

Aus der Klinik für Augenheilkunde der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Gerd Geerling

**Die Netzhaut und ihre Funktion bei
neu-diagnostiziertem Diabetes mellitus
- eine Querschnittsanalyse**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Franziska Öhlich-Faustmann

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer Guthoff

Zweitgutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. PH Andrea Icks

**Gewidmet ist diese Arbeit meinen geliebten Eltern in unendlicher Liebe, Dankbarkeit
und Bewunderung.**

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Acta Ophthalmologica 2019 March;97(2):e303-e307. Doi: 10.1111/aos.13851. Epub 2018 Sep 21.

German Diabetes Study – Baseline data of retinal layer thickness measured by SD-OCT in early diabetes mellitus

Schröder K, Szendroedi J, **Benthin A**, Gontscharuk V, Ackermann P, Völker M, Steingrube N, Nowotny B, Ziegler D, Müssig K, Geerling G, Kuß O, Roden M, Guthoff R; GDS Cohort.

German Diabetes Study - Baseline data of retinal layer thickness measured by SD-OCT in early diabetes mellitus. Acta Ophthalmol. 2019 Mar;97(2):e303-e307. doi:

10.1111/aos.13851. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30238609.

Zusammenfassung

Weltweit sind aktuell ca. 463 Mio. Menschen an Diabetes mellitus erkrankt, die Prävalenz in Deutschland liegt bei 4,7-5,6. Die Behandlung der Erkrankung erfordert 10% der globalen Gesundheitskosten.

Als resultierende Komplikationen stellt die diabetische Retinopathie die häufigste Erblindungsursache in der arbeitenden Bevölkerung der Industrienationen dar. Darüber hinaus kommt es möglicherweise zu einer Diabetes mellitus induzierten retinalen Neurodegeneration, gekennzeichnet durch eine Abnahme retinaler Schichtdicken und einer reduzierten Kontrastsensitivität.

Ziel der Arbeit war es, präklinische Änderungen der Dicke bestimmter, für die Makulafunktion relevanter retinaler Schichten vor dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie zu identifizieren, um ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der diabetischen Retinopathie zu erlangen. Hieraus könnten sich verbesserte Früherkennungsmöglichkeiten eröffnen, um auf den weiteren Krankheitsverlauf einwirken zu können.

In einer Querschnittsstudie wurden 292 Probanden der Deutschen Diabetesstudie untersucht. 202 Patienten mit 12 Monaten Erkrankungsdauer (64 weiblich, 138 männlich, 81 mit Diabetes mellitus Typ 1, 121 mit Diabetes mellitus Typ 2) 42 Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II wurden fünf Jahre nach Diagnosestellung analysiert. Verglichen wurden die Werte mit einer Kontrollgruppe von 48 Probanden (16 weiblich, 32 männlich)

Eine bestkorrigierte Visusmessung (BCVA), ein Mars Kontrastempfindlichkeitstest (CS), eine klinische Untersuchung einschließlich Funduskopie und eine Spektral Domänen optische Kohärenztomographie (SD-OCT) von Makula und Papille wurden durchgeführt.

Die SD-OCT-Messung erfolgte im nasalen, perizentralen Segment. Ausgewertet wurden die retinalen Gesamtschichtdicke, die retinale Nervenfaserschicht, Ganglienzellschicht sowie die Innere plexiforme Schicht jeweils des rechten Auges.

Die Datenaufbereitung erfolgte mittels Microsoft Excel, die statistische Auswertung mittels GraphPad Prism 8.0 für iMac. Bei signifikanten Ergebnissen erfolgte eine Korrektur mittels Bonferroni-Methode.

Nach einem Jahr Erkrankungsdauer konnte sowohl bei der Messung des Visus (p-Wert 0,0003), als auch bei dem Mars Kontrastempfindlichkeitstest (p-Wert 0,038) ein signifikanter Unterschied, zwischen der Patientenkohorte mit Diabetes mellitus Typ I und der gesunden Kontrollgruppe verzeichnet werden. Nach fünf Jahren Erkrankungsdauer zeigte sich im Mars Kontrastempfindlichkeitstest ein signifikanter Unterschied zwischen der an Diabetes mellitus Typ II Kohorte und der gesunden Kontrollgruppe (p-Wert 0,038). Keine signifikanten

Ergebnisse zeigten sich im Rahmen der Auswertung der einzelnen retinalen Schichten. Morphologisch zeigte sich weder bei Typ I noch bei Typ II Diabetes mellitus ein Hinweis auf eine retinale Neurodegeneration, während verminderte Kontrastempfindlichkeit auf frühe funktionelle Defekte hinweisen können. Fehlende Effekte können auf eine Veränderung auf subzellulärer Ebene hinweisen, die nicht zu einer Veränderung der Schichtdicke führt. Eine Neurodegeneration mit zunehmender Erkrankungsdauer kann nicht ausgeschlossen werden.

Summary

Worldwide 463 Mio. patients suffer from Diabetes mellitus, with a prevalence of 4,7-5,6% in Germany. The treatment claims 760 billion or 10% of the international health expenses.

The disease leads to macro- and microvascular complications such as the Diabetic Retinopathy which is the most common cause of blindness in the western world working adults. Also, the retinal Neurodegeneration may cause a reduction of the retinal layers and contrast sensitivity.

The objective of the thesis is the definition of preclinical alterations of retinal layers before diabetical Retinopathy is diagnosed to improve screening methods and to decelerate the progress of the disease.

In cooperation with the German Diabetes Centrum, we performed a cross-sectional study with 292 patients, 202 with a maximum of 12 months disease (64 female, 138 male, 81 Diabetes mellitus type I, 121 Diabetes mellitus type II) 42 patients with a disease duration of five years and compared those with 48 patients (16 female, 32 male) in a healthy control group.

We performed a best-corrected visual acuity Test (BCVA), a Mars contrast sensitivity test and a Spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) in the nasal, pericentral field. While all retinal layers were measured, we only included the results of the retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer and inner plexiform layer and the retinal total layer thickness in this thesis as those are the layers early changes in a diabetic retinopathy are expected. The tests were performed on the right eye only. The analysis was carried out in Microsoft Excel and the statistical analysis on GraphPadPrism 8.0 for iMac. Significant results were adjusted by the Bonferroni method.

The results showed a significant difference in Mars contrast sensitivity test (p-value 0,038) and visual acuity (p-value 0,0003) after one year between Diabetes mellitus type I and the healthy control group.

We did however not find any significant results concerning the individual retinal layers.

The results suggest early functional impairment whereas the significant better visual acuity after one year disease in Diabetes mellitus type I can be explained by their young age. The missing significant effects might be since very early retinal changes only occur on a subcellular level or that the short duration of the primarily disease diabetes mellitus was too short for significant changes to occur.

In the moment Neurodegeneration with an increased disease duration cannot be ruled out.

Abkürzungsverzeichnis

DR: Diabetische Retinopathie

ROS: radikale Sauerstoffspezies

AGEs: Advanced Glycation end-products

RAGE: Receptors for Advanced Glycation end-products

VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

LDL: Low density Lipoprotein

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

IVTA-Injection: Intravitreal Triamcinolon Acetonid Injection

NSAR: Nichtsteroidales Antiphlogistikum

COX-2: Cyclooxygenase-2

SD-OCT: Spektral Domänen Optische Kohärenztomographie

FULL: Retinaler Gesamtschichtdicke

RNFL: Retinale Nervenfaserschicht

GCL: Ganglienzellschicht

IPL: Innere plexiforme Schicht

INL: Innere Nervenfaserschicht

OPL: Äußere plexiforme Schicht

ONL: Äußere Nervenfaserschicht

PHOTO: Photorezeptorenschicht

RPE: Retinales Pigmentepithel

A-Bild: amplitude-mode Scan

B-Bild: brightness-mode Scan

C-Bild: coronal-mode Scan

CS: Mars Kontrastempfindlichkeitstest

BCVA: Best-corrected visual acuity

DDZ: Deutsches Diabetes Zentrum

GDS: German Diabetes Study

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Diabetes mellitus	1
1.1.1. Diagnosestellung des Diabetes mellitus	1
1.1.2. Diabetes mellitus Typ I	1
1.1.3. Diabetes mellitus Typ II	2
1.1.4. Komplikationen Diabetes mellitus	3
1.2. Diabetische Retinopathie	3
1.2.1. Entstehung der diabetischen Retinopathie	4
1.2.2. Neurodegeneration der Retina	5
1.2.3. Risikofaktoren	6
1.2.4. Prävention DR	8
1.2.5. Diagnosestellung Screeningmethoden	8
1.2.6. Klassifikation und Behandlung der diabetischen Retinopathie	9
1.3. Anatomischer und mikroskopischer Aufbau der Retina	10
1.4. Optische Kohärenz Tomographie	11
1.5. Zielsetzung und Hypothesen	13
2. Material und Methoden	14
2.1. Studiendesign und Studienkollektiv	14
2.1.1. Einschlusskriterien	15
2.1.2. Ausschlusskriterien:	15
2.2. Untersuchungsablauf	16
2.2.1. Visusmessung	16
2.2.2. Mars Kontrastempfindlichkeitstest	16
2.2.3. Retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT	16
2.3. Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	19
3.1. Demographische Daten	19
3.2. Statistische Auswertung des Kontrastsehens und des Visus nach einem Jahr	19
3.3. Statistische Auswertung des Kontrastsehens und des Visus nach fünf Jahren	21
3.4. Statistische Auswertung der SD-OCT Ergebnisse einer Erkrankungsdauer von einem Jahr	22
3.5. Statistische Auswertung der SD-OCT Ergebnisse einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren	23
4. Diskussion	26
4.1. Diskussion der funktionellen Veränderungen	26
4.2. Diskussion der Patientengruppen	28
4.3. Diskussion der Erkrankungsdauer	29
4.4. Diskussion Diabetes mellitus Typ I und Typ II	30
4.5. Diskussion des Messfeldes	31
4.6. Schlussfolgerung	31
5. Literaturverzeichnis	33
6. Abbildungsverzeichnis	42
7. Tabellenverzeichnis	43

1. Einleitung

Die diabetische Retinopathie (DR) oder Retinopathia diabetica ist eine chronische, durch mikroangiopathische Schäden verursachte Netzhauterkrankung im Rahmen einer Spätkomplikation des Diabetes mellitus [1-3]. Nachdem sie lange asymptomatisch verläuft, sind die späteren Stadien durch häufig plötzlich auftretende Symptome wie Metamorphopsien, Refraktionsanomalien und Visusminderung bis zur Erblindung geprägt [1, 3-5]

Ursache ist eine durch den Diabetes mellitus ausgelöste erhöhte Blutglukosekonzentration. Diese führt zu einer Kombination aus Neurodegeneration der retinalen Nervenzellen und einer progredienten, mikrovaskulären Schädigung der retinalen Blutgefäße mit resultierendem oxidativem Stress sowie zu einer Unterversorgung des retinalen Gewebes mit Blut [4, 6-8].

In Deutschland liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I die Prävalenz der DR bei 24-27%, bei Diabetes mellitus Typ II bei 9-16% [5, 9].

1.1. Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine heterogene Erkrankung, die in zwei verschiedene Haupttypen eingeteilt wird, Typ I und Typ II. [10]

Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus entwickelt sich, wenn die Insulinproduktion der Betazellen gestört ist oder eine erhöhte Insulinresistenz vorliegt. [11]

1.1.1. Diagnosestellung des Diabetes mellitus

Ob eine Insulinresistenz vorliegt, kann anhand verschiedener Tests diagnostiziert werden. Im Rahmen des oralen Glukosetoleranztests erfolgen zeitlich versetzte Messungen der Blutglukosekonzentration in nüchternem Zustand und nach Aufnahme von Glukose.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus erfolgt hierbei anhand eines Nüchtern-Plasma-Glukosewert von $\geq 126 \text{ mg/dL}$ oder eines HbA1C $\geq 6,5\%$. Entscheidend für eine Diagnose ist jedoch auch ein oraler Glukosetoleranztest mit Werten von $\geq 140 \text{ mg/dL}$ zwei Stunden nach der Aufnahme von 75mg Glukose. [12]

1.1.2. Diabetes mellitus Typ I

In Deutschland liegt die Inzidenz bei 27,7 pro 100.000 Jugendlichen bis einschließlich 17 Jahren, was 3725 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht, wobei die Inzidenz bei den 14-jährigen am höchsten ist [13]. Der Diabetes mellitus Typ I wird häufig auch als „insulinabhängiger“ oder „juvener“ Diabetes bezeichnet, da ein absoluter Insulinmangel vorliegt [14, 15]. Weltweit leiden mehr als 1,1 Mio. Kinder und Jugendliche unter 20 Jahren an einem Diabetes

mellitus Typ I [16]. Es handelt sich hierbei um eine angeborene oder durch z.B. Virusinfekte induzierte Autoimmunerkrankung, die mit der körpereigenen Zerstörung der pankreatischen Beta-Zellen einhergeht [17]. Hieraus resultiert eine geringere bis vollständig erschöpfte Insulinproduktion mit einem konsekutiv gestörten Glukosemetabolismus. Initial können hohe Serumglukosewerte auch häufig asymptomatisch sein.

Vermutet wird eine genetische Komponente, gepaart mit Umweltfaktoren [18, 19]. Eine erbliche Komponente wird ebenfalls diskutiert, jedoch lässt sich diese bei monozygoten Zwillingen nicht eindeutig nachweisen [11, 19-21]. Zumindest scheinen jedoch Autoantikörper gegen die pankreatischen Beta-Zellen bei Verwandten der an Diabetes mellitus Typ I erkrankten Patienten in 11,7% vorzuliegen ohne, dass das Vollbild der Erkrankung entsteht [22].

Im Rahmen der Behandlung ist eine konsequente und Serumglukose-adjustierte Insulintherapie für das Überleben zwingend erforderlich [11].

Aktuell sind immunmodulierende Therapien spezialisiert auf die Beta-Zellen Gegenstand der Forschung [23]. Ein kontinuierliches *Monitoring* der Serumglukose mit *subkutanen* Insulinpumpen ist seit 1999 der Goldstandard [24].

1.1.3. Diabetes mellitus Typ II

Die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II steigt in Deutschland an und liegt 2019 bei 10% der Bevölkerung, was ca. 560.000 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht [25].

Laut der aktuellen *International Diabetes Federation* (Diabetesatlas von 2019) leiden weltweit 463 Millionen Menschen an einem Diabetes mellitus Typ II. Angenommen wird eine 50% höhere Dunkelziffer [16]. 10% der globalen Gesundheitskosten (760 Milliarden Dollar) werden für die Behandlung oder die direkten Folgeerscheinungen einer Diabeteserkrankung benötigt [16]. Nach einer initial erhöhten Insulinresistenz der Beta-Zellen des Pankreas herrscht im Verlauf ein Defizit mit einer erhöhten Apoptoserate und schließlich einem vollständigen Untergang [26-27]. Zu Beginn können Serumglukosewerte nur moderat erhöht sein [17]. Die nahrungsabhängige, sowie pulsatile Inkretin-Ausschüttung ist hierbei gestört. Interessanterweise resultiert eine orale Glukoseaufnahme in einer höheren Insulinsekretion verglichen mit der intravenösen Gabe-(Inkretin-Effekt) [28-30]. Dem Diagnosezeitpunkt gehen bis zu 10 Jahre mit vorliegender Beta-Zell-Dysfunktion und einer eingeschränkten Glukosetoleranz voraus [17, 31].

Die oft initiale Normoglykämie bei einer erhöhten Geweberesistenz resultieren zunächst in eine Hyperinsulinämie und schließlich in eine vollständig erschöpfte Insulinproduktion mit

pathologischen Serumglukosewerten [29]. Ab diesem Zeitpunkt fällt die Sekretionsfähigkeit der Beta-Zellen innerhalb der nächsten 10 Jahre linear ab [32].

Der Beginn des Diabetes mellitus Typ II korreliert mit einem metabolischen Syndrom (Dyslipidämie, Adipositas, Hypertonie), welches ebenfalls das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht [33-35]. Als wichtigster Risikofaktor zählt aktuell die Adipositas (BMI ≥ 25 kg/m²), insbesondere das abdominelle Fett [17, 31, 36]. Die Vorstufe bzw. Prädiabetes ist definiert als beeinträchtigte Nüchternglukose und beeinträchtigte Glukosetoleranz [37, 38]. Lifestylemodifikationen reduzieren die Inzidenz, das Vollbild der Erkrankung zu entwickeln um mehr als 50% und sind auch im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium essenziell [26, 37, 39, 40]. Parallel dazu erfolgt bei fortschreitender Erkrankung, eine medikamentöse Behandlung mit beispielsweise Metformin, Glucagon-like Peptide Analoga, Dipeptidylpeptidase-4 Inhibitoren oder Insulin mit einem Ziel HbA1c von <7% [12, 41-46].

1.1.4. Komplikationen Diabetes mellitus

Eine nicht adäquate Therapie kann bei beiden Diabetes mellitus Typen zu mikrovaskulären und makrovaskulären Schäden führen [47-49]. Zu den mikrovaskulären Komplikationen zählen die Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. Den größten Schaden der Hyperglykämie tragen die Endothelzellen und periphere Nervenzellen, da sie nicht in der Lage sind ein konstantes intrazelluläres Glukoselevel zu halten [50, 51].

1.2. Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist in Industrienationen die häufigste Erblindungsursache der arbeitenden Bevölkerung [52]. Nicht nur die Kosten für das Gesundheitssystem sind gravierend, auch die persönlichen Konsequenzen und die Einschränkung der Lebensqualität für die Betroffenen sind schwerwiegend [53]. Während 2005 noch ca. 5,5 Millionen Menschen an der DR litten, erwartet man eine annähernde Verdreifachung auf ca. 16 Millionen Erkrankte bis 2050. Dieses wird erwartungsgemäß auch explizit jüngere Menschen ab 40 Jahren betreffen [54].

Studien zeigen, dass weltweit eine DR bereits bis zu 7 Jahre vor der eigentlichen Erstdiagnose bestehen kann und 21% der erstdiagnostizierten Diabetiker zum Diagnosezeitpunkt bereits an einer DR leiden [55]. Es scheint hier ein wichtiger Ansatzpunkt eines frühen und effektiven Screenings bereits in der präklinischen Phase zu liegen.

In diesem Rahmen sei erwähnt, dass bereits viele Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II zum Diagnosezeitpunkt retinale Veränderungen zeigen, da die Diagnosestellung der

Grunderkrankung hier oft erst zu einem späten Zeitpunkt als bei dem Diabetes mellitus Typ I erfolgt [56]. In Deutschland erblinden jedoch lediglich 0,2-0,5% aller Diabetiker [5, 57].

1.2.1. Entstehung der diabetischen Retinopathie

Bei der Entstehung der DR tritt durch das erhöhte Glukoselevel zunächst eine vermehrte Gefäßpermeabilität über die Proptose der Perizyten auf. Diese Endothelveränderungen können zu Mikroaneurysmen, Leckage und im späteren Verlauf Ödemen der Netzhaut und Makula, sowie einem verminderten retinalen Blutfluss führen [2, 8, 58, 59]. Insbesondere die Mikroaneurysmen in verschiedenen Morphologien zeigen sich bereits in den frühen Erkrankungsstadien [60, 61]. Auf dem Boden dieser Pathologien kann durch eine vermehrte Thrombozytenaggregation ein reduzierter Blutfluss bis zu einer Kapillarokklusion auftreten, sodass die nachgeschalteten retinalen Zellen hypoxisch werden und absterben [58, 62].

Die durch den Versuch der Hypoxie Kompensation vermehrt ausgeschütteten Wachstumsfaktoren (z.B. VEGF) führen zu Gefäßneubildungen, die wiederum den Vorgang erneut in Gang setzen und hierbei einen Kreislauf induzieren [63, 64].

Bei einem erhöhten intrazellulären Glukosespiegel erfolgt die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS, freie Radikale) in den Mitochondrien [65]. Dieses kann wiederum zu oxidativem Stress der retinalen Zellen führen [52].

Parallel hierzu werden jedoch auch weitere Mechanismen in Gang gesetzt, die über verschiedene Ansätze zu einer Gewebeschädigung des Endothels führen. Einerseits wird als vorgeschalteter Mechanismus das an der Glykolyse beteiligte Enzym Glycerinaldehyd-3 Phosphat inhibiert. Andererseits werden mehrere Mechanismen aktiviert, die zu einer Schädigung der retinalen Neurone führen [65].

Über eine erhöhte Glukosekonzentration erhöht sich auch das Level des intrazellulären Sorbitols. Dadurch kann es zu einer Akkumulation von Polyol kommen welches über eine erhöhte Permeabilität zu Schädigung von insbesondere Gefäßzellen führt [66].

Über eine Akkumulation von *Advanced Glycation end-products* (AGEs) und ihren spezifischen Rezeptoren *receptors for AGEs* (RAGE) kommt es im Rahmen von erhöhten Serumglukosewerten zu einer nicht-enzymatischen Verbindung zwischen Glukose und Proteinseitensträngen (Aldose bindet hierbei an freie NH₂ Gruppen). Die durch verschiedene Umbaumaßnahmen entstehenden, veränderten Proteine, binden vor allem an Endothelzellen und Monozyten. Diese führen über eine Freisetzung von Zytokinen und Tissue factor zu einer mikrovaskulären Schädigung [67].

Über eine gesteigerte Aktivierung der Proteinkinase C wird auch die Angiogenese gefördert [68]. Diese Angiogenese geht mit einer erhöhten Expression von Wachstumsfaktoren z.B. von dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), *Growth-hormone*, *IGF-I* und *Pigment-Epithel derived growth factor* einher, was zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und Neovaskularisation führen kann. Auch scheint VEGF eine Rolle in der retinalen Schädigung über eine erhöhte Rate an retinaler Ischämie zu spielen. Die oft übermäßig schnell gebildeten und noch fragilen Neovaskularisationen können zu Hämorrhagien und Exsudationen führen [52, 69, 70].

1.2.2. Neurodegeneration der Retina

Seit einigen Jahren geht man davon aus, dass die DR nicht nur auf dem Boden mikrovaskulärer Defekte entsteht, sondern auch durch die Degeneration von retinalen Neuronen (Neurodegeneration) [4, 6].

Aktuelle Hypothesen gehen von elektroretinographisch detektierbaren neuronalen Defekten aus, bevor Störungen Vaskularisation der Retina mittels z.B. einer Funduskopie objektiviert werden können. [71]. Ein Zusammenspiel aus erhöhter Gefäßpermeabilität und neuronaler Apoptose führt zu dem unwiderruflichen Verlust retinaler neuronaler Zellen [72, 73]. Physiologisch wird über den Lichtreiz der Sauerstoffbedarf der inneren retinalen Schichten erhöht, was zu einer Dilatation der Blutgefäße und einem erhöhten Sauerstoffangebot führt. Ist dieses Gleichgewicht gestört, kommt es zu einem frühen Untergang von neuronalen Zellen, Gliazellen und von Axonen, deren hoher Energiebedarf früh auf Veränderungen des Gleichgewichts, und z.B. auch auf mechanische Kompressionen (cotton-wool spots, Mikroaneurysmen) reagieren [74, 75].

Da die Retina kein eigenes autonomes Nervensystem hat, ist sie somit auf eine optimale Blutversorgung angewiesen [76].

Die Akkumulation der vermehrt auftretenden AGEs und ihrer Rezeptoren in den retinalen Gefäßen und den Perizyten führt zu einer gestörten Blut-Retina Schranke, was die adäquate Versorgung weiter einschränkt [77-79].

Ein erhöhter Glutamat- bzw. dessen NMDA-Rezeptor und ein verringerter Dopaminspiegel spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle [80-82]. Ebenfalls zeigen die Amakrin- und Müller-Zellen eine erhöhte Apoptoserate [73, 83].

Die neuroretinalen Schichten zeigen sich als erstes betroffen. Dazu zählen die

Ganglienzellschicht, die IPL mit den Bipolarzellen und der hohen Synapsendichte und die RNFL, die, aufgrund ihres hohen Stoffwechsels, als Marker der Integrität der nichtmyelinisierten Axone für das ZNS gilt [84, 85]

Die aktuellen Studien gehen von Veränderungen auch vor Diagnose einer DR aus. So zeigte Toprak et al eine signifikante Abnahme der RNFL insbesondere bei HbA1c Werte >7% [86]. Ebenfalls zeigten die RNFL und GCL eine signifikante Abnahme des Durchmessers vor anderen Schichten auch nach kurzer Erkrankungsdauer [87]. Auch gemäß Cetin et al. zeigen sich auch bei Patientin ohne bekannte DR bereits signifikante Schichtveränderungen der GCL, IPL und der retinalen Gesamtschichtdicke [88]. Es zeigen sich diese frühen Veränderungen sowohl bei Diabetes mellitus Typ I und II ohne bekannte oder mit minimaler DR [89, 90]

Man geht aktuell also von frühen Veränderungen, insbesondere der inneren retinalen Schichten (RNFL, insbesondere GCL und IPL) aus, die im Rahmen einer Interaktion aus einer Dysfunktion der retinalen Gliazellen, Neuronen und einer mikrovaskulären Schädigung entstehen [91-94]. Für eine bessere Beschreibung der Erkrankung hinsichtlich der Mikroangiopathie und der Neuropathie, wurde durch Abramoff et al. vorgeschlagen die Diabetische Retinopathie in Diabetische retinale Erkrankung umzubenennen [95].

1.2.3. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für eine DR lassen sich in zwei Untergruppen unterscheiden, modifizierbare und nicht modifizierbare Risikofaktoren [96].

Modifizierbare Risikofaktoren

Hyperglykämie

Im Vergleich zu einer oralen Monotherapie mit Metformin konnte die Rate des Auftretens einer DR unter einer intensivierten antidiabetischen Therapie mit Kombination einer oralen Medikation und der subkutanen Insulingabe deutlich reduziert werden [24]. Je früher diese Therapie begonnen wurde, desto effektiver und länger wurde die Entstehung einer DR verhindert. Doch auch bei einer bereits bestehenden, milden DR konnte ein Progress in 54% der Fälle verhindert werden. Jedoch sei erwähnt, dass es im Rahmen einer intensivierten antidiabetischen Therapie häufiger zu Hypoglykämien kommen kann und den damit verbundenen Komplikationen (Tachykardie, Sehstörungen, Delir, Koma). Bei einem Therapiebeginn sollte daher eine vorsichtige Risiko-Nutzen Abwägung erfolgen [97].

Arterielle Hypertonie

Gut eingestellte Blutdruckwerte können das Risiko von mikrovaskulären Endschäden wie einer DR um 37% verringern. Als weiterer Vorteil, führt ein gut eingestellter Blutdruck auch zu einer Reduktion der Diabetes assoziierten Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse um 32% [98].

Hyperlipoproteinämie

Eine intensiviertere Therapie bei Vorliegen einer Hypolipoproteinämie mit einer Kombination aus Fenofibrat und Simvastatin kann das Fortschreiten der DR um 3,9% senken [99]. Insbesondere erscheint das Lipoprotein A ein eigenständiger Risikofaktor für einen Progress der DR zu sein [100]. Des Weiteren können erhöhte Low density Lipoprotein (LDL) -Werte zu pathologischen Veränderungen der Makula führen [101].

Adipositas

Laut Anan et al. begünstigt ein erhöhter Anteil an viszeralem Fett eine DR [102].

Nikotinabusus

Insbesondere beim Diabetes mellitus Typ I führt ein Nikotinabusus zu einer Progression der DR [96].

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren

Genetische Prädisposition

Aktuell wird der Punkt der genetischen Prädisposition diskutiert, man geht jedoch von einem erhöhten Risiko für Geschwister und Kinder erkrankter Eltern aus [11, 103].

Ethnizität

Emanuele N. et al. zeigten, dass insbesondere bei Afroamerikanern und Menschen mit spanischer oder hispanoamerikanischer Herkunft ein höheres Risiko für eine DR besteht [104]. Doch auch die Prävalenz in Asien, dem arabischen Subkontinent und insbesondere Afrika wächst [105].

Wobei bedacht werden muss, dass unterschiedliche Ethnizitäten einen unterschiedlichen Zugang zum Gesundheitssystem und Behandlungsoptionen haben. Außerdem gibt es mehr Studien in den Industrienationen [105].

Schwangerschaft

Die in der Schwangerschaft physiologisch vermehrt vorkommenden Faktoren Angiopoetin und VEGF können auch in der Retina zu einer Angiogeneese führen. Ebenfalls existiert in der Schwangerschaft physiologisch eine Vasodilatation über ein erhöhtes Progesteronlevel. Ein chronisches Level an Hypoxie kann ebenfalls zu einer Neovaskularisation führen [102]. Das Risiko einer Verschlechterung der DR der schwangeren Frauen ist um das 1,63-fache erhöht gegenüber nicht schwangeren Patientinnen [106].

Alter

Da Diabetes mellitus und eine daraus resultierende DR eine chronische Erkrankung darstellt, ist insbesondere ein junges initiales Erkrankungsalter und die damit verbunden längere lebenslange Erkrankung ein Risikofaktor [107].

1.2.4. Prävention DR

Eine intensivierete diabetische Therapie mit engmaschiger Kontrolle der Serumglukose, der Blutlipide und des Blutdrucks sind ein essenzieller Teil der Therapie. Hierbei sind Zielwerte ein HbA1c $\leq 6,5\%$ und ein Blutdruck $\leq 140/80$ mmHg [42, 52, 108].

Eine Therapie mit einem RAAS-Inhibitor (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitor) führt zu einer Abnahme der Inzidenz der DR, jedoch nicht zur Abnahme der Progredienz [109, 111]. Auch bei gut eingestellten Werten kann sich eine DR entwickeln und fortschreiten [112, 114].

1.2.5. Diagnosestellung Screeningmethoden

Das Ziel einer frühen Diagnosestellung und eines engmaschigen sowie effektiven Screenings ist es die Patienten über einen möglichen Verlauf aufzuklären, behandlungsbedürftige Krankheitsstadien zu detektieren und durch eine stadiengerechte Therapie einen progredienten Sehverlust bis zur Erblindung zu verhindern [115, 116]. Durch die Definition von Risikofaktoren (z.B. bestehenden Diabetesdauer, vorhandene arterielle Hypertonie, Einstellung des Diabetes mellitus) können Risikogruppen engmaschig kontrolliert werden [5].

Diese Risikobewertung sollte durch den behandelnden Allgemeinmediziner, Internisten oder Diabetologen erfolgen. Bei niedrigem Risikoprofil oder bereits unauffälligen retinalen Untersuchungsbefunden wurde das Screening auf eine diabetische Retinopathie von einem auf zwei Jahre angepasst. Bei erhöhtem Risikoprofil erfolgt weiterhin die jährliche Untersuchung [117] Bei retinalen Pathologien erfolgt die stadiengerechte Therapie der DR.

Die Kontrollen erfolgen gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie. Nach der Anamneseerhebung mit Fokus auf die aktuellen metabolischen Werte erfolgt die Bestimmung des Visus mittels BCVA. Hiernach erfolgt eine Spaltlampenuntersuchung mit einer anschließenden Funduskopie in Mydriasis. Analog können weitere Untersuchungen bei Erstuntersuchungen, Untersuchungen nach einem größeren Intervall oder bei fortgeschrittener Erkrankung erfolgen. Hierzu dienen die Optische Kohärenztomographie, Perimetrie, Fluoreszenzangiografie oder Augeninnendruckmessung [116].

Anders als in Deutschland werden in Großbritannien Briefe an alle Patienten mit Diabetes mellitus ab einem Alter von zwölf Jahre verschickt, die die notwendigen Informationen zum Screening beinhalten. Bei Teilnahme erfolgt eine Fundusfotografie mit 2x45° Aufnahmen durch geschulte, nicht-ärztliche Grader [118]. Durch eine auf diese Weise erzielte erhöhte Teilnehmerzahl der Vorsorgeuntersuchungen, vor allem in den mittleren 2010er-Jahren, wurde

die DR als Hauptursache der Erblindung der arbeitenden Bevölkerung in Großbritannien verdrängt und durch vererbte Erkrankungen der Retina ersetzt [118]. Bei den Testmethoden sollte auf eine hohe Sensitivität und Spezifität geachtet werden. Die British Diabetic Association fordert eine Sensitivität von mindestens 80% bei einer Screening Methode zur DR [115].

Die Netzhautfotografie in Mydriasis mit *three overlapping fields*, mit 35 mm Transparentfolie, hat eine Sensitivität von 89% bei einer Spezifität von 86%. Ohne Mydriasis ist die Sensitivität und Spezifität deutlich geringer [119]. Hierbei wurde eine generelle Sensitivität von 80% nicht erreicht [120]. Die Sensitivitäten und Spezifitäten zeigen außerdem ein gewisses Maß an Variabilität, abhängig von der Expertise des jeweiligen Untersuchers [121].

Die Spaltlampenuntersuchung erreicht bei examinieren und erfahrenen Untersuchern eine Sensitivität von 76% [119].

1.2.6. Klassifikation und Behandlung der diabetischen Retinopathie

Eine Klassifikation des Schweregrads erfolgte erstmalig durch die *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

Milde/moderate nicht proliferativ:

Das Stadium einer milden- bis moderaten nicht-proliferativen DR ist durch Mikroaneurysmen gekennzeichnet [122]. Hierbei können bereits retinale Exsudate oder *Cotton-wool Spots* vorliegen. *Cotton-wool spots* sind kleine Infarkte der Nervenfaserschicht [122, 123]. Eine Kontrolle sollte je nach Ausprägung nach 6-12 Monaten erfolgen [117]

Präproliferativ/ fortgeschritten nicht-proliferativ:

Die folgende Stufe wird als präproliferative DR, oder fortgeschrittene nicht-proliferative DR beschrieben. Hierbei sind venöse Aussackungen oder Kaliberschwankungen (Perlschnurphänomen), Hämorrhagien und intraretinale Veränderungen auf mikrovaskulärer Ebene zu finden [122, 123], gemäß der '4-2-1 Regel': Liegen in allen vier Quadranten ≥ 20 Mikroaneurysmen oder intraretinale Blutungen vor oder Perlschnurphänomen in ≥ 2 Quadranten oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien ≥ 1 Quadrant. Vierteljährliche Kontrollen sollten additiv zur möglichen therapeutischen Laserkoagulation in schweren Fällen der nicht-proliferativen DR erfolgen, insbesondere bei erhöhtem Risikoprofil [117].

Proliferativ:

Bei einem Fortschreiten der Krankheit spricht man von einer proliferativen DR, welche noch in eine Niedrig- und Hochrisikogruppe unterschieden wird. Hierbei zeigen sich proliferative Neovaskularisationen sowie präretinale- oder Glaskörperhämorrhagien [123].

Bei dem Vorliegen einer proliferativen DR und einem Makulaödem, also einer Dickenzunahme der Netzhaut im Bereich der Makula, geht man von einer potenziellen Beeinträchtigung der Sehkraft, bis hin zur Erblindung aus [124]. Aktuell stellen die panretinale Laserkoagulation und die *IVOM-Injektion (Intravitreale operative Medikamenteneingabe)* mit VEGF-Inhibitoren oder Glukokortikoiden (Ranibizumab, Aflibercept), die insbesondere bei einem Makulaödem mit fovealer Beteiligung praktiziert wird, die stadiengerechte Therapie dar [117, 125]. Hier sollten jedoch stets die Nebenwirkungen (Augeninnendruckanstieg, Kataraktentwicklung) einer Glukokortikoidtherapie bedacht werden. [42, 126, 127]. Chirurgische Eingriffe an der Netzhaut oder des Glaskörpers erfolgen bei Vorliegen einer persistierenden Glaskörperblutung oder traktiven Netzhautablösung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

1.3. Anatomischer und mikroskopischer Aufbau der Retina

Vor bereits mehr als 100 Jahren wurde die komplexe neuroanatomische Struktur der Retina durch Santiago Ramon y Cajal erforscht. Ein schematischer Aufbau der einzelnen Schichten der Retina ist unten dargestellt (Figure 1). Der Aufbau ist nach heutigem Kenntnisstand bei Säugetieren bis auf wenige Ausnahmen sehr ähnlich [128].

Insgesamt besteht die Retina aus fünf verschiedenen Klassen neuronaler Zellen.

Die Photorezeptoren können in zapfen- und stäbchenförmige Zellen unterschieden werden. Die Zapfen agieren für das photopische Sehen (Sehen bei Helligkeit, Farbsehen), wobei die Stäbchen für das skotopische Sehen (Sehen in Dunkelheit) verantwortlich sind.

Der Reiz ‚Licht‘ führt zu einer Konformitätsänderung der Photorezeptoren, wodurch die folgende Zellschicht, die Bipolarzellen (über die Horizontalzellen, welche als Interneurone dienen) über eine Ausschüttung von Glutamat erregt werden. Diese wiederum werden in On-Zapfenbipolarzellen, Off-Zapfenbipolarzellen und Stäbchenbipolarzellen unterschieden. Zwischen den Bipolarzellen und den Ganglienzellen, deren Axone den N. opticus bilden, liegen, ebenfalls als Interneurone, die Amakrinzellen.

Die folgenden Ganglienzellen lassen sich ebenfalls funktional und morphologisch in On-Ganglienzellen und Off-Ganglienzellen unterscheiden.

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) eignet sich gut zur *in-vivo* Begutachtung der Netzhaut. Die erst ab der Lamina cribrosa myelinisierten Axone der retinalen Ganglienzellen werden zum zentralen Nervensystem gezählt, es liegt hierbei jedoch noch keine Myelinisierung vor. Hiermit werden neurodegenerative Prozesse gut dokumentiert.

Retinale Schichten

Pars caeca retinae

Die Retina wird unterschieden in eine Pars caeca retinae, also den vorderen, lichtunempfindlichen Teil mit der

- Pars ciliaris
- Pars iridica.

Pars optica retinae

Der hintere Teil ist der für Licht empfindliche Teil und besteht anders als die Pars caeca retinae nicht ausschließlich aus Pigmentepithel, sondern aus den ersten drei Neuronen der Sehbahn. Insgesamt werden hierbei verschiedenen Schichten unterschieden.

- Stratum pigmentosum
- Stratum nervosum (mit den Photorezeptoren, Bipolarzellen und Ganglienzellen)

Retinale Nervenfaserschicht (RNFL)

Ganglienzellschicht (GCL)

Innere plexiforme Schicht (IPL)

Innere Körnerschicht (INL)

Äußere plexiforme Schicht (OPL)

Äußere Körnerschicht (ONL)

Photorezeptorenschicht (PHOTO)

Retinales Pigmentepithel (RPE)

1.4. Optische Kohärenz Tomographie

Die Optische Kohärenz Tomographie wurde 1991 durch David Huang et. al zum ersten Mal beschrieben [129]. Während die erste klinische Untersuchung bereits 1993 durchgeführt wurde, wird die Spektral Domänen Optische Kohärenztomographie (SD-OCT) im kommerziell klinischen Alltag seit 2002 verwendet [130]. Hierbei können Bilder der menschlichen Retina mittels Interferometrie mit niedriger Kohärenz (Weißlicht-Interferometrie) angefertigt werden. Es hat eine longitudinale und seitliche räumliche Auflösung zum Erzeugen von Querschnittsbildern mit Mikrometerauflösung. Die Eindringtiefe ist abhängig von dem zu untersuchenden Material. Generell ist sie auf einige Millimeter begrenzt, bei stark streuenden Proben liegt sie bei 1mm. Nachdem zwei Lichtstrahlen erzeugt und geteilt werden, wird einer verwendet, um die Probe zu scannen. In Kombination mit dem zweiten, eine Referenzstruktur scannenden Lichtstrahl und einer Überlagerung in einem Interferometer, entsteht zunächst das eindimensionale axiale Profil bzw. das A-Bild (amplitude-mode Scan). Die axiale Auflösung liegt bei ca. 0,5-15 μm . Durch die Überlagerung können Abweichungen als

Laufzeitunterschieden zwischen der Probe und der Referenzstruktur dargestellt werden. Durch das transversale Scannen in eine oder zwei Ausrichtungen können zweidimensionale Bilder (B-Bild, brightness-mode Scan) oder dreidimensionale Bilder (C-Bild, coronal-mode Scan) erzeugt werden. Das laterale Scannen der Probe ist beugungsbegrenzt auf 15-25µm. Auf diese Weise wird ein strukturell detailliertes Bild der Mikrostruktur der Retina angefertigt [131, 132]. Die Untersuchung erfolgt nichtinvasiv und erzeugt ein Bild entsprechend der Puls-Echo Ultraschalldiagnostik, indem optische Reflexe erzeugt werden. Im Unterschied zum klassischen Ultraschallbild wird hierbei jedoch Licht mit einer Wellenlänge von 800-1400nm und nicht Schall zur Reflexion verwendet. Im Rahmen des OCT können zwei verschiedene Funktionsmechanismen gegenübergestellt werden. Zu Beginn wurde die Time-Domain OCT verwendet, bei der die Funktion auf der Veränderung der Position von längenverstellbaren Referenzspiegeln beruht. Die entstehende Stärke bzw. Laufzeit des Interferenzmusters wird jeweils pro Messung ermittelt [133]. Die Weiterentwicklung und heutzutage verbreitet zum Einsatz kommende SD-OCT beruht dagegen auf der Messung der Interferenz der einzelnen spektralen Komponenten des Lichts. Die dadurch entstehenden Bilder sind detaillierter, zeigen weniger Bewegungsartefakte und dienen damit einer sichereren Diagnose von eventuellen Pathologien [134]. Das Licht wird je nach Struktur mit unterschiedlicher Verzögerung reflektiert. Durch die unterschiedlichen Reflexionen kann schließlich das Bild erzeugt werden. Auch tiefere Strukturen des Auges können durch das OCT erfasst werden. Das OCT wird lediglich durch die Kohärenzlänge der Lichtquelle eingeschränkt [129]. Durch den Einsatz verschiedener Wellenlängen können Strukturen im Rahmen der OCT-Untersuchung unterschieden werden [129]. Seitdem ist es bei der Diagnose und Beurteilung vieler Erkrankungen von Bedeutung. Insbesondere im Rahmen der Diagnose eines Makulaödems und der DR konnte sich das OCT über die Jahre etablieren [135, 136]. Mittels OCT können nicht nur quantitative Daten erhoben werden in Form der Schichtdicke, sondern auch qualitative Aussagen über den strukturellen Zustand der Retina getroffen werden [137]. Es dient mittlerweile als Goldstandard in der Diagnostik der DR. Auch aktuell vermutete frühe Veränderungen der einzelnen inneren retinalen Schichten können hierbei präzise dargestellt werden [86]

Mit der OCT können möglicherweise geänderte Dicken einzelner Netzhautschichten oder der Gesamtdicke nicht-invasiv im Vergleich zu Normalprobanden detektiert werden. Die Untersuchung verläuft nichtinvasiv und kontaktlos. Sie dauert nur wenige Sekunden und ist

schmerzfrei. Die Bilder der Retina stehen dem Untersucher annähernd in Echtzeit zur Verfügung und ähneln einem für das Mikroskop gefertigten histologischen Schnitt einer Retina. Dadurch, dass die Untersuchung bzw. die erzeugten Bilder durch einen Computer generiert werden, existiert ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit und Objektivität. Sie ist dadurch weniger untersucherabhängig als andere Methoden und im Rahmen anderer Messungen vergleichbar.

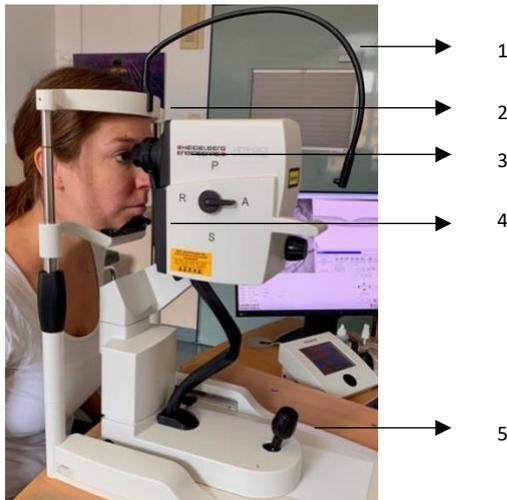


Abbildung 1: Exemplarische Darstellung einer SD-OCT Untersuchung an dem Gerät SPECTRALIS® OCT, Heidelberg Engineering. 1: Fixationslicht, 2: Stirnanlage, 3: Kameraobjektiv 4: Kinnstütze, 5: Joystick

1.5. Zielsetzung und Hypothesen

Retinale neurodegenerative Veränderungen können möglicherweise zu einer Dickenabnahme einzelner Netzhautschichten führen. Ziel der Arbeit war es, zu untersuchen, ob mittels SD-OCT messbare retinale Schichtdickenveränderungen bereits in frühen DM-Krankheitsstadien und vor einer DR nachweisbar sind.

Es wurden folgende Hypothesen abgeleitet:

Bereits präklinisch vor der Diagnose einer DR lassen sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II Veränderungen der retinalen Gesamtschichtdicke, der RNFL, GCL und IPL im Rahmen einer SD-OCT, des Visus und der Kontrastempfindlichkeit finden. Hierbei zeigen sich diese Werte bereits nach 12 Monaten und nach fünf Jahren Erkrankungsdauer auffällig, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Studienkollektiv

Die Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erfolgte mit der Studiennummer 4508 und dem Titel des Studienprotokolls Deutsche Diabetes Studie (DDS): Phänotypisierung und Verlaufsbeobachtung von Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes. Die Durchführung erfolgte mittels Querschnittsstudie. Die Patienten waren Teilnehmer einer prospektiven Beobachtungsstudie (German Diabetes Study (GDS), www.clinicaltrials.gov NCT01055093) und wurden über das Deutsche Diabeteszentrum, Leibniz Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (DDZ) rekrutiert.

Im Rahmen der GDS erfolgt eine Langzeitbeobachtung von Patienten mit Diabetes mellitus und den daraus resultierenden Komorbiditäten. Die GDS wurde von der zuständigen lokalen Ethikkommission genehmigt und wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Jeder der Patienten wurde in einem umfassenden Aufklärungsgespräch über den Ablauf der Studie, die Zielsetzung und ggf. vorhandene Risiken aufgeklärt. Anschließend erfolgte die schriftliche Zustimmung.

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen wurden in der Klinik für Augenheilkunde an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt.

Wir führten daher eine Querschnittsstudie mit 292 Patienten durch. Hierbei waren 100 Patienten an Diabetes mellitus Typ I und 144 Patienten an Diabetes mellitus Typ II erkrankt.

Die Teilnehmer wurden in zwei Kohorten unterteilt. Bei der ersten Kohorte erfolgte die Diagnose des Diabetes mellitus Typ I oder Typ II innerhalb der letzten 12 Monate. Bei der zweiten Kohorte waren die Patienten bereits vor fünf Jahren diagnostiziert und in die Studie inkludiert worden. Die Patientenkohorten wurden untereinander sowie mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Hierbei sollte eruiert werden, ob ggf. vorhandene messbare neurodegenerative Veränderungen bereits nach einer Erkrankungsdauer von einem Jahr vorliegen bzw. sich während der folgenden fünf Erkrankungsjahre entwickeln. Als Messinstrument diente das SD-OCT der Firma Heidelberg Engineering.

Es erfolgte die Messung der kompletten Retinadicke, sowie die Auswertung der bei einer DR am häufigsten betroffenen inneren Retinaschichten (RNFL, GCL, IPL). Des Weiteren wurde

ein Mars Kontrastempfindlichkeitstest zur Bestimmung des Kontrastsehens durchgeführt, sowie der Visus bestimmt.

2.1.1. Einschlusskriterien

In die Auswertung wurden Patienten im Alter zwischen 18 bis 74 Jahren bei der Einschlussuntersuchung eingeschlossen. Anders als bei der o.g. Veröffentlichung, bei der das Einschlussalter zwischen 18 bis 69 Jahre lag.

Es wurden Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ I und Diabetes mellitus Typ II eingeschlossen.

In der ersten Gruppe des Patientenkollektivs betrug die Erkrankungsdauer (Diabetes Typ I oder Typ II) 12 Monate oder weniger.

Bei der zweiten Kohorte erfolgte der Studieneinschluss bereits vor fünf Jahren, sodass bereits seit diesem Zeitraum eine Erkrankung an Diabetes mellitus Typ I oder Typ II vorlag. Bei keinem der inkludierten Patienten bestand zum Studieneinschluss eine bekannte DR. Außerdem musste bei jedem Patienten eine unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie vorliegen.

Bei den gesunden Probanden lag ein unauffälliger oraler Glukosetoleranztest zu Beginn der Studie vor.

2.1.2. Ausschlusskriterien:

Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie war eine Erkrankung an Diabetes mellitus aufgrund anderer zugrunde liegender Grunderkrankungen (Typ III).

Ebenfalls führten eine bestehende Schwangerschaft, sowie eine bereits bestehenden DR zum Ausschluss.

Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine insuffiziente Kontrolle der Blutglukose mit einem HbA1c > 9,0%,

Auch führten eine maligne Grunderkrankung zum Studienzeitpunkt und eine laufende immunsuppressive Therapie zu einem Studienausschluss.

Patienten, mit einer Erkrankung des psychiatrischen Formenkreises, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

2.2. Untersuchungsablauf

Nach Inklusion in die Studie erfolgte die initiale Anamneseerhebung. Anschließend wurden die Werte des Kontrastsehens als Mars Kontrastempfindlichkeitstest, sowie des Visus erhoben. Es folgte die retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT mit anschließender Aufarbeitung in tabellarischer Form und statistischer Auswertung.

2.2.1. Visusmessung

Die Messung des best-korrigierten Visus (**Best-corrected visual acuity (BCVA)**) wird in der Regel mittels unterschiedlicher Sehzeichen (Optotypen) bestimmt.

Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung wurde der Visus mittels *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-Tafeln* gemessen.

Die ETDRS-Tafel wurde im Rahmen einer mit 3711 Probanden durchgeführten randomisierten Studie von 1980-1985 entwickelt [138].

Hierbei wurde der Bailey-Lovie Chart weiterentwickelt, gemäß der Empfehlungen der National Academy of Sciences und dem National Research Council um ein höheres Maß an Objektivität und Reproduzierbarkeit zu erhalten [139].

Im Rahmen der Studie wurde die Anzahl der korrekt gelesenen Buchstaben gemäß dem ETDRS Protokoll gewertet.

2.2.2. Mars Kontrastempfindlichkeitstest

Die Kontrastempfindlichkeit beschreibt die Fähigkeit ein Objekt noch vor seinem Hintergrund zu erkennen [140]. Im Rahmen des Mars Kontrastempfindlichkeitstest wird die visuelle Spitzen-Kontrastempfindlichkeit anhand von Zahlentabellen ermittelt. Der Kontrast der Zahlen nimmt hierbei von Zeile zu Zeile ab. Das Ergebnis wird anhand eines Logarithmus angegeben [141, 142].

2.2.3. Retinale Schichtdickenanalyse mittels SD-OCT

Die initiale SD-OCT Untersuchung erfolgte an beiden Augen, die statistische Auswertung erfolgte jeweils am rechten Auge aller Patienten.

Mittels der *automated spectralis®-segmentation software* erfolgte die Schichtdickenmessung der einzelnen retinalen Schichten. Außerdem erfolgte die Messung der retinalen Gesamtschichtdicke. Die Bilder wurden durch das SD-OCT der Firma Heidelberg Engineering® erzeugt.

Sowohl die computergenerierten Auswertungen der SD-OCT Daten als auch die Erhebungen der Messungen des Visus und des Mars Kontrastempfindlichkeitstest haben eine hohe

Reliabilität.

Zunächst erfolgte hierfür ein Raster mit 9 Messfeldern auf die Fovea ausgerichtet. Die jeweiligen Messringe befinden sich in 1mm, 3mm und 6mm ringförmig um das Zentrum angeordnet.

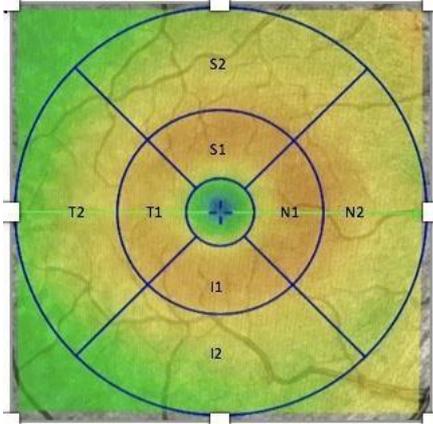


Abbildung 2: SD-OCT Aufnahme der Makuladicke mit Markierungen der Messringe im Abstand von 1mm, 3mm und 6mm, sowie Darstellung der einzelnen Messsegmente

Die Messung der durch uns erhobenen Daten erfolgte am nasalen perizentralen Segment N1. In der aktuellen Literatur zeigten sich insbesondere in einem frühen Krankheitsverlauf eine Veränderung der Schichtdicke der inneren retinalen Schichten, speziell der RNFL, GCL und IPL. Wir entschieden uns daher zur Auswertung ausschließlich der folgenden Schichten.

- *Retinale Gesamtschichtdicke*
- *Nervenfaserschicht*
- *Ganglienzellschicht*
- *Innere plexiforme Schicht*

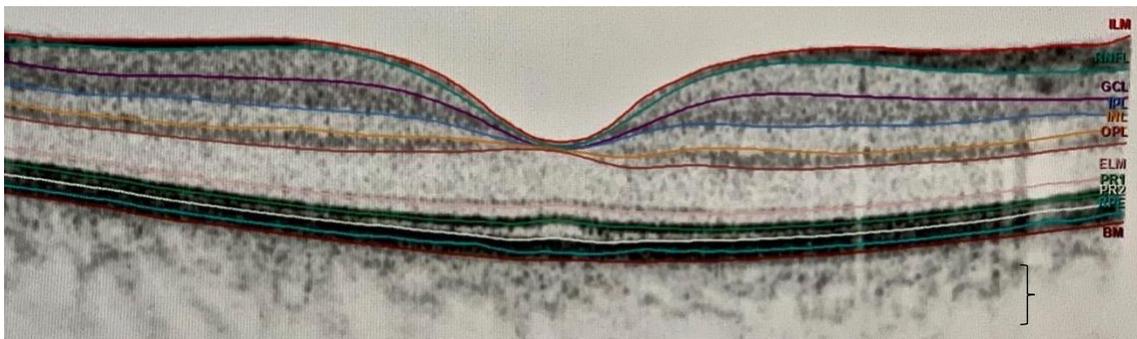


Abbildung 3: Makula Scan mittels SD-OCT mit farbiger Segmentierung der einzelnen retinalen Schichten.

Retinale Nervenfaserschicht (RNFL), Ganglienzellschicht (GCL), Innere plexiforme Schicht (IPL), Innere Nervenfaserschicht (INL), Äußere plexiforme Schicht (OPL), Äußere Nervenfaserschicht (ONL), Photorezeptorschicht (PHOTO), Retinales Pigmentepithel (RPE)

2.3. Statistische Auswertung

Zur initialen Aufbereitung der Daten wurde Microsoft Excel verwendet.

Die Auswertung der statistischen Daten erfolgte mittels GraphPad Prism 8 für iMac (GraphPad Software, San Diego, USA).

Dieses Programm zeigt sich insbesondere bei Studien und Auswertungen linearer Daten vorteilhaft. Hierbei werden von einem Patienten wiederholt Daten verglichen oder unterschiedliche Ergebnisse analysiert.

Die Auswertung erfolgte bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von einem Jahr sowie bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren.

Es erfolgte die Auswertung des rechten Auges, jeweils im Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den erkrankten Patienten an Diabetes mellitus Typ I und Typ II.

Bereits bestehende Pathologien und Veränderungen zum Untersuchungszeitpunkt sollen analysiert werden.

Zunächst erfolgte die statistische Analyse auf das Vorliegen einer Gaußschen Normalverteilung.

Die Normalverteilung wurde mittels Anderson-Darling (A2*), D'Agostino-Pearson omnibus (K2), Shapiro-Wilk (W) und Kolmogorov-Smirnov (distance) ermittelt.

Lag in diesem Rahmen bei mindestens zwei Tests eine Normalverteilung vor und handelte es sich somit um parametrische Daten, wurde die Normalverteilung angenommen. Hieraufhin erfolgte die Auswertung auf eine Signifikanz mittels ANOVA-Tests.

Bei signifikanten Ergebnissen erfolgte die Korrektur durch die *Bonferroni-Methode* (Bonferroni post hoc) um eine Häufung von Alphafehlern zu verhindern.

Zeigte sich in weniger als zwei der beschriebenen Tests eine Normalverteilung und handelte es sich somit um nicht-parametrische Daten, erfolgte die Auswertung mittels Kruskal-Wallis Test.

Die Korrektur auf Signifikanz erfolgte hierbei mittels Dunn's Test (Dunns post hoc). Die Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Dargelegt sind außerdem der Mittelwert (Mean), die Standardabweichung sowie bei vorliegender Signifikanz die Mittelwert Differenz (Mean difference), sowie das 95%-Konfidenzintervall bei parametrischen Daten und den Rang des Mittelwertes (folgend Mean rank) bei nicht-parametrischen Daten.

3. Ergebnisse

3.1. Demographische Daten

Es wurden 292 Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen. In die Gruppe mit einer Erkrankungsdauer von einem Jahr waren es 202 Patienten.

Hiervon waren 81 an Diabetes mellitus I (27 weiblich, 54 männlich) und 121 (37 weiblich, 84 männlich) an Diabetes mellitus Typ II erkrankt.

Die Gruppe der Patienten mit der Erkrankungsdauer von fünf Jahren bestand aus 42 Patienten. Hiervon waren 19 an Diabetes mellitus I, und 23 Teilnehmer an Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Die Kontrollgruppe umfasste in beiden Auswertungen 48 Probanden (16 weiblich, 32 männlich). In Tabelle 1 ist das Durchschnittsalter der Patientenkohorten dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde mit p-Wert $<0,05$ gesetzt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung vom Mittelwert interpretiert.

Durchschnittsalter der Patientenkohorten

	Diabetes mellitus Typ I nach einem Jahr	Diabetes mellitus Typ I nach fünf Jahren	Diabetes mellitus Typ II nach einem Jahr	Diabetes mellitus Typ II nach fünf Jahren	Gesunde Kontrollgruppe
Gesamtkohorte	34,9	37,7	52,3	59,1	42,1
Männer	35	40	52,4	58,2	44,1
Frauen	34,8	32	52,1	60,6	38,3

Tabelle 1: Darstellung des Durchschnittsalters der Patienten unterteilt nach Diabetestyp und Erkrankungsdauer

3.2. Statistische Auswertung des Kontrastsehens und des Visus nach einem Jahr

	Diabetes mellitus Typ I			Diabetes mellitus Typ II			Gesunde Kontrollgruppe		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Mars Kontrastempfindlichkeit	54	1,6	0,1	84	1,5	0,09	46	1,6	0,1
Visus	52	89,3	6,5	83	84,4	8,4	47	85,6	7,8

Tabelle 2: Darstellung der Gesamtkohorte nach statistischer Auswertung von Mars Kontrastempfindlichkeit und Visus nach einem Jahr. Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (σ).

Die Auswertung des Mars Kontrastempfindlichkeitstests nach einem Jahr zeigte ein signifikantes Ergebnis im Vergleich der an Diabetes mellitus Typ I erkrankten Patienten zu der gesunden Kontrollgruppe. Es zeigt sich eine Mittelwertdifferenz von 26,3 bei einem p-Wert

von 0,038. Keine Signifikanz zeigt sich hingegen bei dem Vergleich zwischen der Diabetes mellitus Typ II Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (p-Wert 0,765).

Mars Kontrastempfindlichkeitstest nach einem Jahr		
	Mittelwert Differenz	p-Wert
<i>Diabetes mellitus Typ I vs. Kontrolle</i>	26,3	<i>0,038</i>
Diabetes mellitus Typ II vs. Kontrolle	-11	0,765

Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse des Mars Empfindlichkeitstest nach einem Jahr. Mittelwert Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test. Die signifikanten Ergebnisse sind kursiv markiert.

Die Auswertungen des Visus (Visual acuity) zeigten einen signifikanten Unterschied, zwischen den an Diabetes mellitus Typ I erkrankten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrolle mit einer Mittelwert Differenz 28,4 und einem p-Level 0,0003.

Keine Signifikanz hingegen zeigte sich zwischen der an Diabetes mellitus Typ II Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrolle (p-Wert >0,999).

Visus nach einem Jahr		
	Mittelwert Differenz	p-Wert
<i>Diabetes mellitus Typ I vs. Kontrolle</i>	28,4	<i>0,0003</i>
Diabetes mellitus Typ II vs. Kontrolle	-7,8	>0,999

Tabelle 4: Darstellung der Ergebnisse des Visus. Mittelwert Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test. Die signifikanten Ergebnisse sind kursiv markiert.

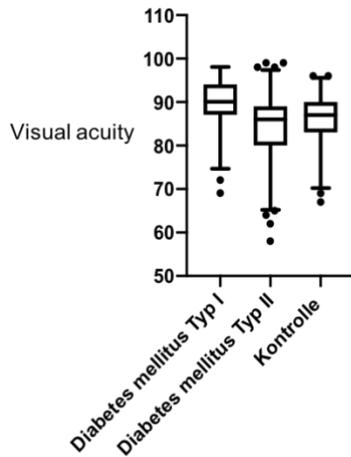


Abbildung 4: Darstellung der Ergebnisse der Visus im 5%-95% Konfidenzintervall nach einem Jahr.

3.3. Statistische Auswertung des Kontrastsehens und des Visus nach fünf Jahren

	Diabetes mellitus Typ I			Diabetes mellitus Typ II			Gesunde Kontrollgruppe		
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ
Mars Kontrastempfindlichkeit	15	1,6	0,06	22	1,5	0,1	46	1,6	0,1
Visus	15	86,8	7,8	22	82,7	7	47	85,6	7

Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse von Mars Kontrastempfindlichkeit und Visus nach fünf Jahren. Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (σ).

Die statistischen Ergebnisse des Mars Kontrastempfindlichkeitstest zeigte ein signifikantes Ergebnis im Vergleich, der an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrolle Mittelwert Differenz -15,3 und einem p-Level 0,038.

Keine Signifikanz hingegen bei dem Vergleich zwischen der Diabetes mellitus Typ I im Vergleich zur gesunden Kontrolle (p-Wert >0,966).

Mars Kontrastempfindlichkeitstest nach fünf Jahren		
	Mittelwert Differenz	p-Wert
Diabetes mellitus Typ I vs. Kontrolle	7	0,966
Diabetes mellitus Typ II vs. Kontrolle	-15,3	0,038

Tabelle 6: Darstellung der Ergebnisse von Mars Kontrastempfindlichkeitstest. Mean rank Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test. Die signifikanten Ergebnisse sind kursivmarkiert.

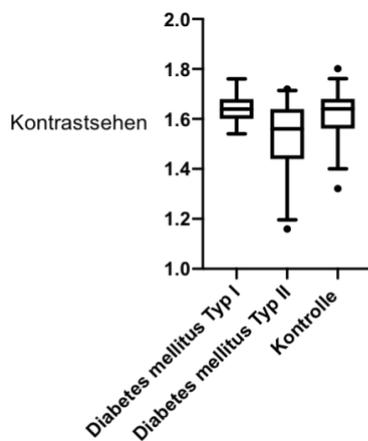


Abbildung 5: Darstellung der Ergebnisse des Mars Kontrastempfindlichkeitstest im 5%-95% Konfidenzintervall nach fünf Jahren.

Der Visus zeigte nach einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen untereinander bzw. im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe.

Visus nach fünf Jahren		
	Mean rank Differenz	p-Wert
Diabetes mellitus Typ I vs. Kontrolle	1,2	>0,999
Diabetes mellitus Typ II vs. Kontrolle	-2,9	0,364

Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse des Visus, Mittelwert Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test.

3.4. Statistische Auswertung der SD-OCT Ergebnisse einer Erkrankungsdauer von einem Jahr

	Diabetes mellitus Typ I			Diabetes mellitus Typ II			Gesunde Kontrollgruppe			p-Wert
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	
RETINA FULL	81	321,5	18,3	122	315	18,3	48	321,5	19,6	0,243
RNFL	81	50,4	6,1	122	49,7	6,6	48	49,9	7,7	0,674
GCL	81	38,3	3,4	122	37,7	4,1	48	38,6	4,1	0,367
IPL	81	29,4	2,9	122	28,8	3,3	48	29,1	3,1	0,371

Tabelle 8: Darstellung der Gesamtkohorte nach statistischer Auswertung der kompletten Retina (Retina full), RNFL, GCL und IPL nach einem Jahr. Aufgelistet nach der jeweiligen Schicht und nach dem jeweiligen Typ (Diabetes mellitus Typ I, Diabetes mellitus Typ II und gesunder Kontrollgruppe). Angeordnet: Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (σ), p-Wert

Weder ergaben die Auswertungen der retinalen Gesamtschichtdicke noch die der einzelnen retinalen Schichten (RNFL, GCL, IPL) ein signifikantes Ergebnis nach einem Jahr Erkrankungsdauer.

Die Auswertung der retinalen Gesamtschichtdicke ergab eine Mittelwert Differenz im Vergleich von Diabetes mellitus Typ I zur Kontrollgruppe von 0,05, bei einem p-Wert >0,999. Im Vergleich von der Gruppe Diabetes mellitus Typ II zur gesunden Kontrollgruppe lag die Mittelwert Differenz bei -6,430, der p-Wert bei 0,130.

Ergebnisse der retinalen Gesamtschichtdicke nach einem Jahr			
	Mittelwert Differenz	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Diabetes mellitus Typ I vs. gesunde Kontrolle	0,05	-8,1 bis 8,2	>0,999
Diabetes mellitus Typ II vs. gesunde Kontrolle	-6,4	-14 bis 1,2	0,130

Tabelle 9: Darstellung Testergebnisse der kompletten Retinadicke. Mittelwert Differenz, 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert nach Korrektur mittels Bonferroni Methode.

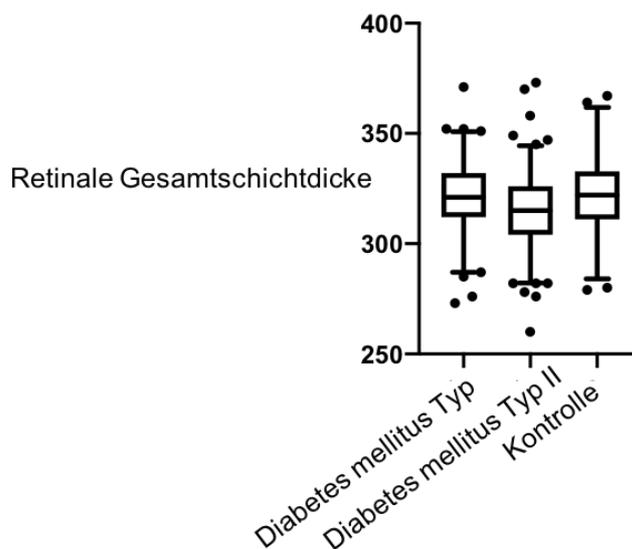


Abbildung 6: Darstellung der retinalen Gesamtschichtdicke im 5%-95% Konfidenzintervall nach einem Jahr.

3.5. Statistische Auswertung der SD-OCT Ergebnisse einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren

Im Vergleich erfolgte die Auswertung einer weiteren, unabhängigen Kohorte mit einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren. Die Kohorte wurde zunächst erneut in die beiden Erkrankungsformen Diabetes mellitus Typ I und Diabetes mellitus Typ II unterteilt. Bei der

gesunden Kontrollgruppe handelt es sich um die identischen Testpersonen der obigen Auswertung.

	Diabetes mellitus Typ I			Diabetes mellitus Typ II			Gesunde Kontrollgruppe			p-Wert
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	
RETINA FULL	19	319,2	11,2	23	318,6	16,37	48	321,5	19,6	0,768
RNFL	19	50,84	6,5	23	50,5	9,96	48	49,94	7,7	0,903
GCL	19	38,68	3,1	23	38,2	3,97	48	38,65	4,1	0,894
IPL	19	29,63	2,6	23	29,3	3,18	48	29,15	3,1	0,83

Tabelle 10: Darstellung der Gesamtkohorte nach statistischer Auswertung der kompletten Retina, RNFL, GCL und IPL nach fünf Jahren. Aufgelistet nach der jeweiligen Schicht und nach dem jeweiligen Typ (Diabetes mellitus Typ I, Diabetes mellitus Typ II und gesunder Kontrollgruppe) angeordnet. Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung (σ), pWert

Im Rahmen der Auswertung der Gesamtkohorte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnte nach fünf Jahren Erkrankungsdauer kein signifikantes Ergebnis verzeichnet werden.

Die Auswertung der retinalen Gesamtschichtdicke ergab eine Mittelwert Differenz im Vergleich von Diabetes mellitus Typ I zur Kontrollgruppe von 0,07, bei einem p-Wert >0,999. Im Vergleich von der Gruppe Diabetes mellitus Typ II zur gesunden Kontrollgruppe lag die Mittelwert Differenz bei 0,9, der p-Wert >0,999.

Ergebnisse der retinalen Gesamtschichtdicke nach fünf Jahren			
	Mittelwert Differenz	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Diabetes mellitus Typ I vs. gesunde Kontrolle	0,07	-15,4 bis 15,6	>0,999
Diabetes mellitus Typ II vs. gesunde Kontrolle	0,9	14,2 bis 16	>0,999

Tabelle 11: Darstellung Testergebnisse der kompletten Retinadicke (RETINA FULL). Mittelwert Differenz, 95%Konfidenzintervall und der p-Wert nach Korrektur mittels Bonferroni Methode.

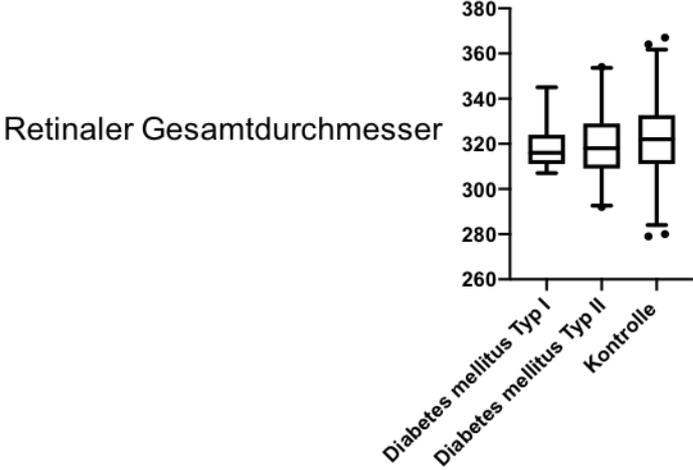


Abbildung 7: Darstellung der kompletten Retinadicke im 5%-95% Konfidenzintervall nach fünf Jahren, nach Auswertung der Gesamtkohorte.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der funktionellen Veränderungen

Die Ergebnisse zeigten frühe Veränderungen der funktionellen Parameter, obwohl die Analysen der einzelnen Schichtdicken keine signifikanten Veränderungen ergaben. Es zeigte sich im Rahmen der Visusmessung und des Mars Kontrastempfindlichkeitstest nach einem Jahr Erkrankungsdauer ein signifikantes Ergebnis der Gruppen Diabetes mellitus Typ I verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe. Der Visus, der an Diabetes mellitus Typ I erkrankten Patientin war, signifikant besser als die Kontrollgruppe, jedoch noch im regulären Bereich, was sich durch das jüngere Alter des Kollektivs erklären lässt. Nach einer Erkrankungsdauer von fünf Jahren ist dieser in dem Kollektiv reduziert. Die Kontrastempfindlichkeit ist hier ebenfalls reduziert.

Laut Safi et al. zeigte sich in frühen Krankheitsstadien die Kontrastempfindlichkeit auch bei einem normalen Visus eingeschränkt, insbesondere auch dann, wenn noch keine diabetische Retinopathie vorliegt [144]. Es wurde durch Jindra und Zemon gezeigt, dass das Kontrastsehen bereits beeinträchtigt sein kann, während der Visus noch unauffällige Werte zeigte [146].

Hier kann auf das Kollektiv der an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten verwiesen werden, die nach fünf Jahren ebenfalls ein signifikantes Ergebnis im Mars-Kontrastempfindlichkeitstest zeigten, während der Visus nicht signifikant verändert war. Wobei insbesondere bei diesem Kollektiv bezogen auf das Alter auch Refraktionsanomalien bedacht werden müssen.

Die Ergebnisse sprechen für eine funktionelle Schädigung in frühen Krankheitsstadien im Rahmen des Diabetes mellitus Typ I. Wenn keine optimale Kontrolle der Blutglukose vorliegt, scheint eine progrediente Visusminderung zu drohen, wie Hautala et al. bei jungen Patienten mit Diabetes mellitus Typ I zeigten. Hier wird erneut die Bedeutung eines optimalen Blutglukoselevels, sowie von regelmäßigen Screenings betont. [143].

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung in das Vollbild einer diabetischen Retinopathie nimmt auch die Kontrastempfindlichkeit laut Sokol et al. weiter ab [145].

Passend hierzu beklagen laut Khan et al. Patienten mit Diabetes mellitus häufig trotz einer unauffälligen Visusmessung das Gefühl eines Verlustes der Sehkraft [147]. Hierbei läge die Ursache neben anderen mannigfaltigen Erkrankungen des ophthalmologischen Apparates wie einer Glaukom Erkrankung, Refraktionsanomalien, Makuladegenerationen oder eines Katarakts, häufig an einem verminderten Kontrastsehen.

Frühe Veränderungen gehen jedoch nicht immer mit einer entsprechenden Klinik einher. Insbesondere die Detektion von präklinischen Veränderungen kann in Zukunft ein wichtiger Interventionspunkt sein. Wie beschrieben sind insbesondere die Schichten der Neuroretina als erstes von Veränderungen der Homöostase betroffen und zeigen Merkmale einer Neurodegeneration. Die Abnahme der neuroretinalen Schichten (RNFL, GCL, IPL) beträgt auch ohne bekannte bzw. minimaler DR bis zu $0,54\mu\text{m}$ pro Jahr, was für eine frühe Schädigung spricht. [94, 148]

Ng et al. konnten bei einem 227 Teilnehmer großen Patientenkollektiv eine Neurodegeneration mit verminderter Schichtdicke der GCL und IPL bei allen an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zeigen. Dieses zeigte sich ebenfalls bei Patienten, bei denen bisher noch keine diabetische Retinopathie bekannt war. Dieses zeigte sich progredient bei vorhandener diabetischer Retinopathie und mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung [149].

Die 2020 veröffentlichte Studie von Toprak et al. suggeriert ebenfalls einen frühen Verlust von funktionell wichtigen Retinaschichten. Die RNFL zeigte insbesondere bei einem erhöhten HbA1c $>7\%$ eine signifikante Abnahme der Schichtdicke auch ohne bekannte DR, was als Zeichen einer frühen Neurodegeneration gewertet werden kann [86].

Hier wurde analog zu unserer Studie ein niedriger HbA1c Wert gewählt. Man kann diskutieren, ob eine Inklusion von Patientin mit höheren HbA1c Werten $>9,0\%$ zur früher messbaren retinalen Degenerationen führt, da ein erhöhter HbA1c über eine erhöhte Serumglukose schneller zu retinalen Defekten führen könnte.

Die Schlussfolgerung einer signifikant reduzierten GCL, IPL und RNFL wird durch Carpineto et. al. unterstützt [150], welche ein 150 Patienten großes Kollektiv mit einer gesunden Kontrollgruppe untersuchten. Analog zeigte sich bei Hyung Bin Lim et al. erst ein signifikanter Unterschied der GCL, IPL und RNFL bei einer nichtproliferativen Retinopathie. Bei Zunahme der schwere einer diabetischen Retinopathie zeigte sich eine korrespondierende signifikante Schichtdickenzunahme der inneren retinalen Schichten [151].

Van Dijk et. al. zeigte 2012, dass es bereits zu einer Abnahme der GCL und IPL kommt. Dieses jedoch war im Durchschnitt nach einer längeren Erkrankungsdauer von 16 ± 8 Jahren. Außerdem war bei allen diesen Patienten bereits eine diabetische Retinopathie bekannt. Im Rahmen des Vergleichs der Patienten mit Diabetes mellitus ohne diabetische Retinopathie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einer Erkrankungsdauer von 8 ± 7 [152].

Nun wirft dies die Frage auf, wieso sich in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede finden ließen.

Im Vergleich zu unserer Studie schien bei Ng et al. bei allen Patienten eine Erkrankungsdauer von mindestens 3 Jahren vorzuliegen. Dies ist somit eine längere Dauer als in unserer Studie, bezogen auf das große Patientenkollektiv mit einer Erkrankungsdauer von 12 Monaten. Analog zeigten sich auch bei van Dijk et al. erst nach 16 ± 8 Jahren signifikante Veränderungen. Auch bei Sohn et al. lag die Erkrankungsdauer bei $16,4 \pm 7,6$ Jahre. Die Range der Erkrankungsdauer ist bei van Dijk et al. und Sohn et al. deutlich größer als bei uns. Bei Ng et al. erfolgte im Rahmen der Auswertung bei signifikanten Ergebnissen keine Korrektur mittels Bonferroni-Methode. Ob weiterhin signifikante Ergebnisse nach Korrektur des alpha-Fehlers vorliegen, ist somit nicht ersichtlich.

Bei Chen et al. aus 2016 wurden, wie bei unserer Studie sowohl Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II inkludiert, jedoch war diese Studie mit 50 Patienten kleiner. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ I zeigte sich nach einer Erkrankungsdauer von $2,1 \pm 3,0$ Jahren eine Abnahme der kompletten retinalen Dicke und im Einklang mit bereits erwähnten Studien eine Abnahme der GCL und IPL. Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ II jedoch, konnte kein signifikantes Ergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnet werden [93]. Analog zu unseren Ergebnissen, zeigten Ferreira et al. in einer Querschnittsstudie mit insgesamt 125 an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten, die Hälfte davon mit einer Erkrankungsdauer von weniger als fünf Jahren, keine signifikanten Veränderungen der inneren retinalen Schichten im Vergleich zu einer 50 Personen großen Kontrollgruppe [153]. Zusammengefasst erscheint die Erkrankungsdauer von einem Jahr verglichen mit der aktuellen Literatur als kurz. Signifikante Veränderungen lassen sich in aktuellen Studien nach drei Jahren finden.

4.2.Diskussion der Patientengruppen

Im Rahmen der Studie konnten bei einer Erkrankungsdauer von einem Jahr ein großes Patientenkollektiv akquiriert werden. Mit der Gesamtteilnehmerzahl von 292 Patienten ist diese Studie somit größer als viele aktuelle Studien.

Jedoch muss erwähnt werden, dass die Gruppe der Patienten mit einem Jahr Erkrankungsdauer oder weniger mit 202 Patienten gegenüber der 42 Patienten großen Gruppe mit fünf Jahren Erkrankungsdauer annähernd fünfmal so groß ist. Eine Vergleichbarkeit ist somit nur eingeschränkt möglich.

Das Patientenkollektiv der an Diabetes mellitus Typ II Erkrankten war sowohl nach einem Jahr als auch nach fünf Jahren größer als das Kollektiv der an Diabetes mellitus Typ I erkrankten. Dieses ist an der höheren Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II geschuldet; schränkt jedoch ebenfalls eine Beurteilbarkeit im direkten Vergleich ein.

Generell nahmen mehr Männer als Frauen an der Studie Teil, und die einzelnen Kollektive bestanden aus einer heterogenen Gruppengröße.

Nach eingehender Literaturrecherche ist unsere Studie eine der größten bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne diabetische Retinopathie und einer entsprechend kurzen Erkrankungsdauer von 12 Monaten, sodass von einem repräsentativen Ergebnis gemäß den zugrunde liegenden Erkrankungen ausgegangen werden kann.

4.3. Diskussion der Erkrankungsdauer

Eine einzelne retinale Schicht, deren Veränderung der Schichtdicke als Früherkennungsmerkmal dienen können, konnte nicht identifiziert werden. Weder nach einem noch nach fünf Jahren bestand ein signifikanter Unterschied der einzelnen Schichten bzw. der retinalen Gesamtschichtdicke.

Die Gründe für diese Ergebnisse können vielfältig sein. Es kann zu diesem, sehr frühen Untersuchungszeitpunkt entweder davon ausgegangen werden, dass noch keine eigentliche Schädigung der Retina vorliegt, oder das komplette Ausmaß der Schädigung mittels SD-OCT noch nicht vollständig detektierbar ist.

Die Ergebnisse können durch Änderungen einzelner, nicht ausgewerteter Schichten verursacht werden. Dieses erscheint jedoch angesichts der aktuellen Datenlage der Literatur unwahrscheinlich, insbesondere, da sich die retinale Gesamtschichtdicke nicht signifikant verändert zeigt [154].

Gegen diese Hypothese sprechen die Befunde im Rahmen der Studie durch Alder et al.

Hierbei konnte bereits ein erhöhter Blutfluss des retinalen Gewebes fünf Wochen nach erfolgter Diabetes mellitus Diagnose nachgewiesen werden. Dies kann an einem gestörten Kontrollmechanismus des Blutflusses durch die retinalen Gefäße liegen [155].

Jedoch wurde im Rahmen dieser Studie lediglich der retinale Blutfluss am Tiermodell gemessen. Es lässt sich also nicht nachweisen ob zu diesem Zeitpunkt bereits Veränderungen der retinalen Schichtdicken vorlagen, die anhand eines SD-OCT detektierbar waren. Eine direkte Übertragung auf den Menschen ist ebenfalls nicht möglich.

Gegebenenfalls lassen sich diese nur mittels anderer Untersuchungsmethoden z.B. der multifokalen Elektroretinographie messen. Die Ergebnisse von Bronson-Castain et al. weisen darauf hin [6].

Im Rahmen einer Studie mit Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ I und Typ II zeigte sich, dass bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ II im Durchschnitt eine signifikant kleinere retinale Gesamtdicke im Vergleich zur Kontrollgruppe bestand [156]. Jedoch muss hier von

einer lediglich eingeschränkten Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Die untersuchte Patientengruppe war mit einer Gesamtkohorte von 47 Patienten kleiner, das Patientenkollektiv war jünger und es wurde zur Auswertung lediglich ein TD-OCT verwendet.

Laut Barber et al. zeigte sich bereits nach 7,5 Monaten Erkrankungsdauer an durch Streptochizin induzierten, an Diabetes erkrankten Ratten eine Reduktion der IPL um 22%. Auch zeigten sich die Ganglienzellen bereits nach dieser Zeit um 10% reduziert, was für eine frühe retinale Schichtveränderung und eine frühe Neurodegeneration spricht [157].

Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass ebenfalls keine Diagnostik mittels SD-OCT erfasst wurde und *post mortem* durchgeführte *in vitro* Tiermodelle nicht immer mit einem *in vivo* Modell des lebenden Menschen vergleichbar sind.

Ebenfalls durch Barber et al. wird ein erhöhte Apoptoserate der neuronalen, retinalen Zellen der GCL und IPL und der vaskulären Endothelzellen bereits in den frühen Krankheitsstadien beschrieben. Die diabetische Retinopathie sei daher als eine chronische neurovaskuläre Degeneration zu betiteln [8, 158, 159]. Diese These wird durch Somfai et al. unterstützt, wobei frühe retinale Veränderungen bereits im SD-OCT sichtbar sein können, noch bevor sie funduskopisch detektierbar sind [8, 158, 159].

4.4. Diskussion Diabetes mellitus Typ I und Typ II

Gemäß der Hypothese, dass ein signifikanter Unterschied der einzelnen retinalen Schichten sowie der retinalen Gesamtschichtdicke, zwischen den an Diabetes mellitus erkrankten Patienten und der Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich die Ergebnisse anhand der Literatur diskutieren. Diese ist bezüglich der Studien und erhobenen Ergebnisse inkonsistent. So gibt es wenige Studien in der Größe der unseren, die sowohl Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und Diabetes mellitus Typ II inkludieren. Einen passenden Vergleich darzustellen, gestaltete sich somit schwierig.

Es konnte durch van Dijk et al. gezeigt werden, dass insbesondere die GCL im Bereich des perizentralen Feldes und die RNFL in peripheren Bereichen der Makula bei Patienten mit Diabetes mellitus abnahmen. Es bestand ein linearer Abfall der GCL mit Zunahme der Erkrankungsdauer [89].

Analog hierzu fanden Carpineto et al. heraus, dass sich bereits bei Patienten ohne diabetische Retinopathie die GCL und IPL verringert ist im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Diabetes mellitus. Diese Studie inkludierte ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, was für eine frühe, präklinische Neurodegeneration spricht [150].

Es wurden jedoch auch Patientin mit bereits bestehender DR inkludiert und die Range der Erkrankungsdauer lag mit $7,1 \pm 6,6$ Jahren über der unseren.

Hieraus kann zumindest indirekt geschlossen werden, dass die Veränderungen und die Neurodegeneration in Form einer Abnahme der GCL sowohl bei Diabetes mellitus Typ I und Typ II bereits in frühen Phasen der Erkrankung entstehen. Ein genauer Zeitpunkt ist jedoch bisher nicht bekannt, insbesondere, da eine bestehende DR nicht wie bei uns als Ausschlusskriterium galt. Außerdem liegen aktuell keine Studien mit dem direkten Vergleich der beiden Diabetes Typen vor, in denen im Rahmen derselben Kohorte zum selben Zeitpunkt eine Aussage getroffen wird. Der Vergleich bezieht sich somit stets auf verschiedene Studien.

4.5. Diskussion des Messfeldes

Unsere Messungen erfolgten am nasalen perizentralen Makula Segment.

Man könnte argumentieren, dass sehr frühe retinale Veränderungen möglicherweise nicht das komplette retinale Feld umfassen, jedoch ziehen in dem durch uns gewählten Segment die, in die Fovea weiterlaufenden Fasern durch, sodass eine Aussparung des Segments bei gleichzeitigen Veränderungen an anderer Stelle unwahrscheinlich erscheint.

Laut Karti et al. zeigte sich insbesondere eine verminderte Dicke der GCL und IPL bei Kindern mit Diabetes mellitus Typ I in allen Quadranten, außer dem superioren nasalen Quadranten [160]. Unterstützt wird diese Studie durch die Aussage, dass insbesondere bei Diabetes mellitus Typ I eine frühe Neurodegeneration als Abnahme der GCL im Bereich des perizentralen Feldes detektiert werden können [89].

4.6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich bis 5 Jahre nach Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I oder Diabetes mellitus Typ II in einem genau charakterisierten Kollektiv keine frühzeitig messbaren Veränderungen einzelner retinaler Schichten mittels OCT detektieren lassen, die als Neurodegeneration interpretiert werden können.

Eine longitudinale Analyse könnte helfen einen Zeitpunkt zu definieren, bei dem Veränderungen zum ersten Mal nachweisbar sind.

Insbesondere, die signifikanten Ergebnisse des Mars Kontrastempfindlichkeitstest können auf frühe funktionelle Veränderungen hinweisen. Der initial noch signifikant bessere Visus des Diabetes mellitus Typ I Kollektivs im Vergleich zur Kontrollgruppe, zeigt sich nach fünf Jahren reduziert.

Die gewählten Methoden haben eine hohe Validität und Reliabilität.

Der Ansatz und das Studiendesign erscheinen sinnvoll und zielführend. Die Arbeit kann als Fundament für weitere Studien mit längerfristigen Untersuchungszeitpunkten dienen.

5. Literaturverzeichnis

1. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, *Mechanisms of diabetic complications*. *Physiol Rev*, 2013. **93**(1): p. 137-88 DOI: 10.1152/physrev.00045.2011.
2. Kim, K., et al., *Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography*. *Acta Diabetol*, 2019. **56**(12): p. 1275-1282 DOI: 10.1007/s00592-019-01395-6.
3. Stefansson, E., et al., *Screening and prevention of diabetic blindness*. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000. **78**(4): p. 374-85 DOI: 10.1034/j.16000420.2000.078004374.x.
4. Bresnick, G.H., *Diabetic retinopathy viewed as a neurosensory disorder*. *Arch Ophthalmol*, 1986. **104**(7): p. 989-90 DOI: 10.1001/archoph.1986.01050190047037.
5. *Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes*, in *Nationale Versorgungsleitlinie*. 2. Auflage, 2015.
6. Antonetti, D.A., et al., *Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease*. *Diabetes*, 2006. **55**(9): p. 2401-11 DOI: 10.2337/db05-1635.
7. Lieth, E., et al., *Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2000. **28**(1): p. 3-8 DOI: 10.1046/j.1442-9071.2000.00222.x.
8. Barber, A.J., T.W. Gardner, and S.F. Abcouwer, *The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(2): p. 1156-63 DOI: 10.1167/iovs.10-6293.
9. Heller, T., et al., *[Diabetic co-morbidities: prevalences in Germany]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014. **139**(15): p. 786-91 DOI: 10.1055/s-0034-1369889.
10. Cahill, G.F., Jr. and H.O. McDevitt, *Insulin-dependent diabetes mellitus: the initial lesion*. *N Engl J Med*, 1981. **304**(24): p. 1454-65 DOI: 10.1056/NEJM198106113042403.
11. Ahmad, K., *Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus*. *J Tradit Chin Med*, 2014. **34**(2): p. 234-7 DOI: 10.1016/s02546272(14)60084-4.
12. American Diabetes, A., *Standards of medical care in diabetes--2014*. *Diabetes Care*, 2014. **37** **Suppl 1**: p. S14-80 DOI: 10.2337/dc14-S014.
13. Institut, R.K. *Diabetes in Deutschland - Kinder und Jugendliche*. Inzidenz Typ-1Diabetes [cited 2023 01.03.2023]; Available from: https://diabsurv.rki.de/Webs/Diabsurv/DE/diabetes-indeutschland/kinderjugendliche/1-01_Inzidenz_Typ_1_Diabetes.html.
14. Kerner, W., J. Bruckel, and A. German Diabetes, *Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014. **122**(7): p. 384-6 DOI: 10.1055/s-0034-1366278.
15. Petersmann, A., et al., *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018. **126**(7): p. 406-410 DOI: 10.1055/a-0584-6223.
16. International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas, 9th edition 2019*. 2019.
17. Scheen, A.J., *Pathophysiology of type 2 diabetes*. *Acta Clin Belg*, 2003. **58**(6): p. 33541 DOI: 10.1179/acb.2003.58.6.001.
18. Bakay, M., et al., *The Genetic Contribution to Type 1 Diabetes*. *Curr Diab Rep*, 2019. **19**(11): p. 116 DOI: 10.1007/s11892-019-1235-1.
19. Morwessel, N.J., *The genetic basis of diabetes mellitus*. *AACN Clin Issues*, 1998. **9**(4): p. 539-54 DOI: 10.1097/00044067-199811000-00009.

20. Hippich, M., et al., *Genetic Contribution to the Divergence in Type 1 Diabetes Risk Between Children From the General Population and Children From Affected Families*. *Diabetes*, 2019. **68**(4): p. 847-857 DOI: 10.2337/db18-0882.
21. Nyaga, D.M., et al., *The genetic architecture of type 1 diabetes mellitus*. *Mol Cell Endocrinol*, 2018. **477**: p. 70-80 DOI: 10.1016/j.mce.2018.06.002.
22. Al-Abady, H.L., et al., *The prevalence of autoantibodies among relatives for type 1 and 2 diabetic patients*. *J Pak Med Assoc*, 2016. **66**(9): p. 1064-1067.
23. Warshauer, J.T., J.A. Bluestone, and M.S. Anderson, *New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes*. *Cell Metab*, 2020. **31**(1): p. 46-61 DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.
24. Marks, B.E. and J.I. Wolfsdorf, *Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020. **11**: p. 128 DOI: 10.3389/fendo.2020.00128.
25. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. *Deutscher gesundheitsbericht Diabetes 2020, die bestandsaufnahme*. 2020; Available from: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Gesundheitspolitik/Gesundheitsbericht_2020.pdf
26. Khan, R.M.M., et al., *From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research*. *Medicina (Kaunas)*, 2019. **55**(9) DOI: 10.3390/medicina55090546.
27. Tomita, T., *Apoptosis in pancreatic beta-islet cells in Type 2 diabetes*. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016. **16**(3): p. 162-79 DOI: 10.17305/bjbms.2016.919.
28. Nauck, M.A. and J.J. Meier, *The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016. **4**(6): p. 525-36 DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00482-9.
29. Kahn, S.E., *The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2003. **46**(1): p. 3-19 DOI: 10.1007/s00125-002-1009-0.
30. Butler, A.E., et al., *Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes*. *Diabetes*, 2003. **52**(1): p. 102-10 DOI: 10.2337/diabetes.52.1.102.
31. Montague, C.T. and S. O'Rahilly, *The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity*. *Diabetes*, 2000. **49**(6): p. 883-8 DOI: 10.2337/diabetes.49.6.883.
32. Keavney, B.D., et al., *UK prospective diabetes study (UKPDS) 14: association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with myocardial infarction in NIDDM*. *Diabetologia*, 1995. **38**(8): p. 948-52 DOI: 10.1007/bf00400584.
33. Ceska, R., *Clinical implications of the metabolic syndrome*. *Diab Vasc Dis Res*, 2007. **4 Suppl 3**: p. S2-4 DOI: 10.3132/dvdr.2007.049.
34. Hudish, L.I., J.E. Reusch, and L. Sussel, *beta Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes*. *J Clin Invest*, 2019. **129**(10): p. 4001-4008 DOI: 10.1172/JCI129188.
35. Bovolini, A., et al., *Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors*. *Int J Sports Med*, 2021. **42**(3): p. 199-214 DOI: 10.1055/a-1263-0898.
36. Scheen, A.J., *From obesity to diabetes: why, when and who?* *Acta Clin Belg*, 2000. **55**(1): p. 9-15 DOI: 10.1080/17843286.2000.11754266.
37. Schwarz, P.E., et al., *Nonpharmacological interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus*. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. **8**(6): p. 363-73 DOI: 10.1038/nrendo.2011.232.

38. Luis, C., et al., *Underestimated Prediabetic Biomarkers: Are We Blind to Their Strategy?* Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 805837 DOI: 10.3389/fendo.2022.805837.
39. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2012. **35 Suppl 1**: p. S64-71 DOI: 10.2337/dc12-s064.
40. Hamman, R.F., et al., *Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes*. Diabetes Care, 2006. **29**(9): p. 2102-7 DOI: 10.2337/dc06-0560.
41. Luft, D., R.M. Schmulling, and M. Eggstein, *Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases*. Diabetologia, 1978. **14**(2): p. 75-87 DOI: 10.1007/bf01263444.
42. Czyzyk, A., et al., *Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose*. Diabetes, 1968. **17**(8): p. 492-8 DOI: 10.2337/diab.17.8.492.
43. Butterfield, J., I.K. Fry, and E. Holling, *Effects of insulin, tolbutamide and phenethylbiguanidine on peripheral glucose uptake in man*. Diabetes, 1958. **7**(6): p. 449-54 DOI: 10.2337/diab.7.6.449.
44. Nosadini, R., et al., *Effect of metformin on insulin-stimulated glucose turnover and insulin binding to receptors in type II diabetes*. Diabetes Care, 1987. **10**(1): p. 62-7 DOI: 10.2337/diacare.10.1.62.
45. Wollen, N. and C.J. Bailey, *Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin*. Biochem Pharmacol, 1988. **37**(22): p. 4353-8 DOI: 10.1016/0006-2952(88)90617-x.
46. Bosi, E., *Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us?* Diabetes Obes Metab, 2009. **11 Suppl 2**: p. 3-8 DOI: 10.1111/j.14631326.2008.01031.x.
47. World Health Organisation, *Global report on diabetes*. 2016.
48. Fowler, M.J., *Microvascular and macrovascular complications of diabetes*. 2008.
49. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S81-90 DOI: 10.2337/dc14-S081.
50. Brownlee, M., *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes, 2005. **54**(6): p. 1615-25 DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
51. Hammes, H.P., et al., *Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(24): p. 115558 DOI: 10.1073/pnas.88.24.11555.
52. Fong, D.S., et al., *Diabetic retinopathy*. Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2540-53 DOI: 10.2337/diacare.27.10.2540.
53. Mazhar, K., et al., *Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye Study*. Ophthalmology, 2011. **118**(4): p. 649-55 DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.08.003.
54. Saaddine, J.B., et al., *Projection of diabetic retinopathy and other major eye diseases among people with diabetes mellitus: United States, 2005-2050*. Arch Ophthalmol, 2008. **126**(12): p. 1740-7 DOI: 10.1001/archophth.126.12.1740.
55. Harris, M.I., *Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues*. Diabetes Care, 1993. **16**(4): p. 642-52 DOI: 10.2337/diacare.16.4.642.
56. *Guidelines for eye care in patients with diabetes mellitus. Results of a symposium. The Kentucky Diabetic Retinopathy Group*. Arch Intern Med, 1989. **149**(4): p. 769-70.
57. Blum, M., et al., *[Prevalence of diabetic retinopathy. Check-up program of a public health insurance company in Germany 2002-2004]*. Ophthalmologie, 2007. **104**(6): p. 499-500, 502-4 DOI: 10.1007/s00347-007-1522-0.
58. Tarr, J.M., et al., *Pathophysiology of diabetic retinopathy*. ISRN Ophthalmol, 2013. **2013**: p. 343560 DOI: 10.1155/2013/343560.

59. Huang, G., T.J. Gast, and S.A. Burns, *In vivo adaptive optics imaging of the temporal raphe and its relationship to the optic disc and fovea in the human retina*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(9): p. 5952-61 DOI: 10.1167/iovs.14-14893.
60. Dubow, M., et al., *Classification of human retinal microaneurysms using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014. **55**(3): p. 1299-309 DOI: 10.1167/iovs.13-13122.
61. Schreur, V., et al., *Morphological and topographical appearance of microaneurysms on optical coherence tomography angiography*. Br J Ophthalmol, 2018 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312258.
62. Li, H., et al., *Computational investigation of blood cell transport in retinal microaneurysms*. PLoS Comput Biol, 2022. **18**(1): p. e1009728 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1009728.
63. Luty, G.A., *Effects of diabetes on the eye*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(14): p. ORSF81-7 DOI: 10.1167/iovs.13-12979.
64. Tolentino, M.J., et al., *Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate*. Am J Ophthalmol, 2002. **133**(3): p. 373-85 DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01381-2.
65. Vlassara, H., et al., *Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling*. Science, 1988. **240**(4858): p. 1546-8 DOI: 10.1126/science.3259727.
66. Gabbay, K.H., *Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus*. Annu Rev Med, 1975. **26**: p. 521-36 DOI: 10.1146/annurev.me.26.020175.002513.
67. Wautier, J.L. and P.J. Guillausseau, *Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy*. Diabetes Metab, 2001. **27**(5 Pt 1): p. 535-42.
68. Ways, D.K. and M.J. Sheetz, *The role of protein kinase C in the development of the complications of diabetes*. Vitam Horm, 2000. **60**: p. 149-93 DOI: 10.1016/s00836729(00)60019-5.
69. Aiello, L.P., et al., *Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders*. N Engl J Med, 1994. **331**(22): p. 1480-7 DOI: 10.1056/NEJM199412013312203.
70. Aiello, L.P., et al., *Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995. **92**(23): p. 10457-61 DOI: 10.1073/pnas.92.23.10457.
71. Bresnick, G.H. and M. Palta, *Predicting progression to severe proliferative diabetic retinopathy*. Arch Ophthalmol, 1987. **105**(6): p. 810-4 DOI: 10.1001/archophth.1987.01060060096041.
72. Barber, A.J. and B. Baccouche, *Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies*. Vision Res, 2017. **139**: p. 82-92 DOI: 10.1016/j.visres.2017.06.014.
73. Barber, A.J., *A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(2): p. 283-90 DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00023-X.
74. Sparrow, J.R., et al., *Involvement of oxidative mechanisms in blue-light-induced damage to A2E-laden RPE*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. **43**(4): p. 1222-7.
75. Schmidt, K.G., H. Bergert, and R.H. Funk, *Neurodegenerative diseases of the retina and potential for protection and recovery*. Curr Neuropharmacol, 2008. **6**(2): p. 16478 DOI: 10.2174/157015908784533851.

76. Newman, E.A., *Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature*. J Cereb Blood Flow Metab, 2013. **33**(11): p. 1685-95 DOI: 10.1038/jcbfm.2013.145.
77. Stitt, A.W., et al., *Advanced glycation end products (AGEs) co-localize with AGE receptors in the retinal vasculature of diabetic and of AGE-infused rats*. Am J Pathol, 1997. **150**(2): p. 523-31.
78. Stitt, A.W., et al., *Advanced glycation end products induce blood-retinal barrier dysfunction in normoglycemic rats*. Mol Cell Biol Res Commun, 2000. **3**(6): p. 380-8 DOI: 10.1006/mcbr.2000.0243.
79. Stitt, A.W. and T.M. Curtis, *Advanced glycation and retinal pathology during diabetes*. Pharmacol Rep, 2005. **57 Suppl**: p. 156-68.
80. Feng, Y., et al., *Crosstalk in the retinal neurovascular unit - lessons for the diabetic retina*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012. **120**(4): p. 199-201 DOI: 10.1055/s-00321304571.
81. Zafar, S., et al., *Retinal Neurodegeneration as an Early Manifestation of Diabetic Eye Disease and Potential Neuroprotective Therapies*. Curr Diab Rep, 2019. **19**(4): p. 17 DOI: 10.1007/s11892-019-1134-5.
82. Aung, M.H., et al., *Dopamine deficiency contributes to early visual dysfunction in a rodent model of type 1 diabetes*. J Neurosci, 2014. **34**(3): p. 726-36 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3483-13.2014.
83. Lieth, E., et al., *Glial reactivity and impaired glutamate metabolism in short-term experimental diabetic retinopathy*. Penn State Retina Research Group. Diabetes, 1998. **47**(5): p. 815-20 DOI: 10.2337/diabetes.47.5.815.
84. Balestrini, S., et al., *Retinal nerve fibre layer thinning is associated with drug resistance in epilepsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(4): p. 396-401 DOI: 10.1136/jnnp-2015-310521.
85. Mrugacz, M., A. Bryl, and K. Zorena, *Retinal Vascular Endothelial Cell Dysfunction and Neuroretinal Degeneration in Diabetic Patients*. J Clin Med, 2021. **10**(3) DOI: 10.3390/jcm10030458.
86. Toprak, I., et al., *Early retinal neurodegeneration in preclinical diabetic retinopathy: a multifactorial investigation*. Eye (Lond), 2020. **34**(6): p. 1100-1107 DOI: 10.1038/s41433-019-0646-1.
87. van de Kreeke, J.A., et al., *The spatial relation of diabetic retinal neurodegeneration with diabetic retinopathy*. PLoS One, 2020. **15**(4): p. e0231552 DOI: 10.1371/journal.pone.0231552.
88. Cetin, E.N., et al., *Association of inner retinal reflectivity with qualitative and quantitative changes in retinal layers over time in diabetic eyes without retinopathy*. Eye (Lond), 2022. **36**(6): p. 1253-1260 DOI: 10.1038/s41433-021-01607-w.
89. van Dijk, H.W., et al., *Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(7): p. 3660-5 DOI: 10.1167/iovs.09-5041.
90. Chhablani, J., et al., *Neurodegeneration in Type 2 Diabetes: Evidence From Spectral Domain Optical Coherence Tomography*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015. **56**(11): p. 6333-8 DOI: 10.1167/iovs.15-17334.
91. Ribeiro, L., et al., *Characterization of One-Year Progression of Risk Phenotypes of Diabetic Retinopathy*. Ophthalmol Ther, 2022. **11**(1): p. 333-345 DOI: 10.1007/s40123-021-00437-z.

92. Marques, I.P., et al., *Different Risk Profiles for Progression of Nonproliferative Diabetic Retinopathy: A 2-Year Study*. *Ophthalmol Ther*, 2023. **12**(1): p. 485-500 DOI: 10.1007/s40123-022-00623-7.
93. Chen, Y., et al., *Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes*. *BMC Ophthalmol*, 2016. **16**: p. 12 DOI: 10.1186/s12886-016-0186-4.
94. Simo, R., A.W. Stitt, and T.W. Gardner, *Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter?* *Diabetologia*, 2018. **61**(9): p. 1902-1912 DOI: 10.1007/s00125018-4692-1.
95. Abramoff, M.D., et al., *Approach for a Clinically Useful Comprehensive Classification of Vascular and Neural Aspects of Diabetic Retinal Disease*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018. **59**(1): p. 519-527 DOI: 10.1167/iovs.17-21873.
96. Scanlon, P.H., S.J. Aldington, and I.M. Stratton, *Epidemiological issues in diabetic retinopathy*. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2013. **20**(4): p. 293-300 DOI: 10.4103/0974-9233.120007.
97. Diabetes, C., et al., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(14): p. 977-86 DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
98. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *BMJ*, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
99. Group, A.S., et al., *Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(3): p. 233-44 DOI: 10.1056/NEJMoa1001288.
100. Funatsu, H., et al., *Association between serum lipoprotein (a) level and progression of non-proliferative diabetic retinopathy in Type 2 diabetes*. *Acta Ophthalmol*, 2009. **87**(5): p. 501-5 DOI: 10.1111/j.1755-3768.2008.01298.x.
101. Liang, J., W. Lei, and J. Cheng, *Correlations of blood lipids with early changes in macular thickness in patients with diabetes*. *J Fr Ophtalmol*, 2019. **42**(3): p. 276-280 DOI: 10.1016/j.jfo.2018.07.007.
102. Anan, F., et al., *Diabetic retinopathy is associated with visceral fat accumulation in Japanese type 2 diabetes mellitus patients*. *Metabolism*, 2010. **59**(3): p. 314-9 DOI: 10.1016/j.metabol.2009.06.001.
103. Hietala, K., et al., *Heritability of proliferative diabetic retinopathy*. *Diabetes*, 2008. **57**(8): p. 2176-80 DOI: 10.2337/db07-1495.
104. Emanuele, N., et al., *Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the veterans affairs diabetes trial*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(8): p. 1954-8 DOI: 10.2337/diacare.28.8.1954.
105. Sivaprasad, S., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective*. *Surv Ophthalmol*, 2012. **57**(4): p. 347-70 DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.01.004.
106. Diabetes, C. and G. Complications Trial Research, *Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial*. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(8): p. 1084-91 DOI: 10.2337/diacare.23.8.1084.
107. Kempen, J.H., et al., *The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**(4): p. 552-63 DOI: 10.1001/archoph.122.4.552.
108. Zhu, C.H., et al., *Effects of intensive control of blood glucose and blood pressure on microvascular complications in patients with type II diabetes mellitus*. *Int J Ophthalmol*, 2013. **6**(2): p. 141-5 DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.06.

109. Chaturvedi, N., et al., *Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. Lancet, 1998. **351**(9095): p. 28-31 DOI: 10.1016/s0140-6736(97)06209-0.
110. McGill, J.B., *Improving microvascular outcomes in patients with diabetes through management of hypertension*. Postgrad Med, 2009. **121**(2): p. 89-101 DOI: 10.3810/pgm.2009.03.1980.
111. Phipps, J.A., et al., *Plasma kallikrein mediates angiotensin II type 1 receptorstimulated retinal vascular permeability*. Hypertension, 2009. **53**(2): p. 175-81 DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117663.
112. Baldeweg, S.E. and J.S. Yudkin, *Implications of the United Kingdom prospective diabetes study*. Prim Care, 1999. **26**(4): p. 809-27 DOI: 10.1016/s00954543(05)70132-9.
113. Lorenzi, M., *The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient*. Exp Diabetes Res, 2007. **2007**: p. 61038 DOI: 10.1155/2007/61038.
114. Writing Team for the Diabetes, C., I. Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, and G. Complications Research, *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus*. JAMA, 2002. **287**(19): p. 2563-9 DOI: 10.1001/jama.287.19.2563.
115. Scanlon, P.H., *The English national screening programme for sight-threatening diabetic retinopathy*. J Med Screen, 2008. **15**(1): p. 1-4 DOI: 10.1258/jms.2008.008015.
116. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, D. *Leitlinie Nr. 20 Diabetische Retinopathie, Stand 22.09.2011*. 2011; Available from: [https://www.dog.org/wpcontent/uploads/2013/08/Leitlinie-Nr.-20-Diabetische-Retinopathie .pdf](https://www.dog.org/wpcontent/uploads/2013/08/Leitlinie-Nr.-20-Diabetische-Retinopathie.pdf).
117. Auge, D.A.D., *Stadieneinteilung und Therapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie*. Report Nr 6, 2021.
118. Scanlon, P.H., *The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016*. Acta Diabetol, 2017. **54**(6): p. 515-525 DOI: 10.1007/s00592-017-0974-1.
119. Prasad, S., et al., *Effectiveness of optometrist screening for diabetic retinopathy using slit-lamp biomicroscopy*. Eye (Lond), 2001. **15**(Pt 5): p. 595-601 DOI: 10.1038/eye.2001.192.
120. Freudenstein, U. and J. Verne, *A national screening programme for diabetic retinopathy. Needs to learn the lessons of existing screening programmes*. BMJ, 2001. **323**(7303): p. 4-5 DOI: 10.1136/bmj.323.7303.4.
121. Buxton, M.J., et al., *Screening for treatable diabetic retinopathy: a comparison of different methods*. Diabet Med, 1991. **8**(4): p. 371-7 DOI: 10.1111/j.14645491.1991.tb01612.x.
122. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7*. Ophthalmology, 1991. **98**(5 Suppl): p. 74156 DOI: 10.1016/s0161-6420(13)38009-9.
123. Kollias, A.N. and M.W. Ulbig, *Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(5): p. 75-83; quiz 84 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0075.
124. Burditt, A.G., F.I. Caird, and G.J. Draper, *The natural history of diabetic retinopathy*. Q J Med, 1968. **37**(146): p. 303-17.
125. BVA Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V, R.G., DOG Deutsche

Ophthalmologische Gesellschaft, Gesellschaft für Augenheilkunde, *Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands Therapie des diabetischen Makula edems*. 2019.

126. Jonas, J.B., *Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic retinopathy*. *Dev Ophthalmol*, 2007. **39**: p. 96-110 DOI: 10.1159/000098502.
127. Whitehead, M., et al., *Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies*. *Expert Opin Biol Ther*, 2018. **18**(12): p. 1257-1270 DOI: 10.1080/14712598.2018.1545836.
128. Masland, R.H., *The fundamental plan of the retina*. *Nat Neurosci*, 2001. **4**(9): p. 877-886 DOI: 10.1038/nn0901-877.
129. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. *Science*, 1991. **254**(5035): p. 1178-1181 DOI: 10.1126/science.1957169.
130. Fercher, A.F., et al., *In vivo optical coherence tomography*. *Am J Ophthalmol*, 1993. **116**(1): p. 113-4 DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71762-3.
131. *Optische Kohärenztomographie*. [cited 2021; Available from: https://physik.cosmosindirekt.de/Physik-Schule/Optische_Kohärenztomografie].
132. *Optische Kohärenztomographie*. 2013 [cited 2021; Available from: https://www.ptt.ruhr-unibochum.de/forschung/projekte/Optische_Kohaerenztomographie/].
133. Gamulescu, M.A. and H. Helbig, *[OCT in macular diagnostics - possibilities and limitations]*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011. **228**(7): p. 599-606 DOI: 10.1055/s0029-1245740.
134. Chen, J.J., *Optical Coherence Tomography and Neuro-Ophthalmology*. *J Neuroophthalmol*, 2018. **38**(1): p. e5-e8 DOI: 10.1097/WNO.0000000000000505.
135. Hee, M.R., et al., *Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography*. *Arch Ophthalmol*, 1995. **113**(8): p. 1019-29 DOI: 10.1001/archoph.1995.01100080071031.
136. Puliafito, C.A., et al., *Imaging of macular diseases with optical coherence tomography*. *Ophthalmology*, 1995. **102**(2): p. 217-29 DOI: 10.1016/s01616420(95)31032-9.
137. Somfai, G.M., H. Gerding, and D.C. DeBuc, *The Use of Optical Coherence Tomography for the Detection of Early Diabetic Retinopathy*. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2018. **235**(4): p. 377-384 DOI: 10.1055/s-0044-101827.
138. Fong, D.S., et al., *Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*. *Am J Ophthalmol*, 1999. **127**(2): p. 137-41 DOI: 10.1016/s00029394(98)00309-2.
139. Kaiser, P.K., *Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis)*. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 2009. **107**: p. 311-24.
140. Yang, Y., et al., *Neuroanatomical substrates underlying contrast sensitivity*. *Quant Imaging Med Surg*, 2019. **9**(3): p. 503-509 DOI: 10.21037/qims.2019.03.03.
141. Dougherty, B.E., R.E. Flom, and M.A. Bullimore, *An evaluation of the Mars Letter Contrast Sensitivity Test*. *Optom Vis Sci*, 2005. **82**(11): p. 970-5 DOI: 10.1097/01.opx.0000187844.27025.ea.
142. Owsley, C., *Contrast sensitivity*. *Ophthalmol Clin North Am*, 2003. **16**(2): p. 171-7 DOI: 10.1016/s0896-1549(03)00003-8.
143. Hautala, N., et al., *Early glycaemic control for maintaining visual function in type 1 diabetes: The Oulu cohort study of diabetic retinopathy*. *Eur J Ophthalmol*, 2018.

- 28(6):** p. 684-689 DOI: 10.1177/1120672117750053.
144. Safi, H., et al., *Early detection of diabetic retinopathy*. *Surv Ophthalmol*, 2018. **63(5)**: p. 601-608 DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.003.
 145. Sokol, S., et al., *Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy*. *Arch Ophthalmol*, 1985. **103(1)**: p. 51-4 DOI: 10.1001/archophth.1985.01050010055018.
 146. Jindra, L.F. and V. Zemon, *Contrast sensitivity testing: a more complete assessment of vision*. *J Cataract Refract Surg*, 1989. **15(2)**: p. 141-8 DOI: 10.1016/s08863350(89)80002-1.
 147. Khan, A., et al., *Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy*. *Diabet Med*, 2017. **34(4)**: p. 478-484 DOI: 10.1111/dme.13296.
 148. Sohn, E.H., et al., *Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. **113(19)**: p. E2655-64 DOI: 10.1073/pnas.1522014113.
 149. Ng, D.S., et al., *Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016. **44(4)**: p. 243-50 DOI: 10.1111/ceo.12724.
 150. Carpineto, P., et al., *Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Eye (Lond)*, 2016. **30(5)**: p. 6739 DOI: 10.1038/eye.2016.13.
 151. Lim, H.B., et al., *Interocular Asymmetry of the Ganglion Cell-inner Plexiform Layer in Diabetic Retinopathy*. *Optom Vis Sci*, 2018. **95(7)**: p. 594-601 DOI: 10.1097/OPX.0000000000001242.
 152. van Dijk, H.W., et al., *Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53(6)**: p. 2715-9 DOI: 10.1167/iovs.118997.
 153. Tavares Ferreira, J., et al., *Retinal Neurodegeneration in Diabetic Patients Without Diabetic Retinopathy*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016. **57(14)**: p. 6455-6460 DOI: 10.1167/iovs.16-20215.
 154. Schroder, K., et al., *German Diabetes Study - Baseline data of retinal layer thickness measured by SD-OCT in early diabetes mellitus*. *Acta Ophthalmol*, 2019. **97(2)**: p. e303-e307 DOI: 10.1111/aos.13851.
 155. Alder, V.A., et al., *Diabetic retinopathy: early functional changes*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1997. **24(9-10)**: p. 785-8 DOI: 10.1111/j.14401681.1997.tb02133.x.
 156. Bronson-Castain, K.W., et al., *Early neural and vascular changes in the adolescent type 1 and type 2 diabetic retina*. *Retina*, 2012. **32(1)**: p. 92-102 DOI: 10.1097/IAE.0b013e318219deac.
 157. Barber, A.J., et al., *Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin*. *J Clin Invest*, 1998. **102(4)**: p. 783-91 DOI: 10.1172/JCI2425.
 158. Gabor Mark Somfai, H.G., Delia Cabrera DeBuc, *The use of optical coherence tomography for the detection of early diabetic retinopathy*. 2018.
 159. Enzsoly, A., et al., *Novel features of neurodegeneration in the inner retina of early diabetic rats*. *Histol Histopathol*, 2015. **30(8)**: p. 971-85 DOI: 10.14670/HH-11-602.
 160. Karti, O., et al., *Retinal Ganglion Cell Loss in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Without Diabetic Retinopathy*. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2017. **48(6)**: p. 473-477 DOI: 10.3928/23258160-20170601-05.

6. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Exemplarische Darstellung einer SD-OCT Untersuchung an dem Gerät SPECTRALIS® OCT, Heidelberg Engineering. 1: Fixationslicht, 2: Stirnanlage, 3: Kameraobjektiv 4: Kinnstütze, 5: Joystick</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 2: SD-OCT Aufnahme der Makuladicke mit Markierungen der Messringe im Abstand von 1mm, 3mm und 6mm, sowie Darstellung der einzelnen Messsegmente</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 3: Makula Scan mittels SD-OCT mit farbiger Segmentierung der einzelnen retinalen Schichten.</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 4: Darstellung der Ergebnisse der Visus im 5%-95% Konfidenzintervall nach einem Jahr.</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 5: Darstellung der Ergebnisse des Mars Kontrastempfindlichkeitstest im 5%-95% Konfidenzintervall nach fünf Jahren.</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 6: Darstellung der retinalen Gesamtschichtdicke im 5%-95% Konfidenzintervall nach einem Jahr</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 7: Darstellung der kompletten Retinadicke im 5%-95% Konfidenzintervall nach fünf Jahren, nach Auswertung der Gesamtkohorte.</i>	<i>26</i>

7. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Darstellung des Durchschnittsalters der Patienten unterteilt nach Diabetestyp und Erkrankungsdauer</i>	20
<i>Tabelle 2: Darstellung der Gesamtkohorte nach statistischer Auswertung von Mars Kontrastempfindlichkeit und Visus nach einem Jahr. Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (σ).</i>	20
<i>Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse des Mars Empfindlichkeitstest nach einem Jahr. Mittelwert Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test. Die signifikanten Ergebnisse sind kursiv markiert.</i>	21
<i>Tabelle 4: Darstellung der Ergebnisse des Visus. Mittelwert Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test. Die signifikanten Ergebnisse sind kursiv markiert.</i>	21
<i>Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse von Mars Kontrastempfindlichkeit und Visus nach fünf Jahren. Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (σ).</i>	22
<i>Tabelle 6: Darstellung der Ergebnisse von Mars Kontrastempfindlichkeitstest. Mean rank Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test. Die signifikanten Ergebnisse sind kursivmarkiert.</i>	22
<i>Tabelle 7: Darstellung der Ergebnisse des Visus, Mittelwert Differenz und der p-Wert nach Korrektur mittels Dunn's Test.</i>	23
<i>Tabelle 8: Darstellung der Gesamtkohorte nach statistischer Auswertung der kompletten Retina (Retina full), RNFL, GCL und IPL nach einem Jahr. Aufgelistet nach der jeweiligen Schicht und nach dem jeweiligen Typ (Diabetes mellitus Typ I, Diabetes mellitus Typ II und gesunder Kontrollgruppe). Angeordnet. Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (σ).</i>	23
<i>Tabelle 9: Darstellung Testergebnisse der kompletten Retinadicke. Mittelwert Differenz, 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert nach Korrektur mittels Bonferroni Methode.</i>	24
<i>Tabelle 10: Darstellung der Gesamtkohorte nach statistischer Auswertung der kompletten Retina, RNFL, GCL und IPL nach fünf Jahren. Aufgelistet nach der jeweiligen Schicht und nach dem jeweiligen Typ (Diabetes mellitus Typ I, Diabetes mellitus Typ II und gesunder Kontrollgruppe) angeordnet. Anzahl der Testpersonen (n), Mittelwert (\bar{x}) und Standardabweichung (σ).</i>	25
<i>Tabelle 11: Darstellung Testergebnisse der kompletten Retinadicke (RETINA FULL). Mittelwert Differenz, 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert nach Korrektur mittels Bonferroni Methode.</i>	25

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zunächst meinen Dank an Herrn Prof. Dr. med. Rainer Guthoff aussprechen. Danke, dass ich in Ihrer Arbeitsgruppe die Daten erheben und meine Dissertation mit Ihrer Hilfe schreiben konnte. Danke für Ihre Unterstützung während der Datenerhebung, im Schreibprozess und während der Verbesserungen.

Außerdem möchte ich den Mitarbeitern der Klinik für Augenheilkunde und hierbei insbesondere meiner Betreuerin Frau Dr. med. Katharina Schröder für die Unterstützung und Leitung bei der Datenerhebung, der Datenbeurteilung und den Schreibprozess danken.

Ich möchte meiner Familie, meinen Eltern und meiner Schwester, für die immerwährende Unterstützung und das kontinuierliche Interesse herzlich danken, welches für mich der größte Ansporn war. Ihr habt das ermöglicht.

Danke Elisa mein Schatz.

Vielen Dank an meinen Ehemann Dr. med. Timo J. Faustmann. Dein Wissen, deine Erfahrung und dein Zuspruch haben mich geleitet und mir sehr geholfen. Danke für deine Unterstützung, dein Wissen, deinen Ansporn, dein Interesse, deinen Zuspruch und deine Liebe.