

Augenklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Mertz)

Internet-basiertes Screening System für Diabetische Retinopathie

Meike Lungershausen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München
zur Erlangung
des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. Mertz
2. Priv. Doz. Dr. I. Lanzl

Die Dissertation wurde am 05.09.2002 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.04.2003 angenommen.

Wenn Du auch ab und an stolperst,
Du bewegst dich wenigstens.

Für meine Eltern
Gabriele und Volker
Lungershausen

Inhaltsverzeichnis	Seite
1 Einleitung	5
1.1 Diabetische Retinopathie (DR)	5
1.1.1 Definition	5
1.1.2 Klinisch signifikantes Makula-Oedem (CSME)	5
1.2 Diabetes mellitus	6
1.2.1 Häufigkeit	6
1.3 Telemedizin	8
1.3.1 Definition	8
1.3.2 Einführung	8
1.3.3 Netzkapazitäten	9
1.3.4 Telediagnostik	10
1.4 Telekonsultation in der Ophthalmologie	11
1.4.1 Telekonsultationsnetzwerk	11
1.4.1.1 Synchrone Telekonsultation	11
1.4.1.2 Asynchrone Telekonsultation	12
1.4.2 Videoconferencing	12
1.5 Bisherige Screeningmethoden für DR	13
1.5.1 Ophthalmoskopie	13
1.5.2 Fotodokumentation	13
1.5.2.1 30°-Bildausschnitt versus 45°-Bildausschnitt	13
1.5.2.2 Ein 60°-Feld versus zwei 60°-Felder Bildausschnitt	14
1.5.2.3 Non-mydratic Fundus Kamera	15
1.6 Vergleichsstudien zu verschiedenen DR-Screeningmethoden	16
1.6.1 Ophthalmoskopie versus Fundusphotographie (35mm)	16
1.6.2 Polaroidbilder versus Digitalbilder	16
1.6.3 35mm Diapositive versus Digitalbilder	17
1.7 Ziele dieser Studie	18

2	Grundlagen	19
2.1	Aufbau des Auges	19
2.2	Der Augenhintergrund	19
2.2.1	Normaler Fundus ohne Diabetische Retinopathie	19
2.2.2	Verschiedene Stadien der Diabetischen Retinopathie	20
3	Methodik	21
3.1	Patientenkollektiv (Studiencharakter)	21
3.1.1	Ein- / Ausschlußkriterien	21
3.1.2	Klinische Daten der eingeschlossenen Patienten	21
3.2	Technische Realisierung	23
3.2.1	Fundus-Kamera	23
3.2.2	Bild-Manipulation	23
3.2.3	Untersuchungsablauf	23
3.2.4	Goldstandard	25
3.3	Statistische Auswertung	25
3.3.1	Variablen, Fragestellung	25
3.3.2	Statistische Modelle	26
3.3.2.1	Statistisches Modell 1	26
3.3.2.2	Statistisches Modell 2	26
3.3.2.3	Meßgrößen	27
3.3.3	Deskriptive Statistik	28
3.4	Klassifikation DR / Sight-threatening DR	29
3.5	Dokumentation	31
4	Ergebnisse	32
4.1	Verfügbarkeit der Bilder und Reporte	32
4.2	Qualität digitaler Aufnahmen	32
4.3	Zeitmessung	32
4.3.1	Technische Zeiten (Arztbriefgenerieren, Übertragung)	32
4.3.2	Untersucherzeiten	33

4.4	Befunde (Augen)	33
4.4.1	Diabetische Retinopathie Klassifikation	33
4.4.1.1	Beurteilung durch Zentren versus Klinische Untersuchung	33
4.4.1.2	Auflisten der Zentren	36
4.4.2	Retinale Veränderungen	41
4.4.3	Makula-Oedem	46
4.4.3.1	Zusammenfassung Zentren	46
4.4.3.2	Auflisten der Zentren	47
4.4.4	Sight-threatening DR	50
4.4.5	Schlußfolgerung für Weiterbehandlung der untersuchten Augen	51
4.5	Befunde (Methode)	54
4.5.1	Sensitivität / Spezifität / Median	54
4.5.1.1	Erkennung DR (gesamt)	54
4.5.1.2	Erkennung Sight-threatening DR	56
4.5.1.3	Erkennung retinaler Veränderungen	57
4.5.2	Prävalenz	58
4.5.2.1	Verteilung Stadien DR und Makula-Oedem	59
4.5.3	Positiv / negativ prädiktiver Wert	60
4.5.3.1	Gültigkeit Ergebnis DR	60
4.5.3.2	Gültigkeit Ergebnis Sight-threatening DR	61
4.5.4	Übereinstimmung zwischen den Zentren	62
4.5.4.1	Interindividuelle Variabilität	62
4.5.4.2	Intraindividuelle Variabilität	63
5	Diskussion	64
6	Zusammenfassung	74
7	Literatur	76
8	Abkürzungsverzeichnis	88
9	Danksagung	90
10	Curriculum vitae	91

1 Einleitung

1.1 Diabetische Retinopathie (DR)

1.1.1 Definition

Bei der diabetischen Retinopathie erkranken als Folge der Stoffwechselstörung Diabetes mellitus die Gefäße in der Netzhaut; sie werden für Blut und Blutbestandteile durchlässig und gehen teilweise zugrunde. Die Folge sind u.a. rezidivierende Blutungen und Gefäßwucherungen.

Man unterscheidet zwei Formen der diabetischen Retinopathie. Die Hintergrund-Retinopathie besteht in kleinen herdförmig auftretenden Gefäßveränderungen, kleinen Blutungen in die Netzhaut und vermehrter Ablagerung von Fettsubstanzen. Bei der fortschreitenden (proliferativen) Retinopathie dagegen kommt es zur Bildung neuer Blutgefäße, die in den Glaskörper hineinwachsen und oft Ursache für schwere Blutungen in das Augennere sind. Die immer wiederkehrenden Blutungen können schließlich zur Erblindung führen.

Die Diabetische Retinopathie ist nur langsam progredient, nach 10-15 Jahren sind jedoch erfahrungsgemäß zwei Drittel aller Diabetiker von Durchblutungsstörungen der Netzhaut betroffen. Tritt der Diabetes mellitus bereits in der Jugend auf, verläuft die Entwicklung der DR rascher; bei Erkrankung im höheren Alter dagegen meist langsamer und schleichend.

1.1.2 Klinisch signifikantes Makula-Oedem (CSME)

Das Makula-Oedem stellt eine Komplikation der Diabetischen Retinopathie dar (41) und ist in diesem Zusammenhang der Hauptgrund für den Visusverlust. Durch Ansammlung extrazellulärer Flüssigkeit innerhalb der Netzhaut wird deren Architektur gestört (Zunahme der Netzhautdicke) und Ernährung und Stoffwechsel der

Sinneszellen erschwert. Die eiweißhaltige Flüssigkeit akkumuliert, da die normale Barrierefunktion der retinalen Gefäße und des Pigmentepithels ausfällt.

Das Makula-Oedem tendiert zur Chronifizierung.

Obwohl spontane Rückbildung beschrieben wird, büßt durchschnittlich die Hälfte der Diabetiker mit diagnostiziertem CSME innerhalb von zwei Jahren eine Sehverschlechterung von zwei und mehr Zeilen ein (24, 19).

Wichtig ist die durch entsprechende Medikamente und Diät exakte Einstellung des Diabetes und die regelmäßige Kontrolle des Augenhintergrundes, um das Fortschreiten der Retinopathie hinauszuzögern und ein Oedem der Makula rechtzeitig zu erkennen.

1.2 Diabetes mellitus

1.2.1 Häufigkeit

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus hat in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen (81). In Deutschland gibt es derzeit 4 Millionen Diabetiker (50), die aufgrund der mit der Erkrankung verbundenen Folgeschäden und Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko tragen: Einschränkung der Lebensqualität, Erhöhung der Erkrankungshäufigkeit und Reduzierung der Lebenserwartung.

Als häufigste chronische Spätkomplikation gilt die Erblindung durch die Diabetische Retinopathie (15, 143), die als führende Erblindungsursache für 25-74jährige in westlichen Industrienationen und den USA geschätzt wird (66, 32, 60, 82, 106).

Laut Ratzmann beträgt die Erblindungsprävalenz bei Diabetikern 15 pro 100 000 Einwohnern, bzw. 390 pro 100 000 Diabetikern. Als Hauptursache gilt bei 38,8%, neben anderen diabetesspezifischen Ursachen, die Diabetische Retinopathie (98).

Analysen zur globalen Inzidenz für Gesamterblindung ergeben 21,3 pro 100 000 Personenjahre und für Erblindung an diabetischer Retinopathie 116,9 pro 100 000 Personenjahre bezogen auf die diabetische Bevölkerung (54), dazu adäquate Ziffern ergaben regionale Untersuchungen in Tübingen (68, 67).

Diese hohen Zahlen haben Konsequenzen:

Erblindung verursacht neben erheblichen persönlichen Einschränkungen auch den Verbrauch sozialer Ressourcen (136, 75). Eines der Ziele des WHO-Programms 'Health For All 2000' ist die Reduktion der Erblindungshäufigkeit. Auch die 'St. Vincent- Declaration 1989' legt eines ihrer Hauptaugenmerke auf die Verminderung diabetesbedingter Erblindung (71).

Fortschritte in der medizinischen und technischen Entwicklung haben die Möglichkeiten der Prävention der diabetischen Retinopathie und der Verringerung ihrer Progression verbessert; eine signifikante Reduktion diabetischer Spätkomplikationen (Reduktion der Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie um 62%) durch gute Blutzuckereinstellung wurde in verschiedenen Studien gezeigt (125, 48). Eine erweiternde Strukturierung von Therapie- und Schulungsprogrammen, insbesondere die Vorstellung verschiedener Methoden der Stoffwechselfbstkontrolle und Selbstanpassung der Insulindosis, konnte nachweislich die Stoffwechselsituation verbessern.

Die Erblindungsinzidenz konnte in kontrollierten Studien durch Laserkoagulation bei proliferativer Retinopathie zwischen 60% und 77% gesenkt werden (64, 3).

Somit ist davon auszugehen, daß die Diabetische Retinopathie und die daraus folgende Erblindung präventiven Maßnahmen zugänglich ist, und medizintechnische Möglichkeiten zur Verfügung stehen.

Die jährliche Vorsorge-Untersuchung minimiert die Neuerblindungen und reduziert die Sozillasten (22, 57).

Kosten-Nutzen-Analysen zu Screeningprogrammen und frühzeitiger Intervention hinsichtlich diabetischer Augenkomplikationen zeigen die Effizienz entsprechender Maßnahmen (94, 56, 109, 17, 69).

1.3 Telemedizin

1.3.1 Definition

Elektronisch vermittelter, schneller Austausch von Informationen zwischen am medizinischen Versorgungsprozeß beteiligten Personen zum Zweck der Patientenversorgung, Weiter- und Ausbildung, Lehre, sowie administrativer oder anderer Aufgaben (139).

1.3.2 Einführung

Die erste Phase in der Entwicklung der Telemedizin begann ungefähr 1960 und kann als eine Reihe von experimentellen Pilot-Projekten beschrieben werden, die in begrenztem Zeitraum stattfanden (4). Hauptinteresse bestand in einer Verbesserung der Gesundheitsversorgung der ländlichen Bevölkerung.

Trotz Unterstützung durch staatlich bewilligte Gelder standen Kosten und Ergebnisse in keinem Verhältnis; schlechte Bildqualität, langsamer Transfer, fehlende Flexibilität – als die zur Verfügung gestellten Gelder aufgebraucht waren, konnte sich keines der Projekte finanziell tragen.

Anfang 1970 ließ das Interesse an Telemedizin merklich nach (40).

Führend auf internationaler Ebene in der Telemedizin wurde in den letzten 20 Jahren die NASA. 1975 benutzte die NASA den ATS-6 (Applications Technology Satellite-6), um Indien in Gesundheitswesen und Landwirtschaft zu unterstützen. Auch mit Kanada, Frankreich und der früheren Sowjetunion wurde via Satellitentechnologie eng zusammengearbeitet hinsichtlich einer Unterstützung bei internationalen Nachforschungen und Such- bzw. Rettungsaktionen.

Desweiteren lieferte sie telemedizinische Hilfe während der Zeit der starken Erdbeben in Armenien und Mexiko, der Erdrutsche in Südamerika, der Gasexplosion und des Zugunglückes in Ufa (Rußland) und – etwas aktueller – während des politischen Aufruhrs in Moskau (39).

1988 wird in Deutschland das Projekt MEDKOM gegründet. Die dreidimensionale Fernübertragung einer Spaltlampenuntersuchung mit Hilfe einer Fernsehdoppelkamera und Videoaufzeichnungen wird hinsichtlich Qualität, Nutzen, Technik und Grenzen beleuchtet und gibt durch ihre erfolgsversprechenden Resultate den Weg in die ophthalmologische Telekommunikation an (76, 77, 78).

Die Universität von Pittsburgh und andere Institutionen arbeiten mit der NASA heute zusammen, um ein globales Gesundheits-Netz (GHNet) zu entwickeln, das die internationale Präventivmedizin unterstützen und Gesundheitsinformationen zugänglicher machen soll.

Die 'Third World Foundation' in Nordamerika entwickelt zusammen mit der NASA Telemedizin-Programme in Afrika und Indien, und mit der 'Pan American Health Organization' wird an einem Katastrophen-Vorbereitungskonzept sowie einem telemedizinischen Netzwerk in Zentralamerika, Südamerika und der Karibik gearbeitet (23).

1.3.3 Netzkapazitäten

In den letzten Jahren haben sich die technischen Möglichkeiten und die Verfügbarkeit der Telekommunikation entscheidend verbessert. Dazu gehören die digitalen Netze (ISDN, Computernetze), die elektronische Datenübermittlung (E-mail) und die Videokonferenzsysteme. Gleichzeitig sind die Preise für diese Systeme merklich gefallen.

Gegenwärtig stellt die Telekom ATM-Verbindungen bis 155 Mbit/s zur Verfügung. ATM (Asynchroner Transfer Modus = E-mail) ist eine spezielle Netztechnik, die den vorhandenen Leitungen mehr Flexibilität verleiht; bisher erlaubten die synchronen Protokolle nur eine „eisenbahnartige“ Nutzung, ATM hat demgegenüber „autobahnartige“ Qualitäten. Die Daten müssen nicht mehr streng hintereinander gereiht werden, sondern können „spurwechseln und überholen“ (73). Dieser optimalen Nutzung bedient sich die heutige Telemedizin.

1.3.4 Telediagnostik

Im Bereich der Telediagnostik sind die originären Szenarien wie Telekonsultation, Teledemonstration und Telebefundung nur der Anfang einer neuen Qualität diagnostischen Handelns.

Vorreiter in Forderungen nach erweiternden telemedizinischen Konzepten ist das amerikanische Militär. Ein Arzt soll in der Lage sein, fernab aller Kampfhandlungen gleichzeitig mehrere Schauplätze medizinisch zu betreuen (140). Im Irakkrieg war ein CT in Saudi Arabien via Satellit mit einem Militärkrankenhaus in Washington verbunden, Hautveränderungen wurden durch digitale Photos von Dermatologen in den USA begutachtet.

Zu den neueren Entwicklungen gehört ein in Bosnien eingesetztes modifiziertes Ultraschallgerät, das nicht den Patienten, sondern einen erzeugten Datenraum untersucht (35).

Daneben wurde 1998 u.a. für Britische Streitkräfte ein telemedizinisches System, bestehend aus Digitalkamera, Computer, E-mail und Satellit-Telephon, eingerichtet, das fachgerechte medizinische Betreuung innerhalb 24h gewährleistete (130, 129).

Durch Mangel an Experten und schlecht ausgebaute Infrastruktur wurde Telemedizin in Bosnien und Herzegovina bereits mehrfach erfolgreich eingesetzt (6, 96, 13).

Auch im zivilen Bereich gehen die Entwicklungen weiter; von Pathologen ferngesteuerte Mikroskope im OP ermöglichen einen ökonomischen Einsatz bei Tumoroperationen, der Einsatz von Mikroendoskopen („self creeping endoscopes“), die vom Patient verschluckt, sich fast selbständig durch den Körper bewegen, erweitern das Einsatzgebiet, und mit Hilfe visueller Telekommunikation und schnellem Datentransfer werden Methoden entwickelt, die dem Arzt flächendeckend Informationszugriff erlauben und damit beste Behandlungsvoraussetzungen ermöglichen (79).

Krankenhausaufenthalts-Verkürzungen durch postoperatives Monitoring im Eigenheim z.B. nach Transplantaten oder bei Rehabilitationen wurden demonstriert (25, 113).

Der Nutzen derartiger Entwicklungen bleibt abzuwarten, die Beispiele zeigen jedoch in etwa die Richtung, in die sich die Telemedizin entwickelt kann.

1.4 Telekonsultation in der Ophthalmologie

1.4.1 Telekonsultationsnetzwerk

Um optimale Voraussetzungen zur europaweiten flächendeckenden Versorgung des Patienten zu schaffen, werden durch visuelle Kommunikation und schnellem Datentransfer Informationsquellen und fachübergreifende Therapiemöglichkeiten entwickelt (79, 139).

Zwischen niedergelassenen Augenärzten in der prä- und postoperativen Patientenbetreuung wird eine engere Zusammenarbeit zwischen Ophthalmologen und Internisten möglich (80) – gerade in der interdisziplinären Zusammenarbeit von Augenärzten und Diabetologen besteht großer Kommunikationsbedarf; Früherkennung und differenzierte Verlaufsbeurteilung der diabetischen Augenerkrankung und stadiengerechte Therapie gehören streng zusammen.

1.4.1.1 Synchrone Telekonsultation

Diese Kommunikationsform ist auf einen vorab verabredeten Zeitpunkt beschränkt. Auf Basis gleichzeitig übertragener Video- und Audiodaten wird eine Online-Diskussion zwischen zwei Ärzten und dem Patient realisiert.

Die Darstellung der beteiligten Personen erfolgt über eine Raumkamera, eine weitere Kamera ist an die ophthalmologischen Untersuchungsgeräte gekoppelt. Digitale Kommunikationsnetze übertragen dann die gewünschten Daten.

Die Computerplattformen der am Projekt beteiligten Partner müssen mit einem Videokonferenzsystem (VK) aufgerüstet werden. Das Picture-Tel-System (PC) erlaubt ein Umschalten zwischen 3 externen Videoquellen.

Das bildgebende Verfahren wird über die Kopplung Untersuchungsgerät – Kamera - VK-System in die synchrone Telekonsultation einbezogen (Anbindung des Ophthalmoskops über eine entsprechende Kamera).

1.4.1.2 Asynchrone Telekonsultation

Basis dieses Systems ist die internetbasierte elektronische Post (E-mail).

Patientenbezogene Daten und Texte werden direkt im Mailtool geschrieben, die Bildinformationen werden in Digitalformat direkt in den Mailkörper miteingebunden und anschließend zusammen versandt.

Um fremden Zugriff auf die Internetverbindung auszuschließen, müssen sämtliche Daten verschlüsselt werden, mittels PGP-Verschlüsselungsmechanismus („pretty good privacy“) beispielsweise kann die Nachricht vom Empfänger nur mit seinem persönlichen Schlüssel gelesen werden.

Vorteil der asynchronen Telekonsultation ist sicherlich die Unabhängigkeit von Telefon, Fax und Zeit hinsichtlich fester Terminabsprache, von Nachteil ist allerdings der hohe Vorbereitungsaufwand, bedingt durch die physikalische Trennung Praxisnetz-Kommunikationscomputer (139).

1.4.2 Videoconferencing

Obwohl stehende Abbildungen (Photos) hinsichtlich ihrer hohen Auflösung unübertroffen sind, wird immer noch über die Anwendung von Videosystemen diskutiert (42). Eine „Hybridisierung“ beider wurde entwickelt, die eine Verbindung zu einem ortsfernen Experten erlaubt, der neben der Raumkamera auch Blick auf digitalisierte Photos erhält. Die zugeschaltete Person kann während der

Audiokonversation in einem Fenster auf dem Monitor die Untersuchung mitverfolgen. So kann selbst der Konsiliarkollege die Bilder grob verfolgen und hat zudem den Vorteil, direkt in die Untersuchung eingreifen zu können.

Ein Verlust der Farbqualität, Perspektive und Dreidimensionalität muß dabei in der Regel in Kauf genommen werden, diese bleiben dem direkt untersuchenden Arzt vorbehalten (120). Mit entsprechend höherem technischen Aufwand können jedoch auch dreidimensionale Übertragungen erfolgen (76, 77, 78).

1.5 Bisherige Screeningmethoden für DR

1.5.1 Ophthalmoskopie

Ophthalmoskop und Spaltlampe sind in einer augenärztlichen Praxis nicht wegzudenken; sie stellen das Hauptwerkzeug eines jeden Ophthalmologen dar. Mit einem Lichtschnitt quer durch das Auge ist fast jeder Winkel des Auges visuell zugänglich und befundbar. Millimeter für Millimeter wird beleuchtet und Gesehenes zum Gesamtbild addiert. Farbgetreue und räumliche Authentizität ist weitgehend gegeben, und die Handhabung ist einfach. Kritisch anzumerken ist, daß dabei das Panoramabild im Kopf des Untersuchers entstehen muß, seine persönliche Erfahrung also eine grosse und schwer quantifizierbare Rolle spielt.

1.5.2 Photodokumentation

1.5.2.1 30°-Bildausschnitt versus 45°-Bildausschnitt

Sieben qualitativ hochwertige Bilder mit 30°-Bildausschnitt des Augenhintergrundes werden als der Goldstandard hinsichtlich photographischer Diagnostik der diabetischen Retinopathie betrachtet. Die 'Diabetic Retinopathy Study' (DRS) (16) und die 'Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy' (WESR) zeigen,

daß die Evaluation von sieben Stereo-Feldern durch einen erfahrenen Arzt vergleichbar ist mit der Sensitivität und Spezifität der Ophthalmoskopie. Hohe Kosten und Archivierungsprobleme (pro Patient 14 Bilder) schränken jedoch die Anwendbarkeit ein (85).

Eine Alternative stellen 1-3 nicht-stereoskope Bilder mit 45°-Bildausschnitt dar (55, 45, 1). Vorteil dieser Methode ist neben Kosteneinsparung das 125% größere Sichtfeld. Eine Studie von Pugh zeigt, daß 45°-Retina-Bilder, photographiert durch pharmakologisch erweiterte Pupillen und befundet durch geübte Augenärzte, vergleichbar sind mit der Ophthalmoskopie, wenn es um die Unterscheidung von moderater, nicht-proliferativer und proliferativer Retinopathie geht (97).

Ergebnisse eines direkten Vergleichs listet die Studie von Aldington (EURODIAB IDDM Group) auf: die niedrigere Bildvergrößerung des 45° Systems und/oder das Fehlen der Stereo-Optik begründet einige Ungenauigkeiten seitens der Betrachter, es gab jedoch deshalb keine Versäumnisse oder Misklassifikationen von Läsionen. Schwierig ist allerdings, ohne Stereopsis eine Makulopathie per se sicher zu diagnostizieren (1).

1.5.2.2 Ein 60°-Feld versus zwei Felder mit 60°-Bildausschnitt

Die Municipal Eye Clinic of Helsinki beschäftigte sich jüngst mit dem Vergleich der ein oder zwei Felder 60°- Dokumentation bei der Fundusphotographie. Als Goldstandard diente auch hier die 7 Felder 30°-Photographie. 74 Patienten mit Diabetes Typ 1 oder Typ 2 wurden untersucht und photographisch bewertet. Ein Makula-zentriertes 60°-Bild deckte 60%, zwei 60°-Bilder deckten 80% des einsehbaren Gebietes der 7 Felder der 30° Fundusphotographie ab.

Eine diabetische Hintergrundretinopathie konnte erfolgreich mit nur einem 60°-Bild diagnostiziert werden, fortgeschrittenere Stadien wurden oft unterschätzt. Die zwei Felder 60°- Dokumentation erwies sich als erfolgsversprechende Methode v.a. bei den fortgeschrittenen Stadien der DR (131). In einer Studie, die den Vergleich mit der zwei

Felder 45°-Photographie anstrebte, wurden mit den zwei 60°-Bildern 11% mehr mit Anzeichen für eine DR erkannt (58).

1.5.2.3 Non-mydriatic Fundus Kamera

Die Non-mydriatic Fundus Kamera ist als Mittel zur Diagnostik der diabetischen Retinopathie schon über 10 Jahre im Gespräch (91, 123, 83). Vorteil dieser Methode ist, daß eine Pupillendilatation nicht vonnöten ist, daß der Untersucher keine langjährige Erfahrung in der Ophthalmoskopie braucht und daß das Untersuchungsmaterial leicht transportabel ist (entlegene Gegenden, Bettlägrigkeit). In der Praxis zeigt das System jedoch auch Grenzen.

Mit einer Canon CR3 45NM (non-mydriatic) Kamera wurden in Portsmouth (UK) anlässlich einer Studie 981 Patienten mit Diabetes mellitus fotografiert (1962 Augen). 9.5% der Photos konnten aufgrund mangelhafter Qualität nicht befundet werden, und bei 25.6% der Patienten war entweder das eine, oder beide Augen nicht bewertbar (Vergleich mit der Pilotstudie von Higgs et al.: 25% und 34% (51)). Alters- und Qualitätsvergleiche ergaben folgenden Zusammenhang; während 7.2% der qualitativ inakzeptablen Photos bei den über 55jährigen zu finden waren (z.B. wegen grauen Stars), ergab die Analyse bei den unter 55jährigen 2.3% (45). In Screening-Programmen hat sich die Non-mydriatic Kamera dennoch bewährt; die Möglichkeit (z.B. für Allgemeinärzte), damit undiagnostizierte Retinopathien zu entdecken, wurde gezeigt (100, 49).

Eine Qualitätsverbesserung der Fundusphotographien kann bei einzelnen Patienten durch Gabe eines Mydriatikums erreicht werden (59) - aber auch jüngere Studien überzeugen nicht durch ihre Ergebnisse (92).

1.6 Vergleichsstudien zu verschiedenen DR- Screeningmethoden

1.6.1 Ophthalmoskopie versus Fundusphotographie (35mm-Diapositive)

Für einen Vergleich zwischen Photographie (zwei Felder 45°) und Ophthalmoskopie wurden 663 Diabetiker in der University of the Witwatersrand (Johannesburg) untersucht.

Verglichen mit der klinischen Untersuchung ergab die retinale Photographie eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 89% für die Erkennung typischer Anzeichen einer DR, eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 75% bei der Diagnostik einer fortgeschrittenen DR (sight-threatening). Mit der Photographie wurden 28% mehr DR diagnostiziert (16% fortgeschrittene DR) als durch die Ophthalmoskopie (58).

In einer weiteren Studie wurden Allgemeinärzte in England mit beiden Screeningmethoden ausgestattet und vertraut gemacht. 605 Patienten wurden untersucht und photographiert (Canon CR4 45NM). Die Sensitivität hinsichtlich Erkennung von typischen Anzeichen der DR (keine Stadieneinteilung) lag bei der Ophthalmoskopie um 63% und bei den Diapositiven um 79%, die Entdeckung der Sight-threatening DR hatte eine Sensitivität von 66% bei der Ophthalmoskopie und von 87% bei den Diapositiven (88). Ähnliche Ergebnisse wurden von Evans demonstriert (21): Qualitativ hochwertige Fundusphotographien scheinen demnach eine gute Screening-Methode für die Sight-threatening DR zu sein, verkennen aber leicht die Hintergrundretinopathie.

1.6.2 Polaroidbilder versus Digitalbilder

Die Standard Polaroid-Photographie nach heutigem Entwicklungsstand verglich R.E.J. Ryder mit einem elektronischen Bildsystem. Benutzt wurde zum einen eine Canon CR4 45NM Non-mydratic Kamera mit Anschluß an ein elektronisches Bildsystem,

die via eine Sony OXC 930 3 Chip Kamera Videobilder produzierte, und eine Canon CR4 45NM Non-mydratic Kamera ohne Anschluß.

Die Helligkeit des Blitzes und damit die Belastung des Patienten war nach Umfragen bei der elektronischen Bildübersetzung geringer als bei der Polaroidphotographie, bei gleicher Bildschärfe und Belichtung.

Anzeichen einer diabetischen Retinopathie wurde bei 58/213 (27%) Augen mit dem elektronischen System entdeckt, 49/213 (23%) mit der Polaroid-Kamera. Bei 34 Befundungen strebte man den direkten ophthalmologischen Vergleich an; die Diagnose stimmte bei 34/34 (100%) Bildern des elektronischen Systems vollständig überein, bei den Polaroidbildern in 24/34 (71%) Diagnosen (103). Ähnliche Ergebnisse ergaben weitere Studien (12, 59).

1.6.3 35mm-Diapositive versus Digitalbilder

L.D. George hat sich mehrfach mit dem Vergleich von 35mm-Farbdiaspositiven mit digitalen Bildern beschäftigt (29, 31). Auszug: Mit einer digitalen Retina-Kamera (Canon CR5 45NM) wurden jeweils pro Auge zwei überlappende, nicht-stereoskope Photos des Augenhintergrunds gemacht (45°-Bildausschnitt). 40 Patienten mit Diabetes mellitus wurden untersucht, 75 Photos verwertet.

In 93% (70/75) stimmte die Diagnose Retinopathie ja/nein beider Bildsysteme überein. Exakte Übereinstimmung hinsichtlich des genauen Stadiums der diabetischen Retinopathie gab es in 83% (62/75), im Stadium unterschätzt wurden 5% (4/75; darunter drei Augen mit Sight-threatening DR).

Die relativ niedrige Auflösung der Digitalbilder und zusätzliche Kontrastarmut erschwerten das Befunden vor allem bei kleineren Läsionen wie IRMA (intraretinal microvascular abnormalities) – einige waren auf dem digitalen Bild überhaupt nicht sichtbar. Im Vergleich dazu ist der Auflösungsgrad der Diapositive nur durch die Korngröße des Films begrenzt und daher höher und detailfreudiger.

Heute versprechen Software-Manipulationen genauere Übereinstimmungen und damit zukunftsweisende Ergebnisse (30).

1.7 Ziele dieser Studie

Digitale Bilder von Fundus-Kameras sind gegenwärtig ebenso aussagekräftig wie die der Polaroid-Kameras, in naher Zukunft werden sie durch technische Verbesserungen an die Qualität der 35mm-Diapositive heranreichen können.

Indem man die verlustärmste Übersetzung der digitalen Bilder bei der Telekonsultation einsetzt, erreicht man ein Informationsgut, das durch schnellen Transfer in Screening-programmen von Nutzen sein kann (74, 26).

Telescreening bietet die Möglichkeit, notwendige Untersuchungsleistungen und eine Verbesserung der Verfügbarkeit qualitativ hochwertiger Untersuchungen mit relativ niedrigen laufenden Kosten zu verbinden.

Um diese Hypothesen beurteilen und gegebenenfalls untermauern zu können, ist die im Folgenden ausführlich beschriebene Studie ins Leben gerufen worden.

Desweiteren soll auch die Frage der Effektivität, des Zeitaufwandes und der längerfristigen Durchführbarkeit im Hinblick auf einen normalen Klinikalltag beantwortet werden.

Ungeklärt wird die Frage nach der Wirtschaftlichkeit für die beteiligten medizinischen Einrichtungen bleiben, da bislang keine Abrechnungsmöglichkeiten bestehen.

Das Ergebnis der Studie wird am Grad der Übereinstimmung (Klassifikation der diabetischen Retinopathie) zwischen direkter (Ophthalmoskopie) und telemedizinischer Untersuchung, 35mm-Diapositiven und telemedizinischer Untersuchung, sowie zwischen verschiedenen telemedizinisch Untersuchenden, gemessen.

Als Goldstandard dienen qualitativ hochwertige 35mm-Diapositive (89), deren Herstellung aber recht zeitaufwendig ist.

Kurz zusammengefaßt:

Das Ziel dieser Studie ist, die Zuverlässigkeit und Leistungsfähigkeit, die Wirksamkeit und Bedienbarkeit des Telescreenings in der Ophthalmologie für die Diabetische Retinopathie zu prüfen.

2 Grundlagen

2.1 Aufbau des Auges

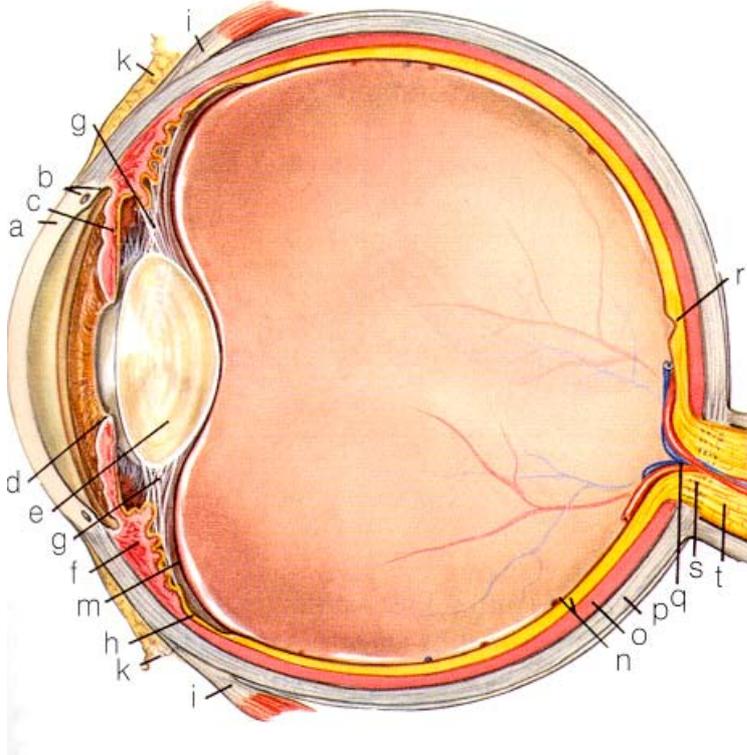


Abb. 1: Längsschnitt durch das Auge. **a** Hornhaut (Kornea); **b** Kammerwinkel mit Schlemmschem Kanal; **c** Regenbogenhaut (Iris) mit radiären und zirkulären Muskelfasern; **d** Pupille; **e** Linse; **f** Ziliarkörper (Corpus ciliare) mit dem M. ciliaris; **g** Zonulafasern (Zonula ciliaris, Zonula Zinnii, Aufhängeapparat der Linse); **h** Pars plana der Netzhaut; **i** Augenmuskelansätze; **k** Bindehaut (Konjunktiva); **m** Glaskörpergrenzmembran; **n** Netzhaut (Retina) mit ihren Gefäßen; **o** Aderhaut (Chorioidea); **p** Lederhaut (Sklera); **q** A. et V. centralis retinae; **r** Makula; **s** Lamina cribrosa; **t** Sehnerv (Fasciculus opticus)

(aus: Sachsenweger; Augenheilkunde (104))

2.2 Der Augenhintergrund

(betrachtet durch Topcon TRC 50 X Kamera, eigene Aufnahmen)

2.2.1 Normaler Fundus ohne Diabetische Retinopathie

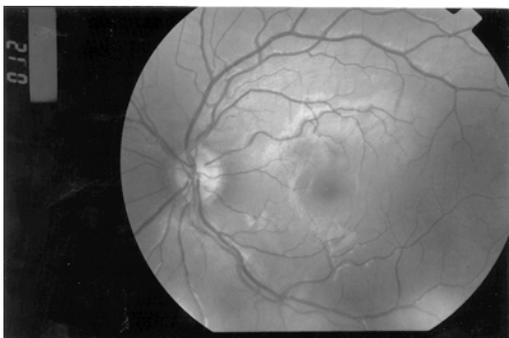


Abb. 2a: Linkes Auge, temporaler Ausschnitt (zentral: Makula)



Abb. 2b: Rechtes Auge, nasaler Ausschnitt

2.2.2 Verschiedene Stadien der Diabetischen Retinopathie

Abb. 3: Moderate nicht-proliferative DR mit Mikroaneurysmen, Fleckblutungen und Lipidexudaten

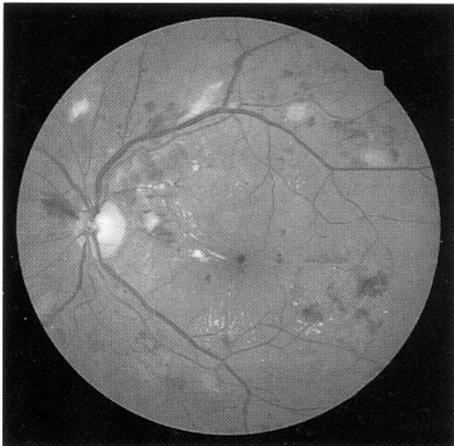
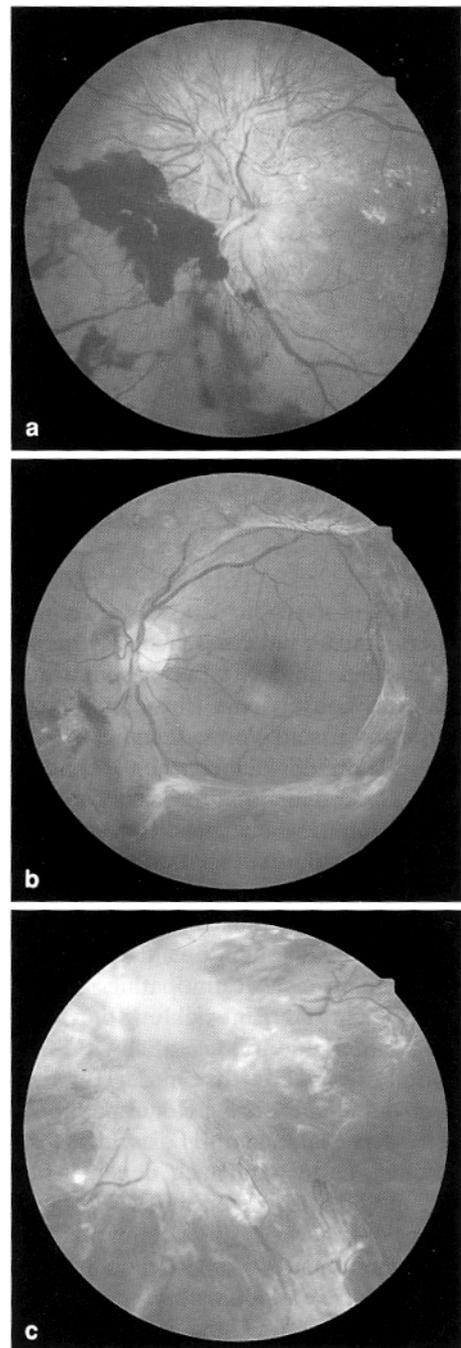


Abb. 4a-c: Proliferative DR mit Neovaskularisation (a), präretinalen Bindegewebssträngen (b) und Netzhautablösung (c)



(aus: Grehn, Leydhecker; Augenheilkunde (38))

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv (Studiencharakter)

3.1.1 Ein-/Ausschlußkriterien

In der Zeit zwischen 01.11.97 – 31.01.98 wurden 194 Patienten des Diabetes-Zentrums Bogenhausen bei uns vorstellig.

65 Patienten wurden aufgrund vorher festgelegter Kriterien ausgeschlossen:

- vorangegangene Lasertherapie bei bekannter DR (n=26)
- Unfähigkeit zur Kooperation (z.B. Bettlägrigkeit, Verständigungsprobleme) (n=19)
- Teilnahmeverweigerung (n=10)
- Mature Katarakt (n=3)
- Glaukom (n=2)
- Blindheit (n=2)
- sonstige (n=3) (z.B. nicht ausreichende Pupillendilatation, verstärktes Blinzeln)

Es handelt sich um eine multizentrische Querschnittsstudie mit 194 Patienten, von denen 129 Patienten die definierten Voraussetzungen für die erfolgreiche Teilnahme erfüllten.

3.1.2 Klinische Daten der eingeschlossenen Patienten

Im Durchschnitt ist der teilnehmende Patient weiblich, 46.25 Jahre alt und hat seit 10,1 Jahren einen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2. Sein HbA1c beträgt durchschnittlich 8,45 und seine Therapie besteht im Wesentlichen aus täglichen Insulininjektionen. Der Visus liegt zwischen 0.8 und 1.0 (siehe Tab.1).

Tab. 1 – Klinische Charakteristika der eingeschlossenen Patienten

Anzahl Patienten (n=129)	Typ 1 Diabetes (n=62)	Typ 2 Diabetes (n=67)
Alter (Jahre)	34.4 +/- 13.6 (10-79)	58.1 +/- 12.6 (23-88)
Geschlecht (Anzahl weibl./männl.)	43/19	28/39
Dauer des diagnostizierten Diabetes (Jahre)	12.3 +/- 9.3 (0-35)	7.9 +/- 6.4 (0-23)
Behandlung Diabetes (Anzahl der Patienten u.%):		
Diät	4 (6.5%)	11 (16.7%)
Orale Antidiabetika (OAD)	3 (4.8%)	30 (45.5%)
OAD und Insulin-Injektionen oder Pen	0	6 (9.1%)
Insulin-Injektionen oder Pen	48 (77.4%)	19 (28.8%)
Kontinuierliche Insulin-Pumpe	7 (11.3%)	0
HbA1c (%)	8.2 +/- 1.9 (5.2-15.6)	8.7 +/- 1.9 (4.8-14.2)
Intraokulare Linse (Anzahl u. % Patienten)	1 (1.6%)	6 (9.1%)
Kornea- oder Linsenopazität (Anzahl u. % Patienten)	1 (1.6%)	7 (10.6%)
Visus des schwächeren Auges (Anzahl u. % Patienten):		
1.0	48 (77.4%)	30 (45.5%)
0.8	9 (14.5%)	16 (24.2%)
< 0.7	4 (6.5%)	20 (30.3%)
unbekannt	1 (1.6%)	0

3.2 Technische Realisierung

3.2.1 Fundus-Kamera

Im Rahmen der Studie wurde eine Topcon TRC 50 X Kamera (mit einer digitalen Sony Power HAD Kamera) benutzt.

3.2.2 Bild-Manipulation

Jedes digitale Bild wurde im ‚Image storing software Topcon ImageNet‘ mit dessen Auflösung von 768*576 pixel und 16 Mio. Farben (TIFF-Format) gespeichert. Manipulation der Software zur Steigerung der Bildqualität war nicht erlaubt. Um möglichst günstige Bedingungen für das Telescreening zu schaffen, wurden die digitalen Bilder zusätzlich im JPEG-Format mit Gebrauch der Option ‚high image quality‘ gespeichert.

3.2.3 Untersuchungsablauf

Nach einmaliger Gabe eines Mydriatikums (Tropicamid 1%) wurden alle Patienten von Augenärzten direkt mittels Ophthalmoskopie und Spaltlampe untersucht und, sofern sämtliche Einschlusskriterien erfüllend, mit einer kommerziell verfügbaren Funduskamera (s.oben) photographiert. Pro Auge wurden sowohl zwei Diapositive als auch zwei digitale Aufnahmen erstellt, die einen Bildausschnitt von 50°, jeweils temporaler und nasaler Netzhautabschnitt, darstellen. Verwendet wurden dabei Kodak 100 Filme.

In einem Bilddokumentationssystem wurden die digitalen Aufnahmen gespeichert und über eine Schnittstelle in das Telescreeningsystem übertragen, in welchem sich zusätzliche anamnestische Angaben zum Patienten erfassen ließen (Diabetes-Typ, Diabetes-Dauer, HbA1c, Visus etc.).

Um einen elektronischen Arztbrief zu erhalten, konvertierte ein Java-Programm die Bildschirmformulare auf HTML-Basis.

Der Brief enthielt neben Patientendaten ferner administrative Angaben bezogen auf Absender und Empfänger. Via Internet durch E-Mails wurden die digitalen Bilder und Zusatzinformationen zu fünf Zentren für Retinadiagnostik übertragen und dort mit herkömmlichen WWW-Browsern betrachtet.

Zum Schutz patientenbezogener Daten wurden sämtliche Angaben verschlüsselt und die Benutzergruppen eng definiert.

Die Befunde und Ergebnisse der Grading-Zentren wurden analog zu den Anfragen wieder über Bildschirmformulare erfaßt und per E-Mail dem Diabeteszentrum zurückgesandt, um das weitere Procedere wie z.B. Untersuchungsintervalle, Überweisung zum Augenarzt und Vorschläge für weitere diagnostische Maßnahmen festzulegen.

Die 35mm-Diapositive wurden währenddessen unabhängig von den digitalen Bildern nach gleichen Schwerpunkten von einem der fünf Experten befundet und dienten dem Vergleich.

Folgende Screening-Verfahren wurden folglich zur Beurteilung der Qualität und Aussagekraft verglichen:

- Beurteilung des Fundus mittels Ophthalmoskopie (direkte Untersuchung des Patienten) durch den Augenarzt
- Beurteilung des Fundus durch digitale Bilder in fünf unabhängigen Zentren für Retinadiagnostik
- Beurteilung des Fundus auf Basis von 35mm-Diapositiven durch einen Experten.

3.2.4 Goldstandard

Die Verwendung der 35mm-Diapositive bei Augenhintergrunduntersuchungen ist als Goldstandard erprobt und anerkannt (1, 43).

Zur Diagnostik eines ‚Klinisch signifikanten MakulaOedems‘ wurde die Untersuchung mittels Ophthalmoskop als Goldstandard betrachtet (90).

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Variablen, Fragestellung

Alle Angaben (= Variablen), die sich auf Patientendaten beziehen, wurden mit Zahlen belegt und konnten mit gebräuchlichen Statistikprogrammen verarbeitet und ausgewertet werden (hier: Excel 7.0). Anhand festgelegter Codierungstabellen wurden sie anschließend reidentifiziert.

Damit zu beantworten sind folgende Fragen:

1. Gibt es bei der Augenhintergrund-Untersuchung einen qualitativen Unterschied zwischen 35mm-Diapositiven und Telescreening ?
2. Gibt es einen qualitativen Unterschied zwischen der direkten Augenhintergrund-Untersuchung und dem Telescreening ?

3.3.2 Statistische Modelle

3.3.2.1 Statistisches Modell 1 (zu Frage 1)

	Telescreening		
35 mm-Diapositiv	Positiv	Negativ	
Positiv	A	B	A + B
Negativ	C	D	C + D
	A + C	B + D	A + B + C + D = n

3.3.2.2 Statistisches Modell 2 (zu Frage 2)

	Telescreening		
Ophthalmoskopie	Positiv	Negativ	
Positiv	A	B	A + B
Negativ	C	D	C + D
	A + C	B + D	A + B + C + D = n

Legende:

Positiv = mit Befund

Negativ = ohne Befund

n = Gesamtzahl Patienten

3.3.2.3 Meßgrößen

Eine Definition der folgenden Meßgrößen und deren Aussagewert für klinische Belange erfolgt in den dafür vorgesehenen Kapiteln der Ergebnisse (4.5.1; 4.5.2; 4.5.3).

Sensitivität:

$$SE = A / A + B,$$

Spezifität:

$$SP = D / C + D$$

Positiv prädiktiver Wert:

$$P+ = \text{Prävalenz} * SE / (\text{Prävalenz} * SE) + (1 - \text{Prävalenz}) * (1 - SP)$$

Negativ prädiktiver Wert:

$$P- = (1 - \text{Prävalenz}) * SP / (1 - \text{Prävalenz}) * SP + \text{Prävalenz} * (1 - SE)$$

3.3.3 Deskriptive Statistik

Fragestellung:

1. Wie sieht die Übereinstimmung unter den fünf unabhängigen Zentren für Retinadiagnostik hinsichtlich ihrer Befunde aus? (Interindividuelle Variabilität)
2. Wie sieht die Übereinstimmung der Untersuchung mittels 35mm-Diapositiven im Vergleich zum Telescreening durch ein- und denselben Betrachter aus? (Intraindividuelle Variabilität)

Hierzu werden Sensitivitäten und Spezifitäten verglichen (Formeln: 3.3.2.3).

Für alle erstellten Werte und Variablen wird zusätzlich die empirische Verteilung betrachtet und so die Methode auf ihre Reproduzierbarkeit hin überprüft.

Fiktives Beispiel :

n = 129	
Mittelwert	1,49
Standardabweichung	1,16
Varianz	1,34

Mikroaneurysmen rechtes Auge, Diapositive

Codierung

- 1 = ohne Befund
- 2 = 1 Quadrant
- 3 = 2 Quadranten
- 4 = 3 Quadranten
- 5 = 4 Quadranten
- 6 = Unbekannt

3.4 Klassifikation DR / Sight-threatening DR

Alle Betrachter (Grader) bekamen schriftliche Definitionen bezüglich der Klassifikation der DR und waren angehalten, sich bei Befunden und Einteilungen daran zu orientieren. Das Protokoll dazu lehnt sich an die DR-Klassifikation des European Field Guide Book (62) an und beinhaltet 7 Diagnosen (siehe Tab.2).

Sight-threatening DR bedeutet jede Form eines klinisch relevanten Makula-Oedems und/oder jedes Stadium der DR, das mindestens eine moderate nicht-proliferative DR in einem der Augen ist.

Die Ergebnisse der Ophthalmoskopien digitaler Bilder und 35mm-Diapositiven wurden in identischer Form dokumentiert. Die Güte und Effektivität des European Field Guide in Screening-Programmen ist erprobt (33).

Tab. 2 – modifizierte ETDRS - Klassifikation

(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, No. 10) (18)

Milde nicht-proliferative DR (ohne Makula-Oedem):

Mikroaneurysmen und/oder Hämorrhagien, harte Exsudate außerhalb der Fovea, wenig Cotton wool spots, Erweiterung der Venen

Fraglich: venöse Blutung, intra-retinale mikrovasculäre Abnormalitäten (IRMA)

Keine Gefäßproliferation

(ETDRS level 20-35)

Moderate nicht-proliferative DR (ohne Makula-Oedem):

Mikroaneurysmen und Hämorrhagien, harte Exsudate, Cotton wool spots, venöse Blutung, Erweiterung und Schlingelung der Venen, IRMA

Keine Gefäßproliferation

(ETDRS level 43 und 47)

Prä-proliferative DR:

Venöse Abnormalitäten, IRMAs in mehr als einem Quadranten, ausgeprägte Hämorrhagien, multiple cotton wool spots.

(ETDRS level 53)

Proliferative DR:

Gefäßproliferation, ausgehend im Bereich Nervus opticus oder retinaler Peripherie und/oder Fibrosierung

mit/ohne präretinalen Hämorrhagien

(ETDRS level 61 und 65)

Risikoreiche Proliferative DR:

Risikofaktoren für Visusverlust:

- Neovascularisation im Bereich des N. opticus größer als $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ der Papillenfläche
- Vitreale oder präretinale Hämorrhagien kombiniert mit Gefäßproliferation größer/gleich $\frac{1}{2}$ der Papillenfläche

(ETDRS level 71 und 75)

Klinisch signifikantes Makula-Oedem:

Taucht zusätzlich zu oben genannten Stadien auf und ist definiert durch:

- Retinale Verdickung (ischämische Areale) auf $500\mu\text{m}$ innerhalb der Makula und/oder
 - Harte Exsudate auf/in $500\mu\text{m}$ der Makula kombiniert mit retinaler Verdickung und/oder
 - Eine oder mehrere Zonen mit oben genannten Veränderungen, die innerhalb eines Papillendurchmessers von der Foveola entfernt liegen
-

Fortgeschrittene DR

Vitreale Hämorrhagien, große präretinale Hämorrhagie, die das Zentrum der Makula bedeckt und/oder Makula-Traktion (Zug) und/oder Netzhautablösung und/oder Rubeosis iridis

3.5 Dokumentation

Abb. 5: Auszug Studien-Protokoll

Study on Telescreening for Diabetic Retinopathy			3
Diabetes Centre Munich-Bogenhausen			
Anterior segment	right eye	left eye	
Intraocular lens	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Rubeosis iridis	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Findings	right eye	left eye	
Microaneurysms	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Microaneurysms (no. of quadrants)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Intra-retinal haemorrhages	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Intra-retinal haemorrhages (no.of quadrants)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Venous beading	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Venous beading (no.of quadrants)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Intra-retinal microvascular abnormalities (IRMA)	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
IRMA(no. of quadrants)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hard exudates	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Soft exudates	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Neovascularisation on papilla	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Neovascularisation elsewhere	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂
Neovascularisation elsewhere (no. of quadrants)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Fibrous tissue on papilla	Yes <input type="checkbox"/> ₁ No <input type="checkbox"/> ₂	Yes <input type="checkbox"/> ₁	No <input type="checkbox"/> ₂

4 Ergebnisse

4.1 Verfügbarkeit der Bilder und Reporte

5 von 129 (4%) Reporten der 35mm-Diapositive waren nicht verfügbar, da sie entweder verloren (n=1) oder durch schlechte Bildqualität (n=4) nicht beurteilbar waren. Die Analyse basiert deshalb auf 124 Patienten.

Bei den digitalen Bildern ist kein Verlust vermerkt worden.

Die Klinische Untersuchung (Ophthalmoskopie) wurde bei allen 129 Patienten durchgeführt.

4.2 Qualität digitaler Aufnahmen

Jedes der Zentren für Retinadiagnostik erhielt dieselben Digitalbilder. Die Spannweite der als schlecht beurteilbar dokumentierten Augen variiert von 7 bis 52 (3-21%), was meistens auf Unschärfe der Aufnahmen zurückzuführen war.

In 0 bis 33 (0-13%) Augen war dadurch eine Diabetische Retinopathie oder ein Makula-Oedem nicht auszuschließen.

4.3 Zeitmessung

4.3.1 Technische Zeiten (Arztbriefgenerieren, Übertragung)

Im Durchschnitt wurde für die digitale Aufnahme 10 (3-20) Minuten, für das Exportieren in das TIFF-Format 3 (1-5) Minuten und für das Generieren der Bilder 7 (6-10) Minuten benötigt.

4.3.2 Untersucherzeiten

Die im Durchschnitt von den beteiligten Zentren für Retinadiagnostik benötigte Zeit zur Beurteilung der zugesandten Digitalbilder betrug 4 (1-7), 5 (1-10), 6 (4-8) oder 7 (6-8) Minuten.

4.4 Befunde (Augen)

4.4.1 Diabetische Retinopathie; Klassifikation

4.4.1.1 Zusammenfassung:

Beurteilung durch Zentren versus Klinische Untersuchung

Tabelle 3 und 4 listet die Zusammenfassung der DR-Klassifikation durch alle Zentren und der klinischen Untersuchung (Ophthalmoskopie) im Vergleich zum Goldstandard (35mm-Diapositive) auf.

In 795/1240 (64%) Beurteilungen stimmte die DR-Klassifikation der Zentren mit dem Goldstandard überein. In 229 Fällen wurden Augen mit fehlenden Anzeichen für eine DR in der Telescreening - Beurteilung als milde DR eingestuft (Tab.5a).

Die partizipierenden Augenärzte mit der Spaltlampe betrachteten 18/40 (45%) Augen mit milder DR als gesund (Tab.4). In 80/125 (64%) Beurteilungen von Augen mit mindestens moderater nicht-proliferativer DR gab es eine Übereinstimmung, in einer Beurteilung wurde beim Telescreening eine proliferative DR übersehen.

Der Vergleich zwischen Goldstandard und klinischer Untersuchung ergab: 191/248 (77%) Beurteilungen stimmten überein. 15/25 (60%) Augen mit mindestens moderater nicht-proliferativer DR stimmten überein, in 10 Fällen wurde hier die Diagnose unterschätzt.

Tab. 3 – Zusammenfassung der Stadieneinteilung der DR:
 Übereinstimmungen von den Zentren (Telescreening) mit dem Goldstandard

35mm-Diapositive							
Tele- screening	Keine DR	Milde DR	Moderate DR	Prä- proliferative DR	Proliferative DR	Unbekannt	Total
Keine DR	620	43	1			4	668
Milde DR	229	121	42		1	10	403
Moderate DR	11	19	47	2	7		86
Prä- proliferative DR	1	3	8	2	7		21
Proliferative DR	1	1	1	1	5		9
Unbekannt	38	13	1			1	53
Total	900	200	100	5	20	15	1240

Bei 1240 Beurteilungen war der Goldstandard verfügbar; Zusammenfassung der Ergebnisse (in Anzahl Beurteilungen):

900 keine DR, 200 milde nicht-proliferative DR, 100 moderate nicht-proliferative DR, 5 prä-proliferative DR, 20 proliferative DR

Tab. 4 - Stadieneinteilung der DR: Übereinstimmungen von klinischer Untersuchung (Ophthalmoskopie) mit dem Goldstandard

35mm-Diapositive							
Klinische Untersuchung	Keine DR	Milde DR	Moderate DR	Prä-proliferative DR	Proliferative DR	Unbekannt	Total
Keine DR	166	18	1			2	187
Milde DR	14	16	9			1	40
Moderate DR		5	7		2		14
Prä-proliferative DR			2				2
Proliferative DR		1	1	1	2		5
Unbekannt							
Total	180	40	20	1	4	3	248

Bei 248 Augen war der Goldstandard verfügbar; Zusammenfassung der Ergebnisse (in Anzahl Augen):

180 keine DR, 40 milde nicht-proliferative DR, 20 moderate nicht-proliferative DR, 1 prä-proliferative DR, 4 proliferative DR

4.4.1.2 Auflisten der Zentren

Tab. 5a – Zentrum A im Vergleich zum Goldstandard

35mm-Diapositive							
Zentrum A	Keine DR	Milde DR	Moderate DR	Prä- proliferative DR	Proliferative DR	Unbekannt	Total
Keine DR	102	7					109
Milde DR	74	28	11			3	116
Moderate DR	2	4	9		2		17
Prä- proliferative DR					1		1
Proliferative DR				1	1		2
Unbekannt	2	1					3
Total	180	40	20	1	4	3	248

Tab. 5b – Zentrum B im Vergleich zum Goldstandard

35mm-Diapositive							
Zentrum B	Keine DR	Milde DR	Moderate DR	Prä- proliferative DR	Proliferative DR	Unbekannt	Total
Keine DR	107	10				1	118
Milde DR	41	17	9		1	2	70
Moderate DR	7	6	8	1	2		24
Prä- proliferative DR			2				2
Proliferative DR	1				1		2
Unbekannt	24	7	1				32
Total	180	40	20	1	4	3	248

Tab. 5c – Zentrum C im Vergleich zum Goldstandard

35mm-Diapositive							
Zentrum C	Keine DR	Milde DR	Moderate DR	Prä- proliferative DR	Proliferative DR	Unbekannt	Total
Keine DR	143	8				2	153
Milde DR	33	28	7			1	69
Moderate DR	1	2	12		2		17
Prä- proliferative DR		1		1	1		3
Proliferative DR			1		1		2
Unbekannt	3	1					4
Total	180	40	20	1	4	3	248

Tab. 5d – Zentrum D im Vergleich zum Goldstandard

35mm-Diapositive							
Zentrum D	Keine DR	Milde DR	Moderate DR	Prä- proliferative DR	Proliferative DR	Unbekannt	Total
Keine DR	127	4				1	132
Milde DR	51	29	6			2	88
Moderate DR	1	4	11				16
Prä- proliferative DR	1	2	3	1	2		9
Proliferative DR		1			2		3
Unbekannt							
Total	180	40	20	1	4	3	248

Tab. 5e – Zentrum E im Vergleich zum Goldstandard

35mm-Diapositive							
Zentrum E	Keine DR	Milde DR	Moderate DR	Prä- proliferative DR	Proliferative DR	Unbekannt	Total
Keine DR	141	14	1				156
Milde DR	30	19	9			2	60
Moderate DR		3	7	1	1		12
Prä- proliferative DR			3		3		6
Proliferative DR							
Unbekannt	9	4				1	14
Total	180	40	20	1	4	3	248

Zwischen den einzelnen Gradingzentren gab es beträchtliche Unterschiede die Klassifikation der DR betreffend:

Die Spannbreite reicht z. B. von 102/180 (57%) bis 143/180 (79%) richtig erkannter Augen ohne DR. Bei der Erkennung einer moderaten nicht-proliferativen DR schwanken die Angaben von 7/20 (35%) bis 12/20 (60%) Augen.

4.4.2 Retinale Veränderungen

Tabelle 6 faßt die Befunde retinaler Veränderungen der fünf Zentren zusammen. Gezeigt wird, daß häufig falsch-positive Ergebnisse bei der Beurteilung von Mikroaneurysmen vorkommen, wohingegen in mindestens der Hälfte der Reporte falsch-negative Ergebnisse bei der Beurteilung von venösen Blutungen, intra-retinalen mikrovaskulären Abnormalitäten (IRMA) und Cotton wool spots (weichen Exsudaten) angegeben werden.

Neovaskularisationen und Fibrosierungen werden oft im Telescreening übersehen. Die Grading-Ergebnisse variieren beträchtlich zwischen den Zentren. So sind z.B. zwischen 0/195 und 68/195 (35%) Augen ohne Mikroaneurysmen falsch-positiv und zwischen 2/38 (5%) und 36/38 (95%) Augen mit Mikroaneurysmen falsch-negativ beurteilt worden.

Bei den richtig erkannten Augen ohne Mikroaneurysmen (richtig-negativ) reicht die Spannbreite von 122/201 (61%) bis 201/201 (100%). Bei Erkennung von Mikroaneurysmen in allen vier Quadranten schwanken die Befunde von 0/10 – 9/10 (90%).

Die Klinische Untersuchung (Tab.7) zeigt wenige falsch-positiv beurteilte Mikroaneurysmen und in einigen Augen eine fortgeschrittene DR, die durch das Telescreening nicht diagnostiziert wurde.

Tab. 6 - Zusammenfassung der Ergebnisse des Telescreenings; verschiedene Befunde im Vergleich zum Goldstandard

	Goldstandard (neg.)	
	richtig negativ	falsch positiv
Mikroaneurysmen	728/1005 (72%)	249/1005 (25%)
Hämorrhagien	813/915 (89%)	75/915 (8%)
Venöse Blutung	1136/1210 (94%)	44/1210 (4%)
Intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten	1108/1170 (95%)	27/1170 (2%)
Harte Exsudate	956/1095 (87%)	95/1095 (9%)
Weiche Exsudate	962/1040 (93%)	43/1040 (4%)
Neovaskularisation der Papille	1157/1195 (97%)	2/1195 (0.2%)
Neovaskularisation allg.	1182/1220 (97%)	1/1220 (0.1%)
Fibrosierung der Papille	1182/1220 (97%)	2/1220 (0.2%)
Fibrosierung allg.	1182/1220 (97%)	0
Netzhautablösung	1186/1225 (97%)	0
Vitreale/Präretinale Hämorrhagien	1187/1225 (97%)	0

Goldstandard (pos.)				
	falsch negativ	unterschätzt	richtig positiv	überschätzt
Mikroaneurysmen	55/220 (25%)	45/220 (20%)	61/220 (28%)	52/220 (24%)
Hämorrhagien	96/310 (31%)	101/310 (33%)	79/310 (25%)	24/310 (8%)
Venöse Blutung	2/5 (40%)	0	2/5 (40%)	1/5 (20%)
Intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten	33/55 (60%)	9/55 (16%)	6/55 (11%)	5/55 (9%)
Harte Exudate	31/120 (26%)	0	88/120 (73%)	0
Weiche Exudate	98/185 (53%)	0	82/185 (44%)	0
Neovaskularisation der Papille	22/25 (88%)	0	3/25 (12%)	0
Neovaskularisation allg.	3/5 (60%)	0	1/5 (20%)	0
Fibrosierung der Papille	5/5 (100%)	0	0	0
Fibrosierung allg.	5/5 (100%)	0	0	0
Netzhautablösung	0	0	0	0
Vitreale/Präretinale Hämorrhagien	0	0	0	0

Abhängig vom Befund war bei 243–245 Augen der Goldstandard verfügbar.

Bei 40-55 Augen wurde pro Zentrum der Befund als „unbekannt“ angegeben (nicht aufgeführt).

Die Grading-Ergebnisse der fünf Zentren wurden zusammengefaßt und in Bezug zueinander gesetzt (negativer/positiver Goldstandard).

Tab. 7 – Ergebnisse der klinischen Untersuchung (Ophthalmoskopie); verschiedene Befunde im Vergleich zum Goldstandard

	Goldstandard (neg.)	
	richtig negativ	falsch positiv
Mikroaneurysmen	177/201 (88%)	21/201 (10%)
Hämorrhagien	177/183 (97%)	4/183 (2%)
Venöse Blutung	223/242 (92%)	15/242 (6%)
Intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten	220/234 (94%)	10/234 (4%)
Harte Exsudate	212/219 (97%)	5/219 (2%)
Weiche Exsudate	203/208 (98%)	1/208 (0.5%)
Neovaskularisation der Papille	235/239 (98%)	2/239 (1%)
Neovaskularisation allg.	238/244 (98%)	4/244 (2%)
Fibrosierung der Papille	242/244 (99%)	0/244
Fibrosierung allg.	242/244 (99%)	0/244
Netzhautablösung	237/245 (97%)	3/245 (1%)
Vitreale/Präretinale Hämorrhagien	233/245 (95%)	2/245 (1%)

Goldstandard (pos.)				
	falsch negativ	unterschätzt	richtig positiv	überschätzt
Mikroaneurysmen	7/44 (16%)	8/44 (18%)	15/44 (34%)	14/44 (32%)
Hämorrhagien	29/62 (47%)	15/62 (24%)	9/62 (15%)	9/62 (15%)
Venöse Blutung	1/1	0/1	0/1	0/1
Intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten	5/11 (45%)	1/11 (9%)	2/11 (18%)	3/11 (27%)
Harte Exudate	15/24 (63%)	0/24	9/24 (38%)	0/24
Weiche Exudate	24/37 (65%)	0/37	13/37 (35%)	0/37
Neovaskularisation der Papille	3/5 (60%)	0/5	2/5 (40%)	0/5
Neovaskularisation allg.	0/1	0/1	0/1	1/1
Fibrosierung der Papille	1/1	0/1	0/1	0/1
Fibrosierung allg.	1/1	0/1	0/1	0/1
Netzhautablösung	0/0	0/0	0/0	0/0
Vitreale/Präretinale Hämorrhagien	0/0	0/0	0/0	0/0

Abhängig vom Befund war bei 243–245 Augen der Goldstandard verfügbar. Bei 3-5 Augen wurde pro Befund das Ergebnis als „unbekannt“ angegeben (nicht aufgeführt).

4.4.3 Makula-Oedem

Sechs Augen hatten ein Makula-Oedem und in 18/30 (60%) der zugehörigen Reporte (Telescreening) wurde dies als solches erkannt (Tabelle 9).

In den übrigen Reporten ist bei weiteren 8 Augen entweder eine moderate nicht-proliferative DR oder eine „unbekannte“ DR-Klassifikation angegeben worden (nicht aufgeführt).

Von den Augen ohne signifikantes Makula-Oedem wurden 1144/1210 (95%) richtig erkannt.

4.4.3.1 Zusammenfassung Zentren

Tab. 8 – Makula-Oedem (CSME): Übereinstimmungen von den Zentren (Telescreening) mit dem Goldstandard (Ophthalmoskopie)

		Ophthalmoskopie			
Telescreening		Nein	Ja	Unbekannt	Total
Nein		1144	11	44	1199
Ja		12	18	6	36
Unbekannt		54	1	0	55
Total		1210	30	50	1290

Bei 258 Augen war der Goldstandard (für CSME) verfügbar.

Tab. 9 – Zusammenfassung Telescreening – Ophthalmoskopie (CSME)

Goldstandard (neg.)		
	richtig negativ	falsch positiv
Makula-Oedem	1144/1210 (95%)	12/1210 (1%)

Goldstandard (pos.)		
	falsch negativ	richtig positiv
Makula-Oedem	11/30 (37%)	18/30 (60%)

4.4.3.2 Auflisten der Zentren

Tab. 10a – Zentrum A im Vergleich zum Goldstandard: Makula-Oedem

Ophthalmoskopie				
Zentrum A	Nein	Ja	Unbekannt	Total
Nein	231	1	8	240
Ja	5	5	2	12
Unbekannt	6	0	0	6
Total	242	6	10	258

Tab. 10b – Zentrum B im Vergleich zum Goldstandard: Makula-Oedem

Ophthalmoskopie				
Zentrum B	Nein	Ja	Unbekannt	Total
Nein	202	1	8	211
Ja	2	4	2	8
Unbekannt	38	1	0	39
Total	242	6	10	258

Tab. 10c – Zentrum C im Vergleich zum Goldstandard: Makula-Oedem

Ophthalmoskopie				
Zentrum C	Nein	Ja	Unbekannt	Total
Nein	235	2	8	245
Ja	3	4	2	9
Unbekannt	4	0	0	4
Total	242	6	10	258

Tab. 10d – Zentrum D im Vergleich zum Goldstandard: Makula-Oedem

Ophthalmoskopie				
Zentrum D	Nein	Ja	Unbekannt	Total
Nein	237	3	10	250
Ja	2	3		5
Unbekannt	3	0	0	3
Total	242	6	10	258

Tab. 10e – Zentrum E im Vergleich zum Goldstandard: Makula-Oedem

Ophthalmoskopie				
Zentrum E	Nein	Ja	Unbekannt	Total
Nein	239	4	10	253
Ja	0	2		2
Unbekannt	3	0	0	3
Total	242	6	10	258

Zwischen den einzelnen Gradingszentren variiert die Diagnostik des Makula-Oedems von 2/6 (33%) bis 5/6 (83%).

4.4.4 Sight-threatening DR

Von den Zentren (Telescreening) im Vergleich zu dem kombinierten Goldstandard (35mm-Diapositive und Ophthalmoskopie) wurde eine 'mindestens moderate nicht-proliferative DR und/oder ein klinisch signifikantes MakulaOedem' korrekt identifiziert:

drei Zentren erkannten 15/27 (56%) Augen,

zwei Zentren erkannten 20/27 (74%) Augen mit einer Sight-threatening DR.

Tab. 11 – Sight-threatening DR: Übereinstimmungen von den Zentren (Telescreening) mit dem Goldstandard

		Goldstandard			
Telescreening	Keine od. Milde DR	Sight-threatening DR	Unbekannt	Total	
Keine od. Milde DR	998	46	14	1058	
Sight-threatening DR	45	85		130	
Unbekannt	47	4	1	52	
Total	1090	135	15	1240	

Tab. 12 – Zusammenfassung Zentren- Goldstandard (Sight-threatening DR)

Goldstandard (neg.)		
	richtig negativ	falsch positiv
Sight-threatening DR	998/1090 (92%)	45/1090 (4%)

Goldstandard (pos.)		
	falsch negativ	richtig positiv
Sight-threatening DR	46/135 (34%)	85/135 (63%)

4.4.5 Schlußfolgerung für die Weiterbehandlung der untersuchten Augen

Die Empfehlung einer Fluoreszenzangiographie stimmte bei den Zentren in 37/75 (49%), die panretinale Laserkoagulation in 9/25 (36%) und die fokale Laserkoagulation in 12/35 (34%) Augen überein.

Bei der klinischen Untersuchung (Ophthalmoskopie) lag die Übereinstimmung bei Empfehlung der Fluoreszenzangiographie bei 6/15 (40%), der panretinalen Laserkoagulation bei 1/5 (20%) und der fokalen Laserkoagulation bei 2/7 (29%) Augen.

Tab. 13 – Zusammenfassung der empfohlenen Weiterbehandlung:
Übereinstimmungen der Zentren (Telescreening) mit dem Goldstandard (35mm
Diapositive)

Goldstandard (neg.)		
	richtig negativ	falsch positiv
Fluoreszenz- angiographie	1054/1150 (92%)	62/1150 (5%)
Panretinale Laserkoagulation	1145/1200 (95%)	8/1200 (0.7%)
Fokale Laserkoagulation	1140/1190 (96%)	9/1190 (0.8%)
Goldstandard (pos.)		
	falsch negativ	richtig positiv
Fluoreszenz- angiographie	36/75 (48%)	37/75 (49%)
Panretinale Laserkoagulation	15/25 (60%)	9/25 (36%)
Fokale Laserkoagulation	19/35 (54%)	12/35 (34%)

Bei 245 Augen war der Goldstandard verfügbar.

Bei durchschnittlich 26 (5-129) Augen pro Zentrum wurde der Befund als „unbekannt“ angegeben (nicht aufgeführt).

Die Grading-Ergebnisse der fünf Zentren wurden zusammengefaßt und in Bezug zueinander gesetzt.

Tab. 14 - Empfohlene Weiterbehandlung: Übereinstimmungen von klinischer Untersuchung (Ophthalmoskopie) mit dem Goldstandard (35mm Diapositive)

Goldstandard (neg.)		
	richtig negativ	falsch positiv
Fluoreszenz-angiographie	205/230 (89%)	9/230 (4%)
Panretinale Laserkoagulation	216/240 (90%)	3/240 (1%)
Fokale Laserkoagulation	209/238 (88%)	9/238 (4%)
Goldstandard (pos.)		
	falsch negativ	richtig positiv
Fluoreszenz-angiographie	7/15 (47%)	6/15 (40%)
Panretinale Laserkoagulation	4/5 (80%)	1/5 (20%)
Fokale Laserkoagulation	3/7 (43%)	2/7 (29%)

Bei 245 Augen war der Goldstandard verfügbar.

Bei 18-22 Augen wurde pro Empfehlung der Befund als „unbekannt“ angegeben (nicht aufgeführt).

4.5 Befunde (Methode)

4.5.1 Sensitivität / Spezifität / Median

Die Sensitivität (SE) ist die Eignung einer Methode, Proben von Kranken richtig zu erkennen; errechnet als Anteil der richtig positiven Ergebnisse, geteilt durch die, mit Vergleichsmethoden ermittelte, Gesamtzahl der Kranken unter den Probanden.

Die Spezifität (SP) ist die Eignung einer Methode, bei Gesunden keine falsch positiven Werte zu erhalten; der Grad wird errechnet als Anteil der richtig negativen Ergebnisse, geteilt durch die Gesamtzahl der gesunden Probanden im Versuchskollektiv.

Der Median ist dadurch charakterisiert, daß jeweils mindestens 50% der Beobachtungen (x_1, \dots, x_2) einen Wert größer oder gleich bzw. kleiner oder gleich dem Zentralwert annehmen.

4.5.1.1 Erkennung DR gesamt (alle Stadien zusammengefaßt)

Der Anteil der Augen mit Anzeichen für irgendein Stadium der DR, der durch Telescreening richtig erkannt wurde (Sensitivität), beträgt 82% (Mittelwert).

Der Anteil der gesunden Augen, der richtig als gesund erkannt wurde (Spezifität), liegt bei 69% (Mittelwert). (Tab.15)

Die Klinische Untersuchung ergab eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 92%.

Tab. 15 – Sensitivität und Spezifität bzgl. Erkennung DR gesamt (alle Stadien)
n=65, 248 Augen

Zentrum	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Zentrum A	88	56
Zentrum B	72	59
Zentrum C	86	79
Zentrum D	94	71
Zentrum E	71	78
Mittelwert	82	69
Median	86	79

Die Qualität der Screening Ergebnisse kann nicht in einen Zusammenhang mit der Spezialisierung des Einzelnen gebracht werden (Ophthalmologen in Zentrum A, C, E; Diabetologen in Zentrum B und D).

4.5.1.2 Erkennung Sight-threatening DR

Der Anteil der Augen mit mindestens moderater nicht-proliferativer DR und/oder Makula-Oedem, der durch Telescreening als solcher erkannt wurde (Sensitivität), beträgt 63% (Mittelwert).

Der Anteil der gesunden Augen, der richtig als gesund erkannt wurde (Spezifität), liegt bei 92% (Mittelwert).

Als Goldstandard diente hier die Kombination aus 35mm-Diapositiven und Ophthalmoskopie.

Tab. 16 – Sensitivität und Spezifität bzgl. der Erkennung einer mindestens moderaten nicht-proliferativen DR und/oder klinisch signifikantem Makula-Oedem (Sight-threatening DR) n=27; 248 Augen

Zentrum	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Zentrum A	56	93
Zentrum B	56	81
Zentrum C	74	95
Zentrum D	74	96
Zentrum E	56	93
Mittelwert	63	92
Median	56	93

4.5.1.3 Erkennung retinaler Veränderungen

Die durch das Telescreening als richtig erkannten retinalen Veränderungen (Sensitivitäten) liegen je nach Befund zwischen 11% (IRMA) und 73% (Harte Exudate).

Der richtig erkannte Anteil der Augen, der die jeweils zu betrachtende retinale Veränderung nicht vorweist (Spezifität), liegt je nach Befund zwischen 72% (Mikroaneurysmen) und 97% (Neovaskularisation).

Tab. 17 – Sensitivität und Spezifität bzgl. Erkennung retinaler Veränderungen; Zentren 1-5 zusammengefaßt
(abhängig vom Befund: 243-245 Augen)

Telescreening	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Mikroaneurysmen	28	72
Hämorrhagien	25	89
Venöse Blutung	40	94
Intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten	11	95
Harte Exudate	73	87
Weiche Exudate	44	93
Neovaskularisation der Papille	12	97
Neovaskularisation allg.	20	97

4.5.2 Prävalenz

Die Prävalenz gibt die Wahrscheinlichkeit an, daß eine zufällig ausgewählte Person an einem gewissen Stichtag an der betrachteten Krankheit erkrankt ist. Die Prävalenz ist somit eine Gliederungszahl (Prozentzahl) und als Anteil (Proportion) Erkrankter an der Gesamtpopulation (hier: Patientenkollektiv) interpretierbar.

Wegen der Krankheitszustandsbeschreibung hat die Prävalenz insbesondere auch ihre Bedeutung im Zusammenhang mit der Beurteilung von präventiven Maßnahmen, denn hier kann direkt der aktuelle Krankenstand abgelesen werden (Tab. 18).

4.5.2.1 Verteilung Stadien DR und Makula-Oedem

Unsere Studien-Prävalenz beträgt 31% für Patienten mit Anzeichen einer DR und 13% für Patienten mit einer mindestens moderaten DR und/oder Makula-Oedem (Sight-threatening DR).

Tab. 18 - Prävalenz der Studie: Stadien DR und klinisch signifikantem Makula-Oedem (es zählt das schlechtere Auge pro Patient) n=124

Stadium DR	Prävalenz (%)
Keine DR (n=85)	69
Milde nicht-proliferative DR (n=25)	20
Moderate nicht-proliferative DR (n=11)	9
Prä-proliferative DR (n=0)	0
Proliferative DR (n=3)	2
Makula-Oedem (n=4)	3
DR gesamt (alle Stadien) (n=39)	31
Sight-threatening DR (n=16)	13

4.5.3 Positiv / negativ prädiktiver Wert

Der positiv-prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der das durch eine Methode gewonnene positive Testergebnis (Erkrankung) auch tatsächlich positiv ist.

Der negativ-prädiktive Wert gibt analog die Wahrscheinlichkeit für die Gültigkeit eines negativen Testergebnisses an.

Abhängig von Prävalenz und Sensitivität sind diese Werte auch für kleinere (Kranken-) Kollektive, gesehen an der Gesamtpopulation, aussagekräftig.

Dies ist gerade für den klinischen Einsatz von großem Belang.

4.5.3.1 Gültigkeit Ergebnis DR (gesamt)

Die Prävalenz unserer Studie berücksichtigend, ergab sich eine durchschnittliche Wahrscheinlichkeit von 55% (44-65%), daß ein positives Testergebnis tatsächlich eine DR bedeutet.

Mit einer durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit von 90% (82-96%) besagt ein negatives Testergebnis, daß tatsächlich keine Anzeichen für eine DR vorliegen (Tab.19).

Tab. 19 – Positiv- und negativ-prädiktiver Wert bzgl. der Erkennung DR gesamt (alle Stadien)

Zentrum	Positiv-prädiktiver Wert (%)	Negativ-prädiktiver Wert (%)
Zentrum A	47	91
Zentrum B	44	82
Zentrum C	65	93
Zentrum D	59	96
Zentrum E	59	86
Mittelwert	55	90
Median	59	91

4.5.3.2 Gültigkeit des Ergebnisses Sight-threatening DR

Die Prävalenz unserer Studie berücksichtigend, ergab sich eine durchschnittliche Wahrscheinlichkeit von 56% (31-73%), daß ein positives Testergebnis tatsächliche eine Sight-threatening DR bedeutet.

Mit einer durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit von 94% (92-96%) besagt ein negatives Testergebnis, daß tatsächlich keine Anzeichen für eine Sight-threatening DR vorliegen (Tab.20).

Tab. 20 – Positiv- und negativ-prädiktiver Wert bzgl. der Erkennung einer mindestens moderaten nicht-proliferativen DR und/oder klinisch signifikantem Makula-Oedem (Sight-threatening DR)

Zentrum	Positiv-prädiktiver Wert (%)	Negativ-prädiktiver Wert (%)
Zentrum A	54	93
Zentrum B	31	92
Zentrum C	69	96
Zentrum D	73	96
Zentrum E	54	93
Mittelwert	56	94
Median	54	93

4.5.4 Übereinstimmung zwischen den Zentren

4.5.4.1 Interindividuelle Variabilität

Aus Tabelle 16 (4.5.1.2) geht die je nach Zentrum erreichte Sensitivität und Spezifität bzgl. der Erkennung einer Sight-threatening DR hervor.

Mit einer Sensitivität von 56% und einer Spezifität von 93% stimmten Zentrum A und E genau überein, mit einer Sensitivität von 74% und Spezifitäten von 95% und 96% erreichten Zentrum C und D beinahe eine genaue Übereinstimmung. Zentrum B

stimmte in der Sensitivität von 56% mit den Zentren 1 und 5 überein, die Spezifität betrug 81%.

Tabelle 15 (4.5.1.1) gibt die je nach Zentrum erreichte Sensitivität und Spezifität bzgl. DR ja/nein an: Mit einer Sensitivität von 94% liegt Zentrum D am höchsten, es folgen Zentrum A und C mit 88% und 86%, Zentrum B und E erreichten 72% und 71%. Bei der Spezifität führen Zentrum C und E mit 79% und 78%, Zentrum D erreichte 71%, Zentrum B und A folgen mit 59% und 56%.

(Es ist bewußt kein Übereinstimmungsparameter in Form des Kappa-Wertes gewählt worden, da dieser zu vielen Einflüssen unterliegt und dadurch die Ergebnisse manchmal fragwürdig werden.)

4.5.4.2 Intraindividuelle Variabilität

Der Experte, der die 35mm-Diapositive bewertete (Goldstandard), stellt unabhängig davon auch Zentrum A dar. Um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen den durch zwei verschiedene Methoden erreichten Ergebnissen ein und desselben Betrachters anstellen zu können, kann hier nicht die Sensitivität und Spezifität bzgl. der Sight-threatening DR aufgeführt werden. Diese entsteht wie erwähnt in Kombination zweier anerkannter Goldstandard-Methoden, wovon die eine (Ophthalmoskopie) nicht von besagtem Experten ausgeführt wurde.

Um dennoch annähernd adäquat vergleichen zu können, wird die Sight-threatening DR (mind. Moderate DR) unter Aussparung des Makula-Oedems betrachtet:

Errechnet wird eine Sensitivität von 56% und eine Spezifität von 96% (vgl. Tab.5a, 4.4.2.2).

Bei Angabe DR ja/nein wurde eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 56% erzielt.

Daß ein- und dieselbe Person in der Lage ist, mit verschiedenen Screening-Methoden vergleichbare Befunde zu erheben, kann hier nicht bestätigt werden.

5 Diskussion

Blindheit verursacht menschliches Leid und hohe soziale Kosten (14). Präventive Maßnahmen sind in diesem Bereich notwendig und zeigen durch vergleichbar geringe Inzidenz und Prävalenz in Gegenden mit etabliertem Screening-System Effizienz (118).

Die bei Versorgungseinrichtungen vorhandenen Blindengutachten bieten die Möglichkeit, die Erblindungsursachen der Betroffenen zu erfassen, um langfristig präventive Strategien und Maßnahmen vorschlagen zu können (66).

Die Diabetische Retinopathie stellt in den Industrienationen, trotz effizienter Therapiemöglichkeiten, nach wie vor die Hauptursache für Erblindung im erwerbsfähigen Alter dar (85, 53).

Um die Augenhintergrund-Veränderungen in einem der Therapie noch zugänglichen, Stadium zu entdecken, wird dem Diabetiker in Europa weitgehend eine jährliche, in Australien eine halbjährliche Fundus-Untersuchung empfohlen (2, 70). Durch Prävention und Behandlung kann bei jungen Menschen die Erblindungs-Prävalenz bis zu 77% reduziert werden (3, 14). In den USA gibt das National Committee for Quality Assurance dieser klinischen Richtlinie einen Rahmen: HEDIS (Health Plan Employer Data and Information Set).

Laut HEDIS nehmen nur 35-50% der diabetischen Patienten zwischen dem 30. und 64. Lebensjahr diese Vorsorgeuntersuchung regelmäßig wahr (126), die Compliance sinkt in zwei aufeinanderfolgenden Jahren auf 16% (86). Ähnliche Analysen wurden dokumentiert (133).

Auch in Deutschland wird jährlich nur eine Minderheit ausgewählter Diabetiker routine-untersucht (44); die Inzidenz von Erblindung und ernster Sehverschlechterung bleibt hoch (127, 134, 107, 36). In anderen westlichen Industrienationen zeigt die Prävalenz der diabetischen Retinopathie stagnierende oder leicht steigende Tendenzen (101, 95). Vor allem betroffen sind Patienten, die unter einem insulinpflichtigen Typ 2-Diabetes leiden (10, 99).

Routine-Untersuchungen werden in Europa vor allem mit Spaltlampe und Ophthalmoskop durchgeführt, was je nach individueller Fertigkeit und Fähigkeit die Sensitivität der Methode erhöht oder erniedrigt; im Rahmen eines fachfernen Screening-Programms wird der Ungeübte damit Schwierigkeiten haben (111, 87). Die telemedizinische Annäherung an die Screening-Programme muß deshalb nicht nur mit den qualitativ hochwertigen 35mm-Diapositiven, sondern auch mit der üblichen Gesundheitsvorsorge verglichen werden. Effektivität und Reliabilität von wissenschaftlich basierten Screening-Protokollen sind untersucht und geprüft (8).

Im Telescreening wurden 64% der Augen mit mindestens moderater nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie als solche erkannt. Die Anzahl der Augen, die als moderate nicht-proliferative DR oder schlechter eingeschätzt wurden, aber tatsächlich keine oder eine milde DR aufwiesen (falsch positiv), ist für die Klinik nicht wirklich interessant. Wichtiger sind die falsch negativen Ergebnisse (14%), die eine moderate nicht-proliferative oder schlechtere DR als eine milde DR einstufen und somit das weitere Procedere signifikant verändern.

Mit einem falsch negativen Ergebnis wurde im Telescreening eine beträchtliche Anzahl Augen bedacht (auch bei Einschätzung der Mikroaneurysmen und empfohlenem Procedere), was fälschlicherweise zur Diagnose einer milden nicht-proliferativen DR führt. Dies kann möglicherweise auf die niedrige Bildauflösung zurückzuführen sein.

Intra-retinale mikrovaskuläre Abnormalitäten, Neovaskularisationen und Fibrosierungen wurden oft unterschätzt. Eine Studie von George und Halliwell gibt ähnliche Schwierigkeiten hinsichtlich des Bewertens von intra-retinalen mikrovaskulären Abnormalitäten durch digitale Bilder bei gleicher Auflösung bekannt (31). Den Kontrast zu erhöhen und damit die Entdeckung kleinerer Läsionen der Retina zu erleichtern, scheinen rotfreie digitale Bilder zu ermöglichen (47).

Bei der klinischen Untersuchung wurden 60% der Augen mit mindestens moderater nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie erkannt und die falsch negativen Ergebnisse, die eine moderate nicht-proliferative oder schlechtere DR als eine milde DR einschätzen, beliefen sich auf 60%. Dennoch wurden einige Augen mit Gefäßproliferation (als Zeichen einer fortgeschrittenen DR) dokumentiert, was weder vom Telescreening, noch durch den Goldstandard bestätigt wurde. Diese Gefäßproliferationen müssen außerhalb der photodokumentierten Bildausschnitte gelegen haben.

Trotz der Tatsache, daß der Goldstandard als ebenso gültig gilt wie die 7 Felder Fundus Photographie (1), und die Beurteilung der 35mm-Diapositive durch den erfahrendsten Experten erfolgte, zeigt dies Grenzen der zwei Felder Digitalbilder-Dokumentation.

Das klinisch signifikante Makula-Oedem (CSME) wurde im Telescreening in 60% richtig identifiziert, aber die falsch negativen Ergebnisse (Ausschluss des CSME im Telescreening bei dessen Präsenz im Goldstandard) lagen bei 37%. Hier könnte eine Kombination von digitaler Photographie und Visus-Messung die Screening-Methode sensibilisieren, denn die Patienten mit CSME hatten alle eine deutliche Visusminderung. Diese weist einen deutlichen Zusammenhang mit der Dicke der Netzhaut auf (110, 119).

In unserer Studie hatten die meisten Patienten mit CSME dennoch ein positives Screening-Ergebnis aufgrund einer konkurrierenden signifikanten DR; bei 83% der CSME Patienten wurde empfohlen, dringend einen Ophthalmologen aufzusuchen (der das Makula-Oedem dann diagnostizieren würde).

Neuere Entwicklungen in der Analyse der Netzhautdicke (retinal thickness analysis: RTA) erlauben mit Lasertechnik exakte topographische Messungen (34, 132). Was die Entdeckung des Makula-Oedems betrifft, wird RTA hochwertiger eingeschätzt als die Ophthalmoskopie und die Stereo-Fundus-Photographie im Vergleich mit der in der Studie von Shahidi als Goldstandard definierten Fluoreszenzangiographie (110).

Retinale Verdickungen schon um 34 µm können identifiziert werden, was bislang der

klinischen Untersuchung verborgen blieb (128). Derzeit ist RTA aber noch nicht für Screening Untersuchungen geeignet, da z.B. ischämische Makulopathien nicht entdeckt werden. Zudem bedarf diese Methode eines immensen Kostenaufwandes. Weiter im Gespräch hinsichtlich Bestimmung der Netzhautdicke ist die optische Kohärenztomographie (OCT), deren Tomogramme eine hohe Auflösung zeigen und automatisch in bis zu 600 Bereiche der Makula aufgesplittet werden. Die Makula wird als topographische Karte dargestellt, durchnummeriert und objektiv ausgewertet (46, 90, 65). Signifikante Unterschiede der retinalen Dicke können zwischen Patienten mit DR und gesunden Menschen, selbst in Abwesenheit eines Makula-Oedems, nachgewiesen werden (105). Kosten- und Archivierungsaufwand, Bedienbarkeit und Personalintensität schränken die Realisierung im Klinikalltag jedoch noch ein. Die Assoziation von Farbsehstörung, Makula-Oedem, Alter und Gefäßproliferation läßt auch Raum für additive Untersuchungen zum Telescreening, muß aber noch weiter studiert werden (27).

Das Amsler-Netz soll eine weitere Alternative zur Diagnostik der diabetischen Makulopathie darstellen, doch Studien belegen, daß nur unzureichende Ergebnisse und eine geringe Validität erzielt werden (108). Im Vergleich mit der entoptischen Perimetrie (EP) z.B. ist die Sensitivität der EP bei der Entdeckung des klinisch signifikanten Makula-Oedems 89% größer als die des Amsler-Netz (11). In Kombination mit dem Telescreening könnte die Amsler-Tafel dennoch von großem Nutzen sein, da sie in ihrer Einfachheit additive Aussagen hinsichtlich des Vorkommens eines Makula-Oedems machen kann, wo die digitale Bildqualität eine definitive Diagnose verwehrt. Auch die erwähnte entoptische Perimetrie kann dazu herangezogen werden; auch sie bedient sich unaufwendiger Phänomene – der finanzielle Unterschied besteht – bei bescheidener Ausführung -lediglich in der Anschaffung eines kommerziellen Fernseh- und Videogeräts.

Das Bildrauschen kann heute jedoch auch mit speziellen Programmen auf den Computerbildschirm projiziert werden und sich damit der externen Technik entledigen (93).

Einige Experten verlangen eine Sensitivität von mindestens 80% und eine Spezifität von 95%, um eine Screeningmethode für Sight-threatening DR (mindestens moderate nicht-proliferative DR und/oder klinisch signifikantes Makula-Oedem) zu akzeptieren (9). Wir demonstrieren, daß die telemedizinische Beurteilung digitaler Bilder noch nicht die erforderliche Güte aufweist, aber doch auf dem Weg ist, in näherer Zukunft an diese Bedingungen heranreichen zu können.

Die bzgl. Sight-threatening DR erreichte Spezifität von 92% (negativ prädiktiver Wert: 94%) zeigt nur eine Seite der Medaille, eine Sensitivität von 63% (positiv prädiktiver Wert: 56%) ist für die praktische Anwendung zu gering.

Die Spezifität hinsichtlich Diagnostik typischer Anzeichen einer DR (alle Stadien) beträgt 69% (negativ prädiktiver Wert: 90%), die Sensitivität 82% (positiv prädiktiver Wert: 55%).

In einer zeitlich und technisch vergleichbaren Studie wurde für die Diagnostik einer Sight-threatening DR eine Sensitivität von 85% und für die Diagnostik typischer Anzeichen der DR (alle Stadien) 74% erreicht (121).

Das Problem der digitalen Stereo-Fundus-Photographie bleibt die Qualität der Bilder. In grossen Screening Programmen, die v.a. zur Entdeckung des klinisch signifikanten Makula-Oedems dienen, wird das Telescreening keine Anwendung finden können, solange die Auflösung der digitalen Bilder nicht optimierbar ist.

Die Digitalkameras der Zukunft werden durch technischen Fortschritt dieses Problem minimieren können; auf der Fachmesse 2000 in Köln (Photokina) wird schon jetzt ein CMOS-(Complementary Metal Oxide Semiconductor) Sensor mit 16,8 Megapixeln vorgestellt. Als Alternative zu den relativ unhandlichen Fundus-Kameras sind die sog. hand-held Fundus-Kameras im Gespräch, die auf ihrem LCD (liquid crystal display) qualitativ gute Bilder zeigen, deren endgültige Qualität jedoch von dem angeschlossenen Digitizer abhängt (137).

Auch Software Manipulation in Form von Schärfe-Filtern kann die Qualität digitaler Bilder verbessern; es werden Sensitivitätssteigerungen von bis zu 11% beschrieben (30).

Wenn Kontinuität und Zuverlässigkeit des Telescreenings gewährleistet ist, wird es geebneten Zugang zu Screening-Programmen finden.

Da die angegebene Anzahl der Bilder mit schlechter Qualität beträchtlich zwischen den Zentren differieren (3-21%), sollten zudem die Kriterien für eine gute und befundbare Qualität definiert werden.

In näherer Zukunft könnten Algorithmen für automatische Bildqualität dem Photographen sofort anzeigen, ob das eben aufgenommene Bild den erfordernten Kriterien entspricht, um im nächsten Schritt Algorithmen für den automatischen Ausschluß eines normalen gesunden Fundus zu benutzen, welche die Anzahl der via Email versandten Bilder um gut 2/3 senken könnten (28, 135, 114). In einer Studie von Sinthanayothin (London) wurde jüngst eine genaue Übereinstimmung von automatischer Analyse und klinischer Untersuchung bei Lokalisation von Sehnerv, Makula und Gefäßen dokumentiert (112). Statistische Klassifikationen (Bayesian, Mahalanobis und KNN) wurden getestet und ergaben für das Mahalanobissystem eine Sensitivität zwischen 69% und 99% für die Diagnose von Mikroaneurysmen, Hämorrhagien, harten und weichen Exudaten (20). Automatische Bildanalysen werden derzeit in verschiedenen Screening-Programmen eingesetzt und versprechen objektive und weitgehend unbeeinflusste Resultate innerhalb weniger Sekunden (37, 102).

Der Vergleich der Befunde von Goldstandard und Zentrum A (Intraindividuelle Variabilität) läßt nicht den Rückschluß zu, daß ein- und dieselbe Person in der Lage sein muß, mit verschiedenen Screening-Methoden vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Die daraus ableitbare Aussage mag bedeuten, daß relativ unabhängig von der untersuchenden Person die Qualität vor allem durch die Screening-Methode bestimmt wird.

Die Unterschiede in den Grading-Ergebnissen der verschiedenen Zentren (Interindividuelle Variabilität) sind wahrscheinlich neben dem individuellen Umgang mit der suboptimalen Bildqualität auch auf die vorangegangene persönliche Erfahrung mit statischer und/oder digitaler Bildbeurteilung zurückzuführen. Ein gewisses Training mit zwei-dimensionalen Bildern sollte deshalb vor klinischem Gebrauch gewährleistet sein.

Im Rahmen unserer Studie konnte den teilnehmenden Experten kein Lerneffekt ermöglicht werden, da ihnen die vergleichbaren Klassifikationen und Ergebnisse des Goldstandards (aus Zeitgründen) verwehrt blieben.

Trotz des hohen Kostenaufwandes für die Kameraausrüstung (bei niedrigen laufenden Kosten (122)), bietet das Telescreening einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Methoden. Die digitalen Bilder sind auf dem Computerbildschirm dauerhaft sichtbar und können bei mangelnder Qualität wiederholt werden. Sie können gedruckt, gespeichert und bei Bedarf jederzeit runtergeladen werden. Veränderungen können im Vergleich betrachtet, und der Verlauf dokumentiert werden (Patienten-bindendes Element). Um die Compliance des Patienten zu erhöhen, ist die Einsehbarkeit des eigenen Augenhintergrundes (auf dem Bildschirm oder auf Papier zum Mitnehmen) sicherlich nicht von Nachteil. Via E-mail versandte Bilder können Konsile erleichtern (die Bildgröße kann von 1,3 MB auf 20-30 kB komprimiert werden (138)).

Konventionelle Fundus-Photographie ist schon in verschiedenen Screening-Szenarien erfolgreich angewandt worden (33, 124, 88, 58). Digitalbilder eröffnen neue Perspektiven: Das Photographieren, Digitalisieren und Generieren kann von jedem geübten medizinischen Personal innerhalb einer wirtschaftlich vertretbaren Zeitspanne (138) ausgeführt werden, vorausgesetzt eine strukturierte Möglichkeit zur Dokumentation ist klar definiert. Damit kann der Transfer der Befunde in ein elektronisches Patienten- oder auch DR-Online-Register erfolgen. Zusätzlich könnten Plausibilität Checks oder automatische Klassifizierungshilfen in das System integriert werden, die sich auf die dokumentierten Befunde stützen.

Der Gebrauch telemedizinischer Systeme revolutioniert gegenwärtig die Gesundheitsentwicklung nicht nur in Diagnose, Behandlung, Überwachung und Rehabilitation der Patienten, sondern hebt auch die kollektiven Aspekte der Prävention und Gesundheitssorge hinsichtlich klinischer Untersuchung, Epidemiologie und Gesundheitserziehung hervor. Darüberhinaus wird, erstmalig in der Geschichte der Gesundheitssorge, durch telematische Netzwerke zusammen mit neuer Technologie und Programmen (HII; Health Information Infrastructure) weltweit eine schnelle und zielgerichtete Verbreitung von Informationen und Forschungsergebnissen ermöglicht.

Dies führt zu Wissenserweiterung und Unterstützung innovativer Annäherungen an Thesen durch gesammelte medizinische Anhaltspunkte aus der ganzen Welt (52). Neuerungen und Verbesserungen der telemedizinischen Infrastruktur (Bilderwerb, Netzwerk, Leitung, Speicherung, Kommunikation, Information) durch technischen Fortschritt werden ständig überarbeitet und erweitert (72, 7, 141).

Doch der weltweite Zugriff auf das Internet als meist genutztes Kommunikationsmittel birgt auch Gefahren in sich. Stanberry (UK) hat sich zur Aufgabe gemacht, diesen Aspekt in Verbindung mit medizinischer Nutzung zu beleuchten:

Die Einführung grenzübergreifender telemedizinischer Konsultationen stellt eine Gefahr für den Erhalt der Vertraulichkeit von Daten dar. Während Gewohnheitsrecht und Gesetzesrecht dazu benutzt werden können, nicht autorisiertes Abfangen und Enthüllen von medizinischen Daten zu verhüten und das Zugriffsrecht auf Eigentum des Patienten zu schützen, wird es erst das in Einklang gebrachte Regime der Europäischen Union sein, das umfassende Regulierung und legale Klarheit in den Schutz der Patienten-Daten innerhalb einer anwachsenden internationalen Super-Spezialisierung bringen kann. Grenzübergreifende Beschlüsse und Normen müssen definiert und harmonisiert werden, um eine Art von Uniformität zu erhalten, die Mißverständnis und Mißbrauch weitgehend ausschließt (115, 116). Haftungsfragen und Zuständigkeits-Probleme müssen neu überdacht, landesübergreifenden Gesetze verabschiedet werden (117, 5) - kein leichtes Unterfangen bei der Vielfalt von ethischen, politischen, legalen und technologischen Unterschieden und Eigenheiten des Europäischen Szenarios.

Die erfolgreiche Praxis der modernen Tele-Medizin begründet sich schlußendlich in grenzen- und fachübergreifender, vertraulicher Zusammenarbeit; einer guten Kommunikation in interdisziplinären Fachbereichen und einer definierter Konformität. Kritisch beäugt werden hier die Kompetenzgrenzen.

Von Seiten der Ophthalmologen werden ab und an Stimmen laut, die im Telescreening eine Kompetenzverschiebung befürchten. Es mag sein, daß der Diabetologe (oder Allgemeinmediziner) direkt oder indirekt mit einer fachübergreifenden Untersuchung konfrontiert wird, die dem Schulungszentrum (Praxis) abrechnungstechnisch zugute

kommt – das weitere Procedere, die Therapie wird aber der Ophthalmologe bestimmen und ausführen. Letztendlich werden die Patienten, die nicht aus Eigeninitiative regelmäßig zum Augenarzt gehen, bei Notwendigkeit direkt vom Screening-Ort zum Ophthalmologen geschickt und stellen somit den Patientenstamm dar, der sonst verloren ginge oder erst bei subjektiven Beschwerden (Spätstadien) käme. Untersuchungsbefund plus Fundusbild (auf Photopapier oder via E-mail) sind dem Ophthalmologen sofort zugänglich.

Rückschlüsse anhand unserer Studie, was Häufigkeit der DR, des Makula-Oedems oder auch der Verteilung Typ 1- und Typ 2-Diabetiker betrifft, müssen vorsichtig gehandhabt werden; das niedrige Durchschnittsalter der Patienten und der niedrige Prozentsatz des Typ 2-Diabetes sind nicht repräsentativ für die Allgemeinpopulation mit Diabetes.

Nichtsdestotrotz lag die Prävalenz der DR bei allen uns vorstelligen 194 Patienten bei 34%, im Studienkollektiv bei 31% (sight-threatening DR 13%), was fast konform geht mit den Ergebnissen einer neueren Studie in der Oberpfalz (40%) (142). Andere Untersuchungen ergaben eine Prävalenz von 40-45% der DR (und 10-14% der Sight-threatening DR) unter Diabetikern (63, 43).

Die in unserer Studie durchschnittlich geringe Anzahl qualitativ als unzureichend bewerteter Digitalbilder (5%) ist wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Prävalenz für Patienten mit Katarakt oder Linsenopazität sehr niedrig war. Studien mit konventioneller Photographie belegen, daß diese die Anzahl der nicht beurteilbaren Bilder enorm erhöhen (142, 92). Von den 35mm-Diapositiven waren 3% nicht bewertbar; eine Akzeptanz von bis zu 5% qualitativ unzureichender Bilder in jeder photographischen Dokumentationsmethode wird vorgeschlagen (9).

Abschließend kann gesagt werden, daß die digitale Fundusphotographie mit Anlehnung an das European Field Guide Book eine durchaus ausbaufähige und diskutable Methode darstellt, um in näherer Zukunft Screening-Programme unterstützen zu können, auch wenn im Moment die Zukunft noch in der Verbesserung der Bildqualität liegt.

Ein täglicher Einsatz des Telescreenings steckt zudem noch in der Erweiterung technischer Möglichkeiten, der Verbesserung seiner Infrastruktur (Provider, Grading-Zentren) und nicht zuletzt Vergütungsschematas – aber sein großes Potential ist nicht mehr zu übersehen.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Internet-basiertes Screening-System für Diabetische Retinopathie (DR) untersucht und auf Effizienz und Durchführbarkeit hin geprüft.

Als Arbeitsgrundlage diente:

1. Eine Augenhintergrund-Untersuchung von Diabetikern mittels herkömmlicher Methode (Ophthalmoskopie) durch den Ophthalmologen
2. Eine Augenhintergrund-Dokumentation derselben Diabetiker mittels digitaler Kamera durch Laien
3. European Field Guide Book: DR-Klassifikation

Die Fundusphotographien der zu prüfenden Methode (2.) wurden auf zwei verschiedene Weisen dokumentiert; in Form von 35mm-Diapositiven und digitalisierten Photographien auf dem Computerbildschirm.

Letztere wurden via E-mail zu fünf verschiedenen Zentren für Retina-Diagnostik und/oder Diabetologie gesendet, dort betrachtet und mit Befund zurückgesendet. Die 35mm-Diapositive wurden unabhängig davon bewertet und stellten den Goldstandard für die verschiedenen Stadien der Diabetischen Retinopathie dar. Die augenärztliche Untersuchung mittels Ophthalmoskopie entsprach dem Goldstandard für das Makula-Oedem.

Zu vergleichen waren Befunde, empfohlenes Procedere und Qualität der Bilder. Übereinstimmungen zwischen den Zentren (Interindividuelle Variabilität) und Übereinstimmung zweier verschiedener Screening-Methoden durch ein- und dieselbe Person (Intraindividuelle Variabilität) wurden betrachtet.

Untersuchung und Dokumentation bezüglich Augenhintergrund-Veränderungen erfolgten an einem randomisierten Kollektiv von 129 Patienten (Diabetikern), deren Anamnese und Profil die definierten Vorraussetzungen unserer Studie erfüllten.

Es konnte gezeigt werden, daß die mittels Telescreening erhaltenen Diagnosen sensitiv für die Erkennung einer DR im allgemeinen (alle Stadien zusammengefaßt) sind. Wenn es um die Erkennung einer Sight-threatening DR (mindestens moderate nicht-proliferative DR und/oder Makula-Oedem) geht, ist die Sensitivität jedoch, im Bezug auf eine Etablierung der digitalen Fundusphotographie als gängige Screening-Methode, zu gering. Die Übereinstimmung des davon abhängenden empfohlenen Procederes mit dem Goldstandard ist niedrig.

Die Unterschiede in den Bewertungen der Zentren (Interindividuelle Variabilität) lassen keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang mit der Spezialisierung des Einzelnen und der Qualität der Screening-Ergebnisse zu. Auffallend ist allerdings, daß es untereinander große Unterschiede bzgl. der Sensitivität der Methode gibt. Daß ein- und dieselbe Person in der Lage ist, mit verschiedenen Screening-Systemen vergleichbare Befunde zu erheben, kann nicht bestätigt werden.

Das Problem der digitalen Fundus-Photographie liegt vor allem in der noch unzureichenden Qualität der Bilder. Mit dem technischen Fortschritt der Zukunft wird das Telescreening jedoch vorraussichtlich durch Qualitätsverbesserung die Chance haben, zu einem durchaus diskutablen Präventionssystem zu reifen.

7 Literatur

1. Aldington S.J., E.M. Kohner, S. Meuer, R. Klein, A.K. Sjolie: Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications Study, *Diabetolog* 38 (1995) 437-444
2. Anonymous. Diabetic retinopathy, *Diabetes Care* 21 (1998) 157-160
3. Bachmann M.O., S.J. Nelson: Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model, *J Epidemiol Community Health* 52 (1998) 45-52
4. Bashshur R.: A proposed model for evaluating telemedicine, *Teleconferencing and Interactive Medicine*, University of Wisconsin 1980
5. Beltrame F., P. Maryni, G. Orsi: On the integration of healthcare emergency systems in Europe: the WETS project case study, *IEEE. Trans Inf Technol Biomed* 2 (1998) 89-97
6. Bilalovic N., C. Paties, A. Mason: Benefits of using telemedicine and first results in Bosnia and Herzegovina, *J Telemed Telecare* 4 (1998) 91-93
7. Boyer C., M. Selby, J.R. Scherrer, R.D. Appel: The Health On the Net Code of Conduct for medical and health Websites, *Comput Biol Med* 28 (1998) 603-610
8. Bresnick G.H., D.B. Mukamel, J.C. Dickinson, D.R. Cole: A screening approach to the surveillance of patients with diabetes for the presence of vision-threatening retinopathy, *Ophthalmology* 107 (2000) 19-24
9. British Diabetic Association. Retinal photography screening for diabetic eye disease, a BDA report, London (1997)
10. Broadbent D.M., J.A. Scott, J.P. Vora, S.P. Harding: Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study, *Ey* 13 (1999) 160-165
11. Brown J.C., J.A. Kylstra, M.L. Mah: Entopic perimetry screening for central scotomas and macular edema, *Ophthalmology* 107 (2000) 755-759
12. Buxton M.J., M. Sculpher, B. Ferguson, J. Humphreys, J. Altman, D. Spiegelhalter, A. Kirby, J. Jacob, H. Bacon, S. Dudbridge: Screening for treatable diabetic retinopathy: a comparison of different methods, *Diabet Med* 8 (1991) 371-377

13. Calcagni D.E., C.A. Clyburn, G. Tomkins, G.R. Gilbert, T.J. Cramer, R.K. Lea, S.G. Ehnes, R. Zajtchuk: Operation Joint Endeavor in Bosnia: telemedicine systems and case reports, *Telemed J* 2 (1996) 211-224
14. Crijns H., A.F. Casparie, F. Hendrikse: Continuous computer simulation analysis of the cost-effectiveness of screening and treating diabetic retinopathy, *Int J Technol Assess Health Care* 15 (1999) 198-206
15. Davidson M.B.: The continually changing natural history of diabetes mellitus, *J Chr Dis* 34 (1981) 5-10
16. Diabetic Retinopathy Study Research Group: A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. DRS Report #7, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21 (1981) 210-226
17. Drummond M.F., L.M. Davies, F.L., Ferres: Assessing the Costs and Benefits of Medical Research: the Diabetic Retinopathy Study. *Soc Sci Med* 34 (1992) 793-981
18. Early Treatment Diabetic Research Group: Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report number 10, *Ophthalmol* 98 (1991) 786-806
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1: Photocoagulation for diabetic macular edema, *Arch Ophthalmol* 103 (1985) 1796-1806
20. Ege B.M., O.K. Hejlesen, O.V. Larsen, K. Moller, B. Jennings, D. Kerr, D.A. Cavan: Screening for diabetic retinopathy using computer based image analysis and statistical classification, *Comput Methods Programs Biomed* 62 (2000) 165-175
21. Evans P.M., T.S. Purewal, A. Hopper, H. Slater, D.R. Jones, J.P. O’Hare: Screening for diabetic retinopathy in primary care: retinal photography alone can be used efficiently and effectively to exclude those with sight-threatening lesions, *J Med Screen* 4 (1997) 174-176
22. Fendrick A.M., J.C. Javitt, Y.P. Chiang: Cost-effectiveness of the screening and treatment of diabetic retinopathy. What are the costs of underutilization? *Int J Technol Assess Health Care* 8 (1992) 694-707
23. Ferguson Earl W., Ch.R. Doarn, J.C. Scott: Survey of Global Telemedicine. *J Med Syst*, Vol. 19, No. 1 (1995) 36-37
24. Ferris F.L. 3d, A. Patz: Macular edema. A complication of diabetic retinopathy, *Surv Ophthalmol* 28 (1984) 452-461

25. Finkelstein S.M., B. Lindgren, B. Prasad: Reliability and validity of spirometry measurements in a paperless home monitoring diary program for lung transplantation, *Heart Lung* 22 (1993) 523-533
26. Flowers C.W., R.S. Baker, S. Khanna, B. Ali, G.A. March, C. Scott, S. Murrillo: Teleophthalmology, *Telemed J* 3 (1997) 43-52
27. Fong D.S., F.B. Barton, G.H. Bresnick: Impaired colour vision associated with diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 15, *Am J Ophthalmol* 128 (1999) 612-617
28. Gardner G.G., D. Keating, T.H. Williamson, A.T. Elliot: Automatic detection of diabetic retinopathy using an artificial neural network: a screening tool, *Br J Ophthalmol* 80 (1996) 940-944
29. George L.D., C. Leverton, S. Young, J. Lusty, F.D. Dunstan, D.R. Owens: Can digitised colour 35mm transparencies be used to diagnose diabetic retinopathy? *Diabet Med* 14 (1997) 970-973
30. George L.D., J. Lusty, D.R. Owens, R.L. Ollerton: Effect of software manipulation (Photoshop) of digitised retinal images on the grading of diabetic retinopathy, *Br J Ophthalmol* 83 (1999) 911-913
31. George L.D., M. Halliwell, R. Hill, S.J. Aldington, J. Lusty, F. Dunstan, D.R. Owens: A comparison of digital retinal images and 35 mm colour transparencies in detecting and grading diabetic retinopathy, *Diabet Med* 15 (1998) 250-253
32. Ghafour I.M., D.Allan, W.S. Foulds: Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol* 67 (1983) 209-213
33. Gibbins R.L., D.R. Owens, J.C. Allen, L. Eastman: Practical application of the European Field Guide in screening for diabetic retinopathy by using ophthalmoscopy and 35 mm retinal slides, *Diabetolog* 41 (1998) 59-64
34. Gieser J., M. Rusin, M. Mori, N. Blair, M. Shahidi: Clinical assessment of the macula by retinal topography and thickness mapping, *Am J Ophthalmol* 124 (1997) 648-660
35. Ginsberg M.A.: Bringing telemedicine to the battlefield, *Biophot Internat* 6 (1996) 28
36. Graf M., E. Halbach, H. Kaufmann: Causes of blindness in Hessia in 1996, *Klin Monatsbl Augenheilk* 215 (1999) 50-55

37. Granet D.B., A. Hoover, A.R. Smith, S.I. Brown, D.U. Bartsch, B. Brody: A new objective digital computerized vision screening system, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 36 (1999) 251-256
38. Grehn F., W.Leydecker: *Augenheilkunde*, Springer Verlag, 26 Aufl.(1995) 183
39. Grigsby J., M.M. Kaehny, E.J. Sandberg, R.E. Schlenker, P.W. Shaughnessy: Effects and effectiveness of telemedicine, *Health Care Financ Rev* 17 (1995) 115-131
40. Grigsby J.: Current status of domestic telemedicine, *J Med Syst*, 19 (1995) 19-20
41. Guex-Crosier Y.: The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases, *Doc Ophthalmol* 97 (1999) 297-309
42. Hanne W., T. Sachtleben, M. Mertz: Development and organization of a knowledge-based documentation system for ophthalmologic documentation, *Klin Monatsbl Augenheilk* 200 (1992) 147-150
43. Harding S.P., D.M. Broadbent, C. Neoh, M.C. White, J. Vora: Sensitivity and specificity of photography and direct ophthalmoscopy in screening for sight-threatening eye disease: the Liverpool Diabetic Eye Study, *B M J* 311 (1995) 1131-1135
44. Hauner H., L. von Ferber: Qualität der Versorgung von Diabetikern – Eine Analyse von Krankenkassendaten, *Diabet Stoffw* 5 (1996) 27-31
45. Heaven C.J., J. Cansfield, K.M. Shaw: The quality of photographs produced by the non- mydriatic fundus camera in a screening programme for diabetic retinopathy: a 1 year prospective study, *Ey* 7 (1993) 787-790
46. Hee M.R., C.A. Puliafito, J.S. Duker, E. Reichel, J.G. Coker, J.R. Wilkins, J.S. Schuman, E.A. Swanson, J.G. Fujimoto: Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography, *Ophthalmol* 105 (1998) 360-370
47. Henricsson M., C. Karlsson, L. Ekholm, P. Kaikkonen, A. Sellman, E. Steffert, M. Tyrberg: Colour slides or digital photography in diabetes screening – a comparison, *Acta Ophthalmol Scand* 78 (2000) 164-168
48. Henricsson M., M. Tyrberg, A. Heijl, L. Janson: Incidence of blindness and visual impairment in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme, *Acta Ophthalmol Scand* 74 (1996) 533-538

49. Hernaez-Ortega M.C., E. Soto-Pedre, J.A. Vazquez, M.A. Gutierrez, J. Asua: Study of the efficiency of a non-mydratic retinal camera in the diagnosis of diabetic retinopathy, *Rev Clin Esp* 198 (1998) 194-199
50. Hepp K.D., Dt. Diabetes-Gesellschaft: Diabetes in Deutschland, eine Denkschrift zur Lage der Diabetologie in der BRD
51. Higgs E.R., B.A. Harney, A. Kelleher, J.P.D. Reckless: Detection of diabetic retinopathy in the community using a non- mydratic camera, *Diabet Med* 8 (1991) 551-555
52. Iakovidis I.: Towards a health telematics infrastructure in the European Union, *Stud Health Technol Inform* 76 (2000) 23-33
53. Icks A., C. Trautner, B. Haastert, M. Berger, G. Giani: Blindness due to diabetes: population-based age- and sex-specific incidence rates, *Diabet Med* 14 (1997) 571-575
54. Icks A., C. Trautner: Epidemiologie von Erblindung, besonders bei Diabetes – Übersicht über vorliegende Studien. *Gesundheitswesen* 2 (1996) 86-88
55. Jacobs J., J. Stad, J. Sykes: A report on the use of technician ophthalmoscopy combined with the use of the Canon non-mydratic camera in screening for diabetic retinopathy in the community, *Diabet Med* 12 (1995) 419-425
56. Javitt J.C., L.P. Aiello, Y. Chiang, F.L. Ferres, J.K. Canner, S. Greenfield: Preventive eye care in people with diabetes is cost saving to the federal government. *Diabetes Care* 17 (1994) 909-917
57. Javitt J.C., L.P. Aiello: Cost-effectiveness of detecting and treating diabetic retinopathy, *Ann Intern Med* 124 (1996) 164-169
58. Joannou J., W.J. Kalk, I. Mahomed, S. Ntsepo, M. Berzin, B. Joffe, F.J. Raal, E. Sachs, M.T. van der Merwe, J.R. Wing: Screening for diabetic retinopathy in South Africa with 60 degrees retinal colour photography, *J Intern Med* 239 (1996) 43-47
59. Jones D., J. Dolben, D.R. Owens, J.P. Vora, S. Young, F.M. Creagh: Non-mydratic fundus photography in screening for diabetic retinopathy: evaluation in a clinical setting, *B M J* 296 (1988) 1029-1030
60. Kahn H.A., H.B. Moorhead: Statistics of blindness in the Model Reporting Area (MRA) 1969-1970. U.S. Government Printing Office, Washington 1970

61. Kerr D., D.A. Cavan, B. Jennings, C. Dunnington, D. Gold, M. Crick: Beyond retinal screening: digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy, *Diabet Med* 15 (1998) 878-882
62. Kohner E.M., M. Porta: Screening for diabetic retinopathy in Europe: a field guide book. Boehringer Mannheim 1992
63. Kohner E.M., M. Porta: Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe, *Eur J Ophthalmol* 1 (1991) 45-54
64. Kohner E.M.: A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabet Med* 8 (1991) 263-267
65. Koozekanani D., C. Roberts, S.E. Katz, E.E. Herderick: Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41 (2000) 1486-1491
66. Krumpaszky H.G., A. Haas, V. Klauss, H.K. Selbmann: Neuerblindungen in Württemberg-Hohenzollern, *Ophthalmologie* 94 (1997) 234-236
67. Krumpaszky H.G., K. Dietz, A. Mickler, H.K. Selbmann: Mortality in blind subjects. A population-based study on social security files from Baden-Württemberg, *Ophthalmologica* 213 (1999) 48-53
68. Krumpaszky H.G., R. Ludtke, A. Mickler, V. Klauss, H.K. Selbmann: Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern, *Ophthalmologica* 213 (1999) 176-182
69. Lairson D.R., J.A. Pugh, A.S. Kapadia, R.J. Lorimor, J. Jacobson, R. Velez: Cost-effectiveness of alternative methods for diabetic retinopathy screening, *Diabetes Care* 15 (1992) 1369-1377
70. Lee S.J., C. Sicari, C.A. Harper, P.M. Livingston, C.A. McCarty, H.R. Taylor, J.E. Keeffe: Examination compliance and screening for diabetic retinopathy: a 2-year follow-up study, *Clin Exp Ophthalmol* 28 (2000) 149-152
71. Leese B.: Diabetes mellitus and the St. Vincent Declaration, *Pharmaeconomics* 7 (4) 1995, 293
72. Lemke H.U.: Future directions in electronic image handling, *Invest Radiol* 28 (1993) 79-81
73. Lenzen H., N. Meier, U. Bick: Telemedizin, Möglichkeiten und Perspektiven, *Radiologe* 37 (1997) 295
74. Li H.K.: Telemedicine and ophthalmology, *Surv Ophthalmol* 44 (1999) 61-72

75. Matz H, M. Falk, W. Gottinger, G. Kieselbach: Cost-benefit analysis of diabetic eye disease, *Ophthalmologica* 210 (1996) 348-353
76. Mertz M., N. vd Ohe: Zur Fernübertragung dreidimensionaler ophthalmoskopischer Befunde, *Lasermed* 10 (1994) 8-14
77. Mertz M., W. Krueger, W. Schindler, H. Hofmann, M. Mayer, N. Schulte-Kellinghaus: Augenärztliches Fernkonsil. Erfahrungen mit dem klinischen Routineeinsatz innerhalb des MEDKOM-Projekts München-Hannover, *Klin Monatsbl Augenheilk* 201 (1992) 406
78. Mertz M., N. Schulte-Kellinghaus: Dreidimensionale Fernübertragung einer Spaltlampenuntersuchung über mehr als 1000 Kilometer. Jahrestagung der Vereinigung der Bayrischen Augenärzte, Erlangen 1994, *Klin Monatsbl Augenheilk* 206 (1995)197
79. Mertz M., G. Mann, G. Zahlmann, M. Obermaier: Wissenschaftliche Rolle der deutschen Ophthalmologie im europäischen Telekommunikationsprojekt OPHTEL, *Ophthalmologie* 94 (1997) 523-528
80. Mertz M.: ByOPHTEL: a Bavarian project for rapid telemedical exchange of knowledge, files and skills between practitioners and hospitals in eye care, *Health Technol Inf* 64 (1999) 164-172
81. Michaelis D., E. Jutzi: Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR. Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960–1987. *Z Klin Med* 46 (1991) 59
82. MMWR: Public health focus: prevention of blindness associated with diabetic retinopathy, *Morb Mortal Wkly Rep* 42 (1993) 191-195
83. Mohan R., E.M. Kohner, S.J. Aldington, I. Nijhar, V. Mohan, H.M. Mather: Evaluation of a non-mydriatic camera in Indian and European patients, *Br J Ophthalmol* 72 (1988) 841-845)
84. Moss S.E., S. Meuer, R. Klein, L. Hubbard, R. Brothers, B. Klein: Are seven standard photographic fields necessary for classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30 (1989) 823-828
85. Moss S.E., R. Klein, B.E.K. Klein: The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population, *Ophthalmol* 105 (1998) 998-1003
86. Mukamel D.B., G.H. Bresnick, Q. Wang, C.F. Dickey: Barriers to compliance with screening guidelines for diabetic retinopathy, *Ophthalmic Epidemiol* 6 (1999) 61-72

87. Nathan D.M., H.A. Fogel, J.E. Godine, P.L. Lou, D.J. d'Amico, C.D. Regan, T.M. Topping: Role of diabetologist in evaluating diabetic retinopathy, *Diabetes Care* 14 (1991) 26-33
88. O'Hare J.P., A. Hopper, C. Madhaven, M. Charney, T.S. Purewal, B. Harney, J. Griffiths: Adding retinal photography to screening for diabetic retinopathy: a prospective study in primary care, *B M J* 312 (1996) 679-682
89. Owens D.R., R.L. Gibbins., P.A. Lewis, S. Wall, J.C. Allen, R. Morton: Screening for diabetic retinopathy by general practitioners: ophthalmoscopy or retinal photography as 35mm colour transparencies? *Diabet Med* 15 (1998) 170-175
90. Pal E., G. Givort, A. Laroche, P.O. Barale, S. Limon, M. Ullern: Macular imaging with optical coherence tomography, *J Fr Ophthalmol* 21 (1998) 484-494
91. Paton R.C.: Non-mydratic fundus photography in screening for diabetic retinopathy (Letter), *B M J* 296 (1988) 1399
92. Penman A.D., J.B. Saaddine, M. Hegazy, E.S. Sous, M.A. Ali, R.J. Brechner, W.H. Herman, M.M. Engelgau, R.Klein: Screening for diabetic retinopathy: the utility of nonmydratic retinal photography in Egyptian adults, *Diabet Med* 15 (1998) 783-787
93. Plummer D.J., A. Lopez, S.P. Azen, L. LaBree, D.U. Bartsch, A.A. Sadun, W.R. Freeman: Correlation between static automated and scanning laser entopic perimetry in normal subjects and glaucoma patients, *Ophtamol* 107 (2000) 1693-1701
94. Porta M., A. Rizzitiello, M. Tomalino, M. Trento, P. Passera, A. Minonne, F. Pomero, S. Gamba, R. Castellazzi, M. Montanaro, R. Sivieri, R. Orsi, P. Bondonio, G.M. Molinatti: Comparison of the cost-effectiveness of three approaches to screening for and treating sight-threatening diabetic retinopathy, *Diabetes Metab* 25 (1999) 44-53
95. Porta M., M.G. Tomalino, F. Santoro, L.D. Ghigio, M. Cairo, M. Aimone: Diabetic retinopathy as a cause of blindness in the province of Turin, north-west Italy, in 1967-1991, *Diabet Med* 12 (1995) 355-361
96. Potter M., T. Zdyb, S. Smith, R. Phillips: Use of advanced analytical techniques in assessing telemedicine, *Semin Periop Nurs* 6 (1997) 121-132
97. Pugh J., Jacobson, W. van Heuven, J. Watters, M. Tuley, D. Lairson, R. Lorimor, A. Kapadia, R. Velez: Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera, *Diabetes Care* 16 (1993) 889-895

98. Ratzmann K.P., K. Gorr, H. Schneider: Prävalenz diabetesbedingter Erblindungen. *Diabet Stoffw* 3 (1994) 261-264
99. Reuterving C.O., J. Kratholm, L. Wachtmeister: Ophthalmic health care in diabetes mellitus: a cross-sectional study in northern Sweden, *Ophthalmic Epidemiol* 6 (1999) 267-278
100. Rogers D., M. Bitner-Glindzicz, C. Harris, J.S. Yudkin: Non-mydratic retinal photography as a screening service for general practitioners, *Diabet Med* 7 (1990) 165-167
101. Rosenberg T., F. Klie: Current trends in newly registered blindness in Denmark, *Acta Ophthalmol Scand* 74 (1996) 395-398
102. Ryder R.E.J.: Screening for diabetic retinopathy in the 21st century, *Diabet Med* 15 (1998) 721-722
103. Ryder R.E.J., N. Kong, A.S. Bates, J. Sim, J. Welch, E.E. Kritzinger: Instant electronic imaging systems are superior to polaroid at detecting sight-threatening diabetic retinopathy, *Diabet Med* 15 (1998) 254-258
104. Sachsenweger M.: *Augenheilkunde*, Hippocrates Verlag Stuttgart (1994) 25
105. Schaudig U.H., C. Glaefke, F. Scholz, G. Richard: Optical coherence tomography for retinal thickness measurement in diabetic patients without clinically significant macular edema, *Ophthalmic Surg Lasers* 31 (2000) 182-186
106. Schaumberg, I.L.: Vision problems in the U.S.: a report on blindness and vision impairment in adults age 40 and older, *Prev Blind Am* (1994) 12-13
107. Schiel R., U.A. Müller, H. Sprott, A. Schmelzer, B. Mertes, W. Hunger-Dathe: The JEVIN – trial: A population-based survey on the quality of diabetes care in Germany; 1994/95 compared to 1989/90, *Diabetolog* 40 (1997) 1350-1357
108. Schuchard R.A.: Validity and interpretation of Amsler grid reports, *Arch Ophthalmol* 111 (1993) 776-780
109. Sculpher M.J., M.J. Buxton, J.E. Humphreys, J.F.B. Altman, D.J. Spiegelhalter, A.J. Kirby, J.S. Jacob, H. Bacon, S.B. Dubridge, J.W. Stead, T.G. Feest, H. Cheng, S.L. Franklin: A Relative Costeffectiveness Analysis of Different Methods of Screening for Diabetic Retinopathy. *Diabet Med* 8 (1991) 644-650
110. Shahidi M., Y. Ogura, N. Blair, M. Rusin, R. Zeimer: Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema, *Arch Ophthalmol* 109 (1991) 1115-1119

111. Singer D.E., D.M. Nathan, H.A. Fogel, A.P. Schachat: Screening for diabetic retinopathy, *Ann Intern Med* 116 (1992) 660-671
112. Sinthanayothin C., J.F. Boyce, H.L. Cook, T.H. Williamson: Automated localisation of the optic disc, fovea, and retinal blood vessels from digital colour fundus images, *Br J Ophthalmol* 83 (1999) 902-910
113. Sparks K.E., D.K. Shaw, D. Eddy: Alternatives for cardiac rehabilitation patients unable to return to a hospital-based program, *Heart Lung* 22 (1993) 298-303
114. Spencer T., J.A. Olson, K.C. McHardy, P.F. Sharp, J.V. Forrester: An image-processing strategy for the segmentation and quantification of microaneurysms in fluorescein angiograms of the ocular fundus, *Comput Biomed Res* 29 (1996) 284-302
115. Stanberry B.: The legal and ethical aspects of telemedicine. 1: Confidentiality and the patient's right of access, *J Telemed Telecare* 3 (1997) 179-187
116. Stanberry B.: The legal and ethical aspects of telemedicine. 2: Data protection, security and European law, *J Telemed Telecare* 4 (1998) 18-24
117. Stanberry B.: The legal and ethical aspects of telemedicine. 4: Product liability and jurisdictional problems, *J Telemed Telecare* 4 (1998) 132-139
118. Stefansson E., T. Bek, M. Porta, N. Larsen, J.K. Kristinsson, E. Agardh: Screening and prevention of diabetic blindness, *Acta Ophthalmol Scand* 78 (2000) 374-385
119. Suzuma K., T. Yamana, S. Ozaki, H. Takagi, J. Kiryu, Y. Ogura: Quantitative assessment of macular edema with retinal vein occlusion, *Am J Ophthalmol* 126 (1998) 409-416
120. Tang R.A., J.S. Schiffmann: New Tools for Teleophthalmology, *Telemed today* 9 (1996) 43-44
121. Taylor D.J., J. Fischer, J. Jacob, J.E. Tooke: The use of digital cameras in a mobile screening environment, *Diabet Med* 16 (1999) 680-686
122. Taylor D.J., J.S. Jacob, J.E. Tooke: The integration of digital camera derived images with a computer based diabetes register for use in retinal screening, *Comput Method Program Biomed* 62 (2000) 157-163

123. Taylor R., L. Lovelock, W.M.G. Tunbridge, K. Alberti, R. Brackenridge, P. Stephenson, E. Young: Comparison of non-mydratic fundus photography with ophthalmoscopy in 2159 patients: mobile retinal camera study, *B M J* 301 (1990) 1243-1247
124. Taylor R.: Practical community screening for diabetic retinopathy using the mobile retinal camera: report of a 12 centre study. *British Diabetic Association Mobile Retinal Screening Group, Diabet Med* 13 (1996) 943-52
125. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes-mellitus, *N E J Med* 329 (1993) 877-986
126. Thompson J.W., J. Bost, F. Ahmed, C.E. Ingalls, C. Sennett: The National Committee for Quality Assurance's quality compass, *Health Affairs* 17 (1998) 152-158
127. Trautner C., A. Icks, B. Haastert, F. Plum, M. Berger: Incidence of blindness in relation to diabetes, *Diabetes Care* 20 (1997) 1147-1153
128. Tsujikawa A., J. Kiryu, J. Dong, T. Yasukawa, I. Suzuma, H. Takagi, Y. Ogura: Quantitative analysis of diabetic macular edema after scatter laser photocoagulation with the scanning retinal thickness analyser, *Retina* 19 (1999) 59-64
129. Vassallo D.J., P.J. Buxton, J.H. Kilbey, M. Trasler: The first telemedicine link for the British Forces, *J R Army Med Corps* 144 (1998) 125-130
130. Vassallo D.J.: Twelve months' experience with telemedicine for the British armed forces, *J Telemed Telecare* 5 (1999) 117-118
131. von Wendt G., P. Ronnholm, K. Heikkila, P. Summanen: A comparison between one- and two-field 60 degree fundus photography when screening for diabetic retinopathy, *Acta Ophthalmol Scand* 78 (2000) 14-20
132. Weinberger D., R. Axer-Siegel, D. Landau, Y. Yassur: Retinal thickness variation in the diabetic patient measured by the retinal thickness analyser, *Br J Ophthalmol* 82 (1998) 1003-1006
133. Weiner J.P., S.T. Parente, D.W. Garnick, J. Fowles, A.G. Lawthers, R.H. Palmer: Variation in office-based quality. A claims-based profile of care provided to Medicare patients with diabetes, *J A M A* 273 (1995) 1503-1508
134. Weltdiabetestag München: Bei Diagnose Diabetes sofort augenärztliche Untersuchung ratsam, *Ärzte Zeitung* 18.11.1997

135. Williamson T.H., D. Keating: Telemedicine and computers in diabetic retinopathy screening, *Br J Ophthalmol* 82 (1998) 5-7
136. Wright S.E., J.E. Keeffe, L.S. Thies: Direct costs of blindness in Australia, *Clin Experiment Ophthalmol* 28 (2000) 140-142
137. Yogesan K., I.J. Constable, C.J. Barry, R.H. Eikelboom, I.L. McAllister, M.L. Tay-Kearney: Telemedicine screening of diabetic retinopathy using a hand-held camera, *Telemed J* 6 (2000) 219-223
138. Yogesan K., I.J. Constable, R.H. Eikelboom, P.P. van Saarloos: Tele-ophthalmic screening using digital imaging devices, *Aust N Z J Ophthalmol* 26 (1998) 9-11
139. Zahlmann G., H.D. Walther, B. Liesenfeld, H. Kaatz, S. Kluthe, E. Fabian, D. Klaas, K.D. Schnarr, L. Neubauer, M. Obermaier, A. Wegner, M. Mertz, G. Mann: Telekonsultationsnetzwerk für die Ophthalmologie- Erfahrungen und Ergebnisse, *Klin Monatsbl Augenheilk* 212 (1998) 111-115
140. Zajtchuk R., C. Dasey, C. Clyburn: The Department of Defence telemedicine testbed: research, practice, opportunities, *Comp Radiol* (1996)
141. Zajtchuk R., G.R. Gilbert: Telemedicine: a new dimension in the practice of medicine, *Dis Mon* 45 (1999) 197-262
142. Zietz B., A. Kasparbauer, S. Ottmann, D. Spiegel, J. Nasemann, V.P. Gabel: Untersuchungen zur Häufigkeit der diabetischen Retinopathie in der Oberpfalz, *Diabet Stoffw* 6 (1997) 16
143. Zietz B., A. Kasparbauer, S. Ottmann, D. Spiegel, K.D. Palitzsch: Diabetic retinopathy and associated risk factors in type-1 and type-2 diabetics in the Upper Palatinate, *Dtsch Med Wochenschr* 125 (2000) 783-788

8 Abkürzungsverzeichnis

ATM	Asynchroner Transfer Modus
ATS	applications technology satellite
CMOS	complementary metal oxide semiconductor
CSME	clinically significant macular edema = Klinisch signifikantes Makula-Oedem
CT	Computer-Tomographie
DR	diabetic retinopathy = Diabetische Retinopathie
DRS	diabetic retinopathy study
EP	entoptische Perimetrie
ETDRS	early treatment diabetic retinopathy study research group
EURODIAB IDDM	european diabetes, insulin dependend diabetes mellitus
GHNet	global health net = weltweites Gesundheits-Netz
HEDIS	health plan employer data and information set
HII	health information infrastructure
IRMA	intraretinal microvascular abnormalities = intraretinale mikrovaskuläre Abnormalitäten
ISDN	integrated services digital network
LCD	liquid cristal display
NASA	national aeronautics and space administration
P-	Negativ prädiktiver Wert
OAD	Orale Antidiabetika
OCT	optic coherent tomography= optische Kohärenztomographie
P+	Positiv prädiktiver Wert
PC	picture-tel-system

PGP	pretty good privacy = Datenschutz
RTA	retinal thickness analysis = Analyse der Netzhautdicke
SE	Sensitivität
SP	Spezifität
VK	Videokonferenzsystem
WESR	Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy
WHO	world health organization = Weltgesundheitsorganisation

9 Danksagung

Am Ende meiner Promotionsschrift möchte ich mich bei allen bedanken, die mich moralisch und tatkräftig unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med M. Mertz für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei interkollegialen Differenzen, für seine konstruktive Kritik sowie die aufmunternden Kommentare der Erst- und Letztkorrektur.

Der guten Seele seines Vorzimmers, Frau E. Bätz, die mir nicht nur Ohr und Schulter geboten, sondern auch Wege geebnet hat.

Meinem chaotischen Nachbarn, Thorsten Ponzel, der sich Nächte um die Ohren geschlagen hat, um einem technisch völlig desorientiertem Wesen den Gebrauch eines Computers nahezubringen.

Meiner Freundin und ehemaligen Kommilitonin Stefanie von Oertzen für die didaktische Hilfe und schonungslose Kritik, die meinem ewigen Alleingang damit ein Ende setzte.

Dem besten Freund, den man haben kann, Dr. med. dent. Anton Fliegerbauer für den gemeinsamen Noteinsatz in Münchens Bibliotheken eine Woche vor meiner Auswanderung.

Herrn Dr. med. Ralf Schöniger für die Mobilisierung der gesamten Schweiz, wenn wieder einmal Not am Mann war und widrige Umstände meinen kreativen Denkprozeß gefährdeten.

Den Mitarbeitern der GSF, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, sowie Hanna Bornemann und Herrn Dr. B. Liesenfeld für ihren Beitrag bei der Evaluation der Daten. Den Betreuern des Institutes für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München für manch anregende Idee.

Den geduldigen Patienten des Diabetes-Zentrums Bogenhausen, die sich bereit erklärten als Probanden zur Verfügung zu stehen.

Meinem Holländer Wim Buesink für sein geduldiges Ohr, seine stets breiter werdenden Schultern und den vielen zeitraubenden Hilfestellungen bei Computerdisastern (oder emotionalen Ausbrüchen).

Last but not least den besten Eltern der Welt, die sowohl im Mitleiden als auch im Mitfreuen unübertrefflich sind.

10 Curriculum vitae

Personalien

Name	Meike Lungershausen
Geburtsdatum / Ort	11. Oktober 1972 in Würzburg
Adresse	Sweelincklaan 11 1817 KB Alkmaar Niederlande
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1979 – 1983	Grundschule Duchtlingen/Weiterdingen
1983 – 1992	Hegau-Gymnasium Singen/Htwl.

Studium

1992 – 1996	Studium Humanmedizin, Universität Ulm
1996 – 2000	Studium Humanmedizin, TU München

ergänzend

1996 – 1997	Tropenmedizin, TU München
1997 – 2002	Promotionsarbeit, TU München

Praktisches Jahr

1999	Innere Medizin, IJsselland Ziekenhuis, Capelle a/d IJssel, Niederlande
1999	Dermatologie, Klinikum am Biederstein, München
1999 – 2000	Chirurgie, Baragwanath Hospital Soweto, Johannesburg, Süd-Afrika

Famulaturen

1996	Innere Medizin, Universitätsklinik Ulm
1996	Innere Medizin, Hegau-Klinikum, Singen/Htwl.
1996	Innere- und Tropenmedizin, Apollo Hospital Madras, Indien
1997	Ophthalmologie, Oogziekenhuis Rotterdam, Niederlande
1997	Orthopädie (Praxis), Singen/Htwl.
1998	Dermatologie (Praxis), Singen/Htwl.