

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

**Kumulative 5-Jahres Inzidenz sowie Progression und Regression der  
diabetischen Retinopathie und Makulopathie und deren Risikofaktoren:  
Ergebnisse der Gutenberg-Gesundheitsstudie**

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

Vorgelegt von

Simon Christoph König  
Aus Koblenz

Mainz, 2024

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

1. Gutachter:

2. Gutachterin:

Tag der Promotion: 24.02.2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Hintergrund und Relevanz.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Ziele der Arbeit.....</b>	<b>11</b>
<b>1.3 Anatomie des Auges .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Pathogenese.....</b>	<b>13</b>
1.4.1 Vaskuläre Theorie.....	13
1.4.2 Neurodegenerative Theorie .....	15
<b>1.5 Schädigungsformen bei diabetischer Retinopathie .....</b>	<b>18</b>
1.5.1 Mikroaneurysmen .....	18
1.5.2 Netzhautblutungen .....	19
1.5.3 Harte Exsudate.....	19
1.5.4 Makulaödem.....	20
1.5.5 „Cotton-Wool“-Herde.....	20
1.5.6 Venenanomalien .....	21
1.5.7 Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) .....	21
1.5.8 Neovaskularisationen.....	22
1.5.9 Präretinale Blutungen und Glaskörperblutungen.....	23
1.5.10. (Fibro-)Vaskuläre Proliferation.....	23
<b>1.6 Epidemiologie.....</b>	<b>24</b>
1.6.1 Epidemiologie des Diabetes .....	24
1.6.2 Prävalenz, Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie in der Literatur .....	24
1.6.3 Risikofaktoren für Retinopathie in Patienten mit Diabetes in der Literatur .....	25
<b>1.7 Therapie der diabetischen Retinopathie .....</b>	<b>33</b>
<b>1.8 Bedeutung der Arbeit.....</b>	<b>34</b>
<b>2 Methoden .....</b>	<b>35</b>
<b>2.1 Die Gutenberg-Gesundheitsstudie .....</b>	<b>35</b>
2.1.1 Ophthalmologische Untersuchungen .....	38
2.1.2 Anthropometrische und systemische Parameter .....	40
<b>2.2 Studiendesign zur Ermittlung der Inzidenz und der Progression der diabetischen Retinopathie .....</b>	<b>42</b>
2.2.1 Studiendesign zur Bestimmung der Inzidenz, der Progression und der Regression der diabetischen Retinopathie.....	42
2.2.2 Randomisierung der zeitlichen Reihenfolge der Bilder .....	43
2.2.3 Definition der diabetischen Retinopathie .....	45
2.2.4 Definition der Variablen der inzidenten, der progredienten und der regredienten Fälle.....	46
2.2.5 Statistische Analysen .....	50

<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>53</b>
<b>3.1</b>	<b>Beschreibung der Studienpopulation .....</b>	<b>53</b>
<b>3.2</b>	<b>Non-Responder-Analyse .....</b>	<b>59</b>
<b>3.3</b>	<b>Reliabilität des Gradings .....</b>	<b>62</b>
<b>3.4</b>	<b>Maßzahlen.....</b>	<b>63</b>
3.4.1	Diabetische Retinopathie.....	63
3.4.2	Diabetische Makulopathie.....	69
3.4.3	Visus bedrohende diabetische Retinopathie.....	70
<b>3.5</b>	<b>Assoziationsanalysen.....</b>	<b>71</b>
3.5.1	Inzidenz der diabetischen Retinopathie.....	71
3.5.2	Progression der diabetischen Retinopathie.....	74
3.5.3	Regression der diabetischen Retinopathie.....	78
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>83</b>
<b>4.1</b>	<b>Generalisierbarkeit und Limitationen.....</b>	<b>83</b>
<b>4.2</b>	<b>Kumulative 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie.....</b>	<b>85</b>
4.2.1	Kumulative Inzidenz.....	85
4.2.2	Risikofaktoren für die Inzidenz .....	87
<b>4.3</b>	<b>Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre.....</b>	<b>89</b>
4.3.1	Progression.....	89
4.3.2	Risikofaktoren für eine Progression.....	90
<b>4.4</b>	<b>Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre .....</b>	<b>91</b>
4.4.1	Regression.....	91
4.4.2	Risikofaktoren für eine Regression.....	92
<b>4.5</b>	<b>Diabetische Makulopathie und VTDR .....</b>	<b>93</b>
4.5.1	Maßzahlen der Entwicklung der diabetischen Makulopathie.....	93
4.5.2	Maßzahlen der Entwicklung der VTDR.....	94
<b>4.6</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>96</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>98</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>109</b>
	<b>Danksagungen .....</b>	<b>114</b>
	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>115</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Begriff</b>
BMI	Body-Mass-Index
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus Typ-1
DM2	Diabetes mellitus Typ-2
DME	Diabetisches Makulaödem
DMac	Diabetische Makulopathie
DR	Diabetische Retinopathie
ERG	Elektroretinographie
ETDRS	Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study
FA	Fluoreszenzangiographie
GCL	Ganglienzellschicht
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
HbA1c	Langzeit-Blutzuckerwert (glykiertes Hämoglobin A)

IPL	Innere plexiforme Schicht
KI	Konfidenzintervall
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
NVE	Neovaskularisation an anderer Stelle als am Sehnervenkopf
NVD	Neovaskularisation am Sehnervenkopf
OCT	Optische Kohärenztomographie
OR	Odds-Ratio
PDR	Proliferative diabetische Retinopathie
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
SD	Standardabweichung
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VTDR	Sehkraftbedrohende diabetische Retinopathie

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Screenshot der für die Randomisierung erstellten Softwareanwendung.....	44
Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.....	57
Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung des BMI der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.....	57
Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung des HbA1c-Wertes der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.....	58
Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung des Dauer der Diabeteserkrankung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.....	58
Abbildung 6 Sankey-Diagramm der Veränderung der DR zwischen der Baseline- und der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017. ....	68
Abbildung 7 Kreisdiagramm des Anteils der unterschiedlichen Verlaufsformen bei vorbestehender diabetischer Retinopathie in der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.....	69
Abbildung 8 Forest Plot der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.....	72
Abbildung 9 Forest Plot der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.....	74
Abbildung 10 Forest Plot der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	76
Abbildung 11 Forest Plot der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	78
Abbildung 12 Forest Plot der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	80
Abbildung 13 Forest Plot der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	82
Abbildung 14 Mikroaneurysma und Punktblutungen in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS.....	109
Abbildung 15 Mikroaneurysmen und kleine Netzhautblutungen in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS.....	110

Abbildung 16 Schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie mit Netzhautblutungen, Fleck- und Punktblutungen, Mikroaneurysmen sowie harten Exsudaten in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS. .... 111

Abbildung 17 Proliferative diabetische Retinopathie mit Punkt-, Fleck- und Streifenblutungen, Mikroaneurysmen und Lasernarben in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS..... 112

Abbildung 18 Diabetische Makulopathie mit Mikroaneurysmen angrenzend an die Fovea in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS..... 113

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bewertungskriterien für die diabetische Retinopathie und die diabetische Makulopathie.....	46
Tabelle 2 Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern bezüglich der diabetischen Retinopathie im Vergleich zu den restlichen Teilnehmern der GHS. Daten der GHS 2007-2017.....	54
Tabelle 3 Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern bezüglich der diabetischen Retinopathie stratifiziert nach Geschlecht. Daten der GHS 2007-2017.....	55
Tabelle 4 Beschreibung der Studienpopulation der Diabetiker, die nicht an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben und denen, die an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben. Daten der GHS 2007-2017.....	60
Tabelle 5 Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern bezüglich der diabetischen Retinopathie im Vergleich zu den Probanden, deren Fundusilder ganz oder teilweise nicht vorhanden waren oder deren Fundusbilder aufgrund unzureichender Qualität nicht auswertbar waren. Daten der GHS 2007-2017.....	61
Tabelle 6 Beschreibung der Studienpopulation mit inzidenter DR im Vergleich zu der Population ohne inzidente DR. Daten der GHS 2007-2017.....	63
Tabelle 7 Beschreibung der Studienpopulation mit progredienter DR im Vergleich zu der Population ohne progrediente DR. Daten der GHS 2007-2017.....	65
Tabelle 8 Beschreibung der Studienpopulation mit regredienter DR im Vergleich zu der Population ohne regrediente DR. Daten der GHS 2007-2017.....	66
Tabelle 9 Stratifizierung der Maßzahlen (kumulative 5-Jahres Inzidenz, Progression und Regression über 5 Jahre) der Verläufe der diabetischen Retinopathie nach Altersdekaden zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.....	67
Tabelle 10 Stratifizierung der Maßzahlen (kumulative 5-Jahres-Inzidenz, Progression und Regression über 5 Jahre) der Verläufe der diabetischen Retinopathie nach Geschlecht. Daten der GHS 2007-2017.....	68
Tabelle 11 Ergebnisse der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.....	71

Tabelle 12 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.....	73
Tabelle 13 Ergebnisse der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	75
Tabelle 14 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	77
Tabelle 15 Ergebnisse der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	79
Tabelle 16 Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.....	81

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Relevanz

Diabetische Netzhaut- und Makulaerkrankungen stellen in den Industrienationen die Hauptursache für Erblindung bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 74 Jahren dar [1, 2]. Diabetes mellitus ist eine weltweit zunehmende chronische Erkrankung, die durch anhaltend hohe Blutzuckerspiegel charakterisiert ist. Die diabetische Retinopathie (DR) manifestiert sich aufgrund von Schäden an den kleinen Blutgefäßen der Netzhaut und stellt eine mikroangiopathische Komplikation des Diabetes mellitus (DM) in der Netzhaut dar, die mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist [3, 4]. Diese Erkrankung kann unbehandelt zu erheblichen Sehbeeinträchtigungen bis hin zur Erblindung führen. Die diabetische Retinopathie wird in nicht-proliferative (NPDR) und proliferative (PDR) Stadien unterteilt. Das proliferative Stadium ist durch das Wachstum neuer, abnormaler Blutgefäße gekennzeichnet, welches das Risiko von Glaskörperblutungen und traktiven Netzhautablösungen erhöht. Außerdem besteht die Gefahr der Entwicklung eines diabetischen Makulaödems oder einer atrophen Makulopathie. Es konnte nachgewiesen werden, dass neuronale und gliale Veränderungen den vaskulären Veränderungen, die die diabetische Retinopathie charakterisieren, vorausgehen können [5-10].

Die Prävalenz, die Inzidenz und die Progression der diabetischen Retinopathie variieren erheblich in Abhängigkeit von der geografischen Lage, der ethnischen Zugehörigkeit der Patienten sowie deren Lebensstil [4, 11]. Bisher liegen keine bevölkerungsbasierten Daten zur Inzidenz und Progression diabetischer Netzhaut- und Makulopathien in Deutschland vor. Aus gesundheitspolitischer Perspektive sind Daten zur Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie von entscheidender Bedeutung für die zukünftige Planung der Gesundheitsversorgung. Diesbezüglich können derartige Daten dazu beitragen, die Ressourcen optimal zu verteilen, Präventionsstrategien zu entwickeln sowie die Effektivität bestehender Behandlungsansätze zu bewerten.

## 1.2 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die kumulative 5-Jahres-Inzidenz sowie die Progression und die Regression der diabetischen Retinopathie und Makulopathie im Rahmen der GHS, einer großen deutschen Kohorte, zu untersuchen. Im Einzelnen sollen folgende spezifische Ziele verfolgt werden:

1. **Bestimmung der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie und Makulopathie:**

Ziel ist es, die Häufigkeit des Neuauftretens diabetischer Netzhaut- und Makulaerkrankungen in der untersuchten Kohorte der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) über einen Zeitraum von fünf Jahren zu analysieren.

2. **Untersuchung des Progressions- und Regressionsverlaufs der diabetischen Retinopathie:**

Im Rahmen dieser Untersuchung soll der Verlauf der diabetischen Retinopathie in der untersuchten Population über einen Zeitraum von fünf Jahren beschrieben und analysiert werden.

3. **Identifikation von Risikofaktoren für die Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie:**

Ein weiteres Ziel ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, Lebensstilfaktoren und dem Auftreten sowie dem Verlauf der diabetischen Retinopathie. Im Rahmen dieser Studie soll untersucht werden, ob sich die Inzidenz, die Progression und die Regression der diabetischen Retinopathie in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und weiteren Faktoren unterscheiden.

### 1.3 Anatomie des Auges

Das menschliche Auge besteht aus dem Augapfel, welcher eine mehrschichtige Wand und innere Bestandteile aufweist. Der Augapfel ist nach hinten und seitlich durch die Augenhöhle (Orbita) und nach vorne durch die Augenlider begrenzt. Dabei spielen insbesondere die Tarsi und das Septum orbitale eine wichtige Rolle [12]. Bei einem normalsichtigen Menschen beträgt die Länge des Augapfels etwa 23,5 mm und er ist kugelförmig in das Fettgewebe der Orbita eingebettet. Die äußerste Schicht des Augapfels besteht aus der Sklera und der transparenten Hornhaut. Der Übergang zwischen diesen beiden Strukturen wird als Limbus corneae bezeichnet [12]. Die mittlere Schicht des Augapfels, die Uvea oder Tunica vasculosa, setzt sich aus der Choroidea, der Iris und dem Ziliarkörper zusammen [13]. Die innerste Schicht, die Retina, enthält sowohl sensorische Zellen als auch Stützzellen und wird durch das retinale Pigmentepithel und die Bruch-Membran ergänzt [12]. Die Iris, der Ziliarkörper, die Linse und der Glaskörper gehören zum inneren Inhalt des Augapfels [13].

Das optische System des Auges besteht aus der Hornhaut und der Linse, wobei die Pupille und die sie umgebende Iris als Blende fungiert und den Lichteinfall reguliert [13]. Die Hornhaut trägt mit einer Brechkraft von 43 Dioptrien (dpt) wesentlich zur Gesamtbrechkraft des Auges bei. Die Brechkraft der Linse variiert je nach Akkommodation zwischen 10 und 20 dpt, was es ermöglicht, sowohl nahe als auch entfernte Objekte scharf zu sehen. [12]

Die Bindehaut, die Lider und die Tränenorgane werden als Anhangsgebilde bezeichnet und dienen dem Schutz des Augapfels sowie der Befeuchtung seiner Oberfläche [13]. Anatomisch lässt sich der Augapfel in einen vorderen und einen hinteren Abschnitt unterteilen. Der vordere Augenabschnitt umfasst die Sklera, die Konjunktiva, die Cornea, die Iris, den Ziliarkörper, die Linse sowie die vordere und hintere Augenkammer [13]. Der hintere Augenabschnitt beinhaltet den Glaskörper, die Retina, die Choroidea und die Sehnervenpapille [13].

## **1.4 Pathogenese**

Die Entwicklung der diabetischen Retinopathie (DR) ist nach heutigem Kenntnisstand eindeutig mit erhöhten Blutzuckerkonzentrationen assoziiert [14, 15]. Der genaue Pathomechanismus der DR ist jedoch noch umstritten. Viele Jahre lang wurden die Pathomechanismen, die für die Entstehung der DR verantwortlich sind, hauptsächlich durch die vaskuläre Theorie erklärt, nach der die Mikroangiopathie die Hauptursache der DR ist. Heute konzentriert sich die Diskussion zunehmend auf die neurodegenerative Grundlage der ophthalmologischen Veränderungen bei Diabetes mellitus (DM), die theoretisch dem Auftreten vaskulärer Veränderungen vorausgehen kann. Diese beiden wichtigsten pathogenetischen Theorien der DR werden im Folgenden vorgestellt.

### **1.4.1 Vaskuläre Theorie**

Die großen randomisierten Studien der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) und des Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) haben einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkonzentration und der Entwicklung von retinalen Mikroangiopathien gezeigt [14, 15]. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mikrogefäßveränderungen und hohen Plasmaglukosewerten wird auch in Tierversuchen bestätigt [16].

Die Pathogenese der Angiopathie bei DR beruht auf den beiden Hauptstörungen, die mit Diabetes einhergehen. Diese sind:

1. Veränderungen in der Struktur der Gefäßwände und
2. Veränderungen des Blutflusses und der zellulären Elemente des Blutes (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten).

Unter normalen Bedingungen besteht die Kapillarwand aus mesenchymalen Zellen - Perizyten, die die äußere Struktur des Gefäßes (die Tunica adventitia) bilden, und Endothelzellen, die die innere Wand der Kapillare bilden. Auf jede Zelle der Tunica adventitia kommt etwa eine Endothelzelle. Zwischen diesen beiden Zellschichten liegt die Basalmembran. Die wichtigste frühe Störung, die bei der DR auftritt, ist der Verlust von Perizyten. [16]

Der Verlust von Perizyten führt zu einer Störung der Kapillarstruktur. Das äußere Gerüst verschwindet, was zur Bildung von Aussackungen - Mikroaneurysmen - führt, die zur Quelle von Flüssigkeitsaustritt, Schwellung und Blutung werden. [16, 17]

Auch die Endothelzellen sind von den Veränderungen betroffen. Die Atrophie der Perizyten führt zur Apoptose der Endothelzellen. Darüber hinaus kommt es durch eine Reihe von biochemischen Prozessen zu einer Öffnung der Zellverbindungen in der Endothelzellschicht, wodurch die Gefäßdurchlässigkeit erhöht wird. [16]

Außerdem wird die Basalmembran der Gefäßwandzellen steifer und dicker. Dadurch wird das Gefäß weniger flexibel und in bestimmten Abschnitten anfälliger für thrombotische Verletzungen. Dies ist vor allem im Zusammenhang mit der veränderten Zusammensetzung und der verminderten Qualität des Blutes und insbesondere seiner zellulären Bestandteile von Bedeutung. In einem starren und unflexiblen Gefäß kommt es häufiger zur Thrombozytenaggregation, insbesondere bei erhöhter Blutviskosität. Auch Formveränderungen der zellulären Elemente des Blutes sind von Bedeutung: Die Erythrozyten verlieren an Flexibilität und Biegsamkeit, was zum Verschluss kleiner Gefäße (Mikrothromben) führen kann. [17]

Ein lokaler Entzündungsprozess führt zu einem Anstieg der Leukozytenzahl und damit zu einer Leukostase, d.h. einer Verstopfung kleiner Blutgefäße durch Leukozyten. Dies führt zu einer Gewebshypoxie, welche die Produktion vasoproliferativer Faktoren zur Folge hat. Die Durchlässigkeit der Gefäße nimmt zu, ein Ödem entsteht oder nimmt zu und es kommt zur Neovaskularisation. [17]

Es muss betont werden, dass die vaskulären Veränderungen bei DR nicht rein mechanischer Natur sind. Die abnorme Kapillarstruktur und -funktion ist das Ergebnis zahlreicher biochemischer Prozesse, wie z. B. der Wirkung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), der Akkumulation von „Advanced glycation end-products“ (AGEs) und subklinischer Entzündungsprozesse. [17]

Die diabetische Retinopathie verläuft progressiv, insbesondere bei schlechter Blutzuckereinstellung. Eine signifikante Gewebischämie führt zu proliferativen Veränderungen, Gefäßneubildung, Blutextravasation und Gliavermehrung. Bei extremen Verlaufsformen der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) kann sich eine Netzhautablösung durch Zug auf das Gewebe entwickeln. Die Proliferation im Kammerwinkel resultiert oftmals in der Entwicklung eines neovaskulären Glaukoms (NVG). Beide Erkrankungen können zur Erblindung führen. [16]

Wenn keine relevante Hypoxie der Netzhaut vorliegt, kann die DR mit ödematösen Prozessen einhergehen. Diese führen zur Entwicklung eines zystoiden diabetischen Makulaödems (CME), das aufgrund einer Entzündungsreaktion mit einer Vermehrung der Glia einhergehen kann. Auch diese Veränderungen führen zu einem schweren Sehverlust bis hin zur Erblindung. [17]

#### **1.4.2 Neurodegenerative Theorie**

Man geht heute davon aus, dass die vaskulären Läsionen bei DR mit neurodegenerativen Veränderungen einhergehen, die sowohl Nervenzellen als auch Gliazellen betreffen [8]. Zu diesen neurodegenerativen Prozessen gehören vor allem die erhöhte Apoptose von Nervenzellen, die erhöhte Reaktivität von Gliazellen, die Aktivierung von Mikroglia (Zellen der Immunabwehr in der Netzhaut) und Störungen des Glutaminstoffwechsels [18]. Einigen Theorien zufolge sind die neurodegenerativen Veränderungen der DR Vorläufer mikrovaskulärer Veränderungen [19]. Diese Theorie wird durch einige experimentelle Studien und Tierversuche gestützt. Die reaktive Gliaaktivierung könnte ein Faktor sein, der neurodegenerative und mikrovaskuläre Veränderungen miteinander verbindet. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Astrozyten und Müllerzellen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des Blutflusses und des Wasserhaushalts in der Netzhaut sowie bei der Aufrechterhaltung der normalen Blut-Retina-Schranke spielen.

Verstärkte Gliose in Müllerzellen führt zu erhöhter VEGF-Expression und damit zur Produktion proinflammatorischer Zytokine und zur Schädigung der Blut-Retina-Schranke [20]. Die Aktivierung der Mikroglia stimuliert wiederum die Aktivierung subklinischer Entzündungsprozesse in der Netzhaut.

In den frühen Stadien des Diabetes mellitus (DM) besteht ein Gleichgewicht zwischen entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Signalen, aber mit dem Fortschreiten des DM überwiegen die entzündungsfördernden Faktoren und es kommt zu einer Zunahme der chronischen Entzündung [21].

Darüber hinaus beeinträchtigt der DM die Expression neuroprotektiver Faktoren, einschließlich des vom retinalen Pigmentepithel abgeleiteten Faktors (PEDF), des Somatostatins (GHIH) und des Glucagon-like Peptids (GLP-1), was den Prozess der Nervenzellschädigung verschlimmert [22]. Diese Erkenntnisse haben therapeutische Implikationen. Experimentelle Studien zeigen, dass die Anwendung von PEDF, GHIH, GLP-1 und Erythropoietin positive neuroprotektive Effekte hat [23]. Behandlungs- oder Supplementationsprotokolle, die sich auf diese Substanzgruppe konzentrieren, müssen jedoch noch für die klinische Praxis entwickelt werden [24].

Diese neurodegenerativen Prozesse spiegeln sich in Veränderungen der Morphologie einzelner retinaler Nervenschichten wider, die z.B. in der optischen Kohärenztomographie (OCT) sichtbar werden. Sie können sich in einer Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL), der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) äußern. Solche Anomalien wurden bereits in sehr frühen Stadien der milden Retinopathie beobachtet [25, 26]. Studien zeigen auch eine fortschreitende Atrophie retinaler Neuronen bei Diabetikern, selbst wenn keine Retinopathie vorliegt [27].

Anatomische Veränderungen führen zu funktionellen Beeinträchtigungen. Viele Studien zeigen, dass diese Beeinträchtigungen bereits vor der Bestätigung einer Retinopathie auftreten. Dies gilt z.B. für Störungen der ERG-Aufzeichnung [28]. Das Ausmaß der ERG-Störungen korreliert mit der Diabetesdauer. Zu den funktionellen Beeinträchtigungen gehören auch Störungen des Farbsehens und der Kontrastempfindlichkeit sowie eine verlängerte Anpassungszeit an Dunkelheit [29, 30].

Die Diskussion, ob neurodegenerative Veränderungen den mikrovaskulären Läsionen bei DR vorausgehen, ist noch nicht abgeschlossen. Es gibt Analysen, die diese Abfolge der Veränderungen nicht bestätigen [31]. Möglicherweise sind bei einigen Diabetikern die beobachteten neurodegenerativen Veränderungen mit einem erhöhten Risiko für eine Retinopathie assoziiert. In anderen Fällen könnte es sich um zwei unabhängige Prozesse handeln. Diese Überlegungen haben auch diagnostische Konsequenzen. Bei der Untersuchung bzw. dem Screening von Patienten mit Diabetes auf Retinopathie können nicht nur vaskuläre Untersuchungen (Fluoreszenzangiographie - FA, optische Kohärenztomographie der Netzhaut - OCT), sondern auch die Analyse der Dicke der einzelnen Netzhautschichten wichtig sein, um das Risiko für die Entstehung oder das Fortschreiten einer Retinopathie zu bestimmen.

## 1.5 Schädigungsformen bei diabetischer Retinopathie

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die Veränderungen der Netzhaut bei diabetischer Retinopathie (DR). Die Veränderungen werden in drei Kategorien eingeteilt [32, 33]:

1. Folgen mikrovaskulärer Leckagen: Intraretinale Blutungen, harte Exsudate, Netzhautödeme,
2. Folgen der strukturellen Schäden der Gefäßwände: Mikroaneurysmen, venöse Anomalien, arterielle Gefäßanomalien,
3. Folgen der Hypoxie: „Perlschnurvenen“ (venous beading), „Cotton-Wool“-Herde, intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA), (fibro-)vaskuläre Proliferation, präretinale und intravitreale Blutungen [34].

Im Anhang finden sich beispielhafte Fotografien der entsprechenden Pathologien.

### 1.5.1 Mikroaneurysmen

In Bereichen, in denen keine Perizyten vorhanden sind, kommt es zur Bildung punktförmiger Erweiterungen der arteriellen Gefäße. Die genannten Erweiterungen manifestieren sich entweder in der Nervenfaserschicht (kleinere Aneurysmen) oder in tieferen Netzhautschichten (größere Aneurysmen). Die Bildung zellulärer Mikroaneurysmen erfolgt durch Proliferation von Endothelzellen an der Stelle des Perizytenverlustes, wobei eine Häufung dieser Veränderungen oft in der Nähe von Bereichen mit Hypoperfusion beobachtet wird. Die Proliferation führt zum Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäßlumen in das Netzhautgewebe, wodurch ein Ödem entsteht. Rupturierte Mikroaneurysmen stellen die Quelle von Blutextravasaten dar, welche sich als Blutungen auf dem Augenhintergrund darstellen. [35-37]

Ophthalmoskopisch lassen sich winzige rote Punkte in der Nervenfaserschicht (NFL) oder in tieferen Schichten der Netzhaut nachweisen. Diese Punkte sind mitunter schwierig von punktförmigen Blutungen in den tieferen Netzhautschichten zu differenzieren. Die Fluoreszenzangiographie (FA) offenbart kleine, punktförmige Hyperfluoreszenzherde. In der Spätphase der Fluoreszenzangiographie können diese Mikroaneurysmen aufgrund von Leckagen von einem Netzhautödem umgeben sein, was zu einer Verfärbung des Netzhautgewebes führt. [35-37]

### **1.5.2 Netzhautblutungen**

Zu den primären Mechanismen gehören rupturierte Mikroaneurysmen und Gefäßblutungen, vor allem in der Nervenfaserschicht (NFL). Darüber hinaus kommt es zu Schädigungen und Thrombosen der Gefäße des tiefen Kapillarplexus, die die tieferen Schichten der Netzhaut, insbesondere die innere Randschicht (INL), betreffen. [38, 39]

Das ophthalmoskopische Bild zeigt flammenförmige Blutungen in der NFL, deren Form dem Verlauf der Nervenfasern folgt. Darüber hinaus sind punktförmige Blutungen in tieferen Netzhautschichten zu beobachten, am häufigsten in der INL und der äußeren plexiformen Schicht (OPL). [38, 39]

### **1.5.3 Harte Exsudate**

Die Schädigung der Blut-Retina-Schranke resultiert in Leckagen aus beeinträchtigten Gefäßen, welche zur Ansammlung von Lipiden und Proteinen führen. Diese Läsionen manifestieren sich hauptsächlich in der äußeren plexiformen Schicht, an der Grenze zwischen normaler und ödematöser Netzhaut. Bei chronischen Formen kann es zu einem Fortschreiten der Exsudate in Richtung der Fovea kommen. Die Absorption von harten Exsudaten kann Monate oder sogar Jahre dauern. [40-42]

Ophthalmoskopisch lassen sich gelbe, wachsartige Bereiche mit geografischen Formen erkennen, die häufig eine sichtbare Ansammlung von undichten Mikroaneurysmen im Zentrum der harten Exsudate aufweisen. In ihrer aktiven Form gehen diese Exsudate mit einem Netzhautödem einher. [40-42]

#### **1.5.4 Makulaödem**

Leckagen, die aus geschädigten Kapillaren resultieren, führen zu diffusen Ödemen. Demgegenüber resultieren Leckagen aus Mikroaneurysmen in fokalen Ödemen. In einem ersten Schritt sammelt sich die Flüssigkeit zwischen der inneren Kernschicht und der äußeren plexiformen Schicht an. Im weiteren Verlauf dehnt sich das Ödem auf die inneren Netzhautschichten aus. Das Fortschreiten des Ödems führt zur Bildung von Zysten, die sich hauptsächlich in der äußeren plexiformen Schicht befinden und ein zystoides Makulaödem (CME) hervorrufen. [43, 44]

Die Diagnose eines Netzhautödems erfolgt mittels einer stereoskopischen Bildgebung, da sich die Verdickung der Netzhaut in dieser Darstellung besonders gut erkennen lässt. Die optische Kohärenztomographie (OCT) stellt eine verlässliche Methode zur quantitativen Beurteilung des Ödems dar. [44]

#### **1.5.5 „Cotton-Wool“-Herde**

Der Verschluss präkapillärer Arteriolen in der Nervenfaserschicht resultiert in der Bildung von Bereichen mit beeinträchtigter Durchblutung sowie in der Ansammlung von Abfallprodukten aus dem neuronalen System außerhalb der Nervenfasern. [45, 46]

Ophthalmoskopisch manifestieren sich diese Bereiche als weiße, flockige Regionen mit undeutlichen Grenzen, die sich in der Nervenfaserschicht befinden. Eine größere Anzahl von „Cotton-Wool“-Herden ist ein charakteristisches Merkmal einer schweren nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) und kann als Hinweis auf das Risiko einer Progression zu einer proliferativen Retinopathie interpretiert werden. In der Fluoreszenzangiographie (FA) manifestieren sich diese Regionen als Bereiche ohne Kapillardurchblutung. [47]

### **1.5.6 Venenanomalien**

Die Hypoperfusion der Netzhaut kann als Indikator für das Risiko einer Progression zur proliferativen Retinopathie betrachtet werden [48]. Der Übergang von wulstigen zu normalen Gefäßen kann als Marker für die Wirksamkeit der panretinalen Photokoagulation (PRP) herangezogen werden [49], wenn ein Bereich nach dieser Behandlung keine Hypoperfusion aufweist.

Das ophthalmoskopische Bild zeigt Venen mit unregelmäßiger Form, die sich durch Erweiterungen und Wülste auszeichnen. Des Weiteren lassen sich Venenschlingen („venous loops“) beobachten. Diese Veränderungen manifestieren sich typischerweise am Rand oder innerhalb der ischämischen Netzhaut. [48, 49]

### **1.5.7 Intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA)**

Die Bildung von Verbindungen zwischen Arteriolen und Venolen unter Umgehung der Kapillaren erfolgt aufgrund einer Hypoperfusion der Netzhaut [50].

Ophthalmoskopisch manifestieren sich diese Verbindungen als kleine, spinnenförmige Gefäße, die einer flachen Neovaskularisation ähneln. Ihr horizontaler Verlauf in der Netzhaut ist dadurch gekennzeichnet, dass sie die Membrana limitans interna kreuzen. Diese Gefäßverbindungen befinden sich außerhalb der großen Gefäße und treten typischerweise am Rande hypoperfundierter Areale auf. In der Fluoreszenzangiographie (FA) lässt sich keine Leckage nachweisen. [51]

### 1.5.8 Neovaskularisationen

Die Neovaskularisation bei diabetischer Retinopathie kann in zwei Hauptformen auftreten: Neovaskularisation am Sehnervenkopf (NVD) bezeichnet das Vorhandensein pathologischer Gefäße direkt am Sehnervenkopf oder in einem Abstand von einem Sehnervenkopfdurchmesser (DD) davon. Neovaskularisation an anderer Stelle (NVE) bezeichnet pathologische Netzhautgefäße, die sich mehr als einen DD entfernt vom Sehnervenkopf entwickeln. Diese Differenzierungen erlauben eine Charakterisierung des Fortschreitens und des Schweregrads der diabetischen Augenerkrankung. [52-54]

Der Prozess der Neovaskularisation nimmt seinen Anfang mit einer Hypoxie der Netzhaut, die durch eine unzureichende Sauerstoffversorgung verursacht wird. In der Konsequenz produziert die ischämische Netzhaut den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). VEGF löst die Bildung abnormaler Blutgefäße aus, welche als Schutzmechanismus gegen die hypoxischen Bedingungen in der Netzhaut dienen. [52-54]

Die NVD lässt sich ophthalmologisch durch pathologische Gefäße diagnostizieren, die in der Regel ein fächerförmiges oder farnartiges Aussehen aufweisen und auf oder in der Nähe des Sehnervenkopfes sichtbar sind. Demgegenüber erscheint die NVE zunächst flach und entwickelt sich an der Grenze zwischen ischämischer und normaler Netzhaut. In schweren Fällen kann es zu einer Progression der Gefäße über den Augenhintergrund hinaus kommen. Sowohl die NVD als auch die NVE sind in der Lage, die Membrana limitans interna zu durchbrechen. In der Fluoreszenzangiographie (FA) manifestieren sich beide Formen der Neovaskularisation typischerweise durch eine ausgeprägte Leckage während des gesamten Verfahrens. Dennoch erweist sich die FA in der Regel als nicht entscheidender Faktor bei der Diagnose. [54, 55]

### **1.5.9 Präretinale Blutungen und Glaskörperblutungen**

Blutungen können sowohl bei der Neovaskularisation an der Papille (NVD) als auch bei der Neovaskularisation an anderer Stelle (NVE) bei diabetischer Retinopathie auftreten. [56]

Im Rahmen einer ophthalmoskopischen Untersuchung lassen sich präretinale Blutungen zwischen der Netzhaut und der hinteren Glaskörpergrenzmembran nachweisen, die häufig in charakteristischer Bootsform auftreten. Die Schwere und Dauer von Glaskörperblutungen variieren. Sie manifestieren sich als verstreutes Blut im Glaskörper, als dicke Blutungen, die die Sicht auf den Augenhintergrund verdecken, sowie als Blutgerinnsel, die sich hauptsächlich in den unteren Abschnitten des Glaskörpers befinden. [56]

### **1.5.10 (Fibro-)Vaskuläre Proliferation**

Die Proliferation von Gliagewebe kann als Gerüst für die Neovaskularisierung dienen und auch nach der Rückbildung der Gefäße fortbestehen. [57, 58]

Im Rahmen einer ophthalmoskopischen Untersuchung lassen sich typischerweise weiße Bänder aus Bindegewebe erkennen, die entweder vom Sehnervenkopf oder von größeren peripheren Gefäßen ausgehen. In fortgeschrittenen Stadien kann dieses faserige Gefäßgewebe eine Traktion auf der Netzhaut verursachen. In schwerwiegenden Fällen kann dies zu einer traktionsbedingten Netzhautablösung führen. [57, 58]

## **1.6 Epidemiologie**

### **1.6.1 Epidemiologie des Diabetes**

Die Internationale Diabetes-Föderation gibt an, dass derzeit über 425 Millionen Menschen weltweit an Diabetes mellitus (DM) leiden, was etwa 8 % der erwachsenen Bevölkerung entspricht. Somit ist jeder elfte Mensch von Diabetes betroffen. 90% aller Diabetiker haben einen Typ-2-Diabetes (DM2). [59]

In Deutschland sind derzeit 6,5 Millionen Menschen von Diabetes betroffen, wobei 95% dieser Betroffenen an Typ-2-Diabetes (DM2) leiden. Des Weiteren wird von einer Dunkelziffer von etwa zwei Millionen nicht diagnostizierten Fällen ausgegangen. Jährlich wird die Zahl der Neuerkrankungen auf etwa 500.000 geschätzt. [60]

### **1.6.2 Prävalenz, Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie in der bestehenden Literatur**

Die Prävalenz der Retinopathie bei Diabetikern ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Daten sind jedoch nicht immer einheitlich, da die Ergebnisse von der untersuchten Population abhängen (ethnische Zugehörigkeit, Alter, Art und Dauer des Diabetes). Eine umfangreiche Meta-Analyse von 35 Studien aus den 1980er Jahren bis 2008, welche die Prävalenz jeglicher Form der diabetischen Retinopathie (DR) (nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR), proliferative diabetische Retinopathie (PDR)) bei Patienten mit Diabetes schätzt, kommt zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz bei 35,4 % liegt. Die Prävalenz der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) beträgt 7,5 %. Das Vorliegen einer DR war bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (DM1) höher als bei Patienten mit DM2 (77,3 % bei DM1, 25,2 % bei DM2). Bei der Beschränkung auf die PDR beliefen sich die entsprechenden Anteile auf 32,4 % bzw. 3 %. [4]

In den analysierten Studien konnte eine deutliche Variation in der Prävalenz von DR in verschiedenen Bevölkerungsgruppen beobachtet werden. In der europäischen und US-amerikanischen Bevölkerung wurde eine Prävalenz jeglicher Retinopathie bei DM1-Patienten mit 36,5 % bis 93,6 % angegeben, während die Prävalenz der sehkraftbedrohenden diabetischen Retinopathie (VTDR) mit 6,7 % bis 34,9 % beziffert wurde. [61-67] Der Begriff VTDR bezieht sich gewöhnlich auf eine PDR oder ein diabetisches Makulaödem (DME). Die divergierenden Daten lassen sich auf Unterschiede zwischen den untersuchten Bevölkerungsgruppen sowie auf Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen in den einzelnen Ländern zurückführen. Des Weiteren können sie auf methodische Unterschiede bei der Durchführung epidemiologischer Studien zurückgeführt werden [68].

### **1.6.3 Risikofaktoren für die diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes in der bestehenden Literatur**

#### *1.6.3.1 Ethnizität, sozioökonomischer Status und Lebensstil*

Die Prävalenz von DM1 in den asiatischen Ländern ist gering, weshalb sich die Bevölkerungsstudien in dieser Region auf die Personen mit DM2 konzentrieren. Dies hat zur Konsequenz, dass epidemiologische Vergleiche zwischen Europa, den USA und asiatischen Ländern nur für die Gruppe der DM2-Patienten gültig sind.

In dieser Hinsicht ist die DR-Prävalenz bei Patienten aus Europa und den USA höher als bei Patienten aus asiatischen Ländern (21,7–40,3 % gegenüber 12,1–23 %). Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich für VTDR (4,4–8,2 % gegenüber 4,3–4,6 %). [69-73] Eine Ausnahme bildet Singapur, wo die Prävalenz der DR deutlich höher ist (33,9 %) als beispielsweise in der chinesischen Bevölkerung (25,4 %) [74]. Dies lässt sich höchstwahrscheinlich auf die ethnische Struktur der Gesellschaft zurückführen, da es in Singapur einen erheblichen Anteil an Malaien und Indern gibt, bei denen die DR häufiger auftritt.

In den Ländern des Nahen Ostens ist die Prävalenz der DR mit der westeuropäischen Länder vergleichbar und liegt bei etwa 30 % (36,8 % in Saudi-Arabien, 29,6 % im Iran) [75, 76]. Erwähnenswert ist zudem der höhere Prozentsatz von VTDR in diesen Ländern (10,6–17,5 %). Diese Beobachtung lässt sich höchstwahrscheinlich auf die Tatsache zurückführen, dass in dieser Region die Diagnose der DR erst in einem sehr fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Außerdem lässt sie sich möglicherweise auf das Gesundheitssystem sowie das Wissen der Bevölkerung über diese Krankheit zurückführen. In diesem Kontext sei darauf verwiesen, dass die Prävalenz der DR bei Diabetikern in den hoch entwickelten asiatischen Ländern (Hongkong, Südkorea) mit 12,1 % bzw. 15,8 % sehr niedrig ist [69, 70, 72].

Es ist anzunehmen, dass auch das wirtschaftliche Niveau eines Landes sowie der allgemeine Bildungsstand der Gesellschaft die Ergebnisse epidemiologischer Studien beeinflussen. Ein Beispiel hierfür ist der Unterschied in der Prävalenz der DR zwischen ländlichen und städtischen Gemeinden in China [69]. In städtischen Gemeinden, in denen die Gesundheitsversorgung und das Bildungsniveau höher sind, liegt die Prävalenz der DR bei Diabetikern bei 18,1 %, während sie in ländlichen Gebieten 29,1–43,1 % beträgt. Andererseits kann die Migration in die Stadt den gegenteiligen Effekt haben. In Indien ist die Prävalenz der DR bei Stadtbewohnern deutlich höher als bei Dorfbewohnern [71]. Diese Entwicklung wird von Forschern auf die veränderte Lebens- und Ernährungsweise nach dem Umzug in die Stadt. Diese Erklärung wurde ebenfalls zur Erklärung der hohen Prävalenz von DR bei in Singapur lebenden Indern herangezogen [74].

Die Datenlage zu hispanischen Bevölkerungsgruppen ist uneinheitlich. *Esteves et al.* demonstrierten, dass die Prävalenz von DR bei Patienten mit DM1 in Brasilien bei 44,4 % lag, was im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen ein hoher Wert ist [77]. Dies kann auch dadurch erklärt werden, dass die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei Patienten mit DM1 länger ist. In der San Louis Valley Diabetes Study berichteten *Varma et al.* jedoch über eine niedrigere Prävalenz von DR in der hispanischen Bevölkerung im Vergleich zur weißen Bevölkerung [78].

Die Schlussfolgerung, die aus den vorliegenden Daten gezogen werden kann, ist, dass keine eindeutigen Trends in der Beziehung zwischen ethnischer Zugehörigkeit und dem Vorliegen von diabetischer Retinopathie zu beobachten sind. Die hohe Prävalenz von DR in einer bestimmten ethnischen Gruppe kann auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzuführen sein, darunter die Organisation und Bereitstellung der Gesundheitsversorgung sowie das sozioökonomische Niveau.

### *1.6.3.2 Geschlecht*

Die Evidenz bezüglich der Auswirkungen des Geschlechts auf die Prävalenz von DR ist nicht eindeutig. In zahlreichen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von DR festgestellt werden. Andere Studien hingegen zeigen einen starken Zusammenhang zwischen dem Lebensstil eines bestimmten Geschlechts in einem bestimmten Land und dem Auftreten von DR [79].

Eine groß angelegte Studie in der chinesischen Bevölkerung hat ergeben, dass Männer mit Diabetes mellitus Typ 2 eine höhere Prävalenz von diabetischer Retinopathie aufweisen als Frauen [80, 81]. Auch für die über 40-jährige diabetische Bevölkerung in den USA konnten Daten erhoben werden, die eine höhere Prävalenz bei Männern zeigen [2]. Die Daten für die japanische Bevölkerung hingegen weisen auf eine höhere Prävalenz von PDR bei Frauen mit DM2 hin [82]. In der betreffenden Studie wird das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für die Entwicklung einer DR genannt. In zahlreichen weiteren epidemiologischen Studien konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Prävalenz und/oder Inzidenz der DR festgestellt werden [71, 78, 83, 84].

Darüber hinaus besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Risiko, eine diabetische Retinopathie zu entwickeln, und einer bestehenden Schwangerschaft, was auf endokrine und metabolische Veränderungen während der Schwangerschaft zurückzuführen ist [85].

### *1.6.3.3 Typ des Diabetes*

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) liegt die Prävalenz einer Retinopathie deutlich höher als bei einem Diabetes mellitus Typ 1 (DM1). Diesbezüglich wurden Prävalenzraten zwischen 6,7 % und 38 % bei DM2 und zwischen 0 % und 3 % bei DM1 ermittelt [65]. Die Daten zur Häufigkeit der DR ohne Berücksichtigung der Diabetesdauer zeigen jedoch, dass die DR bei DM1-Patienten häufiger auftritt [64, 86]. Unter Berücksichtigung der Diabetesdauer zeigen sich keine statistisch ausgeprägten Unterschiede in der Häufigkeit von DR bei DM1- und DM2-Patienten [87].

### *1.6.3.4 Insulingabe*

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Prävalenz der diabetischen Retinopathie (DR) und der Insulinabhängigkeit. Bei Patienten mit einem Diabetes, der sich erst im fortgeschrittenen Alter entwickelt, ist das Auftreten von diabetischen Retinopathien bei Anwendung von Insulin deutlich häufiger zu beobachten (70 % gegenüber 39 %) [88].

Bei Betrachtung der gesamten Gruppe der Diabetiker zeigt sich, dass das Risiko einer diabetischen Retinopathie bei Insulinpflichtigen 5,79-mal höher ist [71]. Es sei darauf hingewiesen, dass die Insulinpflichtigkeit in der Regel erst in der Spätphase des DM2 auftritt. Außerdem wird die Insulintherapie häufig erst bei medikamentös nicht mehr ausreichend therapiertem Diabetes angewandt, was in diesen Fällen für das Vorliegen eines schweren DM2 spricht.

### *1.6.3.5 Dauer des Diabetes*

Die Dauer des Diabetes mellitus stellt einen der wesentlichen Faktoren dar, der die Prävalenz der DR beeinflusst. Eine längere Diabetesdauer geht mit einer erhöhten Inzidenz und Prävalenz der DR einher [71, 80, 86-88]. Dies trifft ebenfalls auf fortgeschrittene Formen der Retinopathie zu [83, 86].

#### *1.6.3.6 Alter*

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Prävalenz von DR mit dem Alter zunimmt [68, 78, 89]. In der in den USA durchgeführten Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) wurde eine Prävalenz der DR bei nicht insulinpflichtigen Diabetikern mit Beginn im höheren Alter von 30,5 % in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen und 36,5 % in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen ermittelt. Bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus mit Beginn im höheren Lebensalter belief sich die Prävalenz auf 64,6 % bzw. 67,4 % [88].

#### *1.6.3.7 Alter zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose*

Das Auftreten von DR ist altersabhängig, wobei die Entwicklung von Diabetes bei Patienten unterschiedlichen Alters zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgt. Diese Befunde werden durch die Ergebnisse der WESDR bestätigt [88, 90]. Es konnte festgestellt werden, dass DR, PDR und Diabetisches Makulaödem (DME) bei Patienten, bei denen der Diabetes vor dem Alter von 30 Jahren diagnostiziert wurde, signifikant häufiger auftreten. Die geringste Prävalenz von DR wurde bei Patienten beobachtet, bei denen die Diabetes-Diagnose in höherem Alter erfolgte und die keine Insulintherapie aufwiesen. Das frühe Auftreten von Typ-2-Diabetes ist ein starker Risikofaktor für die Entwicklung von diabetischer Retinopathie, der unabhängig von anderen Faktoren ist [91].

#### *1.6.3.8 Hyperglykämie und HbA1c*

Ein Anstieg des Blutzuckerspiegels geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung und Progression von diabetischer Retinopathie einher. Dies wurde durch hochwertige Studien bestätigt, nämlich der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) und der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [15, 92]. Die intensive glykämische Kontrolle bei Patienten mit DM1 in den DCCT-Studien führte zu einer Reduktion der Prävalenz von DR um 76 % und des Fortschreitens von DR um 54 % im Vergleich zu einer konventionellen Blutzuckerkontrolle [93]. Eine Senkung des HbA1c-Wertes von 9 % zu 8 % resultierte in einer Verringerung der DR-Entwicklung um 39 %, einer Verringerung der Progression zu VTDR um 25 % sowie einer Verringerung der Notwendigkeit einer Netzhautlasertherapie um 25 % [94, 95].

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine intensive Blutzuckerkontrolle auch bei späteren Schwankungen des Blutzuckerspiegels eine lang anhaltende Wirkung hat [96]. Es wird angenommen, dass eine frühzeitige Normalisierung des Blutzuckerspiegels die langfristigen Auswirkungen von oxidativem Stress und übermäßiger Glykosylierung auf zellulärer Ebene verhindert [97]. Die Hauptgefahr einer solchen Therapie besteht in potenziellen hypoglykämischen Episoden zu Beginn der Behandlung [98].

#### *1.6.3.9 Arterielle Hypertonie*

Der Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten der diabetischen Retinopathie (DR) und Bluthochdruck ist nicht eindeutig. In diesem Kontext sei darauf verwiesen, dass es Studien gibt, die keine Verschlimmerung der DR bei unzureichend eingestelltem Bluthochdruck zeigen [99, 100]. Die UKPDS-Studie demonstrierte jedoch den Nutzen einer Blutdruckkontrolle zur Verringerung des Schweregrads der DR [75]. Bei Patienten mit gut kontrolliertem Blutdruck (weniger als 150/85 mmHg) konnte eine geringere Progression der DR festgestellt werden (eine Verringerung des Risikos einer Progression um 34 %) im Vergleich zu Patienten, deren Blutdruck zwischen 180/105 mmHg und 150/85 mmHg gehalten wurde. Die WESDR-Studie hingegen demonstrierte, dass das Risiko eines Fortschreitens der DR mit einem erhöhten diastolischen Druck assoziiert ist und dass das Vorhandensein von Bluthochdruck das Risiko einer PDR deutlich erhöht [101].

#### *1.6.3.10 Hyperlipidämie*

Die Forschungsergebnisse zur Beziehung zwischen Plasmalipidspiegeln und dem Fortschreiten der DR sind widersprüchlich. Einige Studien konnten keine positive Korrelation nachweisen [102, 103], jedoch zeigte der DCCT, dass die Prävalenz der Retinopathie proportional zum Plasmatriglyzeridspiegel und umgekehrt proportional zum HDL-Spiegel ist [104]. Auch eine erhöhte LDL-Konzentration zeigte sich in einer Studie als Risikofaktor für das Vorliegen einer DR [105]. Ein hoher Triglyceridspiegel wird auch mit dem Schweregrad der Retinopathie in Verbindung gebracht [106]. Des Weiteren konnte in Studien nachgewiesen werden, dass die Einnahme von Fenofibrat, welches die Plasmalipidkonzentrationen senkt, die Notwendigkeit einer Lasertherapie bei Patienten mit DM2 und diabetischer Retinopathie reduziert [107]. Der zugrundeliegende Mechanismus dieser Wirkung ist jedoch nicht vollständig geklärt und nicht ausschließlich von den Plasmalipidkonzentrationen abhängig. In der großen Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) sowie der Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) konnte kein Zusammenhang zwischen dem Gesamtcholesterinspiegel und dem Auftreten einer DR festgestellt werden [108, 109].

#### *1.6.3.11 Body-Mass-Index*

Die Mehrheit der Studien belegt einen Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung und das Fortschreiten einer DR [110-113]. Allerdings existieren auch umfangreiche Studien, die einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen [114].

#### *1.6.3.12 Risikofaktoren für das diabetische Makulaödem (DME)*

Die Prävalenz des DME bei Diabetikern wird auf 4,2–7,9 % für DM1 und 1,4–12,8 % für DM2 geschätzt [2, 62, 64, 70, 75, 95, 115]. Der WESDR gibt an, dass DME am häufigsten bei älteren Patienten mit insulinabhängigem Diabetes auftritt: 12 % im Vergleich zu 6 % bei Patienten mit früherem Auftreten von Diabetes und 4 % bei älteren, nicht insulinabhängigen Diabetikern [88, 90]. Die Inzidenz des DME korreliert stark mit der Dauer des Diabetes, was durch die meisten epidemiologischen Studien bestätigt wird [76, 89, 98, 116]. Sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Diabetikern liegt die Prävalenz des DME nach 20 Jahren Diabetes bei etwa 30 % [117].

Die Prävalenz des DME ist zudem von der Dauer der Grunderkrankung abhängig. Sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Diabetikern zeigt sich die Zehn-Jahres-Inzidenz von DME in Form einer Parabel: Die Inzidenz steigt mit der Dauer der Erkrankung an, erreicht ihren Höhepunkt im Bereich von 10 bis 12 Jahren und nimmt dann wieder ab [118]. Ein wichtiger Risikofaktor für ein DME ist eine erhöhte Lipidkonzentration [4, 119].

#### *1.6.3.13 Risikofaktoren für die proliferative diabetische Retinopathie*

Die WESDR liefert Daten über die Prävalenz von PDR bei verschiedenen Typen von Diabetes. Für jüngere Diabetes-Patienten liegt die Prävalenz bei 23 %, für ältere insulinabhängige Diabetes-Patienten bei 14 % und für nicht insulinabhängige Diabetes-Patienten im höheren Lebensalter bei 3 % [88, 90].

Die Zehn-Jahres-Inzidenz der PDR (Progression zur PDR) belief sich auf 30 % bei jüngeren Diabetes, 24 % bei insulinabhängigem Diabetes im höheren Lebensalter und 10 % bei nicht insulinabhängigem Diabetes im höheren Lebensalter [120]. Die Inzidenz der PDR nimmt mit der Dauer des Diabetes zu [71, 78, 88, 90]. Es sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass das Risiko einer Progression zur PDR auch von der Dauer des Diabetes abhängt. Bei DM1 beispielsweise liegt das Risiko einer Progression zur PDR in den ersten Jahren der Erkrankung nahe bei null, steigt dann über mehrere Jahre an und erreicht schließlich ein stabiles Niveau [115, 121]. Es sei darauf verwiesen, dass die Progression zur PDR bei Männern mit einem jüngeren Diabetesbeginn häufiger beobachtet wird als bei Frauen mit einem jüngeren Diabetesbeginn [88].

## 1.7 Therapie der diabetischen Retinopathie

Eine diabetische Retinopathie (DR) kann bei unkontrolliertem Diabetes mellitus (DM) entstehen [122]. Eine gute Diabeteskontrolle reduziert das Risiko für eine Retinopathie. Glykämische Kontrolle sowie die Normalisierung von Blutdruck und Lipidprofil sind die Basis der systemischen Behandlung und verhindern das Fortschreiten der diabetischen Retinopathie [92, 123].

Die Behandlung erfolgt auf drei Ebenen [124]:

### 1.7.1.1 Primärprävention

Hier steht die Verhinderung einer inzidenten DR bei DM durch systemische Lebensstilmodifikationen im Vordergrund. Dazu zählen Maßnahmen wie gesteigerte körperliche Aktivität und Ernährung, (pharmakologische) Behandlung von Hyperglykämie ( $\text{HbA1c} < 7\%$ ) [125] und Hypertonie [126] sowie regelmäßige Screening-Tests.

### 1.7.1.2 Sekundärprävention

Um das Fortschreiten der DR nach Diagnosestellung zu verhindern, sind Risikofaktorkontrollen, regelmäßige Fundusuntersuchungen und die Entwicklung evidenzbasierter Empfehlungen angezeigt. Die Risikofaktoren für eine Progression der Erkrankung scheinen ähnlich zu den Risikofaktoren für ein Neuauftreten der Erkrankung zu sein (siehe 1.7.1.1) [92, 127]. Zugang zu einem spezialisierten Augenarzt und Fundusuntersuchungen sind entscheidend. Zukünftige Lösungen könnten die Telemedizin sowie die Befundung mittels computer-basierter Algorithmen sein [124].

### 1.7.1.3 Tertiärprävention

Verhinderung der Erblindung bei DR durch Laser- und chirurgische Eingriffe (einschließlich pars plana Vitrektomie) sowie den zunehmenden Einsatz von Anti-VEGF-Substanzen bei diabetischem Makulaödem [128, 129].

## **1.8 Bedeutung der Arbeit**

Die vorliegende Studie stellt einen wichtigen Beitrag zur Forschung der diabetischen Retinopathie dar, da sie eine bestehende Forschungslücke schließt. Die Prävalenz dieser Erkrankung ist bereits gut dokumentiert, jedoch liegen bislang nur wenige Daten zur Inzidenz und zum Progress der diabetischen Retinopathie, insbesondere in Deutschland, vor. Bisherige Studien zur Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie in Deutschland basieren auf Daten aus klinischen Studien oder Fallserien. Es gibt keine bevölkerungsbasierten Daten zur Inzidenz und Progression der diabetischen Retinopathie in Deutschland.

Besonders hervorzuheben ist, dass sich diese Untersuchung auf die kumulative 5-Jahres-Inzidenz und den Verlauf der diabetischen Retinopathie konzentriert. In der Vergangenheit haben sich Studien überwiegend auf die Prävalenz konzentriert, während diese Untersuchung wertvolle neue Erkenntnisse über die Häufigkeit des Neuauftretens und die Progression der Erkrankung liefert.

## 2 Methoden

### 2.1 Die Gutenberg-Gesundheitsstudie

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) ist eine interdisziplinäre Kohortenstudie, die von der Universitätsmedizin Mainz in der Region Mainz/Mainz-Bingen in Rheinland-Pfalz, Deutschland, durchgeführt wird. Vor dem offiziellen Start der Studie im Jahr 2007 wurde ein Pilotprojekt initiiert, um die Durchführbarkeit und die einzelnen Untersuchungsschritte zu testen. Die Baseline-Untersuchung der GHS begann im April 2007 und dauerte bis März 2012. Anschließend wurde von April 2012 bis Mai 2017 eine 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung durchgeführt, bei der 82,8 % der ursprünglichen Teilnehmer erneut untersucht wurden. [130]

Die Studienziele umfassen die Erforschung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie deren Risikofaktoren, Häufigkeiten und Ursachen. Des Weiteren erfolgt eine Untersuchung der Prävalenz und Inzidenz kardiovaskulärer, metabolischer, ophthalmologischer und psychischer Erkrankungen. Das Hauptziel der GHS besteht in der Erkennung kardiovaskulärer Erkrankungen im Altersbereich der Studienteilnehmer. Dazu werden Umwelt-, psychosoziale und Lebensstil-Risikofaktoren berücksichtigt. Die daraus resultierenden Erkenntnisse sollen schließlich in präventive und diagnostische Maßnahmen überführt werden. Der ophthalmologische Zweig der Studie zielt darauf ab, die Prävalenz und Inzidenz wesentlicher Augenerkrankungen wie Glaukom, altersbedingter Makuladegeneration und diabetischer Retinopathie zu schätzen und deren Risikofaktoren zu identifizieren. Darüber hinaus werden Daten über Zusammenhänge zwischen augenärztlichen Parametern (wie Augeninnendruck, Refraktionsfehler und zentrale Netzhautdicke) und kardiovaskulären, genetischen, psychischen sowie allgemeinen Erkrankungen erhoben. [131, 132]

An der GHS sind neben der Augenklinik und Poliklinik weitere Einrichtungen der Universitätsmedizin Mainz beteiligt, darunter die 2. Medizinische Klinik (inzwischen Zentrum für Kardiologie), das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, die Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie sowie das Zentrum für Thrombose und Hämostase. [131]

Die Stichprobengröße der GHS wurde anhand des primären Endpunktes, nämlich dem erstmaligen Auftreten eines Myokardinfarkts oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen, berechnet. Die Studie umfasst Teilnehmer aus Mainz (n = 196.425) und dem Landkreis Mainz-Bingen (n = 201.371). Die Zielgruppe umfasste Personen im Alter von 35 bis 74 Jahren mit Wohnsitz in den definierten Gebieten (n = 210.867). Aus dieser Gruppe wurde eine nach Geschlecht, Altersdekade und Wohnort geschichtete Stichprobe von 35.008 Personen gezogen. Insgesamt nahmen 15.010 Probanden an der ersten Erhebungsrunde teil, was einer Rücklaufquote von 55,6 % entspricht. Die Auswahl der 5.000er-Kohorten erfolgte repräsentativ für die Grundgesamtheit. Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Probanden, die über unzureichende Deutschkenntnisse verfügten oder aufgrund körperlicher oder geistiger Einschränkungen nicht in der Lage waren, an der Studie teilzunehmen. [131]

Vor Beginn der Studie wurde von allen Teilnehmern eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie wurde gemäß den Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (GCP) und „Good Epidemiological Practice“ (GEP) sowie den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG) durchgeführt. Die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz erteilte ihre Genehmigung für die Studie (Referenznummer 837.020.07). [131]

Die Teilnehmer waren jederzeit berechtigt, ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen zu beenden. Ein zentrales Datenmanagement gewährleistete die korrekte, vollständige und plausible Erhebung und Verarbeitung aller Daten. Im Studienzentrum absolvierten die Teilnehmer ein standardisiertes Untersuchungsprogramm, welches etwa fünf Stunden dauerte und eine Pause mit einer kleinen Mahlzeit beinhaltete. Zu Beginn der Untersuchung mussten die Probanden mindestens acht Stunden nüchtern sein. Die Untersuchungen wurden präzise definiert und beschrieben, und die Datenerhebung erfolgte durch Ärzte oder speziell geschulte Studienassistenten. Im Rahmen der medizinischen Untersuchungen wurden unter anderem folgende Parameter erhoben: Größe und Gewicht, Blutdruck, Ruhepuls, Elektrokardiographie, Ankle-Brachial-Index, Spirometrie, venöse Blutentnahme sowie ophthalmologische Untersuchungen. Im Rahmen der Studie wurden Proben von Blut, Speichel, Tränen und Urin gesammelt, welche für den Aufbau einer Biodatenbank verwendet wurden. Des Weiteren wurden die Teilnehmer mittels standardisierter Fragebögen zu ihren Lebensgewohnheiten, sportlichen Aktivitäten, ihrem sozialen Umfeld, ihrer Ernährung sowie zu psychischen und physischen Belastungen befragt. [131, 132]

Die 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung, die der Baseline-Datenerhebung sehr ähnlich war, wurde von April 2012 bis Mai 2017 durchgeführt. Die 10-Jahres-Nachuntersuchung wurde im Jahr 2022 abgeschlossen. [130, 131]

### 2.1.1 Ophthalmologische Untersuchungen

Die Zielsetzung der ophthalmologischen Studien im Rahmen der GHS umfasst die Beschreibung von Augenparametern in der Allgemeinbevölkerung sowie die Identifizierung von Risikofaktoren und daraus resultierenden Augenerkrankungen. Zudem wird die Prävalenz und Inzidenz von Augenerkrankungen erfasst und deren Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen und anderen systemischen und genetischen Faktoren untersucht. [132]

Für die Augenuntersuchungen wurde pro Teilnehmer ein 25-Minuten-Slot zwischen 11 Uhr und 20 Uhr eingerichtet. Während der Baseline-Untersuchung wurden alle Tests von Fachärzten für Augenheilkunde durchgeführt. Ab dem 5-Jahres-Follow-up im April 2012 wurden die Untersuchungen von geschulten und zertifizierten Studienassistenten übernommen. Die folgenden Tests wurden sowohl bei der Baseline- als auch bei der 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung durchgeführt [132]:

Die objektive Refraktion sowie die für die Ferne korrigierte Sehschärfe wurden mithilfe eines Humphrey Autorefraktometers (HARK 599, Carl Zeiss AG, Jena, Deutschland) gemessen. Der Intraokulardruck wurde durch Luftstoßmessung mit einem Non-Contact-Tonometer (Nidek NT-2000; Nidek, Co., Gamagori, Japan) in mmHg ermittelt. Die Gesichtsfelduntersuchung wurde mittels der Frequenzverdopplungstechnologie (FDT) Humphrey Matrix Perimeter unter Anwendung des Programms N-30-5 durchgeführt. Die Keratometrie und Pachymetrie wurden mit einem berührungslosen, Scheimpflug-basierten optischen Gerät (Pachycam, Oculus, Wetzlar, Deutschland) durchgeführt, welche die Messung der zentralen Hornhautdicke und der Hornhautkrümmung beinhaltet. Zu Beginn des 5-Jahres-Follow-up wurde die Pachycam durch die Pentacam HR (Oculus, Wetzlar, Deutschland) ersetzt, welche zusätzlich die Architektur des vorderen Augenabschnitts und den Kammerwinkel abbilden kann. [132]

Für diese Untersuchung spielte die Fundusfotografie eine besondere Rolle, die mit einer digitalen Funduskamera (VISUCAM®PRO NM Non-Mydriatic Fundus Kamera, Carl Zeiss AG, Jena) durchgeführt wurde. Pro Auge wurden drei digitale Fundusbilder durch eine nicht-pharmakologisch erweiterte Pupille aufgenommen. Die Teilnehmer saßen zuvor in einem abgedunkelten Raum, um eine natürliche Pupillenerweiterung zu erreichen. Die Aufnahme begann mit dem rechten Auge, gefolgt vom linken Auge. [132]

Bei der Erstuntersuchung wurde eine Spaltlampenuntersuchung in einem abgedunkelten Raum mit nicht geweiteten Pupillen durchgeführt, um Pathologien des vorderen Augenabschnitts auszuschließen. Bei der 5-Jahres-Nachuntersuchung wurde anstelle der Spaltlampenuntersuchung die Augenbiometrie durchgeführt. Die optische Biometrie des Augapfels, inklusive Keratometrie, wurde mit dem Lenstar LS900 (Haag-Streit, Koeniz, Schweiz) berührungslos gemessen. Auch hier wurde mit dem rechten Auge begonnen. [132]

Dieses methodische Vorgehen gewährleistet eine umfassende und präzise Erfassung ophthalmologischer Parameter und damit eine Ermittlung ihrer Assoziationen mit systemischen Erkrankungen.

### 2.1.2 Anthropometrische und systemische Parameter

Im Rahmen der Basiserhebung der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden verschiedene anthropometrische und systemische Parameter bei allen Probanden erhoben, um eine Assoziation zwischen den Verlaufsformen der diabetischen Retinopathie und diesen Parametern sowie systemischen Erkrankungen zu untersuchen.

Zu den erfassten Parametern gehörten das Geschlecht (Selbstangabe: männlich/weiblich) und das Alter in Lebensjahren (Übermittlung durch das Einwohnermeldeamt). Zudem wurden anthropometrische Daten, wie die Körpergröße in Zentimetern, gemessen mit einem Messstab (Seca 220, Seca, Hamburg, Deutschland), und das Körpergewicht in Kilogramm, erfasst mittels einer geeichten Digitalwaage (Seca 862, Seca, Hamburg, Deutschland), erhoben. Adipositas wurde definiert durch einen Body-Mass-Index (BMI) von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. [132]

Der arterielle Blutdruck (in mmHg) wurde mittels eines Oberarm-Blutdruckmessgeräts Omron HEM 705-CP II (OMRON, Mannheim, Deutschland) gemessen. Die Messung erfolgte am rechten Oberarm im Sitzen auf einem höhenverstellbaren Stuhl, wobei die Beine nicht überkreuzt waren und die Füße den Boden berührten. Der linke Arm lag währenddessen auf einem Tisch auf Herzhöhe. Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt: die erste nach einer Ruhephase von 3 Minuten, die zweite und dritte Messung nach 8 und 11 Minuten. [133]

Eine venöse Blutentnahme erfolgte nach einer Nüchternphase von 8 Stunden, um verschiedene Blutwerte zu bestimmen, darunter die Blutzuckerkonzentration (mg/dl), das glykierte Hämoglobin (HbA1c), das Gesamt-Hämoglobin, das „Low-Density“-Lipoprotein (LDL), das „High-Density“-Lipoprotein (HDL) und die Triglyzeride (jeweils in mg/dl). Auch die „International Normalized Ratio“ (INR) des extrinsischen Blutgerinnungssystems sowie die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (in Sekunden) wurden gemessen. [134]

Darüber hinaus wurden Fragen zur Diagnose von Herzinfarkt oder Schlaganfall, zum Geburtsgewicht, zum Rauch- und Trinkverhalten gestellt. Rauchgewohnheiten wurden dichotomisiert in Nichtraucher (Personen, die nie geraucht haben oder Ex-Raucher sind) und Raucher (Gelegenheitsraucher und regelmäßige Raucher). Ein Raucher war definiert als jemand, der mindestens eine Zigarette oder ein Zigarillo pro Tag, mindestens fünf Zigaretten pro Woche, mindestens zwei Pfeifen oder Zigarren pro Woche oder mindestens eine Packung Zigaretten pro Monat konsumierte. Gelegenheitsraucher rauchten regelmäßig, erfüllten jedoch nicht die oben genannten Kriterien. [132]

Eine Medikamentenanamnese wurde ebenfalls durchgeführt, wobei alle vom Patienten eingenommenen Präparate, einschließlich Augentropfen, erfasst wurden. Zudem wurde untersucht, ob studienrelevante Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie vorlagen. Ein Diabetes mellitus wurde diagnostiziert, wenn (i) ein Arzt die Diagnose gestellt hatte, (ii) der HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  % lag oder (iii) eine antidiabetische Medikation eingenommen wurde. Kriterien für arterielle Hypertonie waren (i) die Einnahme einer antihypertensiven Medikation und/oder (ii) ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck von  $\geq 140$  mmHg in der zweiten und dritten Messung nach 8 und 11 Minuten Ruhephase und/oder (iii) ein durchschnittlicher diastolischer Blutdruck von  $\geq 90$  mmHg in den gleichen Messungen. Eine Dyslipidämie wurde diagnostiziert, wenn (i) ein Arzt die Diagnose gestellt hatte oder (ii) der LDL-HDL-Quotient  $\geq 3,5$  lag. [132]

## **2.2 Studiendesign zur Ermittlung der Inzidenz und der Progression der diabetischen Retinopathie**

### **2.2.1 Studiendesign zur Bestimmung der Inzidenz, der Progression und der Regression der diabetischen Retinopathie**

Um die langfristige Entwicklung der diabetischen Retinopathie bezüglich ihrer Inzidenz über fünf Jahre sowie deren Progression und Regression zu untersuchen, wurden zunächst alle Teilnehmer der GHS identifiziert, die bei Erstuntersuchung an Diabetes erkrankt waren.

Anschließend wurden die Netzhautbilder (45° Makula- und 30° Papillenbilder) von Diabetikern aus der ersten und der folgenden Untersuchung ausgewählt. Diese Bilder wurden durch eine speziell entwickelte Software des Autors automatisch in der zeitlichen Reihenfolge randomisiert (siehe Abschnitt 0) und dann nach einem vordefinierten Schema klassifiziert (siehe Abschnitt 0). Sowohl die Bilder der ersten Untersuchung als auch der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung erhielten eine entsprechende Bewertung durch den Autor.

Alle Bilder wurden an einem standardisierten Monitor in der Augenklinik der Universitätsmedizin Mainz in einem abgedunkelten Raum bewertet. Zur Validierung dieser Bewertungen wurden zufällig 100 Patienten (200 Augen) ausgewählt, deren Aufnahmen zusätzlich von Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Schuster begutachtet wurden. Ziel war es, die Übereinstimmung der Bewertungen des Autors zu überprüfen und eventuelle Abweichungen zu identifizieren. Bei 25 Augen zeigten sich unterschiedliche Bewertungen bezüglich der Erst- und der Follow-Up-Untersuchung bezüglich des Vorhandenseins einer diabetischen Retinopathie, was auf potenzielle neue oder rückläufige Fälle hinweist. Weitere 25 Augen wiesen in beiden Untersuchungen Merkmale einer diabetischen Retinopathie auf, erhielten jedoch unterschiedliche Bewertungen durch den Autor, was auf potenziell progressive oder rückläufige Fälle schließen lässt. Im Anschluss wurde eine Kappa-Statistik für kategorielle Parameter errechnet, um die Interrater-Reliabilität zu bestimmen. Dieselben Bilder wurden auch noch einmal von dem Verfasser der Arbeit mit über einem Jahr Abstand zu der erstmaligen Bewertung bewertet. Hieraus wurde ebenfalls eine Kappa-Statistik zur Bestimmung der Intrarater-Reliabilität errechnet.

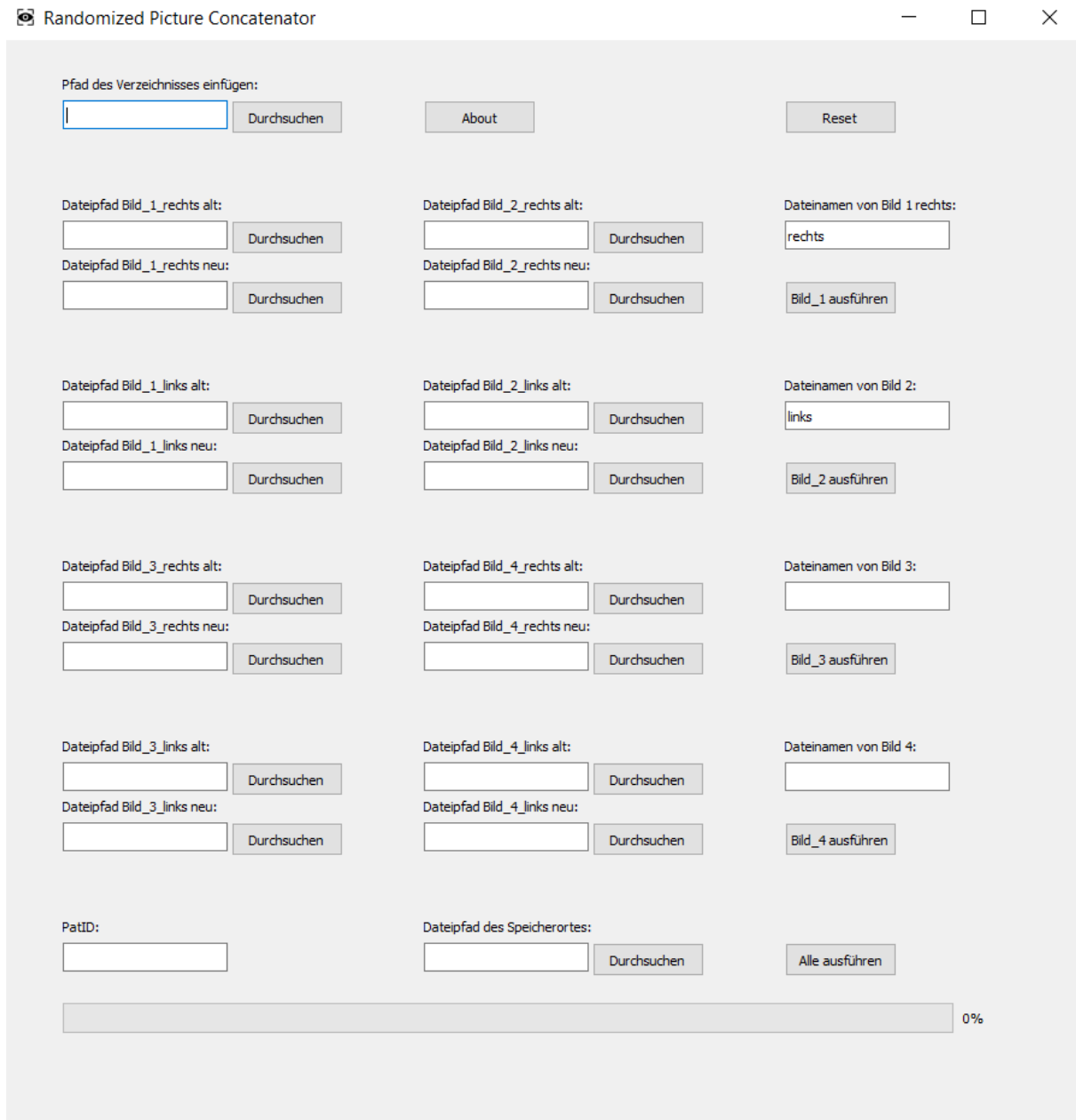
Personen, bei denen entweder in der Baseline- oder in der Follow-Up-Untersuchung keine Bilder verfügbar waren oder die Bildqualität unzureichend war, wurden als Non-Responder klassifiziert.

### **2.2.2 Randomisierung der zeitlichen Reihenfolge der Bilder**

Die Randomisierung der zeitlichen Reihenfolge der Bilder umfasste mehrere Schritte, um eine objektive Bewertung der Bilddaten zu gewährleisten. Zunächst wurden die Bilddaten anonymisiert, indem die Identifikationsnummer der GHS (GHSID), das Aufnahmedatum und die Aufnahmezeit geschwärzt wurden. Anschließend wurden die Bilder so angeordnet, dass alle relevanten Aufnahmen eines Auges in einem größeren Bild zusammengeführt wurden, wodurch ein direkter Vergleich ermöglicht wurde. Dabei entstand ein Bild, das aus vier Einzelbildern bestand: 45°-Papillen- und 30°-Makulabilder sowohl von der Baseline- als auch von der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung. War kein 45°-Bild der Papille vorhanden oder die Qualität des Bildes unzureichend, wurde das 30°-Bild der Papille verwendet. Zudem wurde zufällig entschieden, ob die Baseline-Bilder auf der linken und die Follow-Up-Bilder auf der rechten Seite oder umgekehrt positioniert wurden. Diese zufällige Anordnung verhinderte eine Verzerrung bei der Bewertung, da die Position der Bilder die Identifikation der Untersuchungszeitpunkte nicht verriet.

Die für diese Aufgabe entwickelte Softwareanwendung wurde vom Autor speziell programmiert. Diese GUI-basierte Anwendung wurde mit der Programmiersprache *Python 3.9* und den Bibliotheken *PyQt5* [135], *Image* und *Random* erstellt. Nutzer konnten den Pfad zu den zu randomisierenden Bildern sowie den Speicherort für das neu erstellte Bild eingeben und die Randomisierung per Mausklick starten. Die Bibliothek *Random* diente dazu, die Position der Bilder zufällig zu generieren, wobei die ID im Rahmen der GHS (GHSID) des jeweiligen Patienten als Startparameter des deterministischen Zufallsgenerators der *random.randint(0, 1)*-Funktion verwendet wurde. Dadurch war die Randomisierung reproduzierbar, und bei der Datenauswertung konnte eine Funktion geschrieben werden, die die Bewertungen den korrekten Untersuchungen (Baseline- und Follow-Up) zuordnete.

Abbildung 1 Screenshot der für den Randomisierungprozess geschriebenen Softwareanwendung. Hier kann ein Pfad des Verzeichnisses eingefügt werden und dann in diesem Pfad nach den entsprechenden Bildern gesucht werden. Die Patienten-Identifikationsnummer (PatID) wird automatisch anhand der in den Bilddaten enthaltenen ID im Rahmen der GHS (GHSID) eingefügt, kann aber auch manuell eingefügt und verändert werden. Anschließend kann der Randomisierungsprozess ausgeführt werden und die randomisierten Bilder werden in dem zuvor angegebenen Ordner abgespeichert. Insgesamt können bis zu vier Bilder eines Teilnehmers gleichzeitig randomisiert werden.



### 2.2.3 Definition der diabetischen Retinopathie

Die Bewertung der diabetischen Retinopathie erfolgte anhand der Fundusaufnahmen (Papillen- und Makulafotografien) für jedes Auge und für die randomisierte Baseline- als auch die Follow-Up-Untersuchung des Patienten. Hierbei dienten die vereinfachten Kriterien der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [32] zur Klassifikation der diabetischen Retinopathie und Makulopathie als Grundlage (Tabelle 1). Die Einstufung umfasste die Kategorien: keine DR, milde nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR), moderate NPDR, schwere NPDR und proliferative diabetische Retinopathie. Zusätzlich wurde das Vorliegen einer diabetischen Makulopathie bewertet. Als den Visus bedrohende diabetische Retinopathie (VTDR) wurde eine DR bezeichnet, wenn diese eines der folgenden Kriterien erfüllte:

1. Vorliegen einer schweren nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR)
2. Vorliegen einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR)
3. Vorliegen einer diabetischen Makulopathie (DMac)

Die Qualität der Fotografien wurde ebenfalls beurteilt, um sicherzustellen, dass die Bilder für eine Bewertung geeignet waren. Für Aufnahmen, die aufgrund unzureichender Qualität nicht bewertet werden konnten, wurde dies entsprechend vermerkt, damit diese in die Non-Responder-Analyse einfließen konnten.

*Tabelle 1* Bewertungskriterien für die diabetische Retinopathie und die diabetische Makulopathie (vereinfachte Kriterien nach der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*) [32];  
Abkürzungen: NPDR= nicht-proliferative diabetische Retinopathie; PDR=proliferative diabetische Retinopathie.

<b>Stadium</b>	<b>Definition</b>
<b>Milde NPDR</b>	Genau eines der folgenden Kriterien liegt vor: Mikroaneurysma, retinale Blutung, harte oder weiche Exsudate, Perlschnurvenen.
<b>Moderate NPDR</b>	Die Kombination von zwei Kriterien der milden NPDR liegt vor.
<b>Schwere NPDR</b>	Mikroaneurysmen oder retinale Blutungen in allen vier Quadranten, Perlschnurvenen in zwei Quadranten, intraretinale mikrovaskuläre Anomalien in einem Quadranten liegen vor.
<b>PDR</b>	Sichtbare Lasernarben, Neovaskularisationen an der Papille oder an anderen Stellen, subhyaloidale Blutungen, Glaskörperblutungen sind vorhanden.
<b>Diabetische Makulopathie</b>	Es finden sich Exsudate, Ödeme, Blutungen und/oder Mikroaneurysmen in unmittelbarer Lage zur Fovea centralis.

#### **2.2.4 Definition der Variablen der inzidenten, progredienten und der regredienten Fälle**

In der Analyse der diabetischen Retinopathie (DR), der diabetischen Makulopathie (DMac) und der den Visus bedrohenden diabetischen Retinopathie (VTDR) wird zwischen augenbasierten und teilnehmerbasierten Verfahren unterschieden, um inzidente, progrediente und regrediente Fälle zu definieren. Im augenbasierten Ansatz werden die Augen separat voneinander betrachtet, während im teilnehmerbasierten Ansatz beide Augen eines Patienten gemeinsam analysiert werden.

##### *2.2.4.1 Diabetische Retinopathie*

Für die Inzidenz gilt im augenbasierten Verfahren, dass ein Auge, welches zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung keine Anzeichen einer diabetischen Retinopathie aufwies und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung ein Stadium der diabetischen Retinopathie zeigte, als inzidenter Fall klassifiziert wurde. Die verfügbare Population umfasst alle Augen, die bei der Baseline-Untersuchung keine diabetische Retinopathie aufwiesen.

Im teilnehmerbasierten Verfahren wurde eine Person als inzidenter Fall definiert, wenn beide Augen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung keine Anzeichen einer diabetischen Retinopathie aufwiesen und mindestens ein Auge in der Follow-Up-Untersuchung eine diabetische Retinopathie zeigte. Die verfügbare Population besteht aus allen Personen, die bei der Baseline-Untersuchung in beiden Augen keine Zeichen der diabetischen Retinopathie aufwiesen.

Für die Progression gilt im augenbasierten Ansatz, dass ein Auge, das bei der Baseline-Untersuchung ein Stadium der diabetischen Retinopathie aufwies, in der Follow-Up-Untersuchung ein fortgeschritteneres Stadium der diabetischen Retinopathie zeigen musste. Die verfügbare Population umfasste alle Augen, die bei der Baseline-Untersuchung Anzeichen einer diabetischen Retinopathie aufwiesen.

Im teilnehmerbasierten Verfahren musste mindestens ein Auge einer Person zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine diabetische Retinopathie zeigen. In der Follow-Up-Untersuchung musste das Auge mit dem höchsten Stadium ein fortgeschritteneres Stadium der diabetischen Retinopathie aufweisen als das Auge mit dem fortgeschrittensten Stadium bei der Baseline-Untersuchung. Die verfügbare Population umfasst alle Personen, die bei der Baseline-Untersuchung in mindestens einem Auge eine diabetische Retinopathie aufwiesen.

Ein regredienter Fall einer diabetischen Retinopathie im augenbasierten Verfahren lag vor, wenn ein Auge zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein fortgeschritteneres Stadium der diabetischen Retinopathie aufwies als in der Follow-Up-Untersuchung. Die verfügbare Population umfasste alle Augen, die bei der Baseline-Untersuchung eine diabetische Retinopathie aufwiesen.

Im teilnehmerbasierten Verfahren wurde ein Fall als regredient betrachtet, wenn das Auge mit dem fortgeschrittensten Stadium der diabetischen Retinopathie bei der Baseline-Untersuchung ein fortgeschritteneres Stadium zeigte als das Auge mit dem fortgeschrittensten Stadium bei der Follow-Up-Untersuchung. Die verfügbare Population umfasste alle Personen, die bei der Baseline-Untersuchung in mindestens einem Auge eine diabetische Retinopathie aufwiesen.

Diese Definitionen gewährleisteten eine klare Differenzierung der inzidenten, progredienten und regredienten Fälle von diabetischer Retinopathie sowohl auf Augen- als auch auf Probandenebene und ermöglichen eine präzise Analyse der Krankheitsentwicklung im Verlauf der Studie.

#### 2.2.4.2 Diabetische Makulopathie

Für die Inzidenz einer diabetischen Makulopathie (DMac) galt im augenbasierten Verfahren, dass ein Auge, das in der Baseline-Untersuchung keine DMac aufwies und in der Follow-Up-Untersuchung eine DMac zeigte, als inzidenter Fall definiert wurde. Die verfügbare Population umfasste alle Augen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung keine DMac aufwiesen. Im teilnehmerbasierten Verfahren wurden Personen als inzidenter Fall definiert, wenn in der Baseline-Untersuchung in keinem der beiden Augen eine DMac vorlag und in der Follow-Up-Untersuchung mindestens ein Auge eine DMac zeigte. Die verfügbare Population umfasste alle Personen, die in der Baseline-Untersuchung keine DMac aufwiesen.

Da die DMac nur zwei Stufen (keine DMac, DMac vorhanden) hat, ist eine Definition der Progression nicht sinnvoll und wird hier nicht weiter betrachtet.

Die Regression im augenbasierten Verfahren wurde definiert als das Vorliegen einer DMac in der Baseline-Untersuchung und das Fehlen einer DMac in der Follow-Up-Untersuchung. Die verfügbare Population umfasste alle Augen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine DMac aufwiesen.

Im teilnehmerbasierten Verfahren wurden Personen als regredient definiert, wenn sie zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung in mindestens einem Auge eine DMac aufwiesen und in der Follow-Up-Untersuchung in keinem der Augen eine DMac zeigten. Die verfügbare Population umfasste alle Personen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung in mindestens einem Auge eine DMac aufwiesen.

Da eine Unterscheidung der verschiedenen Subtypen der DMac und dem diabetischen Makulaödem (DME) anhand der Fundusbilder nicht möglich war, wurden alle diese Pathologien identisch kodiert.

### 2.2.4.3 *Visus bedrohende diabetische Retinopathie*

Für die Inzidenz der visusbedrohenden diabetischen Retinopathie (VTDR) galt im augenbasierten Verfahren, dass ein Auge, welches zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung keine VTDR (d.h. keine DR, eine leichte oder moderate DR und keine DMac) aufwies und zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung eine VTDR zeigte, als inzidenter Fall klassifiziert wurde. Die verfügbare Population umfasste alle Augen, die bei der Baseline-Untersuchung keine VTDR aufwiesen.

Im teilnehmerbasierten Verfahren wurde eine Person als inzidenter Fall der VTDR definiert, wenn beide Augen zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung keine Anzeichen einer VTDR aufwiesen und mindestens ein Auge in der Follow-Up-Untersuchung eine VTDR zeigte. Die verfügbare Population bestand aus allen Personen, die bei der Baseline-Untersuchung in beiden Augen keine Zeichen der VTDR aufwiesen.

Für die Progression galt im augenbasierten Ansatz, dass ein Auge, das bei der Baseline-Untersuchung eine VTDR aufwies, in der Follow-Up-Untersuchung ein fortgeschritteneres Stadium der VTDR (entweder eine Progression von einer schweren DR zu einer PDR oder eine inzidente DMac) zeigen musste. Die verfügbare Population umfasste alle Augen, die bei der Baseline-Untersuchung Anzeichen einer VTDR aufwiesen.

Im teilnehmerbasierten Verfahren musste mindestens ein Auge einer Person zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine VTDR zeigen. In der Follow-Up-Untersuchung musste das Auge mit dem höchsten Stadium ein fortgeschritteneres Stadium der VTDR aufweisen als das Auge mit dem fortgeschrittensten Stadium der VTDR bei der Baseline-Untersuchung. Die verfügbare Population umfasste alle Personen, die bei der Baseline-Untersuchung in mindestens einem Auge eine VTDR aufwiesen.

Ein regredienter Fall einer VTDR im augenbasierten Verfahren lag vor, wenn ein Auge zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine VTDR aufwies und in der Follow-Up-Untersuchung keine VTDR zeigte. Die verfügbare Population umfasste alle Augen, die bei der Baseline-Untersuchung eine VTDR aufwiesen.

Im teilnehmerbasierten Verfahren wurde ein Fall als regredient betrachtet, wenn mindestens ein Auge bei der Baseline-Untersuchung eine VTDR zeigte und in der Follow-Up-Untersuchung keine VTDR mehr vorlag. Die verfügbare Population umfasste alle Personen, die bei der Baseline-Untersuchung in mindestens einem Auge eine VTDR aufwiesen.

### **2.2.5 Statistische Analysen**

Im Rahmen dieser Dissertation wurde vor Durchführung der statistischen Analysen ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP) gemäß den Vorgaben der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) erstellt und dem Leitungsausschuss der GHS präsentiert. Dieser Plan wurde anschließend in Zusammenarbeit mit Statistikern des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz sowie Vertretern der Abteilung Datenmanagement und Statistik der GHS diskutiert, überarbeitet und finalisiert.

Die Beschreibung der Studienpopulation erfolgte sowohl für die Gesamtpopulation als auch stratifiziert nach Altersgruppen (35-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre, 65-74 Jahre) sowie hinsichtlich anthropometrischer und kardiovaskulärer Parameter. In der deskriptiven Analyse wurden Parameter wie Geschlecht, Alter, BMI, HbA1c, Dauer der Diabeteserkrankung, Hypertonie, Raucherstatus, Dyslipidämie und stattgefundene Myokardinfarkte zwischen der Studienpopulation und den verschiedenen Analysepopulationen verglichen. Für dichotome Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD) ermittelt. Kategoriale Variablen wurden ebenfalls in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Die deskriptiven Analysen basierten auf dem teilnehmerbasierten Ansatz.

Verschiedene demografische und klinische Parameter von unterschiedlichen Populationen wurden verglichen. Statistische Unterschiede wurden mit t-Tests für kontinuierliche Variablen im Fall von annähernder Normalverteilung und Chi-Quadrat-Tests für kategoriale Variablen ermittelt.

Diese Analysen wurden analog auch für das 5-Jahres-Nachuntersuchungskollektiv durchgeführt. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz, die Progression und die Regression über einen Zeitraum von 5 Jahren sowie das 95%-Konfidenzintervall für die DR, DM und VTDR wurden für die jeweiligen Grundgesamtheiten berechnet und für die DR nach Alter und Geschlecht stratifiziert. Aufgrund kleiner Fallzahlen war eine weitere Stratifizierung für die DMac und die VTDR nicht sinnvoll.

Basierend auf der vorliegenden Literatur wurden separate statistische Modelle für die kumulative 5-Jahres Inzidenz, Progression und Regression der DR entwickelt. Dafür wurden univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Das multivariable Modell umfasste die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, HbA1c, Dauer der Diabeteserkrankung, BMI und Hypertonie, wobei sich alle Variablen auf den Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung beziehen. Die abhängige Variable war je nach Modell eine inzidente, progrediente oder regrediente DR. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten keine statistischen Modelle für die DMac und die VTDR erstellt werden.

Für die Durchführung der Regression wurde das augenbasierte Verfahren verwendet, weshalb Generalized Estimating Equations (GEE) zur Verknüpfung der Augen gewählt wurden, anstelle einer klassischen logistischen Regression. Generalized Estimating Equations (GEE) sind eine Erweiterung der verallgemeinerten linearen Modelle, die speziell für korrelierte Daten wie longitudinale oder Cluster-Daten (z.B. Daten beider Augen in der Augenheilkunde) entwickelt wurden. Im Gegensatz zu standardmäßigen linearen Regressionsmodellen, die unabhängige und identisch verteilte Beobachtungen voraussetzen, berücksichtigen GEE-Modelle die Kovarianzstruktur der abhängigen Variablen und erlauben so Korrelationen innerhalb von Clustern, während zwischen den Clustern Unabhängigkeit angenommen wird. [136-138]

Die Beziehung zwischen dem Erwartungswert der abhängigen Variablen und dem linearen Prädiktor wird – wie bei verallgemeinerten linearen Modellen – durch eine Linkfunktion beschrieben. GEE-Modelle schätzen marginale Effekte, was bedeutet, dass die Effektgrößen als Durchschnittswerte auf Populationsebene für Beobachtungen mit denselben Kovariaten interpretiert werden können. Diese Modelle sind robust gegenüber Fehlspezifikationen der Varianz- oder Korrelationsstrukturen und verwenden ein Schätzverfahren auf Basis der Quasi-Likelihood-Methode, um verlässliche Schätzer zu liefern, selbst wenn die Korrelationsstruktur nicht perfekt spezifiziert ist. [139, 140]

Es wurden zwei Kappa-Statistiken berechnet. Zum einen wurden die genauen Stadien der diabetischen Retinopathie (DR) als Kategorien verwendet und eine Übereinstimmung wurde nur festgestellt, wenn beide Bewertungen genau übereinstimmten (keine DR, milde NPDR, moderate NPDR, schwere NPDR, PDR). Zum anderen wurde ein Kappa-Wert für eine binäre Betrachtung der Kategorien berechnet. Hierfür wurden zwei Kategorien gebildet: keine DR und vorliegende DR, wobei jede Form der DR (milde NPDR, moderate NPDR, schwere NPDR, PDR) in die Kategorie "vorliegende DR" fiel. Werte für Cohen's Kappa zwischen 0,4 und 0,6 werden als „annehmbar“, zwischen 0,6 und 0,75 als „gut“ und größer als 0,75 als „ausgezeichnet“ nach Grave und Wentura [141] bezeichnet.

Alle statistischen Analysen wurden mit der R-Version unter Anwendung von RStudio und den Paketen *markdown*, *readr*, *knitr*, *ggplot2*, *tableone*, *MASS*, *dplyr* und *rstatix* durchgeführt. Die Kappa-Statistik wurde mithilfe von Python 3.10 und den Bibliotheken *pandas*, *numpy*, *sklearn.metrics* und *statsmodels.stats.inter\_rater* berechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Studienpopulation

Die Studienpopulation dieser Arbeit bestand aus 623 Probanden der Gutenberg-Gesundheitsstudie, die die Kriterien einer Diabeteserkrankung erfüllten und sowohl an der Baseline- als auch an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben. Von diesen Probanden lagen auswertbare Fundusfotografien von mindestens einem Auge sowohl zur Baseline- als auch zur Follow-Up-Untersuchung vor. Die Population setzte sich aus 388 (62,3 %) männlichen und 235 (37,7 %) weiblichen Probanden zusammen.

Der Altersdurchschnitt der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung betrug 61,10 Jahre (SD: 8,86 Jahre), wobei Männer einen Durchschnitt von 60,90 Jahren (SD: 8,81 Jahre) und Frauen von 61,41 Jahren (SD: 8,95 Jahre) aufwiesen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer war zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung zwischen 65 und 74 Jahre alt (39,5%). Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) zur Baseline-Untersuchung lag bei 30,56 kg/m<sup>2</sup> (SD: 5,72 kg/m<sup>2</sup>).

Die Mehrheit der Teilnehmer gab an, zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung Nichtraucher zu sein (84,6 %), und 76,7 % wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Der durchschnittliche HbA1c-Wert der Teilnehmer betrug zur Baseline-Untersuchung 6,86 % (SD: 1,07 %) und 6,89 % (SD: 1,04 %) in der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung. 65,2% der Probanden wiesen einen HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  % zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung auf. Männliche Probanden zeigten insbesondere in der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung höhere HbA1c-Werte als weibliche Probandinnen (6,98 % (SD: 1,06 %) gegenüber 6,75 % (SD: 0,99 %)).

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung hatten 71,6 % der Teilnehmer eine diagnostizierte Diabetes-Erkrankung. Männer zeigten mit 6,4 % häufiger einen Typ-1-Diabetes als Frauen mit 3,4 %. Die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 8,36 Jahre (SD: 7,43 Jahre) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. 6,6 % der Probanden gaben an, einen myokardialen Infarkt in der Vorgeschichte zu haben, wobei dies Männer (9,0 %) häufiger als Frauen (2,6 %) berichteten.

Im Vergleich zu den restlichen Teilnehmern der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) zeigt die Studienpopulation signifikante Unterschiede in mehreren Variablen. Die Studienpopulation weist einen höheren Anteil an männlichen Teilnehmern auf (62,3 % vs. 50 %), ein höheres durchschnittliches Alter (61,10 vs. 54,74 Jahre) und einen höheren durchschnittlichen BMI (30,56 vs. 27,24 kg/m<sup>2</sup>). Zudem ist der Anteil der Teilnehmer mit Hypertonie (76,7 % vs. 48,6 %) und Dyslipidämie (58,3 % vs. 33,4 %) in der Studienpopulation höher. Personen, die in der restlichen GHS-Kohorte einen DM aufwiesen, konnten aufgrund einer fehlenden Teilnahme an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung oder aufgrund schlechter oder fehlender Fundusfotografien nicht in die Studienpopulation mit aufgenommen werden und werden genauer in Abschnitt 3.2 beschrieben.

Für detaillierte Darstellungen der Daten siehe

Tabelle 2 und Tabelle 3. Die Verteilungen der Studienpopulation bezüglich des Alters, des BMI, des HbA1c-Wertes und der Dauer der Diabeteserkrankung sind in der Abbildung 2,

Abbildung 3, Abbildung 4 sowie Abbildung 5 in Form von Histogrammen zu finden.

*Tabelle 2* Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern bezüglich der diabetischen Retinopathie im Vergleich zu den restlichen Teilnehmern der GHS. Daten der GHS 2007-2017.

(BL=Variable wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhoben, FU=Variable wurde zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-Ups erhoben)

<b>Variable</b>	<b>Studienpopulation (n=623)</b>	<b>Restliche GHS- Kohorte (n=14.387)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			<0,001
weiblich	37,7% (245)	50% (7.191)	
männlich	62,3% (388)	50% (7.196)	
<b>Alter BL [Jahre]</b>	61,10 (SD: 8,86)	54,74 (SD: 11,11)	<0,001
35-44	5,6% (35)	22,6% (3.251)	
45-54	16,4% (102)	27,0% (3.885)	
55-64	38,5% (240)	26,0% (3.744)	
65-74	39,5% (246)	24,4% (3.507)	
<b>BMI BL [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,56 (SD: 5,72)	27,24 (SD: 4,94)	<0,001
<b>BMI FU [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,38 (SD: 5,65)	27,37 (SD: 4,94)	<0,001

<b>Raucher</b>			0,007
ja	14,9% (93)	19,6% (2.818)	
nein	84,6% (527)	80,2% (11.537)	
<b>HbA1c BL [%]</b>	6,86 (SD: 1,07)	5,52 (SD: 0,61)	<0,001
<b>HbA1c FU [%]</b>	6,89 (SD: 1,04)	5,60 (SD: 0,53)	<0,001
<b>Hypertonie BL</b>			<0,001
ja	76,7% (478)	48,6% (6.988)	
<b>Diabetestyp</b>			<0,001
kein Diabetes	28,4% (177)	95,9% (13.799)	
Typ 1	5,3% (33)	0,2% (35)	
Typ 2	63,2% (394)	3,5% (501)	
Gestationdiabetes	0,8% (5)	0,0% (3)	
nicht bekannt	2,2% (14)	0,3% (42)	
<b>Dauer des Diabetes BL</b>	8,36 (SD: 7,43)	8,95 (SD: 8,36)	0,24
<b>[Jahre]</b>			
<b>Stattgefundenener</b>			<0,001
<b>myokardialer Infarkt BL</b>			
ja	6,6% (41)	2,8% (401)	
<b>Dyslipidämie BL</b>			<0,001
ja	58,3% (363)	33,4% (4.811)	

Table 3 Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern bezüglich der diabetischen Retinopathie stratifiziert nach Geschlecht. Daten der GHS 2007-2017. (BL=Variable wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhoben, FU=Variable wurde zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-Ups erhoben)

<b>Variable</b>	<b>Männlich (n=388)</b>	<b>Weiblich (n=235)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter BL [Jahre]</b>	60,90 (SD: 8,81)	61,41 (SD: 8,95)	0,49
35-44	5,4% (21)	6,0% (14)	
45-54	17,0% (66)	15,3% (36)	
55-64	39,2% (152)	37,4% (88)	
65-74	38,4% (149)	41,3% (97)	
<b>BMI BL [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,48 (SD: 5,19)	30,68 (SD: 6,52)	0,67

<b>BMI FU [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,34 (SD: 5,40)	30,45 (SD: 6,05)	0,8
<b>Raucher</b>			0,25
ja	16,8% (65)	11,9% (28)	
<b>HbA1c BL [%]</b>	6,91 (SD: 1,06)	6,77 (SD: 1,07)	0,12
<b>HbA1c FU [%]</b>	6,98 (SD: 1,06)	6,75 (SD: 0,99)	0,007
<b>Hypertonie BL</b>			0,05
ja	79,4% (308)	72,3% (170)	
<b>Diabetestyp</b>			0,02
kein Diabetes	27,1% (105)	30,6% (72)	
Typ 1	6,4% (25)	3,4% (8)	
Typ 2	63,9% (248)	62,1% (146)	
Gestationdiabetes	0% (0)	2,1% (5)	
nicht bekannt	2,6% (10)	1,7% (4)	
<b>Dauer des Diabetes BL</b>	8,55 (SD: 7,27)	8,02 (SD: 7,69)	0,47
<b>[Jahre]</b>			
<b>Stattgefundenener</b>			0,001
<b>myokardialer Infarkt BL</b>			
ja	9,0% (35)	2,6% (6)	
<b>Dyslipidämie BL</b>			0,21
ja	60,3% (234)	54,9% (129)	

Abbildung 2 Häufigkeitsverteilung des Alters der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.

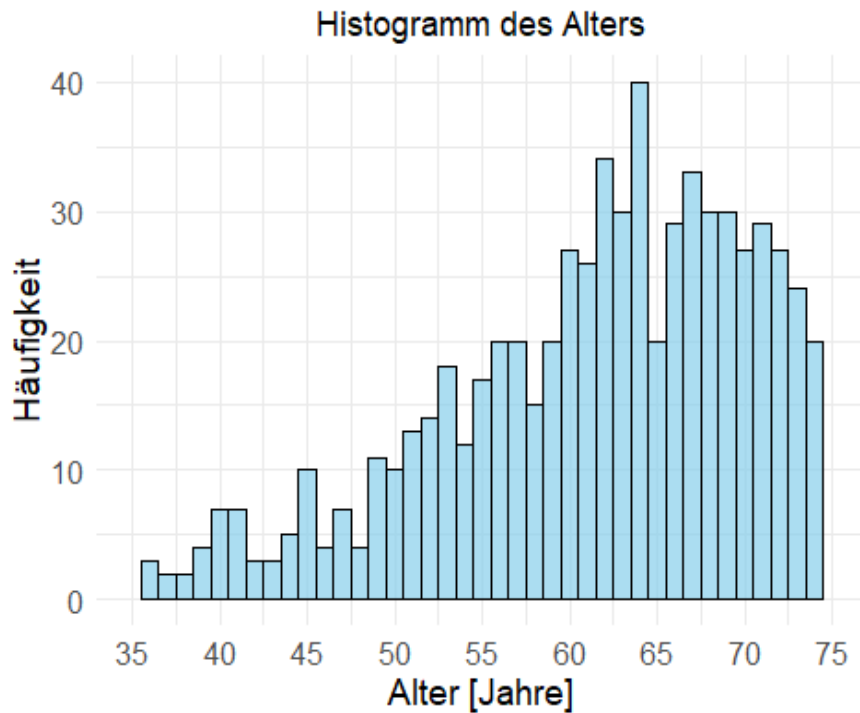


Abbildung 3 Häufigkeitsverteilung des BMI der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.

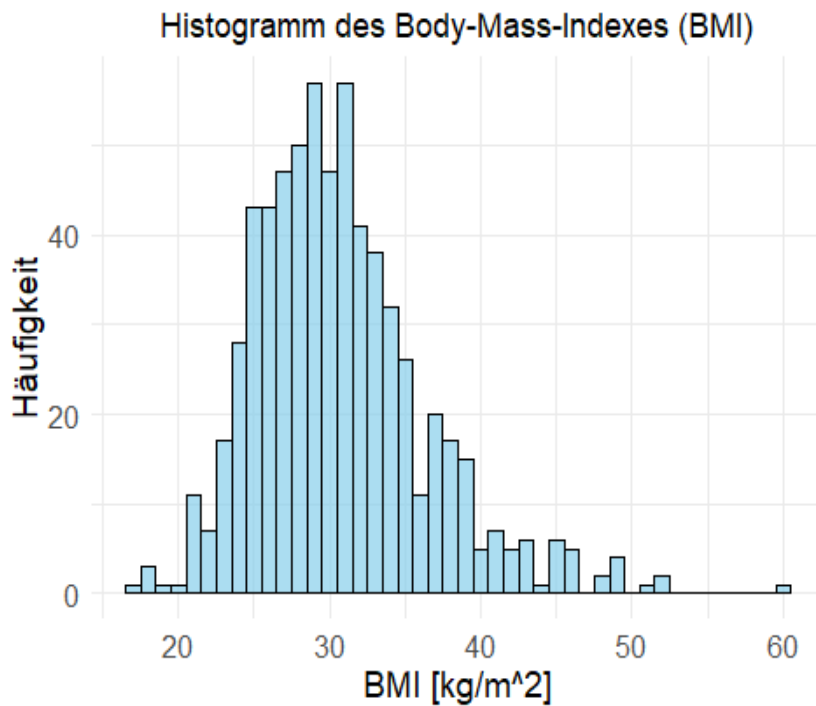


Abbildung 4 Häufigkeitsverteilung des HbA1c-Wertes der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.

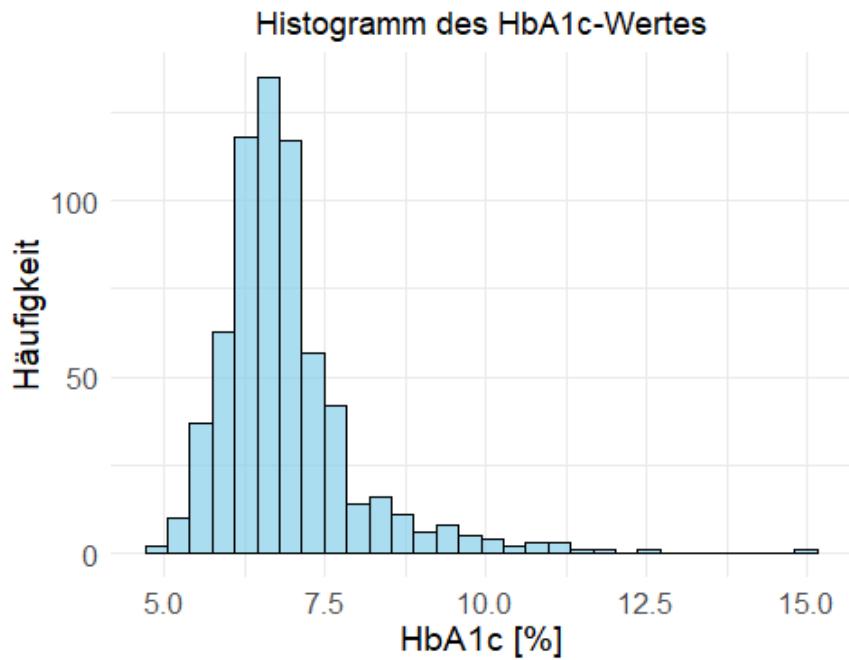
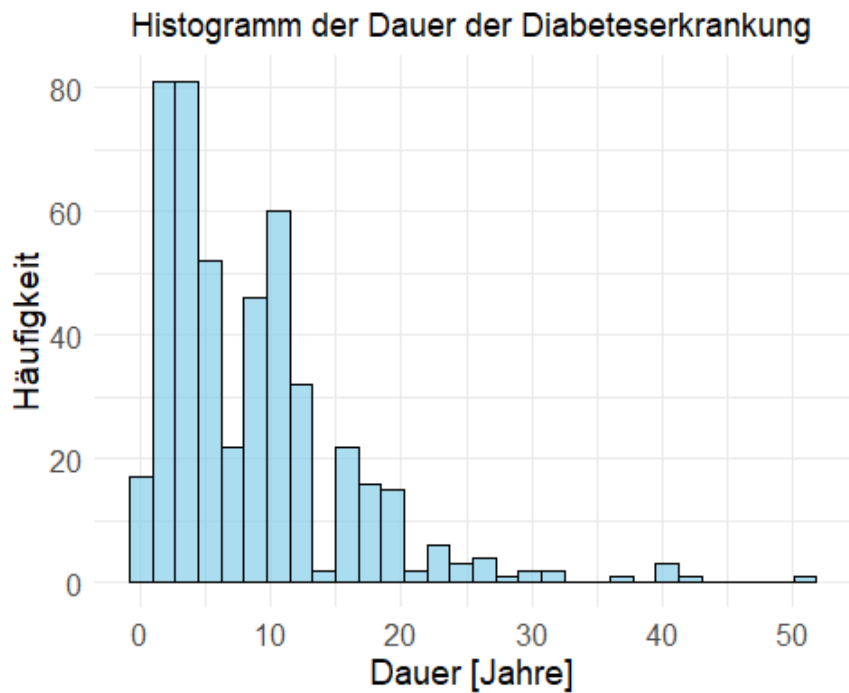


Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung des Dauer der Diabeteserkrankung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Daten der GHS 2007-2017.



## 3.2 Non-Responder-Analyse

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung wurden insgesamt 970 Probanden in die Studie eingeschlossen, die die Kriterien für Diabetes erfüllten und an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben. Von den 1.395 Probanden, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung die Kriterien des Diabetes erfüllt haben, nahmen 425 (30,47%) nicht an dem 5-Jahres-Follow-Up teil. Aufgrund fehlender Fundusbilder oder unzureichender Qualität dieser Bilder konnten 623 (64,23 %) Probanden (Responder) ausgewertet werden, während 347 (35,77 %) Probanden (Non-Responder) nicht in die Analyse einbezogen werden konnten. Unter den Non-Respondern lag bei 304 Personen für beide Augen kein Bild in der Baseline-Untersuchung und/oder der Follow-Up-Untersuchung vor. Bei 43 Personen lagen für beide Augen in der Baseline- und/oder in der Follow-Up-Untersuchung nur Bilder unzureichender Qualität vor.

Tabelle 4 verdeutlicht, dass die Probanden, die nicht an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben und die Kriterien für Diabetes mellitus (DM) erfüllten, im Durchschnitt älter waren und eine ungünstigere metabolische Einstellung aufwiesen als jene, die am 5-Jahres-Follow-Up teilnahmen. Dies weist auf systematische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hin.

Es zeigen sich Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich des Diabetestyps. Insbesondere war der Anteil der Patienten mit Typ-1-Diabetes unter den Respondern (5,3% ) höher im Vergleich zu den Non-Respondern (2,6 %). Auch bezüglich des Alters und des BMI bestanden Unterschiede zwischen den Gruppen. Responder waren im Durchschnitt jünger (61,10 Jahre, SD: 8,86) als Non-Responder (62,39 Jahre, SD: 8,60), und sie hatten einen niedrigeren BMI zur Baseline-Untersuchung (30,56 kg/m<sup>2</sup>, SD: 5,72) im Vergleich zu den Non-Respondern (31,44 kg/m<sup>2</sup>, SD: 5,80).

Andere Variablen wie Geschlecht, Raucherstatus, HbA1c, Hypertonie und das Vorkommen eines myokardialen Infarkts zeigten keine Unterschiede. Der Anteil der männlichen Teilnehmer war bei den Respondern (62,3%) etwas geringer als bei den Non-Respondern (67,4 %). Der Raucherstatus zeigte keinen eindeutigen Unterschied, wobei 14,9 % der Responder und 13,0 % der Non-Responder Raucher waren. Der durchschnittliche HbA1c-Wert zur Baseline-Untersuchung betrug 6,86 % (SD: 1,07) bei den Respondern und 6,95 % (SD: 1,02) bei den Non-Respondern, was ebenfalls nicht statistisch unterschiedlich war. Ähnlich verhielt es sich beim HbA1c-Wert zur Follow-Up-Untersuchung (Responder: 6,89 %, SD: 1,04; Non-Responder: 6,98 %, SD: 1,10).

Bezüglich der arteriellen Hypertonie gaben 76,7 % der Responder und 78,7 % der Non-Responder an, betroffen zu sein. Das Vorkommen eines myokardialen Infarkts in der Vorgeschichte lag bei 6,6 % der Responder und 7,5 % der Non-Responder. Schließlich gab es auch bei der Dyslipidämie keine eindeutigen Unterschiede zwischen Respondern (58,3 %) und Non-Respondern (60,5 %). Für eine detaillierte Darstellung der Daten siehe Tabelle 5.

*Tabelle 4* Beschreibung der Studienpopulation der Probanden, die nicht an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung (FU) teilgenommen haben und ein Kriterium für einen Diabetes mellitus (DM) erfüllt haben gegenüber Probanden, die die Kriterien einer Daten eines DM erfüllt haben und an der FU teilgenommen haben. GHS 2007-2017. (BL=Variable wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhoben)

<b>Variable</b>	<b>Nicht an FU teilgenommen (n=425)</b>	<b>An FU teilgenommen (n=970)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			0,01
weiblich	43,3% (184)	35,9% (348)	
männlich	56,7% (241)	64,1% (622)	
<b>Alter BL [Jahre]</b>	64,64 (SD: 8,17)	61,56 (SD: 8,78)	<0,001
35-44	2,6% (11)	5,1% (49)	
45-54	9,6% (41)	15,8% (153)	
55-64	28,2% (120)	36,4% (353)	
65-74	59,5% (253)	42,9% (416)	
<b>BMI BL [kg/m<sup>2</sup>]</b>	32,07 (SD: 6,09)	30,87 (SD: 5,76)	<0,001
<b>Raucher</b>			0,002

ja	21,2% (90)	14,2% (138)	
<b>HbA1c BL [%]</b>	7,09 (SD: 1,22)	6,89 (SD: 1,07)	0,002
<b>Hypertonie BL</b>			0,03
ja	82,6% (351)	77,4% (751)	
<b>Dauer des Diabetes BL [Jahre]</b>	9,47 (SD: 9,17)	8,33 (SD: 7,32)	0,03
<b>Stattgefundenener myokardialer Infarkt BL</b>			<0,001
ja	14,4% (61)	6,9% (67)	
<b>Dyslipidämie BL</b>			0,006
ja	63,8% (271)	59,1% (573)	

*Tabelle 5* Beschreibung der Studienpopulation mit auswertbaren Fundusbildern bezüglich der diabetischen Retinopathie im Vergleich zu den Probanden, deren Fundusilder ganz oder teilweise nicht vorhanden waren oder deren Fundusbilder aufgrund unzureichender Qualität nicht auswertbar waren. Daten der GHS 2007-2017. (BL=Variable wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhoben, FU=Variable wurde zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-Ups erhoben)

<b>Variable</b>	<b>Non-Responder (n=347)</b>	<b>Responder (n=623)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			0,13
weiblich	32,6% (113)	37,7% (245)	
männlich	67,4% (234)	62,3% (388)	
<b>Alter BL [Jahre]</b>	62,39 (SD: 8,60)	61,10 (SD: 8,86)	0,028
35-44	4,0% (14)	5,6% (35)	
45-54	14,7% (51)	16,4% (102)	
55-64	32,6% (113)	38,5% (240)	
65-74	48,7% (169)	39,5% (246)	
<b>BMI BL [kg/m<sup>2</sup>]</b>	31,44 (SD: 5,80)	30,56 (SD: 5,72)	0,023
<b>BMI FU [kg/m<sup>2</sup>]</b>	31,24 (SD: 6,20)	30,38 (SD: 5,65)	0,14
<b>Raucher</b>			0,63
ja	13,0% (45)	14,9% (93)	

<b>HbA1c BL [%]</b>	6,95 (SD: 1,02)	6,86 (SD: 1,07)	0,18
<b>HbA1c FU [%]</b>	6,98 (SD: 1,10)	6,89 (SD: 1,04)	0,19
<b>Hypertonie BL</b>			0,54
ja	78,7% (273)	76,7% (478)	
<b>Diabetestyp</b>			0,01
kein Diabetes	26,8% (93)	28,4% (177)	
Typ 1	2,6% (9)	5,3% (33)	
Typ 2	64,3% (223)	63,2% (394)	
Gestationdiabetes	0,3% (1)	0,8% (5)	
nicht bekannt	5,8% (20)	2,2% (14)	
<b>Dauer des Diabetes BL</b>	8,26 (SD: 7,14)	8,36 (SD: 7,43)	0,87
<b>[Jahre]</b>			
<b>Stattgefundenener</b>			0,07
<b>myokardialer Infarkt BL</b>			
ja	7,5% (26)	6,6% (41)	
<b>Dyslipidämie BL</b>			0,54
ja	60,5% (210)	58,3% (363)	

### 3.3 Reliabilität des Gradings

Die Untersuchung der Interrater-Reliabilität mittels Cohens Kappa für kategoriale Variablen ergab ein Kappa von 0,74 (95 %- KI: 0,67 - 0,81). Wurde die diabetische Retinopathie hingegen binär kodiert, betrug das Kappa 0,79 (95 %- KI: 0,73 - 0,86).

Die Analyse der Intrarater-Reliabilität unter Verwendung von Cohens Kappa für kategoriale Variablen ergab einen Kappa-Wert von 0,80 (95 %-KI: 0,74 - 0,86). Bei der binären Kodierung der diabetischen Retinopathie wurde ein Kappa-Wert von 0,83 (95 %-KI: 0,77 - 0,89) ermittelt.

## 3.4 Maßzahlen

### 3.4.1 Diabetische Retinopathie

#### 3.4.1.1 Inzidenz

In dieser Analyse entwickelten von 505 Diabetikern, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung keine diabetische Retinopathie (DR) aufwiesen, 24 eine inzidente diabetische Retinopathie. Dies entspricht einer kumulativen 5-Jahres-Inzidenz von 4,8 % (95 %- KI: 3,1 % - 7,1 %).

Besonders auffällig war, dass die HbA1c-Konzentration bei Personen mit inzidenter diabetischer Retinopathie im Vergleich zu denen ohne inzidente DR erhöht war. Darüber hinaus wiesen Personen mit inzidenter DR eine durchschnittlich längere Diabetesdauer auf. Außerdem hatten Personen mit inzidenter DR häufiger einen myokardialen Infarkt in der Vergangenheit (siehe Tabelle 6). Die höchste Inzidenz findet sich in der Altersgruppe der 65-74-Jährigen (siehe Tabelle 9).

*Tabelle 6* Beschreibung der Studienpopulation mit inzidenter DR im Vergleich zu der Population ohne inzidente DR. Daten der GHS 2007-2017. (BL=Variable wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhoben, FU=Variable wurde zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-Ups erhoben)

<b>Variable</b>	<b>Inzidente DR (n=24)</b>	<b>Keine inzidente DR (n=481)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			1,0
weiblich	37,5% (9)	38,0% (183)	
männlich	62,5% (15)	62% (298)	
<b>Alter BL [Jahre]</b>	62,25 (SD: 8,89)	61,25 (SD: 8,80)	0,59
35-44	4,2 % (1)	5,4% (26)	
45-54	16,7% (4)	16,0% (77)	
55-64	25,0% (6)	38,9% (187)	
65-74	54,2% (13)	39,7% (191)	
<b>BMI BL [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,01 (SD: 6,01)	30,44 (SD: 5,65)	0,78
<b>BMI FU [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,20 (SD: 5,02)	30,25 (SD: 5,59)	0,96
<b>Raucher</b>			0,72
ja	20,8% (5)	15,2% (73)	

<b>HbA1c BL [%]</b>	7,32 (SD: 1,78)	6,80 (SD: 1,00)	0,018
<b>HbA1c FU [%]</b>	7,20 (SD: 1,24)	6,82 (SD: 1,00)	0,07
<b>Hypertonie BL</b>			0,49
ja	70,8% (20)	74,8% (360)	
<b>Diabetestyp</b>			
kein Diabetes	20,8% (5)	31,4% (151)	
Typ 1	0% (0)	3,7% (18)	
Typ 2	66,7% (16)	62,0% (298)	
Gestationdiabetes	4,2% (1)	0,8% (4)	
nicht bekannt	8,3% (2)	2,1% (10)	
<b>Dauer des Diabetes BL</b>	10,47 (SD: 7,71)	7,41 (SD: 6,43)	0,046
<b>[Jahre]</b>			
<b>Stattgefundenener</b>			0,07
<b>myokardialer Infarkt BL</b>			
ja	16,7% (4)	5,4% (26)	
<b>Dyslipidämie BL</b>			0,46
ja	66,7% (17)	58,4% (281)	

### 3.4.1.2 Progression

In dieser Analyse zeigten insgesamt 17 von 118 Personen eine Progression ihrer vorbestehenden diabetischen Retinopathie zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. Dies entspricht einer Progression von 14,4 % (95 %- KI: 8,9 % - 22,4 %) über 5 Jahre.

Personen mit einer Progression der DR zeigten erhöhte HbA1c-Werte sowohl zum Zeitpunkt der Baseline- als auch der Follow-Up-Untersuchung im Vergleich zu denen ohne progrediente DR. Des Weiteren zeigten Personen mit progredienter DR eine durchschnittlich längere Dauer ihrer Diabetes-Erkrankung (siehe Tabelle 7). In der Altersgruppe der 65-74-Jährigen findet sich der größte Anteil an progredienten Fällen der diabetischen Retinopathie (siehe Tabelle 9).

Tabelle 7 Beschreibung der Studienpopulation mit progredienter DR im Vergleich zu der Population ohne progrediente DR. Daten der GHS 2007-2017. (BL=Variable wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhoben, FU=Variable wurde zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-Ups erhoben)

<b>Variable</b>	<b>Progrediente DR (n=17)</b>	<b>Keine progrediente DR (n=101)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			0,36
weiblich	23,5% (4)	38,6% (39)	
männlich	66,5% (13)	61,4% (62)	
<b>Alter BL [Jahre]</b>	61,06 (SD: 8,32)	60,08 (SD: 9,26)	0,68
35-44	5,9% (1)	6,9% (7)	
45-54	11,8% (2)	18,8% (19)	
55-64	41,2% (7)	39,6% (40)	
65-74	41,2% (7)	34,7% (35)	
<b>BMI BL [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,08 (SD: 4,78)	31,34 (SD: 6,16)	0,42
<b>BMI FU [kg/m<sup>2</sup>]</b>	29,75 (SD: 5,16)	31,14 (SD: 6,14)	0,38
<b>Raucher</b>			0,21
ja	0,0% (0)	14,9% (15)	
<b>HbA1c BL [%]</b>	7,99 (SD: 1,39)	6,84 (SD: 0,97)	<0,001
<b>HbA1c FU [%]</b>	7,79 (SD: 1,36)	6,99 (SD: 1,01)	0,005
<b>Hypertonie BL</b>			1,0
ja	88,2% (15)	85,1% (86)	
<b>Diabetestyp</b>			
kein Diabetes	11,8% (2)	18,8% (19)	
Typ 1	23,5% (4)	10,9% (11)	
Typ 2	64,7% (11)	68,3% (69)	
nicht bekannt	0,0% (0)	2,0% (2)	
<b>Dauer des Diabetes BL [Jahre]</b>	15,67 (SD: 12,02)	10,38 (SD: 8,83)	0,047
<b>Stattgefundener myokardialer Infarkt BL</b>			0,94
ja	94,1% (1)	9,9% (10)	

**Dyslipidämie BL**

0,59

ja	47,1% (8)	57,4% (58)
----	-----------	------------

**3.4.1.3 Regression**

In dieser Analyse wurde festgestellt, dass von insgesamt 118 Personen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine diabetische Retinopathie hatten, bei 32 Personen eine Rückbildung der Erkrankung auftrat. Das entspricht einer Regression von 27 % (95 %-KI: 20 % - 36 %) über einen 5-Jahres-Zeitraum. Von diesen 32 Personen erreichten 17 einen Zustand, der frei von diabetischer Retinopathie war. Dies entspricht einer vollständigen 5-Jahres-Remission von 14 % (95 %- KI: 9 % - 22 %).

Personen mit regredienter DR unterschieden sich in den untersuchten Variablen nicht erheblich von den Personen ohne Regression der DR. Es konnte lediglich ein Trend bei der Geschlechterverteilung festgestellt werden, denn Frauen scheinen häufiger als Männer eine Regression zu zeigen (siehe Tabelle 8). Insgesamt zeigen mehr Personen einen regredienten Verlauf als einen progredienten Verlauf bei vorbestehender DR (siehe Abbildung 6 und Abbildung 7).

*Tabelle 8* Beschreibung der Studienpopulation mit regredienter DR im Vergleich zu der Population ohne regrediente DR. Daten der GHS 2007-2017. (BL=Variable wurde zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung erhoben, FU=Variable wurde zum Zeitpunkt des 5-Jahres-Follow-Ups erhoben)

<b>Variable</b>	<b>Regrediente DR (n=32)</b>	<b>Keine regrediente DR (n=86)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Geschlecht</b>			0,17
weiblich	25,0% (8)	40,7% (35)	
männlich	75,0% (24)	59,3% (51)	
<b>Alter BL [Jahre]</b>	61,59 (SD: 8,13)	59,71 (SD: 9,44)	0,32
35-44	3,1% (1)	8,1% (7)	
45-54	15,6% (5)	18,6% (16)	
55-64	43,8% (14)	38,4% (33)	
65-74	37,5% (12)	34,9% (30)	
<b>BMI BL [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,87 (SD: 4,32)	31,26 (SD: 6,51)	0,75

<b>BMI FU [kg/m<sup>2</sup>]</b>	30,95 (SD: 4,86)	30,94 (SD: 6,41)	0,99
<b>Raucher</b>			0,83
ja	12,5% (4)	12,8% (11)	
<b>HbA1c BL [%]</b>	7,00 (SD: 1,14)	7,01 (SD: 1,11)	0,94
<b>HbA1c FU [%]</b>	7,12 (SD: 1,14)	7,10 (SD: 1,08)	0,93
<b>Hypertonie BL</b>			0,51
ja	90,6% (29)	83,7% (72)	
<b>Diabetestyp</b>			
kein Diabetes	15,6% (5)	18,6% (16)	
Typ 1	9,4% (3)	15,1% (13)	
Typ 2	84,4% (27)	66,3% (57)	
nicht bekannt	6,2% (2)	0,0% (0)	
<b>Dauer des Diabetes BL</b>	11,19 (SD: 8,27)	11,20 (SD: 10,01)	1,0
<b>[Jahre]</b>			
<b>Stattgefundener</b>			0,28
<b>myokardialer Infarkt BL</b>			
ja	15,6% (5)	7,0% (6)	
<b>Dyslipidämie BL</b>			0,80
ja	59,4% (19)	54,7% (47)	

*Tabelle 9* Stratifizierung der Maßzahlen (kumulative 5-Jahres Inzidenz, Progression und Regression über 5 Jahre) der Verläufe der diabetischen Retinopathie nach Altersdekaden zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung. In Klammern steht das 95%-Konfidenzintervall. Daten der GHS 2007-2017.

<b>Altersgruppen</b> <b>[Jahre]</b>	<b>Inzidente DR</b>	<b>Progrediente DR</b>	<b>Regrediente DR</b>
<b>35-44</b>	3,7% (0,2%-20,9%)	12,5% (0,7%-53,3%)	12,5% (0,7%-53,3%)
<b>45-54</b>	4,9% (1,6%-12,8%)	9,5% (1,7%-31,8%)	23,8% (9,1%-47,5%)
<b>55-64</b>	3,1% (1,3%-7,0%)	14,9% (6,7%-28,9%)	29,8% (17,8%-45,1%)
<b>65-74</b>	6,4% (3,6%-10,9%)	16,7% (7,5%-32,0%)	28,6% (16,2%-44,8%)

Tabelle 10 Stratifizierung der Maßzahlen (kumulative 5-Jahres-Inzidenz, Progression und Regression über 5 Jahre) der Verläufe der diabetischen Retinopathie nach Geschlecht. In Klammern steht das 95%-Konfidenzintervall. Daten der GHS 2007-2017.

Geschlecht	Inzidente DR	Progrediente DR	Regrediente DR
weiblich	4,69% (2,3%-8,99%)	9,3% (3,02%-23,05%)	18,6% (8,92%-33,92%)
männlich	4,79% (2,8%-7,95%)	17,33% (9,91%-28,18%)	32,0% (21,96%-43,9%)

Abbildung 6 Sankey-Diagramm der Veränderung der DR zwischen der Baseline (BL)- und der 5-Jahres-Follow-Up (FU)-Untersuchung (n=623). Daten der GHS 2007-2017.

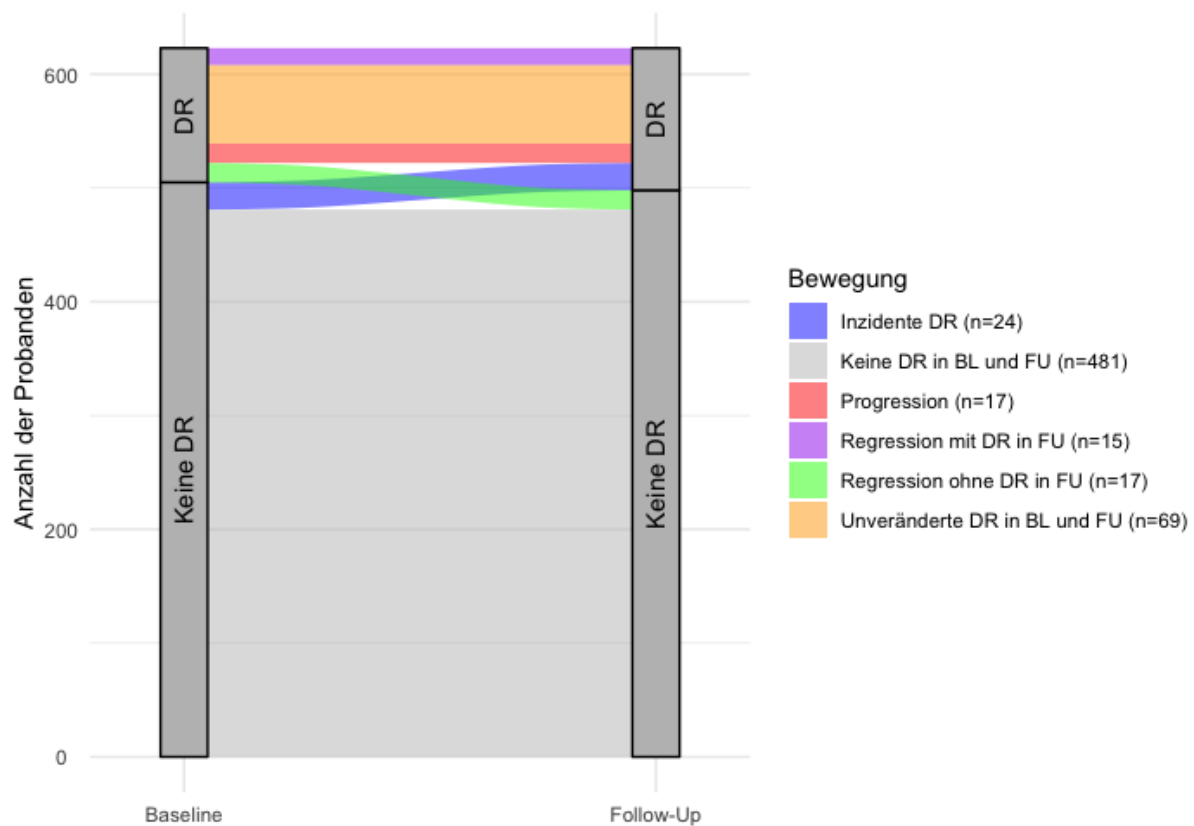
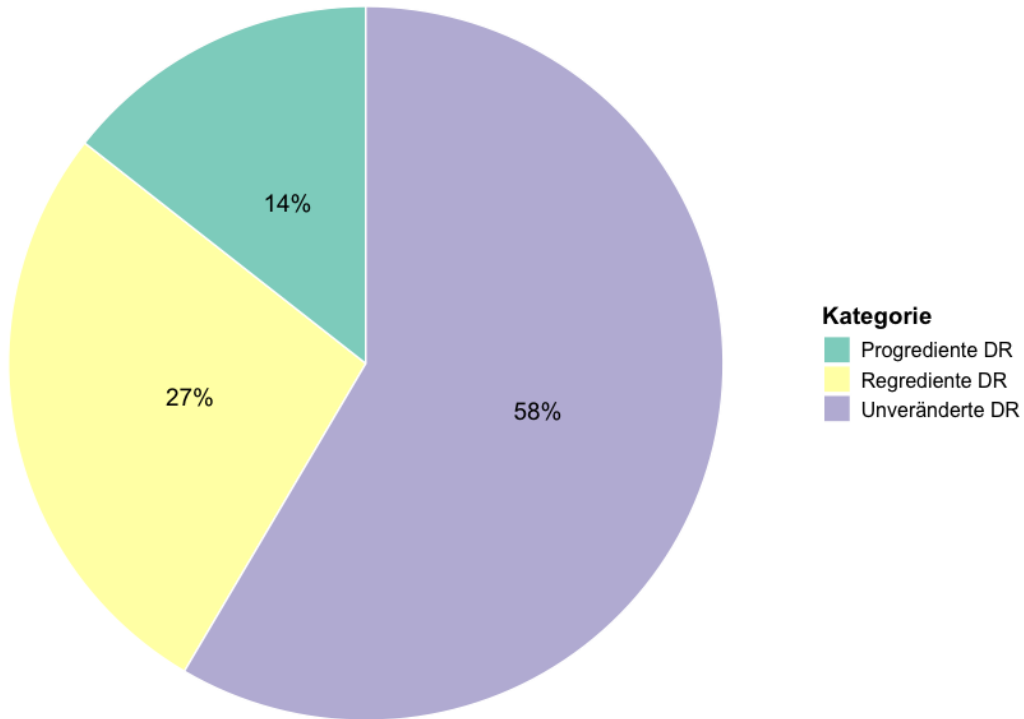


Abbildung 7 Kreisdiagramm des Anteils der unterschiedlichen Verlaufsformen bei vorbestehender diabetischer Retinopathie in der Baseline-Untersuchung (n=118). Daten der GHS 2007-2017.



### 3.4.2 Diabetische Makulopathie

#### 3.4.2.1 Inzidenz

In der untersuchten Studienpopulation entwickelten von 538 Diabetikern, die im Rahmen der Baseline-Untersuchung keine diabetische Makulopathie aufwiesen, im Verlauf 6 Personen eine neue diabetische Makulopathie. Dies entspricht einer kumulativen 5-Jahres-Inzidenz von 1,1 % (95 %-KI: 0,5 % - 2,5 %).

### *3.4.2.2 Regression*

In dieser Studienpopulation wurde festgestellt, dass bei 10 Personen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung eine bestehende diabetische Makulopathie aufwiesen, 4 eine Regression der Erkrankung zeigten, die im Falle der diabetischen Makulopathie auch der vollständigen Remission entspricht. Somit ergibt sich eine 5-Jahres-Remission von 26 % (95 %-KI: 19 % - 70 %).

## **3.4.3 Visus bedrohende diabetische Retinopathie**

### *3.4.3.1 Inzidenz*

Diese Studie fand heraus, dass von 624 Diabetikern, die zu Beginn der Baseline-Untersuchung keine Visus bedrohende diabetische Retinopathie (VTDR) hatten, innerhalb von fünf Jahren 9 Personen eine neue VTDR entwickelten. Dies ergibt eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 1,4 % (95 %-KI: 0,7 % - 2,8 %). Von 505 Personen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung keine diabetische Retinopathie aufwiesen, entwickelte eine Person eine VTDR. Somit ergibt sich eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz der VTDR ausgehend von Personen ohne diabetische Retinopathie von 0,2 % (95 %-KI: 0,01 % - 1,3 %).

### *3.4.3.2 Progression*

Während der Studie wurde bei 19 Personen, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung bereits an Visus bedrohender diabetischer Retinopathie (VTDR) litten, bei 8 eine Verschlechterung der Erkrankung festgestellt. Dies entspricht einer Progression einer VTDR von 42 % (95 %-KI: 21 % - 66 %) über 5 Jahre. Eine Progression einer nicht VTDR zu einer VTDR wurde bei 8 von 80 Personen beobachtet, was eine Progression zu einer VTDR von 10 % (95 %-KI: 4,7 % - 19,3 %) über 5 Jahre ergibt.

### *3.4.3.3 Regression*

Diese Untersuchung zeigte, dass von den 19 Personen, die in der Baseline-Untersuchung an VTDR litten, bei 5 eine Verbesserung ihrer Erkrankung auftrat. Dies entspricht einer Regression von 26 % (95 %-KI: 10 % - 51 %) über 5 Jahre.

### 3.5 Assoziationsanalysen

#### 3.5.1 Inzidenz der diabetischen Retinopathie

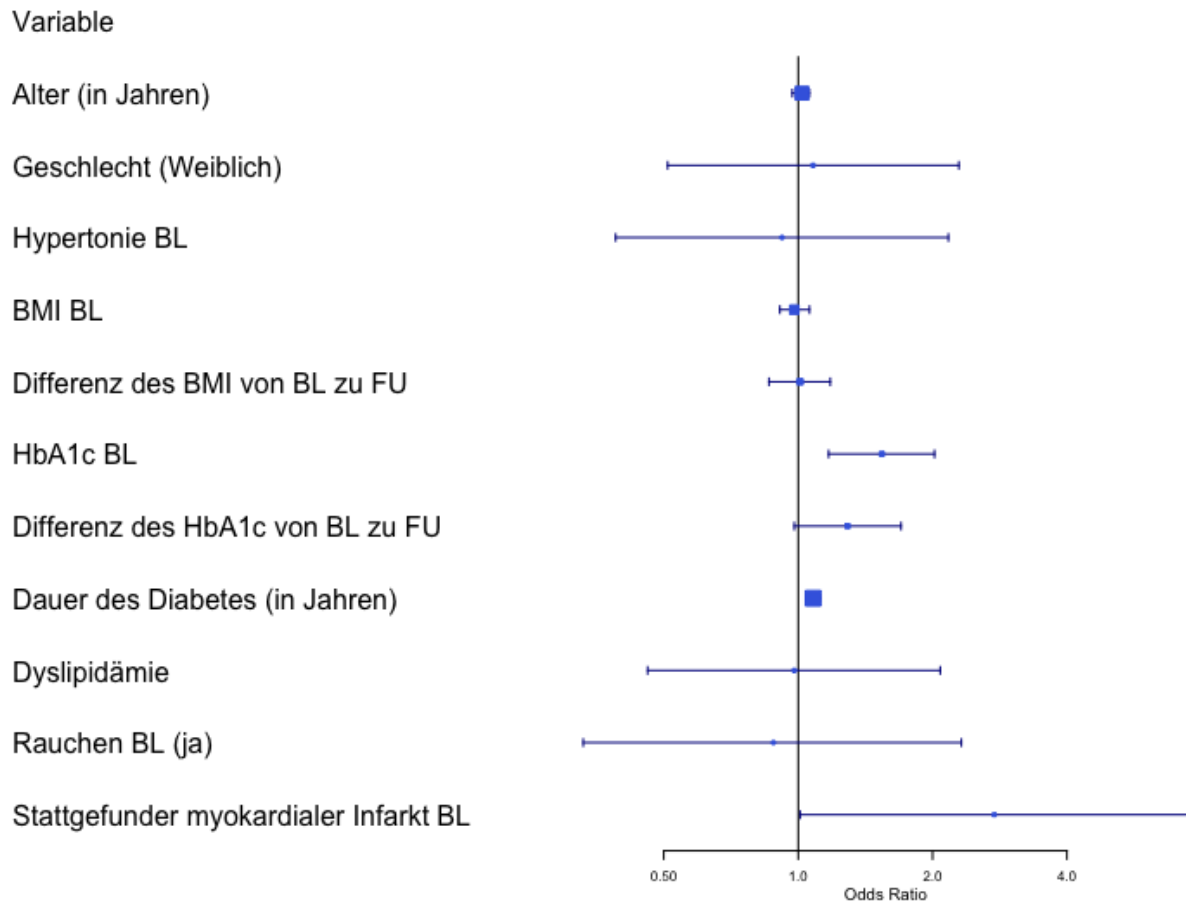
In der univariablen Assoziationsanalyse zur kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie zeigte sich eine Assoziation mit dem HbA1c-Wert der Probanden zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (OR = 1,54; 95 %-KI: 1,17 – 2,02; p = 0,002) sowie mit der Dauer der Diabeteserkrankung in Jahren (OR = 1,08; 95 %-KI: 1,06–1,12; p < 0,001). Des Weiteren wurde eine Assoziation mit einem vor der Baseline-Untersuchung stattgefundenen Myokardinfarkt beobachtet (OR = 2,75; 95 %-KI: 1,01-7,48; p = 0,047). Es konnten keine Assoziationen mit dem Alter, dem Geschlecht, einer vorhandenen arteriellen Hypertonie, dem Body-Mass-Index (BMI) und dessen Veränderung zwischen den Untersuchungen, dem Unterschied im HbA1c-Wert zwischen den Untersuchungen, einer bestehenden Dyslipidämie oder dem Raucherstatus festgestellt werden. Alle Ergebnisse der univariablen Analyse sind in Tabelle 11 und Abbildung 8 dargestellt.

*Tabelle 11* Ergebnisse der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	1,02	0,97 - 1,06	0,51
<b>Geschlecht (Weiblich)</b>	1,08	0,51 - 2,29	0,84
<b>Hypertonie BL</b>	0,92	0,39 - 2,17	0,85
<b>BMI BL</b>	0,98	0,91 - 1,06	0,59
<b>Differenz des BMI von BL zu FU</b>	1,01	0,86 - 1,18	0,93
<b>HbA1c BL</b>	1,54	1,17 - 2,02	0,002
<b>Differenz des HbA1c von BL zu FU</b>	1,29	0,98 - 1,70	0,07
<b>Dauer des Diabetes (in Jahren)</b>	1,08	1,04 - 1,12	<0,001
<b>Dyslipidämie</b>	0,98	0,46 - 2,08	0,96
<b>Rauchen BL (ja)</b>	0,88	0,33 - 2,32	0,79
<b>Stattgefunder myokardialer Infarkt vor BL</b>	2,75	1,01 - 7,48	0,047

Abbildung 8 Forest Plot der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.

### Forest Plot der univariablen Regressionsanalyse: Inzidenz der DR



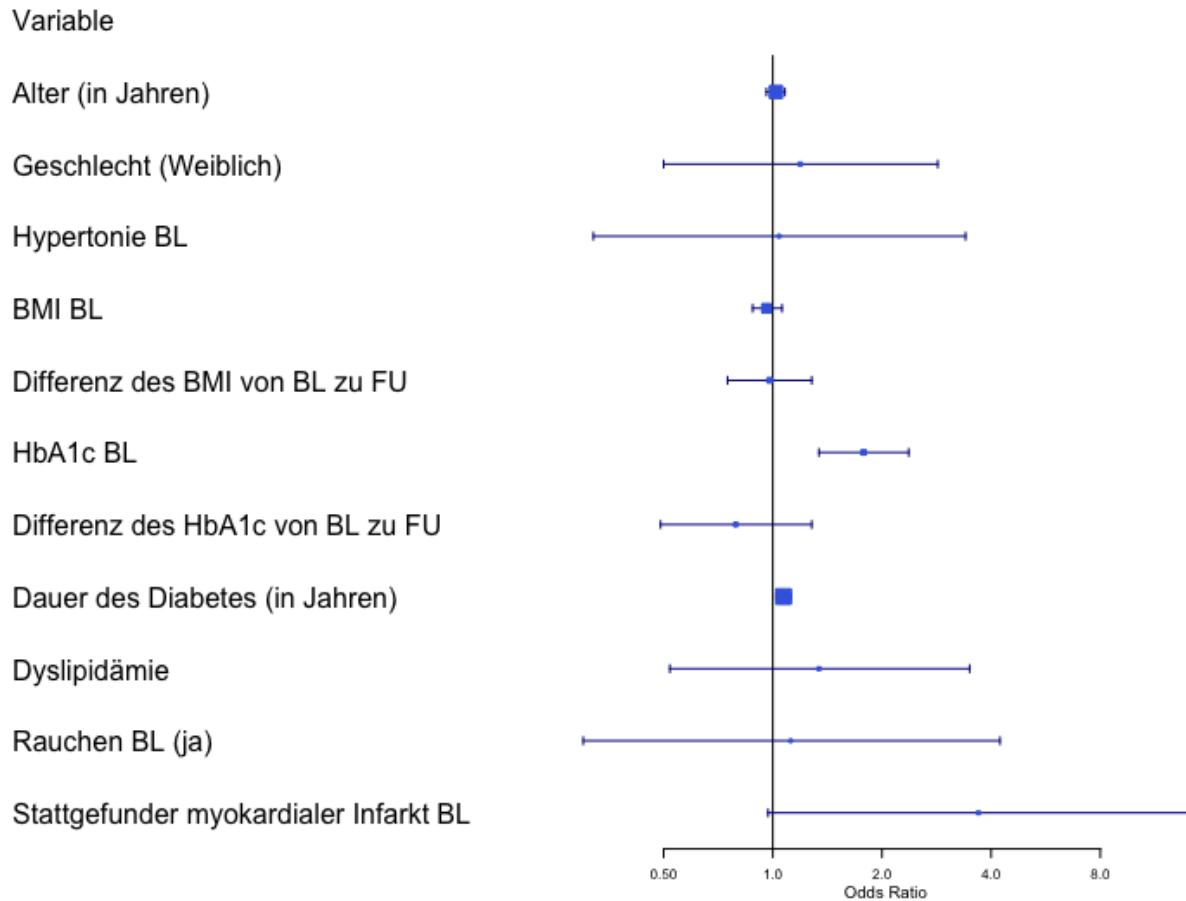
Die multivariable Datenanalyse ergab eine Assoziation mit dem HbA1c-Wert der Probanden zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (OR = 1,78; 95 %-KI: 1,34 – 2,37;  $p < 0,001$ ) sowie mit der Dauer der Diabeteserkrankung in Jahren (OR = 1,07; 95 %-KI: 1,02 – 1,12;  $p = 0,006$ ). Es konnte keine Assoziation mit dem Alter, dem Geschlecht, einer vorhandenen Hypertonie, dem BMI und dessen Veränderung zwischen den Untersuchungen, dem Unterschied im HbA1c-Wert zwischen den Untersuchungen, einer bestehenden Dyslipidämie, dem Raucherstatus oder einem vorangegangenen Myokardinfarkt festgestellt werden. Die Ergebnisse der multivariablen Regression sind in Tabelle 12 und Abbildung 9 zu sehen.

*Tabelle 12* Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	1,02	0,96 - 1,08	0,58
<b>Geschlecht (Weiblich)</b>	1,19	0,50 - 2,85	0,95
<b>Hypertonie BL</b>	1,04	0,32 - 3,40	0,95
<b>BMI BL</b>	0,96	0,88 - 1,06	0,43
<b>Differenz des BMI von BL zu FU</b>	0,98	0,75 - 1,28	0,87
<b>HbA1c BL</b>	1,78	1,34 - 2,37	<0,001
<b>Differenz des HbA1c von BL zu FU</b>	0,79	0,49 - 1,28	0,34
<b>Dauer des Diabetes (in Jahren)</b>	1,07	1,02 - 1,12	0,006
<b>Dyslipidämie</b>	1,34	0,52 - 3,49	0,54
<b>Rauchen BL (ja)</b>	1,12	0,30 - 4,23	0,87
<b>Stattgefunder myokardialer Infarkt vor BL</b>	3,69	0,97 - 13,99	0,06

Abbildung 9 Forest Plot der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der kumulativen 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Daten der GHS 2007-2017.

### Forest Plot der multivariablen Regressionsanalyse: Inzidenz der DR



### 3.5.2 Progression der diabetischen Retinopathie

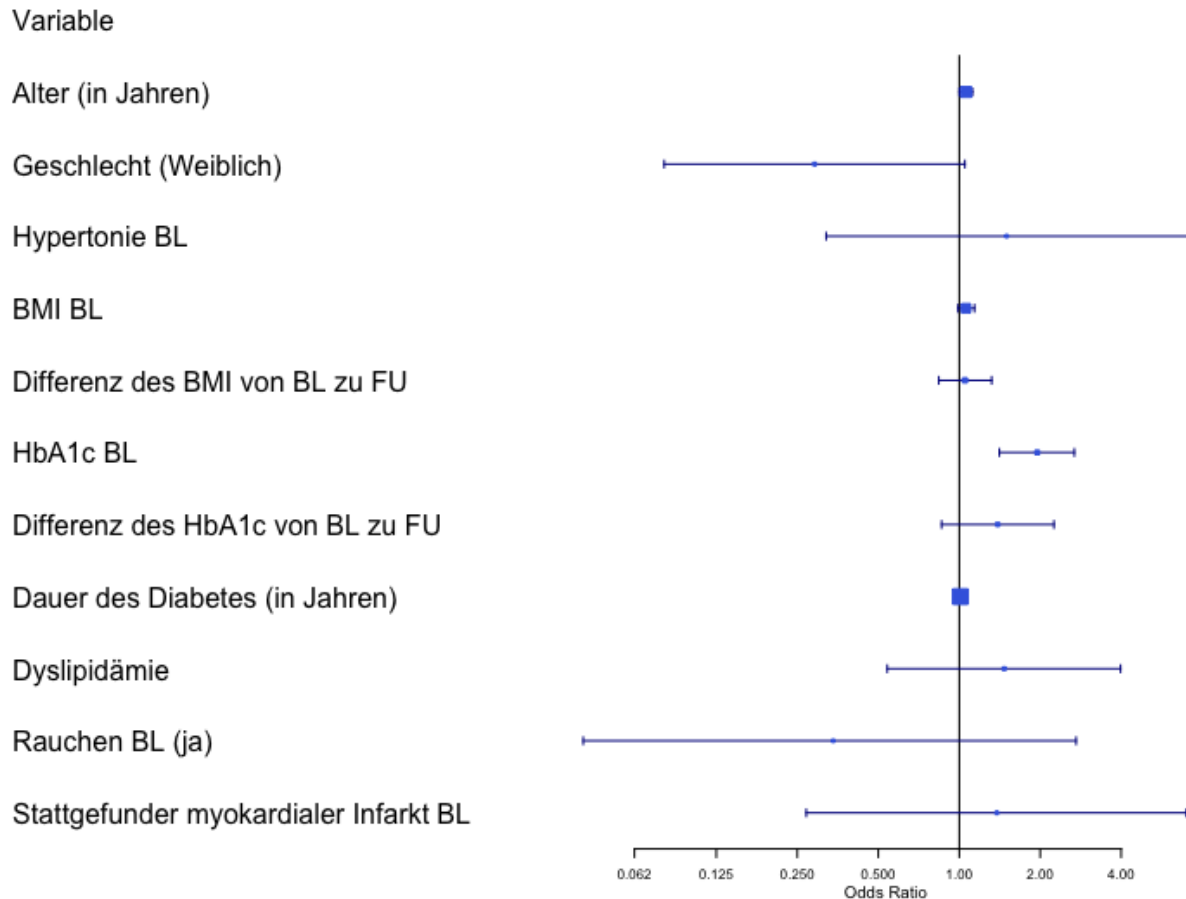
In der univariablen Assoziationsanalyse zur Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre erwies sich der HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung als assoziiert (OR = 1,95; 95 %- KI: 1,41 - 2,68;  $p < 0,001$ ). Wenig bis keine ausgeprägten Assoziationen konnten hingegen mit dem Alter der Probanden, dem Geschlecht, dem Vorhandensein von Hypertonie, dem Body-Mass-Index (BMI) und dessen Veränderung zwischen den Untersuchungen, Unterschieden im HbA1c-Wert zwischen den Untersuchungen, einer bestehenden Dyslipidämie, der Krankheitsdauer des Diabetes, einem früheren Myokardinfarkt oder dem Raucherstatus festgestellt werden. Alle Ergebnisse der univariablen Regression sind in Tabelle 13 und Abbildung 10 dargestellt.

*Tabelle 13* Ergebnisse der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	1,06	1,00 - 1,12	0,06
<b>Geschlecht (Weiblich)</b>	0,29	0,08 - 1,05	0,06
<b>Hypertonie BL</b>	1,50	0,32 - 7,11	0,61
<b>BMI BL</b>	1,06	0,99 - 1,14	0,07
<b>Differenz des BMI von BL zu FU</b>	1,05	0,84 - 1,32	0,65
<b>HbA1c BL</b>	1,95	1,41 - 2,68	<0,001
<b>Differenz des HbA1c von BL zu FU</b>	1,39	0,86 - 2,25	0,18
<b>Dauer des Diabetes (in Jahren)</b>	1,01	0,98 - 1,05	0,47
<b>Dyslipidämie</b>	1,47	0,54 - 3,98	0,45
<b>Rauchen BL (ja)</b>	0,34	0,04 - 2,72	0,31
<b>Stattgefunder myokardialer Infarkt vor BL</b>	1,38	0,27 - 6,97	0,7

Abbildung 10 Forest Plot der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

### Forest Plot der univariablen Regressionsanalyse: Progression der DR



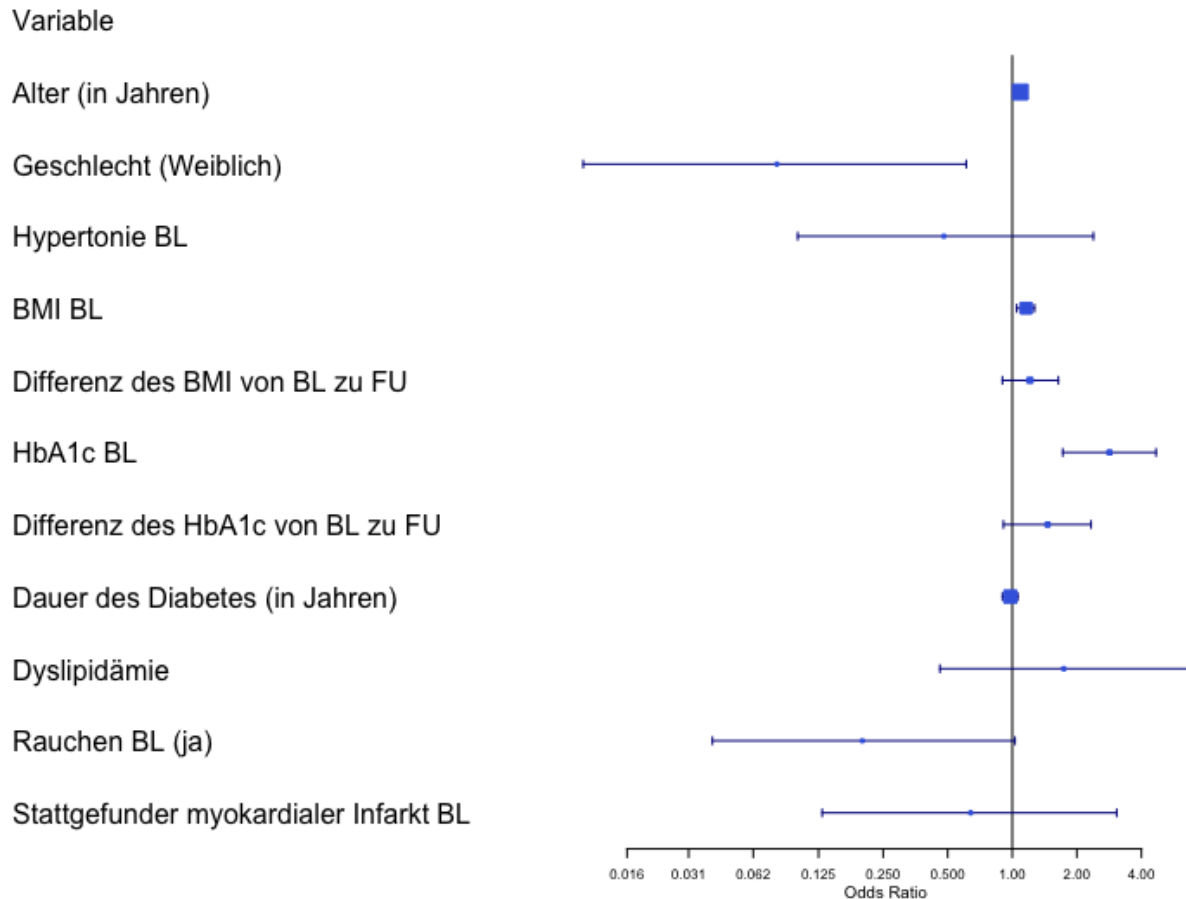
Die multivariable Datenanalyse zeigte eine Assoziation mit dem HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (OR = 2,84; 95 %-KI: 1,72 – 4,68;  $p < 0,001$ ), dem Alter der Probanden (OR = 1,09; 95 %- KI: 1,02 – 1,16;  $p = 0,013$ ), dem weiblichen Geschlecht (OR = 0,07; 95 %-KI: 0,01 – 0,61;  $p = 0,015$ ) sowie dem Body-Mass-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung (OR = 1,16; 95 %- KI: 1,05 – 1,27;  $p = 0,004$ ). Es konnte keine signifikante Assoziation mit dem Vorhandensein von Hypertonie, Veränderungen im BMI zwischen den Untersuchungen, Unterschieden im HbA1c-Wert zwischen den Untersuchungen, einer bestehenden Dyslipidämie, dem Raucherstatus oder einem früheren Myokardinfarkt festgestellt werden. In Tabelle 14 und Abbildung 11 sind die Ergebnisse der multivariablen Regression vollständig einsehbar.

*Tabelle 14* Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	1,09	1,02 - 1,16	0,013
<b>Geschlecht (Weiblich)</b>	0,08	0,01 - 0,61	0,015
<b>Hypertonie BL</b>	0,48	0,10 - 2,39	0,37
<b>BMI BL</b>	1,16	1,05 - 1,27	0,004
<b>Differenz des BMI von BL zu FU</b>	1,21	0,90 - 1,64	0,21
<b>HbA1c BL</b>	2,84	1,72 - 4,68	<0,001
<b>Differenz des HbA1c von BL zu FU</b>	1,46	0,91 - 2,33	0,12
<b>Dauer des Diabetes (in Jahren)</b>	0,98	0,90 - 1,06	0,54
<b>Dyslipidämie</b>	1,74	0,46 - 6,62	0,42
<b>Rauchen BL (ja)</b>	0,20	0,04 - 1,03	0,06
<b>Stattgefunder myokardialer Infarkt vor BL</b>	0,64	0,13 - 3,07	0,58

Abbildung 11 Forest Plot der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

### Forest Plot der multivariablen Regressionsanalyse: Progression der DR



### 3.5.3 Regression der diabetischen Retinopathie

Weder die univariable noch die multivariable Analyse konnte eine ausgeprägte Assoziation einer der untersuchten Variablen mit der Regression der DR zeigen. Die stärkste Assoziation zeigte das Geschlecht in den Analysen (Univariable Analyse: OR = 0,52; 95 %- KI: 0,23 – 1,20; p = 0,130; Multivariable Analyse: OR = 0,43; 95 %- KI: 0,16 – 1,15; p = 0,092). Die Ergebnisse der univariablen Analyse sind in Tabelle 15 sowie in Abbildung 12 und die der multivariablen Analyse in Tabelle 16 und in Abbildung 13 dargestellt.

*Tabelle 15* Ergebnisse der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>p</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	1,01	0,97 - 1,05	0,66
<b>Geschlecht (Weiblich)</b>	0,52	0,23 - 1,20	0,13
<b>Hypertonie BL</b>	1,48	0,47 - 4,67	0,5
<b>BMI BL</b>	0,96	0,91 - 1,02	0,2
<b>Differenz des BMI von BL zu FU</b>	1,08	0,92 - 1,26	0,33
<b>HbA1c BL</b>	1,05	0,76 - 1,45	0,78
<b>Differenz des HbA1c von BL zu FU</b>	1,24	0,86 - 1,79	0,24
<b>Dauer des Diabetes (in Jahren)</b>	1,00	0,96 - 1,04	0,99
<b>Dyslipidämie</b>	0,91	0,43 - 1,93	0,81
<b>Rauchen BL (ja)</b>	1,04	0,30 - 3,57	0,95
<b>Stattgefunder myokardialer Infarkt vor BL</b>	1,66	0,57 - 4,80	0,35

Abbildung 12 Forest Plot der univariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

### Forest Plot der univariablen Regressionsanalyse: Regression der DR

Variable

Alter (in Jahren)

Geschlecht (Weiblich)

Hypertonie BL

BMI BL

Differenz des BMI von BL zu FU

HbA1c BL

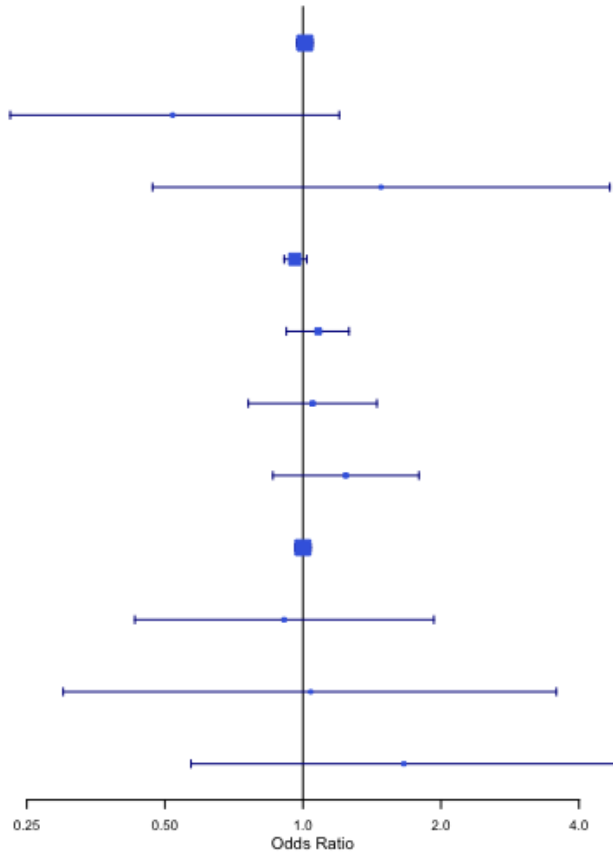
Differenz des HbA1c von BL zu FU

Dauer des Diabetes (in Jahren)

Dyslipidämie

Rauchen BL (ja)

Stattgefunden myokardialer Infarkt BL



*Tabelle 16* Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95%-KI</b>	<b>P</b>
<b>Alter (in Jahren)</b>	1,02	0,97 - 1,07	0,46
<b>Geschlecht (Weiblich)</b>	0,43	0,16 - 1,15	0,09
<b>Hypertonie BL</b>	2,96	0,49 - 17,97	0,24
<b>BMI BL</b>	0,96	0,90 - 1,01	0,22
<b>Differenz des BMI von BL zu FU</b>	1,13	0,90 - 1,42	0,29
<b>HbA1c BL</b>	1,01	0,75 - 1,36	0,95
<b>Differenz des HbA1c von BL zu FU</b>	1,23	0,74 - 2,05	0,43
<b>Dauer des Diabetes (in Jahren)</b>	1,00	0,95 - 1,05	0,96
<b>Dyslipidämie</b>	1,12	0,47 - 2,68	0,79
<b>Rauchen BL (ja)</b>	1,43	0,31 - 6,55	0,64
<b>Stattgefunder myokardialer Infarkt vor BL</b>	1,37	0,43 - 4,33	0,59

Abbildung 13 Forest Plot der multivariablen logistischen Regressionsanalyse bezüglich der Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre. Daten der GHS 2007-2017.

### Forest Plot der multivariablen Regressionsanalyse: Regression der DR

Variable

Alter (in Jahren)

Geschlecht (Weiblich)

Hypertonie BL

BMI BL

Differenz des BMI von BL zu FU

HbA1c BL

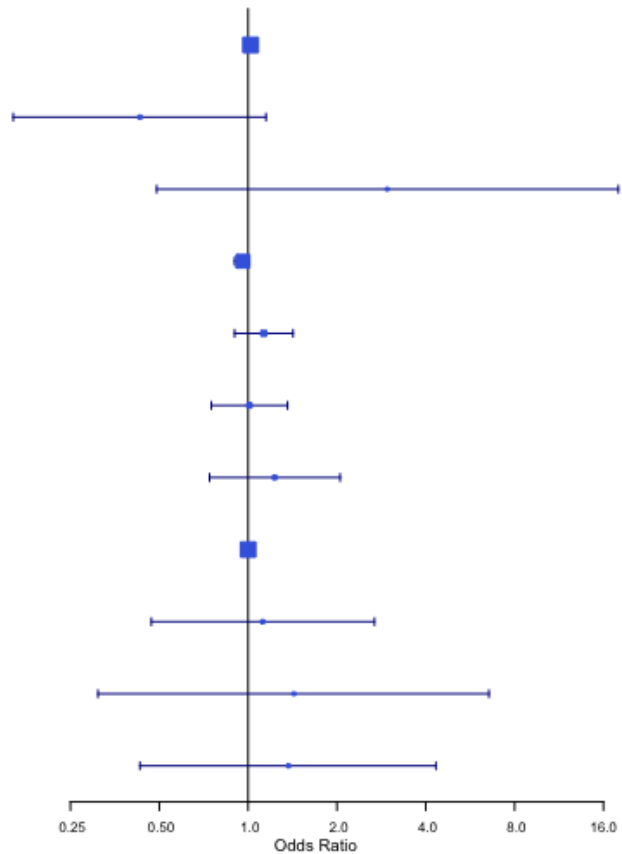
Differenz des HbA1c von BL zu FU

Dauer des Diabetes (in Jahren)

Dyslipidämie

Rauchen BL (ja)

Stattgefunden myokardialer Infarkt BL



## 4 Diskussion

### 4.1 Generalisierbarkeit und Limitationen

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine bevölkerungsbasierte und interdisziplinäre Kohortenstudie, die an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz durchgeführt wird. Die Studie richtet sich an Personen im Alter von 35 bis 74 Jahren, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung in Mainz oder im Landkreis Mainz-Bingen lebten. Um eine repräsentative Stichprobe zu erhalten, wurden die Teilnehmer über die Einwohnermeldeämter nach Geschlecht, Altersdekade und Wohnort geschichtet ausgewählt. Insgesamt wurden bei der Baseline-Untersuchung 15.010 Personen in die Studie aufgenommen. Dank der großen Stichprobe, der systematischen Datenerfassung und der repräsentativen Stichprobenziehung sind die Ergebnisse weitgehend auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragbar. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass die Teilnehmer ausschließlich aus der Rhein-Main-Region stammen.

Auch ist es möglich, dass bestimmte Bevölkerungsgruppen, wie schwer kranke Personen, Menschen mit Sprachbarrieren oder Migrationshintergrund, aufgrund der Ausschlusskriterien (unzureichende Deutschkenntnisse sowie körperliche oder geistige Unfähigkeit zur Teilnahme) in der Gutenberg-Gesundheitsstudie unterrepräsentiert sind. Dies sollte bei der Interpretation der Studienergebnisse bedacht werden.

Die in dieser Dissertation analysierten Daten und Fundusfotografien stammen sowohl aus der Baseline-Untersuchung als auch aus dem 5-Jahres-Follow-up. Bei der Baseline-Untersuchung, die zwischen 2007 und 2012 stattfand, wurden 15.010 Probanden in die Studie eingeschlossen, was 55,6% der zufällig ausgewählten Stichprobenkohorte entsprach. Beim 5-Jahres-Follow-up im Jahr 2012 nahmen 83 % der ursprünglichen Teilnehmer erneut teil, während 13 % nicht wiederkamen und etwa 4 % zwischenzeitlich verstorben waren.

Eine große Stärke der Studie liegt in der Bevölkerungsbasiertheit, die es ermöglicht, repräsentative Maßzahlen wie eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz sowie eine Einschätzung der Progression und der Regression über 5 Jahre in einer Kohortenstudie zu ermitteln.

Eine wichtige Limitation dieser Studie liegt in den systematischen Unterschieden zwischen den Probanden, die an der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung teilgenommen haben, und jenen, die dies nicht taten. Die Daten zeigen, dass die Probanden, die nicht am Follow-Up teilnahmen, tendenziell älter waren und metabolisch schlechter eingestellt waren als diejenigen, die am Follow-Up teilnahmen. Diese Unterschiede könnten potenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Die Fundusfotografien wurden im Rahmen einer 25-minütigen ophthalmologischen Untersuchung in einem abgedunkelten Raum von speziell geschultem Studienpersonal aufgenommen. Aufgrund der variierenden Bildqualität konnten jedoch nicht alle Fundusfotografien in dieser Dissertation ausgewertet werden. Wesentliche Faktoren, die die Bildqualität beeinflussten, waren die Schärfe, die Belichtung und die Fixation des Auges. Eine ausreichende Pupillenweite wurde ohne den Einsatz mydriatischer Tropfen durch die Abdunkelung des Raumes erreicht, was im Vergleich zu anderen Studien eine Besonderheit darstellt und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. Das relativ enge Zeitfenster von 25 Minuten könnte ebenfalls die Bildqualität beeinflusst haben, da es gelegentlich zu Zeitdruck während der Untersuchung kommen konnte. Zudem kann die Bildqualität durch menschliche Fehler, die trotz der speziellen Schulung des Studienpersonals nicht vollständig vermeidbar sind, beeinträchtigt werden. Es wurde beobachtet, dass die Bilder der 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung qualitativ den Bildern der Baseline-Untersuchung unterlegen waren und dass Einzelheiten auf den Follow-Up-Bildern schlechter erkennbar waren, was zudem einer engeren Pupille im höheren Alter geschuldet sein könnte [142]. Dies könnte dazu führen, dass Stadien der diabetischen Retinopathie und der Makulopathie insbesondere in den Follow-up-Bildern aufgrund fehlender Schärfe oder unzureichender Belichtung, was eine Unterschätzung der Inzidenz und Progression sowie eine Überschätzung der Regression zur Folge hätte.

Die Auswertung der Bilder wurde von zwei Personen durchgeführt, wobei die Mehrheit der Bilder aufgrund des hohen Zeitaufwands lediglich vom Verfasser dieser Arbeit betrachtet und bewertet wurde. Angesichts der hohen Inter- und Intrarater-Reliabilität ist anzunehmen, dass auch bei einer doppelten Begutachtung aller Bilder ähnliche Ergebnisse erzielt worden wären.

## 4.2 Kumulative 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie

### 4.2.1 Kumulative Inzidenz

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie, die im Rahmen dieser Dissertation untersucht wurde, liegt bei 4,8 % (95%- KI: 3,1 % - 7,1 %). Mit der bestehenden Literatur ist diese nur schwer zu vergleichen, da wenige bisher veröffentlichte Studien eine Follow-Up-Zeit von 5 Jahren aufweisen. Unter Annahme einer konstanten jährlichen Inzidenzrate und der Annahme, dass das Ereignis keine Assoziation mit der Mortalität zeigt, lässt sich hieraus mithilfe der Formel  $-\frac{\ln(1-S)}{t}$  eine jährliche Inzidenzrate berechnen, wobei S das Verhältnis der neuen Fälle, die im Zeitpunkt der Baseline- zur Follow-Up-Untersuchung eingetreten sind, und t die Follow-Up-Zeit darstellen [143]. Für die kumulative 5-Jahres-Inzidenz lässt sich somit eine kumulative 1-Jahres-Inzidenz von 1% (95%-KI: 0,6%-1,5%) ermitteln, die eine bessere Vergleichbarkeit mit der bestehenden Literatur ermöglicht.

Dennoch bestehen weitere Probleme bei der Vergleichbarkeit der Ergebnisse: Die Populationen anderer Studien beschränkten sich oftmals auf einen bestimmten Typ des Diabetes und es handelte sich oftmals nicht um bevölkerungsbasierte sondern klinikbasierte Kohorten. Es gibt nur wenige bevölkerungsbasierte Kohortenstudien außerhalb der USA oder des Vereinigten Königreichs, die die Inzidenz der diabetischen Retinopathie (DR) untersucht haben [115]. Ein systematisches Review hat gezeigt, dass die Inzidenzraten der diabetischen Retinopathie mit der Zeit abnehmen [144]. Daher werden für den Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit bereits bestehenden Ergebnissen wenn möglich populationsbasierte Studien herangezogen, welche nach dem Jahr 2000 durchgeführt wurden und die entweder ausschließlich Typ-2- oder sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetiker enthalten, da in dieser Studie größtenteils Typ-2-Diabetiker enthalten sind. Außerdem werden die Ergebnisse, insofern es möglich ist, mit Studien verglichen, in denen das Grading mittels Fundusfotografien und anhand der Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) erfolgte.

Die Nakuru Eye Disease Cohort Study, geleitet von *Bastawrous et al.* und 2017 in Kenia veröffentlicht, untersuchte eine Population in Subsahara-Afrika [145]. Über eine Nachbeobachtungsdauer von sechs Jahren wurden sowohl Patienten mit Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes einbezogen. Angaben zur Diabetesdauer der Teilnehmer lagen nicht vor. Die ethnisch afrikanischen Teilnehmer hatten ein Durchschnittsalter von 50 Jahren. Von den 44 beobachteten Personen entwickelten 31 eine diabetische Retinopathie, was einer kumulativen 6-Jahres-Inzidenz von 18,6 % und einer jährlichen Inzidenzrate von 3,4 % entspricht.

Die Los Angeles Latino Eye Study (LALES), durchgeführt in den USA und von *Varma et al.* 2010 veröffentlicht, fokussierte sich auf eine Population in Nordamerika über einen Zeitraum von vier Jahren [146]. Diese Studie umfasste sowohl Typ-1- als auch Typ-2-Diabetes-Patienten. Bei 47 % der Teilnehmer betrug die Diabetesdauer mindestens zehn Jahre. Das Durchschnittsalter der hauptsächlich mexikanisch-amerikanischen Teilnehmer betrug 30 Jahre. Von den 535 untersuchten Personen entwickelten 182 eine diabetische Retinopathie, was eine kumulativen 4-Jahres-Inzidenz von 34,0 % und einer jährlichen Inzidenzrate von 10,4 % ergibt.

Die Barbados Incidence Study of Eye Diseases (BISED-II), von *Leske et al.* 2006 veröffentlicht, untersuchte eine Population in der Karibik über eine Nachbeobachtungsdauer von neun Jahren [147]. Diese Studie bezog ausschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes ein. Die durchschnittliche Diabetesdauer lag bei 7,3 Jahren, während das Durchschnittsalter der Teilnehmer 57,6 Jahre betrug. Hier handelte es sich um eine multiethnische Kohorte. Von den 324 untersuchten Personen entwickelten 128 eine diabetische Retinopathie, woraus sich eine kumulative 9-Jahres-Inzidenz von 39,5 % und eine jährliche Inzidenzrate von 5,6 % errechnen lässt.

Die Singapore Malay Eye Study (SiMES), durchgeführt in Südostasien, betrachtete eine Population über eine Nachbeobachtungsdauer von sechs Jahren, wobei es sich hier um eine unveröffentlichte Studie aus einem Review handelt [144]. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes einbezogen. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 4,2 Jahre, und das Durchschnittsalter der Teilnehmer lag bei 58,9 Jahren. Die ethnische Zusammensetzung bestand aus Malayen. Von den 334 beobachteten Personen entwickelten 62 eine diabetische Retinopathie. Dies entspricht einer kumulativen 6-Jahres-Inzidenz von 18,6 % und einer jährlichen Inzidenzrate von 3,4 %.

Die Singapore Indian Eye Study (SINDI) wurde ebenfalls in Südostasien durchgeführt und umfasste eine Population mit einer Nachbeobachtungsdauer von 6 Jahren. Auch diese Studie wurde bisher nur im Rahmen eines Reviews veröffentlicht [144]. Die Studie schloss Patienten mit Typ-2-Diabetes ein. Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug 5,4 Jahre und das Durchschnittsalter bei Studienbeginn lag bei 58,2 Jahren. Die Teilnehmer gehörten der indischen Bevölkerung an. Von den 492 gefährdeten Personen entwickelten 93 eine diabetische Retinopathie, was einer kumulativen 6-Jahres-Inzidenz von 18,9 % und einer jährlichen Inzidenzrate von 3,5 % entspricht.

Die in dieser Studie ermittelte kumulative 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie ist im Vergleich zu den anderen Studien niedrig. Diese Diskrepanz kann teilweise durch die spezifische Zusammensetzung der Kohorte erklärt werden. Zum einen weist die Kohorte in dieser Studie eine kürzere durchschnittliche Diabetes-Dauer auf als in vielen der anderen Studien, und zum anderen ist das Durchschnittsalter der Kohorte höher als in einigen der anderen Studien. Ein höheres Alter könnte sich günstig auf die Inzidenz der diabetischen Retinopathie auswirken, da sich gezeigt hat, dass die Inzidenz in älteren Populationen tendenziell geringer ist [144]. Zusätzlich spielen der Zeitpunkt der Studie und der geografische Standort eine Rolle bei der Inzidenz der diabetischen Retinopathie. Die Inzidenz scheint im zeitlichen Verlauf rückläufig zu sein, und das deutsche Gesundheitssystem, das im internationalen Vergleich als hochentwickelt gilt, könnte ebenfalls zu einer niedrigeren Inzidenz beitragen. Eine dänische registerbasierte Studie aus dem Jahr 2023 konnte eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 3,8 % in einer dänischen Population mit Typ-2-Diabetikern ermitteln [148].

#### **4.2.2 Risikofaktoren für die Inzidenz**

Der in dieser Studie identifizierte Risikofaktor HbA1c-Wert für inzidente diabetische Retinopathie wurde auch in der SiMES [144]- und in der SINDI [144]-Studie bestätigt. Andere Referenzstudien, die in Abschnitt 4.2.1 behandelt werden, haben den HbA1c-Wert jedoch nicht untersucht, sodass hierzu keine Ergebnisse vorliegen. Der zweite Risikofaktor, die Dauer der Diabeteserkrankung, wurde ebenfalls in der LALES [146]-, BISED-II [147]- und SiMES [144]-Studie identifiziert, während die BES [149]- und SINDI [144]-Studie diesen Risikofaktor nicht bestätigten.

Einige Risikofaktoren, die in dieser Studie als nicht mit inzidenter diabetischer Retinopathie assoziiert gefunden wurden, konnten in anderen Studien als solche identifiziert werden. So zeigten die LALES [146]- und SINDI [144]-Studie, dass das Alter einen Risikofaktor für diabetische Retinopathie darstellt. Dagegen fanden die Nakuru Eye Disease Cohort Study [145], die BES [149]- und die SiMES [144]-Studie keine signifikante Rolle des Alters als Risikofaktor für inzidente diabetische Retinopathie. Das männliche Geschlecht wurde lediglich in der SINDI [144]-Studie als Risikofaktor festgestellt, während in den anderen Studien keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der inzidenten diabetischen Retinopathie beobachtet wurden. Ein Konsens besteht unter den betrachteten Studien bezüglich der Hypertonie, die als kein Risikofaktor für inzidente diabetische Retinopathie identifiziert wurde.

Der HbA1c-Wert stellt einen etablierten Risikofaktor für inzidente diabetische Retinopathie dar, was durch die Ergebnisse dieser Studie erneut bestätigt werden konnte. Ebenso wurde die Dauer der Diabeteserkrankung als Risikofaktor identifiziert, was im Einklang mit den Befunden zahlreicher anderer Studien steht. [115]

## 4.3 Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre

### 4.3.1 Progression

Die Progression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre wurde in dieser Studie auf 14,4 % (95 %-KI: 8,9 % - 22,4 %) geschätzt. Unter der Annahme einer konstanten jährlichen Progressionsrate (vgl. Abschnitt 4.2.1) entspricht dies einer jährlichen Progression von 3,1 % (95 %-KI: 1,9 % - 5,1 %).

Bezüglich der Vergleichbarkeit der Progressionsraten mit anderen Studien gelten die gleichen Einschränkungen und Herausforderungen wie bei der Vergleichbarkeit der Inzidenzraten (vgl. Abschnitt 4.2.1). Zusätzlich kommt hinzu, dass die Definition der Progression zwischen den Studien variiert: Einige Studien definieren die Progression als eine Verschlechterung um ein oder mehr Stadien gemäß den ETDRS-Kriterien (wie auch in dieser Studie), während andere eine Progression um zwei oder mehr Stadien der ETDRS-Kriterien oder eine Progression zur VTDR erfordern. Im Folgenden werden nur jene Studien erwähnt, deren Kriterium für eine Progression eine Verschlechterung um ein oder mehr Stadien der ETDRS-Kriterien ist, da dies der in dieser Studie verwendeten Methode entspricht. Zudem werden in Abschnitt 4.5.2 Studien berücksichtigt, die die Progression zur VTDR als Maßstab verwenden, da auch diese Maßzahl in dieser Studie ermittelt wurde.

Eine asiatische Studie von *Song et al.* (2010) ermittelte eine Progression über 4 Jahren von 6,6 %, was einer jährlichen Progression von 1,7 % entspricht [150]. *Cikamatana et al.* (2007) zeigten in einer ozeanischen Population eine Progression über 5 Jahren von 25,9 %, entsprechend einer jährlichen Progression von 6 % [151]. Die in dieser Studie ermittelte Progression über 5 Jahre der diabetischen Retinopathie um ein oder mehr Stadien der ETDRS-Kriterien fügt sich in die wenigen verfügbaren Ergebnisse anderer Studien ein. Dennoch sind die bestehenden Ergebnisse sehr inhomogen und erfordern eine Erweiterung der Forschung.

### 4.3.2 Risikofaktoren für eine Progression

Die bisherige Datenlage zu Risikofaktoren für die Progression der diabetischen Retinopathie ist weniger umfassend als die der inzidenten diabetischen Retinopathie. In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass der HbA1c-Wert ein relevanter Risikofaktor für die Progression der diabetischen Retinopathie ist [115, 152, 153], was auch in dieser Studie bestätigt wurde. Hinsichtlich des in dieser Studie ebenfalls als Risikofaktor identifizierten Geschlechts besteht in der Literatur jedoch Uneinigkeit: *Stratton et al.* (2001) identifizierten das männliche Geschlecht als Risikofaktor für die Progression der diabetischen Retinopathie [92], während andere Studien keine Assoziation zwischen Geschlecht und Progression fanden [154, 155]. Weitere in dieser Studie identifizierte Risikofaktoren wie Alter und BMI wurden in bisherigen Untersuchungen nicht als relevante Faktoren für die Progression der diabetischen Retinopathie erkannt [152]. Diese Studie konnte somit neue potenzielle Risikofaktoren identifizieren, deren Bedeutung in zukünftigen Untersuchungen weiter bestätigt werden sollte.

## 4.4 Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre

### 4.4.1 Regression

Die Regression der diabetischen Retinopathie über 5 Jahre wurde in dieser Studie auf 27 % (95 %-KI: 20 % - 36 %) geschätzt. Bei Annahme einer konstanten jährlichen Regressionsrate entspricht dies einer jährlichen Regression von 6,3 % (95 %-KI: 4,5 % - 8,9 %) (vgl. 4.2.1).

Im Vergleich zu der Inzidenz oder der Progression ist die Datenlage zur Regression der diabetischen Retinopathie weniger umfassend [115]. Zudem besteht ähnlich wie bei der Progression Uneinigkeit bezüglich der Definition eines Falles einer regredienten diabetischen Retinopathie (vgl. Abschnitt 4.3.1): Während einige Studien die Regression als Verbesserung um ein oder mehr Stadien nach den ETDRS-Kriterien definieren (wie in dieser Studie), verlangen andere Studien eine Verbesserung um zwei oder mehr Stadien nach den ETDRS-Kriterien. Im Folgenden werden beide Definitionen berücksichtigt, wobei die jeweils verwendete Methode explizit angegeben wird. Studien, die eine Verbesserung um zwei oder mehr Stadien als Regression betrachten, berichten erwartungsgemäß niedrigere jährliche Regressionsraten im Vergleich zu solchen, die eine Verbesserung um ein oder mehr Stadien betrachten.

*Song et al.* (2011) berichteten in ihrer Studie, dass die Regression über 4 Jahre 45,8 % betrug, was einer jährlichen Regression von 15,3 % entspricht [150]. Sie verwendeten die Definition der Regression als Verbesserung um ein oder mehr Stadien nach den ETDRS-Kriterien. Die folgenden Studien verwendeten alle die Definition der Regression bei einer Verbesserung um zwei oder mehr Stadien. *Tam et al.* (2009) ermittelten eine Regression über 4 Jahre von 13,2 %, was einer jährlichen Regression von 3,5 % entspricht [156]. *Tudor et al.* berichteten von einer Regression von 13,3 % über 4 Jahre, was einer jährlichen Regression von 3,6 % entspricht [157]. *Varma et al.* (2010) fanden eine Regression von 14,0 % über 4 Jahre, entsprechend einer jährlichen Regression von 3,8 % [146]. *Klein et al.* wiesen eine Regression von 17,8 % über 25 Jahre nach, was einer jährlichen Regression von 0,8 % entspricht, wobei die Rate in den ersten vier Jahren 3 % betrug und dann über 0,8 % im vierten bis zehnten Jahr auf 0,4 % ab dem zehnten Jahr sank [101].

Die hier ermittelte Regression fügt sich schlüssig in die vorhandenen Daten ein, wobei ein Bedarf an weiteren Ergebnissen aus populationsbasierten Studien mit einer einheitlichen Definition der Regression der diabetischen Retinopathie besteht.

#### **4.4.2 Risikofaktoren für eine Regression**

In dieser Studie konnten keine eindeutigen Risikofaktoren für eine Regression der diabetischen Retinopathie identifiziert werden. Die wissenschaftliche Literatur bietet nur begrenzt Studien, die sich gezielt mit der Analyse von Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Regression oder Remission der diabetischen Retinopathie befassen. Eine Untersuchung von Liu et al. (2013) zeigte jedoch, dass ein niedriger systolischer und diastolischer Blutdruck sowie ein niedriger HbA1c-Wert mit einer Regression der Erkrankung assoziiert sind [158].

## **4.5 Diabetische Makulopathie und VTDR**

### **4.5.1 Maßzahlen der Entwicklung der diabetischen Makulopathie**

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Makulopathie wurde in dieser Studie mit 1,1 % (95 %-KI: 0,5 % - 2,5 %) bestimmt. Dies entspricht, unter der Annahme einer konstanten jährlichen Inzidenzrate (vgl. Abschnitt 4.2.1), einer jährlichen Rate von 0,2 % (95 %-KI: 0,1 % - 0,5 %). In den meisten Studien wird das diabetische Makulaödem (DME) durch das Vorhandensein von harten Exsudaten, Mikroaneurysmen und punktförmigen Blutungen innerhalb eines Sehnervenkopfdurchmessers vom fovealen Zentrum aus definiert, was weitgehend der Definition der diabetischen Makulopathie in dieser Untersuchung entspricht. Einige Studien verwenden jedoch das klinisch signifikante diabetische Makulaödem (CSME), eine spezifischere Form des DME, die typischerweise durch das Vorliegen von Ödemen innerhalb von einem Umkreis mit einem Radius von 500 µm des fovealen Zentrums oder durch fokale Photokoagulationsnarben im Makulabereich definiert wird.

Die uneinheitliche Definition der diabetischen Makulopathie erschwert, neben anderen bereits erwähnten Herausforderungen wie den Unterschieden in der Bildbewertung und der Heterogenität der untersuchten Populationen (vgl. Abschnitt 4.2.1), die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten erheblich. Im Folgenden werden daher nur Studien herangezogen, die eine ähnliche Definition der diabetischen Makulopathie verwenden wie die in dieser Studie angewendete und deren Studienpopulationen nicht ausschließlich aus Patienten mit Typ-1-Diabetes bestehen.

*Younis et al.* (2003) ermittelten in einer britischen Population über einen Zeitraum von 6 Jahren eine kumulative Inzidenz der diabetischen Makulopathie von 6,1 %, was einer jährlichen Inzidenzrate von 1 % entspricht [159]. Ebenfalls in einer britischen Population wurde von *Jones et al.* (2012) eine kumulative Inzidenz über 10 Jahre von 1,5 % dokumentiert, was eine jährliche Inzidenzrate von 0,15 % ergibt [160]. *Thomas et al.* (2012) fanden in einer weiteren britischen Kohorte eine kumulative 4-Jahres-Inzidenz von 1,4 % [161]. Dies entspricht einer jährlichen Inzidenzrate von 0,35 %. In einer spanischen Population erfassten *Salinero-Fort et al.* (2013) eine kumulative 4-Jahres-Inzidenz von 0,01 %, woraus eine jährliche Inzidenzrate von 0,0002 % resultiert [162].

Zum Zeitpunkt des 08.08.2024 konnten in der wissenschaftlichen Literatur keine veröffentlichten Studien zur Regression oder Remission der diabetischen Makulopathie identifiziert werden.

#### **4.5.2 Maßzahlen der Entwicklung der VTDR**

Mehrere der im Abschnitt 4.2.1 genannten populationsbasierten Studien haben teilweise das Neuauftreten einer VTDR aus einer in der Baseline-Untersuchung nicht bestehenden diabetischen Retinopathie und teilweise den Übergang von einer nicht-VTDR zu einer VTDR dokumentiert. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Definition von VTDR in den Studien variiert. In den meisten Fällen wurde VTDR mit PDR gleichgesetzt, während nicht-VTDR der NPDR entsprach. Die diabetische Makulopathie wurde in vielen Fällen nicht in die Definition einbezogen. Diese Unterschiede in der Definition von VTDR führen zu erwartbar niedrigeren Progressionsraten einer nicht-VTDR zu einer VTDR.

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz einer VTDR auf Basis einer nicht vorhandenen diabetischen Retinopathie ergab in dieser Studie 0,2 % (95%-KI: 0,01 % - 1,3 %), was einer jährlichen Progression zu einer VTDR von 0,04 % entspricht.

Die Nakuru Eye Study, die über 6 Jahre hinweg lief, zeigte eine kumulative Inzidenz von 4,2 % mit einer jährlichen Inzidenzrate von 0,72 %. In der Beijing-Eye-Studie (BES), die eine Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren hatte, wurde eine kumulative Inzidenz von 5,3 % und eine jährliche Inzidenzrate von 0,54 % festgestellt [149]. Die Barbados Incidence Study of Eye Diseases (BISED-II), die eine 9-jährige Nachbeobachtungsdauer aufwies, berichtete von einer kumulativen Inzidenz von 2,6 % und einer jährlichen Inzidenzrate von 0,29 % [147]. Die Singapore Malay Eye Study (SiMES), die ebenfalls über einen Zeitraum von 6 Jahren durchgeführt wurde, verzeichnete eine kumulative Inzidenz von 1,0 % und eine jährliche Inzidenzrate von 0,17 % [144]. Schließlich zeigte die Singapore Indian Eye Study (SINDI), ebenfalls mit einem 6-jährigen Follow-Up, die niedrigste kumulative Inzidenz von 0,2 % und eine jährliche Inzidenzrate von 0,03 % [144].

Die Progression einer nicht-VTDR zu einer VTDR über einen Zeitraum von 5 Jahren ergab in dieser Studie 10 % (95%- KI: 4,7 % - 19,3 %), was einer jährlichen Progression zu einer VTDR von 2,1 % entspricht.

Die Barbados Incidence Study of Eye Diseases (BISED-II) verfolgte über einen Zeitraum von neun Jahren die Progression diabetischer Retinopathie und stellte eine kumulative Progressionsrate von 8,2 % fest [147]. Die jährliche Progressionsrate betrug dabei 0,96 %. Die Singapore Malay Eye Study (SiMES) untersuchte die Progression diabetischer Retinopathie über einen Zeitraum von sechs Jahren [144]. In dieser Studie betrug die kumulative Progressionsrate 2 %, während die jährliche Progressionsrate bei 0,4 % lag. Die Singapore Indian Eye Study (SINDI) beobachtete ebenfalls über sechs Jahre hinweg die Progression der diabetischen Retinopathie [144]. Hier wurde eine kumulative Progressionsrate von 1,1 % und eine jährliche Progressionsrate von 0,19 % ermittelt.

Auch bezüglich der Regression oder Remission der VTDR oder PDR konnten zum derzeitigen Zeitpunkt keine Studienergebnisse gefunden werden.

## 4.6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Dissertation basieren auf Daten der bevölkerungsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie und bieten wertvolle Einblicke in die Inzidenz, Progression und Regression der diabetischen Retinopathie sowie der diabetischen Makulopathie in einer deutschen Population. Die generalisierbaren Ergebnisse tragen zur besseren Einschätzung der Krankheitslast in der allgemeinen Bevölkerung bei und liefern wichtige Hinweise für das Verständnis der Risikofaktoren, die die Entwicklung dieser Erkrankungen beeinflussen.

Die in dieser Arbeit ermittelte kumulative 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie liegt mit 4,8 % im unteren Bereich vergleichbarer internationaler Studien, was möglicherweise auf die spezifische Zusammensetzung der Kohorte, eine kürzere durchschnittliche Diabetesdauer, ein höheres Durchschnittsalter sowie auf das hohe Niveau des deutschen Gesundheitssystems zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse sind besonders bedeutsam im Kontext der globalen Forschung zur diabetischen Retinopathie, da sie zeigen, dass regionale Unterschiede und Veränderungen im Gesundheitssystem eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentwicklung spielen können.

Die Identifizierung des HbA1c-Wertes und der Diabetesdauer als wesentliche Risikofaktoren bestätigt frühere Erkenntnisse und unterstreicht die Bedeutung einer guten Blutzuckereinstellung und einer frühzeitigen Diagnose des Diabetes zur Prävention der Retinopathie. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass Alter und Geschlecht in dieser Kohorte keine einheitlichen Risikofaktoren darstellen, was auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hinweist, um die komplexen Zusammenhänge besser zu verstehen.

Die Progressionsrate der diabetischen Retinopathie wurde mit 14,4 % ebenfalls vergleichsweise niedrig ermittelt, während die Regression mit 27 % überraschend hoch ausfiel. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial einer Regression unter günstigen Umständen, obwohl die wissenschaftliche Datenlage zur Regression noch lückenhaft ist und weiter erforscht werden muss.

Hinsichtlich der diabetischen Makulopathie und der VTDR waren die Inzidenzraten in dieser Studie ebenfalls niedriger als in anderen internationalen Studien. Dies könnte auf die spezifische Definition der Krankheitsstadien, die verwendeten diagnostischen Methoden und die demografischen Merkmale der Studienpopulation zurückzuführen sein. Die Daten für diese beiden Krankheitsbilder sind aufgrund der teilweise geringen Fallzahlen jedoch auch mit Vorsicht zu betrachten.

Insgesamt leisten die Erkenntnisse dieser Dissertation einen wichtigen Beitrag zur epidemiologischen Erforschung der diabetischen Retinopathie und betonen die Notwendigkeit weiterer populationsbasierter Studien, insbesondere um die Bedeutung der neu identifizierten potenziellen Risikofaktoren und die Mechanismen der Krankheitsregression zu validieren. Dies könnte langfristig zu einer verbesserten Prävention inklusive individualisierter Screening-Intervalle, und Behandlung der diabetischen Retinopathie führen und somit die Lebensqualität betroffener Patienten verbessern. Von besonderer Bedeutung für künftige Forschungen ist die Entwicklung und Anwendung einheitlicher Definitionen der spezifischen Krankheitsbilder, ihrer Progression und Regression sowie der verwendeten Bewertungsskalen.

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist, die kumulative 5-Jahres-Inzidenz sowie die Progression und Regression der diabetischen Retinopathie und der diabetischen Makulopathie sowie deren Risikofaktoren anhand der Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) zu ermitteln.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie (n=15.010 Probanden), die in der Region Mainz/Mainz-Bingen in den Jahren 2007 bis 2012 (Baseline) und 2012 bis 2017 (5-Jahres-Follow-Up) durchgeführt wurde und Probanden im Alter von 35 bis 74 Jahren einschloss. Um die kumulative 5-Jahres-Inzidenz, die Progression und die Regression zu bestimmen, wurden Fundusfotografien entsprechend der ETDRS-Klassifikation der diabetischen Retinopathie bewertet. Mittels logistischer Regression wurden anschließend in uni- und multivariablen Analysen Risikofaktoren für die jeweiligen Entwicklungen des Status der diabetischen Retinopathie ermittelt.

Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz der diabetischen Retinopathie betrug in dieser Studie 4,8 % (95 %- KI: 3,1 % - 7,1 %). Für die kumulative 5-Jahres-Progression und die -Regression wurden Werte von 14,4 % (95 %- KI: 8,9 % - 22,4 %) und 27 % (95 %-KI: 20 % - 36 %) ermittelt. Die diabetische Makulopathie zeigte in dieser Studie eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 1,1 % (95 %-KI: 0,5 % - 2,5 %) und eine -Remission von 26 % (95 %-KI: 19 % - 70 %). Für eine den Visus bedrohende diabetische Retinopathie ergaben sich für die kumulative 5-Jahres-Inzidenz sowie für Progression und Regression über 5 Jahre die folgenden Werte: 1,4 % (95 %-KI: 0,7 % - 2,8 %), 42 % (95 %-KI: 21 % - 66 %) und 26 % (95 %-KI: 10 % - 51 %). Der HbA1c-Wert (OR = 1,78; 95 %-KI: 1,34 – 2,37; p < 0,001) und die Dauer der Diabeteserkrankung (OR = 1,07; 95 %-KI: 1,02 – 1,12; p = 0,006) stellten sich in dieser Studie als Risikofaktoren für eine inzidente diabetische Retinopathie dar. Risikofaktoren für eine Progression der diabetischen Retinopathie waren der HbA1c-Wert (OR = 2,84; 95 %-KI: 1,72 – 4,68; p < 0,001), das Alter (OR = 1,09; 95 %- KI: 1,02 – 1,16; p = 0,013), das männliche Geschlecht (OR (weibliches Geschlecht gegenüber dem männlichen Geschlecht als Referenz) = 0,07; 95 %- KI: 0,01 – 0,61; p = 0,015) sowie der Body-Mass-Index (BMI) (OR = 1,16; 95 %- KI: 1,05 – 1,27; p = 0,004). In dieser Studie konnten keine Faktoren eindeutig ausgemacht werden, die eine Regression begünstigen.

Die Dissertation liefert wichtige Erkenntnisse zur epidemiologischen Charakterisierung der diabetischen Retinopathie und Makulopathie in einer deutschen Population. Die Ergebnisse bestätigen etablierte Risikofaktoren wie den HbA1c-Wert und die Diabetesdauer und zeigen, dass die Inzidenzraten dieser Erkrankungen im Vergleich zu internationalen Studien tendenziell niedriger ausfallen, was möglicherweise auf spezifische demografische und gesundheitssystembedingte Faktoren zurückzuführen ist.

## Literaturverzeichnis

1. Cheung, N., P. Mitchell, and T.Y. Wong, *Diabetic retinopathy*. Lancet, 2010. **376**(9735): p. 124-36.
2. Zhang, X., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008*. Jama, 2010. **304**(6): p. 649-656.
3. Xie, X.W., et al., *Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. **246**(11): p. 1519-26.
4. Yau, J.W., et al., *Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy*. Diabetes Care, 2012. **35**(3): p. 556-64.
5. Fletcher, E.L., et al., *Neuronal and glial cell abnormality as predictors of progression of diabetic retinopathy*. Curr Pharm Des, 2007. **13**(26): p. 2699-712.
6. Fletcher, E.L., J.A. Phipps, and J.L. Wilkinson-Berka, *Dysfunction of retinal neurons and glia during diabetes*. Clin Exp Optom, 2005. **88**(3): p. 132-45.
7. Gardner, T.W., et al., *New insights into the pathophysiology of diabetic retinopathy: potential cell-specific therapeutic targets*. Diabetes Technol Ther, 2000. **2**(4): p. 601-8.
8. Lieth, E., et al., *Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes*. Clin Exp Ophthalmol, 2000. **28**(1): p. 3-8.
9. Ly, A., et al., *Early inner retinal astrocyte dysfunction during diabetes and development of hypoxia, retinal stress, and neuronal functional loss*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011. **52**(13): p. 9316-26.
10. Vujosevic, S. and E. Midena, *Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations*. J Diabetes Res, 2013. **2013**: p. 905058.
11. Yuan, Y., et al., *Global trends in diabetic eye disease research from 2012 to 2021*. Neural Regen Res, 2024. **19**(10): p. 2310-2320.
12. GK, L., *Augenheilkunde / Herausgegeben von Gerhard K. Lang ; unter Mitarbeit von Gerhard K. Lang, Joachim Esser, Oskar Gareis, Gabriele E. Lang, Stefan J. Lang, Doris Recker, Christoph W. Spraul, Peter Wagner*. Vol. 6., überarbeitete Auflage. 2019.
13. F, G., *Augenheilkunde*. Vol. 32. Auflage. 2019.
14. *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): p. 837-53.
15. Nathan, D.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): p. 977-86.
16. Alder, V.A., et al., *Diabetic retinopathy: early functional changes*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1997. **24**(9-10): p. 785-8.
17. Joussen, A.M., et al., *A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy*. Faseb j, 2004. **18**(12): p. 1450-2.

18. Barber, A.J., *A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003. **27**(2): p. 283-90.
19. Park, S.H., et al., *Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina*. Diabetologia, 2003. **46**(9): p. 1260-8.
20. Bringmann, A. and P. Wiedemann, *Müller glial cells in retinal disease*. Ophthalmologica, 2012. **227**(1): p. 1-19.
21. Arroba, A.I. and M. Valverde Á, *Modulation of microglia in the retina: new insights into diabetic retinopathy*. Acta Diabetol, 2017. **54**(6): p. 527-533.
22. Simó, R. and C. Hernández, *Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives*. Trends Endocrinol Metab, 2014. **25**(1): p. 23-33.
23. Liu, X., H.H. Chen, and L.W. Zhang, *Potential therapeutic effects of pigment epithelium-derived factor for treatment of diabetic retinopathy*. Int J Ophthalmol, 2013. **6**(2): p. 221-7.
24. Simó, R., et al., *Effects of Topically Administered Neuroprotective Drugs in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Results of the EUROCONDOR Clinical Trial*. Diabetes, 2019. **68**(2): p. 457-463.
25. van Dijk, H.W., et al., *Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012. **53**(6): p. 2715-9.
26. van Dijk, H.W., et al., *Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010. **51**(7): p. 3660-5.
27. Barber, A.J., et al., *Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin*. J Clin Invest, 1998. **102**(4): p. 783-91.
28. Ziccardi, L., et al., *Early and localized retinal dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus studied by multifocal electroretinogram*. Acta Diabetol, 2018. **55**(11): p. 1191-1200.
29. Wolff, B.E., et al., *Color vision and neuroretinal function in diabetes*. Doc Ophthalmol, 2015. **130**(2): p. 131-9.
30. Jackson, G.R. and A.J. Barber, *Visual dysfunction associated with diabetic retinopathy*. Curr Diab Rep, 2010. **10**(5): p. 380-4.
31. Santos, A.R., et al., *Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project*. Diabetes, 2017. **66**(9): p. 2503-2510.
32. *Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group*. Ophthalmology, 1991. **98**(5 Suppl): p. 786-806.
33. *Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981. **21**(1 Pt 2): p. 1-226.
34. Ciulla, T.A., et al., *Ocular perfusion abnormalities in diabetes*. Acta Ophthalmol Scand, 2002. **80**(5): p. 468-77.
35. Kohner, E.M. and M. Sleightholm, *Does microaneurysm count reflect severity of early diabetic retinopathy?* Ophthalmology, 1986. **93**(5): p. 586-9.

36. Friberg, T.R., et al., *Retinal microaneurysm counts in diabetic retinopathy: colour photography versus fluorescein angiography*. Can J Ophthalmol, 1987. **22**(4): p. 226-9.
37. Li, W., et al., *Retinal capillary pericyte apoptosis in early human diabetic retinopathy*. Chin Med J (Engl), 1997. **110**(9): p. 659-63.
38. *Case reports to accompany Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Reports 3 and 4*. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Int Ophthalmol Clin, 1987. **27**(4): p. 273-333.
39. Fetkenhour, C.L., *Eye disorders. Retinopathy. What to expect in the diabetic patient*. Postgrad Med, 1976. **59**(1): p. 215-18.
40. Cornaro, S. and F. Koerner, *Hard exudates in diabetic retinopathy. Natural course and treatment*. Klin Monbl Augenheilkd, 1978. **172**(4): p. 589-90.
41. Gordon, B., et al., *The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol, 1991. **112**(4): p. 385-91.
42. Bek, T. and H. Lund-Andersen, *Localised blood-retinal barrier leakage and retinal light sensitivity in diabetic retinopathy*. Br J Ophthalmol, 1990. **74**(7): p. 388-92.
43. Shahidi, M., et al., *Retinal thickness analysis for quantitative assessment of diabetic macular edema*. Arch Ophthalmol, 1991. **109**(8): p. 1115-9.
44. Cunha-Vaz, J., *Diabetic macular edema*. Eur J Ophthalmol, 1998. **8**(3): p. 127-30.
45. Mosier, M.A. and M.J. Gottner, *Identification of the pre-proliferative diabetic eye*. Metab Pediatr Syst Ophthalmol (1985), 1985. **8**(4): p. 150-3.
46. Roy, M.S., et al., *Retinal cotton-wool spots: an early finding in diabetic retinopathy?* Br J Ophthalmol, 1986. **70**(10): p. 772-8.
47. Howard-Williams, J.R., et al., *Quantifying early diabetic retinopathy*. Diabetologia, 1986. **29**(11): p. 761-6.
48. Bek, T., *Venous loops and reduplications in diabetic retinopathy. Prevalence, distribution, and pattern of development*. Acta Ophthalmol Scand, 1999. **77**(2): p. 130-4.
49. Sato, Y., A. Kamata, and M. Matsui, *Clinical study of venous abnormalities in diabetic retinopathy*. Jpn J Ophthalmol, 1993. **37**(2): p. 136-42.
50. Muraoka, K. and K. Shimizu, *Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy*. Ophthalmology, 1984. **91**(12): p. 1440-6.
51. Imesch, P.D., C.D. Bindley, and I.H. Wallow, *Clinicopathologic correlation of intraretinal microvascular abnormalities*. Retina, 1997. **17**(4): p. 321-9.
52. Turner, G.S., et al., *Natural history of peripheral neovascularisation in diabetic retinopathy*. Br J Ophthalmol, 1985. **69**(6): p. 420-4.
53. Cardillo Piccolino, F., M. Zingirian, and C. Mosci, *Classification of proliferative diabetic retinopathy*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 1987. **225**(4): p. 245-50.
54. Yassur, Y., et al., *Optic disc neovascularisation in diabetic retinopathy: I. A system for grading proliferation at the optic nerve head in patients with proliferative diabetic retinopathy*. Br J Ophthalmol, 1980. **64**(2): p. 69-76.
55. Theodossiadis, G. and M. Micha, *[Peripheral neovascularization of the retina in diabetic retinopathy: fluorescein angiography classification and results of panretinal laser treatment]*. Klin Monbl Augenheilkd, 1990. **196**(3): p. 143-9.

56. Tagawa, H., et al., *Role of the vitreous in diabetic retinopathy. I. Vitreous changes in diabetic retinopathy and in physiologic aging*. *Ophthalmology*, 1986. **93**(5): p. 596-601.
57. Pattwell, D.M., et al., *Fibrous membranes in diabetic retinopathy and bevacizumab*. *Retina*, 2010. **30**(7): p. 1012-6.
58. de Bustros, S., et al., *Vitreotomy for progressive proliferative diabetic retinopathy*. *Arch Ophthalmol*, 1987. **105**(2): p. 196-9.
59. Zheng, Y., S.H. Ley, and F.B. Hu, *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. *Nat Rev Endocrinol*, 2018. **14**(2): p. 88-98.
60. Seidel-Jacobs, E. and W. Rathmann, *Epidemiologie des Diabetes*. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2017. **12**: p. 437-446.
61. Thomas, R.L., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service*. *Br J Ophthalmol*, 2015. **99**(1): p. 64-8.
62. Pedro, R.A., et al., *Prevalence and relationship between diabetic retinopathy and nephropathy, and its risk factors in the North-East of Spain, a population-based study*. *Ophthalmic Epidemiol*, 2010. **17**(4): p. 251-65.
63. Hautala, N., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes since childhood: the Oulu cohort study of diabetic retinopathy*. *Acta Ophthalmol*, 2014. **92**(8): p. 749-52.
64. Bertelsen, G., et al., *Tromsø eye study: prevalence and risk factors of diabetic retinopathy*. *Acta Ophthalmol*, 2013. **91**(8): p. 716-21.
65. Knudsen, L.L., et al., *The North Jutland County Diabetic Retinopathy Study: population characteristics*. *Br J Ophthalmol*, 2006. **90**(11): p. 1404-9.
66. Dedov, I., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy and cataract in adult patients with type 1 and type 2 diabetes in Russia*. *Rev Diabet Stud*, 2009. **6**(2): p. 124-9.
67. Roy, M.S., et al., *The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adult Type1 Diabetic Persons in the United States*. *Archives of Ophthalmology*, 2004. **122**(4): p. 546-551.
68. Williams, R., et al., *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review*. *Eye (Lond)*, 2004. **18**(10): p. 963-83.
69. Kung, K., et al., *Prevalence of complications among Chinese diabetic patients in urban primary care clinics: a cross-sectional study*. *BMC Fam Pract*, 2014. **15**: p. 8.
70. Jee, D., W.K. Lee, and S. Kang, *Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2011*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. **54**(10): p. 6827-33.
71. Raman, R., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in India: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study report 2*. *Ophthalmology*, 2009. **116**(2): p. 311-8.
72. Liu, L., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in mainland China: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2012. **7**(9): p. e45264.
73. Raum, P., et al., *Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study*. *PLoS One*, 2015. **10**(6): p. e0127188.
74. Huang, O.S., et al., *Prevalence and determinants of undiagnosed diabetic retinopathy and vision-threatening retinopathy in a multiethnic Asian cohort: the*

- Singapore Epidemiology of Eye Diseases (SEED) study*. Br J Ophthalmol, 2015. **99**(12): p. 1614-21.
75. Al Ghamdi, A.H., et al., *Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Taif, Saudi Arabia*. Br J Ophthalmol, 2012. **96**(9): p. 1168-72.
  76. Dehghan, M.H., et al., *Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in the 40 to 80 year-old population in Yazd, Iran: the Yazd Eye Study*. J Diabetes, 2015. **7**(1): p. 139-41.
  77. Esteves, J.F., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2009. **55**(3): p. 268-73.
  78. Varma, R., et al., *Prevalence and risk indicators of visual impairment and blindness in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study*. Ophthalmology, 2004. **111**(6): p. 1132-40.
  79. Ozawa, G.Y., M.A. Bearse, Jr., and A.J. Adams, *Male-female differences in diabetic retinopathy?* Curr Eye Res, 2015. **40**(2): p. 234-46.
  80. Cui, Y., et al., *Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in a cross-sectional population-based study from rural southern China: Dongguan Eye Study*. BMJ open, 2019. **9**(9): p. e023586.
  81. Huo, X., et al., *Gender difference in the association of early-vs. Late-onset type 2 diabetes with non-fatal microvascular disease in china: a cross-sectional study*. Frontiers in Endocrinology, 2018. **9**: p. 15.
  82. Kajiwara, A., et al., *Gender differences in the incidence and progression of diabetic retinopathy among Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a clinic-based retrospective longitudinal study*. Diabetes research and clinical practice, 2014. **103**(3): p. e7-e10.
  83. Wang, F.H., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in rural China: the Handan Eye Study*. Ophthalmology, 2009. **116**(3): p. 461-467.
  84. van Leiden, H.A., et al., *Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study*. Archives of ophthalmology, 2003. **121**(2): p. 245-251.
  85. Kropp, M., et al., *Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications-risks and mitigation*. Epma j, 2023. **14**(1): p. 21-42.
  86. Mitchell, P., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in an older community: the Blue Mountains Eye Study*. Ophthalmology, 1998. **105**(3): p. 406-411.
  87. Zhang, X., et al., *Diabetes mellitus and visual impairment: national health and nutrition examination survey, 1999-2004*. Archives of Ophthalmology, 2008. **126**(10): p. 1421-1427.
  88. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years*. Archives of ophthalmology, 1984. **102**(4): p. 527-532.
  89. Cugati, S., et al., *Temporal trends in the age-specific prevalence of diabetes and diabetic retinopathy in older persons: Population-based survey findings*. Diabetes Res Clin Pract, 2006. **74**(3): p. 301-8.

90. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years*. Arch Ophthalmol, 1984. **102**(4): p. 520-6.
91. Wong, J., et al., *Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors*. Diabetes Care, 2008. **31**(10): p. 1985-90.
92. Stratton, I.M., et al., *UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis*. Diabetologia, 2001. **44**(2): p. 156-63.
93. *Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology, 1995. **102**(4): p. 647-61.
94. Mohamed, Q., M.C. Gillies, and T.Y. Wong, *Management of diabetic retinopathy: a systematic review*. Jama, 2007. **298**(8): p. 902-16.
95. Mathenge, W., et al., *Prevalence and correlates of diabetic retinopathy in a population-based survey of older people in Nakuru, Kenya*. Ophthalmic Epidemiol, 2014. **21**(3): p. 169-77.
96. Holman, R.R., et al., *10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **359**(15): p. 1577-89.
97. Drzewoski, J., J. Kasznicki, and Z. Trojanowski, *The role of "metabolic memory" in the natural history of diabetes mellitus*. Pol Arch Med Wewn, 2009. **119**(7-8): p. 493-500.
98. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology, 2009. **116**(3): p. 497-503.
99. Klein, R., et al., *Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy?* Arch Intern Med, 1989. **149**(11): p. 2427-32.
100. Wong, T.Y. and P. Mitchell, *The eye in hypertension*. Lancet, 2007. **369**(9559): p. 425-35.
101. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology, 2008. **115**(11): p. 1859-68.
102. Schrier, R.W. and S. Savage, *Appropriate Blood Pressure Control in type II diabetes (ABCD Trial): implications for complications*. Am J Kidney Dis, 1992. **20**(6): p. 653-7.
103. Wong, T.Y., et al., *Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Singapore Malay Eye Study*. Ophthalmology, 2008. **115**(11): p. 1869-75.
104. Lyons, T.J., et al., *Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(3): p. 910-8.
105. Zhang, G., et al., *Risk factors for diabetic retinopathy, diabetic macular edema, and sight-threatening diabetic retinopathy*. Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2024. **13**(3): p. 100067.
106. Busik, J.V., *Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy*. J Lipid Res, 2021. **62**: p. 100017.

107. Keech, A.C., et al., *Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **370**(9600): p. 1687-97.
108. Wong, T.Y., et al., *Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States*. Am J Ophthalmol, 2006. **141**(3): p. 446-455.
109. Rema, M., et al., *Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study--2*. Diabet Med, 2006. **23**(9): p. 1029-36.
110. Henricsson, M., et al., *The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS)*. Diabetes Care, 2003. **26**(2): p. 349-54.
111. Kaštelan, S., et al., *Body mass index: a risk factor for retinopathy in type 2 diabetic patients*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 436329.
112. Zhang, L., et al., *Risk of developing retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial type 1 diabetic patients with good or poor metabolic control*. Diabetes Care, 2001. **24**(7): p. 1275-9.
113. Soedamah-Muthu, S.S., et al., *Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study*. Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 530-7.
114. Zhou, Y., et al., *Body mass index and risk of diabetic retinopathy: A meta-analysis and systematic review*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(22): p. e6754.
115. Lee, R., T.Y. Wong, and C. Sabanayagam, *Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss*. Eye Vis (Lond), 2015. **2**: p. 17.
116. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema*. Ophthalmology, 1989. **96**(10): p. 1501-10.
117. Klein, R., et al., *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema*. Ophthalmology, 1984. **91**(12): p. 1464-74.
118. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema*. Ophthalmology, 1995. **102**(1): p. 7-16.
119. Das, R., et al., *Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Ophthalmology, 2015. **122**(9): p. 1820-7.
120. Klein, R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy*. Arch Ophthalmol, 1994. **112**(9): p. 1217-28.
121. Krolewski, A.S., et al., *Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type 1 diabetes: a 40-yr follow-up study*. Diabetes Care, 1986. **9**(5): p. 443-52.
122. Aiello, L.P., et al., *Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes*. N Engl J Med, 2015. **372**(18): p. 1722-33.
123. Hendrick, A.M., M.V. Gibson, and A. Kulshreshtha, *Diabetic Retinopathy*. Prim Care, 2015. **42**(3): p. 451-64.
124. Wong, T.Y. and C. Sabanayagam, *Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence*. Ophthalmologica, 2020. **243**(1): p. 9-20.

125. Solomon, S.D., et al., *Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2017. **40**(3): p. 412-418.
126. Gaede, P., et al., *Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study*. *Lancet*, 1999. **353**(9153): p. 617-22.
127. Hemmingsen, B., et al., *Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials*. *Bmj*, 2011. **343**: p. d6898.
128. Wang, W. and A.C.Y. Lo, *Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments*. *Int J Mol Sci*, 2018. **19**(6).
129. Amoaku, W.M., et al., *Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group*. *Eye (Lond)*, 2020. **34**(Suppl 1): p. 1-51.
130. Falter, T., et al., *Prevalence of Overweight and Obesity, Its Complications, and Progression in a 10-Year Follow-Up in the Gutenberg Health Study (GHS)*. *Obes Facts*, 2024. **17**(1): p. 12-23.
131. Wild, P.S., et al., *[The Gutenberg Health Study]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2012. **55**(6-7): p. 824-9.
132. Höhn, R., et al., *The ophthalmic branch of the Gutenberg Health Study: study design, cohort profile and self-reported diseases*. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0120476.
133. Ponto, K.A., et al., *Retinal vessel metrics: normative data and their use in systemic hypertension: results from the Gutenberg Health Study*. *J Hypertens*, 2017. **35**(8): p. 1635-1645.
134. Elbaz, H., et al., *PREVALENCE AND ASSOCIATIONS OF MYELINATED RETINAL NERVE FIBERS: Results From the Population-Based Gutenberg Health Study*. *Retina*, 2016. **36**(12): p. 2364-2370.
135. Willman, J. and J. Willman, *Overview of pyqt5*. *Modern PyQt: Create GUI Applications for Project Management, Computer Vision, and Data Analysis*, 2021: p. 1-42.
136. Hardin, J. and J. Hilbe, *Generalized Estimating Equations (GEE)*. Vol. 99. 2012.
137. Roy, J., *Applied Longitudinal Analysis , Second Edition*, by G. M. Fitzmaurice, N. M. Laird, and J. H. Ware. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 2013. **23**: p. 491-2.
138. Ziegler, A., C. Kastner, and M. Blettner, *The Generalised Estimating Equations: An Annotated Bibliography*. *Biometrical Journal*, 1998. **40**(2): p. 115-139.
139. Agresti, A., *An Introduction to Categorical Data Analysis, Second Edition*. 2007.
140. Ziegler, A. and M. Vens, *Generalized estimating equations. Notes on the choice of the working correlation matrix*. *Methods Inf Med*, 2010. **49**(5): p. 421-5; discussion 426-32.
141. Greve W., W.D., *Wissenschaftliche Beobachtung: Eine Einführung*. 1997, Weinheim: PVU/Beltz.
142. Kiel, M., et al., *Distribution of Pupil Size and Associated Factors: Results from the Population-Based Gutenberg Health Study*. *J Ophthalmol*, 2022. **2022**: p. 9520512.
143. Koye, D.N., et al., *Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies*. *Diabet Med*, 2017. **34**(7): p. 887-901.

144. Sabanayagam, C., et al., *Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review*. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019. **7**(2): p. 140-149.
145. Bastawrous, A., et al., *The incidence of diabetes mellitus and diabetic retinopathy in a population-based cohort study of people age 50 years and over in Nakuru, Kenya*. *BMC Endocr Disord*, 2017. **17**(1): p. 19.
146. Varma, R., et al., *Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema: the Los Angeles Latino Eye Study*. *Am J Ophthalmol*, 2010. **149**(5): p. 752-61.e1-3.
147. Leske, M.C., et al., *Nine-year incidence of diabetic retinopathy in the Barbados Eye Studies*. *Arch Ophthalmol*, 2006. **124**(2): p. 250-5.
148. Grauslund, J., et al., *Presence and development of diabetic retinopathy in 153 238 patients with type 2 diabetes in the Danish Registry of Diabetic Retinopathy*. *Acta Ophthalmol*, 2023. **101**(2): p. 207-214.
149. Xu, J., et al., *Ten-year cumulative incidence of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2001/2011*. *PLoS One*, 2014. **9**(10): p. e111320.
150. Song, H., et al., *Incidence of diabetic retinopathy in a Hong Kong Chinese population*. *Clin Exp Optom*, 2011. **94**(6): p. 563-7.
151. Cikamatana, L., et al., *Five-year incidence and progression of diabetic retinopathy in a defined older population: the Blue Mountains Eye Study*. *Eye (Lond)*, 2007. **21**(4): p. 465-71.
152. Wat, N., R.L. Wong, and I.Y. Wong, *Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors*. *Hong Kong Med J*, 2016. **22**(6): p. 589-99.
153. Matthews, D.R., et al., *Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69*. *Arch Ophthalmol*, 2004. **122**(11): p. 1631-40.
154. van Leiden, H.A., et al., *Risk Factors for Incident Retinopathy in a Diabetic and Nondiabetic Population: The Hoorn Study*. *Archives of Ophthalmology*, 2003. **121**(2): p. 245-251.
155. De Block, C.E.M., I.H. De Leeuw, and L.F. Van Gaal, *Impact of Overweight on Chronic Microvascular Complications in Type 1 Diabetic Patients*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(7): p. 1649-1655.
156. Tam, V.H., et al., *Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hong Kong Chinese with type 2 diabetes mellitus*. *J Diabetes Complications*, 2009. **23**(3): p. 185-93.
157. Tudor, S.M., et al., *Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hispanics and non-Hispanic whites with type 2 diabetes. San Luis Valley Diabetes Study, Colorado*. *Diabetes Care*, 1998. **21**(1): p. 53-61.
158. Liu, Y., et al., *Glycemic exposure and blood pressure influencing progression and remission of diabetic retinopathy: a longitudinal cohort study in GoDARTS*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(12): p. 3979-84.
159. Younis, N., et al., *Incidence of sight-threatening retinopathy in Type 1 diabetes in a systematic screening programme*. *Diabet Med*, 2003. **20**(9): p. 758-65.

160. Jones, C.D., et al., *Incidence and progression of diabetic retinopathy during 17 years of a population-based screening program in England*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(3): p. 592-6.
161. Thomas, R.L., et al., *Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis*. *Bmj*, 2012. **344**: p. e874.
162. Salinero-Fort, M., et al., *Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study*. *PLoS One*, 2013. **8**(10): p. e76417.

## Anhang

Abbildung 14 Mikroaneurysmen und Punktblutungen in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS.

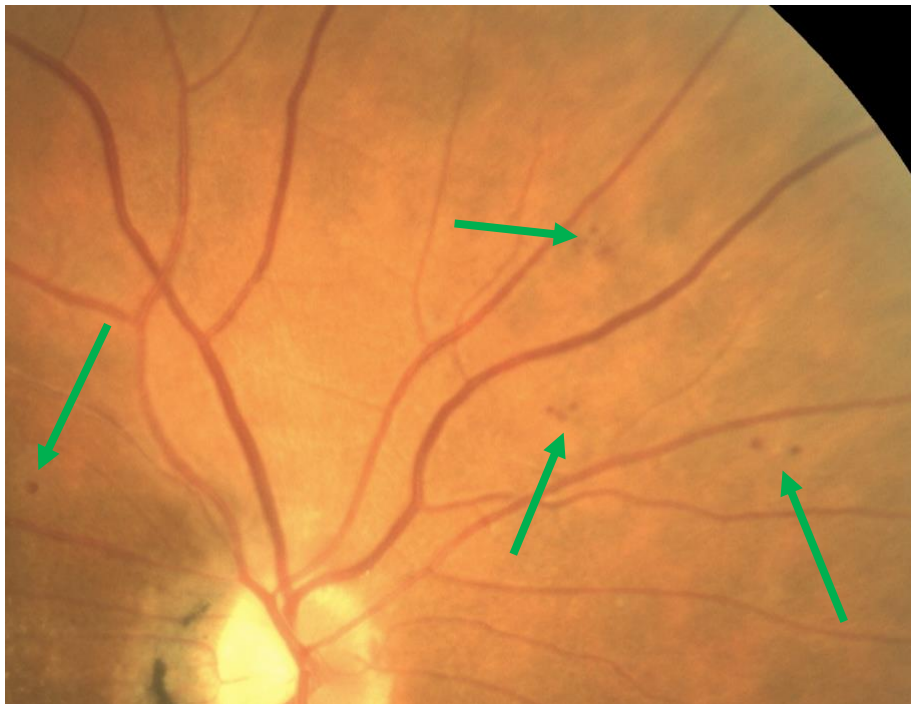
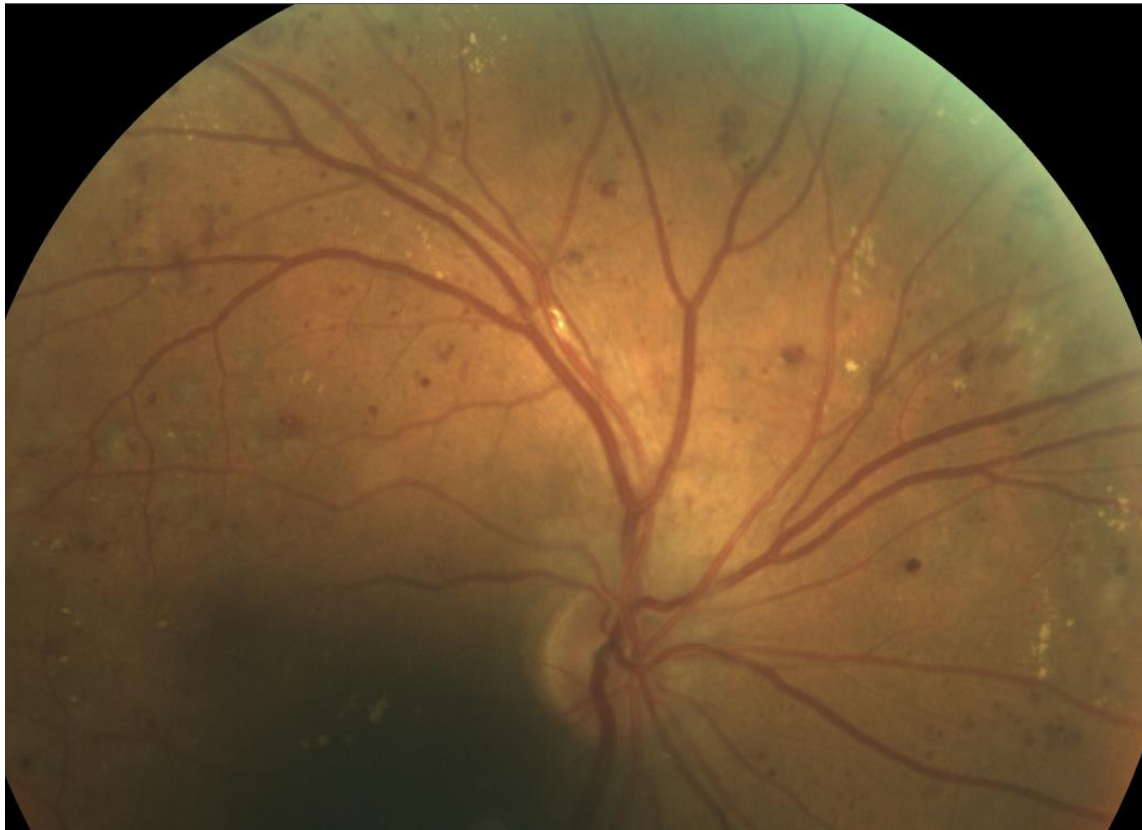


Abbildung 15 Mikroaneurysma und kleine Netzhautblutungen in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS.



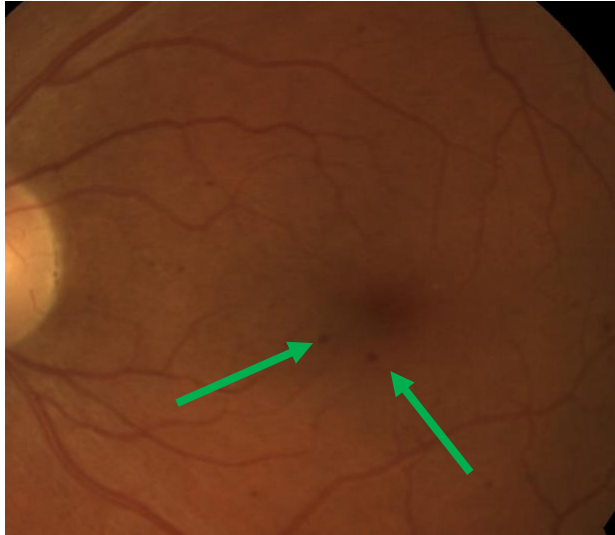
*Abbildung 16* Schwere, nicht-proliferative diabetische Retinopathie mit Netzhautblutungen, Fleck- und Punktblutungen, Mikroaneurysmen sowie harten Exsudaten in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS.



*Abbildung 17* Proliferative diabetische Retinopathie mit Punkt-, Fleck- und Streifenblutungen, Mikroaneurysmen und Lasernarben in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS.



*Abbildung 18* Diabetische Makulopathie mit Mikroaneurysmen angrenzend an die Fovea in einer Fundusfotografie im Rahmen der GHS.



## **Danksagungen**

## **Tabellarischer Lebenslauf**