

Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie
(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Validierung der nicht-mydriatischen
Funduskamera „Cobra“ als Screeningverfahren
zur Erkennung von diabetischer Retinopathie bei
Patienten mit Diabetes mellitus in der
Diabetesambulanz der Universitätsmedizin
Göttingen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Carolin Hoffmann

aus

Bad Langensalza

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer: Prof. Dr. med. D. Raddatz

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Prüfungskommission

Referent: Prof. Dr. med. D. Raddatz

Ko-Referent: Prof. Dr. med. N. Feltgen

Drittreferentin: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 20.09.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Validierung der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ als Screeningverfahren zur Erkennung von diabetischer Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Diabetesambulanz der Universitätsmedizin Göttingen“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Hoffmann C, Callizo J, Raddatz D, Feltgen N, Gollisch KSC (2018): Retinopathie-Screening in einer universitären Diabetesambulanz. Diabetologie und Stoffwechsel 13, S71

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung	1
1.1 Diabetes mellitus	1
1.2 Diabetische Retinopathie	1
1.2.1 Pathogenese.....	1
1.2.2 Früherkennungsuntersuchungen	2
1.2.3 Stadien der diabetischen Retinopathie	3
1.2.4 Therapie	4
1.2.5 Screening.....	5
1.3 Fragestellung	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Patientenrekrutierung.....	7
2.2 Praktischer Ablauf.....	7
2.2.1 Routinevorstellung in der Diabetesambulanz.....	7
2.2.2 Untersuchung in der Augenklinik	10
2.3 Erhebung und Auswertung der Daten.....	10
3 Ergebnisse.....	12
3.1 Kollektivbeschreibung.....	12
3.2 Teilnahme an den Vorsorgeuntersuchungen	13
3.3 Ergebnisse der Funduskopie	15
3.4 Ergebnisse der nicht-mydratischen Funduskamera „Cobra“	16
3.5 Direkter Vergleich der Funduskopie und der nicht-mydratischen Funduskamera „Cobra“ ¹⁷	
3.5.1 Sensitivität und Spezifität der nicht-mydratischen Funduskamera „Cobra“	17
3.5.2 Verteilung der Retinopathiestadien im Vergleich zwischen den Untersuchungsverfahren...20	
3.5.3 Erkennung der nicht-proliferativen milden diabetischen Retinopathie.....23	
3.5.4 Erkennung pathologischer Funduskopiebefunde durch die „Cobra“-Kamera	24
4 Diskussion.....	27
4.1 Bezug zur Fragestellung	27
4.2 Hintergrund der Arbeit.....	27
4.3 Methoden und Auswertung.....	28
4.4 Fehlerquellen.....	28
4.5 Diskussion der Ergebnisse.....	30
4.5.1 Teilnahme an den Vorsorgeuntersuchungen	30
4.5.2 Prävalenz der diabetischen Retinopathie	30
4.5.3 Eignung als Screeningmethode	31
4.5.4 Übereinstimmung der Stadien zwischen Funduskopie und „Cobra“-Kamera	32
4.5.5 Digitale Bilderstellung im Vergleich	33
4.6 Schlussfolgerung.....	34
5 Zusammenfassung.....	35
6 Literaturverzeichnis	37

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Setting der „Cobra“-Kamera in der Diabetesambulanz.....	9
Abbildung 2: Patientenbeispiele der Studie.....	9
Abbildung 3: Patientenkenntnis über die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt.....	14
Abbildung 4: Regelmäßigkeit der Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt.....	14
Abbildung 5: Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie in der Funduskopie.....	15
Abbildung 6: Untersuchungsergebnisse der nicht-mydratischen Funduskamera „Cobra“.....	16
Abbildung 7: Untersucherabhängigkeit der „Cobra“-Befunde im Vergleich zur Funduskopie.....	17
Abbildung 8: Vorliegen einer diabetischen Retinopathie im direkten Vergleich.....	20
Abbildung 9: Stadienverteilung im direkten Vergleich.....	21
Abbildung 10: „Cobra“-Befunde bezogen auf unauffällig bewertete Funduskopiebefunde.....	22
Abbildung 11: Funduskopiebefunde bezogen auf unauffällig bewertete „Cobra“-Bilder.....	22
Abbildung 12: Nicht-proliferative milde Retinopathiebefunde der Funduskopie im Vergleich.....	23
Abbildung 13: Nicht-proliferative milde Befunde der „Cobra“-Bilder im Vergleich.....	24
Abbildung 14: Befundvergleich ausgehend von den pathologischen Stadien in der Funduskopie.....	25
Abbildung 15: Stadienverteilung therapierelevanter Befunde der Funduskopie im Vergleich.....	26

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Retinopathiestadien mit ophthalmologischem Befund und Therapieempfehlung.....	4
Tabelle 2: Beschreibung des Gesamtkollektivs.....	12
Tabelle 3: Vergleich der Untergruppen mit und ohne diabetische Retinopathie.....	13
Tabelle 4: Vierfeldertafel zum Vergleich zwischen Funduskopie- und „Cobra“-Befunden	18
Tabelle 5: Vierfeldertafel angepasst an das Studiendesign zum Vergleich der Stadiengenauigkeit	19

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	<i>Body Mass Index</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
np	nicht-proliferativ
NPW	negativer prädiktiver Wert
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
PPW	positiver prädiktiver Wert

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine häufige Stoffwechselerkrankung, bei der es zu chronisch erhöhten Blutzuckerspiegeln kommt. Dies kann zu verschiedenen Folgeerkrankungen führen, vor allem Organe mit kleinen Gefäßen betreffend, so zum Beispiel am Auge den Augenhintergrund bei der diabetischen Retinopathie. Die Prävalenz des Diabetes mellitus liegt in Deutschland bei knapp 10 % (Tamayo et al. 2016). Den Diabetes mellitus kann man in verschiedene Untergruppen einteilen. Am häufigsten sind dabei Typ 1 und Typ 2. Durch autoimmune Prozesse kommt es beim Typ-1-Diabetes zur Zerstörung der Betazellen in den Langerhansinseln des Pankreas und damit zum Versiegen der körpereigenen Insulinproduktion. Beim Typ-2-Diabetes dagegen sind mehrere Vorgänge betroffen. Zum einen ist die Insulinsekretion gestört, es gehen ebenfalls Betazellen zugrunde und außerdem kommt es zu einer Resistenz der Zellen gegenüber zum Teil noch vorhandenem körpereigenem Insulin. Allen Typen gemeinsam ist, dass es der Körper nicht schafft, den Glukosespiegel im Blut adäquat zu senken.

Durch den dauerhaft erhöhten Blutzuckerspiegel reagiert das Hämoglobin der Erythrozyten mit der Glukose im Blut. Dies kann man als HbA1c-Wert messen, welcher die diabetische Stoffwechsellage der letzten Wochen widerspiegelt (Wang und Hng 2021). Für Verlaufskontrollen ist der HbA1c-Wert hilfreich, da man ihn im Blut kontrollieren und somit die Belastung durch ständige Glukoseerhöhungen einschätzen kann.

1.2 Diabetische Retinopathie

1.2.1 Pathogenese

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich um „eine häufige mikrovaskuläre Komplikation bei Diabetes mellitus“ (Hammes et al. 2020) und eine ernstzunehmende Folgeerkrankung. Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes beträgt etwas über 10 % (Weltermann et al. 2013). Als Risikofaktor gilt vor allem die unzureichende Einstellung von erhöhten Blutzuckerspiegeln, aber auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie oder Dyslipoproteinämie, spielen eine Rolle. Man sollte den Patienten deshalb ganzheitlich mit seinem individuellen Risikoprofil betrachten. Die hohen

Blutzuckerspiegel sind ein Hauptrisikofaktor für Makroangiopathien, aber auch in der Entstehung von Mikroangiopathien nehmen sie eine zentrale Stellung ein. Es kommt zu oxidativem Stress und dadurch zu Endothelschädigungen. Definiert ist die diabetische Mikroangiopathie durch eine Störung von Wachstum und Durchgängigkeit der Gefäße in der Mikrozirkulation (Madonna et al. 2017). Durch die Endotheldysfunktion und den Untergang der Endothelzellen in der Retina kommt es initial zu Mikroaneurysmen, intraretinalen Einblutungen und Zeichen der Ischämie (Garg und Davis 2009). Die Ischämie kann zu irreversiblen Schäden der Netzhaut führen und bei voranschreitender Erkrankung zur Erblindung. Die diabetische Retinopathie stellt die häufigste Ursache für eine Erblindung in der arbeitenden Bevölkerung dar (Kollias und Ulbig 2010), ist aber gleichzeitig auch die am häufigsten vermeidbare Ursache von Erblindungen in diesem Alter (Squirrell und Talbot 2003). Der Anteil der Erblindungen, der aufgrund einer diabetischen Folgeerkrankung entstanden ist, beträgt etwa 10 % (NVL Netzhautkomplikationen 2015). Deswegen ist eine Früherkennung dieser Folgeerscheinung des Diabetes mellitus besonders wichtig.

1.2.2 Früherkennungsuntersuchungen

Das Ziel von Früherkennungsuntersuchungen ist eine Erkrankung in einem sehr frühen Stadium zu entdecken und entsprechend zu therapieren. Somit können oftmals Komplikationen oder das Voranschreiten der Krankheit vermieden werden. Im Fall der diabetischen Retinopathie möchte man die Verschlechterung bis hin zur Erblindung verhindern.

Abhängig von den Veränderungen des Augenhintergrundes werden die zeitlichen Abstände zwischen den Augenarztbesuchen immer mehr individualisiert. So wird das individuelle Risiko berücksichtigt, welches sich aus neu aufgetretenen Veränderungen des Augenhintergrunds, Verschlechterungen von bestehenden Veränderungen oder auch Sehverschlechterungen zusammensetzt. Als Referenzempfehlungen werden hier die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft verwendet. Danach wird für Patienten ohne diabetische Retinopathie und ohne Risikofaktoren ein Kontrollintervall von zwei Jahren für die augenärztliche Untersuchung empfohlen. Bei Patienten ohne diagnostizierte Retinopathie sollte die Kontrolle beim Augenarzt einmal jährlich erfolgen, wenn Risikofaktoren vorhanden oder unbekannt sind. Bei bestehender Retinopathie können die Intervalle vom Augenarzt bestimmt werden (Hammes et al. 2020). Wichtig ist dabei die Regelmäßigkeit, mit der die Patienten zum Augenarzt gehen, um den Augenhintergrund untersuchen zu lassen. Dadurch können Veränderungen rechtzeitig erkannt, gegebenenfalls behandelt und die Abstände zwischen den Untersuchungen angepasst werden. Durch die regelmäßigen Untersuchungen beim Augenarzt steigt die Wahrscheinlichkeit, dass man bereits eine beginnende Retinopathie und dadurch ein möglichst frühes Stadium entdeckt.

Wann ein Patient zum ersten Mal zur Vorsorgeuntersuchung zum Augenarzt gehen soll, hängt vom Diabetestyp ab. So müssen Patienten vor dem elften Lebensjahr mit der Erstdiagnose eines Typ-1-Diabetes erst fünf Jahre später zu ihrem ersten Vorsorgetermin beim Augenarzt, Typ-2-Diabetiker allerdings bereits umgehend, nachdem die Erkrankung festgestellt wurde (Hammes et al. 2020). Beim Augenarzt werden die Pupillen durch Augentropfen geweitet, sodass man den Augenhintergrund besser einsehen und beurteilen kann. Allerdings tritt als Nebenwirkung eine Beeinträchtigung der Nahakkommodation auf, weshalb die Patienten in den darauffolgenden Stunden kein Fahrzeug führen dürfen. Eine Alternative stellt die nicht-mydriatische Funduskamera dar. Bei dieser Untersuchung sitzt der Patient vor der Kamera, der Untersucher stellt diese auf die Mitte der Pupille ein und es wird ein Bild des Augenhintergrundes erstellt. Das Weitropfen der Pupillen ist hierbei nicht nötig. Das Bild wird von geschultem Personal erstellt, anschließend von Augenärzten befundet und kann ebenfalls Hinweise auf eine diabetische Retinopathie liefern. Diese Untersuchung stellt eine Alternative ohne Nebenwirkungen im Vergleich zur konventionellen Funduskopie mit Weitropfen der Pupillen dar.

1.2.3 Stadien der diabetischen Retinopathie

Allgemein kann man die diabetische Retinopathie in fünf Schweregrade einteilen. Dabei werden die sichtbaren Veränderungen des Augenhintergrundes berücksichtigt. Liegen keine Veränderungen im Sinne einer diabetischen Grunderkrankung vor, so hat der Patient keine diabetische Retinopathie. Man kann des Weiteren eine nicht-proliferative von einer proliferativen Retinopathie unterscheiden. Die nicht-proliferative Retinopathie wird dabei zusätzlich in mild, moderat und schwer unterteilt, abhängig von Anzahl und Schwere der Veränderungen des Augenhintergrundes. Das Fortschreiten zur proliferativen Form ist gekennzeichnet durch Gefäßneubildungen und Blutungen (Wu et al. 2013). In Tabelle 1 ist eine Übersichtstabelle der Retinopathiestadien und ihrer Behandlungsmöglichkeiten dargestellt.

Die Stadien werden auch anhand von ETDRS-Leveln eingestuft, dabei ist ETDRS die Abkürzung für die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, die diese Skala definierte. Es handelt sich um eine Skala, bei der verschiedene Zahlenwerte jeweils Level für unterschiedliche Schweregrade beziehungsweise das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie beschreiben. Die Skala reicht von Level 10, keine diabetische Retinopathie, bis hin zu Level 85, kennzeichnend für die proliferative diabetische Retinopathie (Wilkinson et al. 2003).

Tabelle 1: Retinopathiestadien mit ophthalmologischem Befund und Therapieempfehlung

Basierend auf den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (Hammes et al. 2020) ist die Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie dargestellt. Neben den jeweiligen pathologischen Merkmalen in der ophthalmologischen Untersuchung sind auch die stadienabhängigen Therapieempfehlungen aufgeführt.

Stadium der diabetischen Retinopathie	Ophthalmologischer Befund	Ophthalmologische Therapie
Nicht-proliferativ		
Mild	Mikroaneurysmen	Keine Laserkoagulation
Mäßig	Zusätzlich einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen (venöse Kaliberschwankungen)	Keine Laserkoagulation
Schwer	„4-2-1-Regel“: > 20 einzelne Mikroaneurysmen, intraretinale Blutungen in vier Quadranten oder perlschnurartige Venen in zwei Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien in einem Quadranten	Laserkoagulation nur bei Risikopatienten
Proliferativ		
	Papillenproliferation, papillenferne Proliferation	Laserkoagulation, nur in ausgewählten Fällen intravitreale operative Medikamenteneingabe
	Glaskörperblutung, Netzhautablösung	Laserkoagulation, wenn möglich; sonst eventuell Vitrektomie

1.2.4 Therapie

Um die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie weitestgehend zu vermeiden, ist eine gute Blutzuckereinstellung von Anfang an eine wichtige Voraussetzung. Außerdem sollten eine Lebensstiländerung, Raucherentwöhnung und Einstellung von begleitenden Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie und erhöhter Blutfette bei Bedarf direkt zum Einsatz kommen. Hat man die diabetische Retinopathie rechtzeitig erkannt, kann man sie auch entsprechend behandeln. Liegen noch keine diabetesbedingten Veränderungen der Netzhaut vor oder handelt es sich um eine milde nicht-proliferative Form, sollten vor allem die bereits genannten Empfehlungen zum

Einsatz kommen. Auch in allen weiteren Stadien stellen sie wichtige Punkte zur Vermeidung eines Fortschreitens der Retinopathie dar. Mit dem Voranschreiten zur schweren nicht-proliferativen Form und im Besonderen bei der proliferativen diabetischen Retinopathie kann eine Laserkoagulation erwogen und gegebenenfalls durchgeführt werden, siehe auch Tabelle 1 (Hammes et al. 2020). Die Laserkoagulation stellt bei der proliferativen Form eine evidenzbasierte Therapiemethode dar (Kollias und Ulbig 2010). Dennoch bleibt die engmaschig kontrollierte Blutzuckereinstellung die wichtigste Maßnahme, um mikroangiopathische Folgeschäden zu verhindern und ihren Progress einzudämmen (Madonna et al. 2017).

1.2.5 Screening

Aufgrund der frühen Erkennungs- und guten Behandlungsmöglichkeiten sowie der Häufigkeit der diabetischen Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus ist ein Screening im ambulanten Setting für diese Patientengruppe denkbar. Eine Screeninguntersuchung für eine Krankheit stützt sich auf die genannten Voraussetzungen. Im Moment werden die Früherkennung und Behandlung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt eingesetzt. Dennoch könnten die Patienten regelmäßiger untersucht werden. Ein Angebot wäre zum Beispiel einmal jährlich eine Augenuntersuchung im ambulanten Bereich beim Diabetologen. Die Patienten stellen sich im Abstand von je drei Monaten zur Evaluation der Diabetestherapie und Untersuchung auf Folgeerkrankungen vor, dies könnte man um eine Untersuchung des Augenhintergrundes ergänzen. Eine Möglichkeit dafür stellt die nicht-mydriatische Funduskamera „Cobra“ dar. Wie oben bereits erwähnt, müssen die Pupillen nicht geweitet werden, um mit der Kamera ein Bild des Augenhintergrundes zu erstellen. Zur Betreuung der Patienten sowie der Bilderstellung bedarf es lediglich einer Geräteeinweisung. Es muss kein augenärztliches Fachpersonal vor Ort sein, die Mitarbeiter können im Allgemeinen geschult werden. Die Handhabung ist einfach und das Bild liegt sofort vor, sodass dem Patienten weder Unannehmlichkeiten noch zusätzliche Wartezeiten entstehen. Die Befundung des Bildes sollte dennoch durch Augenärzte erfolgen, um keine diabetischen Veränderungen der Netzhaut zu übersehen. Es gibt bereits Vorschläge dazu, welche Kriterien eine Screeningmethode erfüllen soll und unter anderem wird eine Sensitivität und Spezifität von mindestens 80 % vorgeschlagen (Squirrell und Talbot 2003). Ein Screening mit einer digitalen Bildgebung stellt dabei eine mögliche Alternative zur augenärztlichen Vorstellung dar (Flaxel et al. 2020).

1.3 Fragestellung

Im Rahmen einer klinischen Studie wurden die Patienten der Diabetesambulanz der Universitätsmedizin Göttingen bei ihren Routineuntersuchungen sowohl mit der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ als auch per Funduskopie durch die Ärzte der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen untersucht. Dabei stand die Versorgung der Patienten mit diabetischer Retinopathie im Mittelpunkt. Die Regelmäßigkeit von Vorsorgeuntersuchungen und das Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie laut Patienten wurde mittels Fragebogen erfasst. Wir untersuchten, ob Patienten von einer Screeninguntersuchung im ambulanten Setting profitieren würden. Dazu wurde mit der Untersuchung unserer Patienten die Prävalenz der unterschiedlichen Retinopathiestadien in unserer Diabetesambulanz ermittelt. Eine Möglichkeit der Screeninguntersuchung stellt die nicht-mydriatische Funduskamera „Cobra“ dar. Im Vergleich mit der Funduskopie berechneten wir Sensitivität und Spezifität. Außerdem sollte eine Aussage getroffen werden, ob sich die Kamera als Screeningverfahren zum regelmäßigen Einsatz im ambulanten universitären Bereich eignet und somit zu einer besseren Patientenversorgung bei diabetischer Retinopathie beitragen kann.

In der vorliegenden Arbeit wird zur besseren Lesbarkeit auf die Verwendung von weiblicher und männlicher Form verzichtet. Die gewählte männliche Form bezieht sich gleichermaßen auf alle Geschlechter.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenrekrutierung

Die Patienten der Diabetesambulanz kommen in der Regel alle drei Monate zu ihren Kontrolluntersuchungen. Informiert wurden neben den Ambulanzpatienten auch Patienten von den Stationen, die während ihres stationären Aufenthaltes von der Diabetesambulanz betreut wurden. Daraufhin händigten die Mitarbeiter der Diabetesambulanz das Patienteninformationsblatt aus und bei Interesse erfolgte eine ausführliche Aufklärung durch den Prüfarzt. Erklärten sich die Patienten zur Teilnahme bereit, unterzeichneten sie die Einwilligungserklärung. Anschließend bekamen sie einen Fragebogen und wurden zur zeitnahen Teilnahme an den Untersuchungen aufgefordert.

Zu den Voraussetzungen, um an der Studie teilnehmen zu können, zählten Volljährigkeit und das Vorliegen einer Diabeteserkrankung. Dabei spielte es keine Rolle, wie lange die Diabeteserkrankung schon bestand oder welcher Typ vorlag. Zudem musste eine unterschriebene Einwilligungserklärung vorliegen. Für die Studienteilnahme gab es außer Minderjährigkeit und Ablehnung durch den Patienten keine Ausschlusskriterien.

2.2 Praktischer Ablauf

2.2.1 Routinevorstellung in der Diabetesambulanz

Bei der Routineuntersuchung in der Diabetesambulanz fand neben dem Gespräch mit dem Arzt auch eine Blutentnahme statt, um den aktuellen HbA1c-Wert zu bestimmen. Der Prüfarzt füllte das Worksheet Routine mit Daten zu der Diabeteserkrankung des Patienten aus, welches Angaben zu Erstdiagnose, Diabetestyp, HbA1c, Body Mass Index (BMI), Diabetestherapie und Begleit- und Folgeerkrankungen enthielt. Zum Abschnitt Begleit- und Folgeerkrankungen zählten antihypertensive Therapie, Niereninsuffizienz, Polyneuropathie und, wenn vorhanden, der Elastografiebefund. Dieser diente zur Charakterisierung einer möglichen diabetesbedingten nichtalkoholischen Fettleber. Außerdem wurde den Patienten der Fragebogen ausgehändigt. Dieser wurde ausgefüllt zu jedem Zeitpunkt durch die Mitarbeiter der Diabetesambulanz entgegengenommen. Dem Ethikantrag zur Durchführung der Studie und Erhebung der Daten mit der Nummer 12/1/17 wurde am 03.05.2017 stattgegeben.

Nach dem Gespräch wurden durch die Mitarbeiter der Diabetesambulanz die Fotos des Augenhintergrundes der Patienten mit der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ aufgenommen. Für diese Untersuchung war keine Vorbehandlung nötig. In Abbildung 1 ist zu sehen, wie die Kamera in der Diabetesambulanz aufgestellt war. Der Patient setzte sich vor die Kamera und platzierte Stirn und Kinn in der dafür vorgesehenen Halterung. Nach Aufforderung richtete er seinen Blick auf einen Fokussierungspunkt in der Kamera. Durch den untersuchenden Mitarbeiter wurde die Pupille mittig anvisiert und anschließend die Kamera so nah an das Auge herangefahren, dass man auf dem Bildschirm den Augenhintergrund erkennen konnte. Dabei bestand zu keiner Zeit Kontakt zwischen dem Auge des Patienten und der Kamera. Über einen Joystick konnte der Untersucher die Netzhaut weiter fokussieren und somit eine optimale Einstellung der Netzhaut und eine Abbildung der Makula in der Bildmitte erreichen. War die bestmögliche Bildqualität eingestellt, wurde durch den Untersucher ein Blitz ausgelöst und das Foto durch die Kamera erstellt. Bei der Kamera handelte es sich um die nicht-mydriatische Funduskamera „Cobra“ aus dem Jahr 2011 mit der Seriennummer 11070089, Artikelnummer 5212001, hergestellt von der bon Optic Vertriebsgesellschaft mbH, Stellmacherstraße 14 in 23556 Lübeck. Mit der Kamera werden hochauflösende digitale Bilder erstellt, der Lichtblitz sorgt für eine Beleuchtung mit Licht im sichtbaren Spektrum, sogenanntem Weißlicht. Der erreichte Blickwinkel der Netzhaut beträgt 52° mal 42° . Für die vollständigen technischen Details verweisen wir auf die Internetseite des Herstellers (bon.de). Die Fotos wurden als Bilddateien auf den zur „Cobra“-Kamera gehörigen Computer übertragen und dort im „Phoenix“-Programm der Firma bon gespeichert, Beispiele sind in Abbildung 2 dargestellt. Anschließend erfolgte die Untersuchung auf dem anderen Auge, sodass am Ende pro Patienten zwei Bilder vorlagen.



Abbildung 1: Das Setting der „Cobra“-Kamera in der Diabetesambulanz. Dargestellt ist der Aufbau der „Cobra“-Kamera in der Diabetesambulanz der Universitätsmedizin Göttingen. Links im Bild ist die Halterung sichtbar, die für die Ablage des Kinns der Patienten bestimmt war. Rechtsseitig saß der Untersucher und fokussierte die Netzhautmitte mithilfe des Joysticks.



Abbildung 2: Patientenbeispiele der Studie. Es handelt sich um Aufnahmen, die im Rahmen der Studie von Patienten mit der „Cobra“-Kamera angefertigt wurden. Im linken Bild ist beispielhaft ein Normalbefund eines linken Auges abgebildet. Die Papille stellt sich randscharf und vital dar, die Makula in Bildmitte stumpf. Es zeigen sich keine diabetischen Veränderungen. Das rechte Bild zeigt beispielhaft ein rechtes Auge. Es lassen sich zwei zarte punktförmige Aufhellungen oberhalb der Makula erkennen. Dabei könnte es sich um harte Exsudate handeln als Ausdruck einer diabetischen Schrankenstörung. Auch hier ist die Papille randscharf und vital zu sehen, die Makula dagegen eher stumpf abgebildet.

2.2.2 Untersuchung in der Augenklinik

Nach Aufklärung und Zustimmung zur Studienteilnahme in der Diabetesambulanz musste ein Termin für die Untersuchung durch die Ärzte der Augenklinik gefunden werden. Dazu konnten die Patienten einen Termin zu einem späteren Zeitpunkt ausmachen oder sich direkt im Anschluss an der Leitstelle der Augenklinik melden. In der Augenklinik wurden die Pupillen der Patienten mit einem Mydriatikum geweitet und der Augenhintergrund anschließend mittels Funduskopie untersucht. Nach der Untersuchung stellte der Augenarzt seine Diagnose und vermerkte sie auf dem Worksheet Erstkontakt/Funduskopie. Bei pathologischen Befunden, sei es eine Retinopathie oder andere Veränderungen am Auge, wurde der Patient von Seiten des Ophthalmologen informiert und gegebenenfalls eine Wiedervorstellung oder Therapieempfehlung außerhalb der Studie mit dem Patienten besprochen.

2.3 Erhebung und Auswertung der Daten

Die Befunde aus der Augenklinik wurden auf dem Worksheet Erstkontakt/Funduskopie vermerkt, welches anschließend wieder zur Diabetesambulanz gebracht wurde. Die Bilder der Funduskamera „Cobra“ wurden an die Ärzte der Augenklinik übermittelt. Jedes Bild wurde von zwei Augenärzten unabhängig voneinander befundet. Bei unterschiedlicher Befundung wurden die Bilder einem dritten Augenarzt vorgelegt und anschließend als Gesamtwertung zwei übereinstimmende Befunde aus insgesamt drei vorliegenden übernommen. Waren alle drei Augenärzte unterschiedlicher Ansicht, um welches Stadium es sich handelt, wurden diese Bilder als nicht auswertbar eingestuft.

Für die Bewertung der Bilder der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ gab es ein eigenes Worksheet, welches die Ärzte ausfüllten. Auf diesem wurde das jeweilige Retinopathiestadium sowohl für das rechte als auch für das linke Auge vermerkt. Der Augenhintergrund wurde anhand der ETDRS-Level beurteilt. Dabei handelt es sich um eine Zahlenskala, die anhand verschiedener Zahlenwerte das Vorliegen und den Grad der diabetischen Retinopathie beschreibt. Pathologische Befunde sowohl durch die Funduskopie als auch nach der Bildbewertung wurden durch die Ärzte der Augenklinik mit den Patienten besprochen.

Um eine Aussage über den Kenntnisstand der Patienten zur ihrer Diabeteserkrankung, deren Folgeerkrankungen und der Regelmäßigkeit ihrer Vorsorgetermine beim Augenarzt treffen zu können, wurde den Patienten ein Fragebogen ausgehändigt. Diesen sollten die Patienten selbstständig ausfüllen. Bei Patienten, die Schwierigkeiten mit dem Lesen hatten, wurde der Fragebogen von einem Mitarbeiter der Diabetesambulanz vorgelesen und die Antwort des Patienten notiert. Zunächst wurden Diabetestyp und die Erkrankungsdauer erfragt. Anschließend sollten

die Patienten bei ihnen bereits bekannte Folgeerkrankungen auswählen. Es folgten Angaben zu den Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt. Dazu musste angegeben werden, ob bekannt ist, dass diese einmal im Jahr beim Augenarzt empfohlen ist und ob die Patienten diese einmal im Jahr, alle zwei Jahre, seltener oder nie wahrnehmen. Die letzten Fragen bezogen sich auf andere bekannte Augenerkrankungen und eine etwaige Sehverschlechterung in den letzten sechs Monaten als Informationen für den augenärztlichen Untersucher.

Es mussten verschiedene statistische Größen betrachtet werden, um eine abschließende Aussage zur Eignung der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ als Screeningmethode treffen zu können. Diese sollen an dieser Stelle kurz erläutert werden. Um ein Screeningverfahren in den klinischen Alltag zu integrieren, muss dieses eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Für unsere Diabetesambulanz legten wir für beide Größen einen Wert von über 90 % fest. Die Sensitivität beschreibt dabei die Erkennung von erkrankten Personen durch einen Test. Über den positiven prädiktiven Wert wird die Wahrscheinlichkeit beschrieben, mit der ein Patient mit positivem Testergebnis auch tatsächlich krank ist. Außerdem wird die Spezifität genutzt, um gesunde Personen herauszufiltern und mit dem negativen prädiktiven Wert wird die Wahrscheinlichkeit angegeben, dass Personen mit einem negativen Testergebnis auch tatsächlich gesund sind (Schirren et al. 2019).

Die Zusammenführung der Daten der verschiedenen Worksheets und des Fragebogens erfolgte in einer Excel-Tabelle. Um die Patientenkollektive mit und ohne diabetische Retinopathie zu vergleichen, wurde der Zweistichproben-t-Test ungepaarter Variablen mit unterschiedlichen Varianzen angewendet und der p-Wert berechnet. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 festgelegt. Da von einer Patientin zwei Akten vorlagen, wurde die unvollständige Akte ohne Funduskopiebefund aus der Gesamtauswertung entfernt.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektivbeschreibung

Es nahmen insgesamt 155 Patienten an der Studie teil. Darunter fanden sich 46 (29,7 %) Patienten mit einem Typ-1-Diabetes und 100 (64,5 %) Typ-2-Diabetiker. Andere Untergruppen des Diabetes mellitus, wie beispielsweise der pankreoprive Diabetes oder Gestationsdiabetes, wurden unter sonstige Diabetesformen zusammengefasst und betrafen 8 (5,16 %) Patienten unseres Kollektivs. Bei einem Patienten war die endgültige Form der Diabeteserkrankung zum Studienzeitpunkt noch ausstehend.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht verschiedener Charakteristika des Gesamtkollektivs. 84 unserer Patienten waren weiblich und 71 männlich. Im Mittel waren unsere Patienten 59,4 Jahre alt und litten seit 18,8 Jahren an ihrer Diabeteserkrankung. Der HbA1c-Mittelwert lag bei 7,6 % und der mittlere BMI betrug 30,4 kg/m². Des Weiteren bekamen 118 Patienten (76,1 %) zusätzlich eine antihypertensive Therapie.

Tabelle 2: Beschreibung des Gesamtkollektivs

In den Basismerkmalen des Patientenkollektivs zeigte sich, dass die Patienten der Diabetesambulanz einen erhöhten HbA1c-Wert, eine langjährige Erkrankungsdauer sowie eine Adipositas aufwiesen. Die Werte beziehen sich auf den Mittelwert \pm Standardabweichung.

Patienten	n = 155
Alter in Jahren	59,4 \pm 14,9
Erkrankungsdauer in Jahren	18,8 \pm 12,1
HbA1c in %	7,6 \pm 1,38
BMI in kg/m ²	30,4 \pm 6,82
Antihypertensive Therapie	n = 118

Es erfolgte die Unterteilung des Gesamtkollektivs in zwei Untergruppen, nämlich die Patienten mit funduskopisch nachgewiesener diabetischer Retinopathie und die Patienten ohne. Anschließend wurden diese beiden Gruppen anhand verschiedener Merkmale verglichen, siehe Tabelle 3. Es nahmen 135 Patienten an der augenärztlichen Untersuchung teil. Bei 33 Patienten wurde dabei eine diabetische Retinopathie diagnostiziert und bei 100 Patienten bestanden keine diabetischen Fundusveränderungen. Bei zwei Patienten konnte in der Funduskopie keine ausreichende Beurteilung stattfinden. Diese wurden für den Vergleich zwischen den Gruppen nicht berücksichtigt. In der Gruppe mit diabetischer Retinopathie fanden sich 20 Frauen und 13 Männer sowie acht Typ-1-Diabetiker (24,2 %) und 23 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes (69,7 %).

Die Geschlechterverteilung war ähnlich wie in der Grundgesamtheit. Wir fanden heraus, dass Patienten mit diabetischer Retinopathie eine signifikant längere Erkrankungsdauer aufwiesen. Diese betrug 22,6 Jahre und war damit im Mittel etwa 4,15 Jahre ($p = 0,035$) länger als bei Patienten ohne diabetische Retinopathie (18,4 Jahre). Des Weiteren konnte eine schlechtere Einstellung des Diabetes gemessen am HbA1c-Wert festgestellt werden. Dabei waren Patienten mit diabetischer Retinopathie im Mittel um 0,55 Prozentpunkte (HbA1c 7,89 %) und damit signifikant schlechter eingestellt ($p = 0,033$). Hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne diabetische Retinopathie im Hinblick auf BMI ($p = 0,3$) und Patientenalter ($p = 0,28$) gefunden werden.

Tabelle 3: Vergleich der Untergruppen mit und ohne diabetische Retinopathie

In der Tabelle finden sich die Merkmale bezogen auf zwei Untergruppen des Patientenkollektivs, nämlich Patienten mit und ohne diabetische Retinopathie. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte \pm Standardabweichung. Zusätzlich ist der p-Wert angegeben, um die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen zu verdeutlichen. Das festgelegte Signifikanzniveau beträgt 0,05. Ermittelt wurden die Werte mit dem Zweistichproben-t-Test ungepaarter Variablen mit unterschiedlichen Varianzen.

Patienten	mit Retinopathie	ohne Retinopathie	p-Wert
Alter in Jahren	61,6 \pm 12,5	59,9 \pm 14,9	0,28
Erkrankungsdauer in Jahren	22,6 \pm 10,8	18,4 \pm 11,6	0,035
HbA1c in %	7,89 \pm 1,54	7,34 \pm 1,14	0,033
BMI in kg/m ²	30,8 \pm 6,74	30,1 \pm 6,39	0,3

3.2 Teilnahme an den Vorsorgeuntersuchungen

Auf die Frage, ob unsere Patienten ($n = 155$) über die jährlichen Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt informiert sind, antworteten 89,7 % (139 Patienten) mit ja, wie in Abbildung 3 dargestellt. Dennoch nahmen nur 60 % (93 Patienten) unserer befragten Patienten auch regelmäßig jährlich an der Vorsorgeuntersuchung teil. Weitere 12,3 % (19 Patienten) gingen regelmäßig alle zwei Jahre zum Augenarzt, siehe Abbildung 4.

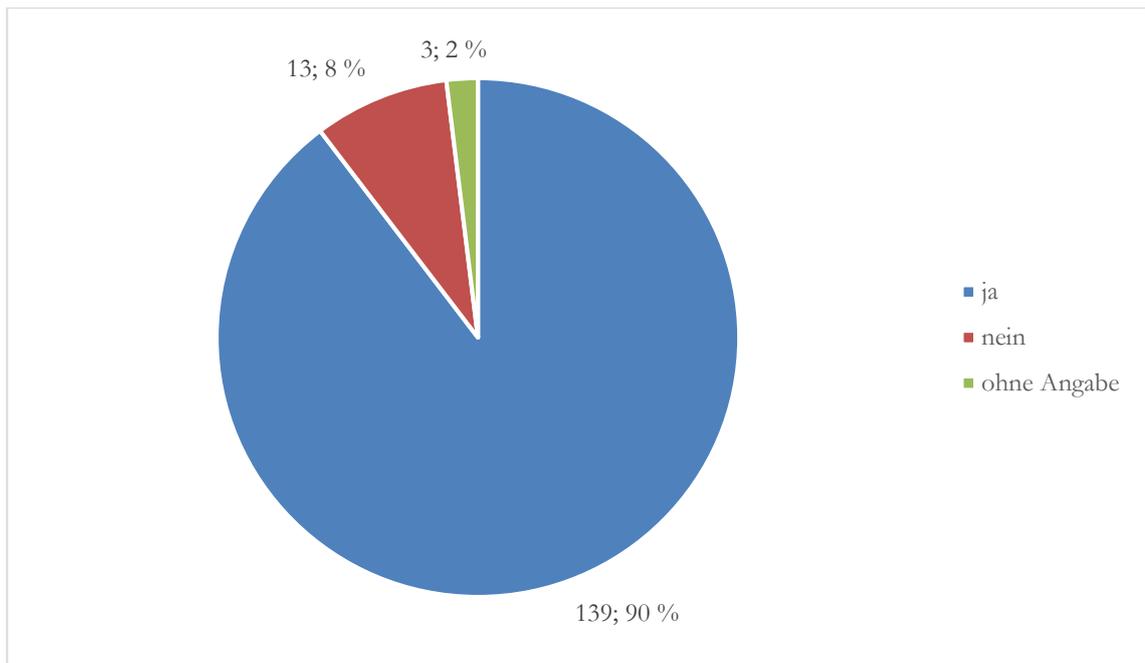


Abbildung 3: Patientenkenntnis über die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt. In dem Fragebogen wurden die Patienten dazu befragt, ob sie darüber Kenntnis hatten, dass mit einer diabetischen Vorerkrankung regelmäßige Untersuchungen bei einem Augenarzt notwendig sind. Wie in dem Kreisdiagramm dargestellt, sind 90 % der 155 ausgewerteten Patienten über diese Notwendigkeit informiert.

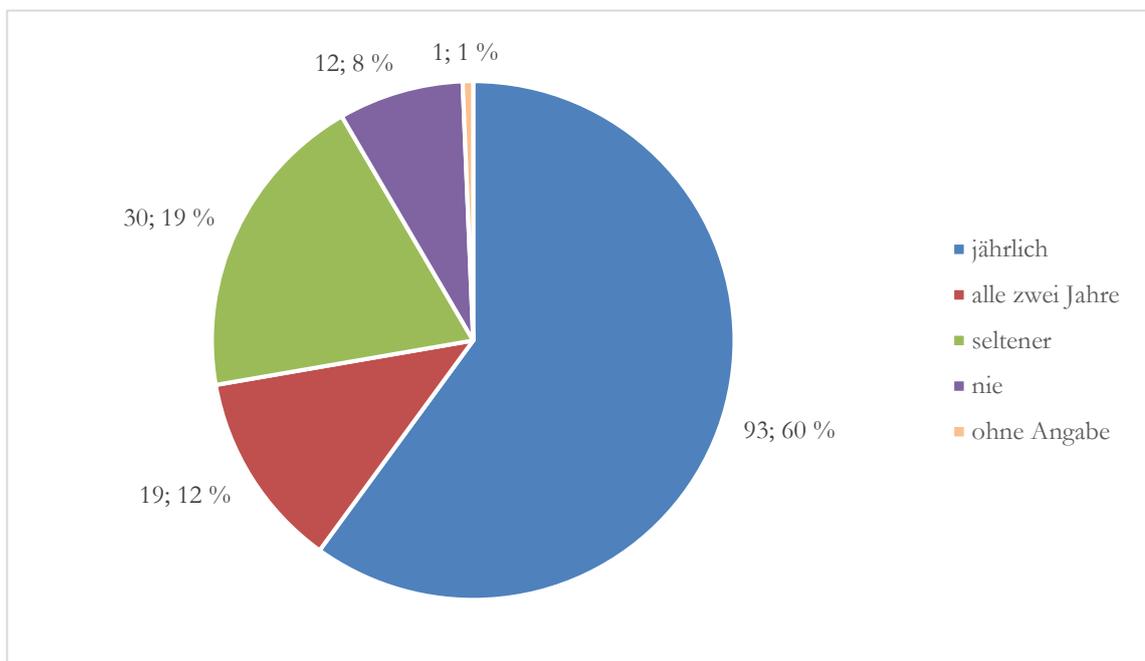


Abbildung 4: Regelmäßigkeit der Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt. Ein Großteil der insgesamt 155 ausgewerteten Patienten war darüber informiert, dass die Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt regelmäßig stattfinden sollen. Die Patienten der universitären Diabetesambulanz brachten in den meisten Fällen Risikofaktoren wie zum Beispiel arterielle Hypertonie mit, sodass ophthalmologische Vorstellungen im Intervall von einem Jahr empfohlen wurden. Hier ist dargestellt, wie oft die Patienten laut eigener Aussage zum Augenarzt gingen. Etwa zwei Drittel nahmen die Vorsorgeuntersuchungen jährlich war, während die übrigen Patienten alle zwei Jahre daran teilnahmen, manche auch seltener oder nie.

3.3 Ergebnisse der Funduskopie

An der Funduskopieuntersuchung nahmen 135 Patienten teil. Für die Auswertung unserer Studie setzten wir die Funduskopie als Goldstandard ein. Es folgen deshalb zunächst die Ergebnisse der Untersuchung in der Augenklinik. Die Einzelbefunde mit positivem Ergebnis für diabetische Retinopathie betrafen insgesamt 33 Patienten. Dies ergab eine Prävalenz von 24,4 % in unserem Patientenkollektiv. Im Fragebogen gaben von den 33 betroffenen Patienten vier (12,1 %) eine diabetische Retinopathie als bekannte Folgeerkrankung an. Die übrigen 29 Patienten (87,9 %) wussten nach eigener Aussage nichts von Veränderungen am Augenhintergrund. Bei der anschließenden Auswertung der Befunde und der Stadienzuordnung wurde jedes Auge als Einzelbefund gewertet (n = 270). Die meisten Untersuchungen waren ohne pathologischen Befund im Hinblick auf die diabetische Retinopathie (n = 212; 78,5 %), gefolgt von 41 Befunden im Stadium der nicht-proliferativen milden diabetischen Retinopathie (15,2 %). Die übrigen Befunde umfassten die Stadien der nicht-proliferativen moderaten und schweren Form. Eine proliferative diabetische Retinopathie wurde nicht beschrieben. Die Stadieneinteilung ist in Abbildung 5 dargestellt.

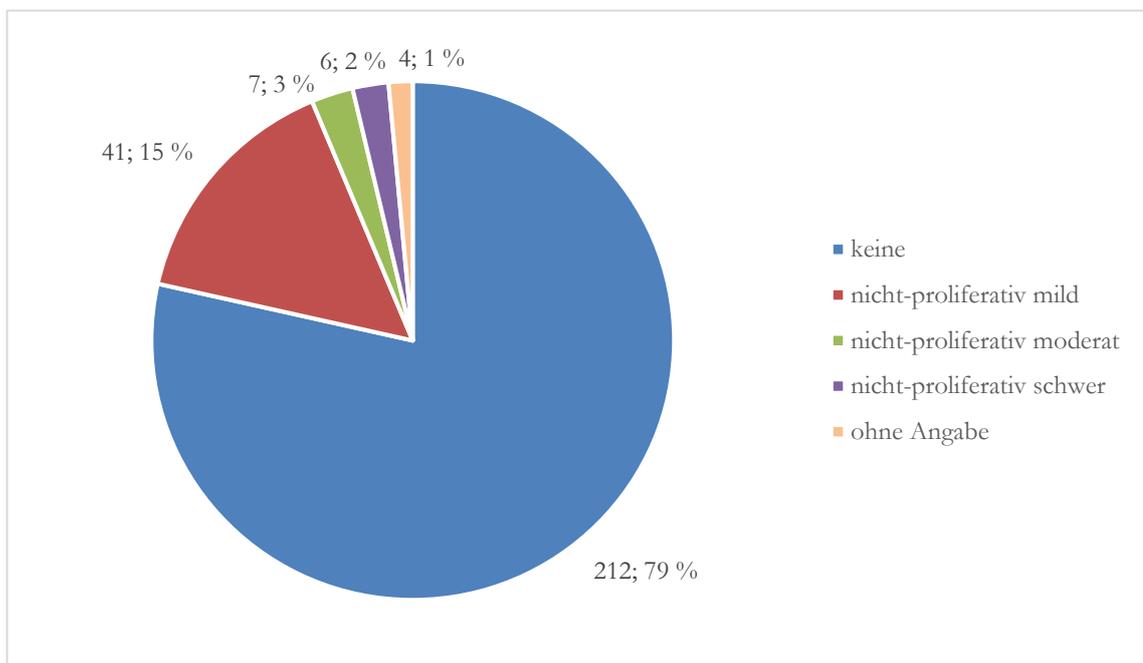


Abbildung 5: Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie in der Funduskopie. Von den teilnehmenden Patienten konnten 270 Funduskopiebefunde bei der Auswertung miteinbezogen werden. Die Stadienverteilung erstreckte sich von keinem Nachweis bis hin zur nicht-proliferativen schweren Form der diabetischen Retinopathie. Eine proliferative Form wurde bei keinem unserer Patienten diagnostiziert.

3.4 Ergebnisse der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“

Die Einzelbefunde der „Cobra“-Bilder zeigten bei 24 Patienten von insgesamt 154 Patienten positive Befunde für diabetische Retinopathie, entsprechend 15,6 %. Im Fragebogen nannten 7 der 24 betroffenen Patienten eine diabetische Retinopathie als bekannte Folgeerkrankung. Die weiteren 17 Patienten gaben keine Kenntnis über eine vorliegende diabetische Retinopathie an. In der „Cobra“-Untersuchung konnten insgesamt 308 Einzelbefunde berücksichtigt werden. Die meisten Befunde ergaben keinen Anhalt für eine diabetische Retinopathie ($n = 250$; 81,2 %). Am zweithäufigsten wurde die nicht-proliferative milde Form der diabetischen Retinopathie diagnostiziert ($n = 27$; 8,77 %). Die weiteren Befunde umfassten die nicht-proliferative moderate ($n = 9$; 3 %) und schwere Form ($n = 2$; 1 %). Das Stadium der proliferativen diabetischen Retinopathie wurde bei keinem Patienten diagnostiziert. Insgesamt wurden 38 Einzelbefunde (12,3 %) mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie bewertet, wie in Abbildung 6 gezeigt wird.

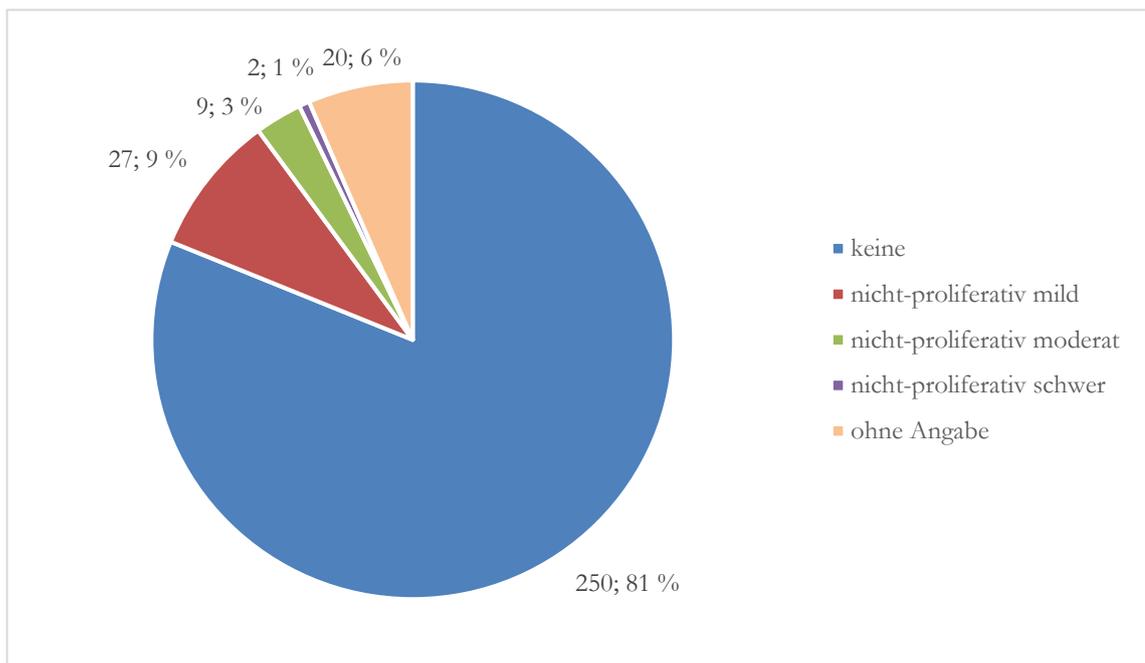


Abbildung 6: Untersuchungsergebnisse der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“. In der Untersuchung mit der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ lagen 308 Bilder zur Auswertung vor. Die Stadieneinteilung umfasste neben keiner nachweisbaren diabetischen Retinopathie ebenfalls alle Formen der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie. Die Kriterien zur Diagnose der proliferativen diabetischen Retinopathie wurden durch die Bilder bei keinem Patienten erfüllt.

Unsere Bilder wurden von zwei Augenärzten unabhängig voneinander befundet. Die unterschiedliche Übereinstimmung der einzelnen Untersucher mit den Ergebnissen der Funduskopie ist in Abbildung 7 aufgeführt. Im Vergleich von 268 Einzelbefunden erzielte Untersucher 1 eine

Übereinstimmung von 77,2 % mit den befundeten Stadien aus der Funduskopie, 207 Einzelbefunde betreffend, und Untersucher 2 von 73,9 %, entsprechend 198 Einzelbefunden. Bildbefunde, die sich zwischen Untersucher 1 und 2 unterschieden, wurden einem dritten Arzt der Augenklinik zur erneuten Beurteilung vorgelegt. Anschließend wurde das Ergebnis in die Auswertung aufgenommen, welches der Mehrheit, folglich zwei aus drei, entsprach. Bei Uneinigkeit aller drei Untersucher wurde das jeweilige Bild als nicht auswertbar eingestuft.

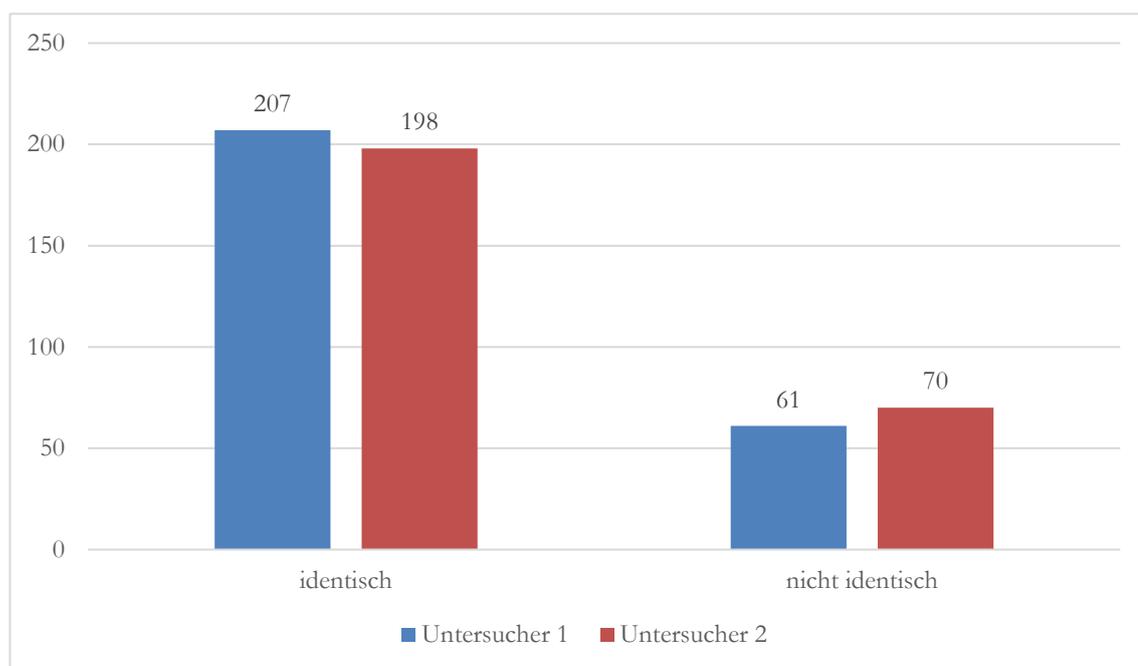


Abbildung 7: Untersucherabhängigkeit der „Cobra“-Befunde im Vergleich zur Funduskopie. Die Bilder der „Cobra“-Kamera wurden zwei augenärztlichen Kollegen jeweils unabhängig voneinander zur Beurteilung vorgelegt. Anschließend wurden die Stadien mit denen der Funduskopiebefunde verglichen. Identisch bedeutete, dass die Befunde der „Cobra“-Auswertung mit denen der Funduskopie übereinstimmten.

3.5 Direkter Vergleich der Funduskopie und der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“

3.5.1 Sensitivität und Spezifität der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“

Um die Eignung der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ herauszufinden, legten wir die Funduskopie durch den Augenarzt als Goldstandard fest und stellten eine Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität der Funduskamera „Cobra“ auf. Es folgen zwei verschiedene Herangehensweisen, um einerseits Patienten mit Fundusveränderungen von denen ohne zu unterscheiden sowie die einzelnen Stadien im Vergleich zu berücksichtigen.

Zunächst werden die Befunde von Funduskopie und „Cobra“-Bildern anhand von positiven, also pathologischen, und negativen unauffälligen Befunden verglichen. Vier Patienten mit nicht

auswertbaren Befunden in der Funduskopie wurden nicht berücksichtigt. Lag ein pathologisches Stadium in der Funduskopie vor und mittels „Cobra“-Bildern konnte keine Aussage getroffen werden, so wurden diese Befunde als falsch negativ eingestuft. Es konnten 264 Einzelbefunde ausgewertet werden.

Allgemein erfolgte die Einteilung in richtig positive, wenn übereinstimmend ein beliebiges Stadium vorlag, und in richtig negative Befunde, wenn mit beiden Untersuchungsmethoden keine diabetische Retinopathie festgestellt wurde. Zur Gruppe der falsch positiven zählten die Befunde, in denen mittels „Cobra“-Untersuchung ein Retinopathiestadium bestimmt wurde, in der Funduskopie jedoch keine diabetische Retinopathie gesehen wurde. Entgegengesetzt verhält es sich mit den falsch negativen Befunden, da hier die „Cobra“-Befunde unauffällig waren, während die Funduskopiebefunde pathologisch ausfielen.

Aus Tabelle 4 konnten wir eine Sensitivität von 37 % für die „Cobra“-Kamera ableiten. Das bedeutet, dass von den 63 pathologischen Befunden in der Funduskopie mittels „Cobra“-Untersuchung 23 Befunde ebenfalls als pathologisch erkannt wurden. Die Spezifität dient dazu, gesunde Personen durch einen negativen Befund zu erkennen, wie es bei 189 „Cobra“-Befunden bezogen auf 201 Funduskopiebefunde der Fall war und eine Spezifität von 94 % ergab. Ebenfalls einen hohen Prozentsatz erreichte der negative prädiktive Wert (NPW) mit 83 %, also einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass die Personen mit einem negativen Befund in der „Cobra“-Auswertung auch tatsächlich gesund sind.

Tabelle 4: Vierfeldertafel zum Vergleich zwischen Funduskopie- und „Cobra“-Befunden

Dargestellt ist der Vergleich zwischen pathologischen und unauffälligen Befunden sowohl in der Funduskopie als auch bei den „Cobra“-Bildern zur Bewertung von Sensitivität und Spezifität der nicht-mydratischen Funduskamera „Cobra“. Die Funduskopie wurde als Goldstandard festgelegt. Die berechnete Sensitivität für die „Cobra“-Kamera lag bei 37 %, die Spezifität bei 94 %.

Funduskamera „Cobra“	Funduskopie			
	pathologisch	unauffällig		
positiv	23	12	PPW	0,66
negativ	40	189	NPW	0,83
	Sensitivität	Spezifität		
	0,37	0,94		

PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert.

Im Folgenden sollen die Untersuchungsbefunde im direkten Vergleich analysiert werden. Hierzu wurden die Befunde, die in beiden Verfahren als nicht auswertbar eingestuft wurden, aus den 268 vergleichbaren Befunden entfernt, ebenso diejenigen, die bei unauffälligem Funduskopiebefund einen nicht auswertbaren Funduskamerabefund zeigten. Insgesamt standen 255 Befunde für die Vierfeldertafel mit direktem Stadienvergleich zur Verfügung.

Als Besonderheit betrachteten wir hier allerdings nicht, ob ein pathologischer Befund vorlag oder nicht, sondern setzten die Stadien in den direkten Vergleich. Somit bedeutete ein richtig positiver Befund, dass in beiden Verfahren, bei Betrachtung desselben Auges, übereinstimmende pathologische Befunde vorlagen. Richtig negative Befunde umfassten somit alle Befunde aus beiden Verfahren, die unauffällig waren. Die falschen Befunde teilten sich demnach wie folgt auf: falsch negativ beschrieb die Befunde, bei denen die „Cobra“-Kamera einen niedrigeren Schweregrad zeigte und falsch positiv fasste alle Befunde zusammen, die mittels „Cobra“-Kamera ein schwerwiegenderes Stadium als in der Funduskopie diagnostiziert bekamen. Zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität der nicht-mydratischen Funduskamera „Cobra“ wird mit Tabelle 5 eine modifizierte Vierfeldertafel gewählt. Die Sensitivität lag bei 37 % und die Spezifität bei 89 %. Es fiel außerdem ein negativer prädiktiver Wert von 91 % auf.

Tabelle 5: Vierfeldertafel angepasst an das Studiendesign zum Vergleich der Stadiengenauigkeit

In der dargestellten modifizierten Vierfeldertafel stehen sich die Befunde aus Funduskopie und „Cobra“-Bildern anhand der Stadienübereinstimmung gegenüber. Dies diente in abgewandelter Form ebenfalls der Ermittlung von Sensitivität und Spezifität der „Cobra“-Kamera. Die Tafel ist so zu verstehen, dass pathologische Befunde der Funduskopie mit den jeweiligen Bildbefunden verglichen wurden. Dabei wurde in elf Fällen jeweils ein übereinstimmendes Stadium der diabetischen Retinopathie diagnostiziert. In 19 weiteren Fällen erbrachte die „Cobra“-Auswertung ein niedrigeres Stadium (negativ) und in 23 Fällen ein höheres Stadium (positiv) als die Funduskopiebefunde. Bei 202 Befunden wurden weder in der Funduskopie noch in den „Cobra“-Bildern Anzeichen einer diabetischen Retinopathie gesehen. Hieraus ergab sich eine Sensitivität von 37 % und eine Spezifität von 89 %.

Funduskamera „Cobra“	Funduskopie			
	pathologisch	unauffällig		
positiv	11	23	PPW	0,32
negativ	19	202	NPW	0,91
	Sensitivität	Spezifität		
	0,37	0,89		

PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert.

3.5.2 Verteilung der Retinopathiestadien im Vergleich zwischen den Untersuchungsverfahren

Im direkten Vergleich zwischen Funduskopie und „Cobra“-Bildern konnten 268 Einzelbefunde berücksichtigt werden. Diese wurden hinsichtlich des Vorliegens einer diabetischen Retinopathie und anschließend der genauen Stadienverteilung ausgewertet und verglichen.

Wie in Abbildung 8 gezeigt, wurden in der Funduskopie 52 diabetische Retinopathien (19 %) beschrieben, während mit der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ 37 pathologische Befunde (13,8 %) diagnostiziert wurden. Es fanden sich gleich viele Befunde ohne pathologische Hinweise auf eine diabetische Retinopathie ($n = 212$; 79,1 %). Außerdem wurde in der Funduskopie mit $n = 39$ häufiger die Diagnose der nicht-proliferativen milden diabetischen Retinopathie gestellt als bei der Bildbefundung durch die Funduskamera ($n = 26$), siehe Abbildung 9.

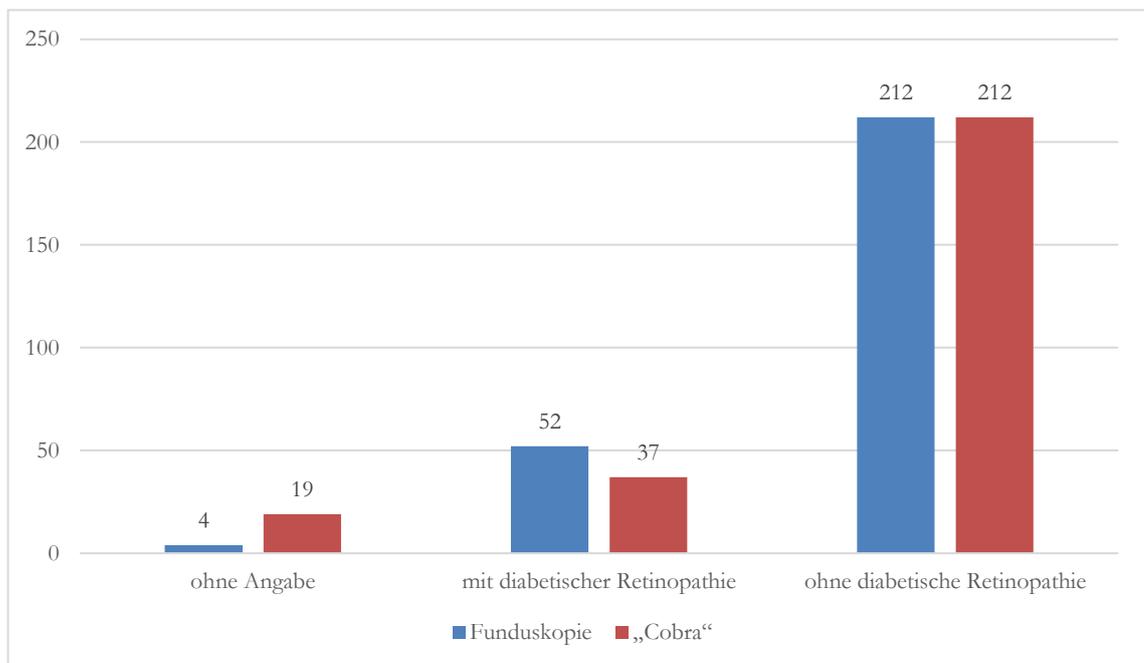


Abbildung 8: Vorliegen einer diabetischen Retinopathie im direkten Vergleich. Im direkten Vergleich zwischen Funduskopie und nicht-mydriatischer Funduskamera „Cobra“ konnten 268 Einzelbefunde miteinbezogen werden. Dabei zeigte sich, dass die „Cobra“-Bilder nicht immer eindeutig befundet werden konnten und in der Funduskopie mehr Befunde einer diabetischen Retinopathie zugeordnet wurden. Die gleiche Anzahl an Befunden ohne diabetische Retinopathie war zufällig und betraf nicht die gleichen Patienten, wie in Abbildung 10 und Abbildung 11 deutlich wird.

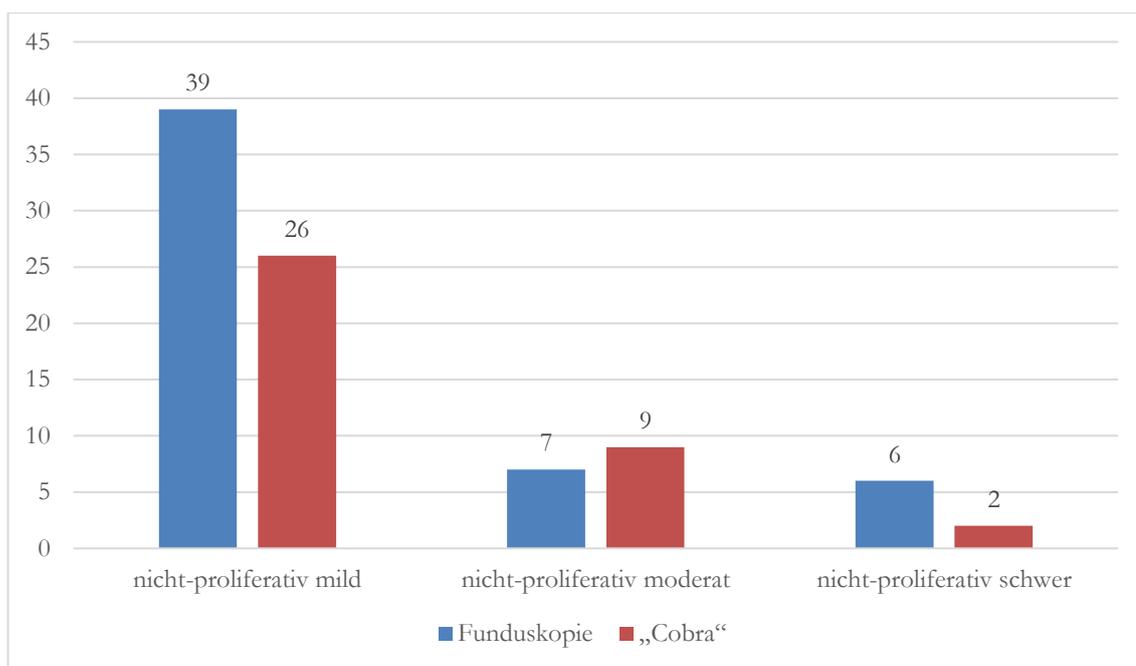


Abbildung 9: Stadienverteilung im direkten Vergleich. Für den direkten Stadienvergleich konnten 52 Funduskopiebefunde sowie 37 Bilder der nicht-mydratischen Funduskamera „Cobra“ berücksichtigt werden, siehe auch Abbildung 8. Dies entsprach den Befunden mit pathologischen Merkmalen einer diabetischen Retinopathie. Mit der „Cobra“-Kamera ließen sich die befundeten nicht-proliferativen milden und schweren Formen nicht vollständig reproduzieren.

Beide Verfahren ergaben 212 unauffällige Befunde. Dabei handelte es sich jedoch nicht um die gleichen Patienten. Von den 212 unauffälligen Befunden in der Funduskopie wurden 189 in der „Cobra“-Untersuchung ebenfalls als unauffällig beschrieben, wie man Abbildung 10 entnehmen kann. Zwölf „Cobra“-Bilder wurden mit nicht-proliferativer milder Retinopathie befundet, elf weitere Befunde waren nicht auswertbar.

189 von den 212 in der „Cobra“-Untersuchung als unauffällig bewerteten Befunden waren in der Funduskopie ebenfalls unauffällig. Des Weiteren wurden 20 nicht-proliferativ milde und drei nicht-proliferativ moderate Formen in der Funduskopie beschrieben, wie in Abbildung 11 dargestellt ist.

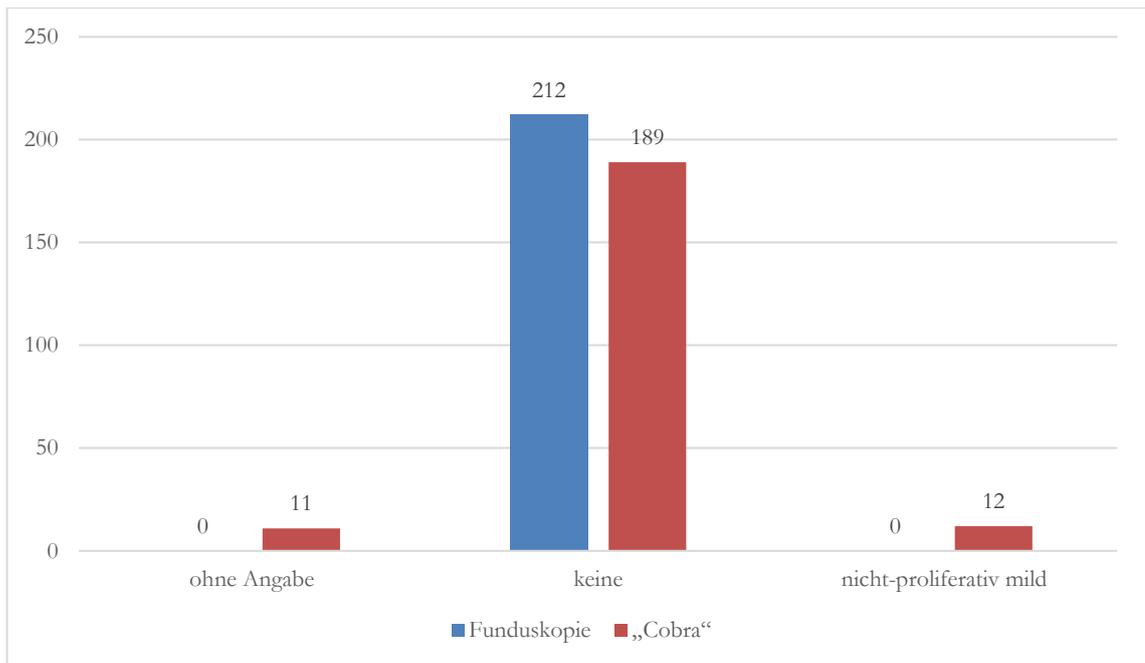


Abbildung 10: „Cobra“-Befunde bezogen auf unauffällig bewertete Funduskopiebefunde. Diese Abbildung dient zur Veranschaulichung der Befunde ohne Nachweis einer diabetischen Retinopathie im Vergleich der Untersuchungsverfahren wie in Abbildung 8 dargestellt. In der Gegenüberstellung der genannten 212 unauffälligen Funduskopiebefunde und der zugehörigen „Cobra“-Befunde zeigten sich auch Befunde mit anderen Stadien beziehungsweise nicht eindeutig zuzuordnende Befunde aus der „Cobra“-Auswertung.

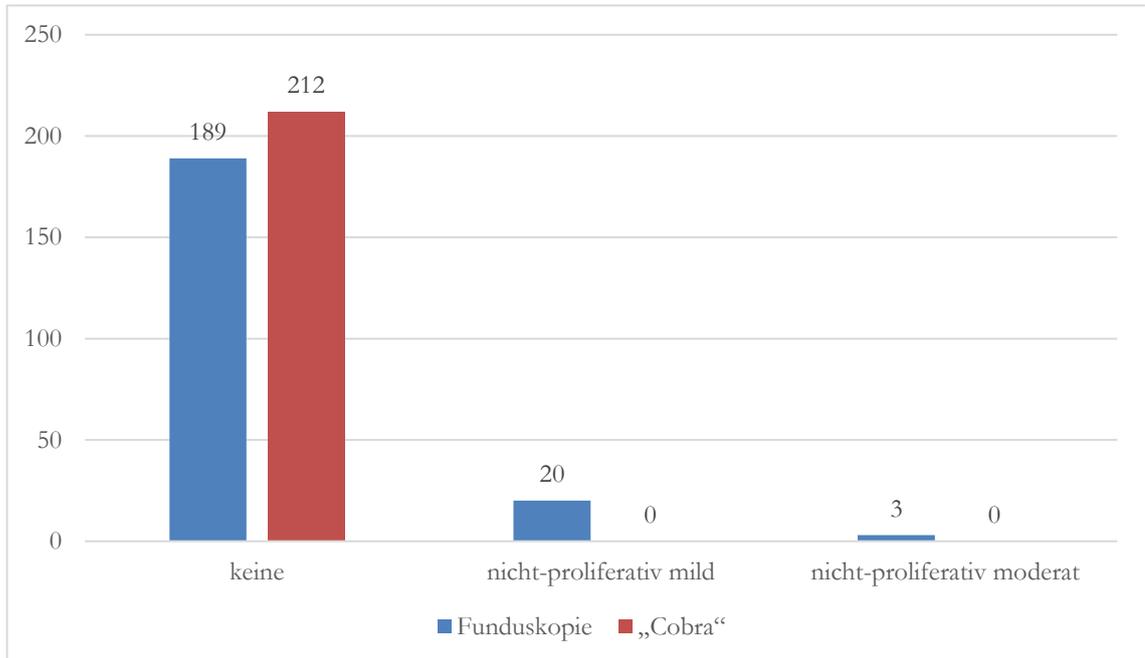


Abbildung 11: Funduskopiebefunde bezogen auf unauffällig bewertete „Cobra“-Bilder. In dieser Darstellung wird bezugnehmend auf Abbildung 8 verdeutlicht wie sich die Funduskopiebefunde aufteilen, ausgehend von den zugehörigen 212 unauffälligen „Cobra“-Befunden betrachtet.

3.5.3 Erkennung der nicht-proliferativen milden diabetischen Retinopathie

Ein weiterer Aspekt der Auswertung war die Erkennung des Stadiums mit den wenigsten Veränderungen des Augenhintergrundes, die nicht-proliferative milde diabetische Retinopathie. Wurde nur dieser Befund in der Funduskopie berücksichtigt, ergab dies 39 Befunde. Davon wurden bei den gleichen Patienten zehn nicht-proliferative milde Befunde in der „Cobra“-Auswertung angegeben, wie Abbildung 12 zu entnehmen ist. Es wurden mit der „Cobra“-Kamera demnach 25,6 % der nicht-proliferativen milden diabetischen Retinopathien übereinstimmend erkannt.

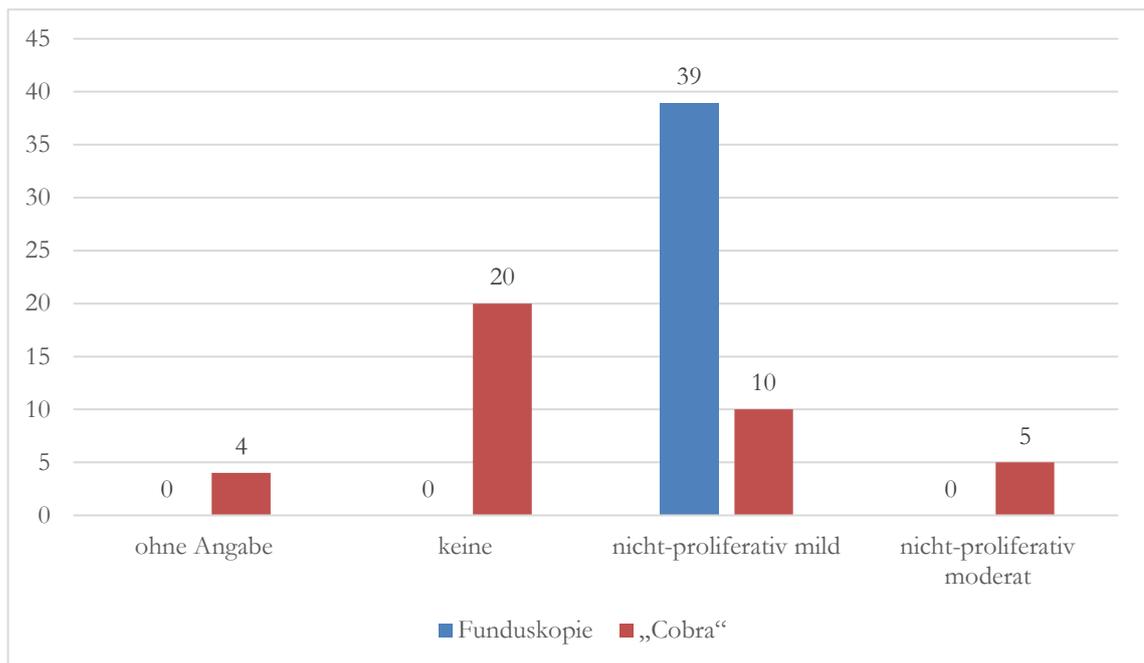


Abbildung 12: Nicht-proliferative milde Retinopathiefunde der Funduskopie im Vergleich. Da es sich bei dem nicht-proliferativen milden Stadium der diabetischen Retinopathie um die erste Stufe handelt, ist eine Erkennung in diesem Stadium besonders wichtig. In der Auswertung der „Cobra“-Bilder wurde dieses Stadium im Vergleich zu den zugehörigen 39 Funduskopiefunden nicht vollständig übereinstimmend erkannt.

Wir betrachteten die Befunde nachfolgend ausgehend von der „Cobra“-Auswertung, wie in Abbildung 13 dargestellt. Es waren 26 nicht-proliferative milde Befunde in der gesamten „Cobra“-Auswertung zu finden. Davon konnten zehn Befunde in der Funduskopie bestätigt werden. Dagegen wurden zwölf Befunde durch die Funduskopie widerlegt und zwei Patienten wiesen in der Funduskopie ein deutlich schwerwiegenderes Stadium auf.

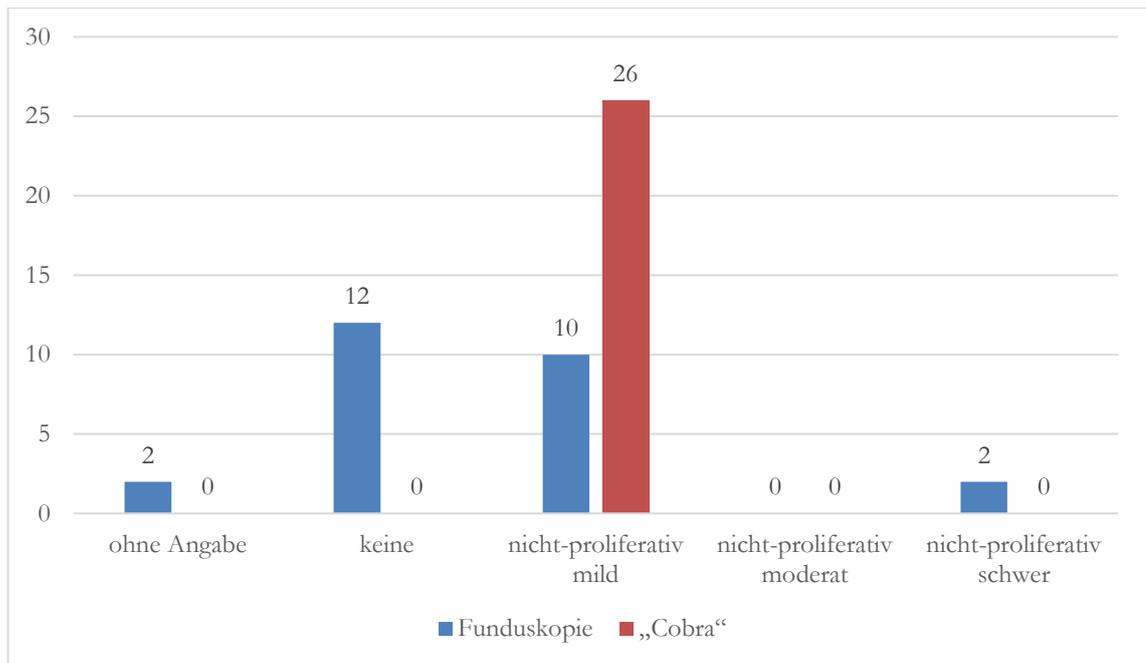


Abbildung 13: Nicht-proliferative milde Befunde der „Cobra“-Bilder im Vergleich. Es wurden die in der Auswertung der „Cobra“-Kamera diagnostizierten nicht-proliferativen milden Befunde der diabetischen Retinopathie betrachtet und es zeigte sich, dass in der Funduskopie im Vergleich mehr Befunde ohne Pathologie gewertet wurden.

3.5.4 Erkennung pathologischer Funduskopiebefunde durch die „Cobra“-Kamera

Die Funduskopie wurde für unsere Studie als Goldstandard festgelegt. Im Folgenden wurden daher alle pathologischen Befunde der Funduskopie herangezogen und ein Vergleich mit den zugehörigen „Cobra“-Befunden erstellt.

Für die Auswertung konnten 52 pathologische Einzelbefunde aus der Funduskopie berücksichtigt werden. Darunter waren 39 nicht-proliferative milde Befunde. Des Weiteren konnten sieben moderate und sechs schwere nicht-proliferative Formen der diabetischen Retinopathie gesehen werden. Da es hier um den Vergleich ausgehend von pathologischen Funduskopiebefunden gehen soll, wurden nicht auswertbare und unauffällige Befunde nicht berücksichtigt. Im Vergleich dazu wurden anhand der Bilder der nicht-mydratischen Funduskamera 23 Befunde als pathologisch bewertet. 23 weitere Befunde ergaben laut „Cobra“-Auswertung keinen auffälligen Befund des Augenhintergrunds, das bedeutet, dass 44,2 % (23 von 52) der pathologischen Befunde mit der „Cobra“ entdeckt wurden, allerdings nicht in übereinstimmenden Stadien. Unter den „Cobra“-Befunden fanden sich zwölf mit nicht-proliferativer milder diabetischer Retinopathie, neun im Stadium nicht-proliferativ moderat und weitere zwei wurden als nicht-proliferativ schwer eingestuft. Die Aufteilung ist in Abbildung 14 dargestellt.

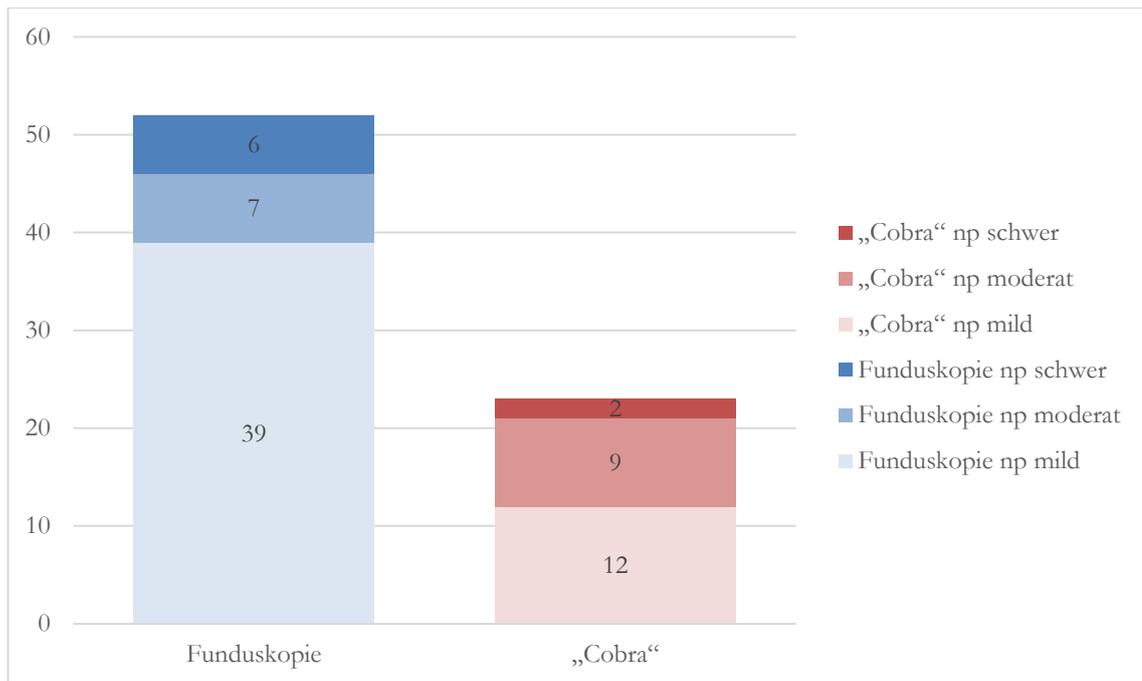


Abbildung 14: Befundvergleich ausgehend von den pathologischen Stadien in der Funduskopie. In den Einzelbefunden der Funduskopie zeigten sich 52 pathologische Befunde in den Formen der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie. Die „Cobra“-Befunde zeigten die gleichen Stadien, jedoch im Vergleich in unterschiedlicher Anzahl. np: nicht-proliferativ.

Legte man den Fokus abschließend auf die therapierlevanten Stadien der nicht-proliferativen moderaten und schweren diabetischen Retinopathie, konnte festgestellt werden, dass die Funduskamera „Cobra“ nicht alle Befunde der Funduskopie reproduzieren konnte, siehe Abbildung 15. In der Funduskopie wurden sieben nicht-proliferative moderate und sechs nicht-proliferative schwere diabetische Retinopathiestadien befundet, während die „Cobra“-Auswertung vier nicht-proliferative moderate und zwei nicht-proliferative schwere Befunde ergab. Dabei deckten sich nur drei der „Cobra“-Befunde nicht-proliferativ moderat mit denen der Funduskopie. Zwei der nicht-proliferativen schweren Befunde der Funduskopie wurden außerdem in der „Cobra“-Auswertung mit dem weniger schwerwiegenden Stadium nicht-proliferativ mild befundet.

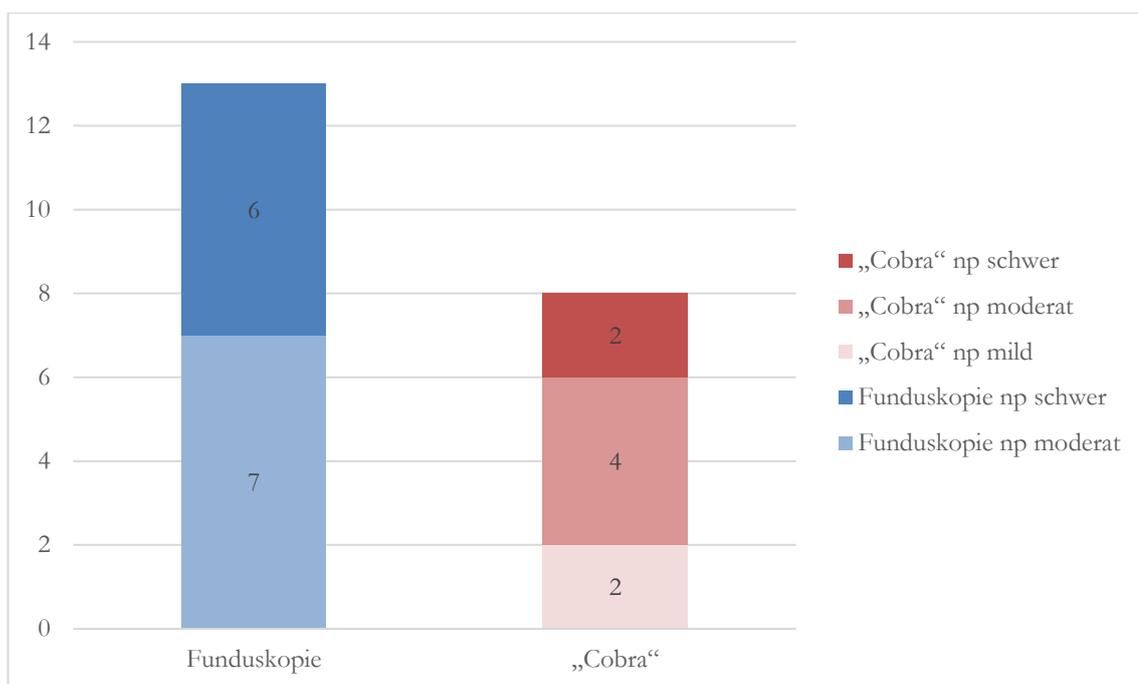


Abbildung 15: Stadienverteilung therapierelevanter Befunde der Funduskopie im Vergleich. Die nicht-proliferativen moderaten und schweren Formen der diabetischen Retinopathie gehören zu den therapierelevanten Befunden, wenn auch nicht immer eine Therapie im moderaten Stadium notwendig ist. In der Funduskopie traten 13 Befunde dieser Stadien auf. Die Auswertung der „Cobra“-Bilder ergab mit acht Befunden eine unterschiedliche Stadienaufteilung und zeigte zusätzlich zwei als nicht-proliferativ mild befundete Bilder. np: nicht-proliferativ.

Schaute man auf den Fragebogen, wussten drei von vier Patienten mit nicht-proliferativem moderatem Befund von ihrer diabetischen Retinopathie (entsprechend 75 %) und zwei von drei Patienten (66,67 %) mit nicht-proliferativer schwerer Form war ihre Folgeerkrankung bereits bekannt. Jeweils einem Patienten wurde demnach in unserer Studie die Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Retinopathiestadium gestellt.

4 Diskussion

4.1 Bezug zur Fragestellung

Mit unserer Studie wollen wir die Versorgung unserer Patienten mit diabetischer Retinopathie beleuchten, die Prävalenz in der universitären Diabetesambulanz herausfinden und Sensitivität und Spezifität der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ ermitteln. Damit möchten wir evaluieren, ob sich die „Cobra“-Kamera als Screeningmethode für die diabetische Retinopathie eignet. Die diabetische Retinopathie ist eine häufige Komplikation des Diabetes mellitus und kann wiederum selbst zu Komplikationen führen, zum Beispiel zum vollständigen Verlust der Sehkraft. Deswegen braucht es ein schnell und gut verfügbares Screening, um frühe Stadien erkennen und behandeln zu können. Die nicht-mydriatische Funduskamera „Cobra“ kann dafür als Screeningmethode in Betracht gezogen werden und wurde in unserer universitären Diabetesambulanz getestet.

4.2 Hintergrund der Arbeit

Die Diabetespatienten sind angehalten, jährlich zum Augenarzt zu gehen, damit frühzeitig Fundusveränderungen festgestellt werden können. Außerdem ist für viele Patienten die Teilnahme an regelmäßigen Untersuchungen und Verlaufskontrollen bezüglich ihrer Diabeteserkrankung, zum Beispiel beim Diabetologen oder Hausarzt, erforderlich. Wenn eine effektive Screeningmethode in den Diabetesambulanzen vorhanden wäre, könnte die Anzahl der Arztbesuche reduziert und die Intervalle für die Untersuchungen beim Facharzt für Augenheilkunde verlängert werden. Die Funduskopiebilder können durch geschultes Personal bei den Diabeteskontrollen erstellt und digital zur Auswertung an den Ophthalmologen übertragen werden. Dieser kann den Patienten bei Veränderungen direkt zur weiteren Abklärung einbestellen. Wir erhoffen uns dadurch eine erhöhte Patientencompliance. Bis zum Termin beim Augenarzt vergehen in manchen Fällen Wochen bis Monate. Wenn die Patienten durch im Screening entdeckte Auffälligkeiten einbestellt werden, könnten sie je nach Dringlichkeit gegebenenfalls einen früheren Termin bekommen. Um die Progression der Erkrankung möglichst gering zu halten, müssen entsprechende Strukturen etabliert werden, die eine schnelle Bildbefundung und Terminvergabe beinhalten. Die Patienten müssen schnellstmöglich einer Behandlung zugeführt werden und entsprechende Vorsorge- und Nachsorgetermine wahrnehmen können.

Die „Cobra“-Kamera bietet dafür einige Vorteile. Für den Patienten wahrscheinlich die bedeutendsten sind, dass keine Mydriasis erforderlich ist und damit die Fahrtauglichkeit nach der Untersuchung uneingeschränkt bleibt. Außerdem geht die Untersuchung schnell und der Patient hat zunächst nur einen Anlaufpunkt, obwohl die Bildaufnahme und die Interpretation an unterschiedlichen Orten stattfinden. Um den Patienten die Teilnahme an den augenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen zu erleichtern und sie für diese zu sensibilisieren, sollte das Screening, wann immer möglich, in die Routineuntersuchungen zur Diabetesvorsorge miteinbezogen werden. Auch damit lässt sich möglicherweise die Compliance erhöhen und damit die Regelmäßigkeit, mit der die Patienten an den Untersuchungen teilnehmen.

4.3 Methoden und Auswertung

Die der Arbeit zugrundeliegende Studie wurde mit Patienten einer universitären Diabetesambulanz durchgeführt. Oft werden Patienten vom Hausarzt oder niedergelassenen Diabetologen überwiesen, wenn sich die Blutzuckereinstellung als schwierig gestaltet. Es muss in Betracht gezogen werden, dass unsere Patienten womöglich einen insgesamt schlechter eingestellten Diabetes mellitus und dadurch möglicherweise mehr Risikofaktoren und Komplikationen mit sich bringen als das Patientengut in den Praxen. Zusätzlich weisen die meisten unserer Patienten (76,13 %) kardiovaskuläre Risikofaktoren wie zum Beispiel die arterielle Hypertonie auf.

4.4 Fehlerquellen

In einer klinischen Studie gibt es verschiedene Aspekte, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können und Fehlerquellen darstellen. Im Folgenden werden einige Fehlerquellen bezogen auf unser Studiendesign erörtert.

Im Allgemeinen kann man davon ausgehen, dass zusätzliche Arzttermine, in unserem Fall beim Augenarzt, zum Teil vergessen, abgelehnt oder nicht wahrgenommen werden. Für die Studienteilnahme war es jedoch notwendig, dass unsere Patienten zusätzlich zu ihrem Termin in der Diabetesambulanz einen Termin in der Augenklinik vereinbarten. Dennoch gelang es nicht bei allen Patienten, eine augenärztliche Untersuchung durchzuführen.

Des Weiteren ist es wichtig, dass das Personal im Umgang mit der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ geschult ist und damit umzugehen weiß, um eine bestmögliche Bildqualität zu erreichen. Nicht überall sind Augenärzte oder speziell augenärztliches Fachpersonal ausreichend verfügbar. Deswegen ist es erforderlich, dass auch das Personal der Diabetesambulanzen mit der Kamera gut auswertbare Bilder erzeugt. Insgesamt ist die „Cobra“-Kamera leicht zu bedienen und die Bilder sind innerhalb weniger Minuten erstellt. Es entsteht somit weder für den

Patienten noch für das Personal ein großer Mehraufwand pro Patienten. Im Praxisalltag kommt allerdings viel Arbeit dazu, wenn bei jedem Diabetespatienten Bilder erstellt werden sollen. Eine Möglichkeit wäre, das Screening beispielsweise nur einmal im Jahr in die Routineuntersuchungen zu integrieren. Außerdem ist zu bedenken, dass manche Mitarbeiter den Umgang möglicherweise besser beherrschen als andere und dadurch unterschiedlich gut auswertbare Bilder entstehen. Die Bilder sind digital auf einem Laufwerk gespeichert, sodass eine schnelle Übertragung erfolgen kann. Technische Schwierigkeiten und begrenzte Zeiträume im Arbeitsalltag der Augenärzte können zu Verzögerungen der Befundung und Mitteilung an die Patienten führen.

Wie wir in unserer Auswertung sehen konnten, befunden die unterschiedlichen Augenärzte die Bilder auch nicht gänzlich übereinstimmend. Es konnte dennoch eine ähnlich hohe Trefferquote im Vergleich mit den Stadien der Funduskopie erzielt werden. Zwei Kollegen aus der Augenklinik befundeten die Bilder unabhängig voneinander und erzielten in 77,2 % beziehungsweise in 73,9 % eine Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen der Funduskopie. Es ist anzunehmen, dass auch in der Funduskopie Abweichungen entstehen würden, wenn zwei unterschiedliche Ärzte den gleichen Patienten untersuchen. Möglicherweise hängt die Beurteilung aber auch von der Erfahrung des befundenden Arztes ab, von der Zeit, die er sich bei der Auswertung nimmt und damit der Genauigkeit sowie von der Bildqualität der Kamera. Hier ist zu hinterfragen, ob durch die Möglichkeit, die Bilder der Kamera beliebig lange zu studieren, ein Vorteil entsteht im Vergleich zur nötigeren schnelleren Beurteilung bei teilweise unruhigen Patienten während der Funduskopie.

Die Mitarbeiter unserer Diabetesambulanz haben jeweils nur eine Einstellung pro Auge vorgenommen, die Makula in Bildmitte und den Sehnerven am Bildrand abbildend. Außerdem wurde keine Weitstellung der Pupille durchgeführt. Periphere Veränderungen sind dadurch eventuell nicht abgebildet und werden durch unsere Methode übersehen.

Die Patienten der Diabetesambulanz sind langjährige Patienten, die sich mehrmals im Jahr vorstellen und oft besteht eine gute Arzt-Patienten-Beziehung. Im Fragebogen wurde das Wissen der Patienten zu ihrer eigenen Erkrankung abgefragt sowie die Auskunft über die regelmäßige Wahrnehmung der augenärztlichen Untersuchung, teilweise bei Leseschwierigkeiten im Gespräch mit den Mitarbeitern. Manche Patienten zeigten eventuell eine Befangenheit bei der Beantwortung, da sie möglicherweise befürchteten, bei den Mitarbeitern einen negativen Eindruck zu hinterlassen. Obwohl die Auswertung jeglicher Patienteninformationen im Nachhinein anonymisiert erfolgte, ist anzunehmen, dass auf einigen Fragebögen Kreuze bei den Antworten gemacht wurden, die die Patienten als richtig empfanden, die aber nicht zwangsläufig der Wahrheit entsprachen.

4.5 Diskussion der Ergebnisse

4.5.1 Teilnahme an den Vorsorgeuntersuchungen

Wir bewegen uns immer mehr in Richtung individualisierter Medizin, weshalb man sich langsam von strengen Kontrollintervallen löst. Da unsere Patienten jedoch oft Risikofaktoren mitbringen, ist nach den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft eine jährliche augenärztliche Vorsorgeuntersuchung angeraten (Hammes et al. 2020). Darüber sind unsere Patienten gut informiert, jedoch nehmen nicht alle diese Möglichkeit auch wahr. Knapp 90 % unserer Patienten gaben an, von den Empfehlungen der jährlichen Vorsorgeuntersuchung zu wissen, jedoch teilten nur 60 % mit, an dieser auch im jährlichen Abstand teilzunehmen. Um die Patienten für das Thema zu sensibilisieren und zum Besuch beim Augenarzt zu ermutigen, bedarf es der Unterstützung von behandelnden Allgemeinmedizinerinnen und Diabetologen, die in ihren Routineuntersuchungen immer auch die Frage nach der letzten augenärztlichen Untersuchung einbauen und ihre Patienten gegebenenfalls an diese erinnern sollten.

72,3 % (112 von 155) unserer Patienten gaben an, regelmäßige Untersuchungen beim Augenarzt wahrzunehmen. Dennoch finden wir unter eben diesen Patienten nach eigenen Angaben knapp 80 % (29 von 33) erstdiagnostizierte diabetische Retinopathien. Zu wenige wissen insgesamt von der bereits bestehenden Komplikation ihrer Diabeteserkrankung und der nötigen Abklärung sowie Therapiemöglichkeiten und weiteren Folgen, wie zum Beispiel der Erblindung.

4.5.2 Prävalenz der diabetischen Retinopathie

In unserem Patientenkollektiv konnten wir insgesamt eine Prävalenz der diabetischen Retinopathie von 24,4 % feststellen. In einer Metaanalyse wurde eine weltweite Prävalenz der diabetischen Retinopathie von 35,4 % unter den Patienten mit Diabetes mellitus geschätzt (Lee et al. 2015). In der Gutenberg Health Study wurde für die Region Mainz eine Prävalenz von 21,7 % angegeben (Raum et al. 2015). Damit ist die Häufigkeit der diabetischen Retinopathie in unserer Diabetesambulanz zwar etwas höher als in einer repräsentativen deutschen Studie, im weltweiten Vergleich ist unsere Prävalenz dafür eher niedrig. Eine mögliche Erklärung für die höhere Prävalenz unserer Studie im deutschen Vergleich ist die vorher bereits erwähnte Komplikationsrate durch Risikofaktoren unserer Patienten in der universitären Diabetesambulanz. Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie steigt durch Risikofaktoren wie längere Krankheitsdauer, höhere HbA1c-Werte sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie (Yau et al. 2012).

4.5.3 Eignung als Screeningmethode

Für eine Screeningmethode ist die Sensitivität besonders wichtig, da möglichst viele Patienten mit dem Vorliegen der Erkrankung, in diesem Fall der diabetischen Retinopathie, erkannt werden sollen. In diesem Schritt werden auch gesunde Patienten in der Rubrik falsch positiv als krank eingestuft. Im nächsten Verfahren muss daher eine hohe Spezifität vorliegen, um die gesunden Patienten nun mit negativen Befunden zu identifizieren. Patienten mit positiven Befunden und einer hohen Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit vorliegt, können anschließend weiteren Untersuchungen und einer Behandlung zugeführt werden. Deshalb muss bereits durch das Screening ein hoher Anteil tatsächlich erkrankter Patienten erkannt und dem nächsten Testverfahren zugeführt werden. Anfangs wurden eine Sensitivität und Spezifität von mindestens 80 % erwähnt und wir legten für unsere Diabetesambulanz sogar mindestens 90 % fest, um die nicht-mydratische Funduskamera „Cobra“ als Screeningmethode zu qualifizieren. Die Sensitivität mit jedoch nur 37 % hat diesen Wert nicht annähernd erreicht und deswegen ist die „Cobra“-Kamera als Screeningverfahren in erster Instanz nicht geeignet.

All diejenigen Patienten, die im ersten Schritt als positiv befundet wurden, werden einem zweiten Verfahren zugeführt. Von diesem wird eine hohe Spezifität gefordert, um diejenigen Patienten herauszufiltern, die trotz zunächst positiven Ergebnisses kein Vorliegen der gescreenten Erkrankung aufweisen. Dafür eignet sich zum Beispiel die Funduskopie, die wir als Goldstandard setzten. Aufgrund der geringen Sensitivität werden circa zwei Drittel der erkrankten Patienten durch negative „Cobra“-Befunde nicht zur Teilnahme am zweiten Verfahren geschickt. Wenn die erste Screeningmethode an den Voraussetzungen scheitert, werden zu viele Patienten mit Vorliegen der Erkrankung übersehen.

Falsch positive Befunde können im Screening nicht vermieden werden. Sie bieten aber die Chance, die Patienten auf die Erkrankung aufmerksam zu machen und es findet eine weitere Untersuchung statt. Im Falle der diabetischen Retinopathie sind die Nachteile, die sich für die eigentlich gesunden Patienten ergeben, der zusätzliche Arzttermin sowie die Dilatation der Pupillen.

Hohe Werte konnten dagegen mit der Spezifität und dem negativen prädiktiven Wert erzielt werden. Das bedeutet, dass ein hoher Anteil unserer Patienten (94 % bzw. 89 %) als richtig gesund, also ohne pathologischen Befund und ohne vorliegende Erkrankung, bewertet wurden. Des Weiteren liegt bei Patienten mit einem negativen „Cobra“-Befund mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit (83 % bzw. 91 %) keine diabetische Retinopathie vor. Diese hohen Zahlen sind jedoch kritisch zu betrachten.

Auch wenn die Funduskamera „Cobra“ als alleinige Screeningmethode ungeeignet ist, könnte sie dazu dienen, Patienten gezielt einer augenärztlichen Untersuchung zuzuführen. Man würde

auch die Patienten aufgreifen, die nicht regelmäßig zu den Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt gehen (etwa ein Drittel unserer Patienten). Des Weiteren würden auch die Patienten gezielt weitergeschickt werden, deren Veränderungen am Augenhintergrund bisher noch nicht bekannt waren. Das trifft immerhin auf knapp 90 % unserer Patienten mit auffälligem Funduskopiebefund zu. Durch die geringe Sensitivität sind jedoch viele Patienten als falsch negativ eingestuft und werden übersehen. Dabei ist das Ziel eines effektiven Screenings, dass möglichst viele der erkrankten Patienten gefunden werden.

In einer Beurteilung der American Academy of Ophthalmology zur Beurteilung der Eignung der Einfeld-Fundusfotografie als Screeningverfahren wurde angegeben, dass diese mit einer Bildauswertung durch erfahrene Befunder durchaus als Screening dienen kann, um Patienten mit diabetischer Retinopathie zu erkennen und diese an die augenärztlichen Kollegen zu überweisen (Williams et al. 2004). Die nicht-mydratische Funduskamera „Cobra“ hat sich in unserer Studie dafür nicht qualifiziert.

4.5.4 Übereinstimmung der Stadien zwischen Funduskopie und „Cobra“-Kamera

Mit der „Cobra“-Kamera konnten nur wenige nicht-proliferative milde diabetische Retinopathien richtig erkannt werden. Dabei ist gerade dieses Stadium für den weiteren Verlauf von Bedeutung. Es handelt sich hierbei um die Risikogruppe, die eine Vorstellung beim Augenarzt braucht und gegebenenfalls engmaschigere Kontrollen benötigt, um ein Vorschreiten zu vermeiden. Durch bessere Einstellung der Blutglukosewerte und Anpassung des Lebensstils kann in diesem Stadium eine Progression noch verlangsamt und im besten Fall verhindert werden. Mit den „Cobra“-Befunden wurde bei einigen Patienten auch fälschlicherweise die Diagnose einer nicht-proliferativen milden diabetischen Retinopathie gestellt. Wie bereits erwähnt, ist die Vorstellung beim Augenarzt der nächste Schritt. Patienten mit einem falsch positiven „Cobra“-Befund haben somit eine zusätzliche Untersuchung ohne weitere Konsequenzen. Die Patienten jedoch, die tatsächlich pathologische Veränderungen aufweisen, werden genauer angeschaut und eine Therapieempfehlung kommt zustande.

Von den Befunden der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie in der Funduskopie konnten in der „Cobra“-Auswertung nur ein Viertel der Befunde übereinstimmend erzielt werden. Dagegen wurden unter den nicht-proliferativen milden Befunden der „Cobra“-Kamera in der Funduskopie zwei sogar mit dem Stadium nicht-proliferativ schwer bewertet. Dennoch hat der „Cobra“-Befund darauf aufmerksam machen können, dass hier Veränderungen vorliegen und so konnte die weitere Diagnostik und Behandlung eingeleitet werden. Es ist möglich, dass so die Patienten gefiltert wurden, die ohne Screeningangebot in der Diabetesambulanz ihre Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt nicht oder zu spät wahrgenommen hätten. Insgesamt

zeigten sich starke Abweichungen zwischen Funduskopie- und „Cobra“-Befunden. Während die Funduskopie mehr pathologische Befunde aufdeckte, wurden auch viele der „Cobra“-Bilder als nicht auswertbar eingestuft. Auf der anderen Seite wurden durch die „Cobra“-Untersuchung die Bilder einiger Patienten mit pathologischen Befunden versehen, die sich in der Funduskopie nicht finden ließen. Es könnten weitere Untersuchungen mit anderen digitalen Verfahren entwickelt werden, die die Netzhaut mit solch einer guten Auflösung abbilden, dass kleinste Veränderungen früher sichtbar werden als in der funduskopischen Untersuchung durch den Augenarzt. Vorteile der nicht-mydriatischen Kamera sind die nicht erforderliche Mydriasis des Patientenauges sowie die schnelle und unkomplizierte Bilderstellung, die geschultes Personal ohne augenärztliches Fachwissen durchführen kann. In Anbetracht der genannten Vorteile und der insgesamt voranschreitenden technischen Entwicklungen ist es deshalb auch möglich, dass in Zukunft ein anderes Verfahren die Funduskopie als Goldstandard ablösen wird.

4.5.5 Digitale Bilderstellung im Vergleich

Mit der zunehmenden Digitalisierung nehmen die technischen Verfahren zur Erstellung von Fundusbildern zu. Auch für Smartphones werden verschiedene Verfahren entwickelt, so zum Beispiel die EyeArt Software der Firma Eyenuk, die mit einer Smartphone-App Bilder des Augenhintergrundes aufnimmt und mittels künstlicher Intelligenz Fundusbilder auswertet. Dabei erreicht dieses Verfahren eine Sensitivität von 95,8 % und eine Spezifität von 80,2 % (Rajalakshmi et al. 2018). Unser Verfahren mit der nicht-mydriatischen Funduskamera „Cobra“ ist der Bildauswertung durch eine Software zwar in der Spezifität überlegen, in der Sensitivität scheidet es jedoch deutlich schlechter ab. Man muss ebenfalls berücksichtigen, dass die Bildauswertung zwischen Augenarzt und Software mittels künstlicher Intelligenz verglichen wird, während in unserer Studie die Funduskopie der Bildauswertung durch Augenärzte gegenübergestellt wurde. Die Smartphone-basierte Bildaufnahme und -auswertung bietet mehr Flexibilität durch Tragbarkeit und auch ein Zeitersparnis, dennoch ist eine Dilatation der Pupillen erforderlich. Die Bilder können überall und in kurzer Zeit angefertigt werden. Die Auswertung erfolgt durch die Software nahezu sofort. Allerdings muss bei Unsicherheiten seitens der Software zusätzlich eine Mitbeurteilung durch Experten erfolgen.

Mittlerweile gibt es auch nicht-mydriatische Alternativen, die Bilder mit einer tragbaren Kamera anfertigen. Dadurch ist ein Screening von Patienten mit Diabetes mellitus auch in ländlichen Regionen und Entwicklungsländern möglich, wie eine Pilotstudie aus Indien zeigt (Gajiwala et al. 2022). Ob sich die tragbaren Kameras zur nicht-mydriatischen Retinadarstellung durchsetzen werden, bleibt abzuwarten. Es wird in den nächsten Jahren zunehmend Softwareentwicklungen und neue Verfahren der digitalisierten Fundusfotografie und Bildauswertung geben. Eine Studie

aus Montenegro erstellte mittels tragbarer nicht-mydratischer Funduskamera einen Datensatz von Fundusbildern vorwiegend junger und gesunder Probanden. Dieser soll dazu dienen, einen Standard digitaler Fundusbilder zu erstellen sowie die Softwareentwicklung zur Erkennung von retinalen Pathologien zu unterstützen (Popovic et al. 2021).

Durch die zunehmende Telemedizin, elektronische Patientenakten und digitale Datenübermittlung ist dies ein breites Feld, welches auch für die Nutzung von digitalen Screeningmethoden im Hinblick auf die diabetische Retinopathie viele Vorteile und Möglichkeiten bietet.

4.6 Schlussfolgerung

Eine Folgeerkrankung bei langjährig vorliegendem Diabetes mellitus ist die diabetische Retinopathie, weshalb augenärztliche Vorsorgen für die Patienten empfohlen werden. Da unsere Patienten in vielen Fällen weitere Risikofaktoren aufweisen, wurde das Intervall für die Vorsorgeuntersuchungen auf einmal jährlich festgesetzt. Die meisten unserer Patienten waren ausreichend über die regelmäßigen Intervalle zur Vorsorgeuntersuchung informiert, doch nur zwei Drittel nahmen tatsächlich an diesen teil. Das zeigt, dass die Patienten für Folgeerkrankungen sensibilisiert und zur Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen erinnert und ermutigt werden müssen. Die hohe Anzahl an Erstdiagnosen einer diabetischen Retinopathie in unserer Studie bekräftigt die Notwendigkeit regelmäßiger Untersuchungen. Die Patienten würden von dem Screening bei geeigneten Angeboten in der Ambulanz profitieren. Durch den geringen zeitlichen Aufwand der Bilderstellung ohne einen zusätzlichen Arzttermin könnte außerdem die Patientencompliance verbessert werden.

Für eine Screeningmethode soll im ersten Schritt ein Verfahren mit hoher Sensitivität etabliert sein. Es muss ein Großteil der erkrankten Patienten erkannt und dem nächsten Verfahren zugeführt werden. Als Screeningmethode ist die nicht-mydratische Funduskamera „Cobra“ aufgrund der niedrigen Sensitivität im Vergleich mit der Funduskopie, die wir für unsere Studie als Goldstandard setzten, nicht geeignet. Es werden zu wenige pathologische Befunde erkannt. Nichtsdestotrotz birgt die Untersuchung mit einer nicht-mydratischen Funduskamera ein gewisses Potential durch eine möglicherweise bessere Compliance der Patienten bei Integration der Untersuchung in die Routineuntersuchungen bezüglich der Diabeteserkrankung und einer dadurch höheren Teilnahmequote an der Untersuchung. Des Weiteren wurden die Patienten auf eine mögliche Folgeerkrankung ihres Diabetes mellitus aufmerksam gemacht und es erfolgte im Rahmen der Studie eine augenärztliche Untersuchung.

5 Zusammenfassung

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um eine häufige Stoffwechselerkrankung, in deren Verlauf Organschädigungen möglich sind. So kann beispielsweise der Augenhintergrund bei der diabetischen Retinopathie betroffen sein und in fortgeschrittenem Stadium zur Erblindung führen. Jeder Patient mit Diabetes mellitus ist angehalten, an regelmäßigen augenärztlichen Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen. Damit soll die diabetische Retinopathie in einem möglichst frühen Stadium erkannt und das Voranschreiten durch gezielte Maßnahmen und Therapien verhindert werden. Die wichtigste Präventionsmaßnahme ist die bestmögliche Einstellung des Diabetes mellitus sowie begleitender Risikofaktoren, angefangen bei der Modifikation des Lebensstils bis hin zur medikamentösen Therapie. Aufgrund der frühen Erkennungs- und Behandlungsmöglichkeiten ist ein Screening auf diabetische Retinopathie sinnvoll. Eine Möglichkeit stellt die nicht-mydriatische Funduskamera „Cobra“ dar, die in der Diabetesambulanz der Universitätsmedizin Göttingen auf ihre Eignung als Screeningverfahren getestet wurde.

Patienten der Diabetesambulanz sowie stationäre Patienten in diabetologischer Mitbetreuung wurden über die Studie informiert. Bei Einverständnis zur Teilnahme wurde den Patienten ein Fragebogen ausgehändigt mit Fragen zur Diabeteserkrankung, bekannten Folgeerkrankungen und der Regelmäßigkeit der augenärztlichen Verlaufskontrollen.

Mit der Funduskamera „Cobra“ wurde pro Patienten je ein Bild des Augenhintergrundes des rechten und des linken Auges erstellt. Eine Mydriasis war nicht notwendig. Für die Bedienung der Kamera musste das Personal der Diabetesambulanz lediglich im Umgang mit dieser geschult sein. Die Bilder der „Cobra“-Kamera wurden elektronisch an die Augenärzte zur Auswertung weitergeleitet, die diese unabhängig voneinander befundeten. Bei Unstimmigkeiten wurde ein dritter erfahrener Augenarzt hinzugezogen. Zum Vergleich wurden in der Augenklinik einmalig Funduskopiebefunde erhoben. Diese wurden mit den Befunden der „Cobra“-Bilder verglichen, um deren Sensitivität und Spezifität sowie die Eignung als Screeningverfahren zu beurteilen. Alle erhobenen Daten wurden mithilfe einer Excel-Tabelle erfasst und ausgewertet.

Es konnten die Daten von 155 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Davon wurde bei 33 Patienten funduskopisch eine diabetische Retinopathie diagnostiziert. Dies entspricht einer Prävalenz von 24,4 % in unserem Kollektiv, welche damit unterhalb des weltweit geschätzten Prävalenzwertes von 35,4 % liegt. Die betroffenen Patienten wiesen eine um 4,15 Jahre längere Erkrankungsdauer des Diabetes mellitus auf. Des Weiteren war der HbA1c-Wert um 0,55 Prozentpunkte höher als bei den Patienten ohne diabetische Retinopathie.

In unserem Patientenkollektiv bringt fast jeder Patient Risikofaktoren mit, zum Beispiel die ar-

terielle Hypertonie, sodass eine generelle Empfehlung für jährliche augenärztliche Untersuchungen ausgesprochen wird. Insgesamt sind unsere Patienten gut über die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt informiert (90 %). Es nehmen jedoch nur 60 % regelmäßig daran teil. Beachtet man, dass nur 12,1 % unserer Patienten von ihrer diabetischen Retinopathie wussten, muss ein wesentlicher Aspekt der Vorsorge in der Diabetessprechstunde sein, die Patienten gezielt und regelmäßig auf die Untersuchungen beim Augenarzt hinzuweisen.

In der alleinigen Auswertung der „Cobra“-Befunde ergab sich eine Prävalenz von 15,6 %. Die Bilder der Funduskamera „Cobra“ wurden von zwei Augenärzten unabhängig voneinander befundet. Es konnte eine Übereinstimmung mit der Funduskopie in 77,2 % beziehungsweise in 73,9 % der Fälle erzielt werden.

Die Ergebnisse aus Funduskopie und „Cobra“-Bildern wurden in einer Vierfeldertafel gegenübergestellt. Daraus errechnete sich für die „Cobra“-Kamera eine Sensitivität von 37 % und eine Spezifität von 94 %. Demnach werden nicht genügend erkrankte Patienten erkannt, die eine weitere Diagnostik und Behandlung benötigen würden. Mit einer Sensitivität von nur 37 % eignet sich die Funduskamera „Cobra“ nicht als Screeningmethode für die Diabetesambulanz. Dennoch erzielte sie eine hohe Spezifität von 94 %, sodass gesunde Patienten häufig als solche erkannt wurden. Durch die zusätzliche Untersuchung in der Diabetesambulanz wurden die Patienten für die Entwicklung von Folgeerkrankungen sensibilisiert. Im direkten Studienvergleich fiel die Genauigkeit der „Cobra“-Kamera mit einer Sensitivität von ebenfalls nur 37 % als nicht ausreichend aus.

Die nicht-proliferativen milden Befunde der Funduskopie konnten in den „Cobra“-Befunden nicht genügend reproduziert werden, nur ein Viertel der Befunde wurde erkannt. Dieses Stadium ist sehr wichtig in der Früherkennung, da ein Voranschreiten der diabetischen Fundusveränderungen möglichst frühzeitig aufgehalten werden sollte.

In Zukunft erwarten wir durch die zunehmende Technisierung in vielen Bereichen auch eine große Auswahl an digitalisierten Verfahren zur Erstellung von Fundusbildern. Man kann davon ausgehen, dass es Softwareprogramme geben wird, die mit einer höheren Genauigkeit und damit höheren Sensitivität Fundusveränderungen entdecken und bewerten können, sodass die nicht-mydratische Funduskamera „Cobra“ sich nicht als Screeningverfahren durchsetzen wird. Der Bedarf für eine entsprechende Screeningmethode ist anhand der vorliegenden Daten deutlich geworden und die technischen Entwicklungen zeigen, dass entsprechende Möglichkeiten zur Verfügung stehen und mit entsprechender Softwareentwicklung und Referenzkriterien ein flächendeckendes Screening auf diabetische Retinopathie ermöglichen werden.

6 Literaturverzeichnis

- BÄK, KBV, AWMF (2015): Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung. 2. Auflage; Version 2; www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de; abgerufen am 04.09.2021
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS (2020): Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 127, P66-P145
- Gajiwala UR, Pachchigar S, Patel D, Mistry I, Oza Y, Kundaria D, Shamanna BR (2022): Non-mydratic fundus photography as an alternative to indirect ophthalmoscopy for screening of diabetic retinopathy in community settings: A comparative pilot study in rural and tribal India. *BMJ Open* 12, e058485
- Garg S, Davis RM (2009): Diabetic Retinopathy Screening Update. *Clinical Diabetes* 27, 140–145
- Hammes HP, Lemmen KD, Bertram B (2020): Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 15, S175-S180
- Kollias AN, Ulbig MW (2010): Diabetische Retinopathie. *Dtsch Arztebl Int* 107, 75-84
- Lee R, Wong TY, Sabanayagam C (2015): Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2, 17
- Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, Caterina R de (2017): Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol* 90, 1–7
- NVL Netzhautkomplikationen: siehe BÄK, KBV, AWMF 2015
- Popovic N, Vujosevic S, Radunović M, Radunović M, Popovic T, Grulkowski I (2021): TREND database: Retinal images of healthy young subjects visualized by a portable digital non-mydratic fundus camera. *PLoS One* 16, e0254918
- Rajalakshmi R, Subashini R, Anjana RM, Mohan V (2018): Automated diabetic retinopathy detection in smartphone-based fundus photography using artificial intelligence. *Eye (Lond)* 32, 1138–1144
- Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A, Schneider A, Wild PS, Pfeiffer N, Mirshahi A (2015): Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One* 10, e0127188
- Schirren C, Lein I, Diel F, Jenny M (2019): Zahlen können Verwirrung stiften. *Dtsch Arztebl* 116, A1642-6
- Squirrell DM, Talbot JF (2003): Screening for diabetic retinopathy. *J R Soc Med* 96, 273–276
- Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß OS, Rathmann W (2016): Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland - Auswertung von 65 Millionen Versichertendaten der gesetzlichen Krankenkassen aus den Jahren 2009 und 2010. *Dtsch Arztebl Int* 113, 177–182

- Wang M, Hng TM (2021): HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract* 50, 628–632
- Weltermann B, Reinders S, Bettin M, Gesenhues S, Hermann M (2013): Screening für diabetische Retinopathie bei Typ-2-Diabetes: Eine kritische Evaluation der jährlichen Routine. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 107, 403–409
- Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kambik A, Pararajasegaram R, Verdager JT (2003): Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110, 1677–1682
- Williams GA, Scott IU, Haller JA, Maguire AM, Marcus D, McDonald HR (2004): Single-field fundus photography for diabetic retinopathy screening. *Ophthalmology* 111, 1055–1062
- Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M (2013): Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes* 4, 290–294
- Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J et al. (2012): Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 35, 556–564

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Mitwirkenden bedanken, die mich bei der Durchführung der Studie und der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Dirk Raddatz und Frau Dr. Katja Gollisch aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie der Universitätsmedizin Göttingen. Sie haben mich im Rahmen der Famulatur in der Diabetesambulanz an der Entstehung des Projekts teilhaben lassen, woraus sich schließlich die Möglichkeit zur Promotion ergab. Frau Dr. Gollisch übernahm mit ihrem Team die Patientenrekrutierung und -aufklärung und unterstützte mich jederzeit mit Anregungen und Hilfestellungen.

Außerdem danke ich herzlich Herrn Prof. Dr. Nicolas Feltgen und seinem Team der Augenklinik der Universitätsmedizin Göttingen, besonders danke ich für die Geduld mit unseren Patienten und die Unterstützung bei der Auswertung der Kamerabilder. Hervorheben möchte ich hier auch das Team der Study Nurses um Frau Katarzyna Kallus, welches wesentlich an der Strukturfindung für die Studienplanung und -durchführung beteiligt war.