücksichtigt werden, dass die Erblindungsdefinition (Visus am besseren Auge = 1/50) strenger ist als in anderen Ländern und deshalb mit einer hohen Zahl von Patienten mit starker Sehbehinderung gerechnet werden muss.

Die Prävalenz der diabetes-bedingten Erblindung nimmt möglicherweise zu. Während sich für den Stichtag 1.1.1985 eine Prävalenz von 10 erblindeten Patienten pro 100.000 Einwohner errechnete [Kruppaszky et al, 1992, EK IV], wurde für die Region Nordrhein 1997 eine Prävalenz von 14,4 erblindeten Patienten pro 100.000 Einwohner ermittelt [Bertram et al, 1997, EK III].

Die Inzidenz der Erblindung wurde für Patienten mit Diabetes mellitus mit 60,6 auf 100.000 Personenjahre gegenüber 11,6 auf 100.000 Personenjahre bei der nicht-diabetischen Bevölkerung beziffert. Dies ergibt ein relatives Erblindungsrisiko von 5,2 [Trautner et al., 1997, EK III; Trautner et al., 1999, EK III]. Insgesamt erblinden pro Jahr ca. 1700 Patienten mit Diabetes [Standl et al, 1997, EK IV]. Nach der WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes beträgt das Risiko der schweren Sehinderung 1.94 Prozent in 8.4 Jahren. Wesentliche Einflussfaktoren sind systolischer Blutdruck, Cholesterin, und Retinopathieausmaß zu Beginn der Beobachtung [Miki et al, 2001; EK IIb].

Unabhängig von der Erblindungsrate haben Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie nach 8,4 Jahren ein mehr als 4-faches kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko gegenüber Patienten, die initial keine proliferative Retinopathie aufwiesen [Keen et al., 2001; EK IIb].

3. Pathogenetische Faktoren

Gesicherter kausaler Faktor der diabetischen Mikroangiopathie ist die chronische Hyperglykämie [DCCT, 1993, EK IIb; UKPDS 33, 1998, EK Ib].

Der Einfluss einer arteriellen Hypertonie ist für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus gesichert [UKPDS 38, 1998, EK Ib] und für Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus sehr wahrscheinlich [Klein et al., 1989b, EK IIb; Janka et al., 1989, EK III]. 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 [Klein et al., 1989b, EK IIb]. Darüber hinaus ist ein erhöhter Blutdruck ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Makulopathie [Klein et al., 1989c, EK IIb].

Der Einfluss hormoneller Umstellung durch Pubertät [Danne et al., 1997, EK III] und Schwangerschaft ist gesichert. Bei Schwangerschaft kann sich eine vorbestehende Retinopathie rapide verschlechtern [Sunness, 1988, EK IV; Klein et al., 1990, EK IIa; Chew et al., 1995, EK IIb], eine Retinopathie kann entstehen [Sunness, 1988, EK IV; Horvat et al., 1980, EK IIb; Chew et al., 1995, EK IIb].

Ein Einfluss erhöhter Lipoproteine bzw. einer Dyslipidämie wurde in mehreren Studien postuliert.

[Maser et al., 1993, EK III mit Chew et al., 1996, EK IIb und Davis et al., 1998, EK Ib; Lyons et al., 2004, EK Ib; Miki et al., 2001, EK IIb].

4. Pathophysiologie

Gemeinsamer auslösender Faktor der Makulo- und Retinopathie ist eine permanente Erhöhung des Blutzuckers, die zu biochemischen und zellbiologischen Änderungen führt. Ergebnis ist eine Schädigung der gesamten Netzhaut.

5. Klinisches Bild und Stadieneinteilung

5.1. Diabetische Retinopathie

5.1.1. Nichtproliferativ

Tabelle 1: Stadium und klinisches Bild der nichtproliferativen diabetischen Retinopathie

Stadium	klinisches Bild
Mild	Mikroaneurysmen
Mäßig	Mikroaneurysmen, einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen
Schwer (früher: „präproliferativ“)	„4-2-1“-Regel: > 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in 4 Quadranten oder perlschnurartige Venen in 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadranten

5.1.2. Proliferativ

- Papillenproliferation
- Papillenferne Proliferation
- Präretinale Blutung
- Traktionsbedingte Netzhautablösung

5.2. Diabetische Makulopathie

Die Diagnostik ist **nur binokular biomikroskopisch** durch den Ophthalmologen möglich, da das Makulaödem nur stereoskopisch erkennbar ist [Moss et al., 1985, EK III; Klein et al., 1985, EK III].

5.2.1. Fokales Makulaödem

Umschriebene Zone(n) von Ödem, kombiniert mit intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten.

„Klinisch signifikant“ (= visusbedrohend), wenn die Veränderungen ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Foveola entfernt liegen. Ohne adäquate Therapie kann die Prognose trotz guten Ausgangsvisus schlecht sein.

5.2.2. Diffuses Makulaödem

Ödem und harte Exsudate am gesamten hinteren Augenpol mit massiver Leckage. Der Visus ist meist stark herabgesetzt.

5.2.3. Ischämische Makulopathie

Ausgedehnter Perfusionsausfall des Kapillarnetzes um die Fovea mit schlechter Visusprognose. Die Diagnose ist nur fluoreszenzangiographisch zu stellen. Mischformen der diabetischen Makulopathie sind möglich. Liegen solche vor oder bestehen Zweifel, kann zur Differenzierung der Makulopathie eine Fluoreszenzangiographie notwendig sein.

6. Empfehlungen zu Untersuchungsmethoden und Kontrollintervallen

In Deutschland wird die Untersuchung des Augenhintergrundes bei Patienten mit Diabetes mellitus zu selten, d. h. nur in 19 bis 32 Prozent der Patienten pro Jahr, durchgeführt [Bertram, 1998, EK IV; Hauner et al., 1994, EK IIa]. Qualitätsgesichertes Screening und Behandlung der diabetischen Retino- und Makulopathie senken das

Risiko von Erblindungen und führen langfristig zu Kosteneinsparungen [Javitt et al., 1990, EK III; Javitt et al., 1994, EK III]. Ebenso wird die Lebensqualität des Patienten gesteigert [CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, 1998, EK III].

Eine exakte Beurteilung des Makulaödems kann nur durch binokulare (stereoskopische) biomikroskopische Ophthalmoskopie erfolgen [Moss et al., 1985, EK III; Klein et al., 1985, EK III]. Die Mindestanforderung an eine Augenuntersuchung auf beginnende diabetische Retinopathie beinhaltet: Untersuchungen der Sehschärfe (Refraktion), der vorderen Augenabschnitte (Rubeosis, ggf. Augeninnendruckmessung) und binokulare biomikroskopische Funduskopie bei dilatierter Pupille [Aiello et al., 1998, EK IV, Härtegrad A]. Es wird dringend empfohlen, den Befund auf einem standardisierten Untersuchungsbogen in einer aktuellen Version zu dokumentieren (s. Anhang). [Kroll et al., 1997, EK IV, Härtegrad A]

Die diabetische Retinopathie und Makulopathie verläuft lange Zeit **symptomlos**, kann aber bereits therapiebedürftig sein [Klein et al., 1995b, EK IIa]. Erst fortgeschrittene Netzhautveränderungen verursachen Symptome und haben trotz Laserkoagulation eine signifikant schlechtere Prognose als die der Frühstadien. Die Laserkoagulation kann nur das Fortschreiten des Visusverlustes mindern, jedoch keine Visusverbesserung herbeiführen [ETDRS, 1991, EK Ib].

Aus internistisch-diabetologischer Sicht ist eine frühe Feststellung von Mikroaneurysmen im Verlauf des Diabetes aus prognostischen Gründen bedeutsam, da frühe Gefäßmanifestation eines hyperglykämischen Schadens ein vaskuläres Risiko anzeigt [Moss et al., 1994, EK IIb; Klein et al., 1995, EK IIa, Klein et al., 1999; EK IIb].

6.1. Augenärztliche Kontrollintervalle

Folgende **augenärztliche Kontrollintervalle für Patienten mit Diabetes mellitus** werden empfohlen [Härtegrad A]:

Typ 1 Diabetes mellitus
<ul style="list-style-type: none">• Ab dem 5. Erkrankungsjahr [Klein et al., 1989a, EK IIb] oder ab dem 11. Lebensjahr [Danne et al., 1998, EK IV] 1 x jährlich [Dasbach et al., 1991, EK III]. Bei schlecht eingestellten Patienten mit Diabetes mellitus sind nicht behandlungsbedürftige Veränderungen schon vor dem 5. Erkrankungsjahr möglich.
<ul style="list-style-type: none">• Wenn keine Retinopathie vorliegt, einmal jährlich.
<ul style="list-style-type: none">• Wenn Retinopathie festgestellt, Kontrollintervalle nach Maßgabe des Augenarztes. [Härtegrad A]

Bei Schwangerschaft
<ul style="list-style-type: none">• Wenn möglich, vor der geplanten Konzeption [Klein et al., 1988, EK III],
<ul style="list-style-type: none">• ansonsten sofort bei Erstdiagnose [Klein et al., 1990 EK IIa],
<ul style="list-style-type: none">• anschließend alle 3 Monate präpartal.
<ul style="list-style-type: none">• Bei schon bestehender diabetischer Retinopathie monatlich.
<ul style="list-style-type: none">• Falls während der Schwangerschaft eine Manifestation und/oder Progression der diabetischen Retinopathie, in Absprache mit dem Augenarzt. [Härtegrad A]

Typ 2 Diabetes mellitus
<ul style="list-style-type: none">• Sofort bei Diagnosestellung [UKPDS 33, 1998, EK Ib],
<ul style="list-style-type: none">• dann 1 x jährlich [Dasbach et al., 1991, EK III].
<ul style="list-style-type: none">• Bei Retinopathie Kontrollintervalle nach Maßgabe des Augenarztes. [Härtegrad A]

Es wurde spekuliert, dass die jährlichen Untersuchungsintervalle bei Patienten ohne bzw. mit milder diabetischer Retinopathie (Mikroaneurysmen) nicht kosteneffektiv seien, und dass in einigen Fällen daher die Verlängerung der Intervalle in Betracht zu ziehen seien [Vijan S et al., 2000, EK Ia]. Bevor einer solchen Anregung gefolgt werden kann, bedarf es eines besseren Überblicks über den Gesamtwert der Augenuntersuchungen, der zusätzlichen indirekten Effekte einer Verlängerung der Untersuchungsfrequenz, und eine Einschätzung der Patientenwünsche.

Folgende Argumente sind zu berücksichtigen [Fong et al, 2004; EK IV]

- Bei längeren Intervallen werden Folgeuntersuchungen nicht eingehalten
- Ältere Patienten mit Diabetes haben zusätzliche Augenerkrankungen, die bei rechtzeitiger Untersuchung behandelt werden können (Katarakt, Glaukom, AMD)

- Wichtigkeit von Blutzucker-, Blutdruck- und Lipidkontrolle kann zu einer Zeit besonderer Aufmerksamkeit für Gefäßkomplikationen erneut betont werden
- Bezug zu anderen Komplikationen (Nephropathie und Neuropathie) wird betont
- Höhere Compliance bringt Risikoreduktion für andere Sekundärkomplikationen
- Patientenkontakt schwieriger
- Längere Intervalle können suggerieren, dass Komplikationen am Auge selten und ungefährlich sind
- Selbst mit den derzeit verfügbaren Leitlinien werden weniger als 50 Prozent der Patienten leitliniengerecht untersucht.
- Daten fehlen, dass die Verlängerung der Screeningintervalle für den Patienten nicht schädlich ist.

Solange es keine eindeutigen Daten zur Verlängerung der Untersuchungsintervalle gibt, ist die Beibehaltung des bisherigen einjährigen Screeningintervalls vernünftig und kosteneffektiv.

7. Diabetologische Behandlung

7.1. Blutzuckerregulation

Die wirksamste Prävention der diabetischen Retinopathie ist die normnahe Blutzuckereinstellung [Härtegrad A].

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus wird das Risiko einer Retinopathie durch normnahe Blutzuckereinstellung um 76 Prozent gesenkt (HbA_{1c}-Senkung von 9,1 auf 7,1 Prozent). Liegt bereits eine milde bis mäßige nichtproliferative Retinopathie vor, kann die normnahe Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}-Senkung von 9,1 auf 7,1 Prozent) das Risiko des Fortschreitens langfristig maximal um 54 Prozent reduzieren. Der Effekt wird erst nach 4 bis 5 Jahren klinisch sichtbar [DCCT, 1993, EK IIb]. Somit führt eine langfristige HbA_{1c}-Senkung zu einer Senkung des Risikos einer Retinopathie.

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus führt eine intensivierete Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}-Senkung von 7,9 Prozent auf 7,1 Prozent) zu einer signifikanten Senkung der Notwendigkeit einer Laserkoagulation [UKPDS 33, 1998, EK Ib].

Als Parameter der Blutzuckerregulation wird das HbA_{1c} bestimmt. Zur Vermeidung der Retinopathie und Makulopathie werden die folgenden Therapieziele empfohlen [DCCT, 1993, EK IIb; UKPDS 33, 1998, EK Ib]:

Tabelle 2: Güte und Ziel der Stoffwechseleinstellung für Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus

	Stoffwechseleinstellung		
	normal	unzureichend	Ziel
HbA _{1c} (%)	6,0	8,0	7,0
Inzidenz der Retinopathie pro 100 Patientenjahre*	ca. 1	ca. 3,7	ca. 2

*nur für Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus [DCCT, 1993, EK IIb]

CAVE:

Bei Patienten mit unzureichend eingestelltem HbA_{1c} und bestehender Retinopathie und/oder Makulopathie muss vor jeder Therapieintensivierung eine Netzhautuntersuchung in Mydriasis erfolgen, weil eine rasche Therapieintensivierung zu einem vorübergehenden Fortschreiten der Retinopathie führen kann [van Ballegooie et al., 1984, EK IIb; DCCT, 1998, EK Ib]. Besonders gefährdet sind Patienten mit einem sehr hohen HbA_{1c} (über 10 Prozent) und vorbestehender diabetischer Retinopathie [DeWitt et al., 2003, EK Ia; Härtegrad A]. Eine Stoffwechseloptimierung ist **nach** gegebenenfalls notwendiger ophthalmologischer Therapie dringend anzustreben.

7.2. Arterielle Hypertonie

Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes ist Bluthochdruck mit der Entwicklung und Progression der diabetischen Retinopathie assoziiert [Klein et al., 1989b, EK IIb].

Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus führt eine intensive Blutdruckeinstellung (von 154/87 auf 144/82 mmHg) zu einer 35-prozentigen Senkung der Notwendigkeit einer Laserkoagulation [UKPDS 38, 1998, EK Ib].

Zur Verhinderung der Progression einer diabetischen Retinopathie wird eine Senkung des Blutdrucks unter 140/80 mmHg empfohlen [Härtegrad A].

(Siehe dazu DDG-Leitlinie „Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus“.)

7.3. Hyperlipidämie

Patienten mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus und Dyslipidämie haben ein erhöhtes Risiko, harte Exsudate, eine diabetische Makulopathie und einen Visusverlust zu

entwickeln [Chew et al., 1996, EK IIb]. Daneben ist das Risiko für eine proliferative diabetische Retinopathie erhöht [Davis et al., 1998, EK Ib; Härtegrad C].

7.4. Rauchen

Bei jedem Patienten mit Diabetes mellitus muss auf Nikotinkarenz gedrungen werden, da Nikotin mit der Entwicklung [Chaturvedi et al., 1995, EK IIb] und Progression [Chase et al., 1991, EK III; Mühlhauser et al., 1996, EK IIb] einer Retinopathie assoziiert ist [Härtegrad C].

7.5. Medikamentöse Therapie der diabetischen Retinopathie

- **ACE Hemmer:** Obwohl es bislang keine eindeutig wirksame medikamentöse Behandlung der diabetischen Retinopathie außerhalb der oben genannten Prinzipien gibt, ergeben sich eindeutige Anhaltspunkte, dass eine Inhibition des ACE-System sich günstig auf die Progression einer bestehenden Retinopathie, und auf die Progression zur proliferativen diabetischen Retinopathie auswirkt [Chaturvedi et al., 1998; EK Ia]. Eine Verhinderung der Retinopathie ist nicht nachgewiesen, ebenso wenig ein Effekt auf die diabetische Makulopathie [Chaturvedi et al., 1998; EK Ia; Härtegrad A].
- **Aspirin:** die Gabe von Acetylsalicylsäure kann eine diabetische Retinopathie und Makulopathie weder verhindern, noch wird sie dadurch verschlechtert [ETDRS 1991; EK Ib, Härtegrad A]. Da das Auftreten (Typ 1 Diabetes) bzw. frühzeitige Vorhandensein einer Retinopathie (Typ 2 Diabetes) eine Risikoindikator für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist, sollte jeder Patient mit früher Entwicklung einer Retinopathie (vor dem 10. Erkrankungsjahr) bei fehlenden Kontraindikationen mit Acetylsalicylsäure in kardioprotektiver Wirkung behandelt werden [Klein et al., 1999; EK IIb; Härtegrad A]
- Die polypragmatische Behandlung mit Änderung des Lebensstils, vermehrter körperlicher Bewegung, Nikotinverzicht, antihyperglykämischen Prinzipien, Antihypertensiva, Lipidsenkern, und Plättchenaggregationshemmung reduziert bei Hochrisiko-Patienten (mit Typ 2 Diabetes und Mikroalbuminurie) eine Reduktion des Retinopathie-Risikos um mehr als 50 Prozent [Gaede et al. 2003; EK Ib; Härtegrad A]

- Für **Medikamente zur allgemeinen Durchblutungsförderung** besteht keine Evidenz einer Verhinderung von Entstehung oder Progression der diabetischen Retinopathie.

Die Kontraindikation für **Metformin** bei diabetischer Retinopathie "mehr als Stadium I" (d.h. mehr als mäßige nicht-proliferative diabetische Retinopathie) besteht nicht mehr [Fachinformation BfAM, Härtegrad A]

8. Ophthalmologische Behandlung

8.1. Laserkoagulation

Die verschiedenen Indikationen zur Lasertherapie sind in Tabelle 2,3 und 4 dargestellt.

Bei schwerer nichtproliferativer Retinopathie ist eine „lockere“ panretinale Laserkoagulation (äquivalent zu 1000 Herden mit 500 µm Durchmesser) zu erwägen (siehe Tabelle 2), bei proliferativer Retinopathie eine panretinale Koagulation (äquivalent zu 2000 Herden mit 500 µm Durchmesser) (siehe Tabelle 3), verteilt über einen Zeitraum von ca. 4 bis 6 Wochen [Härtegrad A].

Bei kombiniertem Auftreten von fokaler diabetischer Makulopathie mit klinisch signifikantem Makulaödem und laserbedürftiger Retinopathie wird empfohlen, zunächst die Makulopathie gezielt zu lasern und dann die proliferative Retinopathie panretinal.

Tabelle 3: Indikationen zur Lasertherapie bei nichtproliferativer diabetischer Retinopathie (NPDR) [ETDRS, 1991, EK Ib].

NPDR-Stadium	Laser-Indikation
Mild	keine Laserkoagulation
Mäßig	keine Laserkoagulation
Schwer	Laserkoagulation zu erwägen, insbesondere bei Risikopatienten mit <ul style="list-style-type: none"> ● mangelnder Compliance ● Typ 1 Diabetes ● beginnender Katarakt mit erschwertem Funduseinblick ● Risiko-Allgemeinerkrankungen, speziell: arterielle Hypertonie ● Schwangerschaft

Tabelle 4: Indikationen zur Lasertherapie bei proliferativer diabetischer Retinopathie (PDR) [Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1987, EK Ib]

● Neovaskularisation an der Papille
● Periphere Neovaskularisation >1/2 Papillendurchmesser
● Präretinale Blutung
● Rubeosis iridis

Tabelle 5: Indikationen zur Lasertherapie bei diabetischer Makulopathie (DMP)

Fokale DMP [ETDRS, 1991, EK Ib] [Härtegrad A]	Gezielte Laserkoagulation bei Vorliegen eines visusbedrohenden klinisch signifikanten Makulaödems: umschriebene Ödem-Zone(n), kombiniert mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten, die ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Foveola entfernt liegen; unabhängig vom Visus
Diffuse DMP [Vergleiche Lee et al, 1991, EK IIb mit Ladas et al, 1993, EK IIa] [Härtegrad C]	Gitterförmige („grid“-) Laserkoagulation optional, da Studienergebnisse nicht eindeutig sind.
Ischämische DMP [Härtegrad A]	Keine Laserkoagulation sinnvoll

Bei einem **aufklärenden Gespräch** mit dem Patienten über die Laserkoagulation sollte man erwähnen:

- Durch eine Laserkoagulation kann sowohl bei proliferativer diabetischer Retinopathie als auch bei fokaler diabetischer Makulopathie das Risiko eines schweren Visusverlustes um ca. 50 Prozent gesenkt werden.
- Die Laserbehandlung ist in der Regel in Tropfanästhesie möglich. Bei stärker empfundenem Schmerz während der panretinalen Laserkoagulation kann diese auch in retrobulbärer Lokalanästhesie durchgeführt werden.
- Vor allem die panretinale Lasertherapie, mit der ein Viertel bis ein Drittel der Netzhautfläche koaguliert wird, hat **Nebenwirkungen** wie Einschränkung des Gesichtsfeldes sowie Störungen des Sehens in Dunkelheit und Dämmerung. Außerdem kann ein Ödem der Makula auftreten bzw. sich verschlechtern, wobei die Häufigkeit von der Schwere des Augenbefundes abhängt [Ferris et al., 1987, EK Ib]. Diese Nebenwirkungen lassen sich in der Regel nicht vermeiden; man muss aber bedenken, dass nur durch eine panretinale Laserkoagulation die drohende Erblindung verhindert werden kann.

8.2. Vitrektomie

Sind **schwere Spätkomplikationen der proliferativen diabetischen Retinopathie** (Glaskörperblutung, Netzhautablösung, siehe Tabelle 5) aufgetreten, ist eine Vitrektomie indiziert [Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group, 1990, EK Ib; Helbig et al., 1998, EK IIb; Härtegrad A]:

Tabelle 6: Indikationen zur Vitrektomie bei proliferativer diabetischer Retinopathie

• Schwere nicht resorbierende Glaskörperblutung (keine Aufhellung innerhalb von drei Monaten bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus, innerhalb von 3 bis 6 Monaten bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus!). In Einzelfällen bereits früher.
• Traktionsbedingte oder kombiniert traktiv/rhegmatogene Netzhautablösung mit relativ frischer Beteiligung der Makula.

Tabelle 7: Vorgehen bei der Vitrektomie

Bei der Vitrektomie werden
• Glaskörperblutungen und fibrovaskuläre Proliferationen entfernt,
• die eventuell abgehobene Netzhaut wieder angelegt
• und mit dem „Endo-Laser“ eine panretinale Laserkoagulation durchgeführt.

9. Literaturverzeichnis

1. [No authors listed] Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1994 Mar;37(3):278-85
2. **Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, 3rd, et al:** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 21 (1) (1998) 143-156
3. **Bertram B, Hammers H:** Die Prävalenz der Erblindungen wegen diabetischer Retinopathie steigt weiter. *Z prakt Augenheilkd* 18 (1997) 181-184
4. **Bertram B, Wolf S, Schulte K, Jung F, Kiewewetter H, Sitzmann FC et al:** Retinal blood flow in diabetic children and adolescents. *GraefesArch Clin Exp Ophthalmol* 229(4) (1991) 336- 340
5. **Bertram B:** Diabetikerbetreuung in deutschen Augenarztpraxen. *Der Augenarzt* (1998) 289-291
6. **CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group:** The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA* 280 (20) (1998) 1757-1763
7. **Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al:** Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 265 (5) (1991) 614-617
8. **Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, CastellarinA, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH.** Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1998 Jan 3;351(9095):28-31
9. **Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH:** The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 18 (6) (1995) 785-792
10. **Chew EY, Klein ML, Ferris FL, 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K, et al:** Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 114 (9) (1996) 1079-1084
11. **Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al:** Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and

Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 18 (5) (1995) 631-637

12. **Danne T, Kordonouri O, Enders I, Hovener G:** Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 425 (1998) 35-41
13. **Danne T, Kordonouri O, Hovener G, Weber B:** Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med* 14 (12) (1997) 1012-1025
14. **Dasbach EJ, Fryback DG, Newcomb PA, Klein R, Klein BE:** Cost-effectiveness of strategies for detecting diabetic retinopathy. *Med Care* 29 (1) (1991) 20-39
15. **Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al:** Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39 (2) (1998) 233-252
16. **DCCT Research Group:** Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 116 (7) (1998) 874-886
17. **DCCT Research Group:** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329 (14) (1993) 977-986
18. **Deckert T, Poulsen JE, Larsen M:** Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 14 (6) (1978) 363-370
19. **DeWitt DE, Hirsch IB.** Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003 May 7;289(17):2254-64
20. **Diabetic Retinopathy Study Research Group:** Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no.14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 27 (4) (1987) 239-253
21. **Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group:** Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 108 (7) (1990) 958-964

- 22. ETDRS:** Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 98 (1991) 766-785
- 23. EURODIAB IDDM Complications Study:** Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 37 (3) (1994) 278-285
- 24. Fachinformation des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte,** http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/mufag_db/index.php; 14.02.2005, 12.39 Uhr
- 25. Ferris FL, 3rd, Podgor MJ, Davis MD:** Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. *Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. Ophthalmology* 94 (7) (1987) 754-760
- 26. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R.** Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2540-53
- 27. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O.** Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2003 Jan 30;348(5):383-93
- 28. Hauner H, von Ferber L, Köster I:** Ambulante Versorgung von Diabetikern. Eine Analyse von Krankenkassendaten der AOK Dortmund. *Dtsch med Wschr* 199 (1994) 129-134
- 29. Helbig H, Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH:** Vitrectomy in diabetic retinopathy: outcome, risk factors, complications. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 212 (5) (1998) 339-342
- 30. Horvat M, Maclean H, Goldberg L, Crock GW:** Diabetic retinopathy in pregnancy: a 12-year prospective survey. *Br J Ophthalmol* 64 (6) (1980) 398-403
- 31. Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS:** Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes* 38 (4) (1989) 460-464
- 32. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL, 3rd, Canner JK, Greenfield S:** Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care* 17 (8) (1994) 909-917

- 33. Javitt JC, Canner JK, Frank RG, Steinwachs DM, Sommer A:** Detecting and treating retinopathy in patients with type I diabetes mellitus. A health policy model. *Ophthalmology* 97 (4) (1990) 483-94; discussion 494-495
- 34. Keen H, Lee ET, Russell D, Miki E, Bennett PH, Lu M.:** The appearance of retinopathy and progression to proliferative retinopathy: the WHO Multinational Study
- 35. Klein BE, Klein R, Meuer SM, Moss SE, Dalton DD:** Does the severity of diabetic retinopathy predict pregnancy outcome? *J Diabet Complications* 2 (4) (1988) 179-184
- 36. Klein BE, Moss SE, Klein R:** Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 13 (1) (1990) 34-40
- 37. Klein R, Klein BE, Mass SE, Davis MD, DeMets DL:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102 (4) (1984a) 520-526
- 38. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ:** Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol*. 1999 Nov; 117(11):1487-95
- 39. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102 (1) (1995a) 7-16
- 40. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL:** Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 149 (11) (1989b) 2427-2432
- 41. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 102 (4) (1984b) 527-532
- 42. Klein R, Klein BE, Moss SE:** The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev* 5 (7) (1989a) 559-570
- 43. Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ:** Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology* 92 (4) (1985) 485-491

- 44. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE:** Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 113 (11) (1995) 1386-1391
- 45. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96 (10) (1989c) 1501-1510
- 46. Kroll P, Bertram B:** Augenfachärztlicher Untersuchungsbogen zur Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen. *Z prakt Augenheilkd* 18 (1997) 351-362
- 47. Krumpaszky HG, Klaufß V:** Cause of blindness in Bavaria. Evaluation of a representative sample from blindness compensation records of Upper Bavaria. *Klein Mbl Augenheilkd* 200 (2) (1992) 142-146
- 48. Ladas ID, Theodosiadis GP:** Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71 (3) (1993) 393-397
- 49. Lee CM, Oik RJ:** Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 98 (10) (1991) 1594-1602
- 50. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL.:** Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Mar;45(3):910-8
- 51. Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, Cuthbertson DD; Diabetic Control and**
- 52. Complications Trial.:** Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2001 Mar;24(3):522-6
- 53. Maser RE, Usher D, Becker DJ, Drash AL, Kuller LH, Orchard TJ:** Lipoprotein(a) concentration shows little relationship to IDDM complications in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study cohort. *Diabetes Care* 16 (5) (1993) 755-758
- 54. Miki E, Lu M, Lee ET, Keen H, Bennett PH, Russell D.:** The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia.* 2001 Sep;44 Suppl 2:S31-6
- 55. Moss SE, Klein R, Kessler SD, Richie KA:** Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 92 (1) (1985) 62-67

- 56. Moss SE, Klein R, Klein BE.:** Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1994 Jun;101(6):1061-70
- 57. Mühlhauser I, Bender R, Bott U, Jorgens V, Grusser M, Wagener W, et al:** Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 13 (6) (1996) 536-543
- 58. Standl E, Maurer D:** Neuerblindungen bei Diabetikern 1995 in Oberbayern. *Diabetes und Stoffwechsel* 6 (Suppl.1) (1997) 16
- 59. Sunness JS:** The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 32 (4) (1988) 219-238
- 60. Trautner C, Haastert B, Berger M, Willich SN:** Blindheit und Diabetes mellitus: Eine Fall-Kontroll-Studie. *Diabetes und Stoffwechsel* 8 (1999) 245-249
- 61. Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M:** Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care* 20 (7) (1997) 1147-1153
- 62. UKPDS Group:** Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 (9131) (1998) 837-853
- 63. UKPDS Group:** Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317 (7160) (1998) 703-713
- 64. van Ballegooie E, Hooymans JM, Timmerman Z, Reitsma WD, Sluiter WJ, Schweitzer NM, et al:** Rapid deterioration of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 7 (3) (1984) 236-242
- 65. Vijan S, Hofer TP, Hayward RA:** Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* (2000), 283:889–896
- 66. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT;** Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1677-82

10. Suchstrategie

Datenbank: Medline (OVID): 1998 – 01.2004

Datum: 02.2004

- 1 *Diabetes Mellitus/
- 2 *Glucose Intolerance/
- 3 *Insulin Resistance/
- 4 1 or 2 or 3
- 5 exp Diabetic Retinopathy/
- 6 exp Retinal Detachment/
- 7 exp Retinal Neovascularization/ or exp Retinal Hemorrhage/
- 8 exp VITREORETINOPATHY, PROLIFERATIVE/
- 9 (eye diseas\$ or blindness or visual loss or vitrectomy or cataract).tw.
- 10 retina\$ detachment\$.tw.
- 11 vitreous hemorrhag\$.tw.
- 12 vitreous haemorrhag\$.tw.
- 13 (macular adj (oedema or edema)).tw.
- 14 microaneurysm\$.tw.
- 15 neovascular\$.tw.
- 16 fibrous tissue\$.tw.
- 17 retinopath\$.tw.
- 18 retinitis.tw.
- 19 maculopath\$.tw.
- 20 macula defect\$.tw.
- 21 macula degeneration\$.tw.
- 22 or/5-21
- 23 4 and 22
- 24 limit 23 to (human and yr=1998-2004)

Legende:

- / = Hinter einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet dieses Zeichen das alle "Subheadings" des Begriffs ausgewählt wurden.
- \$ = zeigt eine Erweiterung/Modifizierung des Suchbegriffs an.
- * = Steht das (*) vor dem MeSH-Term, kennzeichnet es eine fokussierte "MeSH-Term-Suche".
- Expl = exploded: Vor einem indexierten Terminus stehend, kennzeichnet es eine erweiterte MeSH-Term-Suche.
- pt = Publication type: Entspricht der Suche nach dem Studiendesign.
- tw = Textword: Der Begriff wird sowohl im Titel als auch im Abstract der Studie gesucht.
- and/ or = Kennzeichnet eine einschließende oder ausschließende Verknüpfung mit sogn. "Booleanschen Operatoren".
- adj = adjacent: Kennzeichnet die Suche nach zwei in einem Satz vorkommenden Begriffen.
- MeSH-Term = Thesaurus der National Library of Medicine (MeSH, Schlagwortverzeichnis)