

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vaskuläre Charakteristiken der Makula – eine Analyse mittels OCT-Angiografie in der
Gutenberg Gesundheitsstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Katrin Lenz
aus Bremen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Alexander Karl-Georg Schuster

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 30.06.2025

Inhaltsverzeichnis

Titelblatt	
Terminblatt	II
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 <i>Hinterer Augenabschnitt</i>	3
2.1.1 Beschreibung des hinteren Augenabschnittes	3
2.1.2 Kapillarnetzwerke	5
2.1.3 Embryologie des hinteren Augenabschnittes	7
2.1.4 Untersuchungsmethoden des hinteren Augenabschnittes	8
2.2 <i>Die Optische Kohärenztomografie Angiografie</i>	11
2.2.1 Funktionsweise	11
2.2.2 Vorteile der OCTA	12
2.2.3 Limitationen	13
2.2.4 Klinische Anwendung	14
2.3 <i>Diabetes Mellitus</i>	15
2.3.1 Beschreibung	15
2.3.2 Histologie und Ätiologie	18
2.3.3 Diagnose	20
2.3.4 Epidemiologie	21
2.3.5 Assoziierte Faktoren und Risikofaktoren	23
2.3.6 Behandlungsmöglichkeiten	25
2.4 <i>Diabetische Retinopathie</i>	27
2.4.1 Beschreibung	27
2.4.2 Histologie und Ätiologie	28
2.4.3 Darstellungsmöglichkeiten	30
2.4.4 Epidemiologie	31
2.4.5 Assoziierte Faktoren und Risikofaktoren	34
2.4.6 Behandlungsmöglichkeiten	36
2.5 <i>Foveale Avaskuläre Zone</i>	37

2.5.1	Beschreibung.....	37
2.5.2	FAZ bei Patienten mit Diabetes Mellitus	37
2.5.3	Gefäßdichte	38
2.5.4	Zirkularität.....	39
3	Material und Methoden	40
3.1	<i>Die Gutenberg-Gesundheitsstudie</i>	40
3.2	<i>Augenuntersuchungen.....</i>	41
3.3	<i>Anthropometrische und systemische Parameter.....</i>	43
3.4	<i>Prinzip der Optischen Kohärenztomografie Angiografie</i>	45
3.5	<i>Vorgehen bei der Ausmessung der FAZ</i>	45
3.6	<i>Statistisches Modell und Statistik</i>	48
4	Ergebnisse	50
4.1	<i>Beschreibung der Studienpopulation.....</i>	50
4.1.1	<i>Anthropometrische und systemische Parameter und Bewertung von Diabetes Mellitus</i>	50
4.1.2	<i>Ophthalmologische Parameter</i>	56
4.1.3	<i>Non-Responder-Analyse</i>	59
4.2	<i>Validität und Reliabilität des OCTA-Bildalgorithmus</i>	61
4.3	<i>Auswertung der Größe und Zirkularität der Fovealen Avaskulären Zone</i>	65
4.4	<i>Univariate Analyse</i>	66
4.5	<i>Multivariable Analyse</i>	76
5	Diskussion.....	79
5.1	<i>Allgemein</i>	79
5.2	<i>Größe und Zirkularität der Fovealen Avaskulären Zone</i>	80
5.3	<i>Univariate Analyse</i>	81
5.4	<i>Multivariable Analyse</i>	85
5.5	<i>FAZ in Bezug auf Diabetes Mellitus</i>	85
5.6	<i>Schlussfolgerung</i>	87
6	Zusammenfassung.....	88
7	Literaturverzeichnis	IX
	Danksagungen.....	XVII
	Tabellarischer Lebenslauf.....	XVIII

Abkürzungsverzeichnis

FA	Fluoreszenzangiografie
OCT	Optische Kohärenztomografie
OCTA	Optische Kohärenztomografie Angiografie
TD-OCT	Time-Domain OCT
SD-OCT	Spectral-Domain OCT
SS-OCT	Swept-Source OCT
VEGF	vascular endothelial growth factor
SCP	superficial capillary plexus
ICP	intermediate capillary plexus
DCP	deep capillary plexus
DVP	deep vascular plexus
RPCP	radiale peripapillary capillary plexus
A-Scan	Amplituden Scan
FAZ	Foveale Avaskuläre Zone
T1DM	Diabetes Mellitus Typ 1
T2DM	Diabetes Mellitus Typ 2
T3DM	Diabetes Mellitus Typ 3
GDM	Schwangerschaftsdiabetes Mellitus
BMI	Body-Mass-Index
AMP	Adenosinmonophosphat
GLP-1	Glucagon-like-Peptid-1
GLP-1 RA	Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonist
SGLT2-Hemmer	Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Hemmer
DR	Diabetische Retinopathie
RVO	Retinale Venenverschlüsse
RAO	Retinale Arterienverschlüsse
AMD	Altersbezogene Makuladegeneration
NPDR	Nicht Proliferative Diabetische Retinopathie
PDR	Proliferative Diabetische Retinopathie
NVU	Neurovaskuläre Einheit
BRS	Blut-Retina-Schranke
iBRS	innere Blut-Retina-Schranke
äBRS	äußere Blut-Retina-Schranke

DME	Diabetisches Makulaödem
DM	Diabetes Mellitus
GHS	Gutenberg-Gesundheits-Studie
VD	vessel density
SES	Sozioökonomischer Status
HOMA Index	homeostasis model assessment index
IOP	Intraokularer Druck
AL	Achslänge

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Seite 17

„Übersicht der verschiedenen Typen des Diabetes Mellitus“

Tabelle 2, Seite 20

„Übersicht der Diagnostik des Diabetes Mellitus“

Tabelle 3, Seite 52

„Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit auswertbaren OCTA-Bildern, stratifiziert nach Geschlecht“

Tabelle 4, Seite 56

„Klinisches Profil der Studienteilnehmer bezogen auf die Ophthalmologischen Parameter“

Tabelle 5, Seiten 60 bis 61

„Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit und ohne auswertbares OCTA-Bild im Vergleich“

Tabelle 6, Seite 65

„Klinisches Profil der Studienteilnehmer bezogen auf die Größe und Zirkularität der FAZ“

Tabelle 7, Seite 67

„Univariate Analyse- Größe der FAZ in Bezug auf systemische, kontinuierliche und ophthalmologische Parameter“

Tabelle 8, Seite 76

„Multivariable Analyse: Größe der FAZ mit Alter, Geschlecht und Sphärisches Äquivalent“

Tabelle 9, Seite 77

„Multivariable Analyse: Größe der FAZ mit systemischen Erkrankungen“

Tabelle 10, Seite 78

„Multivariable Analyse: Größe der FAZ mit kontinuierlichen systemischen Parametern“

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Seite 5

Aufbau des Auges, Modifiziert aus Grehn F. Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.

Abbildungen 2 a) und b), Seite 47

OCTA-Bilder, welche im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie aufgenommen wurden und Beispiele für die manuelle Vermessung der FAZ der ICP-Schicht (a)) und der Retina (b)) darstellen.

Abbildungen 3 a) und b), Seite 47

Ausmessungen der FAZ der ICP-Schicht mithilfe des Algorithmus (a)) und manuell mithilfe von „ImageJ“ (b)).

Abbildungen 4 a) und b), Seite 48

Ausmessungen der FAZ der Retina mithilfe des Algorithmus (a)) und manuell mithilfe von „ImageJ“ (b)).

Abbildungen 5 a) bis h), Seiten 53 bis 55

Verteilung klinischer Parameter in Bezug auf die Fläche der FAZ

Abbildungen 6 a) bis d), Seiten 57 bis 58

Verteilung Ophthalmologischer Parameter in Bezug auf die Fläche der FAZ

Abbildungen 7 a) bis f), Seiten 62 bis 64

Abbildungen zur Beschreibung der Ergebnisse der Methodik

Abbildungen 8 a) und b), Seite 66

Fläche und Zirkularität der FAZ

Abbildungen 9 a) bis p), Seiten 68 bis 75

Verteilung von kontinuierlichen, systemischen und ophthalmologischen Parametern in Bezug auf die Fläche der FAZ

1 Einleitung

Das Auge ist eines der faszinierendsten und komplexesten Organe des menschlichen Körpers. Als zentrales Sinnesorgan ermöglicht es uns, unsere Umwelt wahrzunehmen und visuelle Informationen zu verarbeiten, die für unser tägliches Leben unerlässlich sind. In der modernen Medizin und Wissenschaft sind die Erforschung des Auges und die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden sowie neuer Therapieansätze und mögliche Zusammenhänge mit intrinsischen und extrinsischen Komponenten von zentraler Bedeutung. Das Auge stellt nämlich nicht nur den Schlüssel und die Zugangspforte für den Menschen dar, an der Umwelt teilzunehmen, sondern spiegelt auch sehr sensibel den Einfluss der Umwelt und anderer Prozesse, die sich intrinsisch abspielen, wider. Es ermöglicht zudem durch die Betrachtung der Netzhautgefäße eine nicht-invasive Evaluation des Gefäßstatus von kleinen Gefäßen und Kapillaren, und Gefäßveränderungen bei kardiovaskulären Erkrankungen wie Diabetes können frühzeitig erkannt werden.

Diabetes mellitus ist weiterhin eine der weltweit am häufigsten vorkommenden chronischen Erkrankungen und geht mit zahlreichen Komplikationen einher, die verschiedenste Organsysteme betreffen. Eine der gravierenden Folgeerkrankungen betrifft das Auge, insbesondere die Netzhaut. Diabetische Retinopathie ist eine häufige Ursache für Visuseinschränkungen oder sogar Sehverlust bei Erwachsenen. Oftmals wird die Diagnose eines Diabetes mellitus spät gestellt, da sie nicht sofort erkannt wird. Hier kann die Untersuchung der Augen mittels Optischer Kohärenztomografie-Angiografie eine wichtige nicht-invasive Maßnahme darstellen, um diese und andere systemische Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu therapieren.

Trotz umfangreicher Forschungen und Studien bleiben viele Fragen zu den spezifischen vaskulären Veränderungen der Makula bei Personen mit Diabetes mellitus offen. Insbesondere fehlt es an detaillierten Einblicken in die mikrovaskulären Veränderungen in größeren Kohorten im europäischen Raum. Hierfür untersuchen wir mittels Optischer Kohärenztomografie-Angiografie die sogenannte „Foveale Avasakuläre Zone“. Die Untersuchung dieses Bereiches ist besonders aufschlussreich, da sie wertvolle Einblicke in die mikrovaskulären Veränderungen im Auge ermöglicht. Diese bringen wir in Verbindung mit anthropometrischen sowie

ophthalmologischen Parametern und betrachten zudem mögliche Korrelationen mit systemischen Erkrankungen.

Die vorliegende Dissertation leistet einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Diabetischen Retinopathie und weiterer Zusammenhänge der Fovealen Avaskulären Zone mit anderen intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Diese Erkenntnisse können für die weitere Forschung in diesem Bereich von großer Bedeutung sein.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine seit 2007 bestehende bevölkerungsbasierte, prospektive Kohortenstudie in der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Sie umfasste in den Jahren 2007 bis 2012 15.010 Probanden aus dem Landkreis Mainz-Bingen, welche in Abständen von jeweils 5 Jahren verschiedenen Untersuchungen sowie Befragungen unterzogen wurden. Zu den körperlichen Untersuchungen zählten unter anderem kardiologische, immunologische, ophthalmologische sowie psychologische Test. Im Bereich der ophthalmologischen Untersuchungen wurden außerdem Aufnahmen des Augenhintergrundes, genauer gesagt der Fovealen Avaskulären Zone mittels Optischer Kohärenztomografie-Angiografie angefertigt, welche im Rahmen dieser Dissertation ausgewertet wurden.

Mithilfe dieser Auswertungen und weiterer erhobener Parameter innerhalb der Gutenberg-Gesundheitsstudie sollen also folgende Forschungsfragen beantwortet und erörtert werden: Wie sieht die Verteilung der Fovealen Avaskulären Zone auf Bevölkerungsebene aus? Welche Zusammenhänge bestehen zu okulären Charakteristiken und zu systemischen und kardiovaskulären Erkrankungen?

Diese Fragestellungen sollen im Rahmen dieser Dissertation erörtert werden, um erstmals in der deutschen Bevölkerung in diesem Umfang an Studienteilnehmern Zusammenhänge mit ophthalmologischen Parametern und systemischen Erkrankungen aufzudecken. Diese Erkenntnisse sind von Bedeutung, da die Optische Kohärenztomografie-Angiografie zum frühzeitigen Erkennen und Aufdecken von Veränderungen am Augenhintergrund bereits Einzug in die klinische Versorgung gefunden hat.

2 Literaturdiskussion

2.1 Hinterer Augenabschnitt

2.1.1 Beschreibung des hinteren Augenabschnittes

Der Augapfel liegt geschützt in der knöchernen Augenhöhle (Orbita) und wird dort durch vier gerade und zwei schräge Augenmuskeln in seiner Lage gehalten. Er ist bei Erwachsenen zirka 23,5 mm lang und ist von außen nach innen in den folgenden drei Schichten aufgebaut: Lederhaut (Sklera), Aderhaut (Choroidea) und Netzhaut (Retina). Morphologisch lässt sich das Auge in einen vorderen und einen hinteren Augenabschnitt einteilen. Der hintere Abschnitt setzt sich aus dem Glaskörper (Corpus vitreous), der Aderhaut, der Netzhaut und dem Sehnerv zusammen. (1, 2)

Der gelartige Glaskörper stellt zwei Drittel des Gesamtvolumens des Auges dar und ist in der Lage den Bulbus zu stabilisieren. Von Linse, Netzhaut und Ziliarkörper wird er vorne und hinten durch die Glaskörpergrenzmembran abgegrenzt. Er besteht zu 98% aus Wasser, zu 2% aus Kollagen und Hyaluronsäure und ist frei von Gefäßen und Nerven. Diese Zusammensetzung ändert sich mit zunehmendem Alter durch eine Verflüssigung, die Ablagerung von Metaboliten und eine Veränderung der Kollagenstruktur. (1, 3, 4)

Die Aderhaut (Choroidea) befindet sich zwischen der Netzhaut und der Lederhaut (Sklera) und besteht aus mehreren Lagen von Gefäßen, die unterschiedliche Durchmesser haben: Ein Geflecht aus kleinen Kapillaren nahe der Netzhaut (Choriocapillaris) schließt sich einer Schicht größerer Gefäße (Lamina vasculosa: Sattler'sche und Haller'sche Schicht) an. Auch ein Netzwerk aus nicht sensiblen Nervenfasern, sowie vielen Ganglienzellen ist hier vorzufinden. Die der Netzhaut anliegende Bruch-Membran (Lamina elastica) grenzt die Aderhaut von der Netzhaut ab und besteht aus elastischem und kollagenem Bindegewebe. Die Aderhaut hat die Funktion die Sinneszellen der Netzhaut über Diffusion zu ernähren, sowie deren Temperatur zu regulieren. (1-3, 5)

Die Netzhaut (Retina) lässt sich einteilen in einen lichtempfindlichen und einen lichtunempfindlichen Teil und gliedert sich zudem in elf Schichten. Diese sind nach dem Weg des Lichts, also von innen nach außen aufgelistet und lauten wie folgt: Innere Grenzmembran, Nervenfaserschicht, Ganglienzellschicht, innere plexiforme Schicht, innere Körnerschicht, äußere plexiforme Schicht, äußere Körnerschicht, äußere Grenzmembran, Schicht der Stäbchen und Zapfen, retinales Pigmentepithel, Bruch-Membran. Dieser besondere Aufbau dient der Wahrnehmung von Licht und der damit verbundenen Reizweiterleitung zum Gehirn, also dem eigentlichen Sehsinn. Die Dicke der Retina variiert zwischen 0,1 mm ora-nah und bis zu 0,5 mm am Sehnervenkopf. Versorgt werden die inneren Schichten von der Zentralarterie (A. centralis retinae), die der A. ophtalmica entspringt und sich als Endarterie meist in vier weitere Hauptäste aufteilt. Die äußeren Schichten hingegen werden hauptsächlich durch Diffusion aus der Aderhaut versorgt und sind somit frei von Gefäßen. (1-3) Die genaue Beschreibung der retinalen Gefäßstruktur einschließlich der verschiedenen Plexus ist in Kapitel 2.1.2 zu finden.

Von besonderer Bedeutung ist der gelbe Fleck (Macula lutea). Hierbei handelt es sich um einen Bereich, der sich etwa 3,5 mm von der Papille entfernt befindet. In seinem Zentrum ist die Fovea centralis auffindbar. Sie ist frei von Gefäßen und stellt den Bereich des schärfsten Sehens dar. In diesem sind nur Zäpfchen auffindbar, also solche Sinneszellen, die für das Farbsehen zuständig sind und welche hier zusätzlich einzeln innerviert werden, und es finden sich im Lichtweg keine weiteren Nervenzellen zur Verschaltung der Lichtwahrnehmung. Daraus resultiert die besonders hohe Sehschärfe. (1, 2)

Die etwa eine Million Nervenfasern, bestehend aus den Axonen der Ganglienzellen der Netzhaut, bilden zusammen den Sehnerv (N. opticus). Dieser ist der zweite von zwölf Hirnnerven. Er ist entwicklungsgeschichtlich direkt aus dem Diencephalon entstanden, weshalb es sich somit um eine extrakranielle Hirnbahn handelt. Demzufolge weist der N. opticus auch eine Dura mater, eine Arachnoidea und eine Pia mater auf. Einteilen lässt er sich in einen Pars intraocularis, Pars orbitalis, Pars intracanalicularis und Pars intracranialis. Ersterer schließt die Papille bis zum Durchtritt der Nervenfasern durch die Lamina cribrosa der Sklera ein. Der weitere Verlauf des Nervs in der Orbita ist S-förmig, circa 25 bis 40 mm lang und wird als Pars orbitalis bezeichnet. Ab dem Eintritt in den canalis opticus beginnt der Pars intracanalicularis, der vom Austrittspunkt bis zum Chiasma opticum in den Pars intracranialis übergeht. Versorgt wird der Sehnerv durch Gefäßäste der A. ophtalmica, nämlich der A. centralis

retinae und den kurzen hinteren Ziliararterien (Aa. Ciliares posteriores), die Anastomosen, also den Haller-Zinn-Gefäßkranz bilden. Der Sehnervenkopf (Papille) hat eine Fläche von circa 1 bis 4 mm² und weist eine scharfe Abgrenzung gegenüber dem umliegenden Gewebe auf. Außerdem sichtbar ist die etwas hellere, mittig gelegene Exkavation. Diese entsteht durch den Austritt der Nervenfasern und eine damit verbundene Vertiefung in der Papille. Je größer der Sehnervenkopf, desto größer ist auch die physiologische Exkavation. (1, 2, 5)

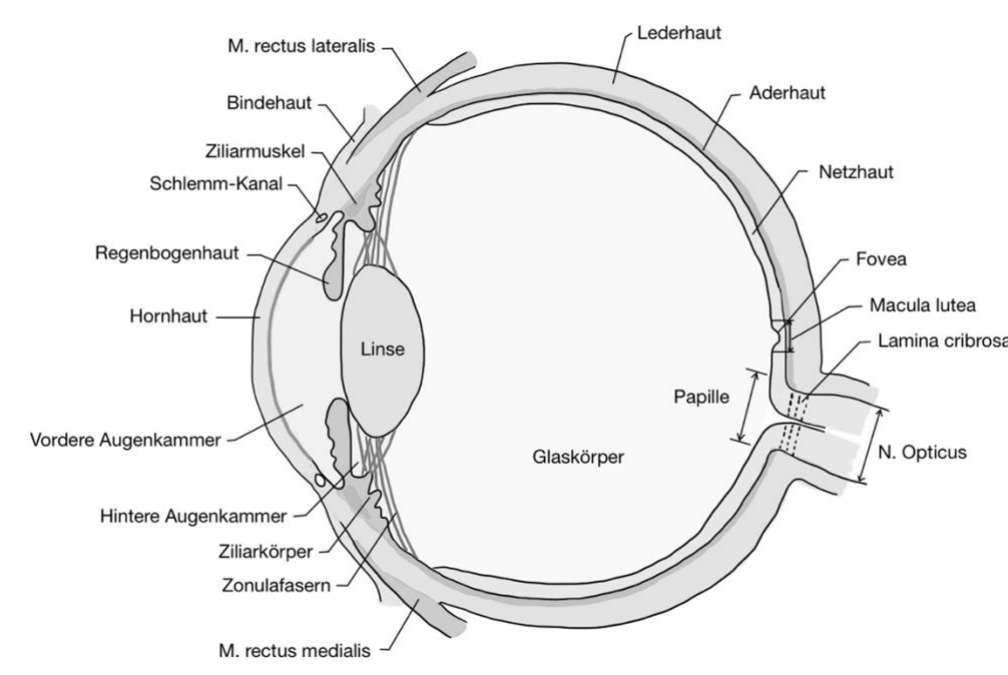


Abbildung 1: Aufbau des Auges. Modifiziert aus Grehn F. Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.

2.1.2 Kapillarnetzwerke

Als eines der mit am besten durchbluteten Organe des Körpers wird das Auge durch die A. ophthalmica, welche von der A. carotis interna abzweigt und durch den Canalis opticus verläuft, versorgt. Diese teilt sich wiederum in die A. centralis retinae, sowie die vorderen und die hinteren kurzen und langen Ziliararterien auf. Die hinteren Ziliararterien treten in die Aderhaut ein, um diese zu vaskularisieren. Die etwa 15 bis 20 kurzen Ziliararterien verlaufen entlang des Sehnervenkopfes zur Sklera und bilden Arteriolen in der äußeren Schicht der Aderhaut, welche in den Choriokapillaren enden. Bei diesen handelt es sich um weitlumige, fenestrierte Kapillarnetze, die ein dünnes und engmaschiges Netzwerk ergeben. In dieses eingebettet befinden sich auch einige

elastische Fasern, die unter den Choriokapillaren eine Membran bilden. Die Endothelzellen dieser anastomosierenden Kapillaren bilden die äußere Schicht der der Netzhaut angrenzenden Bruch'schen Membran. Die aus den Kapillaren hervorgehenden Venolen zweigen sich in die Sattler'sche Schicht und die etwas größeren Gefäße in die Haller'sche Schicht auf. Die hinteren langen Ziliararterien zweigen sich in mediale und laterale Äste auf und durchdringen die Sklera vorne zwischen dieser und der Aderhaut. Hier bilden sie Anastomosen mit den vorderen Ziliararterien, welche sich an die extraokularen Muskeln anlagern und in der Nähe des Übergangs von Horn- zu Lederhaut (Limbus) dem Hauptarterienkreis der Iris anschließen. Die venösen Gefäße des vorderen Segments verlaufen weiter nach posterior, um sich dort zu Sammelkanälen zu vereinigen. (6)

Die inneren Netzhautschichten bis einschließlich der inneren Körnerschicht werden ebenfalls von der A. centralis retinae versorgt, welche sich dort zu Netzhautarteriolen verzweigt. Als Endgefäße haben diese keine Kollateralen mit anderen Gefäßen, sodass es bei einem Verschluss stets zu einem Infarkt der entsprechenden Region kommt, was dann bereits nach kurzer Zeit zu einem irreversiblen Absterben der betroffenen Netzhautzellen führt. Die Netzhautarteriolen unterliegen einer Autoregulation: Die Gefäße regulieren ihren Durchmesser je nach Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidangebot, sodass sich der Blutfluss dementsprechend verändert und anpasst. Beispielsweise führt die Hell-Dunkel-Adaptation in bestimmten Bereichen der Netzhaut zur Veränderung des Gefäßdurchmessers und somit des Blutflusses, um Sauerstoff und Nährstoffe dem Bedarf entsprechend anzupassen. Damit die Gefäße nicht zusammenbrechen, muss der Druck über dem Augeninnendruck liegen, sodass dieser über dem anderer Gefäße des Körpers liegt. (3, 7, 8)

Das äußere Drittel der Netzhaut, welches die Fotorezeptoren enthält, ist vollkommen frei von Blutgefäßen, da das Hämoglobin der Erythrozyten Licht absorbiert und so den Sehvorgang behindern würde. Diese werden mithilfe von Diffusion aus den gefensterten Choriokapillaren mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. (9)

Die foveale avaskuläre Zone ist frei von Gefäßen und wird lediglich von Kapillarstrukturen umgeben. (6)

Insgesamt lassen sich in axialer Richtung vier verschiedene retinale Gefäßnetzwerke unterscheiden. Der oberflächliche Gefäßplexus (SCP- „Superficial Capillary Plexus“) stammt aus der zentralen Netzhautarterie. Vor allem lange horizontal angeordnete Kapillarsegmente sind hier parallel zu den Axonen der Ganglienzellen ausgerichtet. Zudem ist dies auch das einzige Gefäßnetz mit Arteriolen und größeren Venolen.

Diese lassen sich dadurch voneinander unterscheiden, dass die Arteriolen von einer kapillarfreien Zone umgeben sind. Zudem sind sie durch transversale Kapillaren miteinander verbunden, sodass sie einen zusammenhängenden Plexus bilden. Oberhalb und unterhalb der inneren Körnerschicht befinden sich zwei tiefere kapillare Netzwerke, der intermediäre Kapillarplexus (ICP- „Intermediate Capillary Plexus“) und der tiefe kapillare Plexus (DCP- „Deep Capillary Plexus“). Der SCP gibt vertikale Anastomosen an die tieferen Plexus ab, um diese zu versorgen. Anatomisch weist der ICP eine unregelmäßige Schleifenform auf, welche sich schräg und nach vertikal ausrichtet. Der DCP hingegen zeigt ein dreidimensionales Netz mit kurvigen Linien, welche sich durch radiale Konvergenzen von Kapillaren zu einem Zentrum organisieren. Die zwei zuletzt genannten Plexus kann man aufgrund der ähnlichen Größe der Gefäße und dem geringen Abstand voneinander auch als tiefen vaskulären Plexus zusammenfassen (DVP- „Deep Vascular Plexus“). Der vierte retinale Plexus ist der radiale peripapilläre Kapillarplexus (RPCP- „Radiale Peripapillary Capillary Plexus“), welcher parallel zur Nervenfaserschicht verläuft, um diese vaskulär zu versorgen. Er besteht aus langen und geraden Gefäßen, häufig mit wenigen Anastomosen (6, 10-12)

2.1.3 Embryologie des hinteren Augenabschnittes

Die embryologische Entwicklung der Augen beginnt mit der ektodermalen Hirnplatte. In dieser formen sich gewulstete Sehgruben, die sich zu Sehfurchen und infolge der Schließung des Medullarrohres zu Augenblasen ausprägen. Diese verschieben sich nach lateral bis sie am Hautektoderm anliegen und stülpen sich am vorderen Pol ein, sodass der doppelschichtige Augenbecher entsteht. In der dritten Schwangerschaftswoche entwickelt sich aus dem äußeren Blatt (äußeres Neuroektoderm) des Augenbechers das Pigmentepithel. Kurz danach bildet sich die Netzhaut aus dem inneren Neuroektoderm. Im weiteren Verlauf bis etwa zur fünften Schwangerschaftswoche entstehen drei Schichten in der Netzhaut: die innere neuroblastische Schicht, die anukläre Zone und die äußere neuroblastische Schicht, welche sich im sechsten Schwangerschaftsmonat zu den Photorezeptoren differenziert, wodurch das Auge somit auch lichtempfindlich wird. In der innersten Schicht befinden sich die Zellkerne der Ganglienzellen, Müller-Zellen und Amakrinen Zellen. Schon recht früh erfolgt die Vaskularisation der Netzhaut, beginnend an der

Papille. Hier tritt aus der A. hyaloidea ein hyaloidales Gefäßnetz aus, welches das gesamte Auge vaskularisiert. Dieses bildet sich etwa in der 14. Schwangerschaftswoche wieder zurück und die retinalen Gefäße entwickeln sich. Gesteuert wird dieser Prozess durch folgende zwei Mechanismen: Die Vaskulogenese, welche die Vorläuferzellen zum primären Gefäßbett reifen lässt, sowie die Angiogenese (ab der 18. Schwangerschaftswoche), die aus den bereits vorhandenen Gefäßen die Reifung neuer Gefäße antreibt. Bei letzterer wachsen die Gefäße entlang des Glaskörpers, ausgelöst durch den vascular endothelial growth factor (VEGF). Ab etwa der 21. Woche ist das erste Kapillarnetz der äußeren Netzhautschicht ausgereift. Bis zur 32. Schwangerschaftswoche entwickelt sich der innere Plexus, in diesem Reifungsgrad ist auch die Rückbildung des hyaloidalen Gefäßnetzes abgeschlossen. (13, 14)

Im sechsten Monat postnatal ist die Makula schließlich vollständig ausgereift. Die Aderhaut entsteht durch die Einwanderung von Mesenchym und ektodermalen Epithelzellen aus dem über dem Augenbecher befindlichen Epithel.

Der Glaskörper entwickelt sich in drei Phasen, beginnend im ersten Schwangerschaftsmonat nach der bereits geschilderten Einwanderung von Mesenchym. Aus diesem differenziert sich unter anderem auch die A. hyaloidea, die den primären Glaskörper bildet. Einen Monat später kommt es dann zur Ausprägung des sekundären, avaskulären Glaskörpers aus der inneren neuroblastischen Schicht. Er komprimiert den primären Glaskörper fast vollständig, sodass von diesem nur noch der Cloquet-Kanal erhalten bleibt. Im dritten Embryonalmonat entsteht der tertiäre, bleibende, avaskuläre Glaskörper, welcher sich aus Kollagenfibrillen zusammensetzt. Der Sehnerv entwickelt sich gleichzeitig mit dem Augenbecher aus dem Augenbecherstiel. (1, 5, 14)

2.1.4 Untersuchungsmethoden des hinteren Augenabschnittes

Der hintere Augenabschnitt lässt sich je nach zu untersuchender Region mit verschiedenen Hilfsmitteln und Geräten betrachten. Zur Untersuchung des Augenhintergrundes wird die Pupille häufig medikamentös weitgestellt, sodass ein möglichst guter Einblick, insbesondere auch in die Peripherie der Netzhaut gegeben ist.

Das vordere Drittel des Glaskörpers lässt sich sehr gut mit der Spaltlampe einsehen, für die hinteren zwei Drittel eignet sich eine Zerstreuungslinse (Hruby-Linse). Außerdem kann er auch ganz mithilfe der direkten und indirekten Ophthalmoskopie eingesehen werden.

Bei der Spaltlampenuntersuchung werden mithilfe eines binokulären Mikroskops parallele Lichtstrahlen gebündelt, sodass dann die Netzhaut durch den entstehenden, in Spaltform beleuchteten Bereich betrachtet werden kann. So kann der Untersucher anhand der Reflexion im Glaskörper beispielsweise Trübungen erkennen und das Patientenauge mit einer 8 bis 40-fachen Vergrößerung beurteilen. (1-3)

Die direkte Ophthalmoskopie ist ein weiteres Verfahren zur Untersuchung des Augenhintergrundes. Ein Spiegel mit einer elektrischen Lichtquelle wird nah vor das Patientenauge gehalten, sodass der Arzt durch dessen Pupille sieht. Der Patient fixiert währenddessen mit dem nicht untersuchten Auge einen Punkt in der Ferne. Auf der Netzhaut des Arztes entsteht nun ein 16-fach vergrößertes, umgekehrtes Bild, woraus im Gehirn des Arztes eine aufrechte, scharfe Abbildung entsteht. Etwaige Fehlsichtigkeiten des Patienten und des Arztes werden durch vorgeschaltete Linsen ausgeglichen.

Die indirekte Ophthalmoskopie funktioniert ähnlich wie die direkte, nur dass zusätzlich eine Sammellinse (+14 bis +30 dpt) in einer bestimmten Entfernung vor das Auge gehalten wird und der Arzt somit ein seitenverkehrtes, etwas weniger stark vergrößertes Bild (2 bis 6-fach vergrößert) sieht. Unter Verwendung der Spaltlampe kann ein deutlich vergrößertes Bild mit Sammellinsen von bis zu +90 Dioptrien erzielt werden. (1-3)

Bei fehlendem Einblick ist eine weitere Untersuchungsmöglichkeit der Netzhaut die Sonografie. Hierbei werden die Ultraschallwellen von der Netzhaut reflektiert. Eine Netzhautablösung beispielsweise kann somit ausgemacht und von pathologischen Veränderungen des Glaskörpers abgegrenzt werden. Zudem ist auch eine Gewebedifferenzierung möglich und so werden unter anderem Tumore und die Differenzierung zwischen Malignen und Benignen erkennbar. (1-3)

Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit der Netzhaut bietet die Fundusfotografie. Mithilfe einer Spiegelreflexkamera können Bilder von der Netzhaut aufgenommen werden. Ein vorgeschaltetes lichtstarkes Linsensystem sowie eine Blitzlampe sorgen für detailreiche Aufnahmen in einem rotfreien Licht. Es eignet sich besonders dafür, pathologische Veränderungen der inneren Netzhautschicht sowie der retinalen Gefäße zu begutachten und in Form einer Verlaufskontrolle zu beobachten. (1, 2)

Die Fluoreszenzangiographie (FA) dient vor allem der Darstellung der Netzhautgefäße. Hierfür wird der Farbstoff Fluoreszein intravenös injiziert und verteilt sich in den Gefäßen, sodass man diese mithilfe einer Spiegelreflexkamera abbilden kann. Vor die Kamera wird ein Erreger- und ein Sperrfilter eingeschwenkt. Der Filter vor der Erregerlichtquelle sorgt dafür, dass nur Licht einer bestimmten Wellenlänge (blau) zur Netzhaut gelangt, dieses regt Fluoreszein zur Fluoreszenz an. Der Sperrfilter wiederum lässt nur langwelliges Licht hindurch, sodass nur das vom Augenhintergrund emittierte gelbgrüne Licht abgebildet wird und das blaue Licht gefiltert wird. Besonders eignet sich dieses Verfahren für die Diagnose von vaskulären Netzhauterkrankungen wie der diabetischen Retinopathie, der altersbedingten Makuladegeneration und entzündlichen Fundusveränderungen zum Erkennen von Störungen der Blut-Retina-Schranke. Zudem lassen sich auch Erkrankungen der Aderhaut und Tumore sichtbar machen. Hierfür eignet sich insbesondere der Farbstoff Indocyaningrün anstelle von Fluoreszein, da dieser durch Infrarotlicht zur Fluoreszenz angeregt wird und dessen längere Wellenlänge ein tieferes Eindringen durch die Netzhautschichten und das retinale Pigmentepithel ermöglicht. Darüber hinaus bindet es stärker an Proteine und Gefäße der Aderhaut und demzufolge können diese besser dargestellt werden. (1, 2, 5)

Zur Untersuchung des Augenhintergrundes mit der Spaltlampe kann man sich eines Kontaktglases bedienen. Dieses wird direkt auf die Hornhaut aufgesetzt, sodass die Fläche des Glases parallel zur Hornhaut ist und die Netzhaut so einsehbar wird. Durch seitlich am Glas angebrachte Spiegel kann man den Augenhintergrund auch in der mittleren und weiten Peripherie untersuchen. (1)

Neben der Sonografie stellt ein weiteres bildgebendes Verfahren zur Untersuchung der Netzhaut die Optische Kohärenztomografie (OCT) dar. Diese arbeitet mit einem monochromatischen Laserstrahl, welcher in einen Proben- und einen Referenzstrahl aufgeteilt wird. Die Reflexion der beiden Lichtstrahlen wird gemessen und anhand des Interferenzmusters wird ein Reflexionsbild der Netzhaut errechnet. Durch aneinander gereihete A-Scans kann ein Querschnitt der Netzhaut dargestellt werden. Das OCT bietet hochauflösende Bilder und stellt unter anderem durch das nicht invasive Verfahren der OCT-Angiografie (OCTA) einen Ersatz für die Fluoreszenzangiografie dar. (2, 3, 5, 15)

2.2 Die Optische Kohärenztomografie Angiografie

2.2.1 Funktionsweise

Die OCTA beruht auf dem Verfahren der OCT, weshalb zunächst dessen Funktionsweise beleuchtet werden muss. Wie bereits in Kapitel 2.1.4 angeschnitten, beruht die Methode der OCT auf der Reflexion von Licht. Hierfür wird ausgehend von einer Quelle kohärentes Licht mit einer Wellenlänge zwischen $0,8$ und $1,3\mu\text{m}$ erzeugt. Lichtquellen mit einer geringen zeitlichen Kohärenz behalten die Phasenbeziehungen der Wellen nur für eine kurze Zeit bei, sodass diese nur einen begrenzten Laufbereich haben. Monochromatisches Laserlicht beispielsweise hat eine schmale Spektrallinie und weist eine Kohärenzlänge von mehreren Metern auf. Diesen Vorteil macht man sich beim OCT zu Nutze. (6, 15-17)

Der Lichtstrahl beim OCT wird in zwei Zweige aufgeteilt. Der eine Strahl ist der Referenzstrahl, welcher einen Weg von bekannter Länge zurücklegt, und der zweite ist der Probenstrahl, welcher die zu untersuchende Netzhaut abtastet. Diese beiden Pfade durchlaufen anschließend ein Interferometer. Die Lichtstrahlen (Wellenberge aufgrund des kohärenten Lichtes) überlagern sich und ihre elektromagnetischen Amplituden addieren sich konstruktiv oder destruktiv, oder partiell. (18) Die erste Generation der OCT-Technologie basierte auf dem Time-Domain OCT (TD-OCT). Hier wurde die Intensität des rückgestrahlten Lichtes mithilfe eines Photodetektors gemessen, und anhand der Verzögerung die Tiefe des Gewebes ermittelt. Für jeden Punkt der Probe wurde der Referenz-Spiegel in Tiefe (Z-Richtung), Richtung und Lichtintensität gescannt. So konnte ein Tiefenprofil der Probe generiert werden, der sogenannte Amplituden-Scan (A-Scan). (6, 15-17)

Das neuere Spectral-Domain OCT (SD-OCT) ist ähnlich aufgebaut wie das TD-OCT. Hier wird jedoch das Spektrum des Interferenzmusters des zurückgestrahlten Lichts der beiden Pfade durch ein Spektrometer (Detektor) als Funktion der Wellenlänge gemessen, sodass der A-Scan entsteht. Darüber hinaus gibt es noch das Swept-Source OCT (SS-OCT), welches mit einer optischen Quelle ausgestattet ist, deren Wellenlänge variiert. Jedes rückgestreute interferometrische Signal wird dann mithilfe eines Photodetektors aufgenommen. So entsteht, wie auch beim SD-OCT, ein Streifenmuster. Die beiden zuletzt genannten OCT-Konzeptionen haben eine deutlich

verbesserte Bildqualität gegenüber dem TD-OCT, durch ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis und eine höhere Aufnahmegeschwindigkeit. (15)

Für die Erstellung eines Querschnitt-Scans (B-Scan) tastet der Proben Strahl das Gewebe lateral ab. Diese Methode stammt aus der Ultraschall-Bildgebung. So können sowohl Unterschiede in den retinalen Reflexivitäten der inneren und äußeren Netzhaut dargestellt werden, wie auch vaskulären Strukturen. (6, 15-17)

Beim OCTA ergeben sich zusätzliche Signalveränderungen aufgrund der Rückstreuung von sich bewegenden Teilchen. Im Fall der Gefäßdarstellung der Netzhauthaut, insbesondere bei den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) in den Gefäßen. Hierfür werden mehrere B-Scans an der gleichen Stelle aufgenommen und Unterschiede in Amplitude, Intensität oder Phasenvarianz zwischen diesen Scans berechnet. Stationäre Strukturen innerhalb der Netzhaut erscheinen weitgehend ähnlich, weshalb diese gut von den sich bewegenden Strukturen abgegrenzt werden können. Dieses Verfahren wird dann für verschiedene Bildausschnitte wiederholt, um ein dreidimensionales Bild zu erhalten. (19, 20) Um statische Gewebe von vaskulären Strukturen unterscheiden zu können, wurden bestimmte mathematische und statische Algorithmen entwickelt. Hierbei stand man vor folgenden Herausforderungen: Durch schnelle Augenbewegungen werden Signalvarianzen auch für das statische Gewebe verursacht, welche von den sich bewegenden Teilchen in den Gefäßen abgegrenzt werden müssen. Zudem kann der Blutfluss in größeren Gefäßen zu Artefakten in den tieferen Plexus führen aufgrund von geringerem Signal-Rausch-Verhältnis. (15)

2.2.2 Vorteile der OCTA

Das Verfahren der OCTA bietet einige Vorteile gegenüber herkömmlichen bildgebenden Verfahren zur Darstellung vaskulärer Strukturen des Augenhintergrundes. Sie ist nicht invasiv, es muss also im Gegensatz zur FA keine Venenpunktion mit einer Fluoreszein-Farbstoffinjektion erfolgen. Potentielle schwerwiegende Nebenwirkungen durch das Fluoreszein, wie zum Beispiel Anaphylaxie, können so vermieden werden. Die Methode der OCTA kann also auch problemlos bei Schwangeren oder Patienten, bei denen aufgrund von Allergien oder anderen unerwünschten Reaktionen eine Injektion mit dem Farbstoff nicht durchgeführt werden kann, angewendet werden und bietet eine sichere Möglichkeit den Augenhintergrund zu untersuchen. Zudem werden dreidimensionale Bilder

generiert, welche auch bei den tiefer gelegenen Kapillaren besonders in axialer Richtung eine sehr hohe Auflösung haben. Die verschiedenen Gefäßplexus werden sehr detailreich dargestellt, unter anderem auch deshalb, weil es zu keinen „Leckage-Unschärfen“ kommt, wie es bei der FA der Fall ist. Diese entstehen durch Austritt von Fluoreszeinmolekülen aus hyperpermeablen Gefäßen. Ein weiterer Vorteil ist die schnelle Durchführbarkeit der Untersuchung, da Bilder des retinalen und choroidalen Blutflusses innerhalb weniger Sekunden aufgenommen werden können, wohingegen etwa die FA bis zu zehn Minuten in Anspruch nehmen kann. (20-22)

Des Weiteren konnte bei einem Vergleich zwischen der FA und dem OCTA festgestellt werden, dass eine bessere Unterscheidung der fovealen avaskuläre Zone (FAZ) und der parafovealen Mikrogefäße bei Verwendung der OCTA möglich ist. (19)

2.2.3 Limitationen

Qualitativ hochwertige Bilder des OCTA sind aktuell nur vom hinteren Pol des Auges realisierbar. Standardmäßig wird ein 3mm x 3mm oder ein 6mm x 6mm Bildausschnitt gewählt. Mit der FA hingegen können Bilder des Fundus von typischerweise 30° bis 50° oder mit Ultraweitfeldsystemen sogar bis 150° erstellt werden. Die OCTA bietet zwar mit dem Weitfeld-OCTA, welches ein 12mm x 12mm Bild erzeugen kann, die Möglichkeit, Bilder von peripheren Netzhautarealen in guter Qualität zu erzeugen, allerdings kostet es deutlich mehr Zeit diese Bilder zu erstellen. (20, 22)

Die OCTA ist nicht in der Lage, den Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke darzustellen, der sich bei der FA äußert, indem der Farbstoff Fluoreszein als Leckage aus den hyperpermeablen Gefäßen austritt und so sichtbar gemacht wird.

Um Bilder ohne starke Bewegungsartefakte erzielen zu können, muss der Patient in der Lage sein eine gute Fixierung lange genug aufrecht erhalten zu können. Blinzeln beispielsweise erscheint als schwarze Linie, da das OCTA -Signal nicht die Netzhaut erreicht. Dies ist bei Patienten mit weit fortgeschrittener diabetischer Retinopathie durch einen möglicherweise schlechten Tränenfilm nur bedingt realisierbar. Auch größere Augenbewegungen wie Sakkaden, Änderungen der Fixierung oder der Kopfhaltung verschlechtern das OCTA-Signal stark, da die räumliche Überlappung der B-Scan-Proben nicht ausreichend ist. So kommt es neben den fehlenden Daten auch zu geometrischen Verzerrungen. (15, 17, 20)

Außerdem ist es möglich, dass der Blutfluss in größeren Gefäßen Netzhaut-Artefakte in tiefer liegenden Netzhautarealen verursacht. Diese Projektionsartefakte können zwar mithilfe von bestimmten Algorithmen korrigiert werden, allerdings auch zu einem Verlust von Blutflussinformationen der tieferen Gefäße führen. Es kommt zu einer Fluktuation des Lichtes, da es durch das Hindurchtreten durch die oberflächlicheren Gefäße und der Bewegung der Blutkörperchen innerhalb dieser verändert wurde. So entstehen Replikationen in den tieferen Schichten, vor allem in solchen mit einer hohen Signalintensität wie es im retinalen Pigmentepithel der Fall ist. (15, 22)

Da die Bilder der OCTA durch den Kontrast von schnellen, aufeinanderfolgenden B-Scans entstehen, kann sie den Blutfluss nur ab einem bestimmten Schwellenwert erkennen. Läsionen mit einer langsamen Blutflussgeschwindigkeit werden vom OCTA nicht erkannt, wie es zum Beispiel bei Subtypen von Mikroaneurysmen und fibrotischer Neovaskularisation der Fall ist. (22)

2.2.4 Klinische Anwendung

Die OCTA findet aufgrund des nicht-invasiven und sicheren Verfahrens für viele Untersuchungen von Gefäßkrankheiten der Netzhaut Anwendung.

Für die Diagnose der Diabetischen Retinopathie (DR) ist der aktuelle Goldstandard die FA. Hauptmerkmale der DR sind Mikroaneurysmen, Neovaskularisationen, Cotton-wool-Herde und intraretinale Blutungen. Durch das Austreten des Farbstoffes Fluoreszein aus undichten Gefäßen werden diese bei der FA sehr gut dargestellt. Dies erschwert jedoch auch die Unterscheidung der einzelnen Gefäßnetzwerke und es können hier nur zweidimensionale Bilder erstellt werden. Bei der OCTA hingegen können durch die dreidimensionale Darstellung die verschiedenen tiefen Gefäßplexus gezeigt werden. Dieser Vorteil ermöglicht einen detaillierteren Einblick in die Kapillare und eine frühzeitige Erkennung des Krankheitsbildes schon vor den klinischen Anzeichen. (15, 16)

Des Weiteren eignet sich die OCTA zur Befundung und Untersuchung der Retinalen Venenverschlüsse (RVO: engl: „retinal vein occlusion“). Diese entstehen häufig durch Thromben in Höhe der Lamina cribrosa oder an einer arteriovenösen Kreuzung, je nachdem ob es sich um einen Zentralvenenverschluss oder einen Venenastverschluss handelt. Klinisch zeigt sich eine beeinträchtigte Perfusion, Gefäßerweiterungen,

Ödeme der Makula und/ oder Papille, Cotton-wool-Herde und Blutungen der Netzhaut. All diese Befunde spiegeln sich auch auf den OCTA-Bildern wider. (2, 16)

Auch retinale Arterienverschlüsse (RAO; engl: „retinal artery occlusion“), welche durch einen Verschluss der Zentralarterie oder eines Astes dieser zu einem Infarkt der Netzhaut führen, können mithilfe der OCTA dargestellt werden. Symptome sind eine plötzliche, schmerzlose und einseitige Erblindung beziehungsweise eine Visusreduktion, je nach Ausmaß der Erkrankung. Auch bei klinisch nahezu unauffälligen Patienten bei beispielsweise bei re-perfundierten Gefäßverschlüssen kann die OCTA der Früherkennung der RAO dienen und das Ausmaß dieser zeigen. (2, 15, 16)

Bei der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) handelt es sich um Alterungsprozesse des retinalen Pigmentepithels. Hier kommt es durch Abbauprozesse der Membranscheiben der Photorezeptoren zu Lipidablagerungen und somit zu einer fortschreitenden Dysfunktion der Rezeptoren. Verschiedene Stadien und Formen dieser Erkrankung lassen sich auf den OCTA-Bildern erkennen und unterscheiden, insbesondere das Vorliegen von choroidalen Neovaskularisationen (CNV), oder auch von Perfusionsstörungen der Aderhaut. (2, 15)

2.3 Diabetes Mellitus

2.3.1 Beschreibung

Diabetes Mellitus ist eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, welche sich durch eine chronische Hyperglykämie auszeichnet. Diese entsteht durch eine gestörte Sekretion von Insulin, durch eine gestörte Insulinwirkung, oder durch eine Mischung aus beidem.

Insulin ist ein Peptidhormon, welches in den beta-Zellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) gebildet wird. Ein steigender Blutzuckerspiegel ist der wichtigste Sekretionsreiz für Insulin. Das freigesetzte Hormon bindet an Insulinrezeptoren an der Zelloberfläche des Muskel-, Leber- und Fettgewebes und

sorgt unter anderem für eine beschleunigte Glukoseaufnahme in diese Zellen und wirkt somit Blutzucker-senkend. (23, 24)

Einteilen lässt sich die überwiegende Mehrheit dieser Erkrankung in zwei Typen: Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM) und Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM). Ersterer tritt häufig im Kindes- und Jugendalter auf, kann aber auch in jeder anderen Altersstufe auftreten. Etwa fünf bis 10 Prozent der Diabetespatienten leiden an dieser Form der Krankheit. Die Ursache liegt meist in einem Zusammenspiel zwischen einem autoimmunen pathologischen Prozess, zudem ist eine genetische Komponente beschrieben. Auch Umweltfaktoren, Stoffwechsel und Autoantikörper im Immunsystem spielen eine Rolle. (25) Diese Autoantikörper führen zur Zerstörung der beta-Zellen des Pankreas, des Insulins, des Enzyms Glutamat-Decarboxylase (GAD) und der Tyrosinphosphatasen IA-2 und IA-2beta. Sie sind bei etwa 85-90% der Betroffenen nachweisbar. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel. Die Symptome des T1DM sind unter anderem Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust, sowie bei einigen Patienten eine Ketoazidose.

Eine Unterform des T1DM lässt sich unter idiopathischem Diabetes zusammenfassen, wobei dessen Ätiologie noch nicht bekannt ist. Hier ist, trotz eines dauerhaften Insulinmangels und einer häufig auftretenden Ketoazidose, kein Hinweis auf eine Autoimmunität vorhanden. (23, 25)

Der T2DM stellt eine Kombination aus einer Resistenz gegen die Insulinwirkung und einer unzureichenden kompensatorischen Sekretion des Peptidhormons dar. Etwa 90 bis 95% der Diabetespatienten sind von dieser Form der Krankheit betroffen. Die Ursachen für diesen Diabetes-Typen sind vielfältig, ätiologisch kommt es aber zu keiner autoimmunen Reaktion, wie es beim T1DM der Fall ist. Zudem liegt beim T2DM lediglich ein relativer Insulinmangel vor. Häufig bleibt diese Form des Diabetes jahrelang unerkannt, da die Insulinresistenz und die damit verbundene Hyperglykämie langsam fortschreitet und der Patient so in den ersten Jahren oft noch keine typischen Symptome wie Polyurie oder Polydipsie aufweist. (23, 26) Auch beim Typ-2 Diabetes Mellitus sind die Patienten genetisch determiniert: Besonders Zwillinge, sowie Betroffene, bei welchen ein oder sogar beide Elternteile an Diabetes erkrankt sind, haben ein höheres Risiko, selbst einen T2DM zu entwickeln. Bei der Ätiologie dieser Form des Diabetes Mellitus spielen jedoch auch Umwelt- und Verhaltensfaktoren wie die Ernährung oder eine geringe körperliche Aktivität eine bedeutende Rolle. (24)

Neben diesen zwei am häufigsten vertretenen Diabetestypen gibt es weitere spezifische Formen der Erkrankung. Diese werden auch unter dem Diabetes Mellitus

Typ 3 (T3DM) zusammengefasst und lassen sich weiter in acht Untertypen einteilen: Diabetes Mellitus Typ 3a (MODY – „Maturity-onset diabetes of the young“) entsteht durch einen Gendefekt in den Insulin-produzierenden beta-Zellen des Pankreas, Typ 3b durch einen Gendefekt in der Insulinwirkung, Typ 3c wird durch eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse hervorgerufen, während Typ 3d in Folge einer Störung des Hormonsystems auftritt (Endokrinopathien). Typ 3e wird durch Medikamente oder Chemikalien verursacht, Typ 3f durch Infektionen, Diabetes Mellitus Typ 3g entsteht durch Autoimmunerkrankungen mit Anti-Insulinantikörpern und Typ 3h entwickelt sich durch andere genetische Syndrome wie beispielsweise Trisomie 21 oder das Turner-Syndrom. (24, 27, 28) Des Weiteren lässt sich ein vierter Diabetes Mellitus Typ von den anderen Formen abgrenzen: Der Schwangerschaftsdiabetes Mellitus (GDM – „gestational diabetes mellitus“). Diese Form tritt oft nur vorübergehend während der Schwangerschaft auf, sodass sich die Glukosehomöostase kurz nach der Entbindung meist wiederherstellt. Allerdings vermutet man, dass sich bei etwa 20 bis 50% der Frauen mit GDM nach ein bis zwei Jahrzehnten ein T2DM entwickelt. Zudem haben die Nachkommen der Betroffenen unter anderem ein erhöhtes Risiko selbst einen Typ-2-Diabetes Mellitus zu entwickeln. (29)

TABELLE 1 Übersicht der verschiedenen Typen des Diabetes Mellitus			
Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM)	Absoluter Insulinmangel durch beta-Zellzerstörung	Typ 1 A: Immunologisch	
		Typ 1 B: Polygenetisch	
Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM)	Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel, übergehend in eine Insulinsekretions-Resistenz		
Diabetes Mellitus Typ 3 (T3DM)	Andere spezifische Diabetes-Typen	Typ 3 a (MODY)	Gendefekt in den Insulinproduzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse
		Typ 3 b	Gendefekt in der Insulinwirkung
		Typ 3 c	Erkrankung der Bauchspeicheldrüse
		Typ 3 d	Störung des Hormonsystems (Endokrinopathien)
		Typ 3 e	Durch Medikamente oder Chemikalien verursacht
		Typ 3 f	durch Infektionen verursacht
		Typ 3 g	durch Autoimmunerkrankungen mit Anti-Insulinantikörpern verursacht
		Typ 3 h	Durch andere genetische Syndrome verursacht
Diabetes Mellitus Typ 4 (T4DM)	GDM – „gestational diabetes mellitus“: Schwangerschaftsdiabetes		

2.3.2 Histologie und Ätiologie

Um die Pathologie des Diabetes Mellitus zu verstehen, muss zunächst die Wirkung und Funktion von Insulin beschrieben werden. Insulin ist ein Dipeptid, welches als Präproinsulin auf Chromosom 11 kodiert ist, in den beta-Zellen des Pankreas produziert, und durch weitere Abspaltungen zum Insulin umgewandelt wird. Als Hauptsekretionsfaktor dient Glukose, welches zunächst mittels spezifischer

Transporter in die beta-Zellen gelangt und für die Freisetzung des Insulins sorgt. Dieses bindet im Folgenden an spezifische Rezeptoren in den Zielgeweben, wie beispielsweise dem Skelettmuskel und dem Fettgewebe, wo es eine beschleunigte Aufnahme von Glukose in die Zellen ermöglicht. Des Weiteren hemmt es die Lipolyse und stimuliert wiederum die Lipogenese im Fettgewebe. (30) Der nun steigende Insulinspiegel sorgt dafür, dass der Blutzuckerspiegel möglichst wenig schwankt und die Glukoseabgabe in der Leber gehemmt wird. Fehlt dieses Hormon, oder kann es nicht richtig wirken, steigt der Glukosespiegel durch die fehlende zelluläre Aufnahme von Glukose im Blut weiter an und die Glukoneogenese in der Leber wird nicht gehemmt, sodass es darüber hinaus zu einer übermäßigen Produktion kommt. (31)

Das typische pathologische Merkmal des Typ 1 Diabetes Mellitus ist eine Entzündung innerhalb des Inselparenchyms (Insulitis), oder um die Inselzellen des Pankreas herum (Periinsulitis). Letztere Variante ist die Vorherrschende bei Diabetes im menschlichen Körper und weniger gravierend als eine Entzündung innerhalb der Pankreasinseln. (32) Bei der Insulitis sind histologisch in und um die sogenannten Langerhans-Inseln Immun- und Entzündungszellen aufzufinden. Die Ansiedlung dieser ist eine pathophysiologische Reaktion des Körpers auf den autoimmunen Angriff auf die beta-Zellen, welche infolgedessen zerstört werden. Insbesondere die zytotoxischen CD8+-T-Zellen sind die vorherrschenden Lymphozyten im Inselparenchym und richten sich, bei Wiedererkennung eines Antigens auf diesen körpereigenen Zellen, gegen sie. (33)

Bei der Mehrzahl der an Diabetes Mellitus Typ 1 erkrankten Personen konnte festgestellt werden, dass es zu einer Hyperexpression des HLA-Klasse-1 Antigens in den endokrinen Inselzellen kommt, an welchen die zytotoxischen CD8+-Zellen angreifen können. Man vermutet, dass dies in Korrelation mit einem lokal produzierten Wirkstoff steht, wie beispielsweise dem Zytokin IFN-alpha (Interferon-alpha). (34)

Zunächst kommt es zu einer Autoantigenerkennung von unter anderem Insulin und der Glutamat-Decarboxylase durch die dendritischen Zellen und Makrophagen, welche diese den B- sowie T-Zellen an den Pankreaslymphknoten präsentieren. T-Lymphozyten differenzieren sich zu CD4+-Effektorzellen, welche verschiedene Zytokine sezernieren und durch diese die Wanderung der CD8+-Zellen in das Inselparenchym fördern. (35) Weiterhin kommt es zur Expression eines Apoptose-stimulierenden Fragments und seinem Liganden auf der Oberfläche der aktivierten CD8+-Zellen. Im Folgenden werden einige proinflammatorische Zytokine durch verschiedene Immunzellen in den Langerhans-Inseln sezerniert, zudem sorgen Makrophagen und dendritische Zellen unter anderem für die Produktion von reaktiven

Sauerstoffradikalen wie Stickstoffmonoxid (NO). Dies führt zur Auslösung eines programmierten Zelltods (Apoptose) der beta-Zellen. (35)

Definiert ist die Insulinitis durch das Vorhandensein von mindestens 15 CD45+-Antigenen in mindestens drei Inseln, welche überwiegend lymphozytär dorthin gelangen. Diese Antigene sind membranständige Proteine, wirken als Oberflächenrezeptoren zur Bildung von Antikörpern und stellen ein gemeinsames Leukozyten-Antigen der B- und T-Zellen dar. (32, 36)

Auch durch einige Umweltfaktoren scheint es zu einer Zerstörung der beta-Zellen zu kommen. Insbesondere virale Infektionen, vor allem Enteroviren wie beispielsweise dem Coxsackievirus, spielen eine große Rolle bei diesem Prozess. Durch die Immunantwort des Körpers auf diese Viren werden vermutlich nicht nur Teile des endokrinen sondern auch des exokrinen Pankreas zerstört. (37)

Im Gegensatz zum T1DM handelt es sich beim T2DM um eine Insulinresistenz. (38) Durch eine übermäßige Zufuhr von Nahrung kommt es zu einer Hyperlipidämie und Hyperglykämie, welche diese Resistenz sowie chronische Entzündungen begünstigen. (39) Durch die anhaltende Hyperglykämie im Blut, steigt der Insulinspiegel kompensatorisch an, um die Homöostase aufrecht zu erhalten, welche durch die periphere Insulinresistenz beeinflusst wird. (40) Dies wirkt sich auf die Inselzellen in Form von Stress (beispielsweise Entzündungs- oder oxidativer Stress) aus, welches zu einer fehlenden Integrität dieser führen kann. (39) Ist diese steigende Sekretion unzureichend, folgt eine Glukoseintoleranz. (41) Durch den oxidativen Stress kommt es zudem zu einer verringerten mitochondrialen ATP-Produktion, was sich wiederum negativ auf die Insulinsekretion auswirkt. (40) Anschließend folgt, wie beim T1DM auch, ein Absterben der beta-Zellen mittels Apoptose und somit ein Insulinmangel. (42)

2.3.3 Diagnose

Um die Diagnose der Krankheit Diabetes Mellitus zu stellen, gibt es laut der „American Diabetes Association“ vier verschiedene Methoden: Bei einer zufälligen Plasmaglukosemessung (Nicht-Nüchtern) von mindestens 200 mg pro dl an zwei Tagen oder im Zusammenhang mit klassischen Symptomen, ab einem HbA1C-Wert (glykiertes Hämoglobin) von 6,5%, bei einem Nüchtern-Plasmaglukosespiegel von mindestens 126 mg pro dl, oder bei einem Zwei-Stunden-Plasmaglukosespiegel

(Glukosetoleranztest) nach der Gabe von 75g Glukose von mindestens 200 mg pro dl. Diese Tests sollten allerdings einige Tage später ein weiteres Mal wiederholt werden, um eine sichere Diagnose stellen zu können. (43-45)

Auch die typischen klinischen Symptome für Diabetes spielen eine große Rolle und fließen in den Befund mit ein. (25) Die klassischen Anzeichen für einen sich schnell entwickelnden T1DM oder einen T2DM mit sehr hohen Blutzuckerwerten sind eine pathologisch erhöhte Urinausscheidung (Polyurie), ein pathologisch erhöhtes Durstgefühl und eine daraus resultierende gesteigerte Flüssigkeitsaufnahme (Polydypsie), sowie ein gesteigerter Appetit (Polyphagie). Symptome wie ein ungeklärter Gewichtsverlust, allgemeine körperliche Schmerzen, Unruhe und Müdigkeit können ebenfalls bei einem unentdeckten Diabetes Mellitus auftreten. (46)

TABELLE 2 Übersicht der Diagnostik des Diabetes Mellitus	
	Manifestierter Diabetes Mellitus
Zufällige Plasmaglukosemessung (Nicht-Nüchtern)	≥ 200 mg/dl an zwei Tagen, oder ≥ 200 mg/dl + klinische Symptome
HbA1C-Wert	≥ 6,5% (48 mmol/mol) an zwei Tagen
Nüchtern-Plasmaglukosespiegel	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) an zwei Tagen
2-h-Plasmaglukosespiegel nach der Gabe von 75g Glukose (Glukosetoleranztest)	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) an zwei Tagen

2.3.4 Epidemiologie

Die Anzahl von Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 und Typ2 steigt jährlich weiter an. Aktuell leiden etwa 415 Millionen Menschen weltweit an dieser Krankheit. Dies sorgt mithin für einen Anstieg der akuten und chronischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, da Diabetes Mellitus mikro- sowie makrovaskuläre Erkrankungen, wie beispielsweise die Koronare Herzkrankheit und die Diabetische Retinopathie verursacht. (47) Hierbei lässt sich beim T1DM pro Jahr eine Erhöhung der Inzidenz um etwa 2 bis 5% (5,3 % in Nordamerika, 4,0 % in Asien und 3,2 % in Europa), feststellen, wobei der größte Anstieg bei Kindern unter 15 Jahren zu verzeichnen ist. (48) Diese Steigerung lässt sich nicht ausschließlich durch die genetischen Komponenten erklären, weshalb man davon ausgeht, dass einige

Umwelt- oder Verhaltensfaktoren einen Einfluss haben. (25) Im Kinder- und Jugendalter sind Jungen und Mädchen etwa gleich häufig von dieser Form des Diabetes betroffen, im Erwachsenenalter haben Männer allerdings ein 50 bis 70% höheres Risiko am T1DM zu erkranken als Frauen. (48)

In einer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie in den Vereinigten Staaten von Amerika, untersuchten Xu et al. (49) die Prävalenz und Inzidenz von Diabetes Mellitus von 2016 bis 2017 bei 58.186 Erwachsenen im Alter von 20 Jahren oder älter anhand von Daten aus dem „National Health Interview Survey“. Von diesen Personen hatten 6317 einen diagnostizierten Diabetes Mellitus, 5,7% litten an einem T1DM und 91,2% an einem T2DM. Der Typ-1 Diabetes Mellitus war häufiger bei jüngeren Erwachsenen (22 bis 44 Jahre), Personen mit höherem Bildungsniveau und einem niedrigen BMI vertreten. Im Gegensatz dazu, war der Prozentsatz von T2DM bei älteren Erwachsenen (65 Jahre oder älter), Personen mit niedrigerem Bildungsniveau und einem höheren BMI erhöht. (49)

Vojislav et al. (48) untersuchten die Inzidenz der Kinder und Jugendlichen zwischen 0 bis 19 Jahren und der Erwachsenen bis 30 Jahren, die an T1DM in Serbien erkrankten. Die Daten stammen aus dem bevölkerungsbasierten serbischen Diabetes-Register im Zeitraum zwischen 2006 und 2017. In dieser Zeitspanne erkrankten 3506 (1916 Männer und 1590 Frauen) Personen im Alter von 0 bis 30 Jahren am Typ-1 Diabetes Mellitus. Von diesen 3506 Patienten erkrankten 58,1 % der 0- bis 14-jährigen, 16,5% der Jugendlichen im Alter von 15 bis 19 und 25,4% der jungen Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 29 an T1DM. (48)

Raum et al. (50) stellten in ihrer bevölkerungsbasierten Studie „Gutenberg-Gesundheitsstudie“ (GHS: engl. „Gutenberg Health Study“) mit insgesamt 15.010 Teilnehmenden im Alter zwischen 35 und 74 Jahren aus Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen fest, dass 7,5% (1.124 Personen) an Diabetes Mellitus erkrankt sind: 9,5% Männer und 5,5% Frauen. Hiervon wiesen 79,6% der Betroffenen einen T2DM, 6,0% einen T1DM und 0,7% einen GDM auf. (50)

An einer bevölkerungsbasierten Gesundheitsbefragung von Kowall et al. (51) zwischen 1999 und 2001, der sogenannten KORA FF4 Studie, nahmen im Zuge der 14-jährigen Folgestudie zwischen Juni 2013 und September 2014 insgesamt 2279 Personen teil. Diese waren deutsche Einwohner aus der Region Augsburg und zwischen 25 und 74 Jahre alt. In dieser Studie wurden Patienten mit bisher nicht diagnostiziertem DM einem Glukosetoleranztest unterzogen, allerdings konnte bei 93 Teilnehmern dieser Test nicht durchgeführt werden. Von den verbleibenden 2186

Personen hatten 233 (10,7%) einen bereits diagnostizierten DM, 94 (4,3%) hatten einen neu entdeckten DM, 773 (35,4%) wiesen einen Prädiabetes auf und 1086 (49,7%) hatten normale Glukosetoleranzwerte. Zudem hatten Personen mit Diabetes einen größeren Taillenumfang sowie häufiger Bluthochdruck. (51)

2.3.5 Assoziierte Faktoren und Risikofaktoren

Da der T1DM und der T2DM die beiden Haupttypen des Diabetes Mellitus darstellen, wird im Folgenden nur auf diese beiden Krankheitsformen eingegangen. Es muss zwischen den beiden Formen unterschieden werden, da sie unterschiedliche Risikofaktoren aufweisen.

Der Typ-1-Diabetes ist eine polygene Erbkrankheit, bei welcher besonders denjenigen Genen eine besondere Rolle zuzuschreiben ist, welche für die humanen Leukozytenantigene, nämlich HLA-Klasse-1- und HLA-Klasse-2-Haplotypen, kodieren. Diese werden auf dem Genbereich des „major histocompatibility complex“ (MHC) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 kodiert. (52) HLA-Moleküle der Klasse 1 führen zu einer Antigenpräsentation gegenüber bestimmten T-Zellen (CD8+), sodass es zu einer autoimmunen Zerstörung der beta-Zellen des Pankreas kommt. HLA-Klasse-2 Gene stehen zu etwa 50% mit der Erbllichkeit der Krankheit in Verbindung. Allerdings gibt es auch Varianten dieser Allele, welche protektiv für T1DM sein können. Auch für eineiige Zwillinge ist ein erhöhtes Risiko für T1DM feststellbar. (25) Zudem konnten über 60 verschiedene Genorte gefunden werden, die zwar nicht im Bezug zu den HLA-Typen stehen und mit dem Immunsystem assoziiert werden konnten, jedoch auch Risikofaktoren darstellen. Beispielsweise sind hier die Regulierung der T-Zell Aktivierung, die Insulin-Genexpression im Thymus und virale Reaktionen des Körpers zu nennen. (25)

Da der Typ1-Diabetes eine immunvermittelte Erkrankung ist, nimmt man außerdem an, dass ein genetisch prädisponiertes Individuum Autoantikörper gegen die insulinproduzierenden beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse ausbildet, nachdem es gewissen Umweltfaktoren ausgesetzt wurde. Gründe für diese Annahme stellen eine steigende Inzidenz in weniger als einer Generation, sowie hohe Unterschiede der Prävalenz in benachbarten Ländern mit ähnlicher genetischer Zusammensetzung dar. Zudem hat man beobachtet, dass etwa 30 bis 40% eineiiger Zwillinge nicht gleichermaßen von der Krankheit betroffen sind. Dies unterstützt die These, dass

neben der genetischen Komponente noch unbekannte Umweltfaktoren eine Rolle bei der Ausbildung der Krankheit spielen. (53, 54) Hierzu könnten unter anderem ein höheres Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt, Kaiserschnitte, Virusinfektionen sowie einen höheren Body-Mass-Index (BMI) der Mutter vor und während der Schwangerschaft zählen. (53, 55)

Ein Zusammenhang des T1DM mit anderen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Morbus Addison oder Zöliakie ist belegt. (54)

Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines T2DM stellt eine energiereiche Ernährung in Verbindung mit wenig Bewegung, beziehungsweise einem sitzenden Lebensstil dar. Hierbei ist ein hoher BMI kein Hauptkriterium, an welchem dieser Zusammenhang ausgemacht werden kann. Vielmehr muss viszerale Adipositas, sowie beispielsweise ektopische Fettablagerungen mitberücksichtigt werden. Dies kann unter Bemessung eines Taillen-Höhen-Verhältnisses, eines Taillen-Hüft-Verhältnisses sowie eines Taillenumfangs bestimmt werden. (56) Lebensmittel, die Adipositas und den Typ 2 Diabetes Mellitus fördern, sind beispielsweise solche mit einer hohen Energiedichte, wie zuckerhaltige Getränke oder Fleisch. Darüber hinaus trägt körperliche Aktivität zur Prävention der Krankheit bei. Wenn 30 Minuten sitzende Tätigkeit in 30 Minuten aktive, stärkere körperliche Bewegung verändert wird, ist dies mit einem 15%igem Unterschied in der Insulinsensitivität verbunden. (57) Allerdings steigt die Zahl der an T2DM erkrankten Menschen auch in solchen Ländern, wo sich die Art der Ernährung und die Verfügbarkeit von Lebensmitteln in den letzten Jahrzehnten nicht geändert hat, weiter an. (56) Dies lässt vermuten, dass auch Umweltfaktoren und andere Lebensstilformen zur Ausbildung der Krankheit beitragen, indem psychosoziale, verhaltensbedingte sowie physische Stressoren verstärkt werden. Soziale Interaktionen, Sicherheit und Grünflächen wirken sich positiv auf die psychische Gesundheit aus und können Stress und Angst entgegenwirken. (58) Durch dauerhaften Stress schüttet der Körper vermehrt Substanzen wie Zytokine und Cortisol aus, welche die Progression chronischer Erkrankungen wie unter anderem auch den T2DM beschleunigen. Darüber hinaus führt Stress zur Entwicklung ungesunder Verhaltensweisen, wie Rauchen oder eine schlechte Ernährung. All diese Faktoren begünstigen schließlich ein erhöhtes Körpergewicht und metabolische Veränderungen, welche den T2DM fördern, beziehungsweise begünstigen. (58) Ein weiterer Umweltfaktor, der ein Risiko für die Entwicklung eines Typ2 Diabetes darstellt, scheint Luftverschmutzung zu sein. Diese verändert die Endothelfunktion des Körpers,

was Entzündungen sowie Insulin-Resistenzen begünstigt und das Risiko einer Hypertonie steigert. (58, 59)

Zudem nimmt man an, dass Raucher und Passiv-Raucher ein erhöhtes Risiko für einen T2DM haben. (56) Der Tabakkonsum beeinflusst die Glukosehomöostase, die Insulinsensitivität und die beta- Zellfunktion des Pankreas. Allerdings ist die genaue Signaltransduktion noch nicht vollständig verstanden. (60)

2.3.6 Behandlungsmöglichkeiten

Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien des Diabetes Mellitus Typ1 und Typ2, werden auch differente Therapieansätze verfolgt.

Da Patienten mit einem Typ1 Diabetes Mellitus meist nicht übergewichtig sind, entfällt eine Beschränkung der täglich aufgenommenen Kalorien und die bisherigen Ernährungsgewohnheiten können gut an die jeweiligen Bedürfnisse angepasst werden. Dennoch sollte auf einfache Zucker sowie konzentrierte Süßigkeiten verzichtet, und faserreiche, komplexe Kohlenhydrate bevorzugt werden. (24)

Die Haupttherapie des T1DM besteht in der Gabe von Insulin. Da es sich hierbei um ein Peptidhormon handelt, welches dem sauren pH-Wert des Magens nicht standhalten kann, muss es meist subkutan verabreicht werden. (61) Dies kann über eine Insulinpumpe oder durch eine Injektion, beispielsweise mit einem Insulin-Pen, erfolgen. (25) Hierbei muss auf eine Dosierungsanpassung je nach Menge an aufgenommenen Kohlenhydraten, Krankheiten oder körperlicher Aktivität geachtet werden. Auch Humaninsulin-Inhalationspulver sind seit 2014 für Erwachsene mit T1DM zugelassen und besonders für Patienten geeignet, die anfällig für eine postprandiale Hyperglykämie sind und eine Phobie vor Nadeln haben. (61)

Die pharmakologische Therapie des Diabetes Mellitus Typ-2 sollte, den Diabetes-Leitlinien zufolge, erst nach einer Änderung des Lebensstils erfolgen, da dieser sowohl für eine Prävention als auch für die Behandlung der Krankheit sorgt. Hierzu zählen eine Ernährungsumstellung, Steigerung der körperlichen Aktivität, Stressbewältigung und eine Beendigung des Rauchens. Auch die Gewichtsreduktion stellt hier einen wichtigen Bestandteil dar, da Adipositas am häufigsten mit T2DM assoziiert wird. Eine Reduktion hilft beim klinischen Management und hat zudem auch einen positiven Einfluss auf beispielsweise das kardiovaskuläre Risiko. Dies erfolgt am besten mit einer verringerten Energiezufuhr, in Zusammenhang mit einer erhöhten körperlichen

Aktivität, da diese eine Steigerung der Insulin-Sensitivität und einen insulinunabhängigen Einstrom der Glukose in die Muskelzellen bewirkt. (62) In Bezug auf die Ernährungsumstellung und Diät gibt es viele verschiedene Ansätze. In einigen prospektiven Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass eine mediterrane oder vegetarische Ernährung mit einem geringeren Risiko für einen T2DM in Verbindung gebracht werden kann. Empfohlen wird hier eine Reduktion gesättigter Fettsäuren und eine erhöhte Zufuhr pflanzlicher Lebensmittel wie Gemüse, Obst und Hülsenfrüchte. (63, 64)

Neben diesen Therapieansätzen wird der Typ-2 Diabetes Mellitus meist auch pharmakologisch behandelt. Als Mittel der Wahl gilt hier das „Metformin“, welches von einem Naturprodukt aus der Pflanzenmedizin gewonnen wird. Es sorgt für eine Hemmung des Komplexes eins der Atmungskette in den Leberzellen (Hepatozyten), sodass die ATP-Konzentration in den Mitochondrien verhindert wird, was im Folgenden das Adenosinmonophosphat (AMP): ATP-Verhältnis im Zytoplasma erhöht. Dies führt wiederum zu einer Hemmung der Fructose-1,6-Bisphosphatase, welche essenzieller Bestandteil der Glukoneogenese ist und diese somit zum Erliegen kommt. Des Weiteren wirkt sich „Metformin“ auf die Fettsynthese aus, da es diese hemmt und die Fettoxidation fördert, wodurch die hepatischen Lipidspeicher reduziert, und die Insulinsensitivität der Leber gesteigert wird. (65) Zudem wirkt sich dieses Medikament positiv auf die Insulinwirkung in der Skelettmuskulatur aus, sodass diese beiden Effekte den Blutzuckerspiegel senken. (66)

Darüber hinaus stellt der Glucagon-like-Peptid-1-Rezeptor-Agonist (GLP-1 RA), wie beispielsweise im Arzneimittel „Exenatid“ vorhanden, ein weiteres Antidiabetikum zur Behandlung von T2DM dar. Das GLP-1 RA bindet, wie das GLP-1 auch, an bestimmten GLP-Rezeptoren, sodass es sich pharmakologisch sehr gut nutzen lässt. Das GLP-1 ist ein Peptidhormon, welches in den L-Zellen im Dünn- sowie Dickdarm gebildet wird und zahlreiche metabolische Effekte aufweist: Es fördert die Insulinsynthese nach der Mahlzeit, also glukoseabhängig, verringert die Magenentleerung und sorgt für eine Hemmung der Nahrungsaufnahme sowie der Glucagonsekretion. (67, 68)

Eine neue Klasse von Antidiabetika, welche für die Behandlung des T2DM eingesetzt werden, sind die Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Hemmer (SGLT2-Hemmer) wie beispielsweise „Dapagliflozin“ oder „Canagliflozin“. Diese sorgen für eine Senkung des Blutzuckerspiegels, indem sie die SGLT2 Transporter im frühen proximalen Tubulus der Niere hemmen, sodass es zu keiner Rückresorption von Glukose kommt. Bei

normalen glykämischen Bedingungen findet hier 97% der Rückresorption statt und nur die restlichen 3% der Glukose werden im proximalen Tubulus durch den Natrium-Glukose-Cotransporter-1 (SGLT1) resorbiert, sodass das Urin des Nicht-Diabetikers nahezu frei von Glukose ist. Durch die Einnahme des SGLT2-Hemmers kommt es also zu einer gesteigerten Glukosurie und einem abgesenkten Blutzuckerspiegel. (69)

2.4 Diabetische Retinopathie

2.4.1 Beschreibung

Die Diabetische Retinopathie (DR) äußert sich in Gefäßveränderungen der Netzhaut bei Diabetes mellitus. Ursprünglich ging man davon aus, dass die DR eine rein mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes ist. Mittlerweile hat man allerdings erkannt, dass die DR eine komplexe, neurovaskuläre und degenerative Erkrankung ist, die eine Folgekrankheit des Diabetes Mellitus darstellt. Die chronische Hyperglykämie, die damit einher geht, löst viele miteinander verbundene pathologische Reaktionen aus. (20, 70)

Im frühen Stadium der DR bleibt sie meist asymptomatisch und subjektiv unbemerkt, kann aber unbehandelt zu ernsthaften Einschränkungen des Sehvermögens bis hin zur Erblindung führen. Zudem ist sie mit einem höheren Risiko für systemische vaskuläre Komplikationen verbunden. (71)

Bei der DR wird zwischen zwei verschiedenen Typen unterschieden: Der nicht-proliferativen (NPDR) und der proliferativen DR (PDR). Erstere kann unter Umständen in einer leichten bis mittelgradigen Form noch reversibel sein und zeichnet sich durch Mikroaneurysmen als früheste klinisch sichtbare Veränderungen, harte Exsudate (Lipidablagerungen) und Netzhautblutungen aus. Bei schwereren Formen der NPDR kommt es, zusätzlich zu den zuletzt genannten Symptomen, zu Cotton-wool-Herden aufgrund von Gefäßverschlüssen, avaskulären Zonen, intraretinalen mikrovaskulären Anomalien und Verdickungen, sowie Schleifenbildungen der Venen. (3) Die PDR entwickelt sich aus der nicht-proliferativen heraus, und ist das am weitesten fortgeschrittene Stadium der DR. Hier kann es zusätzlich zu Neovaskularisationen kommen, welche häufig bluten, da die neugebildeten Gefäße undicht und brüchig

erscheinen, und es können hierdurch Glaskörperblutungen auftreten. Hervorgerufen werden diese durch die Ausschüttung von VEGF, welcher in der ischämischen Netzhaut gebildet und freigesetzt wird. Diese Gefäßneubildungen wachsen unregelmäßig auf der Netzhautoberfläche oder gegebenenfalls in den Glaskörper hinein, und treten bevorzugt an der Papille und entlang der großen Gefäßbögen auf. Eine Spätfolge sind Fibrosen und traktive Netzhautablösungen. Eine venöse Dilatation, sowie ein Leukozytenstau sorgen für eine intra- und subretinale Ansammlung von Flüssigkeit, sowie einen Anstieg des VEGF, welcher eine Störung der Blut-Retina-Schranke (BRS) hervorruft und zu einem Versagen der Neurovaskulären Einheit (NVU – „neurovascular unit“) führt (die Funktion dieser wird näher in Kapitel 2.4.2 beschrieben). Diese Faktoren führen zu einer Veränderung der Struktur und Funktion der Makula, sodass sich ein diabetisches Makulaödem (DME: engl. „diabetic macular edema“) entwickelt. Durch die Beteiligung der Fovea kommt es meist zu einer Visusreduktion, da die von der NVU gebildeten Nervenzellen durch ein anhaltendes Ödem irreversibel beschädigt werden.

Die klinischen Symptome der verschiedenen Typen können stark variieren, sodass es bei einer nicht-proliferativen DR bereits zu Visuseinschränkungen kommen kann, während eine proliferative Form noch eine Zeit lang unbemerkt bleiben kann. Aus diesem Grund ist eine gute Vorsorgeuntersuchung bei Risikopatienten und die damit verbundene frühzeitige Erkennung der Krankheit von großer Bedeutung. (72-75)

2.4.2 Histologie und Ätiologie

Die Gefäße der Netzhaut werden nicht durch das autonome Nervensystem innerviert, sodass sie abhängig von intrinsischen Regulationsmechanismen der neurovaskulären Einheit sind. Diese ist für die Regulierung der Blutversorgung des Gehirns zuständig, was durch Astrozyten umgesetzt wird, da diese auf eine erhöhte Aktivität der Neuronen nahe der Kapillaren durch den darauffolgenden Kaliumanstieg angeregt werden und die Perfusion durch Freisetzung von vasoaktiver Substanzen erhöhen. Die NVU ist ein wichtiger Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke und ist analog hierzu auch in der Netzhaut, nämlich als Teil der BRS von großer Bedeutung. Sie stellt eine Kommunikation zwischen den Gliazellen (Müllerzellen und Astrozyten), den neurosensorischen Netzhautzellen (bipolare, horizontale, Amakrine- und Ganglienzellen), Gefäßkanälen (Endothelzellen und Perizyten) sowie Immunzellen

(Makrophagen) dar. Die BRS setzt sich aus einer inneren Blut-Retina-Schranke (iBRS), sowie einer äußeren Blut-Retina-Schranke (äBRS) zusammen. Die iBRS hat, wie bereits erwähnt, eine komplexe Zell-Zell-Kommunikation zwischen allen Komponenten der NVU, während die äBRS vom retinalen Pigmentepithel gebildet wird. (76, 77)

Insbesondere die Müllerzellen nehmen eine wichtige Rolle der iBRS ein. Sie sorgen für eine Regulierung der iBRS und hiermit des retinalen Blutflusses, für die Aufnahme und das Recycling von verschiedenen Neurotransmittern und Ionen wie beispielsweise Kalium, sowie für die Stoffwechselregulierung. Diabetes führt nun zu einer Fehlregulierung eines bestimmten Kanals, der für die Kaliumregulation in den Müllerzellen zuständig ist. Durch die Herunterregulation strömt vermehrt Kalium in die Müllerzellen ein und es kommt zu einer Funktionsstörung der betroffenen Zellen mit einem Flüssigkeitseinstrom, infolgedessen sich ein Diabetisches Makulaödem (DME – „diabetic macular edema“) ausbilden kann. (78)

In frühen Stadien der DR gerät das Zusammenspiel der NVU aus dem Gleichgewicht, was zu einer Störung der Homöostase führt, welche bereits vor den vaskulären Schädigungen auftritt. Im Extrazellularraum steigt die Glutamatkonzentration, und es kommt zu einem Ungleichgewicht: neuroprotektive Faktoren wie der VEGF, proinflammatorische Proteine und Komponenten des Komplementsystems werden vermehrt sezerniert und es entwickelt sich eine Gliose, sowie eine Apoptose der neurosensorischen Netzhautzellen. Hieraus kann eine Entzündung folgen, sowie eine Schädigung der BRS, die dann in einer mikrovaskulären Beeinträchtigung durch den fortschreitenden Abbau der BRS resultiert. (76, 77)

Der Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke macht sich histologisch durch eine Veränderung der tight junctions und Verlust von Perizyten bemerkbar. Tight junctions sind essenziell, um die Interzellularräume abzudichten und somit eine Permeabilitätsbarriere zwischen den Zellen herzustellen. Die Passage von Proteinen und anderen Makromolekülen aus dem Blutstrom in die Netzhaut wird hierdurch kontrolliert. Perizyten sind langgestreckte Zellen des Bindegewebes, die einen wichtigen Bestandteil der Kapillaren darstellen. Durch ihre kontraktile Eigenschaften haben sie die Funktion die Gefäßweite zu regulieren und können darüber hinaus das Endothel erneuern und vasoaktive Substanzen synthetisieren. Durch einen Verlust dieser kommt es zu Proliferationen der Endothelzellen und somit zu Mikroaneurysmen. Zudem weiten sich die Gefäße, und die Oberflächenmembran weist eine erhöhte Permeabilität auf. Hierdurch wird die iBRS geschwächt. (20, 77, 79)

Mit dem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke, sowie durch die gesteigerte Aktivität der Proteinkinase C, geht eine Verdickung der Basalmembran als eine Schlüsselkomponente der NVU durch eine gesteigerte Produktion von vaskulären Basalmembrankomponenten, wie Kollagen IV und Laminin einher. Dies hat zur Folge, dass die Kommunikation zwischen Perizyten und Endothelzellen gestört ist. So kommt es zum Verlust der Perizyten und zu einer Schädigung der Endothelzellen bis zu deren Zelltod, was Veränderungen der Gefäße nach sich zieht. Diese Vasodegeneration ist eine pathologische Antwort auf die andauernde Hyperglykämie und leitet die progressive Ischämie der DR ein. Durch die veränderte Proteinzusammensetzung der Basalmembran ändern sich auch die Ladungsselektivitätseigenschaften der Membran, sodass die Zellinteraktionen der NVU verringert werden. Auch ihre Eigenschaft als Barriere nimmt ab und es treten gehäuft vaskuläre Leckagen auf. Da die Hauptfunktion der Perizyten, nämlich die Regulation der Gefäßweite, durch deren Abwesenheit nicht mehr ausgeführt wird, gibt es auch keine neurovaskuläre Kopplung mehr, im Sinne einer Anpassung der Perfusion an lokale Veränderungen der neuronalen Aktivität. (20, 77)

Bei den bereits beschriebenen Einblutungen in die Netzhaut ist es wichtig zwischen den verschiedenen Formen zu unterscheiden. Hier sind sakkuläre, gestielte, gemischte, fusiforme und unregelmäßige Blutungen zu erkennen. Die Form gibt Hinweise auf die genaue Lokalisation und die Architektur der Netzhaut. Besonders häufig treten punkt- oder fleckenförmige Bereiche auf, welche ihre Herkunft im tieferen Kapillarplexus haben. Die vor allem für die schweren Formen der NPDR und der PDR kennzeichnenden Cotton-wool-Flecken zeichnen sich durch blassgelbe bis weiße, unscharf begrenzte Netzhautläsionen aus. Sie führen zu einer Nekrose isolierter Netzhautbereiche und sind vor allem dort angesiedelt, wo das Kapillarbett bereits Anomalien aufwies. (80)

2.4.3 Darstellungsmöglichkeiten

Für das Screening der DR bieten sich verschiedene Untersuchungsmethoden an: Die direkte Ophthalmoskopie, die analoge oder digitale Fundusfotografie, die FA, die OCT, sowie die OCTA. (78, 81)

Die Fundusfotografie dient primär der Dokumentation und Aufzeichnung und stellt zusätzlich ein gutes Mittel dar, um den Patienten anhand der Bilder den Befund zu

erklären. Die bereits in Kapitel 2.1.4 beschriebene FA dient vor allem der Diagnose der ischämischen Makulopathie, um Leckagen zu erkennen, um Neovaskularisationen von intraretinalen mikrovaskulären Anomalien zu unterscheiden und Non-Perfusions-Areale zu erkennen. (78)

Die OCT ist eine Methode, um makuläre Ödeme zu detektieren und deren Verlauf unter Therapie, beispielsweise unter intravitreale Injektionen, zu beurteilen. Auch die Sonografie hat einen Stellenwert bei der Untersuchung der DR: Glaskörperblutungen, traktive Netzhautablösungen sowie hintere Glaskörperablösungen können erkannt werden. (78)

Die OCTA bietet weitere Vorteile bei der Diagnostik: Besonders die Foveale Avaskuläre Zone (FAZ; diese wird näher erläutert in Kapitel 2.5) kann klar abgegrenzt werden, sodass das Erkennen einer fovealen Ischämie gut möglich ist. Auch frühe Anzeichen von mikrovaskulären Veränderungen und kleine intraretinale mikrovaskuläre Anomalien können sichtbar gemacht werden. Wie bereits in Kapitel 2.2.2 erwähnt, eignet es sich besonders für Patienten, die eine Farbstoff-Injektion, wie es bei der FA etwa notwendig ist, nicht vertragen. (78)

2.4.4 Epidemiologie

Die Diabetische Retinopathie ist eine der Hauptursachen für Erblindung beim Menschen im erwerbsfähigen Alter. Den jüngsten epidemiologischen Daten der „American Academy of Ophthalmology“ zufolge, sind aktuell 93 Millionen Menschen weltweit von DR betroffen. Die Prävalenz der DR beträgt 77,3% bei Typ1-Diabetes-Patienten und 25,1 % bei Typ2-Diabetes-Patienten, von welchen etwa 25 bis 30% ein visus-bedrohendes diabetisches Makulaödem entwickeln. Eine Laserbehandlung wird bei 5 bis 8% der Betroffenen durchgeführt. (1, 2, 78)

Es wurde vermutet, dass westliche Länder mehr von DR betroffen seien als asiatische, da frühere Studien darauf hindeuteten: eine Prävalenz von 29-40% wurde für die USA berichtet, 27% für Kanada, sowie 30% für das Vereinigte Königreich und Australien. Schätzungen ergaben in Südkorea 15,8%, in Indien 18% und in China 23%. Neuere Studien und eine Metaanalyse von 72 Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Prävalenz von DR in asiatischen Ländern höher liegen könnte. Eine späte Erkennung der Krankheit, mangelndes Bewusstsein und unzureichender Zugang zur Gesundheitsversorgung könnten Gründe für die früheren Annahmen sein. (82, 83)

Lamparter et al (84) untersuchten die Prävalenz und Assoziationen der DR und des DME bei Prädiabetikern in der bevölkerungsbasierten „Gutenberg-Gesundheits-Studie“ (GHS). Die Teilnehmenden kommen aus der Stadt Mainz, sowie dem Landkreis Mainz-Bingen im Westen Deutschlands. Von den insgesamt 4973 Teilnehmenden konnte bei 1112 eine Prädiabetes festgestellt werden. Diese wird diagnostiziert, wenn der HbA1C Wert im Bereich von 5,7 bis 6,4% liegt. Von den 1112 Teilnehmenden lagen bei 948 Fundusfotografien sowie Laborergebnisse vor. Von weiteren 26 Patienten konnten die vorliegenden Bilder aufgrund von mangelhafter Bildqualität nicht verwendet werden, sodass insgesamt 922 Teilnehmende zur Beurteilung der DR und DME in Frage kamen. Ihre Ergebnisse zeigten, dass die Prävalenz einer DR bei Patienten mit Prädiabetes bei 8,1% lag. Die Mehrheit der Probanden wies eine leichte NPDR auf, und nur sechs Personen eine moderate oder schwere NPDR. Bei keinem der Teilnehmenden konnte eine PDR diagnostiziert werden. Zwei der Patienten hatten eine Diabetische Makulopathie. Außerdem stellten sie in ihrer Studie fest, dass das Auftreten der DR und der Diabetischen Makulopathie nicht altersabhängig ist und auch der BMI zu keiner Steigerung der Inzidenz führt. Allerdings ist die zentrale Hornhautdicke bei prädiabetischen Patienten mit DR höher ($P=0,046$), als bei solchen ohne DR. (84)

Auch Raum et al (50) führten eine Studie anhand der GHS durch. Sie untersuchten bei 1.045 an Diabetes erkrankten Patienten die Prävalenz und den Zusammenhang von DR mit kardiovaskulären Erkrankungen. Insgesamt konnten sie eine Prävalenz der DR von 21,7% feststellen: 22,6% bei Frauen und 21,1% bei Männern. Von diesen 21,7% zeigten 14,9% eine leichte NPDR, 2,3% eine moderate NPDR, 2,4% eine schwere NPDR und 2,0% eine PDR auf. Zudem wiesen 2,3% der Diabetiker ein DME auf. In ihrer Studie kamen sie zu dem Ergebnis, dass die arterielle Hypertonie mit der DR im Zusammenhang steht ($P = 0,0068$), ebenso wie die Dauer des Diabetes ($P < 0,001$). Das Vorhandensein einer visuell bedrohlichen DR korrelierte mit Adipositas ($P = 0,0029$) und der Diabetesdauer ($P < 0,001$). (50) Auch Ponto et al (85) untersuchten die Prävalenz der DR bei Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes Mellitus Typ 2 (T2DM) mithilfe der GHS. Von insgesamt 14.948 Teilnehmern konnten bei 2,1% (347) T2DM festgestellt werden. Von diesen 347 Probanden ließen sich 285 Fundusfotos auswerten. Die Prävalenz der an DR erkrankten Patienten lag bei 13,0%, wobei 12,0% eine leichte NPDR, 0,6% eine moderate NPDR und 0,3% eine PDR aufwiesen. Keiner der Patienten wies ein DME oder eine schwere NPDR auf. Zudem fiel auf, dass 14,9% (30) der 202 Teilnehmer mit arterieller Hypertonie eine DR aufwiesen, wohingegen

7,2% (sechs) der 83 Probanden ohne arterielle Hypertonie an einer DR erkrankt sind. (85)

In einer Studie von Antunica und Mitautoren (86) wurden 600 Patienten mit Diabetes Mellitus (DM) aus dem Dubrovnik-Neretva Landkreis in Kroatien mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren innerhalb eines Jahres regelmäßig augenärztlich und medizinisch untersucht. Hier betrug die Prävalenz der DR 44,5%, wobei 20,7% eine leichte Form, 18,8% eine mittelschwere Form und 5% eine PDR aufwiesen. Unterschiede der Prävalenz zwischen den Geschlechtern konnten nicht beobachtet werden. Vor allem aber die Dauer des Diabeteserkrankung, Hypercholerinämie und ein erhöhter BMI wiesen einen signifikanten Zusammenhang zur DR auf. (86)

Chisha und Mitautoren (87) untersuchten in ihrer Studie die Prävalenz von DR bei 400 Patienten mit DM im „Arbaminch General Hospital“ in Äthiopien, welche stichprobenartig ausgewählt wurden. Ihre Ergebnisse zeigten, dass Patienten im Alter von über 60 Jahren eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit (sechsmal höher) haben an DR zu erkranken als solche unter 60 Jahren. Auch eine arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck >140mmHg) führt zu einer viermal höheren Prävalenz der DR. Zudem haben Studienteilnehmer, bei welchen Diabetes in der Familienanamnese vorliegt, ein höheres Risiko an einer DR zu erkranken als solche ohne. Auch die Diabetesdauer konnte als ein Risikofaktor eingestuft werden: Patienten mit einer länger als sechs Jahre andauernden Diabetes weisen eine neunmal höhere Prävalenz der DR auf. Insgesamt ergab die Studie eine Prävalenz der DR von 13%. (87)

In einer bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie von Yin et al (88) wurden 1008 Patienten mit bestätigtem DM in Shijiazhuang in China mithilfe von standardisierten Fragebögen befragt, sowie mit Telescreening und Labortests untersucht. Hier konnte eine Prävalenz der DR von 40% festgestellt werden. Die Studienergebnisse zeigten, dass männliche Patienten häufiger von DR betroffen sind (61%) als weibliche (39%), dass Patienten mit DR einen höheren BMI ($25,42 \pm 1,52 \text{ kg/m}^2$), Bluthochdruck und eine längere Diabetesdauer (über vier Jahre) aufwiesen. (88)

Claessen et al (89) untersuchten in ihrer Studie die Entwicklung der Inzidenz ursachenspezifischer Erblindung in Sachsen (Ostdeutschland). Zwischen 2009 und 2017 überprüften sie, wie viele Personen Blindengeld beantragt haben. In diesem Zeitraum wurden so 5114 Neuerblindungen (definiert als bestkorrigierte Sehschärfe $\leq 0,02$ auf dem besseren Auge oder Gesichtsfeld ≤ 5 Grad auf beiden Augen) in die Analyse aufgenommen. Sie konnten feststellen, dass die Inzidenz der DR gesunken ist, und sie in dieser Studie nur noch die dritthäufigste Ursache einer Erblindung

darstellt. Sie vermuten, dass dieser Rückgang im Zusammenhang mit einer besseren Therapie und einer besseren ophthalmologischen Diagnostik stehen könnte. (89)

In den Vereinigten Staaten untersuchten Zhang et al (90) in einer Querschnittsstudie die Prävalenz von DR bei 1006 Probanden mit Diabetes. Diese wurden stichprobenartig aus der national repräsentativen „National Health and Nutrition Examination Survey“ von 2005-2008 ausgewählt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz der DR bei etwa 28,5% bei Personen im Alter von 40 Jahren und älter lag. 2,7% der Teilnehmer wiesen ein DME auf und bei 4,4% der Patienten zeigte sich eine Visus- bedrohende DR. Männer mit Diabetes waren etwas häufiger von der DR betroffen (31,6%) als Frauen mit Diabetes (25,7%). Darüber hinaus konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Prävalenz bei Patienten im Alter zwischen 40 und 64 Jahren gegenüber solchen im Alter von über 65 Jahren festgestellt werden. (90)

2.4.5 Assoziierte Faktoren und Risikofaktoren

Einteilen lassen sich die Risikofaktoren in modifizierbare (Hyperglykämie, Hyperlipidämie, Adipositas und arterielle Hypertonie) und nicht modifizierbare Faktoren (Schwangerschaft, Pubertät, Dauer des Diabetes, Kataraktoperationen, Art des Diabetes Mellitus und Familienanamnese der DR). (91)

Als größter Risikofaktor gilt die Dauer der Diabetes und dem damit einhergehenden gestörten Blutglukosespiegel. Diese führt zur Aktivierung alternativer Wege im Glukosestoffwechsel, wie dem Polyol-Stoffwechsel, oxidativem Stress, Aktivierung der Proteinkinase C und vielem mehr, wie auch in Kapitel 2.3.2. näher erläutert. Wenn bei Patienten die Diagnose bereits vor dem 30. Lebensjahr gestellt wird, beträgt die Wahrscheinlichkeit an einer DR zu erkranken nach 10 Jahren bereits 50% und nach 30 Jahren etwa 90%. (3, 78, 79)

Ein weiterer wichtiger Faktor, der zur DR beiträgt, ist eine schlechte Einstellung des Blutglukosewertes, was sich in einem hohen HbA1c-Wert widerspiegelt. Dieser HbA1c-Wert gibt an, wie viel glykiertes Hämoglobin im Blut vorliegt und wird in Prozent angegeben. Zwei klinische Studien haben den Zusammenhang zwischen DR und einer schlechten Einstellung des Blutglukosewertes bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 (T1DM) und T2DM näher beleuchtet: „The Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT) (92) und „The UK Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) (93). Der Anteil

des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) sollte dementsprechend bei T1DM unter 7,6% liegen (60 mmol/mol), um das Risiko der Progression einer bereits bestehenden DR (54%) und das Risiko einer neu entstehenden DR deutlich zu minimieren (76%). Dies kam bei der DCCT Studie heraus, bei welcher Daten von 1.441 Probanden mit T1DM verwendet wurden. Vermutet wird auch eine genetische Komponente. (91, 94) Des Weiteren zeigte sich, dass durch eine intensive glykämische Kontrolle (mittlerer HbA1c, 7,2%) über einen Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren, die Inzidenz der DR um 76% und das Fortschreiten der DR um 54% im Vergleich zur konventionellen Behandlung (mittlerer HbA1c, 9,1%) reduziert werden konnte. (95) Varma et al (96) fanden in der „LALES“ Studie heraus, dass bei einem Anstieg des HbA1c-Wertes um 1%, die Prävalenz für eine DR um 22% ansteigt. Allerdings kann eine alleinige strenge Blutzuckereinstellung das Fortschreiten der DR nicht verhindern, da mehrere Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung der DR spielen. In „The Hoorn Study“ von van Leiden et al (97) konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einer arteriellen Hypertonie nach zehn Jahren ein mehr als doppelt so hohes Risiko haben an einer DR zu erkranken, als Patienten ohne Bluthochdruck. Auch in der „LALES“ Studie von Varma et al (96) konnte ein Zusammenhang eines erhöhten systolischen Blutdrucks mit der DR hergestellt werden: Pro 20mmHg ergab sich ein adjustiertes Chancenverhältnis (OR – „odds ratio“) von 1,26 (P=0,002). (96) Allerdings konnte kein statistischer Unterschied zwischen einer intensiven diastolischen Blutdruckkontrolle (diastolischer Blutdruck von 75 mmHg) und einer moderaten diastolischen Blutdruckkontrolle (diastolischer Blutdruck von 80-89 mmHg) in Verbindung mit dem Fortschreiten der DR festgestellt werden. (98)

In Bezug auf Adipositas zeigte sich, dass sich bei einer Zunahme des Taillenumfangs von 5cm ein OR von 1,28 für die DR ergibt. Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI > 30 kg/m²), haben eine höhere Prävalenz für eine schwerere Form der DR. (99) Allerdings wurde in der „Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy“ festgestellt, dass auch ein zu niedriger BMI-Wert (< 20 kg/m²) ein Risikofaktor für die Entwicklung einer DR darstellt. (100) So ist die Verbindung zwischen Adipositas und der DR noch nicht eindeutig geklärt, da hier, wie oben dargestellt, einige Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. (98)

Eine Nephropathie stellt eine Komplikation des Diabetes dar, die gehäuft bei Personen mit DR auftritt. Eine Studie von Zhang et al. (101) kam zu dem Ergebnis, dass eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate (93 ml/min/1,73 m³) bei Patienten mit DR im Zusammenhang mit dem Schweregrad der DR steht (P=0,0001). Durch die

diabetesbedingten mikrovaskulären Veränderungen verengen sich auch die Gefäße im Glomerulus, was zu einer unzureichenden Perfusion führt, sodass sich eine Nephropathie entwickeln kann. (98)

2.4.6 Behandlungsmöglichkeiten

An erster Stelle steht die Behandlung des Diabetes und die damit einhergehende strenge glykämische Kontrolle, sowie eine gute Adhärenz des Patienten in Bezug auf die Einnahme der antidiabetischen Medikamente beziehungsweise der Applikation des Insulins und eine gute Blutdruckeinstellung. Des Weiteren sind regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen und Kontrollen erforderlich, um eine DR und andere assoziierte Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und zu therapieren. Mit den oben genannten Maßnahmen kann man eine NPDR je nach Schweregrad mit engmaschigen Kontrollterminen managen. (78)

Eine Behandlungsmöglichkeit der proliferativen DR stellt die medikamentöse Therapie dar. Sie erfolgt intraoperativ, indem VEGF-Hemmer wie beispielsweise Ranibizumab oder Aflibercept verwendet werden. Auch intravitreale Kortikosteroide kommen zum Einsatz, welche allerdings eine sekundäre Rolle bei der Behandlung des DME gegenüber der Anti-VEGF-Therapie eingenommen haben, da es dabei unter anderem zu einem Anstieg des Augeninnendrucks und zur Bildung einer Katarakt kommen kann. Bei Patienten, die nicht vollständig oder refraktär auf die intravitrealen VEGF-Hemmer ansprechen, ist die Anwendung der Kortikosteroide unter Umständen indiziert. (102)

Des Weiteren kann eine Laserbehandlung, die sogenannte panretinale Photokoagulation, sinnvoll sein: Hier werden Non-Perfusionsareale zerstört, sodass diese Bereiche keine Wachstumsfaktoren wie VEGF ausschütten, keine Neovaskularisationen entstehen und perfundierte Areale geschont werden. Bei visusbedrohendem Makulaödem kann eine zentrale Lasertherapie am hinteren Pol in Erwägung gezogen werden, insbesondere wenn eine intravitreale anti-VEGF-Therapie keine ausreichende Wirkung erzielt. Die Anwendung einer Laserbehandlung wird allerdings meist nicht als alleinige Therapie angewandt, da sie zwar das Fortschreiten des Sehverlustes aufhalten kann, jedoch oft zu keiner Verbesserung der Sehschärfe führt und eine recht invasive Behandlung darstellt. (78, 102)

Wenn bereits eine Glaskörperblutung oder eine traktive Netzhautablösung entstanden ist, ist eine Vitrektomie (Entfernung des Glaskörpers) indiziert. Auch eine Kombination aus einer Laserbehandlung und einer Anti-VEGF-Therapie erzielt bei Patienten mit PDR oft sehr gute Ergebnisse. (2, 102)

2.5 Foveale Avaskuläre Zone

2.5.1 Beschreibung

Die Foveale Avaskuläre Zone (FAZ) ist eine kapillarfreie Zone im Zentrum der Makula, umgeben von Kapillaren der Fovea. Physiologisch stellt sie einen recht gleichmäßig rundlich ovalen Bereich einen Durchmesser von etwa 0,4 bis 0,5 mm dar, wobei der Rand keine Unterbrechungen der Gefäßstrukturen aufweist. Die FAZ wurde bisher vor allem mithilfe der FA beschrieben und untersucht, jedoch bietet das OCTA mittlerweile ebenfalls eine sehr gute, nicht invasive Untersuchungsmethode um besonders die parafovealen und makulären Gefäßstrukturen, sowie einen klaren Umriss der FAZ darzustellen. (103, 104) Im OCTA zeigt sich in diesem Bereich also keine Reflektion der Bewegung von Blutzellen, welche auf Gefäße hindeuten würde. (105)

2.5.2 FAZ bei Patienten mit Diabetes Mellitus

Die FAZ ist bei Patienten mit Diabetes Mellitus und Diabetischer Retinopathie anfällig für Veränderungen, da es pathophysiologisch, aufgrund von Mikroinfarkten der umliegenden Gefäße, zu einer Vergrößerung der FAZ kommen kann und infolgedessen zu einer Sehmindering. Bei Personen mit einer DR kann dies zur Beurteilung des Schweregrads der Pathologie dienen. So weist dieser Bereich keine durchgängige Begrenzung mehr auf, sondern ist oft durch Löcher, Unterbrechungen der Gefäßstrukturen und Asymmetrie gekennzeichnet, welches sich durch die fortschreitende kapillare Nonperfusion und der damit einhergehenden Sehverschlechterung erklären lässt. Die Größe der FAZ kann zwischen Individuen

variieren, sodass ein direkter Vergleich schwierig ist, jedoch kann dieser Wert ein wichtiger Marker sein, um Frühstadien der DR zu erkennen. (106-108)

In einer Querschnittsstudie von Kasumovic et al. (109) wurden im Mai 2017 insgesamt 180 Teilnehmer im Alter zwischen 40 und 73 Jahren, unterteilt in eine Personengruppe mit einem DM unter 10 Jahren Dauer, eine mit einem DM über 10 Jahren sowie eine Kontrollgruppe ohne einen diagnostizierten DM, mit einem OCTA-Gerät untersucht. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die durchschnittliche Größe der FAZ des oberflächlichen Gefäßplexus in der Kontrollgruppe bei $0,21\text{mm}^2$ ($0,17$ bis $0,24\text{mm}^2$), der Gruppe mit Patienten mit DM unter 10 Jahren bei $0,31\text{mm}^2$ ($0,28$ - $0,36\text{mm}^2$) und in der Gruppe mit Teilnehmern mit DM über 10 Jahren Dauer bei $0,35\text{mm}^2$ ($0,25$ - $0,47\text{mm}^2$) lag. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass sich die FAZ bei Patienten mit DM vergrößert und von der Dauer des DM abhängig zu sein scheint. (109)

Auch Di et al. (108) untersuchten in ihrer Querschnittsstudie die Unterschiede der Größe der FAZ bei Patienten mit und ohne DM in Peking in 2015. 65 Teilnehmer (113 Augen) hatten DM, davon wiesen 53 Augen keine DR, 45 Augen eine NPDR und 15 eine PDR auf. Bei 30 Augen war ein DME erkennbar. Als Kontrollgruppe wurden 85 Augen von 62 Patienten ohne DM untersucht. Die FAZ wies hier keine Unterbrechungen der Kontur auf und auch das perifoveale Kapillarnetz war unauffällig. Die Fläche lag im Bereich von $0,36 \pm 0,11 \text{mm}^2$. In der Experimentalgruppe lag diese bei $0,41 \pm 0,14 \text{mm}^2$. Bei den Teilnehmern mit NPDR wies die FAZ keine klare Kontur mehr auf, war asymmetrisch und auch der perivaskuläre Raum war vergrößert. Dies wurde bei den Patienten mit PDR und insbesondere mit DME noch deutlicher. (108)

Bei Patienten mit DM ohne Diabetischer Retinopathie, kommt es, einigen Studien zufolge, lediglich zu einer leichten, aber signifikanten Vergrößerung der FAZ, verglichen mit Kontrollen. (110) In anderen Studien konnte jedoch keine aussagekräftige, statistische Vergrößerung der Fovealen Avaskulären Zone festgestellt werden. (111)

2.5.3 Gefäßdichte

Auch die Gefäßdichte (VD – „Vessel Density“) stellt einen wichtigen Parameter bei der Erkennung von mikrovaskulären Veränderungen des retinalen Gefäßplexus bei Patienten mit Diabetes dar. So untersuchten Park et al. (106) in ihrer Studie in Südkorea 64 Patienten mit diagnostiziertem T2DM, jedoch ohne klinische DR (NDR –

„No Clinical Diabetic Retinopathy“) mithilfe der OCTA und verglichen die Ergebnisse mit 48 gesunden Personen. Sie erhoben Daten der fovealen und parafovealen VD, sowie der Fläche der FAZ (in mm²) im SCP sowie DCP. Die foveale VD war sowohl im SCP als auch im DCP deutlich verringert in der Gruppe der NDR, verglichen mit der Kontrollgruppe. Bei der NDR-Gruppe war auch die VD in der superioren und inferioren Parafovea im DCP verringert. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mikrovaskuläre Veränderungen der Retina, welche auf ein Frühstadium der DR hinweisen, schon vor klinischen Veränderungen beziehungsweise einer klinischen DR identifiziert werden können. In dieser Studie konnten sie auch zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen der Größe der FAZ in der SCP- und der DCP-Schicht bei der NDR-Gruppe und der Kontrollgruppe gab.: $0,33 \pm 0,07 \text{ mm}^2$ vs. $0,26 \pm 0,07 \text{ mm}^2$, $0,51 \pm 0,13 \text{ mm}^2$ vs. $0,38 \pm 0,12 \text{ mm}^2$. (106)

Man geht davon aus, dass die DCP-Schicht anfälliger für Ischämien sein könnte als die SCP-Schicht aufgrund ihrer anatomischen Unterschiede: Der DCP drainiert über vertikale Anastomosen in die oberflächlichen Venolen und der SCP besteht aus transversalen Kapillaren, welche mit retinalen Arteriolen mit einem höheren Perfusionsdruck verbunden sind, was sie besser vor einer Ischämie schützen könnte. (106)

2.5.4 Zirkularität

Die Zirkularität der Fovealen Avaskulären Zone erwies sich ebenfalls als ein messbarer Marker für dessen Veränderung im mikrovaskulären Bereich. Der gemessene Wert wird mit einem Kreis derselben Fläche verglichen. Je runder die FAZ ist, desto mehr geht diese Zahl Richtung 1,0. Es konnte also herausgefunden werden, dass eine ungleichmäßige Fläche und ein damit einhergehender Verlust der Größe der FAZ, mit mikrovaskulären Schäden im Zusammenhang steht. (112) (113)

3 Material und Methoden

3.1 Die Gutenberg-Gesundheitsstudie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) ist eine bevölkerungsbasierte, prospektive Kohortenstudie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz in Rheinhessen im Bundesland Rheinland-Pfalz. Diese besteht seit 2007 und konnte im Jahr 2012 die Erstuntersuchung abschließen, von 2012 bis 2017 fand eine 5-Jahres-Nachuntersuchung statt und von 2017 bis 2022 eine 10-Jahres-Nachuntersuchung. Von 196.425 Einwohnern der Stadt Mainz und 201.371 Einwohnern aus dem Landkreis Mainz-Bingen, waren 210.867 Personen für die Teilnahme im Alter zwischen 35 und 74 Jahren bei Erstuntersuchung zugelassen. Mithilfe des Einwohnermeldeamts wurde eine Stichprobe von 35.008 Menschen ausgewählt, gruppiert in Altersdekade, ländlicher oder städtischer Wohnort und Geschlecht. Pro Altersdekade wurden sowohl gleich viele Personen, als auch die gleiche Anzahl an Männern sowie Frauen ausgewählt, um die Studie so repräsentativ wie möglich zu gestalten. Ausgeschlossen wurden Personen mit unzureichenden Kenntnissen der deutschen Sprache, sowie Menschen, die körperliche oder geistig nicht in der Lage waren, das Studienzentrum für die Untersuchungen aufzusuchen. Insgesamt wurden zwischen 2007 und 2012 15.010 Teilnehmer in die Studie aufgenommen. Bei der 10-Jahres-Nachuntersuchung wurde bei diesen Teilnehmenden im Alter von 45 und 85 Jahren unter anderem OCT-Angiografien im Rahmen der ophthalmologischen Untersuchungen aufgenommen. (114, 115)

2,5 Jahre nach der Erstuntersuchung im Jahr 2007 wurden die Teilnehmer telefonisch kontaktiert und in einem Interview die Krankheitsgeschichte, sowie Medikation und Lebensstilfaktoren erfasst. 5 Jahre nach der Basisuntersuchung hatten die Beteiligten einen Termin für eine Nachuntersuchung, in welcher es wiederholte Messungen gab. 2,5 Jahre später erfolgte eine erneute telefonische Befragung. (115)

Im Mittelpunkt der Untersuchungen der GHS stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, des Stoffwechsels, der Haut, des Gehörs, der Psyche sowie Krebs- und Augenerkrankungen. Für die kardiologischen Untersuchungen wurden unter anderem eine Echo- und Elektrokardiografie

durchgeführt, sowie eine Sonografie der Halsgefäße. Mithilfe eines Interviews sowie Fragebögen wurden Ernährungs-, körperliche Aktivitäts- und Lebensstilfaktoren sowie psychosoziale und umweltbezogene Risikofaktoren abgefragt. (115) Auch einige Laboruntersuchungen zur Erfassung von Leber- und Nierenfunktionsparametern, Elektrolyten, sowie Entzündungs- und Blutgerinnungsparametern wurden durchgeführt. (50, 114, 115)

Die Daten der Teilnehmer werden nach dem aktuell geltenden Datenschutzrecht verwaltet und das Studienprotokoll wurde zuvor von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, dem Datenschutzbeauftragten des Landes Rheinland-Pfalz und dem Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz geprüft. Des Weiteren unterliegen alle Mitarbeiter der Studie der ärztlichen Schweigepflicht nach §5 BDSG/ §8 LDSG und der Zugang zu den Datenbanken ist elektronisch geschützt. Hier werden studienrelevante Daten und Proben pseudonymisiert, also verschlüsselt, gespeichert. Zudem werden die ethischen Grundsätze der Deklaration nach Helsinki für die medizinische Forschung am Menschen eingehalten und den Leitlinien der „Guten Klinischen Praxis“ (GCP – „good clinical practice“) und der „Guten Epidemiologischen Praxis“ (GEP – „Good Epidemiological Practice“) befolgt. Darüber wurden die Studienteilnehmer informiert und ein schriftliches Einverständnis eingeholt. (114)

3.2 Augenuntersuchungen

In den 5-jährigen Folgeuntersuchungen durchliefen die Patienten auch eine 25-minütige Augenuntersuchung, welche zwischen elf Uhr morgens und zwanzig Uhr abends im Studienzentrum der Gutenberg-Gesundheitsstudie im Universitätsklinikum in Mainz stattfand. Durchgeführt wurden diese in einem abgedunkelten Raum von speziell geschultem Fachpersonal, welche die Untersuchungen immer mit dem rechten Auge begonnen.

Ophthalmologisch wurde bei jeder der Untersuchungen die fern-korrigierte Sehschärfe, die Brechkraft (Humphrey Automated Refractor/Keratometer (HARK) 599™, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany). und der Augeninnendruck (Nidek NT-2000; Nidek, Co., Gamagori, Japan) gemessen.

Bei der Erstuntersuchung fand eine Screening-Gesichtsfelduntersuchung, Fundusfotografien, sowie eine Spaltlampenuntersuchung und Tränenflüssigkeitsentnahme statt.

Bei der 5-Jahres-Nachuntersuchung wurde anstatt der Spaltlampenuntersuchung eine Scheimpflugbildgebung des vorderen Augenabschnitts und eine Biometrie des Auges integriert. Bei der 10-Jahres-Nachuntersuchung wurde anstelle einer erneuten Biometrie die OCT-Angiographie mit in das Untersuchungsprogramm aufgenommen. Ziel dieser Datenerhebungen ist unter anderem, die Prävalenz und Inzidenz ophthalmologischer Erkrankungen (wie beispielsweise Glaukom, altersbedingte Makuladegeneration und diabetische Retinopathie) zu ermitteln, neue Risikofaktoren zu betrachten und Zusammenhänge mit systemischen Erkrankungen zu erkennen. Zudem dient sie der Erfassung der Verteilung okulärer Parameter in einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie.

Weiterhin wurden diverse Ophthalmologische Parameter erfasst, von welchen für diese Doktorarbeit besonders der Intraokulare Druck (IOP, in mmHg), das Sphärische Äquivalent (in Dioptrien), die Achsenlänge (AL, in mm) sowie die Vorderkammertiefe (ACD, in mm) von Relevanz sind. Der Intraokulare Druck wurde mithilfe eines kontaktlosen Tonometers (Nidek NT-2000; Nidek, Co., Gamagori, Japan) erfasst, wobei immer mit dem rechten Auge begonnen, und nach drei- maliger Wiederholung ein Mittelwert errechnet wurde. Das Sphärische Äquivalent berechnet sich aus der Sphäre addiert mit der Hälfte des Zylinders. Ermittelt wurden diese Werte mithilfe objektiver Refraktion mit Humphrey Automated Refractor/Keratometer (HARK) 599™ (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany). Die Achsenlänge beschreibt den Abstand von Hornhautvorderfläche bis zur Retina. Gemessen wurde diese mithilfe des Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany), ebenso wie die Vorderkammertiefe. Sie wird definiert als der Raum zwischen Hornhautvorderfläche und Linsenvorderfläche.

Des Weiteren wurde eine spezifische ophthalmologische Anamnese der Teilnehmer erhoben. Gefragt wurde hierbei danach, ob der Proband eine Brille oder Kontaktlinsen trage (Weit-/Kurzsichtig), sowie ob regelmäßig eine Sonnenbrille getragen wird und ob beziehungsweise welche Erkrankungen des Auges bereits diagnostiziert wurden.

(114, 115)

3.3 Anthropometrische und systemische Parameter

Die Probanden wurden in Form eines computergestützten Fragebogens zu einigen Parametern, wie dem Geschlecht (männlich/weiblich) und dem Alter in Lebensjahren, befragt. Zudem wurden Untersuchungen zur Erhebung der Anthropometrie durchgeführt.

Die Erhebung der Körpermaße wurde mit einer geeichten Digitalwaage (Seca 862, Seca, Hamburg, Deutschland), einem Maßstab (Seca 220, Seca, Hamburg, Deutschland) sowie mithilfe eines Taillenmessbandes durchgeführt. Zur Berechnung des Body-Mass-Index (in kg/m^2) wurde das in Kilogramm gemessene Körpergewicht durch das Quadrat der Körpergröße (in Metern) geteilt. Der BMI gibt Auskunft darüber, in welchem Verhältnis das Körpergewicht zu der Größe des Menschen steht.

Des Weiteren wurden die Teilnehmer zu vorangegangenen Erkrankungen (beispielsweise Myokardinfarkt oder Schlaganfall) sowie ihren Rauch- und Trinkgewohnheiten befragt. Unterschieden wurde hier zwischen Rauchern (Gelegenheitsraucher und Raucher) und Nichtrauchern (Nie-Raucher und Ex-Raucher). Definiert wurden Raucher als solche, wenn sie mindestens eine Zigarette/Zigarillo pro Tag, oder fünf Zigaretten pro Woche, oder mindestens zwei Zigarren/Pfeifen pro Woche oder mindestens eine Packung Zigaretten pro Monat konsumieren. Gelegenheitsraucher wurden als solche definiert, wenn sie zwar regelmäßig rauchten, den Kriterien eines Rauchers wie oben beschrieben allerdings nicht entsprachen. Der Sozioökonomische Status (SES) definiert sich nach drei verschiedenen Faktoren, nämlich dem Bildungsstand, dem monatlichen Netto-Einkommen und dem Bildungsniveau. Graduiert wird der SES von 3 (niedrigster) bis 21 (höchster SES). (116) Zur Einstufung des Alkoholkonsums der Probanden wurde ein Alkoholabusus gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert, wenn der Konsum bei über 40mg pro Tag bei Frauen und bei über 60mg pro Tag bei Männern lag. Bei der Befragung wurden außerdem die vom Probanden eingenommenen Medikamente erfasst und mithilfe einer offiziellen internationalen Klassifikation von Arzneimitteln der WHO, dem „Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikationssystem“ (ACT), kategorisiert.

Zudem wurden die Teilnehmer ausführlich mündlich zu Vorerkrankungen wie beispielsweise chronischer Nierenerkrankung, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, koronarer Herzkrankheit oder Diabetes mellitus befragt und die Ergebnisse computerunterstützt festgehalten.

Zur Feststellung einer arteriellen Hypertonie wurde der Blutdruck mithilfe eines Oberarm-Blutdruckmessgerätes Omron HEM 705-CP II (OMRON, Mannheim, Deutschland) gemessen. Diagnostiziert wurde diese bei der Einnahme von antihypertensiven Medikamenten, bei einem mittleren systolischen Blutdruck von ≥ 140 mmHg oder einem mittleren diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg. Gemäß den WHO-Kriterien von 1997 wurde Adipositas definiert als ein BMI von ≥ 30 kg/m². Patienten mit Diabetes mellitus wurden als solche definiert, wenn sie einen der folgenden Punkte erfüllten: Diagnose der Erkrankung durch einen Arzt/ eine Ärztin, eine bekannte Therapie des Diabetes mellitus (oral, diätisch oder Insulin) oder ein HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ (47,5 mmol/mol). Bei Probanden wurde ein Prädiabetes festgestellt, wenn der HbA1c-Wert zwischen 5,7% und 6,4% lag, oder der Nüchtern-Glukosewert zwischen 100 mg/dl und 125 mg/dl ermittelt wurde.

Für die Feststellung des HbA1c- sowie weiterer Laborwerte wurde zuvor eine Blutentnahme bei den Teilnehmern durchgeführt.

Im Zuge der Blutentnahme wurden neben dem HbA1c- (in %) auch der Nüchtern-Glukosewert (in mg/dl), die Blutkonzentrationen von Cholesterin, den „High-Density“-Lipoproteinen (HDL) (in mg/dl) und den „Low-Density“-Lipoproteinen (LDL) (in mg/dl) und die Triglyceride gemessen. (84, 115) Für die Definition einer Dyslipidämie diente ein LDL/HDL-Verhältnis von $\geq 3,5$ oder die Diagnose durch einen Arzt/ eine Ärztin.

Der sogenannte Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-Index, in mmol/l) dient dem Nachweis einer endogenen Insulinresistenz, noch bevor sich eine Hyperglykämie manifestiert. Zur Berechnung von diesem multipliziert man den nach 12-stündiger Nahrungskarenz ermittelten Nüchtern-Insulinspiegel (mU/l) mit dem Nüchtern-Glukosespiegel (mmol/l) und teilt beides durch 22,5. Bei Werten bis 2 ist eine zugrundeliegende Insulinresistenz eher unwahrscheinlich. Ergebnisse zwischen 2 und 2,5 weisen auf eine mögliche Resistenz hin, wobei zwischen 2,5 und 5 eine Insulinresistenz wahrscheinlich ist. Patienten mit einem Diabetes Mellitus Typ 2 zeigen im Durchschnitt Werte über 5 auf. (115, 117)

3.4 Prinzip der Optischen Kohärenztomografie Angiografie

Innerhalb der 10-Jahres-Nachuntersuchung der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden Bilder des Augenhintergrundes der Teilnehmer mithilfe der „SPECTRALIS HRA+OCT“, (SPECTRALIS®, Version 6.9.4.0, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) im Spektralbereich aufgenommen. Für die digitale Bildgebung wurde die Software des „Heidelberg Eye Explorer“ (HEYEX, Version 1.10.2.0) verwendet. Hierbei kam ein Scanwinkelprotokoll von $10^\circ \times 10^\circ$ (2,8 x 2,8mm) zur Anwendung, es wurden pro Sekunde 512 A-Scans, sowie 512 B-Scans aufgenommen, sodass sich bei beiden eine axiale Auflösung von etwa $6\mu\text{m}$ ergab. Zudem war die aktive Blickverfolgung („Active Eye Tracking“ – ART) auf 9 Bilder für einzeilige Scans eingestellt.

Für die Aufnahme der Bilder wurde der Untersuchungsraum abgedunkelt und die Probanden gebeten, sich mit dem Kinn auf der entsprechenden Kinnstütze abzustützen, sowie die Stirn an der dafür vorgesehenen Stirnstütze anzulehnen.

3.5 Vorgehen bei der Ausmessung der FAZ

Die OCT-Angiographie-Bilder wurden in ImageJ importiert. Ein rechteckiger Bereich von 512 x 511 Pixeln (Position $x=133$, $y=121$) wurde gewählt, um den zentralen Bereich der Fovea zu fokussieren. Dieser Bereich wurde dann auf 379 x 390 Pixel zugeschnitten, um störende Randartefakte zu minimieren. Das zugeschnittene Bild wurde für die weitere Verarbeitung gespeichert.

Das zugeschnittene Bild wurde mehrfach dupliziert, um sowohl das Original als auch die verarbeiteten Bilder zur Verfügung zu haben. Für präzisere Berechnungen wurde das Bild in ein 32-Bit-Format konvertiert. Ein Medianfilter mit einem Radius von 7 Pixeln wurde angewendet, um das Bildrauschen zu reduzieren und kleinere Artefakte zu entfernen. Das gefilterte Bild wurde anschließend vom Originalbild subtrahiert, um die Gefäßstrukturen hervorzuheben. Mithilfe der automatischen Schwellenwertbestimmung ("Default dark"-Algorithmus) wurde ein optimaler Schwellenwert für die Binärkonvertierung ermittelt. So konnte das Bild in ein Binärbild umgewandelt werden, wodurch die Gefäße klar von der Hintergrundstruktur abgegrenzt wurden.

Ein eigens entwickeltes Gabor-Filter-Plugin wurde eingesetzt, um anisotrope Gefäßstrukturen zu verstärken. Der Gabor-Filter wurde mit den folgenden Parametern konfiguriert:

- Sigma (σ): 0,5 – definiert die Breite der Gauss'schen Hüllkurve, die die Stärke der Filterung in der räumlichen Domäne steuert.
- Gamma (γ): 0,01 – regelt das Seitenverhältnis der Gauss'schen Kurve, das den Filter in eine Richtung stärker streckt.
- Psi (ψ): 0 – bestimmt die Phase des Sinusanteils des Filters.
- Frequenz (F_x): 3,0 – gibt die Frequenz des Sinusanteils an, der die periodische Komponente des Filters beeinflusst.
- Anzahl der Orientierungen: 20 – der Filter wurde in 20 verschiedenen Winkeln angewendet, um Gefäße in unterschiedlichen Orientierungen zu erfassen.

Der Gabor-Filter wurde über verschiedene Orientierungen rotiert und auf das Bild angewendet, um die Gefäße unabhängig von ihrer Ausrichtung hervorzuheben. Die Resultate der verschiedenen Winkel wurden anschließend in einem einzelnen Bild zusammengeführt, um eine verstärkte Darstellung der Gefäßstrukturen zu erhalten.

Das gefilterte Bild wurde in ein 8-Bit-Bild umgewandelt, und die Schwellenwertsetzung erfolgte durch ein iteratives Verfahren zur automatischen Bestimmung des optimalen Schwellenwertes, um eine präzise Segmentierung der Gefäßstrukturen zu erreichen. Anschließend wurden morphologische Operationen durchgeführt, insbesondere Dilatationen, um Lücken in den Gefäßstrukturen zu schließen und diese weiter zu verstärken. Das resultierende Bild wurde auf 1024 x 1024 Pixel skaliert, um eine einheitliche Basis für die Analyse zu gewährleisten.

Mit dem Zauberstab-Werkzeug wurde bei den Koordinaten (512, 512) die FAZ automatisch selektiert, basierend auf der Helligkeitsdifferenz zum umliegenden Gewebe. Die selektierte Region wurde dem ROI-Manager hinzugefügt, um konsistente Messungen zu ermöglichen. Anschließend wurde die Fläche der FAZ mittels der integrierten Messfunktionen berechnet und die Ergebnisse gespeichert.

Die segmentierten FAZ-Regionen wurden auf den ursprünglichen Bildern überlagert, um die Genauigkeit der Segmentierung zu visualisieren. Beispielbilder, die die

verschiedenen Schritte der Bildverarbeitung veranschaulichen, wurden für Dokumentationszwecke erstellt.

Die Messergebnisse der FAZ-Flächen wurden in Excel-Dateien exportiert ("Algorithmus_Retina.xlsx" und "Algorithmus_ICP.xlsx") und für die weitere statistische Analyse bereitgestellt. Alle verarbeiteten Bilder und Zwischenschritte wurden systematisch archiviert.

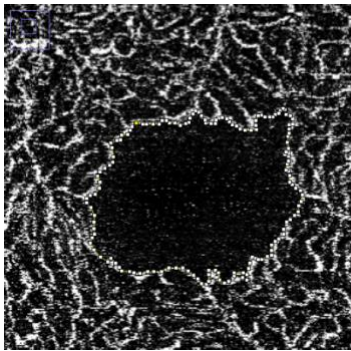


Abbildung 2 a)

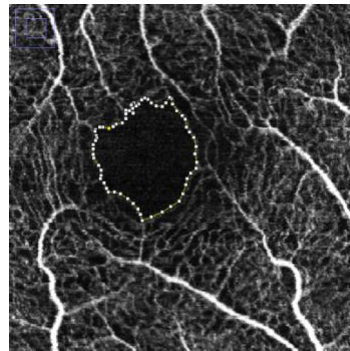


Abbildung 2 b)

Abbildungen 2: OCTA-Bilder, welche im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie in der 10-Jahres-Nachuntersuchung aufgenommen wurden. Diese sind hier vergrößert dargestellt und mithilfe des Programmes „ImageJ“ wurde die FAZ manuell vermessen. Abbildung 2 a) zeigt die FAZ einer ICP-Schicht und auf der Abbildung 2 b) ist die FAZ einer Retina-Schicht zu erkennen.



Abbildung 3 a)

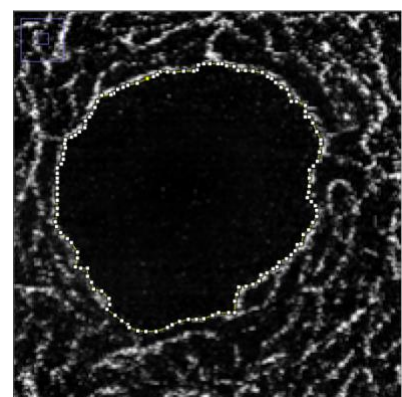
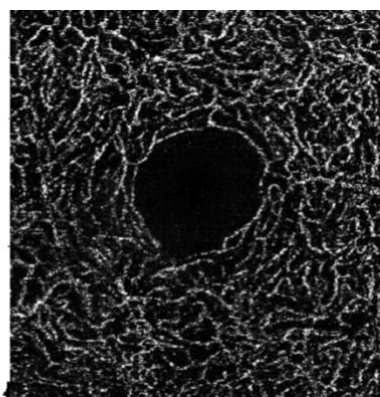


Abbildung 3 b)

Abbildung 3 a): Beispiel einer Ausmessung der FAZ der ICP-Schicht mithilfe des Algorithmus. Rechts das Original-Bild, links der ausgewählte Bereich des Codes.

Abbildung 3 b): Beispiel der manuellen Ausmessung desselben ICP-Bildes mithilfe von „ImageJ“.



Abbildung 4 a)

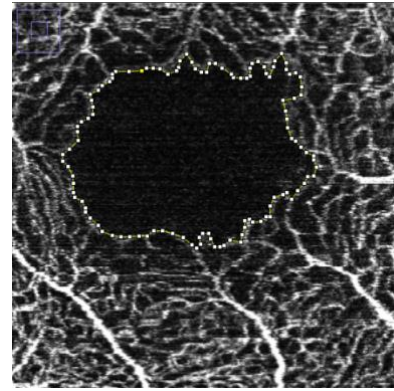
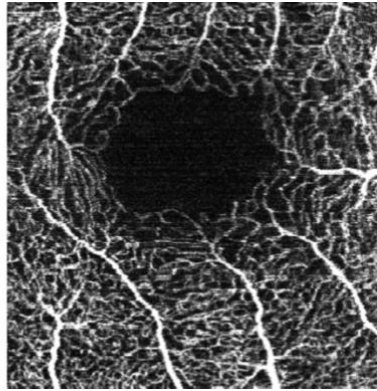


Abbildung 4 b)

Abbildung 4 a): Beispiel einer Ausmessung der FAZ der Retina mithilfe des Algorithmus. Rechts das Original-Bild, links der ausgewählte Bereich des Codes.

Abbildung 4 b): Beispiel der manuellen Ausmessung desselben ICP-Bildes mithilfe von „ImageJ“.

3.6 Statistisches Modell und Statistik

Für diese Dissertation wurde vor der Durchführung der Statistik ein statistischer Analyseplan nach den Vorgaben der Gutenberg-Gesundheitsstudie erstellt und im Leitungsausschuss der GHS zirkuliert. Dieser wurde anschließend im Meeting Analyse und Publikation der Gutenberg-Gesundheitsstudie mit Statistikern aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz und aus der Abteilung Datenmanagement und Statistik besprochen.

Reliabilitätsmaße zur Bewertung der Messgenauigkeit der OCTA-Parameter waren Intraclass-Korrelationskoeffizienten und Bland-Altman-Plots (97). Bland-Altman-Plots beschrieben Lage und Grenzen der Übereinstimmung, zeigten mögliche Trends mit der Messgröße und visualisierten die Variabilität über den Messbereich hinweg.

Die Beschreibung der Studienpopulation erfolgte als Gesamtpopulation mit OCTA-Messungen sowie aufgeteilt nach Geschlecht (männlich, weiblich). Deskriptiv wurden Parameter wie Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Mittlerer Arterieller Blutdruck, Raucher, Sozioökonomischer Status (SES), Intraokularer Druck, Sphärisches Äquivalent (SE), Achsenlänge und Vorderkammertiefe beschrieben. Für

kategorielle Variablen wurden absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Für kontinuierliche Variablen, die annähernd einer Normalverteilung unterliegen (Schiefe $< |1|$), wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet, ansonsten Median und Interquartilsbereich. Die Verteilung kontinuierlicher Parameter wurden mittels Histogramme grafisch dargestellt. Es wurden nur rechte Augen in die Analyse eingeschlossen, da nur für diese OCTA-Messungen der Makula erfolgt sind.

Ausgehend von der vorliegenden Literatur entwickelten wir für die Zusammenhänge mit der fovealen avaskulären Zone separate statistische Modelle und führten hierfür univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen durch. Das erste Modell als univariable Analyse beinhaltete als unabhängige Variablen jeweils die Parameter Alter und Geschlecht, Body-Mass-Index, Mittlerer Arterieller Blutdruck, HbA1c-Wert, Raucher, Sozioökonomischer Status sowie die systemischen Erkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas und die okulären Parameter Sphärisches Äquivalent und Achsenlänge. Das zweite Modell beinhaltet in einem ersten Durchgang die Variablen Alter, Geschlecht und das Sphärische Äquivalent. Im zweiten Durchgang wurden die Parameter Alter, Geschlecht, Sphärisches Äquivalent, Sozioökonomischer Status, Diabetes, Arterielle Hypertonie und Raucher analysiert. Der letzte Durchgang beinhaltete Alter, Geschlecht, Sphärisches Äquivalent, Sozioökonomischer Status, HbA1C-Wert, HOMA-Index, Body-Mass-Index, Mittlerer Arterieller Blutdruck und Raucher.

Alle statistischen Analysen wurden mit der R-Version (3.3.2) unter Anwendung von R-studio (Version 1.0.44) mit den Paketen markdown, readr, knitr, ggplot2, BlandAltmanLeh, ICC, irr, reshape2, plyr berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

4.1.1 Anthropometrische und systemische Parameter und Bewertung von Diabetes Mellitus

Die Anzahl der Probanden, die an der 10-Jahres-Folgeuntersuchung der Gutenberg Gesundheitsstudie teilgenommen haben und dessen OCTA-Bilder auswertbar waren, lag bei 600. Davon nahmen 318 Männer (53%) und 282 Frauen teil (47%). Das Durchschnittsalter der männlichen Teilnehmer lag bei $62,11 \pm 10,50$ Jahren und das der weiblichen Teilnehmer bei $60,89 \pm 9,93$ Jahren. Die Verteilung ist in Abbildung 5 a) dargestellt. Im Mittel konnte ein Body-Mass-Index von $27,20 \text{ kg/m}^2 \pm 4,69$ festgestellt werden (Männer $27,59 \text{ kg/m}^2 \pm 4,19$, Frauen $26,77 \text{ kg/m}^2 \pm 5,17$), die Verteilung ist in Abbildung 5 b) dargestellt. Der mittlere arterielle Blutdruck [mmHg] lag bei einem Wert von $97,47 \pm 10,26$ (Männer $98,62 \pm 9,42$, Frauen $96,16 \pm 11,00$). Unterschieden wurde hier auch noch zwischen dem Systolischen Blutdruck [mmHg], welcher im Durchschnitt bei $129,75 \pm 15,82$ lag (Männer $131,71 \pm 14,25$, Frauen $127,54 \pm 17,18$), und dem Diastolischen Blutdruck [mmHg], welcher im Mittel bei $81,32 \pm 9,21$ lag (Männer $82,08 \pm 9,04$, Frauen $80,47 \pm 9,34$). Aufgezeigt werden diese Verteilungen in den Abbildungen 5 c) bis 5 e).

14,6% der Probanden gaben an, gelegentlich oder regelmäßig zu rauchen, wobei der prozentuale Anteil der Frauen mit 14,7% (41) im Vergleich zu dem der Männer mit 14,5% (46) ähnlich war. Bei den männlichen Teilnehmern lag der Sozioökonomische Status (SES) bei $14,88 \pm 4,09$ und bei den weiblichen Teilnehmern bei $13,41 \pm (4,08)$. Im Mittel ergab sich ein Wert von $14,19 \pm 4,14$. Die Verteilung ist in Abbildung 5 f) dargestellt.

Bei den verschiedenen systemischen Erkrankungen konnten zum Teil deutliche Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern aufgezeigt werden.

An arterieller Hypertonie waren 181 (57,1%) der Männer und 133 (47,3%) der Frauen erkrankt, insgesamt also mit einer Anzahl von 314 etwas mehr als die Hälfte aller

Teilnehmer (52,5%). Die Anzahl der Personen mit Adipositas lag bei 138 (23,15%) (Männer 75 (23,7%), Frauen 63 (22,4%)). 6,6% der Männer und 3,9% der Frauen waren an einem Diabetes Mellitus erkrankt, sodass sich aus der gesamten Kohorte eine Anzahl von 32 (5,4%) Personen ergab. Einen Prädiabetes wiesen männliche Teilnehmer mit 26,6% im Vergleich zu Frauen mit 24,5% ebenfalls vermehrt auf.

Der HbA1c Wert lag im Durchschnitt der Teilnehmer bei $5,65 \pm 0,56$, hier gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Männer $5,68 \pm 0,53$, Frauen $5,62 \pm 0,58$). Die Verteilung ist in Abbildung 5 g) dargestellt.

Bei den Männern konnte ein HOMA-Index von $2,07 \pm 1,42$ im Vergleich zu einem Index von $1,76 \pm 1,27$ bei den Frauen festgestellt werden. Im Mittel zeigte sich ein Wert von $1,92 \pm 1,36$. Veranschaulicht ist die Verteilung in Abbildung 5 h).

Tabelle 3	Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit auswertbaren OCTA-Bildern, stratifiziert nach Geschlecht					
	Gesamt (600)		Männer (318)		Frauen (282)	
Anthropometrische Daten						
Geschlecht	47%	(282)				
(Frauen)						
Alter	61,54	±10,25	62,11	±10,50	60,89	±9,93
Body-Mass-Index [kg/m ²]	27,20	±4,69	27,58	±4,19	26,77	±5,17
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	97,47	±10,26	98,62	± 9,42	96,16	±11,00
Systolischer Blutdruck	129,75	±15,82	131,71	±14,25	127,54	±17,18
Diastolischer Blutdruck	81,32	±9,21	82,08	±9,04	80,47	±9,34
Anamnese-parameter						
Raucher	14,6%	(87)	14,5%	(46)	14,7%	(41)
Sozioökonomischer Status (SES)	14,19	(4,14)	14,88	(4,09)	13,41	(4,08)
Systemische Erkrankungen						
Arterielle Hypertonie	52,5%	(314)	57,1%	(181)	47,3%	(133)
Adipositas	23,1%	(138)	23,7%	(75)	22,4%	(63)
Prädiabetes	25,6%	(153)	26,6%	(84)	24,5%	(69)
Diabetes Mellitus	5,4%	(32)	6,6%	(21)	3,9%	(11)
Blutwerte						
HbA1c- Wert* ¹	5,65	±0,56	5,68	±0,53	5,62	±0,58
Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-Index)	1,92	±1,36	2,07	±1,42	1,76	±1,27

*1 HbA1c- Wert = Glykosyliertes Hämoglobin

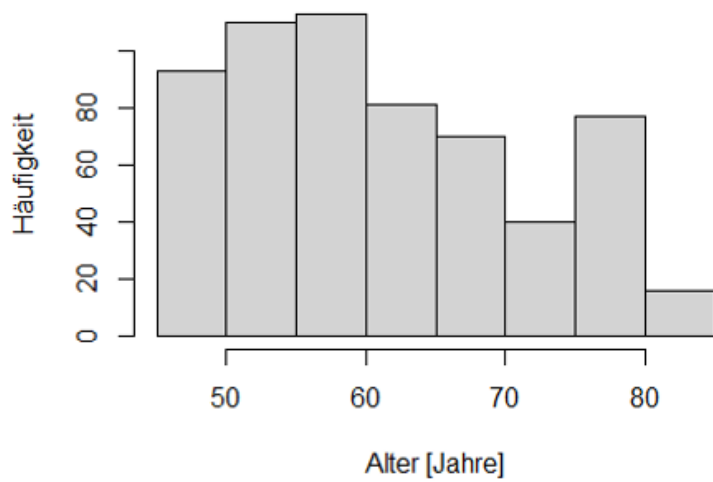


Abbildung 5 a) Verteilung des Alters der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

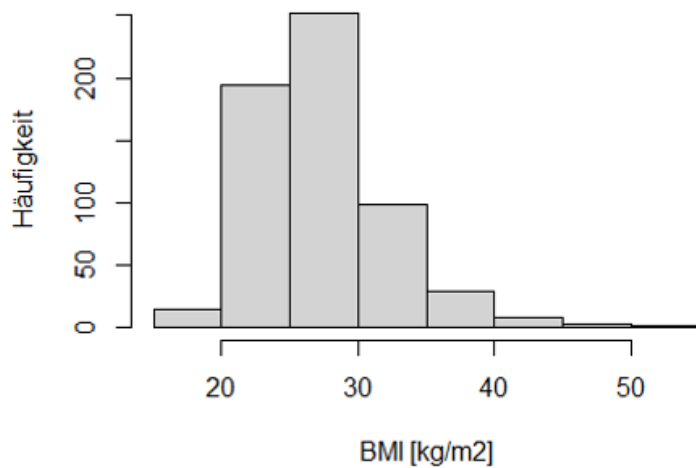


Abbildung 5 b) Verteilung des Body-Mass-Index der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

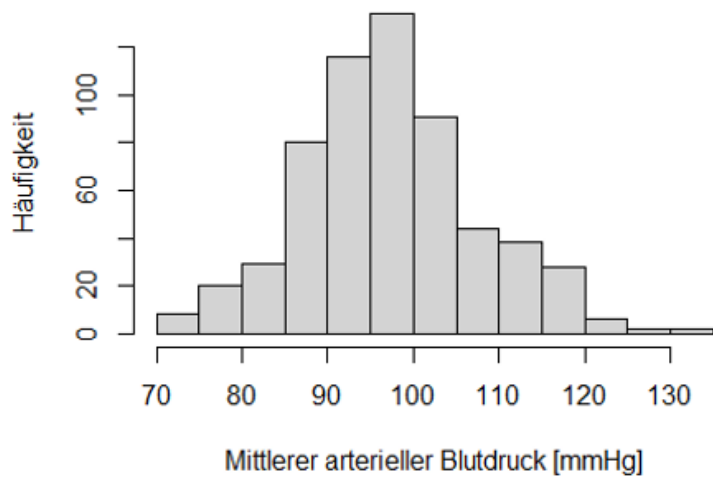


Abbildung 5 c) Verteilung des Mittleren Arteriellen Blutdrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

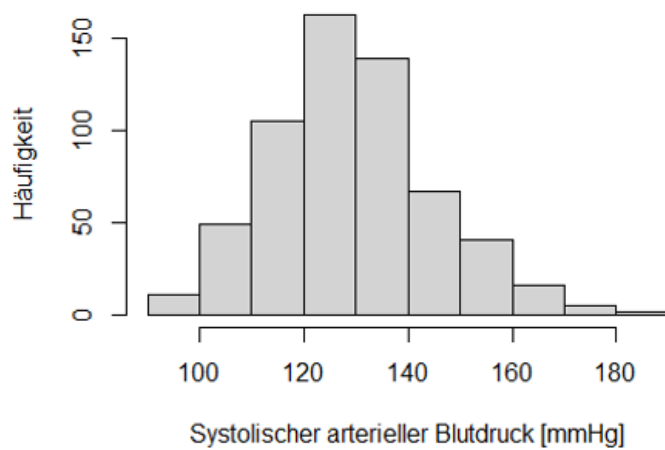


Abbildung 5 d) Verteilung des Systolischen arteriellen Blutdrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

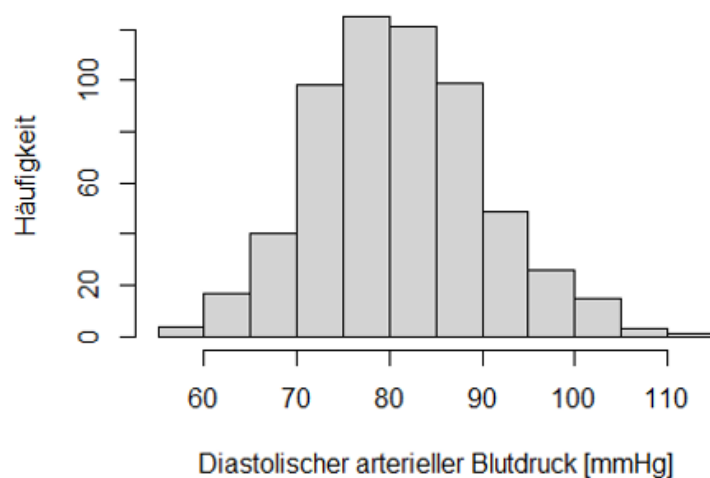


Abbildung 5 e) Verteilung des Diastolischen arteriellen Blutdrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

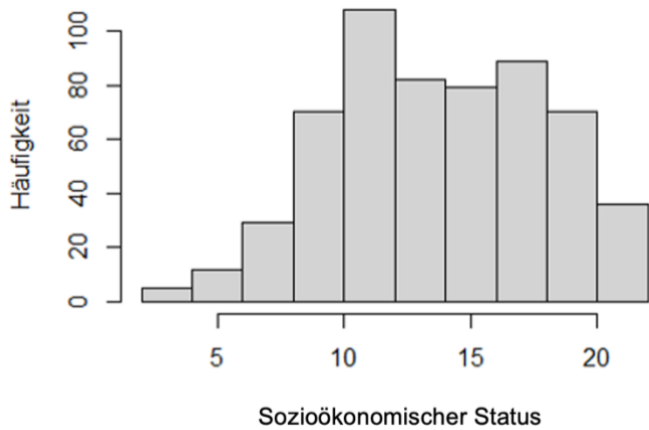


Abbildung 5 f) Verteilung des Sozioökonomischen Status der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

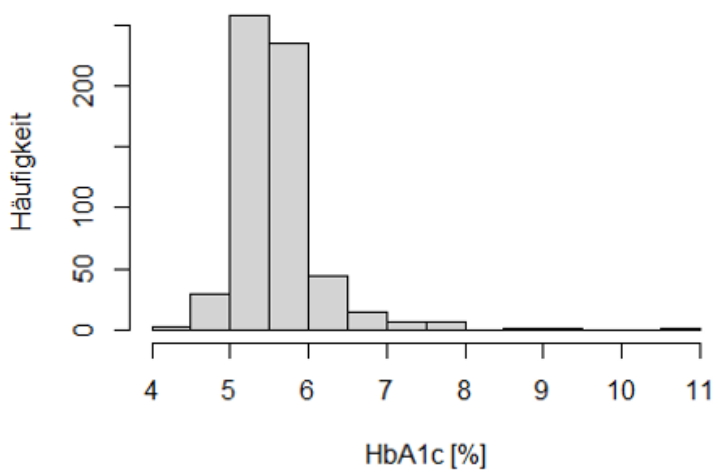


Abbildung 5 g) Verteilung des HbA1c-Wertes der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

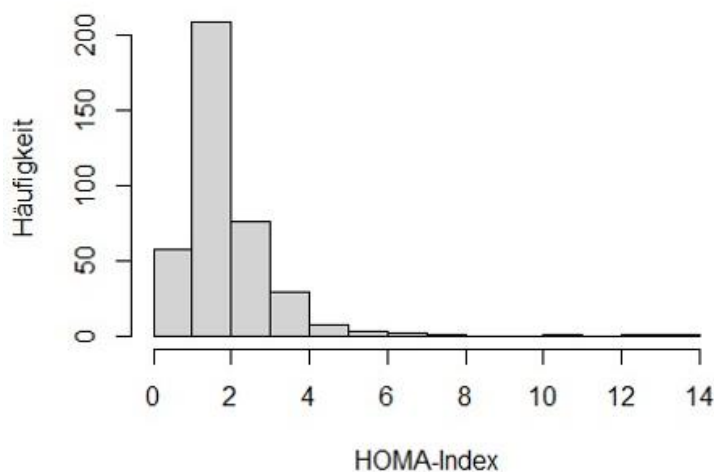


Abbildung 5 h) Verteilung des HOMA-Index der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

4.1.2 Ophthalmologische Parameter

Auch die ophthalmologischen Parameter werden im Folgenden geschlechtsspezifisch stratifiziert beschrieben.

Die Messung des intraokularen Drucks ergab bei Männern im Mittel einen Wert von $13,96 \pm 2,77$ mmHg und bei Frauen von $14,07 \pm 2,85$ mmHg. Über die gesamte Studienkohorte zeigte sich ein Wert von $14,01 \pm 2,80$ mmHg, die Verteilung ist in Abbildung 6 a) dargestellt. Das Sphärische Äquivalent lag bei den männlichen Teilnehmern bei 0,25 (Interquartilbereich: -1,00 – 1,12) Dioptrien, bei den weiblichen Teilnehmern bei 0,12 (Interquartilbereich: -1,00 – 1,00) Dioptrien, insgesamt betrachtet bei 0,12 (Interquartilbereich: -1,00 - 1,12) Dioptrien. Dargestellt ist diese Verteilung in Abbildung 6 b). Bei der Messung der Achslänge zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern: 23,81mm (Interquartilbereich: 23,34mm - 24,52mm) bei Männern und 23,38mm (Interquartilbereich: 22,74mm - 24,14mm) bei Frauen (Insgesamt 23,61mm; Interquartilbereich. 23,01mm - 24,32mm). Die Verteilung ist in Abbildung 6 c) dargestellt. Die Vorderkammertiefe lag im Durchschnitt bei einem Wert von $3,27 \pm 0,39$ mm (Männer $3,30 \pm 0,38$ mm, Frauen $3,24 \pm 0,41$ mm). Diese Verteilung ist zu sehen in Abbildung 6 d).

Tabelle 4 Klinisches Profil der Studienteilnehmer bezogen auf die Ophthalmologischen Parameter			
	Gesamt (600)	Männer (318)	Frauen (282)
Ophthalmologische Parameter			
Intraokularer Druck [mmHg]	14,01 (2,80)	13,96 (2,77)	14,07 (2,85)
Sphärisches Äquivalent [dpt]	0,12 (-1,00, 1,12)	0,25 (-1,00, 1,12)	0,12 (-1,00, 1,00)
Achsenlänge [mm]	23,61 (23,01, 24,32)	23,81 (23,34, 24,52)	23,38 (22,74, 24,14)
Vorderkammertiefe [mm]	3,27 \pm 0,39	3,30 \pm 0,38	3,24 \pm 0,41

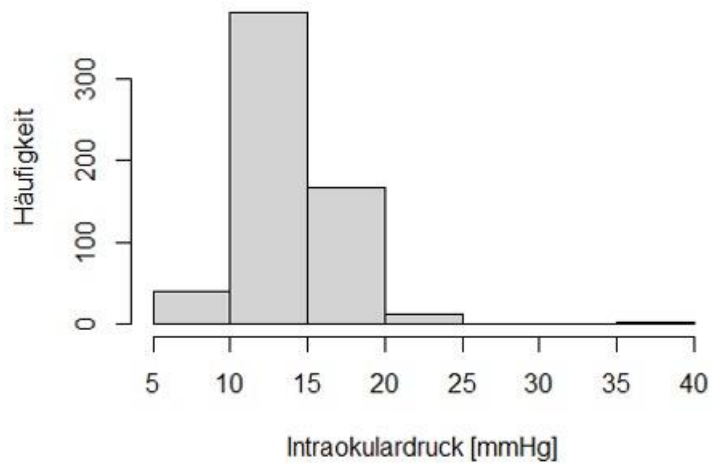


Abbildung 6 a) Verteilung des Intraokulardrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

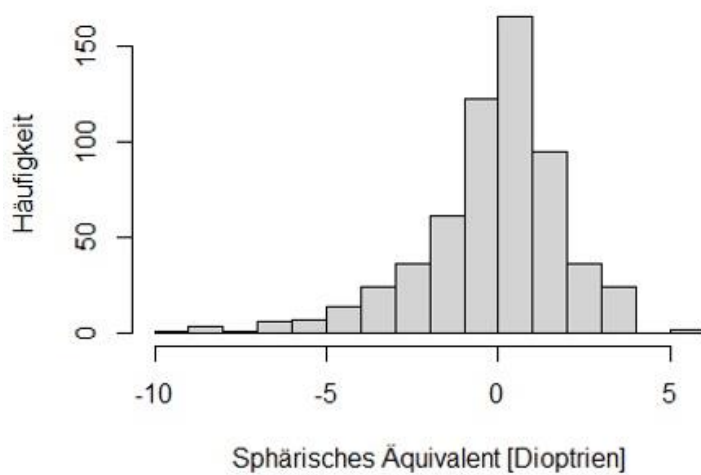


Abbildung 6 b) Verteilung des Sphärischen Äquivalents der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

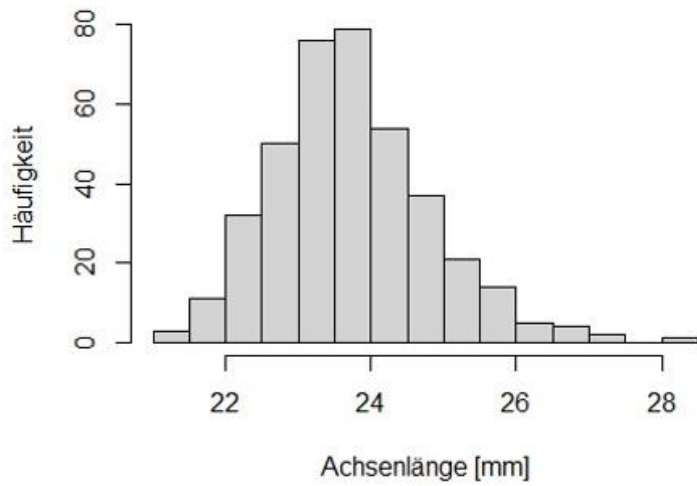


Abbildung 6 c) Verteilung der Achsenlänge der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

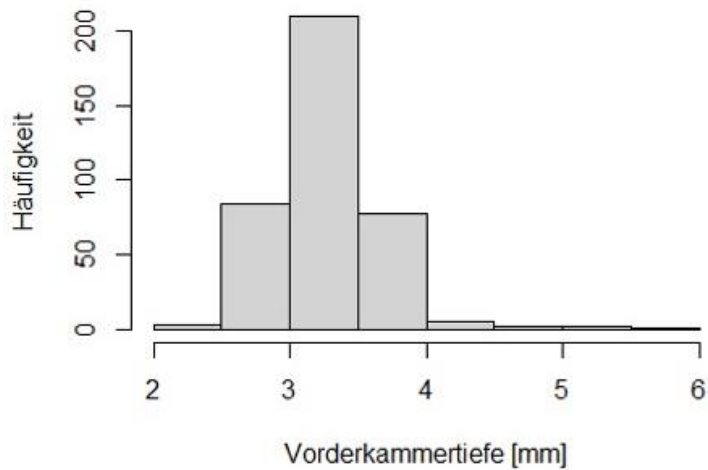


Abbildung 6 d) Verteilung der Vorderkammertiefe der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

4.1.3 Non-Responder-Analyse

Bei der Non-Responder-Analyse wurden die Probanden, welche auswertbare OCTA-Bilder aufwiesen (N=600) mit denjenigen Teilnehmern verglichen, bei welchen diese nicht vorlagen (N=9971), was bei der überwiegenden Mehrheit an fehlenden Aufnahmen mittels des OCTA-Gerätes lag. Hier wurden die anthropometrischen Daten, Anamnese-Parameter, systemischen Erkrankungen, Blutwerte sowie die ophthalmologischen Parameter zwischen den zwei Gruppen verglichen. Unterschiede ließen sich besonders bei der arteriellen Hypertonie, der Adipositas, dem diagnostizierten Diabetes Mellitus und der Anzahl der rauchenden Personen feststellen. Nur sehr geringfügige Diskrepanzen zeigten sich bei der Achsenlänge, beim HbA1c-Wert, dem HOMA-Index und dem Prädiabetes. Die detaillierten Daten sind vollständig in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5		Klinisches Profil der Studienteilnehmer mit und ohne auswertbares OCTA-Bild im Vergleich			
	Probanden ohne OCTA-Bild (9971)	Probanden mit OCTA-Bild (600)	P- Wert		
Anthropometrische Daten					
Geschlecht = Frauen (%)	4829 (48,4%)	282 (47,0%)	0,52		
Alter [Jahre]	63,81 ±11,14	61,54 ±10,25	< 0,001		
Body-Mass-Index [kg/m ²]	27,84 ±5,03	27,20 ±4,69	0,003		
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	97,41 ±10,78	97,47 ±10,26	0,90		
Systolischer Blutdruck [mmHg]	131,08 ±17,01	129,75 ±15,82	0,06		
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	80,57 ±9,59	81,32 ±9,21	0,06		
Anamnese-Parameter					
Raucher (%)	11,8% (1158)	14,6% (87)	0,05		
Sozioökonomischer Status	13,99 (4,33)	14,19 (4,14)	0,26		
Systemische Erkrankungen					
Arterielle Hypertonie	58,2% (5797)	52,5% (314)	0,007		
Adipositas	28,2% (2146)	23,1% (138)	0,008		
Keinen diagnostizierten Diabetes Mellitus	66,3% (6584)	69,1% (413)	0,03		
Prädiabetes	25,3% (2518)	25,6% (153)	0,03		
Diabetes Mellitus	8,4% (831)	5,4% (32)	0,03		
Blutwerte					
HbA1c-Wert [%]	5,69 ±0,67	5,65 ±0,56	0,15		
Homa-Index	2,15 ±2,96	21,2 ±4,23	0,89		

Ophthalmologische Parameter					
Intraokularer Druck [mmHg]	14,17	±7,12	14,01	±2,80	0,60
Sphärisches Äquivalent [dpt]	0,12	[-1,00; 1,25]	0,12	[-1,00; 1,12]	0,71
Achsenlänge [mm]	23,66	[22,99; 24,46]	23,61	[23,01; 24,32]	0,59
Vorderkammertiefe [mm]	3,33	±0,49	3,27	±0,39	0,02

4.2 Validität und Reliabilität des OCTA-Bildalgorithmus

Wie bereits im Kapitel 3.5 beschrieben, haben wir für die Entwicklung des Algorithmus stichprobenartig insgesamt 50 Bilder der 10-Jahres-Nachuntersuchung der Probanden ausgewählt und manuell mittels des Programmes „ImageJ“ ausgemessen. Die ausgewählten Bilder haben wir anschließend ebenfalls vom Algorithmus auswerten lassen, um diesen anzulernen und die Messgenauigkeit sicherzustellen. Unterschieden haben wir hier zwischen den Bildern des Intermediären Kapillarplexus (ICP) und der gesamten Retina.

Wir konnten feststellen, dass eine hohe Korrelation zwischen den manuell ausgemessenen Bildern des ICP und den durch den Algorithmus ausgemessenen Bildern besteht (Siehe Abbildung 7a). Bei den OCTA-Bildern der Retina konnten wir ebenfalls einen positiven linearen Zusammenhang der manuell und durch den Algorithmus ausgemessenen Bildern erkennen (siehe Abbildung 7b).

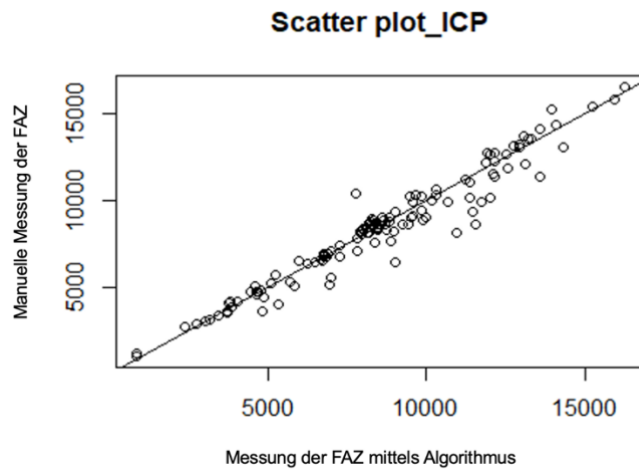


Abbildung 7 a) Scatter-Plot der Manuell und durch den Algorithmus ausgemessenen Bilder des Intermediären Kapillarplexus

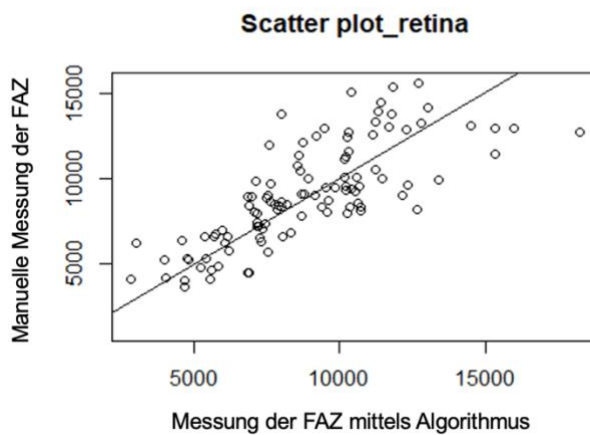


Abbildung 7 b) Scatter-Plot der Manuell und durch den Algorithmus ausgemessenen Bilder der Retina

Wie im Bland-Altman-Plot (Abbildung 7c) zu erkennen, konnten wir feststellen, dass sich die Mehrheit der Messungen um den Mittelwert herum ansiedeln und es nur sehr wenige Ausreißer hauptsächlich im Bereich der ICP-Auswertungen ober- und unterhalb der Standardabweichungen gibt und sich keine Unterscheidung zwischen hohen und niedrigen Messwerten zeigt.

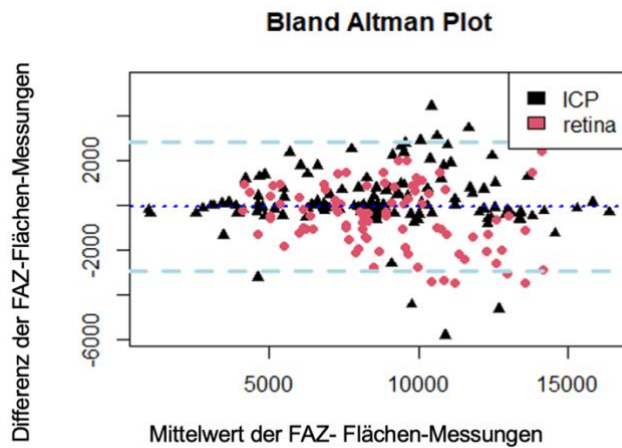


Abbildung 7 c) Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Messgenauigkeit zwischen den manuell ausgemessenen Bildern und den ausgemessenen Bildern des Algorithmus

Um die manuelle Messgenauigkeit zu überprüfen, wurden alle Bilder, welche mittels „ImageJ“ vermessen wurden nach einer Woche erneut ausgemessen. Die Vermessungen wurden anschließend miteinander verglichen. Wie in Abbildung 7 d) zu erkennen, konnte hier ebenfalls eine sehr genaue Reproduzierbarkeit der Messungen erzielt werden.

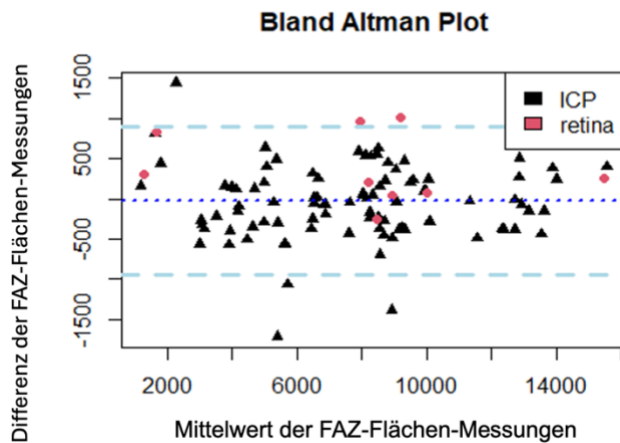


Abbildung 7 d) Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Messgenauigkeit der manuell ausgemessenen Bilder im Abstand von einer Woche

Diese Vorgehensweise wandten wir auch beim Algorithmus an und ließen ihn im Abstand von einer Woche alle 50 Bilder der ICP und Retina Schichten erneut

durchlaufen und ausmessen. Auch hier konnten wir nur wenige Ausreißer beider Gruppen vermerken (Siehe Abbildungen 7 e) bis 7f).

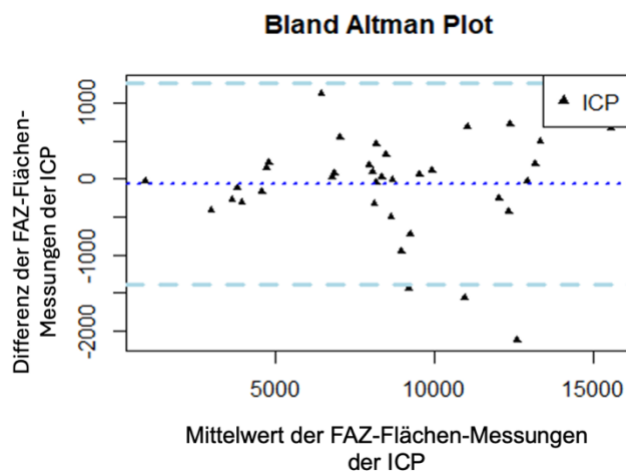


Abbildung 7 e) Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Messgenauigkeit der mittels Algorithmus ausgemessenen Bilder des Intermediären Kapillarplexus im Abstand von einer Woche

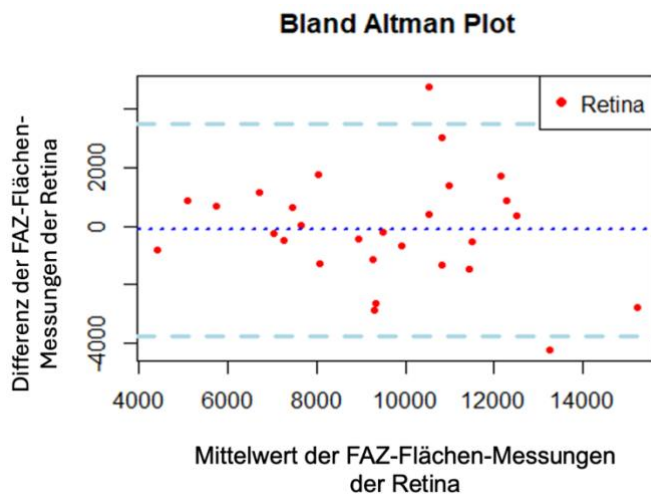


Abbildung 7 f) Bland-Altman-Plot zur Darstellung der Messgenauigkeit der mittels Algorithmus ausgemessenen Bilder der Retina im Abstand von einer Woche

4.3 Auswertung der Größe und Zirkularität der Fovealen Avaskulären Zone

Die Größe (in mm^2) der Fovealen Avaskulären Zone wird im Folgenden in Bezug auf verschiedene anthropometrische und systemische Parameter angegeben. Die Ergebnisse beziehen sich jeweils nur auf das rechte Auge.

Es zeigte sich eine annähernd normalverteilte Foveale Avaskuläre Zone um einen Mittelwert von $0,29\text{mm}^2$ mit wenigen Ausreißern nach oben (Abbildung 8 a).

In Bezug auf das Alter ließ sich feststellen, dass die Größe der Fovealen Avaskulären Zone mit dem Alter zunimmt (Abbildung 9a). Pro 10 Jahre zunehmenden Alters nahm die FAZ um $0,0017\text{mm}^2$ zu (Tabelle 7).

Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede konnte eine Variabilität in der Größe der Fovealen Avaskulären Zone (FAZ) festgestellt werden. Männer wiesen im Durchschnitt eine kleinere FAZ ($0,27\text{ mm}^2$) auf als Frauen ($0,31\text{ mm}^2$).

Die Analyse der adipösen Probanden zeigte, dass deren FAZ im Vergleich zu nicht adipösen Teilnehmern verkleinert war (Abbildung 9 o).

Ein weiterer Zusammenhang wurde im Bereich der ophthalmologischen Parameter identifiziert. Es wurde eine Vergrößerung der FAZ bei Patienten mit einem erhöhten sphärischen Äquivalent beobachtet (Abbildung 9 j). Alle 5 Dioptrien vergrößerte sich die FAZ um $0,007\text{ mm}^2$ (Tabelle 7). Im Hinblick auf zunehmende Achsenlänge konnte eine signifikante Verkleinerung der FAZ festgestellt werden (Abbildung 9 k). Die FAZ nahm pro 2 mm Achsenlänge um $0,015\text{ mm}^2$ ab (Tabelle 7).

Die Zirkularität (zc) der Fovealen Avaskulären Zone beschreibt das Verhältnis des Umfangs der FAZ zu einem Kreis mit derselben Fläche. Ein Wert nahe Null weist darauf hin, dass die gemessene Fläche weniger rund ist. Bei den auswertbaren FAZ konnte ein Mittelwert von $0,4 \pm 0,26$ festgestellt werden. Am häufigsten konnten Werte bei 0,0 und 0,5 festgestellt werden (Abbildung 8 b). Geschlechtsspezifisch zeigte sich, dass die Zirkularität der FAZ bei Männern etwas geringer war ($0,38 \pm 0,25$) als bei Frauen ($0,42 \pm 0,26$) (Tabelle 6).

Tabelle 6		Klinisches Profil der Studienteilnehmer bezogen auf die Größe und Zirkularität der FAZ		
		Gesamt (600)	Männer (318)	Frauen (282)
Größe der FAZ		$0,29 \pm 0,12$	$0,27 \pm 0,10$	$0,31 \pm 0,13$
	[mm^2]			
Zirkularität der FAZ		$0,40 \pm 0,26$	$0,38 \pm 0,25$	$0,42 \pm 0,26$

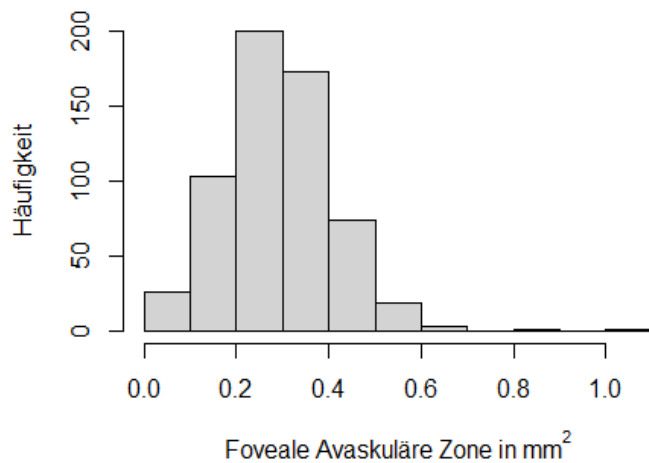


Abbildung 8 a) Verteilung der Fovealen Avaskulären Größe der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

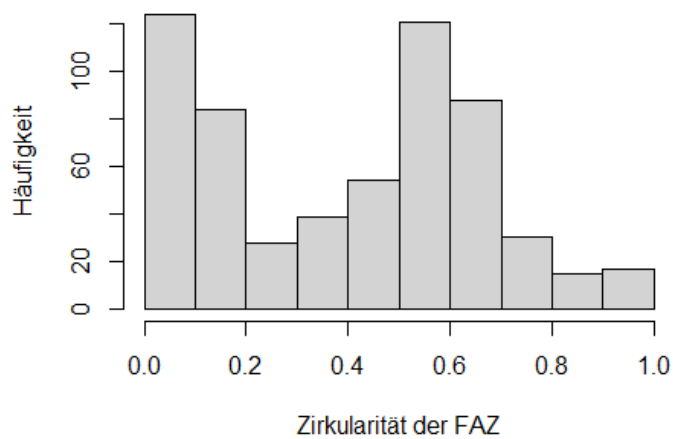


Abbildung 8 b) Verteilung der Zirkularität der Fovealen Avaskulären Zone der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

4.4 Univariate Analyse

In der Univariaten Analyse werden die verschiedenen Parameter (Anthropometrische Daten, Anamnese-Parameter, Blutwerte, Systemische Erkrankungen) einzeln in Beziehung zur Größe der Fovealen Avaskulären Zone gesetzt.

Tabelle 7		Univariate Analyse- Größe der FAZ in Bezug auf systemische, kontinuierliche und ophthalmologische Parameter		
	B	p-Wert	2,5% KI	97,5% KI
Anthropometrische Daten				
Geschlecht = weiblich	0.036	0.0002	0.017	0.055
Alter	0.0017	0.0003	0.0008	0.003
Body-Mass-Index	-0.0007	0.51	-0.003	0.001
Mittlerer Arterieller Blutdruck [mmHg]	-0.0003	0.57	-0.001	0.0007
Systolisch RR	0.0003	0.36	-0.0003	0.001
Diastolisch RR	-0.001	0.08	-0.002	0.0001
Anamnese-Parameter				
Raucher	-0.003	0.83	-0.029	0.024
Sozioökonomischer Status	-0.001	0.40	-0.003	0.001
Blutwerte				
HbA1c	6.799e-05	0.99	-0.017	0.017
Systemische Erkrankungen				
Arterielle Hypertonie	0.015	0.12	-0.004	0.034
Adipositas	-0.008	0.01	-0.031	0.014
Keinen diagnostizierten Diabetes Mellitus	0.011	0.56	-0.025	0.046
Prädiabetes	0.012	0.27	-0.01	0.034
Diabetes Mellitus	-0.01	0.64	-0.053	0.032
Ophthalmologische Parameter				
Sphärisches Äquivalent	0.007	0.004	0.002	0.011
Achsenlänge	-0.015	0.005	-0.025	-0.004

In der Univariaten Analyse wurde das Alter mit einer Vergrößerung der Fovealen Avaskulären Zone in Verbindung gebracht (p-Wert = 0,0003). Außerdem konnte beim weiblichen Geschlecht ein Zusammenhang mit der Größe der FAZ festgestellt werden (p-Wert = 0.0002). Zusätzliche Prädiktoren waren Adipositas (p-Wert = 0.01), sowie das Sphärische Äquivalent (p-Wert = 0.004) und die Achsenlänge (p-Wert = 0.005).

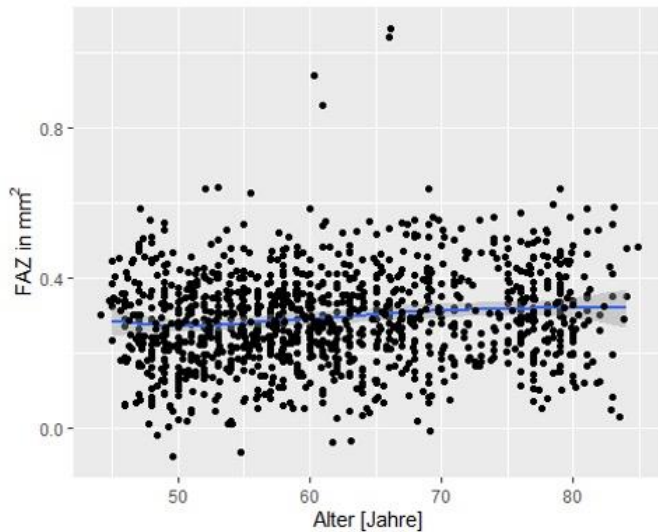


Abbildung 9 a) Verteilung des Alters der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

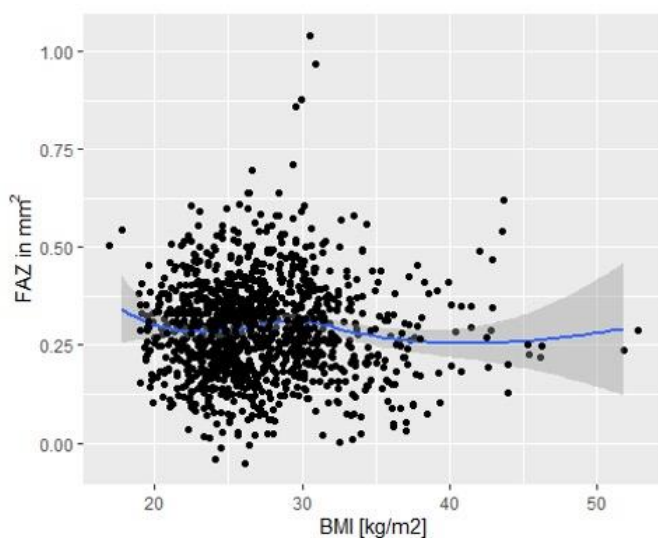


Abbildung 9 b) Verteilung des Body-Mass-Index der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

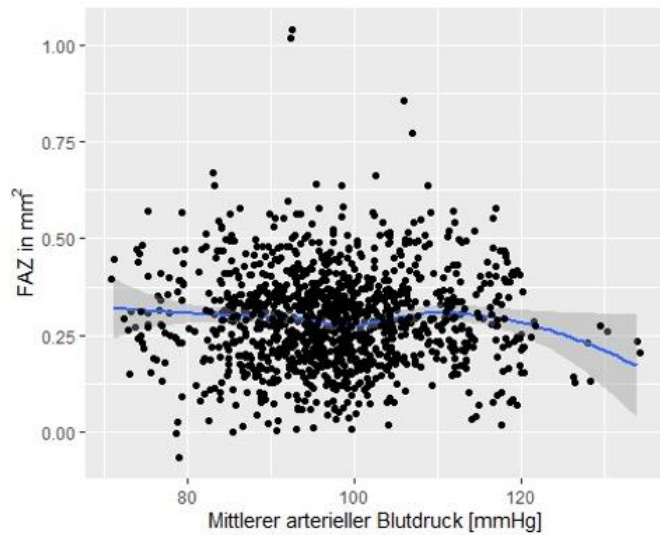


Abbildung 9 c) Verteilung des Mittleren Arteriellen Blutdrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

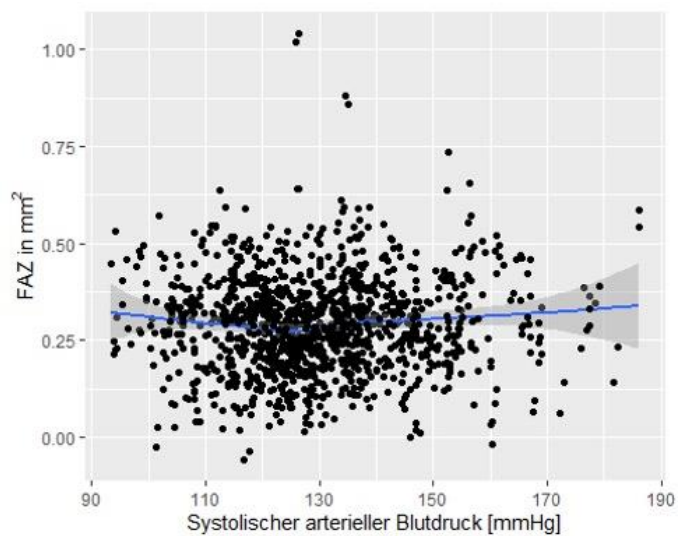


Abbildung 9 d) Verteilung des Systolischen Arteriellen Blutdrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

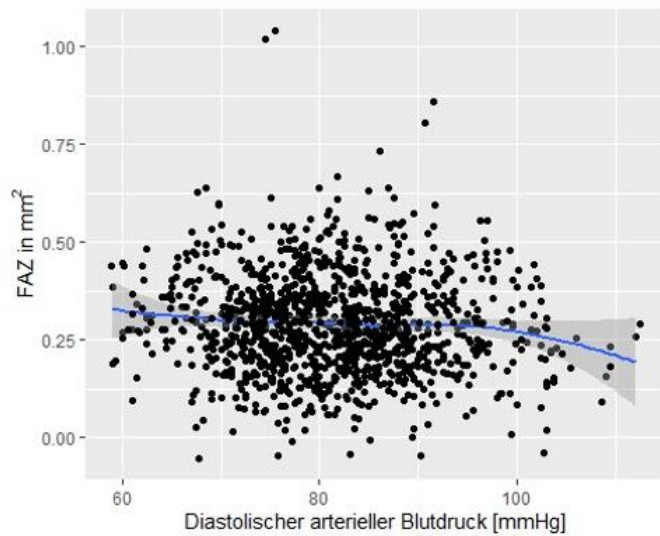


Abbildung 9 e) Verteilung des Diastolischen Arteriellen Blutdrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

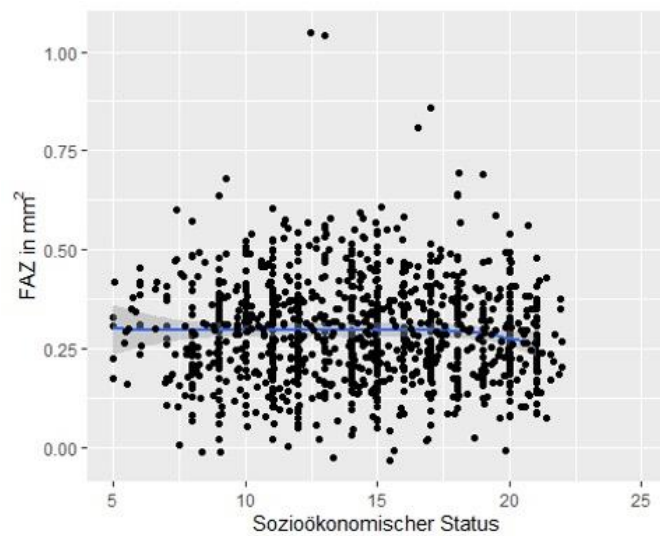


Abbildung 9 f) Verteilung des Sozioökonomischen Status der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

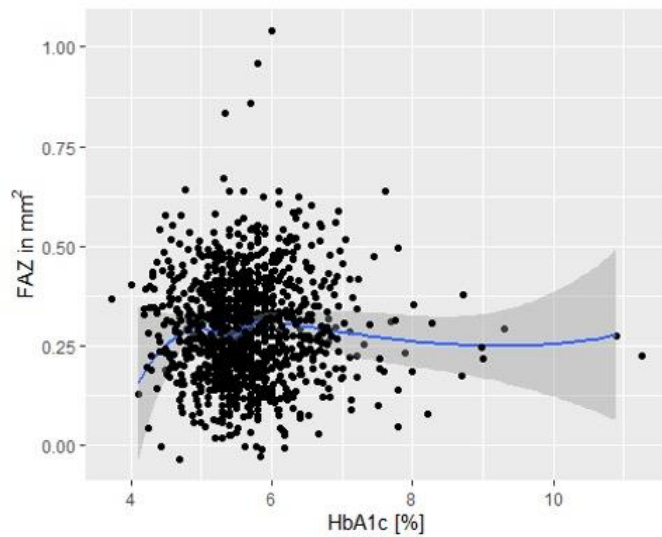


Abbildung 9 g) Verteilung des HbA1c-Wertes der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

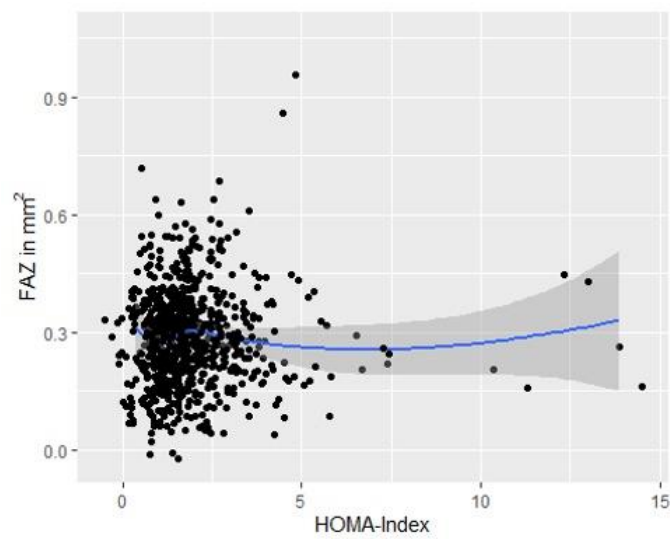


Abbildung 9 h) Verteilung des HOMA-Index der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

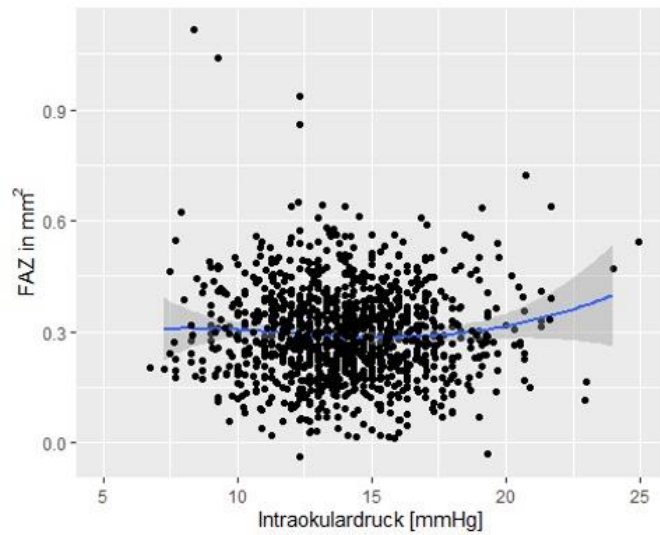


Abbildung 9 i) Verteilung des Intraokulardrucks der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

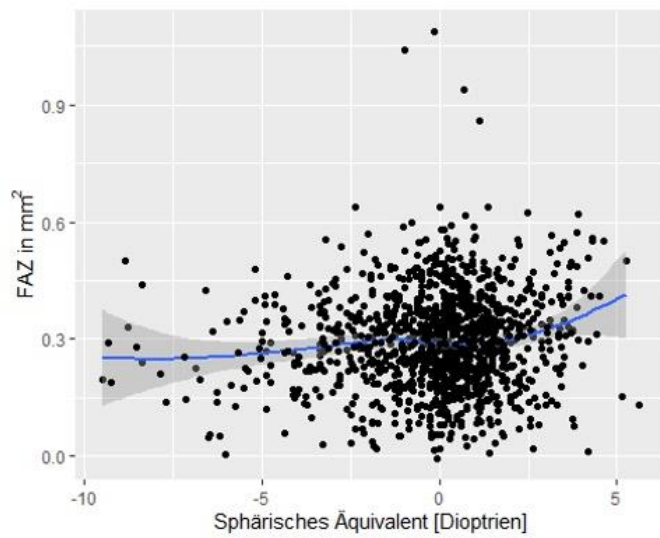


Abbildung 9 j) Verteilung des Sphärischen Äquivalents der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

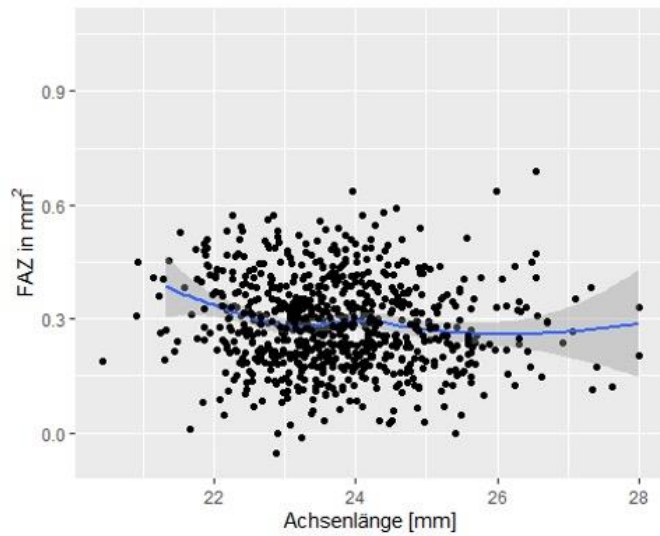


Abbildung 9 k) Verteilung der Achsenlänge der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

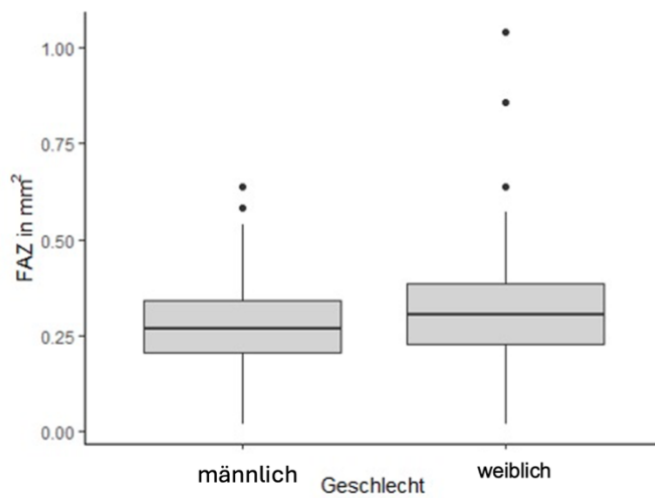


Abbildung 9 l) Verteilung des Geschlechts der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

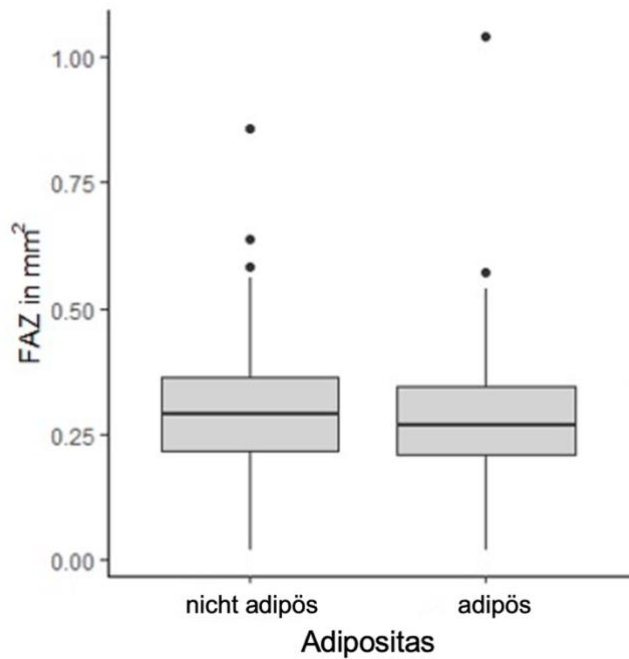


Abbildung 9 m) Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

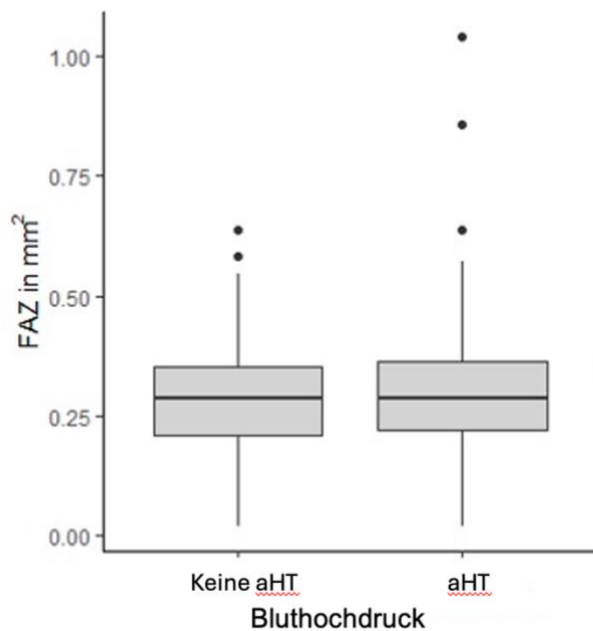


Abbildung 9 n) Verteilung von Arterieller Hypertonie und keiner Arteriellen Hypertonie der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

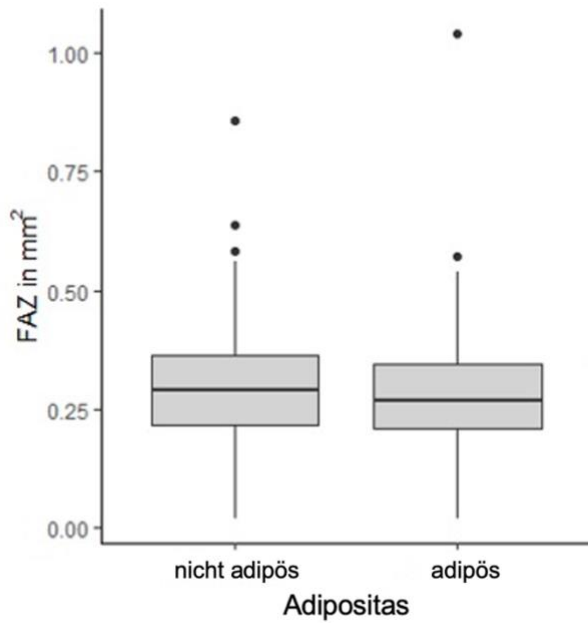


Abbildung 9 o) Verteilung von Adipösen und nicht Adipösen der in die Analyse eingeschlossenen Studienprobanden bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

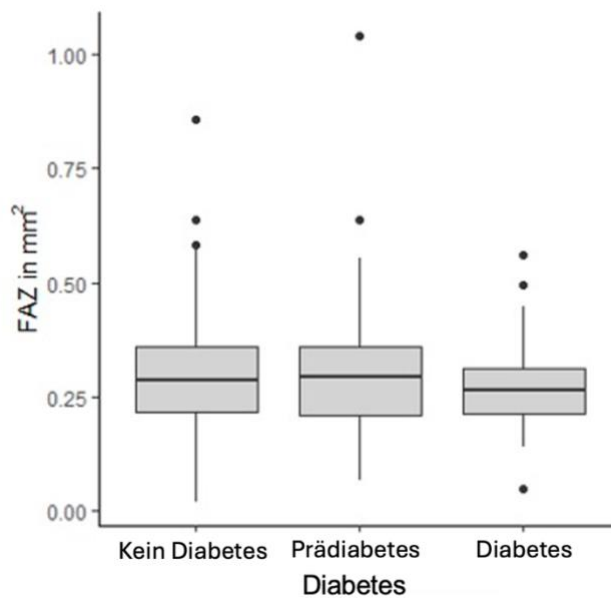


Abbildung 9 p) Verteilung von Probanden, welche in die Analyse eingeschlossenen wurden und keinen Diabetes Mellitus, einen Prädiabetes oder einen diagnostizierten Diabetes Mellitus aufwiesen, bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Ergebnisse der Gutenberg Gesundheitsstudie 2017-2022.

4.5 Multivariable Analyse

Bei der Multivariablen Analyse werden verschiedene zu untersuchende Parameter in Beziehung zueinander genommen und der Zusammenhang mit der Fläche der Fovealen Avaskulären Zone untersucht. Tabelle 8 präsentiert die Ergebnisse der Assoziationsanalyse, bei der Alter, Geschlecht und das Sphärische Äquivalent als abhängige Variablen berücksichtigt werden.

Tabelle 8	Multivariable Analyse: Größe der FAZ mit Alter, Geschlecht und Sphärisches Äquivalent			
	B	p-Wert	2,5% KI	97,5% KI
Alter	0.002	0.001	0.0006	0.002
Geschlecht (weiblich)	0.038	<0.0001	0.020	0.057
Sphärisches Äquivalent	0.005	0.025	0.0007	0.010

Bei den Ergebnissen der in Tabelle 8 aufgelisteten multivariablen Assoziationsanalyse konnte ein Zusammenhang der Fläche der Fovealen Avaskulären Zone bezogen auf die Parameter Alter, Geschlecht und Sphärisches Äquivalent festgestellt werden. Diese drei Faktoren beeinflussen die FAZ in ihrer Größe signifikant (Alter: p-Wert = 0.001; Geschlecht: p-Wert = 5.19e-05; Sphärisches Äquivalent: p-Wert = 0.025).

Tabelle 9				
Multivariable Analyse: Größe der FAZ mit systemischen Erkrankungen				
	B	p-Wert	2,5% KI	97,5% KI
Alter	0.001	0.014	0.0003	0.002
Geschlecht weiblich	= 0.038	0.0001	0.019	0.058
Sphärisches Äquivalent	0.005	0.024	0.0007	0.100
Sozioökonomischer Status	0.001	0.421	-0.001	0.003
Prädiabetes	3.341e -05	0.998	-0.023	0.023
Diabetes Mellitus	-0.013	0.532	-0.056	0.029
Adipositas	-0.008	0.480	-0.032	0.015
Arterielle Hypertonie	0.013	0.224	-0.008	0.034
Raucher	0.011	0.446	-0.017	0.039

Schaute man sich die multivariable Assoziationsanalyse der Parameter Alter, Geschlecht, Sphärisches Äquivalent, Sozioökonomischer Status, Prädiabetes, Diabetes Mellitus, Adipositas, Arterielle Hypertonie sowie Rauchender Probanden an, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Größe der FAZ nur in Verbindung mit den Parametern Alter (p-Wert = 0.014), Geschlecht (p-Wert = 0.0001) und dem Sphärischen Äquivalent (p-Wert = 0.024).

Tabelle 10 Multivariable Analyse: Größe der FAZ mit kontinuierlichen systemischen Parametern

	B	p-Wert	2,5% KI	97,5% KI
Alter	0.002	0.003	0.001	0.003
Geschlecht weiblich	= 0.037	0.002	0.013	0.060
Sphärisches Äquivalent	0.003	0.233	-0.002	0.009
Sozioökonomischer Status	0.001	0.338	-0.002	0.004
HbA1c	-0.002	0.873	-0.022	0.019
HOMA- Index	0.002	0.747	-0.008	0.011
Body-Mass-Index	-0.001	0.738	-0.003	0.002
Mittlerer Arterieller Blutdruck	0.0004	0.538	-0.001	0.002
Raucher	0.008	0.652	-0.027	0.043

In Tabelle 10 zu sehen sind die Ergebnisse der Multivariablen Analyse unter Einbeziehung der kontinuierlichen systemischen Parameter Alter, Geschlecht, Sphärisches Äquivalent, Sozioökonomischer Status, HbA1c- Wert, HOMA- Index, Body-Mass-Index, Mittlerer Arterieller Blutdruck sowie Raucher, bezogen auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone. Eine signifikante Korrelation konnte hier nur beim Alter (p-Wert = 0.003) und dem Geschlecht (p-Wert = 0.002) der Probanden festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Allgemein

Die in dieser Dissertation erhobenen Daten stammen aus der Gutenberg-Gesundheitsstudie. Bei dieser handelt es sich um eine bevölkerungsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie mit Probanden aus dem Kreis Mainz und Bingen in Rheinland-Pfalz. Durch die Teilnehmeranzahl von etwas über 15.000 Probanden ist die recht große Kohorte annähernd repräsentativ auf die Bevölkerung Deutschlands übertragbar, durch ihre Regionalität sollte man die Ergebnisse dennoch eher als richtungsweisend betrachten. Bei der Studie wurden an den Patienten standardisierte kardiovaskuläre, ophthalmologische sowie allgemeinmedizinische Tests erhoben. Somit bietet die Gutenberg-Gesundheitsstudie die Möglichkeit, ophthalmologische Parameter und Erkrankungen im Zusammenhang zu systemischen Erkrankungen sowie Allgemeinen Anthropometrischen Daten zu geben.

In dieser Dissertation betrachteten wir die Aufnahmen des Augenhintergrundes mittels Optischer Kohärenztomographie Angiografie des rechten Auges, genauer gesagt der Fovealen Avaskulären Zone der Probanden der 10-Jahres-Nachuntersuchung. Diese erstreckte sich über den Zeitraum von 2017 bis 2022 und es nahmen 9971 der Patienten teil. Auswertbare Aufnahmen des rechten Auges konnten allerdings nur von 600 der Teilnehmer generiert werden.

Die Auswertung der OCTA-Bilder der ICP und Retina erfolgte durch einen programmierten Algorithmus. Um diesen zu entwickeln wurden insgesamt 50 zufällig ausgewählte Bilder zunächst manuell mithilfe des Programmes „ImageJ“ vergrößert und ausgemessen und mit den Messwerten des Algorithmus verglichen. Hier zeigte sich eine hohe Übereinstimmung mit der manuellen Messung, wie auch in der Retest-Reliabilität. Im Anschluss wurden die OCTA-Bilder nach Projektions- und Bewegungsartefakten, sowie nach schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis oder nicht vollständig aufgezeichneten Bildern begutachtet und gegebenenfalls aussortiert. Anschließend maß der Algorithmus die übrig gebliebenen 550 Bilder aus.

Die aufgetretenen Artefakte der Bilder ließen sich auf verschiedene Faktoren zurückführen. Die Probanden mussten während der Aufnahme für circa 20 Sekunden einen Punkt fixieren und den Kopf vollständig stillhalten. Außerdem wurden die

Teilnehmer dazu angehalten nicht zu oft hintereinander zu blinzeln. Somit gab es eine gewisse „Fehlerquelle“ auf Seiten der Patienten. Hinzu kommt, dass auch das geschulte Fachpersonal unter Umständen eine fehlerhafte oder unzureichende Einstellung des OCTA-Gerätes auswählte und die Aufnahmen so nicht optimal angefertigt wurden. Weiterhin wurden in dieser Dissertation nur die Fovealen Avaskulären Zonen auf Höhe der ICP und Retina Schicht der rechten Augen verwendet, sodass auch bei gelungenen Messungen unter Umständen nur eine der Schichten gut abgebildet war und die Aufnahmen für diese Arbeit dennoch nicht verwertbar waren.

5.2 Größe und Zirkularität der Fovealen Avaskulären Zone

Die in dieser Dissertation erhobenen Daten zur Zirkularität der Fovealen Avaskulären Zone zeigten einen durchschnittlichen Wert von $0,4 \pm 0,26$. Dabei betrug der Mittelwert bei Männern $0,38 \pm 0,25$ und bei Frauen $0,42 \pm 0,26$.

Die Zirkularität kann ebenfalls als ein wichtiger Marker zur Beurteilung der FAZ auf pathologische Reaktionen sein. So konnte festgestellt werden, dass die FAZ bei gesunden Probanden einer annähernd runden Fläche gleicht (kreisförmig oder elliptisch), welche von einer durchgehenden Kapillarschleife in seinem Umfang begrenzt wird. Sind Patienten an einem DM oder bereits einer DR erkrankt, so verändert sich die FAZ oftmals zu einem kreisrunden oder deutlich geschwungeneren Bereich, da der partielle Ausfall von Kapillaren zu einer Vergrößerung des Umfangs der FAZ führt und die Zirkularität folglich abnimmt. Somit ist die Zirkularität ein wichtiger Faktor zur Beurteilung des DR- Schweregrades. (118)

In dieser Dissertation konnte ein Durchschnitt der Fläche der FAZ von $0,29\text{mm}^2 \pm 0,12$ gefunden werden. Zudem stellten wir fest, dass Männer im Mittel eine kleinere Foveale Avaskuläre Zone ($0,27\text{mm}^2 \pm 0,10$) aufwiesen als Frauen ($0,31\text{mm}^2 \pm 0,13$). Dieses Ergebnis wird in Kapitel 5.3 diskutiert.

5.3 Univariate Analyse

In der univariaten Analyse bezogen wir gezielt verschiedene Parameter auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone der Probanden und untersuchten die Ergebnisse.

Die Ergebnisse der im Rahmen dieser Dissertation und der Gutenberg-Gesundheitsstudie erhobenen Datenanalyse zeigten, dass die Foveale Avaskuläre Zone pro Lebensdekade um $0,0017\text{mm}^2$ zunahm. Besonders ab einem Alter von 50 Jahren wurde eine Vergrößerung der FAZ beobachtet, wobei die Größe im Durchschnitt ab dem 70. Lebensjahr nahezu stagnierte und nicht weiter zunahm. Der maximale Wert konnte zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr dokumentiert werden, während die niedrigsten Werte bei Personen unter 50 Jahren festgestellt wurden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Falavarjani et al (119) in ihrer Studie, bei welcher 70 Personen der Iranischen Bevölkerung untersucht wurden. Hier vergrößerte sich die FAZ signifikant mit zunehmendem Alter. Auch bei Verma et al (120) konnte bei einer Anzahl von 116 gesunden Teilnehmern aus Indien in den Lebensdekaden von 10-80 eine aussagekräftige Zunahme der FAZ ab einem Alter von 60 Jahren beobachtet werden. In einer prospektiven Querschnittsstudie von Zhou et. al (121) wurden die Fovealen Avaskulären Zonen von insgesamt 263 Probanden mittels OCTA ausgemessen und man kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Alter positiv mit der Fläche der FAZ korrelierte. Hier nahm diese mit jedem Jahr zunehmenden Alters um $0,0011\text{mm}$ zu.

Andere Studien zeigten jedoch keine Korrelation der FAZ mit dem Alter. So zum Beispiel in einer Querschnittsstudie von Ghassemi et. al (122), welche bei der Untersuchung der oberflächlichen und tiefen Kapillarplexus keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der 112 Teilnehmern (zwischen 12 und 67 Jahren) und einer Zunahme der Größe der FAZ feststellen konnten ($p > 0,05$). Auch in der prospektiven Querschnittsstudie von Fujiwara et. al (123) mit insgesamt 144 japanischen Probanden im Alter von 10 bis 79 Jahren ließ sich keine Korrelation der Zunahme der Fläche der FAZ mit steigendem Alter feststellen. Gupta et. al (124) kamen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen: Bei 100 indischen Teilnehmern konnte keine Korrelation der FAZ mit dem Alter ermittelt werden.

Es gibt verschiedene Annahmen, weshalb sich die FAZ mit zunehmendem Alter vergrößern könnte. Einige gehen davon aus, dass es durch hormonelle Schwankungen bei Frauen in den Wechseljahren durch einen Abfall des Östrogenspiegels und bei Männern durch eine Abnahme des zirkulierenden

Testosterons zu Veränderungen in der Netzhaut kommt. Ein weiterer Anhaltspunkt ist, dass die Kapillaren der Makula mit zunehmendem Alter abnehmen könnten und die FAZ sich somit vergrößert. (125)

Schaute man sich an, inwiefern das Geschlecht mit der Größe der FAZ korrelierte, so zeigte sich, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und einer größeren FAZ gab ($p < 0,001$). Frauen wiesen im Durchschnitt eine FAZ von $0,31 \pm 0,13 \text{ mm}^2$ auf, wohingegen dieser bei den männlichen Teilnehmern bei $0,27 \pm 0,10 \text{ mm}^2$ lag.

Dieser Zusammenhang wird auch in einigen anderen Studien beschrieben. So zum Beispiel in einer Arbeit von Gómez-Ulla et. al (125), in welcher die Foveale Avaskuläre Zone mittels Optischer Kohärenztomographie- Angiografie von 120 gesunde Probanden im Alter von 10 bis 69 Jahren untersucht wurde. Ausgemessen wurden hier der Oberflächliche und Tiefe Kapillarplexus. Festgestellt wurde, dass die FAZ- bei Frauen signifikant größer war ($0,297 \text{ mm}^2$) als bei Männern ($0,254 \text{ mm}^2$). Morales et al. (126) untersuchten in ihrer Studie an 92 Kindern im Altern von 7 bis 18 Jahren unter anderem die Größe der FAZ. Sie konnten ebenfalls eine vergrößerte FAZ beim weiblichen Geschlecht erkennen ($p = 0,02$). In der Arbeit von Gupta et. al (124) wurde derselbe Zusammenhang festgestellt. Hier wiesen Frauen sowohl im oberflächlichen als auch im tiefen Plexus eine größere FAZ auf als Männer. Auch die Studie von O'Shea et. al (127) unterstützt die Ergebnisse dieser Dissertation. Sie untersuchten an 154 Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren die FAZ. Ein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf das weibliche Geschlecht konnte ebenfalls verzeichnet werden ($p = 0,022$).

Jedoch lassen sich ebenso Studien finden, in welchen kein Zusammenhang zwischen der Größe der FAZ und dem Geschlecht festgestellt werden konnten. So beispielweise bei einer Arbeit von Plaitano et. al (128). Hier wurden OCTA-Aufnahmen bei 111 Kindern angefertigt und es zeigte sich keine größere FAZ bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Karakucuk et. al (129) in Ihrer Studie an 30 gesunden Kindern im Alter von 6 bis 15 Jahren. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Fläche der FAZ erfassen.

Nun lässt sich feststellen, dass die beiden zuletzt genannten Studien ausnahmslos mit Kindern durchgeführt wurden und unsere Studie hauptsächlich erwachsene Teilnehmer mit einbezogen hat. So lag das Durchschnittsalter der Probanden dieser Arbeit bei $61,54 \pm 10,25$, sodass sich nicht ausschließen lässt, ob der Zusammenhang

des weiblichen Geschlechts mit einer größeren Fovealen Avaskulären Zone weniger deutlich ausgefallen wäre, wenn vermehrt jüngere Teilnehmer respektive Kinder miteinbezogen worden wären. Wie oben bereits beschrieben ist bisweilen nicht geklärt, wieso sich häufig, wie in dieser Dissertation festgestellt, bei dem weiblichen Geschlecht eine größere FAZ darstellt.

In dieser Studie stellten wir bei der univariaten Analyse einen negativen Zusammenhang zwischen Adipositas und der Größe der FAZ fest ($p= 0,01$). Von insgesamt 600 Teilnehmern wurden 23,1% (138) mit einer Adipositas diagnostiziert. Adipöse Probanden wiesen im Vergleich zu nicht adipösen Probanden eine kleinere FAZ auf.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Ozgur et. al (130). Sie untersuchten in ihrer Studie 105 Probanden, welche in verschiedene Gruppen eingeteilt wurden. Die Gruppe der adipösen Teilnehmer zeigten ebenfalls eine kleinere FAZ im tiefen Kapillarplexus. Hingegen zeigte eine Arbeit von Rolland et. al (131), dass es keinen signifikanten Unterschied der FAZ von Adipösen zu nicht Adipösen Probanden gab. Insgesamt wurden 47 Teilnehmer untersucht, von welchen 24 mit Adipositas diagnostiziert waren. Alacamli et. al (132) kamen in ihrer Studie an insgesamt 92 Probanden, von welchen 56 mit Adipositas diagnostiziert wurden, zu einem anderen Ergebnis. In ihrer Arbeit zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Adipositas und der Fläche der FAZ.

Adipositas kann zu verschiedensten pathologischen Veränderungen führen. Unter anderem konnte nachgewiesen werden, dass sich durch dieses Krankheitsbild und das damit einhergehende vermehrte Fettgewebe die Venolen im Körper vergrößern, sich Netzhautarteriolen verengen und es somit zu einer Mikrovaskulären Dysfunktion kommen kann. Weiterhin kann es durch einen niedrigeren Stickoxidspiegel (NO) bei adipösen Patienten zu einer Erweiterung der Blutgefäße kommen, welches sich ebenfalls auf die Durchblutung in der FAZ auswirken kann. Diese Gefäßveränderungen könnten eine vergrößerte FAZ bei Probanden mit Adipositas erklären.

Wir betrachteten zusätzlich Zusammenhänge mit dem Sphärischen Äquivalent. Dieses zeigte eine positive Korrelation mit der Größe der FAZ ($p= 0,004$), nahm also mit dem Brechkraftfehler zu. Der Mittelwert der 600 Probanden lag bei 0,12 Dioptrien, wobei der Durchschnitt bei den männlichen Teilnehmern bei 0,25 Dioptrien und bei den

weiblichen Teilnehmerinnen bei 0,12 Dioptrien lag. Mit Zunahme des Sphärischen Äquivalents um 1 Dioptrie nahm die Fläche der FAZ um 0.007mm^2 zu.

Morales et. al (126) konnten im Gegensatz zu dieser Dissertation keinen Zusammenhang zwischen dem Retraktionsfehler und der Größe der FAZ verzeichnen. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in der Arbeit von Gupta et. al (124), welche keine Korrelation des Sphärischen Äquivalents mit der Fläche der FAZ im oberflächlichen und tiefen Kapillarplexus feststellen konnten.

Gołębiewska et. al (133) untersuchten in ihrer Studie aus Polen 89 Kinder mit einer Myopie und nahmen in die Kontrollgruppe 54 emmetrope Probanden auf. In ihren Ergebnissen zeigte sich, dass der FAZ-Bereich in der Gruppe mit den myopischen Kindern signifikant größer war als jener in der Kontrollgruppe ($p= 0,01$).

Einen signifikanten Zusammenhang mit der Fläche der FAZ konnten wir ebenfalls in Bezug auf die Achsenlänge feststellen ($p= 0,005$). Insgesamt korrelierte diese negativ mit der Fläche der FAZ, sodass die FAZ um 0.015mm^2 kleiner war pro Zunahme der Achsenlänge um 1mm. Im Durchschnitt lag die Achsenlänge bei 23,61mm, wobei sich diese zwischen Männern (23,81mm) und Frauen (23,38) nicht signifikant unterschied. Ähnliche Ergebnisse verzeichneten Zhou et. al (121) in Ihrer Querschnittstudie mit 262 gesunden chinesischen Probanden. Sie konnten ebenfalls feststellen, dass die Achsenlänge negativ mit der Fläche der FAZ in Verbindung stand. Hier verkleinerte sich diese um 0.018mm^2 pro Zunahme der Achsenlänge um 1mm. Auch Gupta et. al (124) unterstützt unsere Ergebnisse. In ihrer Beobachtungsquerschnittstudie an 100 indischen Probanden wurde eine negative Korrelation der Fläche der FAZ mit der Achsenlänge im oberflächlichen und tiefen Kapillarplexus verzeichnet.

In der Arbeit von Fujiwara et. al (123) konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Achsenlänge und der Größe der FAZ festgestellt werden. Sie untersuchten die Makula mittels OCTA bei 144 Teilnehmern der prospektiven Querschnittstudie. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Wen et. al (134) in ihrer chinesischen Studie an 75 Probanden. Sie stellten ebenfalls keine Korrelation zwischen der Achsenlänge und der Fläche der FAZ fest.

5.4 Multivariable Analyse

Im Rahmen einer multivariablen Analyse untersuchten wir verschiedene Parameter in Kombination hinsichtlich ihres Zusammenhangs auf die Fläche der Fovealen Avaskulären Zone.

Zunächst bezogen wir die Parameter Alter, Geschlecht und das Sphärische Äquivalent auf die Fläche der FAZ. Wir konnten feststellen, dass sie nicht nur in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation aufwiesen, sondern auch unabhängig voneinander in dieser multivariablen Analyse.

Im nächsten Schritt bezogen wir die Parameter Alter, weibliches Geschlecht, Sphärisches Äquivalent, Sozioökonomischer Status, Prädiabetes, Diabetes mellitus, Adipositas, Arterielle Hypertonie und Raucher auf die Größe der FAZ. Hier konnten wir erneut nur einen Zusammenhang mit den drei Größen Alter, weibliches Geschlecht und Sphärisches Äquivalent verzeichnen, jedoch nicht bei den anderen Kenngrößen. Zuletzt untersuchten wir noch, wie kontinuierliche systemische Parameter (Alter, weibliches Geschlecht, Sphärisches Äquivalent, SES, HbA1c-Wert, HOMA-Index, BMI, mittlerer arterieller Blutdruck und Raucher) sich auf die Fläche der FAZ auswirkten. Hier zeigte sich, dass nur noch das Alter und das weibliche Geschlecht signifikant mit der Größe der FAZ korrelierten.

Wir konnten also in unserer Arbeit feststellen, dass das Alter und das weibliche Geschlecht nicht nur als unabhängige Variablen mit der Fläche der FAZ zusammenhängten, sondern auch unter Adjustierung für andere Parameter. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung und Relevanz dieser Faktoren in Bezug auf unsere Untersuchung der Fläche der FAZ.

5.5 FAZ in Bezug auf Diabetes Mellitus

Zusätzlich sollten in dieser Doktorarbeit die Zusammenhänge zwischen an Diabetes mellitus erkrankten Patienten und der Fovealen Avaskulären Zone untersucht werden. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen der Erkrankung und einer damit einhergehenden Vergrößerung der FAZ feststellen. Hierbei differenzierten wir zwischen Probanden ohne Diabetes mellitus, solche mit einem Prädiabetes und

Patienten mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus. Keine der Gruppen standen in einem Zusammenhang mit der Fläche der FAZ.

In einigen anderen Arbeiten konnte das Gegenteil festgestellt werden. So beispielsweise in einer retrospektiven Studie von Onoe et al. (135). Hier wurden 29 Teilnehmer mit einem Typ1-Diabetes mellitus mittels Optischer Kohärenztomographie-Angiographie untersucht und mit einer Kontrollgruppe von insgesamt 24 Probanden verglichen. Es konnte eine signifikant größerer FAZ bei den T1DM Patienten festgestellt werden ($p=0,02$). Auch bei einer Studie von Ciloglu et al. (136) in welcher 49 Personen mit einem diagnostizierten Typ2-Diabetes mellitus mit einer Kontrollgruppe von 45 Probanden verglichen und mittels OCTA untersucht wurden, zeigte sich eine signifikant größere FAZ der T2DM Patienten ($p < 0,001$). In den beiden oben aufgeführten Studien wurden jeweils der tiefe und der oberflächliche kapillare Plexus untersucht. Mastropasqua et. al (137) konnten bei 60 an Diabetes mellitus erkrankten Probanden ebenfalls eine signifikant größere FAZ bei proliferativer DR und mittelschwerer bis schwerer nicht-proliferativer DR im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnen. Takase et. al (138) stellten in ihrer Arbeit fest, dass auch Probanden ohne eine Diabetische Retinopathie, jedoch mit einer Erkrankung an DM bereits eine vergrößerte FAZ im oberflächlichen Kapillarplexus im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Teilnehmer, welche zusätzlich an einer DR litten, zeigten nochmal eine signifikant größere Fläche der FAZ.

Scarinci et al. (139) unterstützen mit ihrer Studie die Ergebnisse dieser Dissertation. Sie verglichen 22 Patienten mit DM1 mit einer Kontrollgruppe 21 gesunder Probanden. Auch sie konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen DM1 und einer damit einhergehenden Vergrößerung der FAZ feststellen. Sie werteten ebenfalls den ICP aus und konnten hier keine Korrelation verzeichnen.

Zu den Limitationen dieser Dissertation gehört, dass diese zu wenige Probanden mit einer Diabetischen Retinopathie und insbesondere auch mit fortgeschrittenen Stadien der DR miteinschloss, wie es in bevölkerungsbasierten Studien zu finden ist, sodass wir aufgrund dessen keine signifikante Korrelation verzeichnen konnten. Zudem beziehen sich die Ergebnisse dieser Dissertation auf Messungen des intermediären Kapillarplexus und der gesamten Retina. Ein Großteil anderer Studien untersuchten hingegen den oberflächlichen und tiefen Kapillarplexus der Fovealen Avaskulären Zone. Somit ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Frühere Studien haben gezeigt, dass Mikroaneurysmen und mikrovaskuläre Veränderungen, welche durch DR

ausgelöst werden, besonders häufig im Intermediären Kapillarplexus auftreten. (139) Weiterhin haben wir in dieser Arbeit jeweils nur das rechte Auge der Teilnehmer untersucht und ausgewertet, sodass eine mögliche Veränderung der FAZ des linken Auges der Probanden nicht mit in die Ergebnisse miteinbezogen werden konnte. Anzuführen ist ebenso, dass die Untersuchungen mittels des OCTA-Gerätes vom Personal der Gutenberg-Gesundheitsstudie durchgeführt wurde und Fehler bei den Messungen nicht ausgeschlossen werden können. Die Mitarbeiter wurden zwar gründlich und umfassend ausgebildet und angeleitet, dennoch sind Aufnahmefehler aus verschiedensten Gründen nicht auszuschließen. Auch war nicht bei jedem Teilnehmer dieselbe Mitarbeiterin vorhanden und vorauszusetzen. Dies spiegelte sich eventuell in der Anzahl der auswertbaren Bilder wider. Zudem wurden die Probanden dazu aufgefordert, einige Fragebögen auszufüllen, wobei nicht nachverfolgt werden kann, inwiefern diese auch vollständig und wahrheitsgemäß beantwortet wurden. Die ausgewählten Teilnehmer beschränken sich ausschließlich auf den Landkreis Mainz-Bingen, sodass eine gewisse Regionalität gegeben ist und sich die erhobenen Daten und Ergebnisse unter Umständen nicht generalisiert auf die deutsche Bevölkerung übertragen lassen. Dennoch können die Resultate dieser Dissertation durch die große Kohorte und die stichprobenartige Auswahl der Probanden als richtungsweisend angesehen werden.

5.6 Schlussfolgerung

In dieser Dissertation konnten anhand von Daten der Gutenberg-Gesundheitsstudie wichtige Erkenntnisse bei der Untersuchung des Augenhintergrundes mittels OCTA gewonnen werden. Besonders die Zusammenhänge der Fläche der FAZ mit dem weiblichen Geschlecht, dem Alter, der Adipositas, der Achsenlänge und dem Sphärischen Äquivalent sind hervorzuheben. Zu einem großen Teil decken sich die Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen internationalen Studien, welche in der Literaturdiskussion und Diskussion hervorgehoben wurden, jedoch zeigte sich kein Zusammenhang mit Diabetes wie in anderen Studien.

6 Zusammenfassung

Die Netzhaut-Untersuchung erlaubt eine nicht-invasive Betrachtung kleinster Gefäße und deren Veränderung. Neue technologische Entwicklungen wie die OCT-Angiographie ermöglichen Kapillarstrukturen und deren Veränderungen darzustellen. Insbesondere im Bereich der Fovea ist die Kapillarstruktur der Netzhaut sehr feinmaschig ausgeprägt und weist dort eine Foveale Avaskuläre Zone auf, deren Größe und Konfiguration mit Krankheiten wie diabetischer Retinopathie assoziiert ist. Ziel dieser Arbeit ist es, die Verteilung und okuläre und systemische Assoziationen insbesondere mit Diabetes mellitus auf die Foveale Avaskuläre Zone der Makula in der deutschen Bevölkerung zu untersuchen. Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Dissertation bezieht sich darauf, inwiefern vaskuläre Veränderungen der Makula bei Patienten mit Diabetes mellitus erkennbar sind. Hierfür ist es wichtig ein möglichst breites Spektrum an Probanden mit einzubeziehen, daher wurde ein bevölkerungsbasierter Ansatz gewählt.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine bevölkerungsbasierte, prospektive Kohortenstudie in der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Insgesamt wurden 15.010 Teilnehmer von 2007-2012 aus dem Landkreis Mainz-Bingen in einem Studienzentrum diversen Untersuchungen unterzogen, unter anderem wurden einige ophthalmologische Parameter untersucht. Diese Dissertation arbeitete mit den Daten der 10-Jahres-Nachuntersuchung von 2017 bis 2022, welche insgesamt 9971 Probanden miteinschloss, wobei von 600 Personen auswertbare OCTA- Bilder vorlagen. Für die Auswertung der aufgenommenen Bilder entwickelten wir einen Algorithmus, welcher die Foveale Avaskuläre Zone der Makula automatisiert ausmaß und der zu manuellen Messungen vergleichen wurde. Mittels einer univariablen und einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse untersuchten wir die Zusammenhänge der Größe der FAZ mit systemischen und anthropometrischen Daten der Teilnehmer.

Die durchschnittliche Fläche der Fovealen Avaskulären Zone konnte bei $0,29\text{mm}^2$ verzeichnet werden. Diese korrelierte signifikant positiv mit dem Alter der Probanden und nahm pro 10 Jahr Alter um $0,0017\text{mm}^2$ zu. Zudem konnten wir feststellen, dass das weibliche Geschlecht im Mittel eine größere FAZ aufwies ($0,31\text{mm}^2$) als das

männliche Geschlecht ($0,27\text{mm}^2$). Weiterhin untersuchten wir Zusammenhänge spezifischer ophthalmologischer Parameter mit der FAZ. Hier verzeichneten wir eine positive Korrelation dieser mit dem Sphärischen Äquivalent, sodass sich die Fläche pro Zunahme von 5 Dioptrien um $0,007\text{mm}^2$ vergrößerte. In Bezug auf die Achsenlänge konnten wir entsprechend eine negative Korrelation feststellen. Hier verkleinerte sich die FAZ pro 2mm Achsenlänge um $0,015\text{mm}^2$.

Die Multivariable Analyse wies im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen lediglich eine Assoziation mit dem Alter, dem weiblichen Geschlecht und dem Sphärischen Äquivalent auf, wohingegen bei der Untersuchung mit kontinuierlichen und systemischen Parametern einzig das Alter und das weibliche Geschlecht signifikant einen Zusammenhang mit der Fläche der FAZ standen, nicht jedoch Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes oder Raucher-Status.

Die Ergebnisse dieser Dissertation decken sich größtenteils mit Forschungsergebnissen aus einigen anderen internationalen Studien. Die Größe der FAZ weist einen Zusammenhang mit dem Geschlecht, Alter und dem Refraktionsfehler auf. Keinen Zusammenhang konnten wir in Bezug auf Diabetes mellitus oder andere systemische Erkrankungen verzeichnen. Dies könnte aufgrund einer zu geringen Anzahl an Probanden mit einer Diabetischen Retinopathie in Verbindung gebracht werden und deren Veränderung als früher diagnostischer Marker wird in fortlaufenden Analysen der Gutenberg-Gesundheitsstudie betrachtet werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Sachsenweger M. Duale Reihe - Augenheilkunde. Stuttgart: Thieme; 2003. p.
2. Lang GK. Augenheilkunde. Stuttgart: Thieme; 2019. p.
3. Grehn F. Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019.
4. Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher, Markus Voll, Karl Wesker. Prometheus - Kopf, Hals und Neuroanatomie. Stuttgart: Thieme; 2009.
5. Peter Walter, Niklas Plange. Basiswissen Augenheilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017.
6. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurenghi G. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res.* 2018;64:1-55.
7. Grehn F. Augenheilkunde. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.
8. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:7-14.
9. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2015;49:67-81.
10. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, Bailey ST, Wilson DJ, Jia Y, et al. Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep.* 2017;7:42201.
11. Vujosevic S, Muraca A, Gatti V, Masoero L, Brambilla M, Cannillo B, et al. Peripapillary Microvascular and Neural Changes in Diabetes Mellitus: An OCT-Angiography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(12):5074-81.
12. Bonnin S, Mané V, Couturier A, Julien M, Paques M, Tadayoni R, et al. NEW INSIGHT INTO THE MACULAR DEEP VASCULAR PLEXUS IMAGED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2015;35(11):2347-52.
13. Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res.* 2017;139:123-37.
14. Ertl-Wagner B. Pädiatrische Neuroradiologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007.
15. Bille JF. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology. Cham: Springer; 2019.
16. Kashani AH, Chen CL, Gahm JK, Zheng F, Richter GM, Rosenfeld PJ, et al. Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res.* 2017;60:66-100.
17. de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, Duker JS. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous.* 2015;1:5.
18. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques.* 2005;39(6 Suppl):S6-13.
19. Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, et al. An overview of the clinical applications of optical coherence tomography angiography. *Eye (Lond).* 2018;32(2):262-86.
20. Chua J, Sim R, Tan B, Wong D, Yao X, Liu X, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy. *J Clin Med.* 2020;9(6).
21. Wylęgała A, Teper S, Dobrowolski D, Wylęgała E. Optical coherence angiography: A review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(41):e4907.
22. Tey KY, Teo K, Tan ACS, Devarajan K, Tan B, Tan J, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a review of current applications. *Eye Vis (Lond).* 2019;6:37.

23. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74.
24. Piper W. Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. In: *Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
25. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
26. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1107-12.
27. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7276-81.
28. Gilor C, Niessen SJ, Furrow E, DiBartola SP. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *J Vet Intern Med*. 2016;30(4):927-40.
29. Ponzio V, Fedele D, Goitre I, Leone F, Lezo A, Monzeglio C, et al. Diet-Gut Microbiota Interactions and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Nutrients*. 2019;11(2).
30. Sargsyan A, Herman MA. Regulation of Glucose Production in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):77.
31. Rachdaoui N. Insulin: The Friend and the Foe in the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5).
32. Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2881-91.
33. Pugliese A. Insulinitis in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17 Suppl 22(Suppl 22):31-6.
34. Morgan NG, Richardson SJ. Fifty years of pancreatic islet pathology in human type 1 diabetes: insights gained and progress made. *Diabetologia*. 2018;61(12):2499-506.
35. Rojas J, Bermudez V, Palmar J, Martínez MS, Olivar LC, Nava M, et al. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:9601801.
36. Campbell-Thompson ML, Atkinson MA, Butler AE, Chapman NM, Frisk G, Gianani R, et al. The diagnosis of insulinitis in human type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(11):2541-3.
37. Op de Beeck A, Eizirik DL. Viral infections in type 1 diabetes mellitus--why the β cells? *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):263-73.
38. Böni-Schnetzler M, Meier DT. Islet inflammation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4):501-13.
39. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).
40. Park YJ, Woo M. Pancreatic β cells: Gatekeepers of type 2 diabetes. *J Cell Biol*. 2019;218(4):1094-5.
41. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-84.
42. Tomita T. Apoptosis in pancreatic β -islet cells in Type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(3):162-79.
43. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):103-9.
44. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9).
45. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(Suppl 1):6-15.
46. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):579-81.

47. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.
48. Vojislav C, Natasa R, Milica P, Slobodan A, Radivoj K, Danijela R, et al. Incidence trend of type 1 diabetes mellitus in Serbia. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):34.
49. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *Bmj*. 2018;362:k1497.
50. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A, et al. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127188.
51. Kowall B, Rathmann W, Stang A, Bongaerts B, Kuss O, Herder C, et al. Perceived risk of diabetes seriously underestimates actual diabetes risk: The KORA FF4 study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0171152.
52. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:101-12.
53. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226-38.
54. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481-97.
55. Waernbaum I, Dahlquist G, Lind T. Perinatal risk factors for type 1 diabetes revisited: a population-based register study. *Diabetologia*. 2019;62(7):1173-84.
56. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15(1):131.
57. Yates T, Henson J, Edwardson C, Dunstan D, Bodicoat DH, Khunti K, et al. Objectively measured sedentary time and associations with insulin sensitivity: Importance of reallocating sedentary time to physical activity. *Prev Med*. 2015;76:79-83.
58. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1).
59. Rajagopalan S, Brook RD. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes*. 2012;61(12):3037-45.
60. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res*. 2017;184:101-7.
61. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(1):46-61.
62. Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *Bmj*. 2018;361:k2234.
63. Uusitupa M, Khan TA, Vigiou E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(11).
64. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J Nutr*. 2015;146(4):920s-7s.
65. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
66. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs*. 2015;75(10):1071-94.
67. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130.

68. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(10):1353-62.
69. Fattah H, Vallon V. The Potential Role of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs.* 2018;78(7):717-26.
70. Johannesen SK, Viken JN, Vergmann AS, Grauslund J. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1):7-14.
71. Song P, Yu J, Chan KY, Theodoratou E, Rudan I. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018;8(1):010803.
72. Lee J, Rosen R. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2016;16(12):123.
73. Cohen SR, Gardner TW. Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol.* 2016;55:137-46.
74. Coscas G, Lupidi M, Coscas F, Chhablani J, Cagini C. Optical Coherence Tomography Angiography in Healthy Subjects and Diabetic Patients. *Ophthalmologica.* 2018;239(2-3):61-73.
75. Gundogan FC, Yolcu U, Akay F, Ilhan A, Ozge G, Uzun S. Diabetic Macular Edema. *Pak J Med Sci.* 2016;32(2):505-10.
76. Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, Matsou A, Tyradellis S. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Diseases: A Review. *Eye Brain.* 2020;12:73-87.
77. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* 2018;61(9):1902-12.
78. Shukla UV, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
79. Bowling B, Tönjes S. Kapitel 13 - Retinale Gefäßerkrankungen. In: Bowling B, Tönjes S, editors. *Klinische Ophthalmologie (Achte Ausgabe).* Munich: Urban & Fischer; 2017. p. 511-68.
80. Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2019;36(4):424-33.
81. Gangwani RA, Lian JX, McGhee SM, Wong D, Li KK. Diabetic retinopathy screening: global and local perspective. *Hong Kong Med J.* 2016;22(5):486-95.
82. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica.* 2020;243(1):9-20.
83. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015;2:17.
84. Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Höhn R, Elflein H, et al. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications.* 2014;28(4):482-7.
85. Ponto KA, Koenig J, Peto T, Lamparter J, Raum P, Wild PS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia.* 2016;59(9):1913-9.
86. Gverović Antunica A, Bućan K, Kaštelan S, Kaštelan H, Ivanković M, Šikić M. Prevalence of diabetic retinopathy in the Dubrovnik-Neretva County. *Cent Eur J Public Health.* 2019;27(2):160-4.

87. Chisha Y, Terefe W, Assefa H, Lakew S. Prevalence and factors associated with diabetic retinopathy among diabetic patients at Arbaminch General Hospital, Ethiopia: Cross sectional study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0171987.
88. Yin L, Zhang D, Ren Q, Su X, Sun Z. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: A community based cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(9):e19236.
89. Claessen H, Kvitkina T, Narres M, Trautner C, Bertram B, Icks A. Markedly decreasing incidence of cause-specific blindness in Saxony (Eastern Germany). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020.
90. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *Jama*. 2010;304(6):649-56.
91. Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, Desco MC, Ortega Á L. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4940825.
92. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, 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):977-86.
93. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
94. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):211-7.
95. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of Diabetic Retinopathy A Systematic Review. *JAMA*. 2007;298(8):902-16.
96. Varma R, Macias GL, Torres M, Klein R, Peña FY, Azen SP. Biologic Risk Factors Associated with Diabetic Retinopathy: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(7):1332-40.
97. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, et al. Risk Factors for Incident Retinopathy in a Diabetic and Nondiabetic Population: The Hoorn Study. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(2):245-51.
98. Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Hong Kong Med J*. 2016;22(6):589-99.
99. Rajalakshmi R, Amutha A, Ranjani H, Ali MK, Unnikrishnan R, Anjana RM, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in Asian Indians with young onset Type 1 and Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;28(3):291-7.
100. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Is Obesity Related to Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes?: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(6):650-6.
101. Zhang H, Wang J, Ying G-s, Shen L, Zhang Z. Diabetic retinopathy and renal function in Chinese type 2 diabetic patients. *International Urology and Nephrology*. 2014;46(7):1375-81.
102. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn HW, Jr., Bhavsar AR. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:653-78.
103. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(4):487-97.
104. Fu H., Garvin M., MacGillivray T., Xu Y., Zheng Y. *Ophthalmic Medical Image Analysis*. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2019.
105. Magera L, Krásný J, Pluhovský P, Holubová L. CHANGES OF THE FOVEAL AVASCULAR ZONE AND MACULAR MICROVASCULATURE WITHIN THE FRAMEWORK OF OCT

- ANGIOGRAPHY EXAMINATION IN YOUNG PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES (PILOT STUDY). *Cesk Slov Oftalmol.* 2020;76(3):111-7.
106. Park YG, Kim M, Roh YJ. Evaluation of Foveal and Parafoveal Microvascular Changes Using Optical Coherence Tomography Angiography in Type 2 Diabetes Patients without Clinical Diabetic Retinopathy in South Korea. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6210865.
107. Lynch G, Romo JSA, Linderman R, Krawitz BD, Mo S, Zakik A, et al. Within-subject assessment of foveal avascular zone enlargement in different stages of diabetic retinopathy using en face OCT reflectance and OCT angiography. *Biomed Opt Express.* 2018;9(12):5982-96.
108. Di G, Weihong Y, Xiao Z, Zhikun Y, Xuan Z, Yi Q, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(5):873-9.
109. Kasumovic A, Matoc I, Avdagic N, Halimic T, Voloder B, Muhamedagic L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Contributions in Classification of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Acta Inform Med.* 2020;28(2):103-7.
110. Li Z, Alzogool M, Xiao J, Zhang S, Zeng P, Lan Y. Optical coherence tomography angiography findings of neurovascular changes in type 2 diabetes mellitus patients without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2018;55(10):1075-82.
111. Dai Y, Zhou H, Chu Z, Zhang Q, Chao JR, Rezaei KA, et al. Microvascular Changes in the Choriocapillaris of Diabetic Patients Without Retinopathy Investigated by Swept-Source OCT Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(3):50.
112. Duan H, Xie J, Zhou Y, Zhang H, Liu Y, Tang C, et al. Characterization of the Retinal Microvasculature and FAZ Changes in Ischemic Stroke and Its Different Types. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(10):21.
113. Kim K, Kim ES, Yu SY. Optical coherence tomography angiography analysis of foveal microvascular changes and inner retinal layer thinning in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(9):1226-31.
114. Gutenberg-Gesundheitsstudie der Universitätsmedizin Mainz. [updated 16.03.2021]. Available from: <http://www.gutenberg-gesundheitsstudie.de/ghs/informationen-zur-studie.html>.
115. Höhn R, Kottler U, Peto T, Blettner M, Münzel T, Blankenberg S, et al. The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120476.
116. Lampert T, Kroll LE, von der Lippe E, Müters S, Stolzenberg H. [Socioeconomic status and health: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):814-21.
117. Elbaz H, Peto T, Butsch C, Orouji E, Laubert-Reh D, Ponto KA, et al. PREVALENCE AND ASSOCIATIONS OF MYELINATED RETINAL NERVE FIBERS: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study. *Retina.* 2016;36(12):2364-70.
118. Waheed NK, Rosen RB, Jia Y, Munk MR, Huang D, Fawzi A, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2023;97:101206.
119. Falavarjani KG, Shenazandi H, Naseri D, Anvari P, Kazemi P, Aghamohammadi F, et al. Foveal Avascular Zone and Vessel Density in Healthy Subjects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Ophthalmic Vis Res.* 2018;13(3):260-5.
120. Verma A, Magesan K, Amose T, Alagorie AR, Gnanaraj R, Sadda SR, et al. Age-related assessment of foveal avascular zone and surrounding capillary networks with swept source optical coherence tomography angiography in healthy eyes. *Eye (Lond).* 2022;36(10):1857-64.

121. Zhou L, Wang F, Wang L, Shen P, Cao Y, He Y, et al. Quantitative assessment and determinants of foveal avascular zone in healthy volunteers. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211014994.
122. Ghassemi F, Mirshahi R, Bazvand F, Fadakar K, Faghihi H, Sabour S. The quantitative measurements of foveal avascular zone using optical coherence tomography angiography in normal volunteers. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(4):293-9.
123. Fujiwara A, Morizane Y, Hosokawa M, Kimura S, Shiode Y, Hirano M, et al. Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188572.
124. Gupta P, Thakar M, Rajurkar K, Jaisingh K, Shaw E, Dipu TA. Analysis of foveal avascular zone by using spectral-domain optical coherence tomography angiography in healthy Indian eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2024;72(6):838-43.
125. Gómez-Ulla F, Cutrin P, Santos P, Fernandez M, Abrales M, Abalo-Lojo JM, et al. Age and gender influence on foveal avascular zone in healthy eyes. *Exp Eye Res.* 2019;189:107856.
126. Morales D, Wu A, Wu L. The foveal avascular zone area in healthy eyes measured by ocular coherence tomography angiography using a full spectrum probabilistic algorithm. *Int Ophthalmol.* 2021;41(6):2187-96.
127. O'Shea SM, O'Dwyer VM, Scanlon G. Normative data on the foveal avascular zone in a young healthy Irish population using optical coherence tomography angiography. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(5):2824-32.
128. Plaitano C, Periti F, Guagliano R, Bertone C, Barillà D, Arpa C, et al. Optical coherence tomography angiography in healthy children: A comparison of macular structure. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(4):2005-10.
129. Karakucuk Y, Comez A, Beyoglu A, Yasa D. Evaluation of Macular Microcirculation in Healthy Children Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Beyoglu Eye J.* 2021;6(1):43-8.
130. Ozgur G, Gokmen O. Associations between body mass index and choroidal thickness, superficial and deep retinal vascular indices, and foveal avascular zone measured by OCTA. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;42:103515.
131. Rolland M, Mohammedi K, Korobelnik JF, Cadart O, Delyfer MN, Cherifi B, et al. Analysis of Microvascular Abnormalities in Obesity: A Comparative Study with Healthy Subjects Using Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography and Adaptive Optics. *Ophthalmologica.* 2022;245(5):464-75.
132. Alacamli G, Kaderli ST, Edebali S, Alacamli OG, Sul S, Canbek TD, et al. Microvascular changes in obese adults detected by Optical Coherence Tomography Angiography. *Rom J Ophthalmol.* 2023;67(2):140-5.
133. Gołębiewska J, Biała-Gosek K, Czeszyk A, Hautz W. Optical coherence tomography angiography of superficial retinal vessel density and foveal avascular zone in myopic children. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219785.
134. Wen C, Pei C, Xu X, Lei J. Influence of Axial Length on Parafoveal and Peripapillary Metrics from Swept Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Curr Eye Res.* 2019;44(9):980-6.
135. Onoe H, Kitagawa Y, Shimada H, Shinojima A, Aoki M, Urakami T. Foveal avascular zone area analysis in juvenile-onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(3):271-7.
136. Ciloglu E, Unal F, Sukgen EA, Koçluk Y. Evaluation of Foveal Avascular Zone and Capillary Plexuses in Diabetic Patients by Optical Coherence Tomography Angiography. *Korean J Ophthalmol.* 2019;33(4):359-65.

137. Mastropasqua R, Toto L, Mastropasqua A, Aloia R, De Nicola C, Mattei PA, et al. Foveal avascular zone area and parafoveal vessel density measurements in different stages of diabetic retinopathy by optical coherence tomography angiography. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(10):1545-51.
138. Takase N, Nozaki M, Kato A, Ozeki H, Yoshida M, Ogura Y. ENLARGEMENT OF FOVEAL AVASCULAR ZONE IN DIABETIC EYES EVALUATED BY EN FACE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina.* 2015;35(11):2377-83.
139. Scarinci F, Picconi F, Virgili G, Varano M, Giorno P, Frontoni S, et al. Microvascular impairment as a biomarker of diabetic retinopathy progression in the long-term follow up in type 1 diabetes. *Sci Rep.* 2020;10(1):18266.

Danksagungen

Ich möchte den folgenden Personen meinen herzlichen Dank aussprechen, ohne deren Unterstützung diese Promotionsschrift nicht möglich gewesen wäre.

Allen voran möchte ich Univ.-Prof. Dr. med. Norbert Pfeiffer meinen Dank aussprechen, für die Überlassung dieser Arbeit und die Möglichkeit, die Dissertation in der Augenklinik durchführen zu können.

Ein besonderer Dank gebührt Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Schuster, meinem Doktorvater, der mir zu jeder Tages- und Nachtzeit mit seinem umfangreichen Wissen in allen Belangen dieser Dissertation zur Seite stand. Seine unerschöpfliche Geduld, stete Motivation und freundliches sowie professionelles Engagement wusste ich sehr zu schätzen.

Mein Dank richtet sich auch an meinen Betreuer Dr. med. Felix Wagner, welcher einen wesentlichen Beitrag zu dieser Dissertation geleistet hat.

Unendlich dankbar bin ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, welche mich jedes Mal aufs Neue motiviert haben und nie aufgehört haben, mich bei dieser Arbeit zu unterstützen. Das Studium der Zahnmedizin wurde mir durch sie ermöglicht und sie haben mich immer liebevoll und fördernd auf dem Weg zur Zahnärztin begleitet.

Abschließend möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern sowie den Probanden der Gutenberg-Gesundheitsstudie bedanken, welche einen so wesentlichen Beitrag zu wichtigen Forschungen und dieser Dissertation erbringen. Ohne ihre großartige Mithilfe und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Angaben

Zuname	Lenz
Vorname	Katrin
Geburtsdatum	12.07.1998
Geburtsort	Bremen
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig

Schulischer / Universitärer Werdegang

13.12.2022	Approbation als Zahnärztin
27.07.2022	Staatsexamen Zahnmedizin
01.04.2018 – 15.07.2022	Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg- Universität Mainz
10.10.2017 – 31.03.2018	Studium der Zahnmedizin an der Ruprecht- Karls - Universität Heidelberg
24.03.2017	Abitur am Gutenberg-Gymnasium in Mainz

Beruflicher Werdegang

Seit 07.01.2024	Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dein Dental, Bahnhofstraße 9, 55606 Kirn
01.02.2023- 07.01.2024	Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dein Dental, Hannah-Arendt-Straße 4, 55543 Bad Kreuznach
01.05.2021 - 31.01.2023	Stuhlassistenz in der Zahnarztpraxis Dr. Tanja Gerlach, Gerhart-Hauptmann-Straße 22, 55124 Mainz