

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
der Universitätsmedizin Rostock
und
dem Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
der Universitätsmedizin Rostock

**Autofluoreszenz der humanen Linse als diagnostischer Marker für
diabetische Spätschäden**
Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Sophie-Viktoria Lattke, geb. am 17.09.1993 in Leipzig
Rostock, Juni 2020



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung-Nicht kommerziell
4.0 International Lizenz.

Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Simone E. Baltrusch, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med Daniel Meller, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Jena

Jahr der Einreichung: Juni 2020

Jahr der Verteidigung: April 2021

INHALT

Abkürzungen	5
1 Einleitung	6
1.1 Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus	6
1.2 Diabetes mellitus Typ 1	9
1.3 Diabetes mellitus Typ 2	10
1.4 Glykierte Reaktionsprodukte	11
1.5 Spätschäden	15
1.6 Die Linse des Auges	16
1.7 Veränderung der Linse bei Diabetes mellitus	19
1.8 Zielstellung der Arbeit	21
2 Materialien, Probanden und Methoden	22
2.1 Materialien	22
2.2 Studiendesign	23
2.3 Probanden	23
2.3.1 Probandenauswahl	23
2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.4 Versuchsanordnung	24
2.4.1 Prospektive Kohortenstudie	24
2.4.2 Deskriptiv-explorative Querschnittsstudie	28
2.5 Ophthalmologische Untersuchungsmethoden	29
2.5.1 Voruntersuchung	29
2.5.2 Messung der Autofluoreszenz	29
2.5.3 Funktionsweise des Biometriegerätes	34
2.6 Biochemische Untersuchungsmethoden	35
2.6.1 Blutglukosspiegel und Kapillarblut	35
2.6.2 Bestimmung des HbA1c-Wertes	35
2.6.3 Oraler Glukosetoleranz-Test	36
2.6.4 Blutentnahme	36
2.6.5 Bestimmung des Triglycerid-Wertes	36
2.6.6 Bestimmung der AGEs- und soluble receptor of AGEs -Konzentration	37
2.7 Datenerhebung und statistische Verfahren	37
3 Ergebnisse	38
3.1 Studienverlauf	38
3.1.1 Probandenrekrutierung	38
3.1.2 Datenerfassung	38
3.2 Demografische und anthropometrische Daten	38
3.3 Voruntersuchungen	41
3.3.1 Kontrollgruppe	41
3.3.2 Diabetes Mellitus Typ 1	42
3.4 Kontrollgruppe	42
3.4.1 Rechtes und linkes Auge	42
3.4.2 Fluoreszenzverlauf	44
3.4.3 Blutglukoseverlauf	45
3.4.4 HbA1c	46
3.4.5 Alter	47
3.4.6 BMI	48
3.4.7 Linsendicke	49
3.4.8 Triglyceride	50
3.4.9 AGEs	50
3.5 Diabetes Mellitus Typ 1 Probanden	52
3.5.1 HbA1c	52
3.5.2 Alter	52

3.5.3	BMI	53
3.5.4	Linsendicke	54
3.5.5	Triglyceride	55
3.5.6	AGEs	55
3.5.7	Diabetesdauer	56
3.6	Praktikumsgruppe	58
3.6.1	Rechtes und linkes Auge	58
3.6.2	Blutglukoseverlauf	58
3.6.3	Oraler Glukosetoleranztest	59
3.6.4	Fluoreszenzverlauf	60
3.6.5	HbA1c	61
3.6.6	Alter	62
3.6.7	BMI	63
3.6.8	Kontaktlinsen	64
3.7	Gesamtpopulation	65
3.7.1	HbA1c	65
3.7.2	Alter	65
3.8	Follow-up	67
3.8.1	Fluoreszenzverlauf	67
3.8.2	HbA1c	69
3.8.3	Triglyceride	71
4	Diskussion	73
4.1	Vergleich der Autofluoreszenz von rechtem und linkem Auge	73
4.2	Einflussfaktoren der Autofluoreszenz	74
4.2.1	Alter	74
4.2.2	Diabetes mellitus	75
4.2.3	Fluoreszenzverlauf	77
4.2.4	AGEs	77
4.2.5	Linsendicke	78
4.2.6	Physiologische Einflussgrößen	79
4.2.7	Technische Einflussgrößen	79
4.3	Ausblick	80
5	Zusammenfassung	81
6	Thesen	83
7	Literaturverzeichnis	84
Anhang	91	
Selbstständigkeitserklärung	100	
Danksagung	101	
Lebenslauf	102	

ABKÜRZUNGEN

s.Abb. – siehe Abbildung
ADA – American Diabetes Association
AFL – Autofluoreszenz
AG – Altersgruppen
AGE – Advanced Glycation Endproduct
Anova – Analysis of Variance
Anti-GAD-AK – Anti-Glutamatdekarboxylase-Antikörper
Anti-IA-2-AK – Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2
bds. – beidseitig
BG – Blutglukose
BMI – Body Mass Index
cc – cum corrector
CEL – N-carboxyethyllysin
CP – ClearPath
DDG – Deutschen Diabetes Gesellschaft
DM – Diabetes mellitus
Dpt – Dioptrien
ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FL – Fluoreszenz
HbA1c – Hämoglobin A1c
HLA – Humanes Leukozyten Antigen
ICA – Inselzellantikörper
IFCC – International Federation for Clinical Chemistry
IFG – impaired fasting glucose
IGT – impaired glucose tolerance
IOP – intraocular pressure
IR – infrarot
KG – Kontrollgruppe
LA – linkes Auge
LADA – latent autoimmune diabetes in adult
LED – light-emitting diodes
MRT – Magnetresonanztomographie
MOLD – Methylglyoxal-lysin Dimer
NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NIDDM – non insulin dependent diabetes mellitus
OCT – Optische Kohärenztomografie
oGTT – oraler Glukosetoleranz Test
OP – Operation
PG – Praktikumsgruppe
RA – rechtes Auge
RAGE – Receptor for Advanced Glycation Endproducts
sc – sine correctur
SD – Standardabweichung
sRAGE – soluble Receptor for Advanced Glycation Endproducts
T1DM – Diabetes mellitus Typ 1
T2DM – Diabetes mellitus Typ 2
s.Tab. – siehe Tabelle
UV – ultraviolett
vs – versus
WHO – World Health Organization

1 EINLEITUNG

1.1 DEFINITION UND KLASSEFIKATION DES DIABETES MELLITUS

Der Diabetes mellitus (DM) ist eine schon bei den antiken Völkern bekannte Stoffwechselerkrankung. Wird der Name „Diabetes mellitus“ aus dem Griechischen und Lateinischen ins Deutsche übersetzt, offenbart sich eines der wichtigsten Symptome dieser Krankheit: „Der süße Harn“ (Christopoulou-Aletra and Papavramidou 2008). Nach den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird die Erkrankung Diabetes mellitus wie folgt definiert:

„Diabetes mellitus ist der Sammelbegriff für heterogene Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder meist beides.“ (Müller-Wieland et al. 2016)

Eine Folge des hohen Blutglukosespiegels ist eine vermehrte Elimination der Hexose über die Nieren, wodurch der Harn erhöhte Konzentrationen des Stoffes aufweist und damit süß schmeckt. Nicht nur die Nieren leiden durch den anhaltend hohen Monosaccharidspiegel.

Die Prävalenz der Erkrankung ist sehr hoch. In Deutschland sind 7,4% aller 18- bis 79-jährigen Frauen und 7% der gleichaltrigen Männer an Diabetes mellitus erkrankt. Das entspricht allein in Deutschland einer Anzahl von 4,6 Millionen DM Patienten (Heidemann et al. 2013). Die Symptome der Erkrankung werden zudem von deren Grad der Ausprägung beeinflusst, so dass einige Krankheitsverläufe lange asymptomatisch sind. Für Arzt und Patient bleiben die erhöhten Glukosewerte damit unerkannt.

Eine Klassifikation des Diabetes mellitus erscheint schwierig, da die Erkrankung insgesamt in ihrer Ausprägung und Pathophysiologie sehr heterogen ist, aber das gemeinsame Merkmal der chronischen Hyperglykämie besitzt (Herold 2019). Grundsätzlich könnte die Klassifikation nach der Pathophysiologie, nach spezifischen Gendefekten oder Art des Phänotyps erfolgen (Thomas and Philipson 2015). Im Folgenden wird in Tabelle 1 die Einteilung des Diabetes mellitus nach der American Diabetes Association (ADA) vorgestellt (American Diabetes Association 2014). Unterteilt wird in insgesamt vier Hauptgruppen. Typ 2 kommt unter allen DM Patienten mit einer Häufigkeit von 90-95% mit Abstand am häufigsten vor, gefolgt von Typ 1 mit 5-10% (Nauck et al. 2017). Kategorie 3 enthält heterogene Ätiologien des Diabetes mellitus, beginnend bei Endokrinopathien über genetische Defekte und Syndrome, zu Medikamenten bis hin zu pankreatisch assoziierten Erkrankungen. In der 4. Kategorie wird der Gestationsdiabetes genannt. In einer Studie mit 25.000 Schwangeren im Alter zwischen 20 bis 49 Jahren ergab sich eine Prävalenz für den Gestationsdiabetes von ca. 17,8% (Sacks et al. 2012).

Tabelle 1 - Ätiologische Klassifikation des Diabetes mellitus nach der American Diabetes Association eingeteilt (Thomas and Philipson 2015)

I. Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)	A. Immune mediated B. Idiopathic
II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)	
III. Other specific types	
A. Genetic defects of β -cell function	
B. Genetic defects in insulin action	
1. Type A insulin resistance	
2. Leprechaunism	
3. Rabson-Mendenhall syndrome	
4. Lipoatrophic diabetes	
5. Others	
C. Diseases of the exocrine pancreas	
1. Pancreatitis	
2. Trauma/pancreatectomy	
3. Neoplasia	
4. Cystic fibrosis	
5. Hemochromatosis	
6. Fibrocalculous pancreatopathy	
7. Others	
D. Endocrinopathies	
1. Acromegaly	
2. Cushing's syndrome	
3. Glucagonoma	
4. Pheochromocytoma	
5. Hyperthyroidism	
6. Somatostatinoma	
7. Aldosteronoma	
8. Others	
E. Drug or chemical induced	
1. Vacor	
2. Pentamidine	
3. Nicotinic acid	
4. Glucocorticoids	
5. Thyroid hormone	
6. Diazoxide	
7. β -Adrenergic agonists	
8. Thiazides	
9. Dilantin	
10. α -Interferon	
11. Others	
F. Infections	
1. Congenital rubella	
2. Cytomegalovirus	
3. Others	
G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes	
1. Stiff-man syndrome	
2. Anti-insulin receptor antibodies	
3. Others	
H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes	
1. Down syndrome	
2. Klinefelter syndrome	
3. Turner syndrome	
4. Wolfram syndrome	
5. Friedreich ataxia	
6. Huntington chorea	
7. Laurence-Moon-Biedl syndrome	
8. Myotonic dystrophy	
9. Porphyria	
10. Prader-Willi syndrome	
11. Others	

IV. Gestational diabetes mellitus

Die Diagnose des Diabetes mellitus erfolgt anhand laborchemischer Parameter, wie z.B. dem HbA1c-Wert. Durch nichtenzymatische Bindung eines Glukosemoleküls an ein Hämoglobinmolekül entsteht HbA1c. Der Ort der Glykierung ist dabei hauptsächlich das N-terminale Valin in der β -Kette; diese Anlagerung ist irreversibel. Damit spiegelt das glykierte Hämoglobin die Blutzuckereinstellung der letzten zwei Monate wider, da Erythrozyten eine Lebensdauer von 110 bis 120 Tagen besitzen (Hien und Böhm 2007). Die Deutschen Diabetes Gesellschaft formuliert folgende Kriterien zur Diagnose eines Diabetes mellitus:

- ein Gelegenheits-Plasmaglukosewert von $\geq 11,1$ mmol/l
- ein Nüchtern-Plasmaglukosewert von $\geq 7,0$ mmol/l
- im oGTT ein 2-h-Plasmawert $\geq 11,1$ mmol/l oder
- ein HbA1c von $\geq 6,5\%$.

Werte im Grenzbereich sprechen für eine gestörte Glukosetoleranz. Eine Übersicht der Diagnosekriterien und Einteilungen ist in Abbildung 1 gegeben (Nauck et al. 2017).

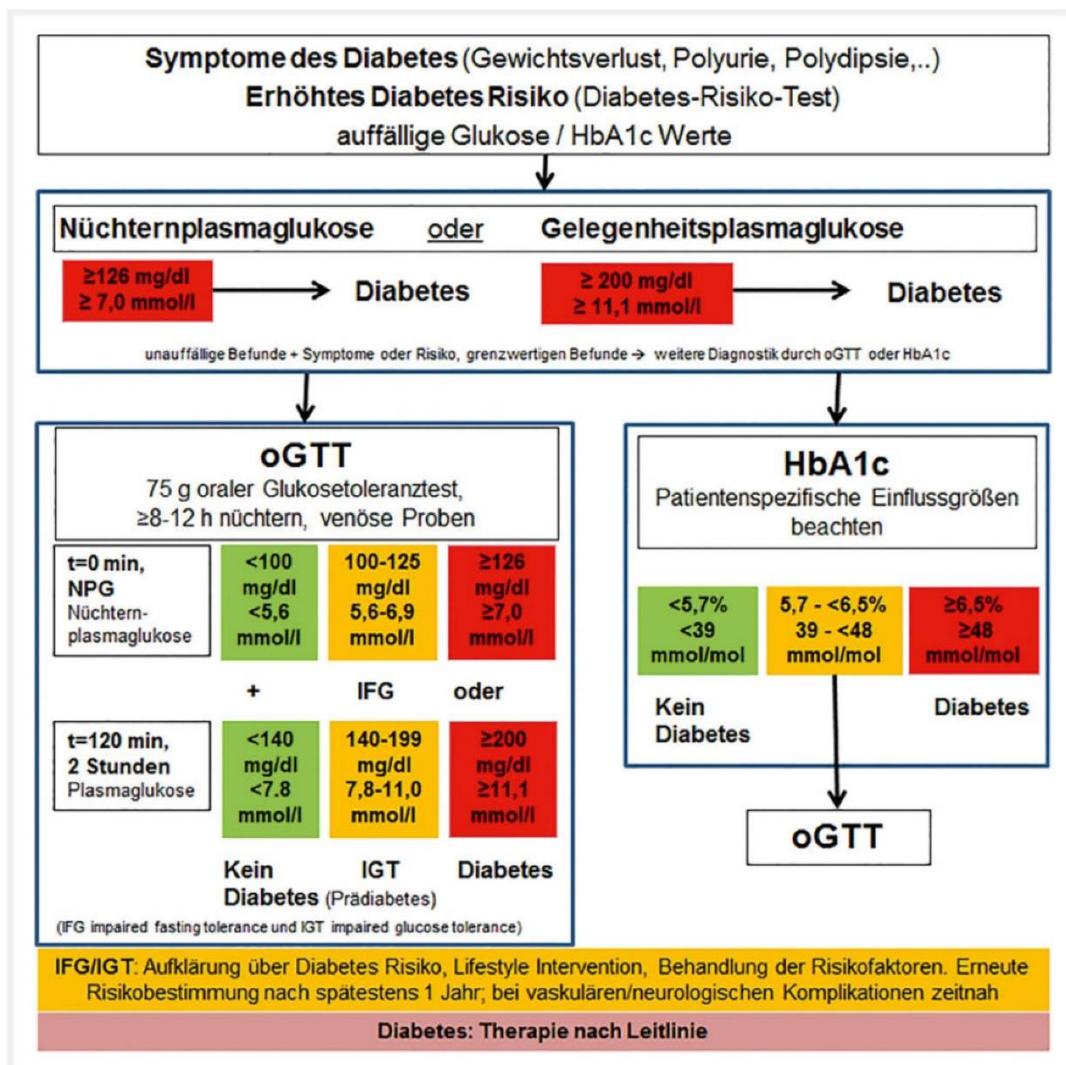


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen zum Ausschluss eines Diabetes mellitus
Quelle: Definition (Nauck et al. 2017)

1.2 DIABETES MELLITUS TYP 1

Wie in der Tabelle der ADA angegeben, wird die Gruppe des Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) in den zumeist vorliegenden Autoimmundiabetes und die seltene idiopathische Form unterteilt. Die insulinproduzierenden β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas werden selektiv durch das Immunsystem angegriffen (Berg et al. 2013a). Eine kontinuierlich fortschreitende Zerstörung führt zum absoluten Insulinmangel und lebensnotwendiger Insulinsubstitution. Ab einer Zellstörung von ca. 80% kommt es zu einem Anstieg der Blutglukose. Meist sind die betreffenden Patienten jung. Eine Form, die im späteren Lebensalter auftritt, ist ebenfalls bekannt; der latent autoimmune diabetes in adult (LADA). Die genetischen Faktoren spielen für die Ausprägung und das Auftreten der Erkrankung eine wichtige Rolle. So haben 20% der Typ 1 Diabetiker eine positive Familienanamnese und über 90% weisen spezifische HLA-Merkmale auf (Herold 2019). Neben der HLA-Assoziation gibt es noch weitere genetisch prädisponierende Faktoren und umweltbedingte Trigger, die bisher nicht vollständig verstanden sind. Diagnostisch wegweisend für die Manifestation eines T1DM sind das Auftreten von zytoplasmatischen Insellzell-Antikörpern (ICA), Insulin-Auto-Antikörpern, Anti-Glutamatdekarboxylase-Antikörpern (Anti-GAD-AK) und Antikörpern gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (Anti-IA-2-AK) und IA-2b (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2018; Palmer et al. 1983; Bingley et al. 2003; Bottazzo et al. 1974; Schlosser et al. 2010; Törn et al. 2008). Bei über 90% der Diabetes mellitus Typ 1 Patienten zeigen sich erhöhte Auto-Antikörper-Spiegel (Poretsky 2017). Der Nachweis der ICA mit Immunfluoreszenz ist sehr aufwendig, daher wurde er weitgehend durch die Bestimmung von Anti-GAD-AK und Anti-IA-2-AK ersetzt (Herold 2019). Werden ein oder mehrere Antikörper im Blut nachgewiesen, kann die Diagnose T1DM gestellt werden (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2018). Mit dem T1DM sind weitere Autoimmunerkrankungen wie Vitiligo, Morbus Basedow, Zöliakie, Morbus Addison, Multiple Sklerose, chronisch atrophische Gastritis, Autoimmunhepatitis, Myasthenia gravis und perniziöse Anämie assoziiert (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2018; Poretsky 2017).

Der idiopathische T1DM tritt dagegen nur sehr selten und in einigen ethnischen Gruppen auf. Diese Form konnte bei afrikanischer, karibischer und asiatischer Abstammung beobachtet werden. Autoantikörper können nicht nachgewiesen werden; eine genetische Verbindung mit HLA-Genen liegt hier ebenfalls nicht vor (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2018; Poretsky 2017). Es zeigt sich ein wellenförmiger Lauf mit akuten, absoluten Insulinmangelepisoden und gemäßigten Zeiträumen, in denen eine Insulintherapie nicht notwendig ist (Banerji and Lebovitz 1989).

1.3 DIABETES MELLITUS TYP 2

Der Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist die häufigste Form der Erkrankung. Die ADA beschreibt diesen als eine nicht-insulinabhängige Form oder Altersdiabetes. Im Gegensatz zum Typ 1 ist eine Insulintherapie nicht überlebensnotwendig; die meisten Patienten haben eine gestörte Insulinsekretion, aber keinen absoluten Mangel (Poretsky 2017). Zudem ist für diesen Diabetes Typ eine erworbene Insulinresistenz bezeichnend (Müller-Wieland et al. 2016; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2013).

Patienten mit T2DM zeigen aufgrund des langsam fortschreitenden Anstiegs der Blutglukosespiegel und des milden Verlaufs über Jahre hinweg wenig subjektiv wahrnehmbare Symptome, sodass die Erkrankung erst spät diagnostiziert wird (Poretsky 2017). Häufig manifestiert sie sich nach körperlicher Stresssituation wie einem kardiovaskulären Ereignis, einer Operation, einem Trauma oder einer Infektion (Herold 2019; Poretsky 2017). Neben einer genetischen Prädisposition konnten in zahlreichen Studien wichtige Manifestationsfaktoren benannt werden. Diese Faktoren, aus den Nationalen Versorgungsleitlinien entnommen, werden in der Abbildung 2 vorgestellt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2013). Dabei führen Überernährung und Bewegungsmangel zu einem erhöhten Body-Maß-Index, welcher wiederum der wichtigste Risikofaktor für einen T2DM ist (Edelstein et al. 1997; Hu et al. 2001). 85,2% der Erkrankten sind übergewichtig oder adipös (Centers for Disease Control and Prevention 2004). Das Übergewicht tritt häufig als metabolisches Syndrom zusammen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Dyslipidämie, arterieller Hypertonie und viszeraler Adipositas auf (Herold 2019; Poretsky 2017). Als belastbarer prognostischer Marker ist dabei die Hip-to-Waist-Ratio zu nennen (Folsom et al. 2000).

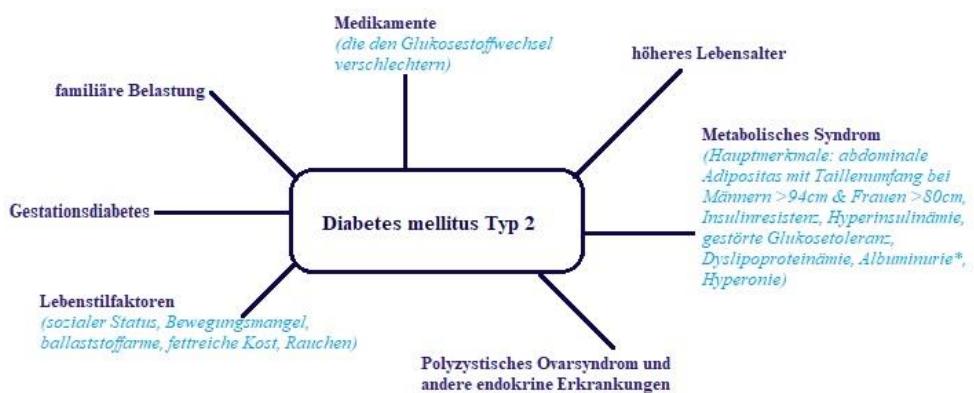


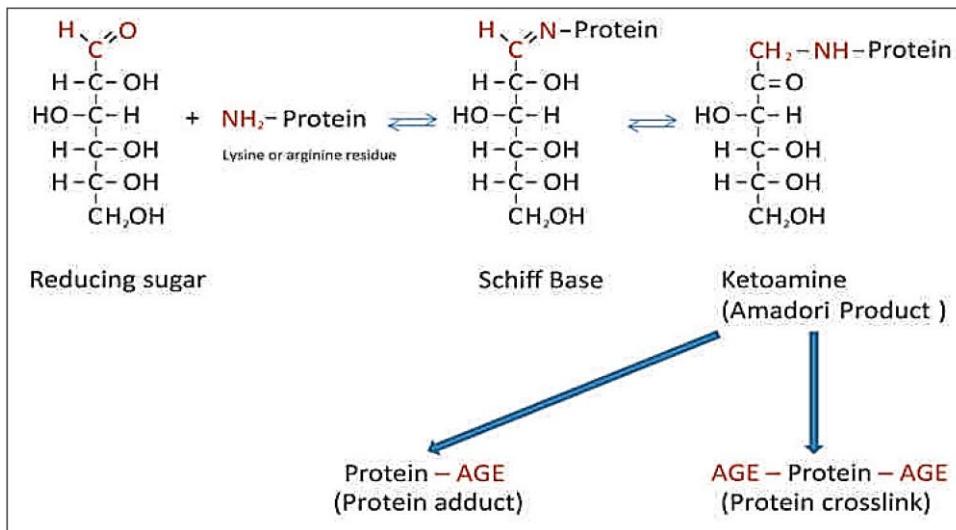
Abbildung 2: Manifestationsfördernde Faktoren des Typ-2-Diabetes mellitus.

*Merkmale nur in der Definition der WHO; Quelle: modifiziert aus den Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2013)

Zunächst kommt es zu wiederholten Stoffwechselentgleisungen. Aufgrund eines relativen Insulinmangels entstehen postprandiale Hyperglykämien. Trotz des erhöhten Blutglukosespiegel sezernieren die α -Zellen im Pankreasgewebe konstant Glukagon und verstärken damit die Hyperglykämie (Poretsky 2017). Ein weiterer wichtiger Pathomechanismus ist eine durch die progrediente Hyperglykämie und Insulinsekretion erworbene Insulinresistenz des Muskel- und Fettgewebes sowie der Leber (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2013). Sowohl die Sensibilität der Insulinrezeptoren als auch die Dichte der Rezeptoren nimmt ab; es kommt zur sogenannten Down-Regulation. Die Antwort des Körpers ist eine Steigerung der Insulinsekretion. Im Verlauf der Erkrankung gehen β -Zellen zugrunde, was in einem absoluten Insulinmangel resultieren kann (Herold 2019). Um diesen Kreislauf zu durchbrechen, stehen eine Gewichtsreduktion und die Reduzierung der Hyperalimentation beim T2DM an erster Stelle.

1.4 GLYKIERTE REAKTIONSPRODUKTE

Die chronische Hyperglykämie des Diabetes mellitus führt zu Langzeitschäden im Körper. Dabei spielen Advanced Glycation Endproduct (AGEs) eine wichtige Rolle. Durch nicht-enzymatisch vermittelte Glykierung entstehen diese Proteinadukte. Es konnte gezeigt werden, dass besonders bei Diabetikern eine erhöhte Konzentration vorzufinden ist. Um die chemischen Veränderungen und Prozesse im Körper beim Diabetes mellitus nachvollziehen zu können, wurde die Maillard Reaktion herangezogen: Unter antioxidativen Bedingungen und Nutzung von Sulphydrylgemischen, chelatbildenden Verbindungen und Aminoguanidin entstanden weniger glykierte Endprodukte und molekulare Querverbindungen. Somit konnte die autoxidative Eigenschaft von Glukose bestätigt werden (Fu et al. 1994). Durch nicht enzymatische Reaktionen kann diese an Proteine binden. Dabei reagiert in mehreren Schritten eine Aminogruppe, welche nicht an einer Peptidbindung beteiligt ist, mit der Aldehydgruppe eines Kohlenhydrats (s.Abb.3). Die nun modifizierten Proteine werden AGEs genannt und können eine veränderte biochemische Funktion haben (Berg et al. 2013b). AGEs entstehen sowohl intrazellulär als auch extrazellulär. Unter anderem reagieren Glyoxal, Methylglyoxal und 3-Deoxyglucoson mit den Aminogruppen von intra- sowie extrazellulären Proteinen (Brownlee 2001). Methylglyoxal entsteht spontan bei der Zersetzung von Triosephosphat, einem Zwischenprodukt während der aeroben Glykolyse. Vermutlich können auch beim oxidativen Abbau von Pentosen und Arachidonsäure diese Vorläuferprodukte entstehen.

**Abbildung 3: Entstehung der Advanced Glycation Endproducts**

Schematische Darstellung der Maillard Reaktion. Die reaktiven Carbonyl-Gruppen der reduzierten Zuckermoleküle reagieren mit den freien Aminosäuregruppen von Proteinen zu reversiblen Schiffschen Basen. Über die Umlagerung zu einem stabileren Ketoamin können Quervernetzungen ausgebildet werden. Quelle: Advanced glycation end products (Gkogkolou and Böhm 2012)

Weiterhin können Zuckermoleküle mit Lysin-Resten in Proteinen zu N-carboxyethyllysin (CEL) reagieren. Über Arginin-Reste findet die Reaktion zu dem Addukt Imidazoline statt, um dann weiter über Quervernetzung mit Lysin-Resten zu einem Methylglyoxal-lysine Dimer (MOLD) zu reagieren. Diese zwei AGEs zeigen erhöhte Konzentrationen in den Proteinen der Linse des Auges (Degenhardt et al. 1998). Weitere AGEs eingeteilt nach fluoreszierenden, quervernetzenden und nicht-quervernetzenden Substanzen sind in Abbildung 4 dargestellt.

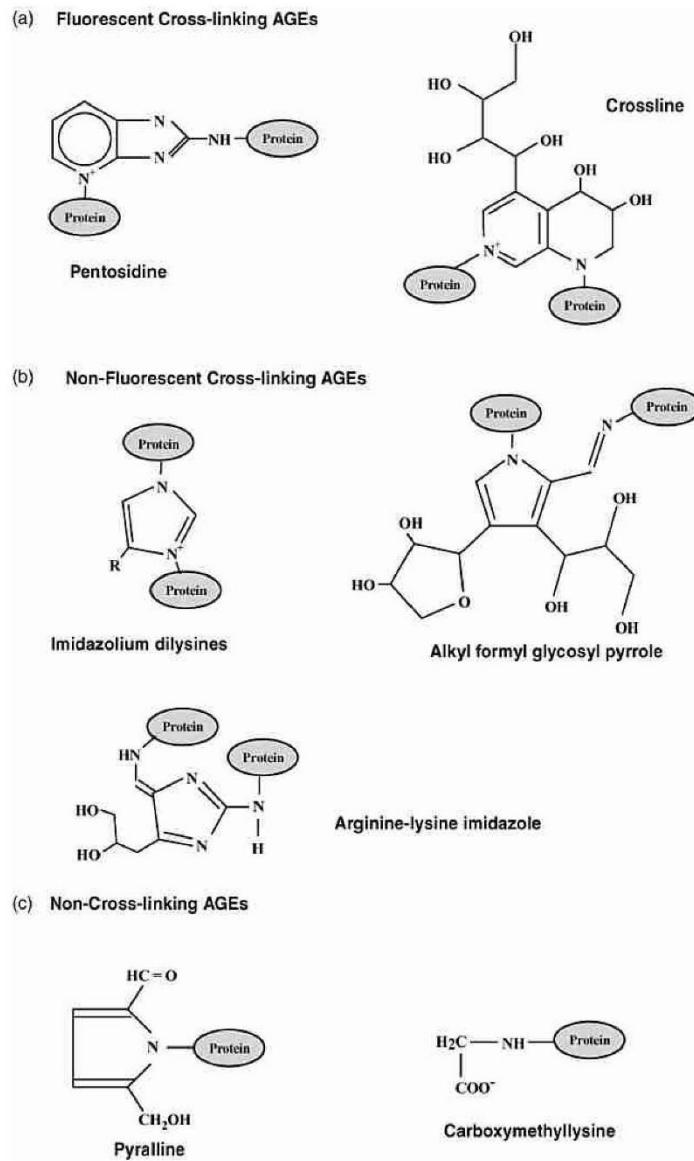


Abbildung 4: Darstellung verschiedener AGEs, eingeteilt nach fluoreszierenden, quervernetzenden und nicht-quervernetzenden

Quelle: Advanced glycation endproducts-role in pathology (Ahmed 2005)

Die nicht-enzymatische Glykierung beeinflusst die Funktion der Proteine. Auch die Interaktion der extrazellulären Matrix mit anderen extrazellulären Bestandteilen und den Membranrezeptoren wie z.B. Integrinen, wird durch AGEs verändert. Durch Bindung von AGEs an Zellrezeptoren wird ein über das physiologische Maß hinausgehender oxidativer Stress für die Zellen erzeugt (Yan et al. 1994). Beispielsweise vermitteln AGE-Plasmaproteine über den Rezeptor für AGEs (RAGE) die Produktion von Sauerstoffradikalen an Endothel- und Mesangialzellen sowie Makrophagen. Dadurch wird der Transkriptionsfaktor NF- κ B aktiviert und es kommt zu Änderungen in der Genexpression (s.Abb.5) (Brownlee 2001). Unter anderem wird auch der RAGE hochreguliert, wodurch sich der Prozess selbst weiter verstärkt.

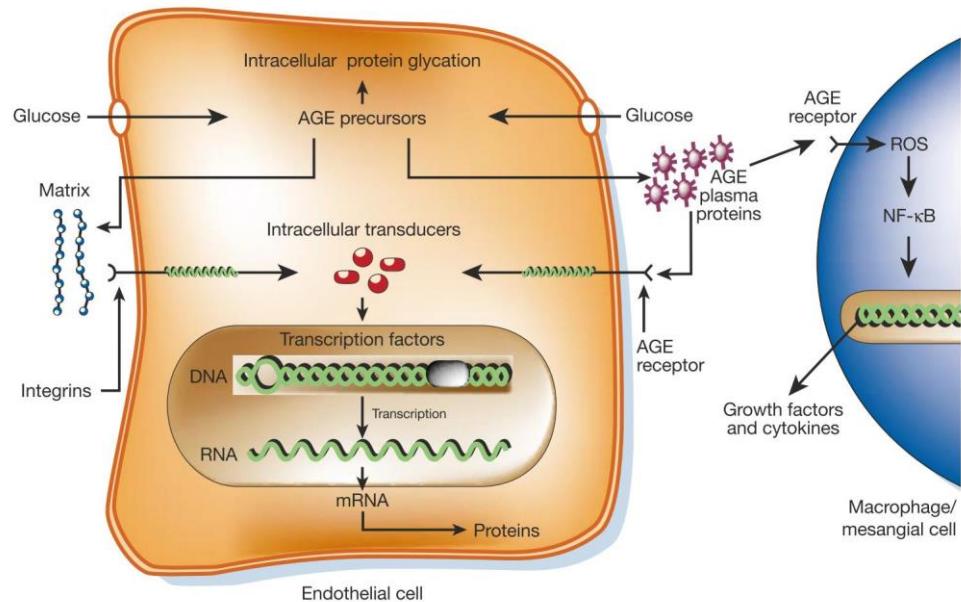


Abbildung 5: Pathomechanismus der Advanced Glycation Endproducts intra- und extrazellulär
Quelle: Biochemistry and molecular cell biology (Brownlee 2001)

Während die Aktivierung des zellulären RAGE durch AGEs progressiv zum Verlust der Zellintegrität führt, scheint dem löslichen RAGE (sRAGE) eine protektive Funktion zuzukommen. Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass der sRAGE die Entstehung von mikro- aber auch von makrovaskulären diabetischen Spätschäden verzögert (Park et al. 1998).

Neben der Bildung von AGEs induziert die intrazelluläre Hyperglykämie auch Störungen des Blutflusses und eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Dadurch nimmt die Aktivität der Vasodilatoren ab und es steigt die Aktivität der Vasokonstriktoren. Durch die vermehrte Permeabilität erhöht sich die Sekretion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren und wirkt auf das umliegende Gewebe. Es kommt zu irreversiblen Schäden mit Zellverlust durch Apoptose und Verschluss der Kapillaren durch Vermehrung der extrazellulären Matrix. Besonders in den sensiblen oder gut durchbluteten Organen wie der Retina, den Nieren oder dem peripheren Nervensystem führen Ödeme, Ischämien und durch Hypoxie induzierte Neovaskularisationen zu degenerativen Veränderungen (Brownlee 2001).

1.5 SPÄTSCHÄDEN

Die makro- und mikrovaskulären Langzeitfolgen sind vielfältig. Daher wurden entsprechende nationale Versorgungsleitlinien zur Therapie von Nierenerkrankungen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2010), neuropathischen Erkrankungen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2011) und Netzhautveränderungen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft et al. 2015) sowie des diabetischen Fußsyndroms (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin 2010) bei Patienten mit Diabetes mellitus verfasst.

Die vaskulären Langzeitfolgen werden in Mikroangiopathien und Makroangiopathien eingeteilt. Makrovaskuläre Schädigungen durch Arteriosklerose betreffen die koronaren Herz(-kranz)gefäße, die Zerebralarterien und die Beckenarterien. Damit erhöhen sich das Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Des Weiteren treten durch metabolische Veränderungen und Mikroangiopathien in den Vasa nervorum Neuropathien auf. In Kombination mit Makroangiopathien entsteht dann durch Traumen oder Infektionen das Diabetische Fuß-Syndrom. Weitere mikrovaskuläre Veränderungen sind am Auge zu beobachten (Arasteh 2013). Hier ist die diabetische Retinopathie zu nennen, welche als die häufigste Erblindungsursache im erwerbsfähigen Alter gilt (Harris 1998). Als Folge der diabetischen Stoffwechsellage treten an den retinalen Gefäßwänden Veränderungen mit Verlust der Perizyten auf, die zu Mikroaneurysmen und schlussendlich zu einer Dysfunktion der inneren Blut-Retina-Schranke führen. Durch die folgende Leckage von Blutserum entstehen harte Exsudate und ein diabetisches Makulaödem. Kapillarverschlüsse am Fundus führen zu Punkt- und Fleckblutungen sowie Mikroinfarkten, sichtbar als Cotton-wool-Herde. Dies führt wiederum zu retinalen Neovaskularisationen, welche ursächlich für rezidivierende Glaskörperblutungen und traktionsbedingte Netzhautablösungen sind (Sachsenweger and Klauss 2003).

Nicht nur die Retina wird durch die chronische Hyperglykämie geschädigt. Im Vorderabschnitt beschleunigt sich durch Schädigungen der Linsenepithelzellen und die Anreicherung von AGEs auch die Kataraktentwicklung bei Patienten mit Diabetes mellitus (Robison et al. 1990).

1.6 DIE LINSE DES AUGES

Die Linse gliedert sich in einen Kern, umhüllt von der Linsenrinde, die wiederum von einer Kapsel umgeben ist (Grehn 2012). Die Linsendicke nimmt mit dem Alter zu und beträgt ca. 4 mm. Das Gewicht einer erwachsenen Linse liegt bei ca. 220 mg. Die Linse des Auges besitzt weder Gefäße noch Nerven und besteht rein aus epithelialem Gewebe. Um den Embryonalkern, beziehungsweise dem zur Geburt hin weiterentwickelten Fetalkern, wächst sie lebenslang weiter. Die transparente Linse bildet zusammen mit der Hornhaut einen wichtigen Teil des optischen Apparates. Eine wichtige Aufgabe dieser Strukturen ist die Fokussierung der Lichtstrahlen auf der Retina. Während die Cornea eine konstante Brechkraft von ca. 43 dpt besitzt, kann die Linse mithilfe der Akkommodation zwischen 10 und 20 dpt variieren (Lang 2014). Dafür werden die Zonulafasern benötigt, welche am Ziliarkörper befestigt sind. Die Zonulafasern inserieren zirkulär am Linsäquator an der vorderen und hinteren Linsenkapsel (s.Abb.6). Durch Kontrahieren des Ziliarkörpers erschlaffen die Zonulafasern und die Krümmung der Linse nimmt zu. Im umgekehrten Prozess mit entspanntem Ziliarkörper und dadurch angespannten Zonulafasern kann die Krümmung reduziert werden (Grehn 2012).

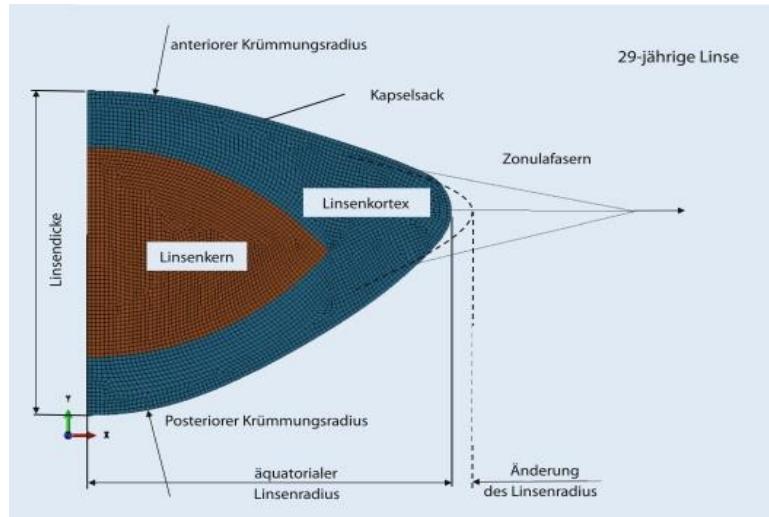


Abbildung 6: Schemazeichnung einer circa humanen 29-jährigen Linse

Quelle: modifiziert nach Martin et al. 2018

Wichtig für diesen Prozess der Akkommodation ist zudem die bikonvexe Form der Linse. Mit einem Radius von ca. 6 mm an der Hinterfläche und ca. 10 mm an der Vorderfläche ist der Krümmungsradius posterior stärker als anterior ausgeprägt (Lang 2014). Neben der beschriebenen Theorie nach Helmholtz gibt es weitere Ansätze zur Physiologie der Akkommodation. Die Arbeiten von Schachar basieren auf der Annahme, dass die Akkommodation der Linse vom Grad der Anspannung der anterioren, zentralen und posterioren Zonulafasern abhängt (Schachar et al. 1993). Coleman und Fish publizierten 2001 die These, dass die Akkommodation nicht allein von der

Funktionsweise des Ziliarkörpers, sondern auch von dem Druck in Vorder- und Hinterkammer abhängen (Coleman and Fish 2001).

Die Linse des Auges besteht zu großen Teilen aus α -, β - und γ -Kristallinen sowie Wasser. Die stabilen Proteine bleiben zeitlebens erhalten und werden durch kontinuierliche Faserbildung am Äquator ergänzt (Lang 2014). Die kristallinen Linsenproteine habe eine globuläre Form und ordnen sich als Mizellen konzentrisch an. Dadurch erhöht sich die Dichte, welche ein wichtiger Faktor für Brechungsverhältnis und Transparenz sind (Augustin 2007). Besonders die β -Kristalline schützen die Linsenstruktur und tolerieren extreme osmotische sowie oxidative Aktivitäten. Daneben werden antioxidative Enzyme wie Superoxid-Dismutase, Katalase und Glutathion-Peroxidase in der Linse exprimiert. Die sowohl im Kammerwasser als auch in der Linse vorkommende Ascorbinsäure stellt einen weiteren Schutz vor oxidativem Stress dar (Grehn 2012). Da die Linse keine eigenen Gefäße besitzt, wird sie durch Diffusion aus dem Kammerwasser mit Nährstoffen sowie Mineralien versorgt. Im Ziliarkörperepithel der Ziliarzotten wird das Kammerwasser gebildet. Es besteht aus einem zur Stromaseite hin liegenden pigmentierten Epithel und einem Richtung hinterer Augenkammer aus nichtpigmentiertem Epithel. Über Gap-Junctions ist das zweischichtige Ziliarkörperepithel als ein funktionelles Synzytium gekoppelt. Das Kammerwasser wird zu 80% über aktive Sekretionsprozesse, 5% über Diffusion und 15% über Ultrafiltration der Ziliargefäße an den Ziliarzotten gebildet (Lang and Lang 2015). Das Blut in den permeablen Kapillaren stellt neben Proteinen, Wasser und Ionen, Energieträger wie z.B. Glucose bereit. Diese Makromoleküle wandern zusammen mit Wasser und Ionen in das Stroma ein, um danach an der Blut-Kammerwasserschranke des nicht pigmentierten Ziliarkörperepithels kontrolliert in die Hinterkammer auszutreten (Erb and Allemann 2014). Hier strömt es an der Linsenkapsel vorbei, versorgt diese und hält das Ionengleichgewicht aufrecht. Aktiv geschieht dies mithilfe von Pumpen für Kationen wie Natrium, Kalium und Calcium sowie Aminosäuren über das an der vorderen Kapsel anliegende Linsenepithel. Wichtig ist dabei die membrangebundene aktive Natrium/Kalium-Adenosintriphosphatase-Pumpe, welche eine deutlich erhöhte Kalium-Konzentration produziert (Augustin 2007). An den hinteren Kapselanteilen erfolgt eine passive Diffusion. Ein stabiler Wasserhaushalt ist essentiell zum Erhalt der Transparenz der Linse (Lang 2014).

Die Rinde und Kern umschließende Kapsel ist ca. 5-20 μm dick und ebenfalls transparent. Kern und Rinde bestehen aus Linsenfasern. Diese werden vom Linsenepithel zeitlebens im Äquatorbereich gebildet, sodass die Linse Richtung Zentrum wächst, die Fasern dort verdrängt und die Linsenfasern sich stetig verdichten. Damit nehmen die Dichte und die Härte des Linsenkerns mit dem Alter zu. Der physiologische Alterungsprozess sorgt für eine Myopisierung und Trübung der Linse (Grehn 2012). Durch den abnehmenden Wassergehalt und die zunehmende Konzentration an unlöslichen Proteinen wie Albuminoid sinken die Eigenelastizität und damit die Akkommodationsfähigkeit (Lang 2014). Umwelteinflüsse wie UV-Licht und Erkrankungen nehmen Einfluss auf den physiologischen Alterungsprozess der Linse. Auch die Kristalline der Linse sind Substrat

der nichtenzymatischen Glykierung, wodurch es beim Diabetes mellitus zu einer verstärkten Anreicherung von AGEs kommt. Diese Veränderungen sind unter anderem spektrometrisch in der Fluoreszenz messbar, sodass zahlreiche Studien die Wechselwirkungen und beeinflussenden Faktoren untersuchten.

1.7 VERÄNDERUNG DER LINSE BEI DIABETES MELLITUS

Im Tierversuch wurde bei gesunden und an Diabetes mellitus erkrankten Hamstern zunächst die Autofluoreszenz der Linse (AFL) gemessen. Anschließend wurde die Linse entnommen und die Konzentration an AGEs bestimmt. Dabei wurde ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen der AFL und der AGEs-Konzentration festgestellt (Abiko et al. 1999). Ein ähnlicher Versuch mit diabetischen Ratten und einer gesunden Kontrollgruppe zeigte ebenfalls erhöhte AGEs-Werte bei erhöhter AFL (Nakayama et al. 1993). Ein Versuch mit Mäusen, bei welchem die eine Gruppe unter Licht, die andere Gruppe in Dunkelheit großgezogen wurden, zeigte keinen Unterschied in der AFL. Daraus schloss Yu et al., dass die Ursache der AFL Erhöhung im Alter und bei DM Patienten ein metabolisches Problem sein müsse (Yu et al. 1983). Eine Studie mit menschlichen Linsen bestätigte diese Hypothese. Die Indikatorsubstanz für eine beginnende AGEs-Ablagerung, das Pentosidin, war in den von Hashimoto et al. 1997 untersuchten diabetischen Kataraktlinsen erhöht. Außerdem stellte er wie auch Abiko 1999 einen positiven Zusammenhang zwischen der AFL und den DM-Probandengruppe fest (Abiko et al. 1999; Hashimoto et al. 1997). Andere Studien untersuchten ebenfalls die erhöhte AFL bei Diabetes mellitus Patienten (Mosier et al. 1986; Brolin 1950; Helve and Nieminen 1976; Bleeker et al. 1986; Sparrow et al. 1992; Kjer et al. 1987; Bordat et al. 1992; Ishiko et al. 1998; Theil et al. 1996; van Wirdum et al. 1989; Kessel et al. 2004). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die AFL nicht akut von einem hohen HbA1c-Wert abhängt, sondern von der Krankheitsdauer des Diabetes mellitus (Helve and Nieminen 1976; Bleeker et al. 1986; Sparrow et al. 1992; Kjer et al. 1987; Bordat et al. 1992; Ishiko et al. 1998; Theil et al. 1996). Wie stark sich die AFL bei einer Diabetes mellitus Erkrankung erhöhte, hing wiederum vom durchschnittlichen HbA1c-Wert ab, der als Indikator für die Ausprägung der chronischen Hyperglykämie diente. Dieser Zusammenhang konnte von Kessels et al. in einer 2004 veröffentlichten Langzeitstudie, bei welcher 20 Typ 1 Diabetiker über 14 Jahren untersucht wurden, gezeigt werden. Allerdings stellte er fest, dass der HbA1c nur mit ca. 60% die Erhöhung der AFL beeinflusst, d.h. auch genetische Faktoren entscheidend sind (Kessel et al. 2004). Diese Ergebnisse stimmen mit seiner 2002 veröffentlichten Zwillingsstudie überein. Dort wurde die AFL von mono- und dizygotischen Zwillingen verglichen. Dabei wurde deutlich, dass sowohl die Umwelt als auch das Erbgut Einfluss haben. Jedoch wird der Einfluss der Umwelt mit steigendem Alter geringer und die genetische Komponente wird für die Entwicklung der AFL wichtiger (Broendsted et al. 2011; Kessel et al. 2002). Der Einfluss des Alters konnte allerdings als übereinstimmendes Ergebnis in allen Studien über die AFL festgestellt werden. Eine sehr starke Abhängigkeit der AFL vom Alter zeigte Siik et al. in seiner Studie (Siik et al. 1991). Ebenso bestätigte dies die Langzeitstudie von van Best et al. aus dem Jahre 1998. Es wurden dabei 56 Probanden über 13 Jahre beobachtet (van Best et al. 1998). An der finnischen Universität in Oulu promovierte 1999 Seppo Siik zum Thema "Lens autofluorescence in aging

and cataractous lenses, Clinical applicability". Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Untersuchung von altersabhängigen Veränderungen der Linse und Bildung der Katarakt. Dazu wurde eine breite Altersspanne gewählt; das Probenalter betrug 6 Jahre bis 86 Jahre. Zur Messung der Autofluoreszenz wurde ein selbstkonzipiertes Fluorometer von Heikki Nieminen verwendet (Siik 1999).

Munch et al. sowie Yoshida et al. versuchten nun, dieses Wissen für die Diagnostik des Diabetes mellitus nutzbar zu machen. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der AFL und einer diabetischen Retinopathie. Dabei konnte festgestellt werden, dass vor Manifestation der Retinopathie im Vergleich zu den gleichaltrigen Gesunden die AFL erhöht war (Yoshida et al. 1993; Munch et al. 2011). Ein Problem, weshalb die AFL Bestimmung bislang nicht als medizinisches Diagnostikinstrument genutzt wird, stellt die Messung selbst dar. Diese war in allen Studien eine sehr aufwendige, teilweise invasive und anstrengende Prozedur für die Patienten. Mittlerweile entwickelte die Firma Freedom Meditec das ClearPath DS-120. Mit diesem Gerät kann die AFL nicht-invasiv und in wenigen Minuten am Patienten gemessen werden. Bisher wurden nur wenige Studien mit diesem System veröffentlicht. Burd et al. untersuchten 2012 mit dem ClearPath augenärztlich gesunde Probanden und konnten eine mit dem Alter ansteigende AFL-Kurve bestätigen (Burd et al. 2012). Cahn et al. fügten der Studie zwei Jahre später weitere 51 gesunde Probanden und 53 Personen, die angaben, dass bei ihnen ein Diabetes mellitus diagnostiziert worden war, hinzu. Bei diesen Personen wurden mittels des ClearPath DS-120 erhöhte AFL-Werte im Vergleich zur aufgestellten Alterskurve ermittelt (Cahn et al. 2014). Beide Studien wurden von Freedom Meditech unterstützt und umfassten keine zusätzlichen Untersuchungen der Probanden. Die einzige bisher unabhängige Studie wurde 2015 von Skrha in tschechischer Sprache veröffentlicht. Ein Vergleich von gesunden und an Diabetes mellitus erkrankten Patienten zeigte, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen AFL und der chronischen Hyperglykämie gibt (Skrha JR et al. 2015).

1.8 ZIELSTELLUNG DER ARBEIT

Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass es aufgrund der chronischen Hyperglykämie und wiederholt auftretenden Stoffwechselentgleisungen bei Patienten mit Diabetes mellitus zu einer Akkumulation von AGEs kommt, die sich auch in der Augenlinse anreichern. Da es sich bei den AGEs vielfach um fluoreszierende Strukturen handelt, kann dies zu einer erhöhten AFL führen. Durch das ClearPath DS-120 wird eine Möglichkeit geboten, dieses Wissen diagnostisch zu nutzen, um die Progression von zellulären und Gefäßveränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus abzuschätzen, die schlussendlich zu lebenseinschränkenden Spätschäden führen. In der vorliegenden Studie sollte daher das ClearPath DS-120 genutzt werden, um den Zusammenhang zwischen Autofluoreszenz und Diabetes mellitus zu untersuchen.

- (1) Junge ophthalmologisch und metabolisch untersuchte Probanden (18-35 Jahre) sollten wiederholt zu unterschiedlichen Tageszeiten nüchtern und postprandial mit dem ClearPath DS-120 untersucht werden, um Einfluss- und Störfaktoren auf die AFL zu identifizieren.
- (2) Eine junge glukosetolerante Referenzgruppe (18-35 Jahre) sollte erstellt werden, um die Zunahme der AFL in dieser Lebensdekade zu bestimmen.
- (3) Patienten (18-35 Jahre) mit einem Diabetes mellitus Typ 1 sollten mit den Probanden und der Referenzgruppe verglichen werden, um die diagnostische Aussagekraft der AFL zu beurteilen.
- (4) Probanden und Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 sollten nach 18 Monaten erneut untersucht werden, um die individuelle Zunahme der AFL bestimmen zu können.

2 MATERIALIEN, PROBANDEM UND METHODEN

2.1 MATERIALIEN

GERÄTE UND SOFTWARE

<u>Gerät/Software</u>	<u>Hersteller</u>
DCA Vantage™ Analyzer	SIEMENS Healthcare Diagnostics Ltd., Sir Williams Siemens Sq. Frimley, Camberley, United Kingdom
FreeStyle Freedom Lite Blutzuckermessgerät	Abbott Diabetes Care Ltd., Witney, Oxon, United Kingdom
ClearPath DS-120™	Freedom Meditech, San Diego, California, USA
Heraeus Biofuge Fresco ®	Heraeus Instruments, Hanau, Deutschland
Luminometer Victor3 1420 mit Wallac 1420 Manager-Programm	PerkinElmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland
AC Master	Carl Zeiss Jena Meditec AG, Jena, Deutschland
Reflotron Triglyceride	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland
Human Advanced Glycation End Products (AGEs) ELISA Kit	Cusabio Technology LLC, Houston, Texas, USA
RAGE Human SimpleStep ELISA® Kit	abcam, Cambridge, Cambridgeshire, United Kingdom
Excel 2016	Microsoft, Redmond, Washington, USA

2.2 STUDIENDESIGN

Die Studie gliedert sich in eine Kontrollgruppe, eine Diabetikergruppe und eine Querschnittsstudie.

2.3 PROBANDEN

2.3.1 PROBANDENAUSWAHL

Die Probanden für die prospektive, analysierende Kohortenstudie wurden über gezieltes Ansprechen aus dem näheren Bekanntenkreis rekrutiert. Testpersonen für die deskriptiv-explorative Querschnittsstudie wurden in der Universität Rostock während des Biochemie Praktikums für Humanmediziner, Zahnmediziner und Medizinische Biotechnologen im Praktikumsteil „Kohlenhydrate – oraler Glucose Toleranz-Test“ angesprochen.

2.3.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Insgesamt enthält die Kohortenstudie zwei Studiengruppen. Die Querschnittsstudie wurde nicht weiter aufgeteilt.

1. *Diabetiker*: Probanden, welche durch einen Facharzt diagnostiziert, an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankt sind; als mit hohen Blutglukosewerten exponierte Population klassifiziert
2. *Kontrollgruppe*: Probanden, welche eigenanamnestisch angaben, nicht an Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 erkrankt zu sein und als gesunde Vergleichsgruppe dienten; als mit normalen Blutglukosewerten nicht-exponierte Population klassifiziert

Folgende Einschlusskriterien bestanden für die Diabetiker:

- Alter zwischen 18 und 35 Jahren
- Bekannter und durch einen Facharzt diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 1
- Phake Patienten mit altersentsprechendem Linsenbefund
- Altersentsprechender Normalbefund der brechenden Medien
- Keine Augenoperationen (z.B. pars plana Vitrektomie, Pseudophakie, etc.)
- Kaukasische Herkunft
- Verständnis und Geschäftsfähigkeit zur schriftlichen und mündlichen Aufklärung
- Ausgefüllte, unterschriebene Einverständniserklärung

Folgende Ausschlusskriterien bestanden für die Diabetiker:

- Bekannte Katarakt
- Operation oder andere Erkrankungen der Augenlinse
- Ophthalmologische Entzündungen oder Traumata mit Beteiligung der Augenlinse
- Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit und Unfähigkeit des Verstehens der Aufklärung

Ähnliche Einschlusskriterien musste die Kontrollgruppe und die Probanden der Querschnittsstudie erfüllen:

- Alter zwischen 18 und 35 Jahren
- Phake Patienten mit altersentsprechendem Linsenbefund
- Altersentsprechender Normalbefund der brechenden Medien
- Keine Augenoperationen (z.B. pars plana Vitrektomie, Pseudophakie, etc.)
- Kaukasische Herkunft
- Verständnis und Geschäftsfähigkeit zur schriftlichen und mündlichen Aufklärung

Folgende Ausschlusskriterien bestanden für die Kontrollgruppe und die Probanden der Querschnittsstudie:

- Operation oder andere Erkrankungen der Augenlinse
- Ophthalmologische Entzündungen oder Traumata mit Beteiligung der Augenlinse
- Eingeschränkte Geschäftsfähigkeit und Unfähigkeit des Verstehens der Aufklärung

Die Zwischenauswertungen ergaben, dass bei nicht-Kaukasiern höhere Fluoreszenzwerte gemessen wurden. Daher wurde eine weitere Kohorte mit Probanden gebildet, deren Herkunftsänder im asiatischen Raum lagen.

2.4 VERSUCHSANORDNUNG

2.4.1 PROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE

Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Gruppe der Diabetiker erhielt zunächst eine ophthalmologische Voruntersuchung, um die brechenden Medien zu überprüfen und etwaige Augenerkrankungen auszuschließen.

Die Kontrollgruppe wurde an vier Tagen sowohl morgens, mittags als auch abends gemessen. Dabei erschienen die Probenden morgens nüchtern, mittags nahm die gesamte Gruppe zum selben Zeitpunkt ähnliches Mittagessen zu sich und abends tranken die Teilnehmenden 500 ml eines glukosehaltigen Getränks (s.Tab.2). Zu jedem Messzeitpunkt wurden die Autofluoreszenz und der Blutglukose-Spiegel gemessen. Einmal am Tag wurde der HbA1c bestimmt.

Tabelle 2 Studienprotokoll der Kontrollgruppe mit Untersuchungen der einzelnen Tage

Datum	0. Tag		1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag	
	Vorunter- suchung	Uhrzeit										
Autofluoreszenz der Linsen		X		X		X		X		X		X
Blutglukose			X		X		X		X		X	
Kapillarblut abnehmen			X		X		X		X		X	
HbA1c Wert												X
Refraktion	X											
Spatialampe	X											
Fundusuntersuchung	X											
Visus												
IOP bilateral	X											
OCT	X											
Linsendicke	X											
Vollblut abnehmen												X
Großes Blutbild												X
Triglyceride												X
AGES ELISA												X
SRAGE ELISA												X

Nach einer Zwischenauswertung des ersten Versuchs mit der Kontrollgruppe wurde der Studienzeitplan für die Diabetikergruppe entworfen. Die Probanden wurden am ersten Tag ophthalmologisch untersucht und an vier verschiedenen Tagen gemessen. Dabei wurde die Autofluoreszenz der Augenlinse, der Blutglukose-Spiegel und der HbA1c-Wert bestimmt. Zum Abschluss der Studien wurde allen Teilnehmenden Blut abgenommen (s.Tab.3).

Tabelle 3 Studienprotokoll der Diabetikergruppe mit Untersuchungen der einzelnen Tage

Datum	0. Tag Voruntersuchung	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag
Autofluoreszenz der Linsen		X	X	X	
Blutglukose		X	X	X	X
HbA1c Wert		X	X	X	X
Refraktion		X			
Spaltlampe		X			
Fundusuntersuchung		X			
Visus		X			
IOP bilateral		X			
OCT		X			
Linsendicke		X			
Vollblut abnehmen			X		
Großes Blutbild				X	
Triglyceride				X	
AGES ELISA				X	
SRAGE ELISA				X	

FOLLOW-UP

Nach anderthalb Jahren folgte für die prospektive Kohortenstudie das Follow-up. Die entsprechenden Messungen, wie in Tabelle 4 aufgeführt, der Kontrollgruppe und der Diabetikergruppe wurden an einem Tag durchgeführt. Im Rahmen dieses Studientages wurden die Autofluoreszenz der Augenlinse, der Blutglukose-Spiegel, der HbA1c- und Triglycerid-Wert bestimmt sowie ein OCT der Makula angefertigt.

Tabelle 4 Studienprotokoll des Follow-up

Datum	Follow-up
Autofluoreszenz der Linsen	X
Blutglucose	X
HbA1c Wert	X
OCT	X
Triglyceride	X

2.4.2 DESKRIPTIV-EXPLORATIVE QUERSCHNITTSSTUDIE

Studierende des Biochemie Praktikums führten im Selbsttest einen oralen Glukosetoleranz-Test durch. Zusätzlich wurde am selben Tag sowohl morgens nüchtern als auch nach dem Mittagessen die Autofluoreszenz gemessen und der HbA1c Wert bestimmt (s.Tab.5).

Tabelle 5 Studienprotokoll der Querschnittsstudie mit einzelnen Untersuchungen

Messzeitpunkt	nüchtern	nach 15 Minuten	nach 30 Minuten	nach 60 Minuten	nach 120 Minuten	nach Mittagessen
Autofluoreszenz der Linsen	X					X
Blutglucose	X	X	X	X	X	X
HbA1c Wert	X					

2.5 OPHTHALMOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.5.1 VORUNTERSUCHUNG

Im Rahmen der Studie wird bei allen Probanden der Kohortenstudie eine allgemeine Augenuntersuchung durchgeführt. Mittels eines Auto-Refraktometers wird die objektive Refraktion bestimmt. Es folgt die Visusbestimmung im Snellen-Test mit Fernvisus sowie der Amsler-Gitter-Test, der als Funktionstest das zentrale Gesichtsfeld untersucht. Die Untersuchung des vorderen Augenabschnitts und die Applanationstonometrie nach Goldmann werden mithilfe der Spaltlampe durchgeführt.

Die Funduskopie findet bei der Kontrollgruppe unbeeinflusst und bei den T1DM Probanden im Rahmen der jährlichen Augenkontrolluntersuchung in Mydriasis nach Überprüfung des Augeninnendrucks statt.

Es wird die okuläre Motilität mithilfe der acht Endpositionen biokulär überprüft. Zur Prüfung der Pupillenreaktion dient der Swinging-Flashlight-Test. Ein OCT der Makula wird angefertigt. Zum Abschluss der Untersuchung wird mithilfe eines optischen Biometriegerätes die Hornhautdicke, die Vorderkammertiefe und die Linsendicke bestimmt.

2.5.2 MESSUNG DER AUTOFLUORESZENZ

AUFBAU

Zur Messung der Autofluoreszenz der Linse wird das ClearPath von der Firma Freedom Meditech (San Diego, CA) verwendet. Die Abbildung 7 stellt das ClearPath in einer Übersichtsaufnahme dar. Über den Computer mit Touchscreen kann das Gerät bedient und die Messung gestartet werden. Der Patientengröße entsprechend können Kopfstütze und Kinnhalter in eine optimale Position eingestellt werden. Durch das Sichtfenster blickt der Patient auf das optische System, dargestellt in Abbildung 8.

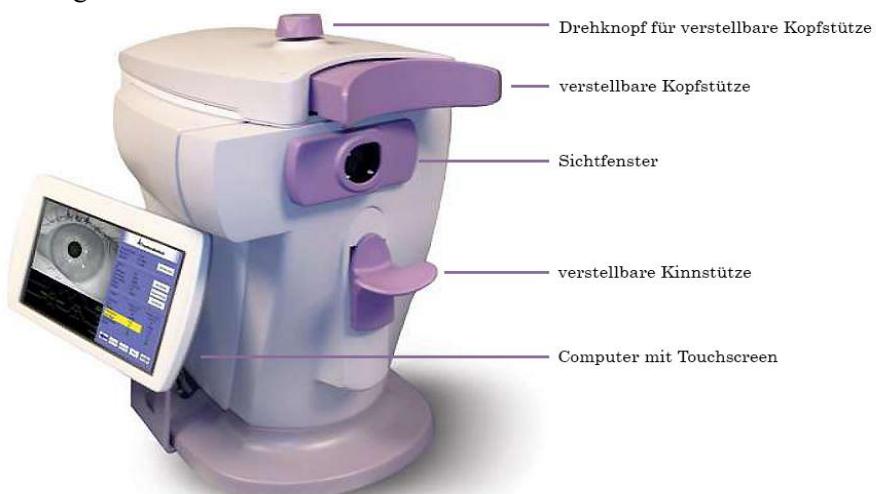


Abbildung 7 ClearPath DS-120 Fluoreszenz-Biomikroskop mit Beschriftung der wichtigsten Bedienelementen

Quelle: Freedom Meditech, Inc.: CLEARPATH DS-120® Fluoreszenz-Biomikroskop Benutzerhandbuch

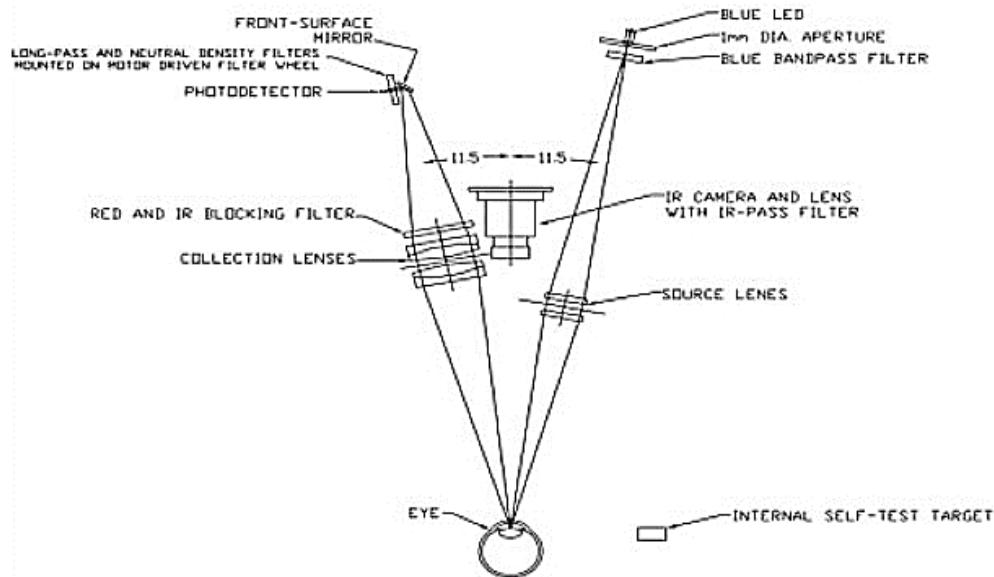


Abbildung 8 Optisches Systems des ClearPaths

Quelle: Freedom Meditech, Inc.: CLEARPATH DS-120 Fluoreszenz-Biomikroskop Benutzerhandbuch

Eine blaue LED dient als Lichtquelle, die durch ein optisches Bauelement gefiltert wird. Nachgeschaltete Linsen fokussieren den Lichtstrahl. Ein Referenzpunkt befindet sich im optischen Strahlengang, der für den Kontrolltest bei Systemstarts benötigt wird (Burd et al. 2012). Kollektorsammellinsen sowie Farbfilter für infrarotes und rotes Licht sind vor den Detektoren eingebaut. Ein hochempfindlicher Silizium-Photodioden misst dann sowohl die Autofluoreszenz als auch das Rayleigh-gestreute Licht.

Zudem ist eine rote, in konzentrischen Ringen aufgebaute LED-Fixierleuchte zur Ausrichtung des Probandenauges implementiert. Eine IR-Videokamera nimmt das Auge auf (Cahn et al. 2014).

MESSPRINZIP

Nachdem das Bildgebungssystem durch eine Kombination von manuellen und automatischen Trackingalgorithmen positioniert wird, kann die eigentliche Fluoreszenzmessung gestartet werden. Dazu wird ein von der blauen LED-Lichtquelle ausgehender Anregungsstrahl genutzt und die Linse dabei in 0,31 mm Abständen axial abgetastet und die im Messvolumen auftretenden elastischen und unelastischen Wechselwirkungen in Rückstreu geometrie detektiert (Cahn et al.

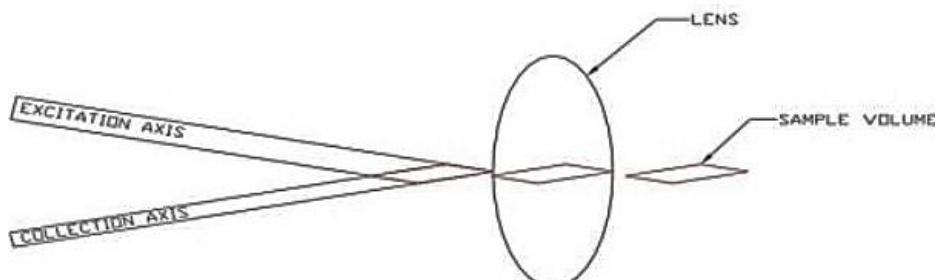


Abbildung 9 Messvolumen zum Scannen der Linse

Quelle: Freedom Meditech, Inc.: CLEARPATH DS-120 Fluoreszenz-Biomikroskop Benutzerhandbuch

2014). Die im Clearpath installierte Software erreicht entsprechende Intensitätsprofile bzw. Intensitätswerte und vergleicht diese mit Normwerten.

PRAKTISCHES VORGEHEN

Die Probanden setzen sich vor das Messgerät und legen ihr Kinn auf dem verstellbaren Kinnhalter ab. Nun sollte sich das linke Auge auf Höhe des Sichtfensters befinden, gegebenenfalls muss die Höhe des Kinnhalters korrigiert werden.

Der Versuchsleiter sitzt 90° versetzt zum Versuchsteilnehmer vor dem TouchScreen Computer, auf dem das entsprechende Bedienprogramm für das ClearPath aufgerufen ist. Er kontrolliert die korrekte Einstellung des Probanden. Dazu wählt er im Bedienungsfeld „Test ausführen“. Der Proband wird nun aufgefordert, durch das Sichtfenster im Gerät zu blicken. Dort sollte er im oberen rechten Quadranten eine LED-Fixierleuchte mit roten, konzentrischen Ringen sehen. Die besten Messergebnisse werden erzielt, wenn der Proband genau zwei Kreise, die sich um einen Mittelpunkt lagerten, wahrnahm. Diese Kreisanordnung ist in Abbildung 10 dargestellt. Wenn die Kreise nur angeschnitten sind oder mehr als zwei Ringe gesehen werden, muss die Position des Teilnehmers verändert werden. Dem Versuchsleiter dient dazu der Bildschirm, auf dem die Pupille des Probanden dargestellt wird und welche sich zentral im Bild befinden sollte. Wenn der Proband die zwei rotleuchtenden Ringe und den Mittelpunkt adäquat sieht, wird er aufgefordert den Mittelpunkt zu fixieren.

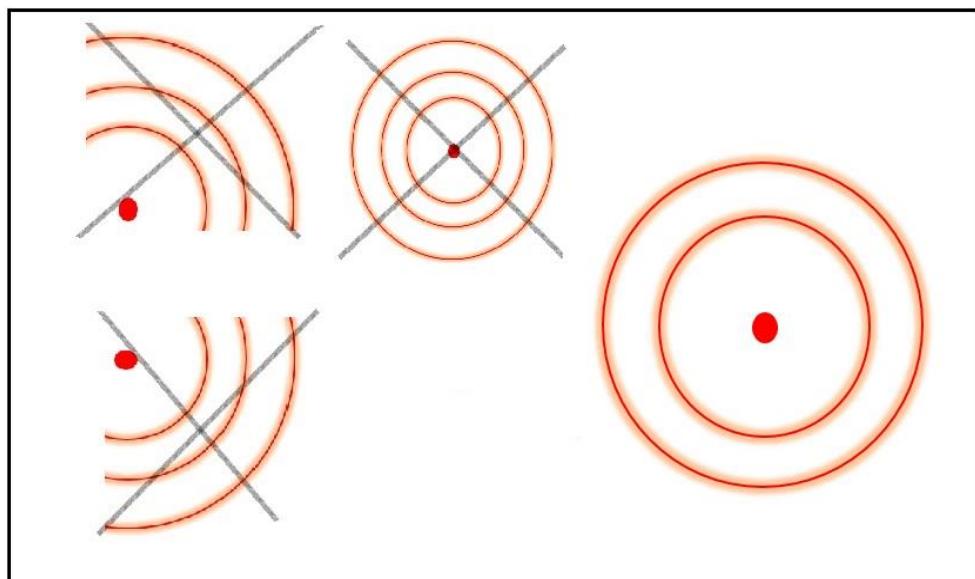


Abbildung 10 Kreisanordnung zur optimalen Messung des Probanden

Der Proband sollte möglichst die rechte Abbildung der Kreise im Sichtfenster des ClearPaths sehen.

Das automatische Trackingprogramm erkennt die Pupille und hilft bei der Positionierung. Dazu legt die Software radiale Linien innerhalb eines Kreises um die Pupille herum. Die Pupille soll zusammen mit der Iris in die angezeigten Ringe positioniert werden. Bei entsprechender Lage des Auges kann nun die Messung gestartet werden.

Dazu wählt der Versuchsleiter „Automatisch messen“. Der Proband muss die Augen offenhalten, den roten Mittelpunkt fixieren und dabei möglichst bewegungsfrei sitzen. Währenddessen bestrahlt ca. sechs Sekunden ein blaues Licht das linke Auge des Patienten (s.Abb.11).

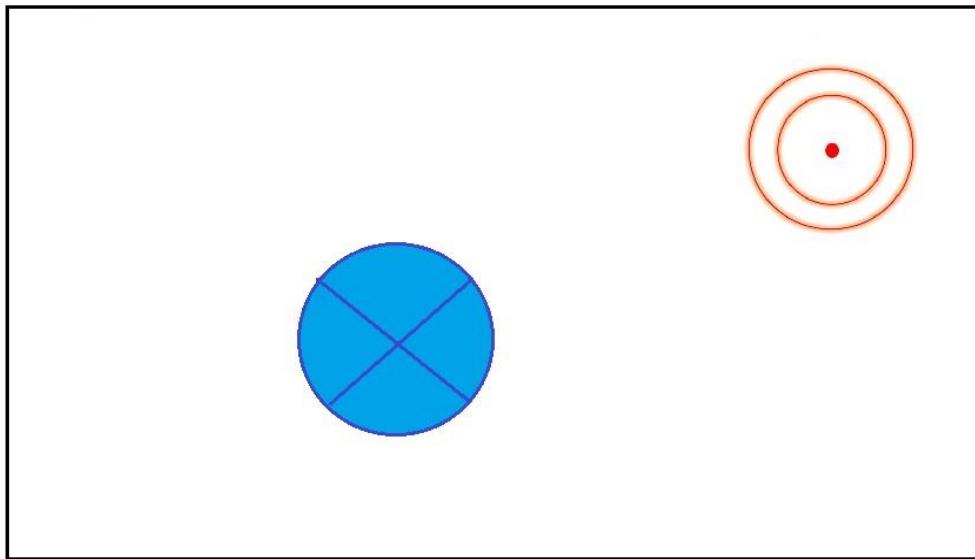


Abbildung 11 vereinfachte Darstellung der Vorgänge aus der Perspektive des Probanden
Der Proband sieht im Blickfeld die blaue LED, während er den Mittelpunkt der Kreisanordnung fixiert. Sofern die Messung fehlerfrei ausgeführt werden kann und abgeschlossen ist, erscheint das entsprechende Feld mit den Messwerten. Anderweitig meldet das Gerät einen Fehler, z.B., dass die Linse nicht korrekt eingestellt ist. Dann muss der Proband erneut korrekt eingestellt werden. Teilweise sieht der Versuchsteilnehmer die konzentrischen Kreise sehr gut, allerdings ist seine Pupille nicht zentral im Bild zu sehen. Dann muss der Proband näher an die Messöffnung oder weiter davon wegrücken.

Hernach wird der Versuch mit dem rechten Auge durchgeführt. Der Proband kann hierfür die Kinnstütze nicht benutzen, da der ClearPath nur für das linke Auge ausgelegt ist.

AUSWERTUNG

Der Computer erhält die Daten der Messung, verarbeitet sie direkt über eine Software und stellt die Daten in einer Grafik dar. Anomalien, die z.B. durch Blinzeln entstanden sind, können von der Software geglättet werden. Bei fehlerhaftem Scan wird dem Benutzer ein Fehlercode angezeigt und die Messung ist zu wiederholen. Liegt ein gültiger Scan vor, wird ein wie in Abbildung 12 dargestellter Befund erhoben.

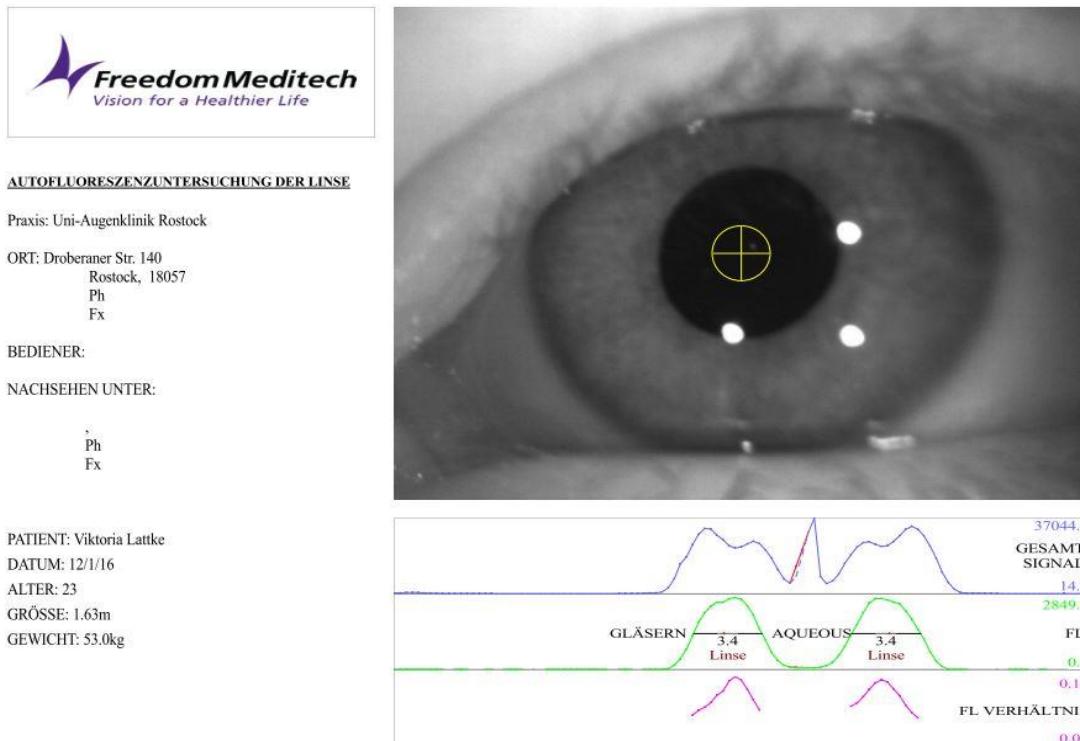


Abbildung 12 Exemplarisches Messergebnis der Autofluoreszenzuntersuchung der Linse mit IR-Kameraaufnahme des Patientenauges

Insgesamt sind alle erhobenen Größen dimensionslos. Einzige Ausnahme bildet die Linsdicke, welche in Millimetern dargestellt wird. Das oberste, in blauer Farbe dargestellte Diagramm zeigt die Gesamtheit des gestreuten Lichts, darunter im mittleren Feld mit grüner Spur wird die Autofluoreszenz dargestellt. Anhand dieser Grafik können vordere und hintere Abgrenzung der Linsenkapsel analysiert und die Linsdicke zur Qualitätsüberprüfung des Scans abgeschätzt werden. Dabei wird überprüft, ob sich die Linsdicke im physiologischen Bereich befindet (Freedom Meditech). Die Messung der Linse wird in einer vergrößerten Aufnahme der Auswertung der Autofluoreszenz in Abbildung 13 dargestellt. Dabei weist die Hilfslinie zur Messung der Linsendicke einen kleinen roten Punkt auf. Dieser rote Punkt muss während des Vorwärts- und Rückwärts Scans, um ein gültiges Ergebnis zu erhalten, passiert werden (FreedomMeditech 2016).

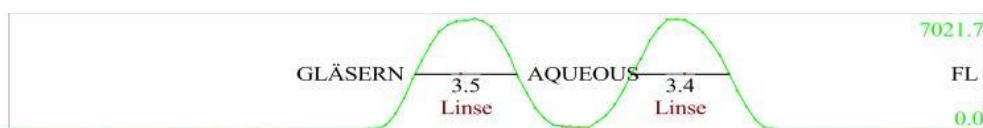


Abbildung 13 Vergrößerte Darstellung der Fluoreszenzauswertung mit Messung der Linsendicke

Die pinkfarbene Spur in dem in Abbildung 12 dargestellten Diagramm zeigt die FL Ratio, eine von MediTech entwickelte Rechengröße, in welcher Autofluoreszenz, das gestreute blaue Licht und Alter einberechnet werden. Dieser Wert wird automatisch in ein Fluoreszenz-Profil eingetragen. Das Fluoreszenzprofil wird auf der Basis von vorhergehenden Studienauswertungen entwickelt (FreedomMeditech 2016).

2.5.3 FUNKTIONSWEISE DES BIOMETRIEGERÄTES

Der AC Master ist ein Biometriegerät und dient zur Ausmessung des vorderen Augenabschnittes. Neben dem Weiß-zu-Weiß-Abstand können die Linsendicke, die Vorderkammertiefe und die Hornhautdicke bestimmt werden. Die Messungen erfolgen im non-contact-Verfahren. Die Längenmessungen des vorderen Augenabschnittes basieren auf einem interferenzoptischen Verfahren, dem Partial Coherence Interferometry, welches von der Firma Carl-Zeiss-Jena patentiert ist. Das Patientenauge muss zur Vermessung des vorderen Augenabschnittes auf bestimmte Weise positioniert sein. Daher befindet sich im Gerät ein eingebautes Display zur Steuerung und Sicherung der Fixationsrichtung.

Durch Automatisierungen der einzelnen Messvorgänge muss der Bediener nur das Patientenauge sowie die Fixationsrichtung justieren und kann dann mit den Längsmessungen beginnen (Carl Zeiss).

2.6 BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.6.1 BLUTGLUKOSSPIEGEL UND KAPILLARBLUT

Vor der Blutentnahme wird die Blutzirkulation der Hand angeregt. Dazu werden die Finger auf die Heizung oder in warmes Wasser gelegt. Danach desinfiziert der Versuchsleiter die Fingerspitze, die für die Blutglukosebestimmung verwendet werden sollte. Mithilfe einer Einweglanzette wird der Finger leicht verwundet und der erste Blutstropfen mittels Tupfer verworfen. Währenddessen wird der Blutzucker-Teststreifen in den entsprechenden Schlitz im Blutzuckermessgerät der Firma Freestyle Freedom Lite eingeschoben, wodurch das Gerät in einen betriebsbereiten Modus übergeht. Wenn sich kein weiterer Blutstropfen bildet, müssen die Finger leicht massiert und dadurch zur Blutung angeregt werden. Der nächste Tropfen wird mit einem Blutzucker-Messstreifen seitlich aufgefangen und mit dem Blutzuckermessgerät die Blutglukosekonzentration gemessen.

Der Messbereich des Geräts liegt zwischen 1,1 und 33,3 mmol/l Glukose. Das Messprinzip basiert auf einer enzymatischen Reaktion von Glukoseoxidase, Bis-2-hydroxyethyl-4-hydroxyiminocyclohexa-2,5-dienylidin-ammoniumchlorid und Phosphomolybdat. Diese Substrate sind auf dem Teststreifen fest verankert und nicht beweglich. Nachdem der Teststreifen mit einer kleinen Menge, ca. 0,3 µl, Blut benetzt wird, bleiben die zellulären Bestandteile des Kapillarbluts zurück und die Glukose im Serum kann mit den immobilisierten Substraten in einer Redoxreaktion reagieren. Diese Reaktion wird durch eine automatische Reflexionsphotometrie des Blutzuckermessapparates quantitativ ausgewertet.

2.6.2 BESTIMMUNG DES HbA1C-WERTES

Für die Bestimmung des HbA1c nutzt der Versuchsleiter die durch die Blutzuckermessung entstandene Wunde. Die Einstichstelle wird erneut mit einem Tupfer gereinigt und der nächste Tropfen in die zum Gerät beigelegte Küvette gefüllt. Diese wird in die dazugehörige, vorgekühlte Messkassette eingefügt und diese in das DCA Vantage Analysesystems von Siemens eingerastet. Die nachfolgende Messung dauert sechs Minuten und 30 Sekunden.

In der DCA HbA1c Reagenzkassette wird während dieser Messung sowohl die Konzentration des spezifischen Hämoglobins A1c als auch die Hämoglobin Gesamtkonzentration ermittelt. Dazu wird das Gesamt-Hämoglobin in der Kassette mit Eisencyanid zu Methämoglobin oxidiert. In einer weiteren Reaktion mit Thiocyanat entsteht das gefärbte Thiocyanat-Methämoglobin. Die dabei entstehende Farbentwicklung wird mit einer Wellenlänge von 531 nm gemessen. Im weiteren Verlauf wird mit Hilfe von Agglutinationsreaktionen die spezifische Konzentration des Hämoglobin A1c ermittelt. Die weiteren Berechnungen der prozentualen Anteile sowie die IFCC-Konzentration werden durch das DCA System selbstständig übernommen und dem Nutzer in der Anzeige präsentiert (Siemens DCA®Systems).

2.6.3 ORALER GLUKOSETOLERANZ-TEST

Der 75 g-oGTT nach WHO-Standard, aufgeführt in der Praxisempfehlungen zur Diagnostik eines Diabetes mellitus der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, unterliegt folgenden Richtlinien:

- Testdurchführung am Morgen
 - nach 8 – 12 Stunden Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz
 - nach einer \geq 3-tägigen kohlenhydratreichen Ernährung ($\geq 150\text{g}$ Kohlenhydrate pro Tag)
 - im Sitzen oder Liegen (keine Muskelanstrengung); nicht rauchen vor oder während des Tests
- Zum Zeitpunkt 0 Trinken von 75g Glukose (oder äquivalenter Menge hydrolysiert Stärke) in 250 – 300ml Wasser innerhalb von fünf Minuten
 - Venöse Blutentnahme zu den Zeitpunkten 0 und 120 Minuten
 - sachgerechte Probenverarbeitung und -aufbewahrung

Der Test ist kontraindiziert bei akuten Erkrankungen, bei gastrointestinalen Erkrankungen mit veränderter gastrointestinaler Resorption, nach chirurgischen Eingriffen in Form einer Magen- oder Darmresektion sowie bei bereits diagnostiziertem Diabetes mellitus (Nauck et al. 2018).

In dieser Studie wurde der Test folgendermaßen durchgeführt: Nachdem die Blutglukose nüchtern gemessen wurde, trinken die Probanden einen mit 80g Glukose gesüßten Tee. Venöses Kapillarblut wurde dann im Abstand von 15 Minuten, 30 Minuten, eine Stunde und zwei Stunden hinsichtlich des Blutglukosegehalts, wie unter 2.6.1 beschrieben, analysiert.

2.6.4 BLUTENTNAHME

Im Rahmen der Studie werden allen Probanden der prospektiven Kohortenstudie venöses Vollblut aus der Vena mediana cubiti oder Vena cephalica entnommen und in der Klinischen Chemie der Universitätsmedizin Rostock im großen Blutbild untersucht.

2.6.5 BESTIMMUNG DES TRIGLYCERID-WERTES

Die quantitative Bestimmung der Triglycerid wird mithilfe des Reflotron Gerätes durchgeführt (Reflotron Triglyceride). Ein Tropfen Vollblut wird auf den Teststreifen aufgetragen. Die Erythrozyten werden vor dem Einfließen in die Reaktionszone abgefiltert. Durch enzymatische Abbaureaktionen der Triglyceride mit Frei- und Umsetzung von Glycerin kommt es zur Bildung äquimolarer Mengen an H_2O_2 . Unter Zuhilfenahme eines Redox-Indikators oxidiert das Enzym Peroxidase die Reaktanten abschließend zu Wasser und einem Farbstoff, der bei einer Wellenlänge von 642nm gemessen wird.

2.6.6 BESTIMMUNG DER AGES- UND SOLUBLE RECEPTOR OF AGES -KONZENTRATION

Die AGEs- und sRAGE-Konzentrationen werden aus Serum bestimmt, welches aus den Vollblutproben gewonnen wird. Die Messungen erfolgten mithilfe im Handel verfügbaren Kits unter Anleitung von Frau Rica Waterstradt am Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie. Das Messprinzip des Human-AGE-ELISA-Kit der Firma Cusabio (Cusabio®) beruht auf der Sandwich-ELISA-Technik. Antikörper gegen AGE-spezifische Oberflächenstrukturen sind hierzu auf einer Mikrotiterplatte fest verankert. Entsprechend der AGEs Konzentration der Probe entstehen feste Komplexe. Nach Waschprozessen und Markierung des Antigen-Antikörper-Komplexes durch an Avidin gebundene Meerrettichperoxidase folgt die Färbung der gebundenen AGEs-Komplexe. Anhand der Farbintensität und eines mitgeführten Standards wird die Konzentration der AGEs im Mikrotiterplatten Photometer bestimmt.

Zur quantitativen Bestimmung der sRAGE-Konzentration im Blut der Probanden wird das in vitro SimpleStep ELISA System der Firma Abcam verwendet (abcam®). Das ELISA Verfahren ist vergleichbar zu dem des AGEs Nachweis. Letztendlich wird über die Farbintensität und einem mitgeführten Standard die Konzentration der sRAGE im Mikrotiterplatten Photometer bestimmt.

2.7 DATENERHEBUNG UND STATISTISCHE VERFAHREN

In den Probandenakten werden die im Rahmen der Studie erhobenen Daten pseudonymisiert erfasst. Die im ClearPath gespeicherten Daten werden manuell einzeln ausgelesen. Die Verarbeitung und Speicherung erfolgt in Excel 2016. Statistisch und graphisch werden ebenfalls mit Microsoft Excel 2016 ausgewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1 STUDIENVERLAUF

3.1.1 PROBANDENREKRUTIERUNG

Die Probanden der Querschnittsstudie waren Studierende im 3. Semester Humanmedizin, Zahnmedizin oder Medizinische Biotechnologie, die ihr Praktikum im Fach „Biochemie“ verpflichtend ablegen mussten. Am Praktikumstag „Kohlenhydrate“ führte jeweils ein Studierender einen oGTT nach WHO Standard durch. Dabei wurden sie eingeladen, an der Studie teilzunehmen, dem ein großer Teil der Studenten nachging. Diese Probandengruppe wird in der folgenden Auswertung als „Praktikumsgruppe“ betitelt. Alle Probanden sind, wenn nicht anders gekennzeichnet, kaukasischer Herkunft.

Die Probanden der Kohortenstudie wurden durch die Doktorandin direkt angeworben. Die Teilnehmenden der Kontrollgruppe und der Gruppe mit T1DM waren Studenten unterschiedlicher Studiengänge.

Durch die Zwischenauswertungen der Kontrollgruppe wurde festgestellt, dass ein Proband, welcher aus Indonesien stammte, deutlich über dem Altersdurchschnitt liegende Fluoreszenzwerte der Augenlinse hatte. Bei der ophthalmologischen Voruntersuchung waren seine Augen ohne krankhaften Befund. Daher wurden während der Querschnittsstudie, Studenten mit asiatischem Hintergrund angesprochen und mit dem ClearPath gemessen.

3.1.2 DATENERFASSUNG

Die Kontrollgruppe besteht aus den pseudonymisierten Versuchsteilnehmern Proband 1 bis Proband 8. Die Gruppe mit T1DM hat Buchstabenkombinationen erhalten.

3.2 DEMOGRAFISCHE UND ANTHROPOMETRISCHE DATEN

Insgesamt nahmen 94 Studenten an der Studie teil (s.Tab.6).

Tabelle 6 Probandenverteilung in den Studiengruppen

		Häufigkeit	
		absolut	relativ
Kohortenstudie	Kontrollgruppe	8	9%
	Diabetiker	5	5%
		Zwischensumme	14%
Querschnittsstudie	Praktikumsgruppe	74	79%
	Asiaten	7	7%
	Zwischensumme	81	86%
	Gesamtsumme	94	100%

Dabei ergibt sich in der Gesamtheit eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung (s.Tab.7). Ebenso bei Betrachtung der Verteilung in den Studiengruppen direkt. Die Werte schwanken lediglich zwischen Verhältnissen von 60% zu 40% und sind damit sehr ausgeglichen. Nur eine Ausnahme fällt auf. In der Kontrollgruppe liegt ein starkes Ungleichgewicht zu Gunsten der männlichen Studenten mit 25% Frauenanteil und 75% Männeranteil vor.

Tabelle 7 Geschlechterverteilung in den Studiengruppen

		Gesamt	Häufigkeit			
			relative		absolute	
			f	m	f	m
Kohortenstu- die	Kontrollgruppe	8	25%	75%	2	6
	Diabetiker	5	60%	40%	3	2
	Zwischensumme	13	38%	62%	5	8
Querschnitts- studie	Praktikumsgruppe	74	53%	47%	39	35
	Asiaten	7	43%	57%	3	4
	Zwischensumme	81	52%	48%	42	39
	Gesamtsumme	94	100%	100%	47	47

Im Mittel waren die Probanden 22 Jahre alt. Mit einer Anzahl von 23 sind die 20-jährigen Probanden am häufigsten vertreten.

Die Altersverteilung in den vier Studiengruppen verdeutlicht die altersmäßig sehr gute Einbettung der T1DM durch das Vorhandensein einer gleichaltrigen Population (s.Abb.14).

Eine weitere interessante Altersgruppe bilden die 23-Jährigen. Hier sind in jeder der vier Probandengruppen mindestens zwei Probanden vertreten.

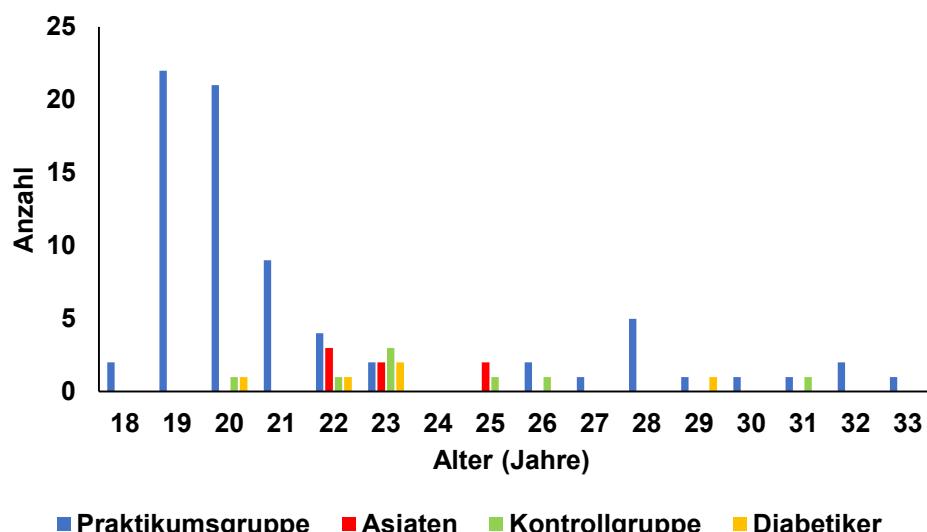


Abbildung 14 Diagramm: Altersverteilung der Probanden
n=94, $\bar{x}=22,1$ Jahre, $\sigma=3,69$ Jahre, $\bar{x}_M=20$ Jahre, $\bar{x}=20,5$ Jahre, $x_{75}=23$, (Säulendiagramm)

Die anthropometrisch erhobenen Daten wurden mithilfe des BMI nach Adolphe Quetelet ausgewertet. Die statistische Auswertung mit einem Median von 22 kg/m^2 , einem 75%-Quantil von $24,45 \text{ kg/m}^2$ und einem Mittelwert von 23 kg/m^2 mit einer Standardabweichung von $4,58 \text{ kg/m}^2$ zeigt deutlich, dass der Hauptanteil der Probanden mit einer Stärke von 66 Personen als normalgewichtig eingestuft werden kann (s.Abb.15).

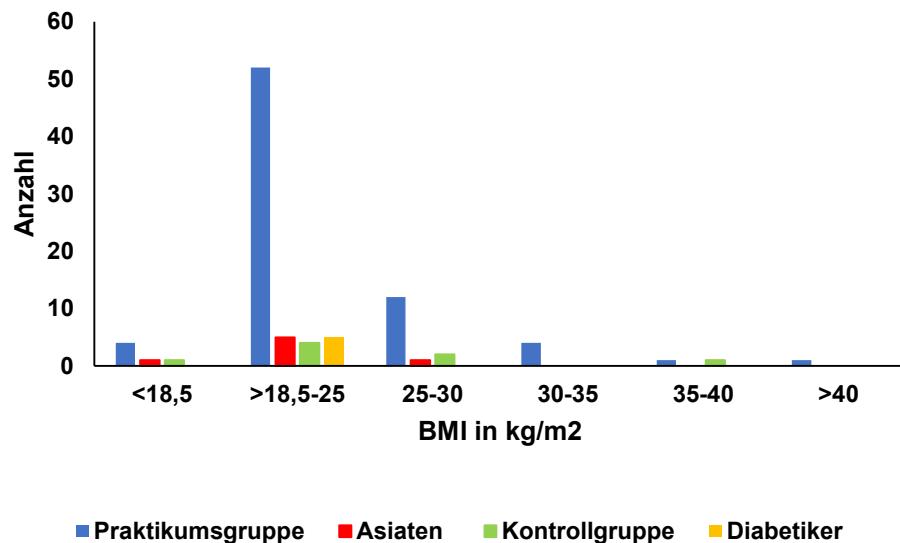


Abbildung 15 Diagramm: BMI-Verteilung in den Probandengruppen
 $n=94$, $\bar{x}=23 \text{ kg/m}^2$, $\sigma=4,58 \text{ kg/m}^2$, $\bar{x}_M=22 \text{ kg/m}^2$, $x_{75}=24,45 \text{ kg/m}^2$, (Säulendiagramm)

3.3 VORUNTERSUCHUNGEN

3.3.1 KONTROLLGRUPPE

Im Gegensatz zu den Probanden der Querschnittsstudie, welche selbst angaben, ob ophthalmologische Erkrankungen oder Operationen bekannt waren, erhielten die 13 Teilnehmer der Kohortenstudie eine augenärztliche Untersuchung und es wurde ein großes Blutbild erhoben. Alle Probanden der Kontrollgruppe wiesen aus ophthalmologischer Sicht einen altersentsprechenden Befund auf (s.Tab.8); bei den T1DM Probanden gab es Abweichungen (s. Kapitel 3.3.2.). Die Werte des großen Blutbildes lagen bei allen Teilnehmenden der Kohortenstudie im Normbereich.

Tabelle 8 Ophthalmologischer Befund

Untersuchung	Diagnose
Anamnese	keine Augen-OPs, keine Augenverletzungen, keine Augenentzündungen, keine Brille (Probanden 1, 2, 4, 7)/ Brille (Probanden 3,5,6,8)
Refraktion & Visus	Visus sc oder cc mindestens RA 1,0, LA 1,0
Spaltlampe und Fundusuntersuchung	Vordere Augenabschnitte: R/L Lider regelrecht, Bindegewebe reizfrei, Hornhaut klar, Vorderkammer tief und reizfrei, Linse klar, Iris regelrecht, Pupillen bds. isokor, seitengleich mit prompter Lichtreaktion Motilität bds. frei, keine Doppelbilder Fundus unbeeinflusst (Kontrollgruppe) oder in Mydriasis (T1DM Probanden): R/L Papille randscharf, vital, physiologisch exkaviert, Makula unauffällig, Gefäße regelrecht, Netzhaut anliegend, Amsler-Gitter-Test: bds. negativ
Intraokularer Druck	Altersentsprechender Befund
OCT	Unauffälliger Befund

Bei der Anamnese ergab sich folgender Sachverhalt:

- *Proband 1:* keine Vorerkrankungen bekannt
- *Proband 2:* keine Vorerkrankungen bekannt
- *Proband 3:* chronisch entzündliche Darmerkrankung mit Kortison in der Vergangenheit behandelt
- *Proband 4:* keine Vorerkrankungen bekannt
- *Proband 5:* als Kind arterielle Hypertonie mit rezidivierenden Nasenblutungen, zurzeit stabile Blutdruckwerte ohne Medikation
- *Proband 6:* arterielle Hypertonie mit Ramipril behandelt

- *Proband 7:* Belastungsasthma, Neurodermitis, Heuschnupfen; bei Bedarf mit antiallergischen Augentropfen behandelt
- *Proband 8:* Zustand nach Gürtelrose

3.3.2 DIABETES MELLITUS TYP 1

Folgende nicht altersentsprechende ophthalmologische Befunde wurden erhoben; diese betreffen aber nicht die brechenden Medien:

- *Proband MA:* bitemporale Gesichtsfeldausfälle bei unauffälligem Schädel-MRT; Visus cc RA 0,5, LA 0,7; RA Hordeolum externum des Oberlides, Bindehaut leicht injiziert; vereinzelte Pflastersteine peripher in der Funduskopie
- *Proband MS:* vereinzelte Pflastersteine peripher in der Funduskopie in Mydriasis
- *Proband SS:* leichte Tortuositas der Gefäße in der Funduskopie in Mydriasis

Bei der Anamnese ergab sich folgender Sachverhalt:

- *Proband BB:* T1DM, Erstdiagnose 1997, Hashimoto Thyreoiditis mit Schilddrüsenunterfunktion, Medikation: L-Thyroxin 150 μ g einmal täglich, Insulinpumpe mit FIASP
- *Proband MA:* T1DM, Erstdiagnose 2010, arterielle Hypertonie; Medikation: 10 Einheiten Insulin glargin, 1 Einheit Insulin lispro pro 10g Kohlenhydrate
- *Proband MS:* T1DM, Erstdiagnose 1999, Medikation: Insulinpumpe mit Insulin aspart
- *Proband SH:* T1DM, Erstdiagnose 1999, Hashimoto Thyreoiditis mit Schilddrüsenunterfunktion, Medikation: L-Thyroxin 50 μ g und 75 μ g einmal täglich im Wechsel, Antibabypille, Insulinpumpe mit Insulin aspart
- *Proband SS:* T1DM, Erstdiagnose 2008, Schilddrüsenunterfunktion; Medikation: L-Thyroxin 50 μ g täglich, Antibabypille, Insulinpumpe mit Insulin humalog

3.4 KONTROLLGRUPPE

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Kontrollgruppe aufgeführt. Die Analyse der Ergebnisse fokussierte sich dabei auf den Vergleich der Fluoreszenz mit anderen Messgrößen. Die Kontrollgruppe wurde an den vier Studientagen zu drei unterschiedlichen Tageszeiten untersucht: morgens im Nüchternzustand, nach dem Mittagessen postprandial und abends nach Einnahme eines stark glukosehaltigen Getränks.

3.4.1 RECHTES UND LINKES AUGE

Im Verlauf des ersten Studienabschnittes wurde für jedes Auge der acht Probanden die Autofluoreszenz der Linse insgesamt zwölf Mal bestimmt. Werden die erhobenen Fluoreszenzwerte für jedes Auge gemittelt, zeigen sich annährend gleiche Werte für das rechte und linke Auge wie in Tabelle 9 und Abbildung 16 dargestellt. Es zeigt sich, dass die Standardabweichung am rechten Auge meist höhere Werte annimmt. Die höchste Differenz der Fluoreszenz zwischen beiden Augen weist Proband 3 mit 412 und einem prozentualen Unterschied zwischen beiden Augen von

10,49% auf. Die geringste Abweichung findet sich bei Proband 8 mit einer rechts-links Fluoreszenzdifferenz von 11,9, welches einem prozentualen Unterschied von 0,39% entspricht.

In der grafischen Darstellung korrelieren die Fluoreszenzmittelwerte des rechten und des linken Auges signifikant ($r^2=0,94$, $p>0,001$). Wird der Betrag der Fluoreszenzdifferenz ermittelt, weichen die Augen durchschnittlich um $\bar{x}=162,1$ ($\pm 156,6$) ab.

Tabelle 9 Vergleich der Fluoreszenzmessungen des rechten und linken Auges

Probandennummer	Mittelwert Fluoreszenz		Betrag der Differenz beider Augen
	RA	LA	
1	2995	2939	55
2	2898	3234	335
3	3516	3928	412
4	3944	4012	68
5	3183	3470	287
6	2680	2638	42
7	2588	2504	83
8	3099	3087	11

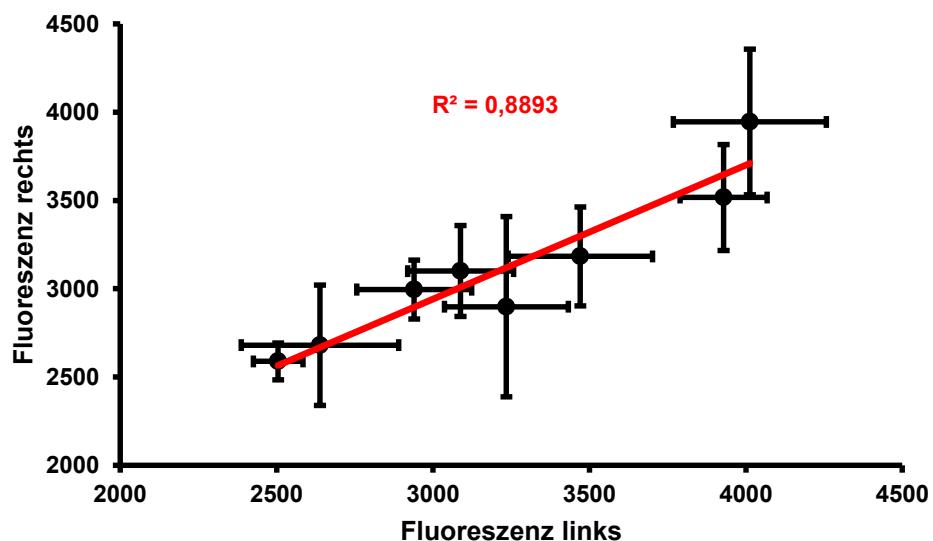


Abbildung 16 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenzmittelwerte des rechten und linken Auges (Kontrollgruppe)

n=8; Punktdiagramm mit Standardabweichung Fluoreszenzmittelwerte dargestellt, Regression $r^2=0,8893$, $p<0,001$

3.4.2 FLUORESZENZVERLAUF

Im Weiteren werden die tageszeitlichen Schwankungen der Fluoreszenz dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Fluoreszenzwerte abends höher sind als morgens (s.Abb.17). Dazu wurden für jeden Probanden die jeweils vier Nüchtern- und Abendwerte pro Auge gemittelt und die Fluoreszenzdifferenz zwischen den Zeitpunkten ermittelt. Die Differenz ist bei einigen Probanden sehr gering. Bei Proband 3 z.B. steigt die Fluoreszenz von 3665,2 (Nüchternwert) auf 3693,2 (Abendwert) an, was einer Erhöhung um 0,7% entspricht.

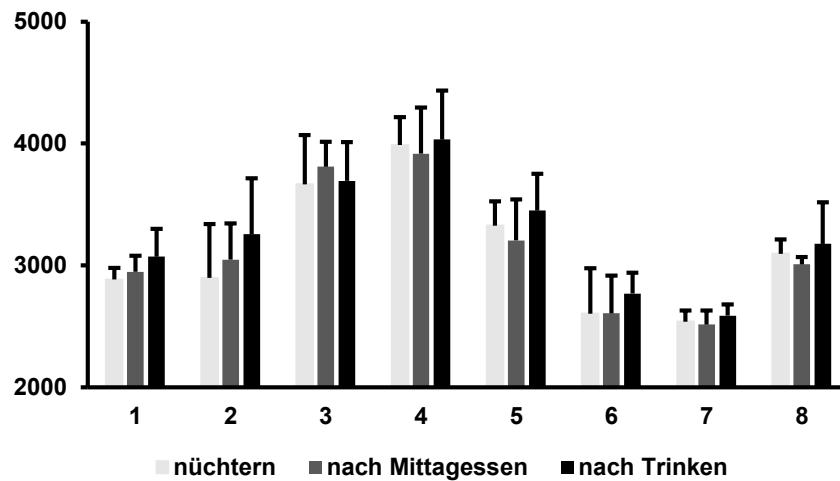


Abbildung 17 Diagramm: Fluoreszenzverlauf des Nüchtern-, Mittageessen- und Abendwertes (nach Trinken) auf die einzelnen Probanden aufgeteilt (Kontrollgruppe)
n=8, Säulendiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte nach einzelnen Probanden aufgeteilt

3.4.3 BLUTGLUKOSEVERLAUF

Die Spannbreite der Nüchternwerte beträgt 2,9 mmol/l (Minimum: 3,6 mmol/l; Maximum: 6,5 mmol/l) (s.Abb.18).

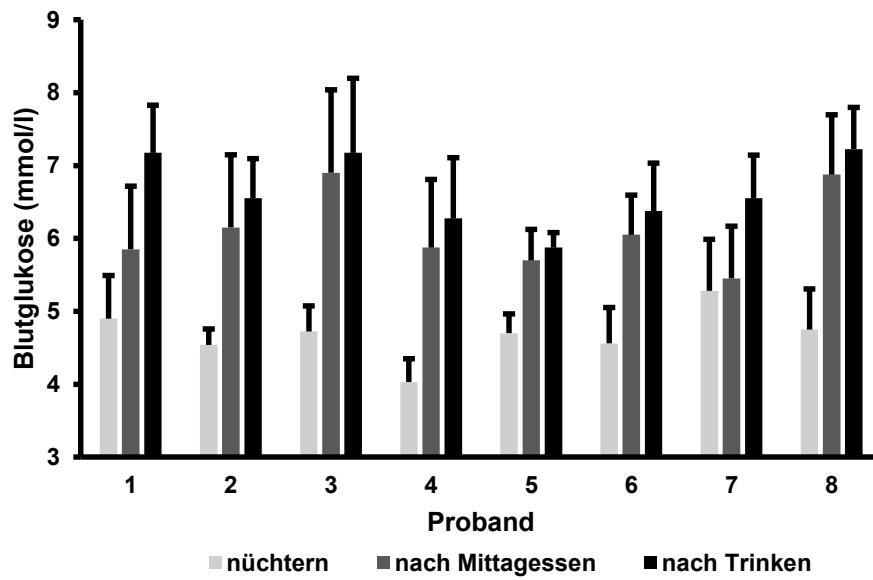


Abbildung 18 Diagramm: Blutglukoseverlauf aufgeteilt auf die jeweiligen Probanden zu den angegebenen Zeitpunkten (Kontrollgruppe)

n=8, Säulendiagramm mit Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts der Blutglukose nach einzelnen Probanden aufgeteilt

Die arithmetisch gemittelten Blutglukosewerte der Kontrollgruppe zeigen, dass der niedrigste Wert bei allen Probanden der Nüchternwert ist ($\bar{x}=4,68 \text{ mmol/l}$) und der höchste am Abend gemessen wurde ($\bar{x}=6,65 \text{ mmol/l}$). Der Spiegel nach oraler Nahrungsaufnahme ist divergenter. Bei

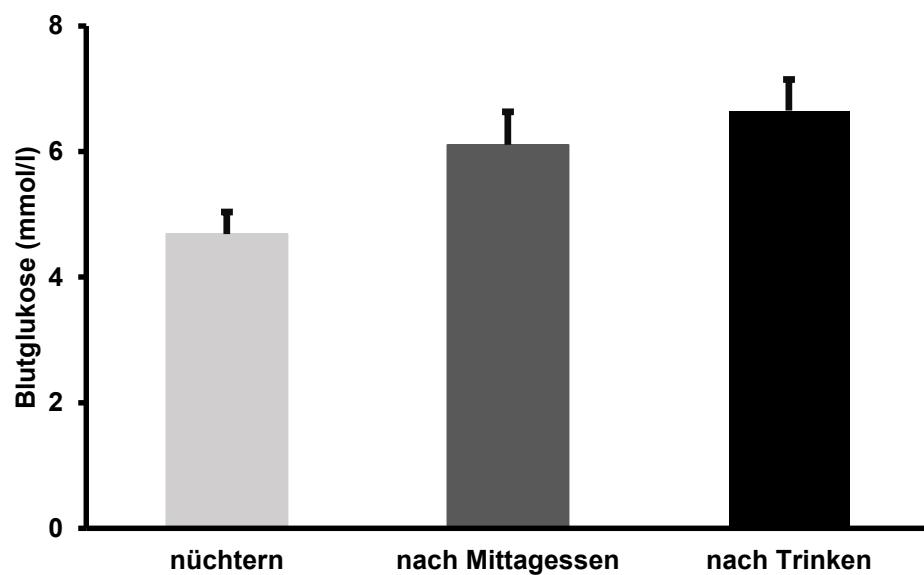


Abbildung 19 Diagramm: Blutglukose nüchtern, nach dem Mittagessen, nach trinken eines glukosehaltigen Getränkes (Kontrollgruppe)

n=8, Säulendiagramm mit Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts der Blutglukose

75% der Versuchsteilnehmer zeigte sich nach dem Trinken höhere Glukosekonzentrationen als nach dem Essen. Die Abbildung 19 stellt diese Ergebnisse zusammengefasst dar.

Wird der Variationskoeffizient betrachtet, zeigt sich, dass die Blutglukosewerte nach dem Mittagessen ($v=14,56\%$) am stärksten streuen, gefolgt von den Nüchternwerten ($v=11,9\%$) und am wenigsten streuen die Werte abends ($v=11,43\%$).

3.4.4 HbA1c

In der Kontrollgruppe zeigte sich eine geringe Wertespanne von 5,17 mmol/mol des Langezeitblutzuckers HbA1c. Der kleinste Werte des HbA1c lag bei 30,5 mmol/mol und das Maximum bei 35,67 mmol/mol. Der Mittelwert der Gruppe betrug $32,92 \pm 0,1,77$ mmol/mol (s. Abb.20).

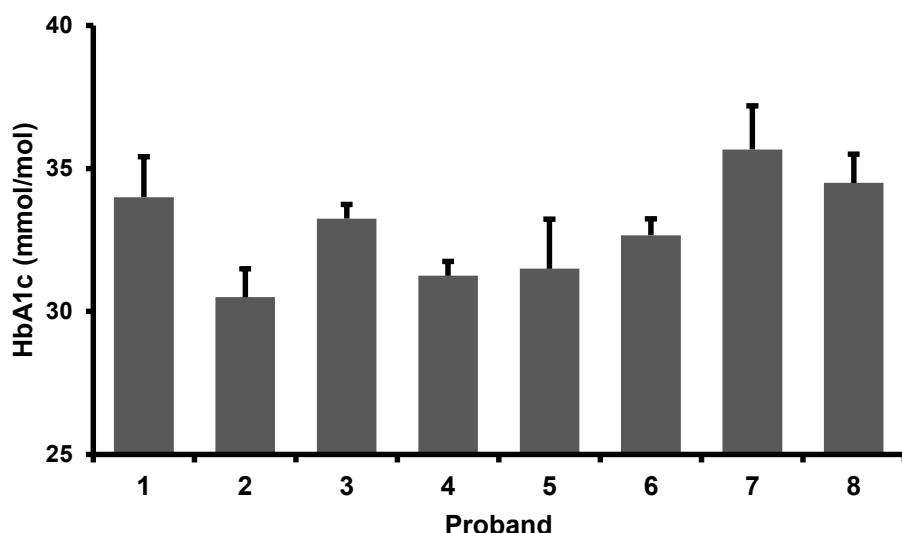


Abbildung 20 Diagramm: HbA1c aufgeteilt auf die Probanden (Kontrollgruppe)

n=8, Säulendiagramm mit Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts des HbA1c nach einzelnen Probanden aufgeteilt

Wird nun die Abhängigkeit der Fluoreszenz vom HbA1c-Wert überprüft, kann in der Kontrollgruppe keine signifikanten Abhängigkeiten festgestellt werden (s.Abb.21). Die Punktewerte im Diagramm sind nicht linear zusammenhängend.

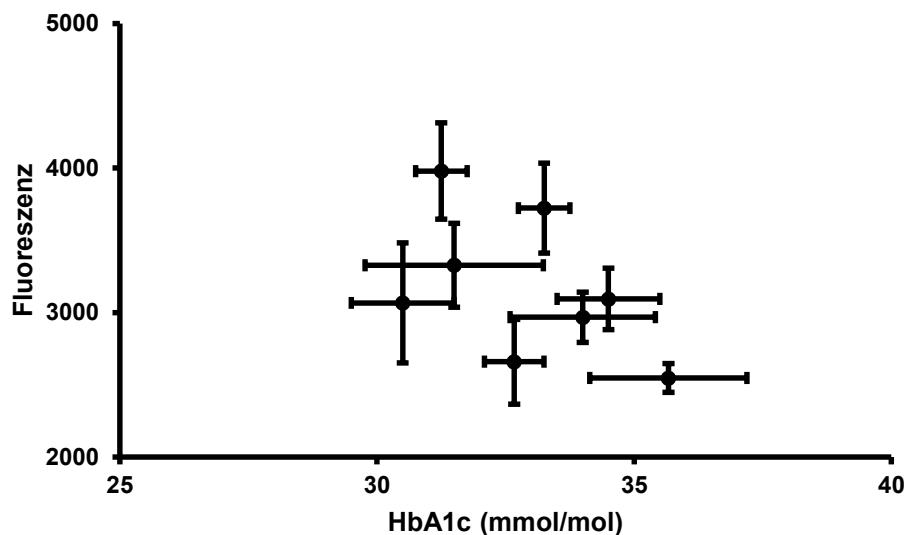


Abbildung 21 Diagramm: Vergleich Fluoreszenz mit HbA1c (Kontrollgruppe)
n=8, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwert

3.4.5 ALTER

Die Altersspanne der Kontrollgruppe beträgt 20 bis 31 Jahre. Es wurde die Abhängigkeit der Autofluoreszenz vom Alter untersucht. Im Diagramm (s.Abb.22) wird deutlich, dass die Fluoreszenz der Augenlinse mit dem Alter zunimmt, vorausgesetzt die beiden Probanden (Proband 3 und Proband 4), welche über dem großen Wertepool der Kontrollgruppe liegen, werden nicht beachtet. Proband 3 mit für seine Altersgruppe deutlich erhöhten Fluoreszenzwerten stammt aus dem asiatischen Raum; Proband 4 nahm aufgrund seiner Vorerkrankung über Jahre hinweg Kortison ein. Wird eine Regression mit den verbliebenen n=6 Wertepaaren durchgeführt beträgt $r^2=0,83$, das heißt, die Fluoreszenz wird zu 83% vom Probandenalter beeinflusst und ist dabei signifikant ($p=0,0119$).

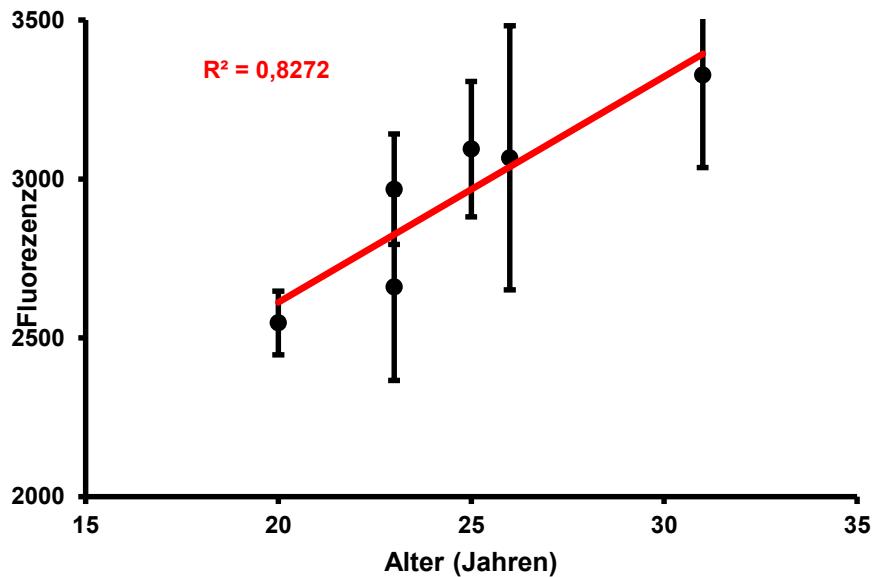


Abbildung 22 Diagramm: Vergleich Fluoreszenz mit Probandenalter (Kontrollgruppe)
n=6, ohne Probanden 3 und 4, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,8276$, $p<0,05$

3.4.6 BMI

Im Weiteren wird der Einfluss des BMIs auf die Autofluoreszenz betrachtet. Insgesamt zeigen die Werte mit einem Minimum von $18,4 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von 37 kg/m^2 eine große Streuung. In der Abbildung 23 zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Höhe der Fluoreszenz.

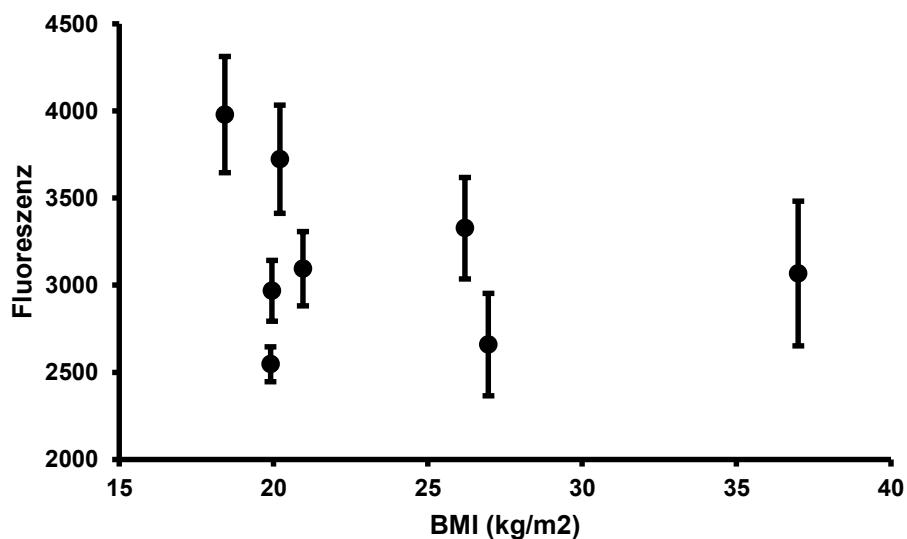


Abbildung 23 Diagramm: Vergleich Fluoreszenz mit BMI (Kontrollgruppe)
n=8, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

3.4.7 LINSENDICKE

Die Linsendicke des Auges wurde mit dem ClearPath und dem AC Master bestimmt. Die mit dem ClearPath gemessene Linsendicke weicht gegenüber der Linsendicke, welche mit dem AC Master bestimmt wurde, ab. Am rechten Auge zu 47,6% ($r^2=0,4763$) und zu 31% ($r^2=0,3104$) am linken Auge konnte eine Übereinstimmung festgestellt werden (s.Abb.24). Damit ist der Zusammenhang der beiden Messmethoden mit $p>0,05$ nicht signifikant.

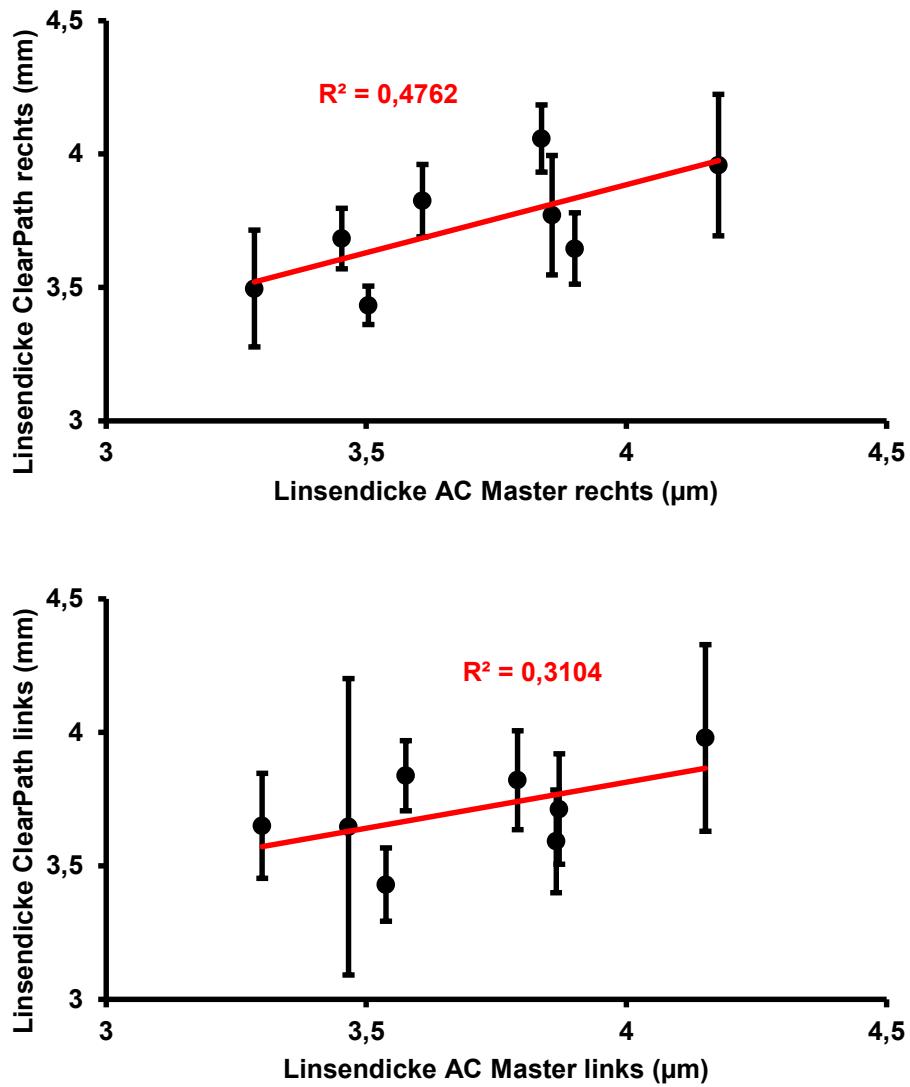


Abbildung 24 Diagramm: Vergleich der Linsendicke mit zwei verschiedenen Messmethoden ClearPath und AC Master für rechtes und linkes Auge (Kontrollgruppe)

RA und LA gemittelt, n=8, Punktdiagramme mit Standardabweichung für das ClearPath des arithmetischen Mittelwerts der Linsendicke, Regression RA: $r^2=0,4762$, p=0,0582, LA: $r^2=0,3104$, p=0,1514

3.4.8 TRIGLYCERIDE

Es zeigte sich keine Abhängigkeit der Fluoreszenz von den Triglyceriden im Blut. Wie Abbildung 25 zeigt, ist keine Regression der Werte möglich.

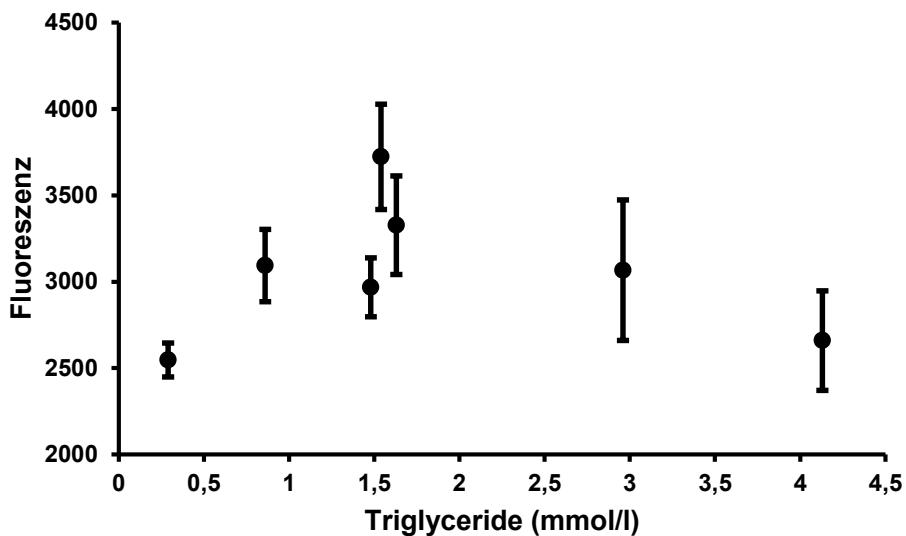


Abbildung 25 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit den Triglyceriden (Kontrollgruppe)
n=8, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

3.4.9 AGES

Eine Abhängigkeit zwischen den im venösen Vollblut gemessenen AGEs und der Fluoreszenz konnte mit einem $r^2=0,3328$ nicht festgestellt werden (s.Abb.26). Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p=0,31$).

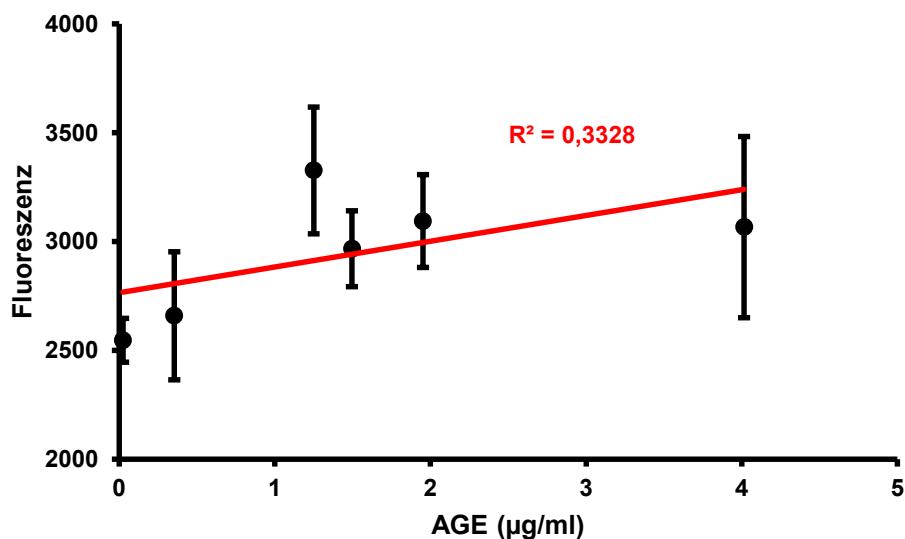


Abbildung 26 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit den AGEs (Kontrollgruppe)
n=6, ohne Probanden 3 und 4, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,3328$, Signifikanz $p > 0,1$

Werden nun die sRAGE mit der Fluoreszenz verglichen, zeigt sich eine negative Abhängigkeit (s.Abb.27). Je höher die Werte für sRAGE sind, desto niedrigere Fluoreszenzwerte sind zu messen. Dieses Ergebnis hat einen Korrelationskoeffizienten von $r^2=0,6122$ und ist signifikant ($p=0,0659$).

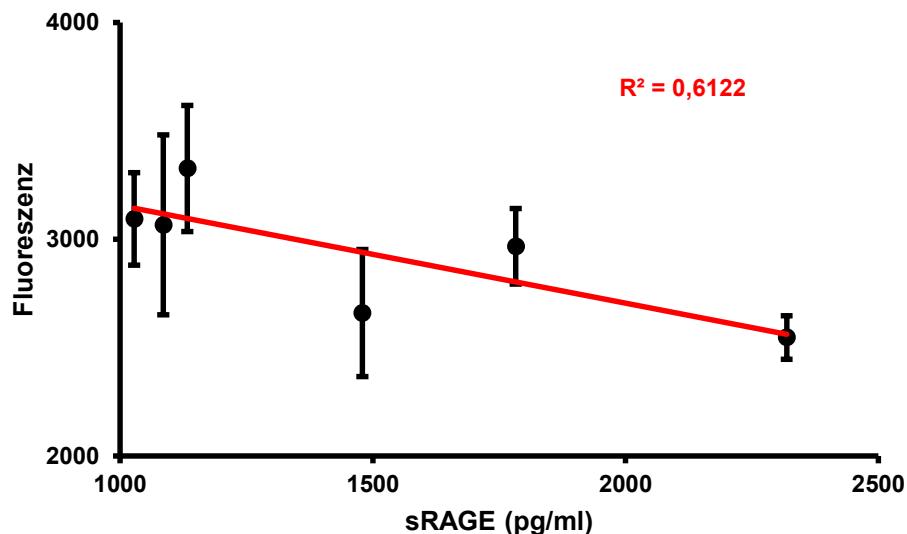


Abbildung 27 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit den sRAGEs (Kontrollgruppe)
n=6, ohne Probanden 3 und 4, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,6122$, Signifikanz p = 0,0659

3.5 DIABETES MELLITUS TYP 1 PROBANDEN

3.5.1 HbA1C

Zunächst wurde die Abhängigkeit von der Fluoreszenz und dem HbA1c-Wert betrachtet. Bei einer Probandenanzahl von fünf Teilnehmenden und einer Streuung der Werte ($v=17,50\%$), zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,42 kann ein möglicher linearer Zusammenhang aber angenommen werden. In Abbildung 28 wird die Streuung der Werte verdeutlicht.

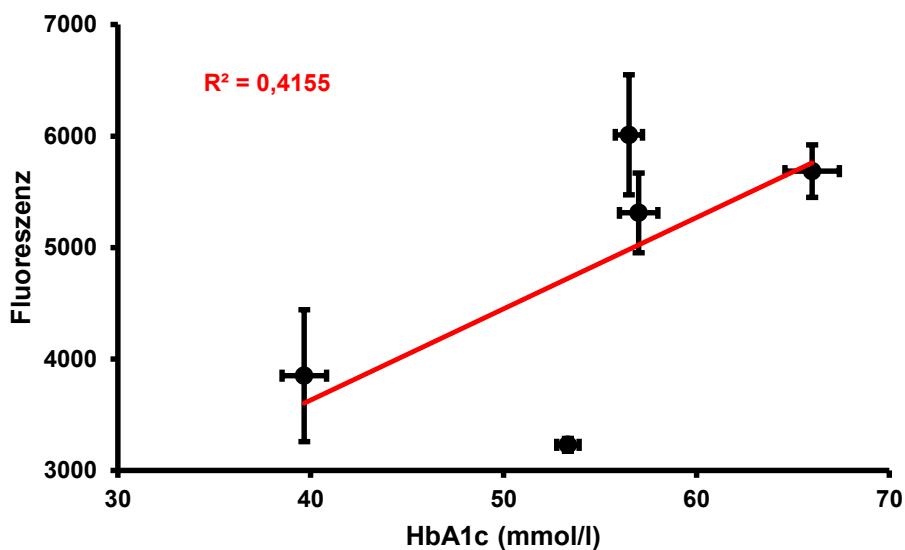


Abbildung 28 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit dem HbA1c-Wert (T1DM)

n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung mit Fluoreszenz- und HbA1c-Mittelwerte, Regression $r^2=0,4155$, $p>0,1$

3.5.2 ALTER

Bei den T1DM konnte keine Abhängigkeit zwischen Alter und Fluoreszenz festgestellt werden. Hier weichen die Mittelwerte für Fluoreszenz über einen Bereich von 6011,23 ($\sigma=589,25$; $n=1$) für die 22-Jährigen und 3850,87 ($SD=391$; $n=1$) für die 29-Jährigen sehr stark voneinander ab. Die Altersgruppe der 23-Jährigen enthält mit $n=2$ die größte Teilnehmeranzahl und ebenso die größte Abweichung ($SD=1294,23$). Im Punktediagramm (s.Abb.29) zeigt sich keine lineare Abhängigkeit beider Größen.

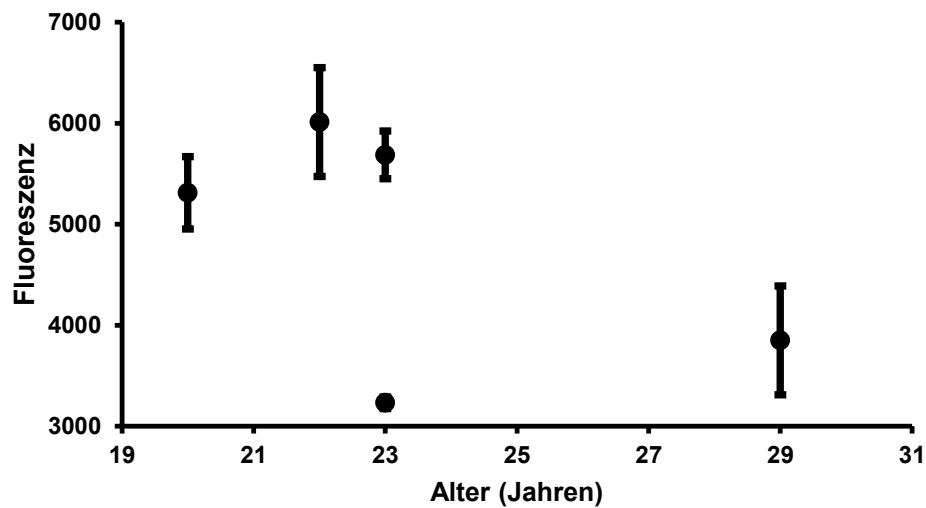


Abbildung 29 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit dem Probandenalter (T1DM)
n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

3.5.3 BMI

Der Einfluss des BMIs auf die Autofluoreszenz wird in Abbildung 30 betrachtet. Insgesamt zeigen die Werte eine geringe Streuung mit einem Minimum von $20,2 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $22,15 \text{ kg/m}^2$. Es zeige sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Höhe der Fluoreszenz.

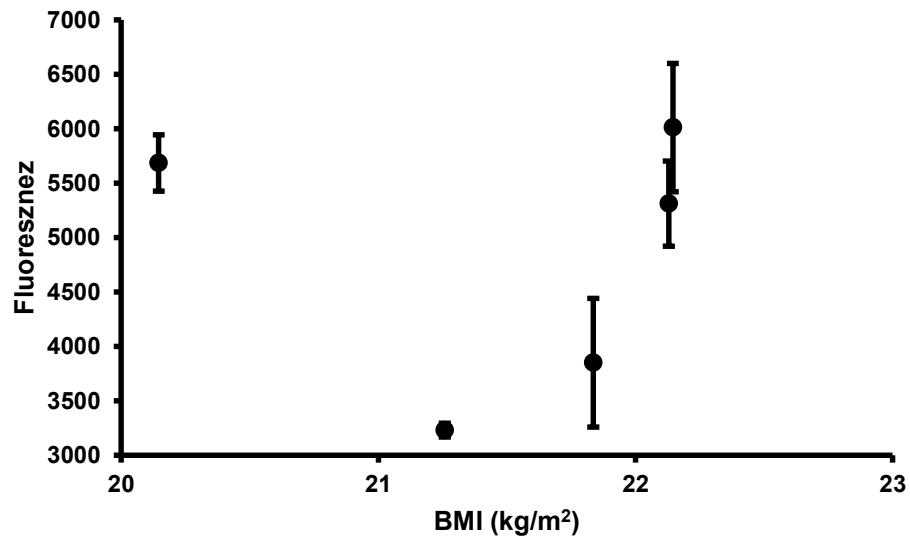


Abbildung 30 Diagramm: Vergleich Fluoreszenz mit BMI (T1DM)
n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

3.5.4 LINSENDICKE

Im Vergleich der beiden Messmethoden AC Master und ClearPath zur Bestimmung der Linsendicke zeigte sich bei den T1DM Probanden am linken Auge eine bessere Korrelation als am rechten Auge. Für den Korrelationskoeffizienten wurde mit $r^2=0,8937$ am linken Auge eine höhere Übereinstimmung ermittelt als am rechten Auge, wo der Korrelationskoeffizient $r^2=0,7494$ beträgt. Das Ergebnis am linken Auge ($p < 0,05$) ist signifikanter als am rechten Auge ($p > 0,05$). Abbildung 31 stellt den entsprechenden Sachverhalt grafisch dar.

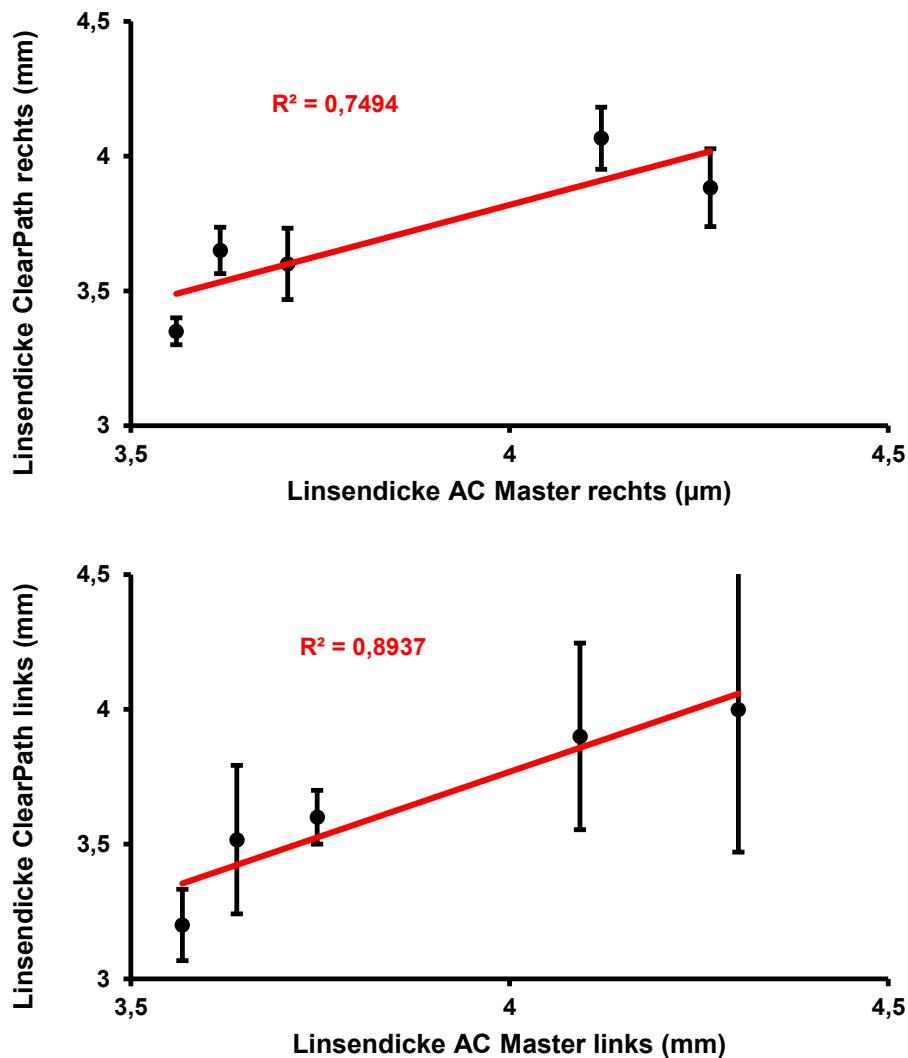


Abbildung 31 Diagramm: Vergleich der Linsendicke mit zwei verschiedenen Messmethoden ClearPath und AC Master für rechtes und linkes Auge (T1DM)
RA und LA gemittelt, n=5, Punktdiagramme mit Standardabweichung für das ClearPath des arithmetischen Mittelwerts der Linsendicke, Regression RA: $r^2=0,7494$, p=0,0579, LA: $r^2=0,8937$, p=0,0152

3.5.5 TRIGLYCERIDE

Eine Abhängigkeit der Fluoreszenz von den Triglyceriden im Blut konnte nicht festgestellt. Eine Regression der Werte ist, wie in Abbildung 32 dargestellt, nicht möglich.

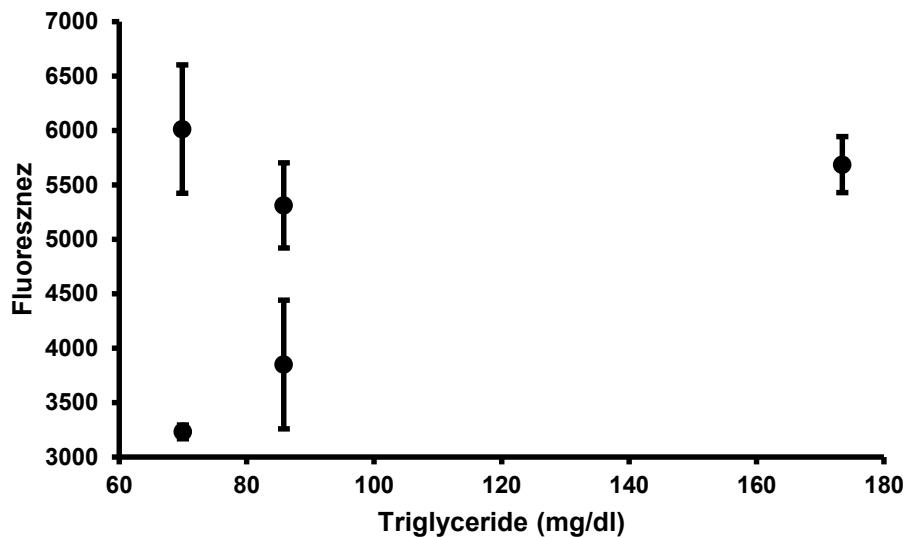


Abbildung 32 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit den Triglyceriden (T1DM)
n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

3.5.6 AGES

Der Vergleich von Fluoreszenz und AGEs zeigte in der Diabetiker-Gruppe keine Korrelation auf. Die Regression ergab $r^2=0,3328$ und $p=0,49$ (s.Abb.33).

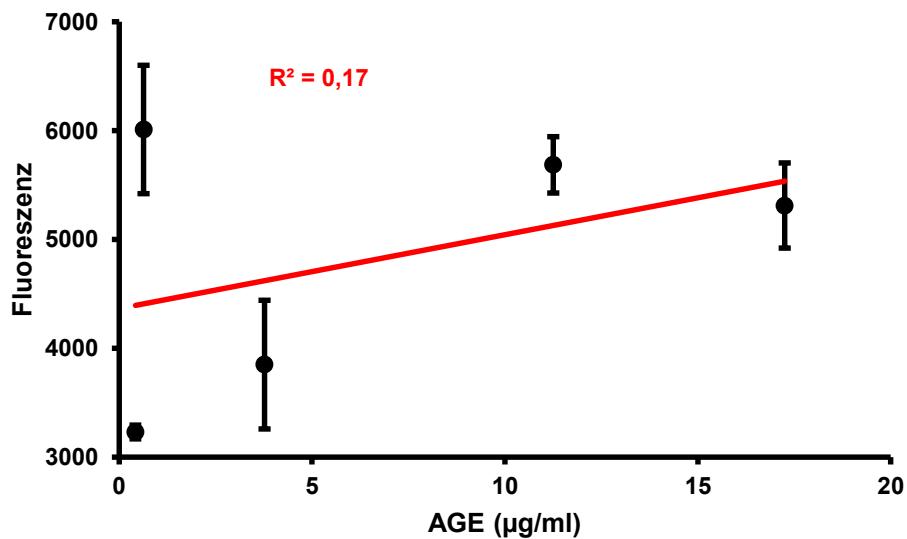
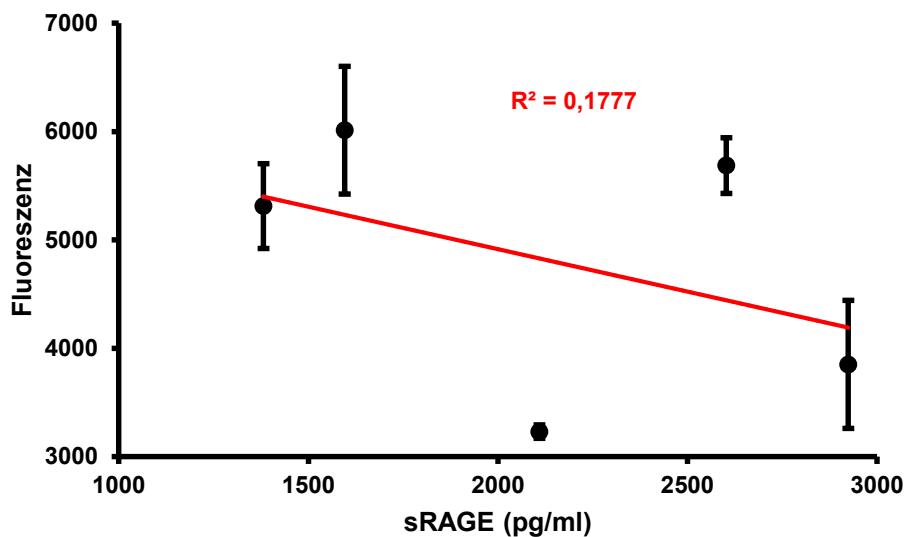


Abbildung 33 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit den AGEs (T1DM)
n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,17$, Signifikanz $p > 0,1$

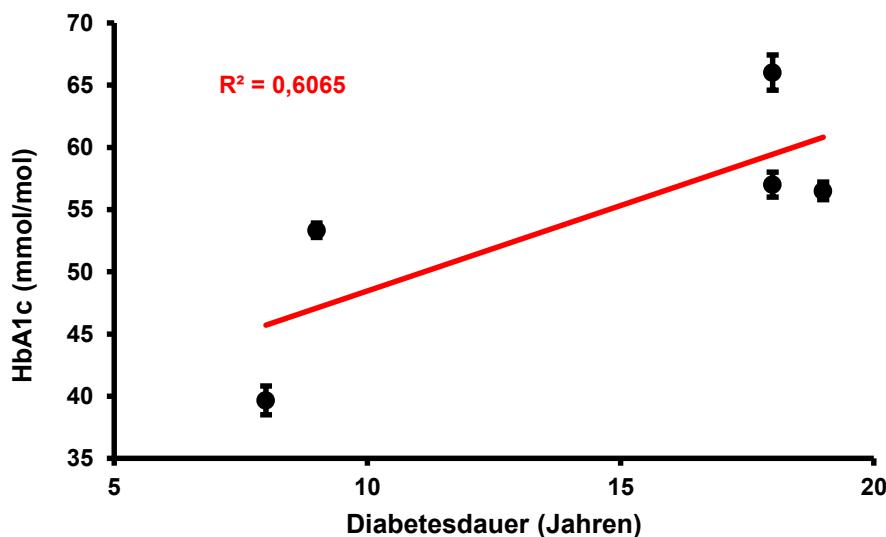
Eine Regression der sRAGE mit der Fluoreszenz ergab ebenfalls keine Abhängigkeit der beiden Größen miteinander. Es berechnet sich ein $r^2=0,177$ und $p=0,49$ (s.Abb.34).

**Abbildung 34 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit den sRAGEs (T1DM)**

n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,1777$, Signifikanz $p > 0,1$

3.5.7 DIABETESDAUER

Im Folgenden wird der Einfluss des Diabetes mellitus mithilfe der Erkrankungsdauer, weiterhin Diabetesdauer genannt, betrachtet. Wird die Diabetesdauer mit dem HbA1c verglichen, fällt eine positive Korrelation auf ($r^2=0,62$) (s.Abb.35). Allerdings ist die Signifikanz schwach ($p>0,05$). Es zeigt sich, dass die Diabetesdauer einen Einfluss auf die Fluoreszenz der Augenlinse hat (s.Abb.36). Die lineare Regression beträgt $r^2=0,92$. Die Fluoreszenz korreliert mit der Dauer der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 1 linear und erklärt 92% der Variabilität der Fluoreszenz. Der Zusammenhang ist signifikant ($p<0,5$).

**Abbildung 35 Diagramm: Vergleich des HbA1c mit der Krankheitszeitspanne (T1DM)**

n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung des HbA1c, $r^2=0,6169$, $p>0,1$

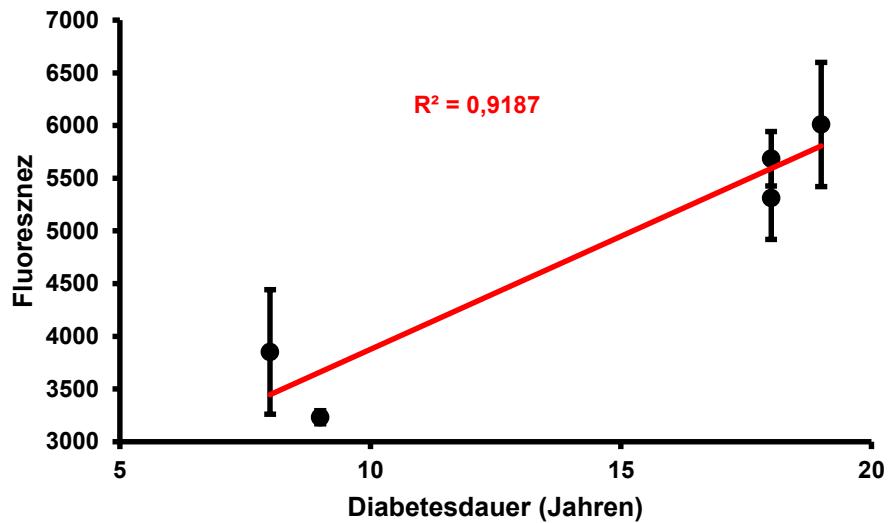


Abbildung 36 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit der Diabetesdauer (T1DM)
n=5, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, $r^2=0,9162$, $p<0,05$

3.6 PRAKTIKUMSGRUPPE

3.6.1 RECHTES UND LINKES AUGE

Die Fluoreszenzmittelwerte des rechten und des linken Auges korrelieren in der Praktikumsgruppe signifikant ($r^2=0,8971$, $p>0,001$). Der Mittelwert aller Probanden für die Seitenabweichung beträgt mit $n=2$ Messungen pro Auge 192,39 ($\pm 173,92$). Damit schwanken die Fluoreszenzwerte für rechtes und linkes Auge in der Praktikumsgruppe deutlich stärker. Mit einer Probandenstärke von $n=73$ der Praktikumsgruppe und eine Stärke $n=8$ der Kontrollgruppe zeigt der Variationskoeffizient auf, dass die Praktikumsgruppe enger streut ($v=90,3\%$) als die Kontrollgruppe ($v=96,6\%$) (s.Abb.37).

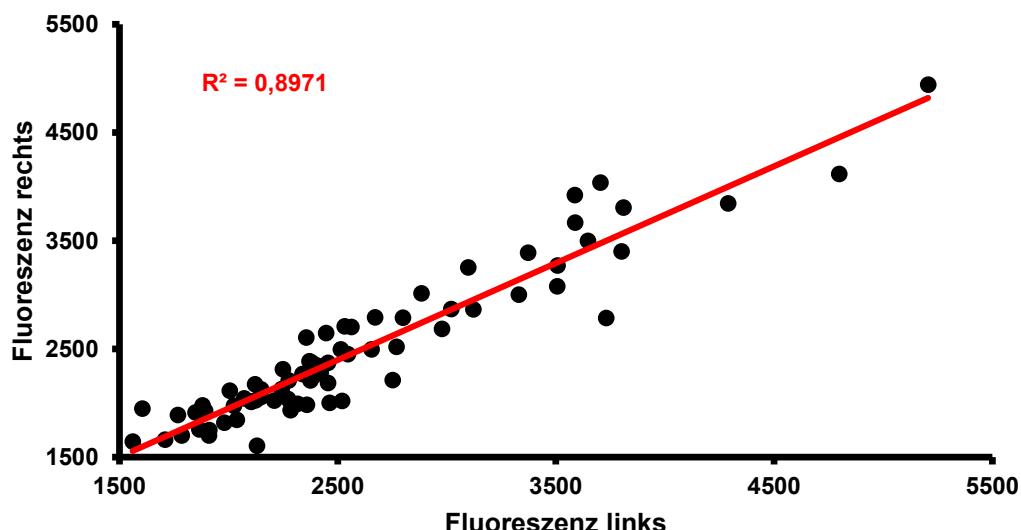


Abbildung 37 Diagramm: Vergleich Fluoreszenzmittelwerte des rechten und linken Auges (Praktikumsguppe)

$n=73$, Punktdiagramm ohne Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,8971$, $p<0,001$

3.6.2 BLUTGLUKOSEVERLAUF

Eine signifikante Erhöhung des Blutglukosespiegels nach einfaktorieller Varianzanalyse (Anova) zeigt sich bei der Praktikumsgruppe nach dem Mittagessen (s.Abb.38). Die Spannweite der Praktikumsgruppe war mit einem Minimum von 4,3 mmol/l und einem Maximum von 6,9 mmol/l deutlich stärker nach rechts verschoben als in der Kontrollgruppe und hat damit einen kleineren Wertebereich von 2,6 mmol/l. Der Nüchternwert wurde bei den Teilnehmenden nur einmal am Praktikumstag bestimmt. Wird zudem der Median beider Gruppen betrachtet, deutet sich eine Rechtsverschiebung der Praktikumsgruppe ($\tilde{x}=5,45$) gegenüber den Nüchternwerten der Kontrollgruppe ($\tilde{x}=4,6$) an.

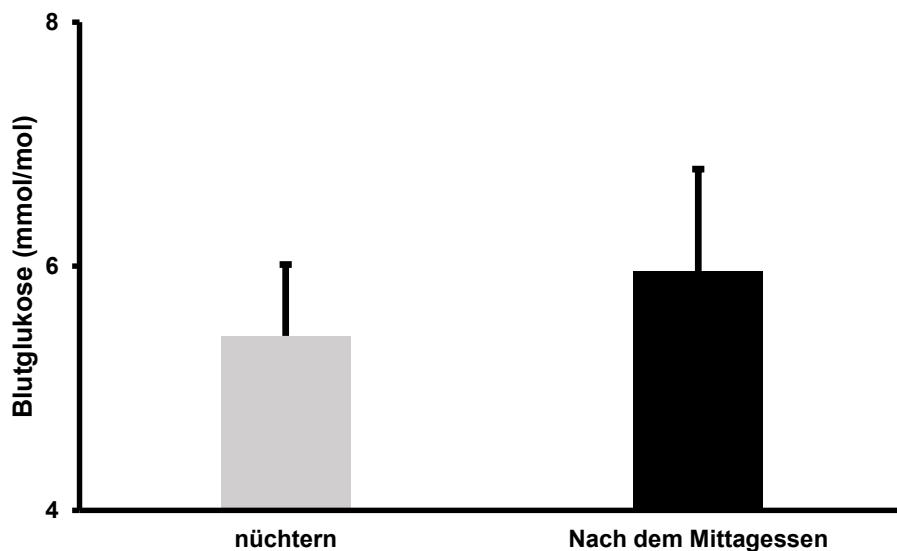


Abbildung 38 Diagramm: Blutglukoseverlauf nüchtern und nach dem Essen (Praktikumsgruppe)
n=67, Säulendiagramm mit Standardabweichung der arithmetischen Mittelwerte der Blutglukose

3.6.3 ORALER GLUKOSETOLERANZTEST

Die Blutglukosekonzentration über den definierten Zeitraum des oGTT im Praktikumsversuch verläuft verschoben wellenförmig (s.Abb.39). Dabei wurden die höchsten Blutglukosewerte nach 30 Minuten ($\bar{x}=9,2 \text{ mmol/l}$) und die stärksten Schwankungen ($\pm 1,7 \text{ mmol/l}$) gemessen (s.Tab.10). Der niedrigste Wert mit den minimalsten Abweichungen ist der Nüchternwert (($\bar{x}=5,5 \text{ mmol/l} \pm 0,6$). Nach zwei Stunden sinkt die Blutkonzentration um 30% und erreicht ein lokales Minimum ($\bar{x}=6,5 \text{ mmol/l} \pm 1,6$). Der 120 Minutenwert streut mit $v=23,94\%$ im Vergleich zu den anderen vier Messzeitpunkten am stärksten.

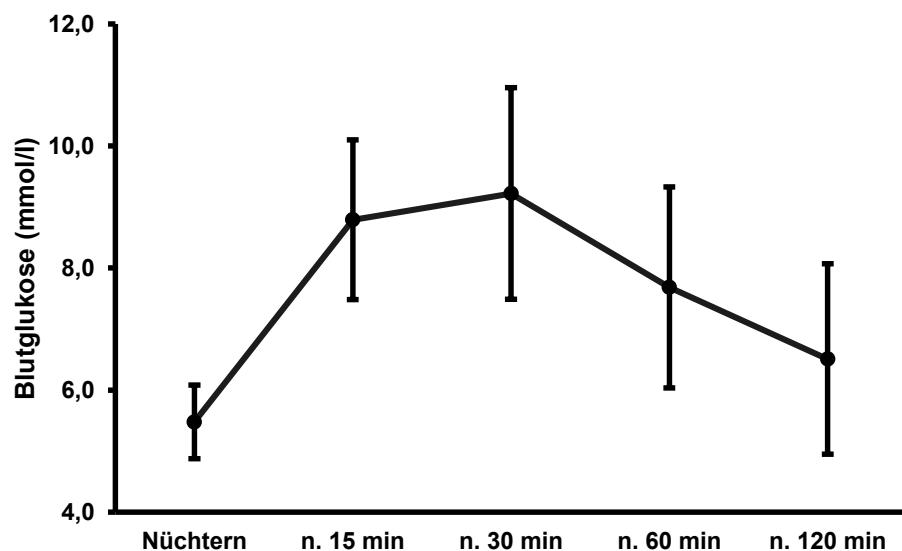


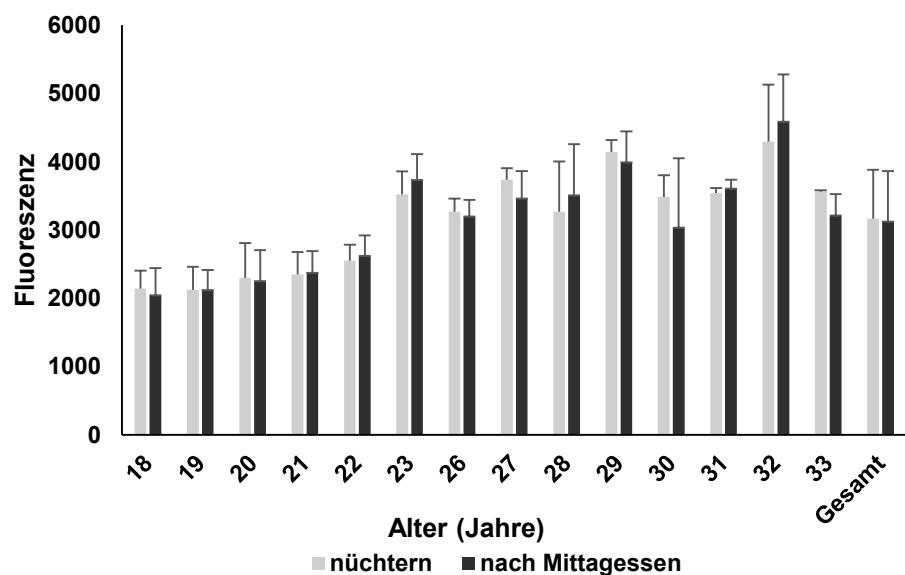
Abbildung 39 Diagramm: Oraler Glukosetoleranztest (Praktikumsgruppe)
n=74, verbundenes Punktdiagramm mit Standardabweichung der Blutglukosemittelwerte zu den entsprechenden Zeitpunkten

Tabelle 10 arithmetisch gemittelte Blutglukosekonzentrationen des Oralen Glukosetoleranz-Test, n=74

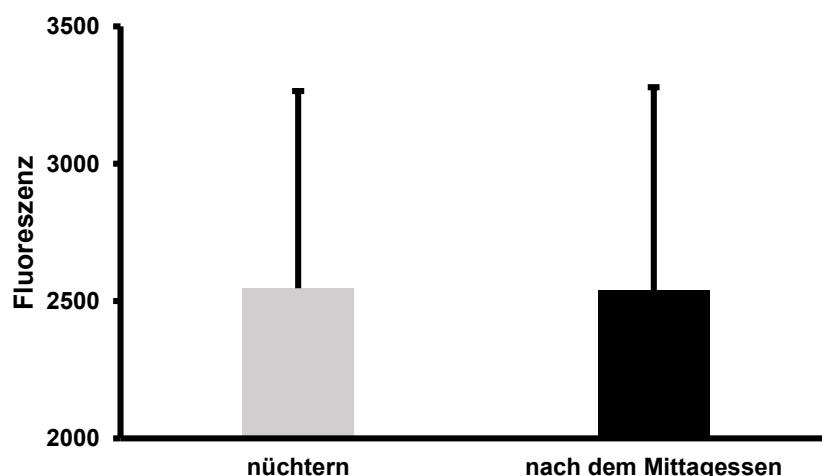
Messzeitpunkt BG	Nüchtern	n. 15 min	n. 30 min	n. 60 min	n. 120 min
Mittelwert in mmol/l	5,5	8,8	9,2	7,7	6,5
SD in mmol/l	0,6	1,3	1,7	1,6	1,6

3.6.4 FLUORESZENZVERLAUF

Bei der Praktikumsgruppe, welche morgens nüchtern und nach dem Mittagessen gemessen wurde, zeigt sich keine Abhängigkeit der Fluoreszenz zum Messzeitpunkt. Die Aufteilung der gemittelten Floreszenzen auf die Altersgruppen ergibt keinen einheitlichen Verlauf der Fluoreszenz (s.Abb.41).

**Abbildung 41 Diagramm: Fluoreszenzverlauf Praktikumsgruppe nüchtern und nach Mittagesessen (Praktikumsgruppe)**

n=74, nach Altersgruppen aufgeteilt, Säulendiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

**Abbildung 40 Diagramm: Fluoreszenzverlauf nüchtern und nach Mittagesessen (Praktikumsgruppe)**

n=67, Säulendiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

Wird die gesamte gemittelte Praktikumsgruppe betrachtet, sinkt die Fluoreszenz zur Mittagszeit um 0,26% (s.Abb.40). Die Gruppe der 19-Jährigen ($n=22$) zeigt die minimalste Veränderung. Der morgendliche Fluoreszenzwert liegt bei 2123,99. Nach dem Mittagessen sinkt er auf 2123,15. Das entspricht einer Verringerung um 0,04%.

3.6.5 HbA1c

Bei Betrachtung des HbA1c zeigt sich eine Spannweite der Werte von 12 mmol/mol mit einem Minimum von 28 mmol/mol und einem Maximum von 40 mmol/mol. Der Mittelwert beträgt 32,15 mmol/mol $\pm 2,2$.

Es berechnet sich ein $r^2 = 0,0478$ und $p=0,0614$, wenn die Abhängigkeit des HbA1cs mit dem Alter betrachtet wird (s.Abb.42).

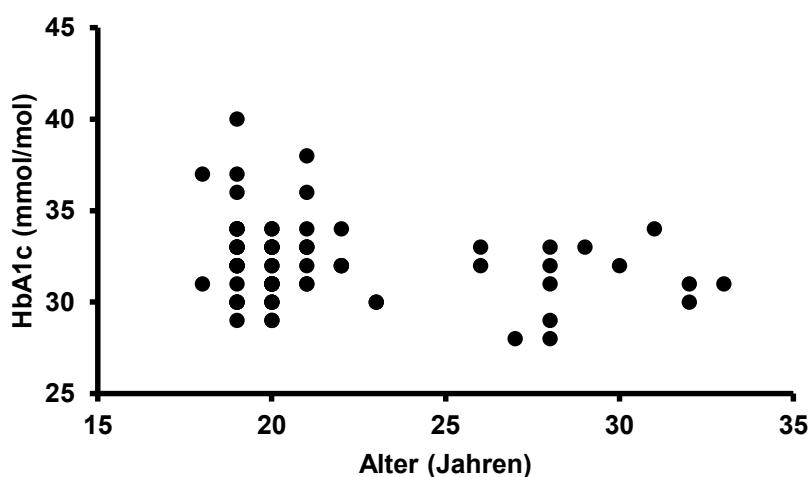


Abbildung 42 Diagramm: HbA1c nach Alter aufgetragen (Praktikumsgruppe)
n=74, Punktdiagramm, Regression $r^2=0,0478$, $p>0,05$

Werden Fluoreszenz und HbA1c verglichen, ist ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit festzustellen (s.Abb.43). Die Punktswerte im Diagramm sind nicht linear zusammenhängend.

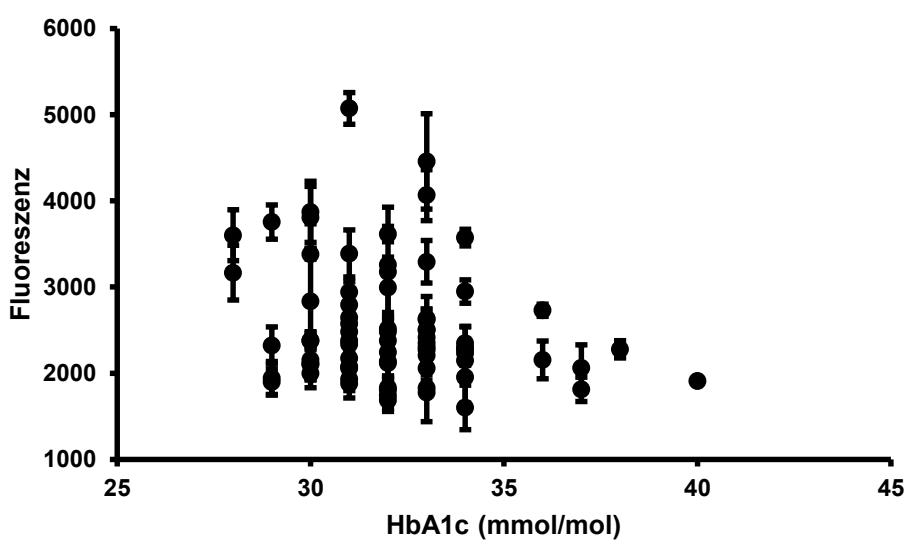


Abbildung 43 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit HbA1c (Praktikumsgruppe)
n=74, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

3.6.6 ALTER

Die Studenten in der Querschnittsstudie waren zwischen 18 und 33 Jahren alt. Es konnte gezeigt werden, dass mit fortgeschrittenem Alter die Werte ansteigen. Liegt der Fluoreszenzmittelwert der 18-Jährigen ($n=2$) noch bei 2094,51, so steigt der Mittelwert um 47,16 % bei den 32-Jährigen ($n=2$) auf 4441,5. Bei Regression der Daten in Bezug auf Fluoreszenz und Alter wird ein Korrelationswert $r^2=0,6349$, bei $p<0,0001$ ($n=74$) errechnet, womit der Zusammenhang signifikant ist (s.Abb.44).

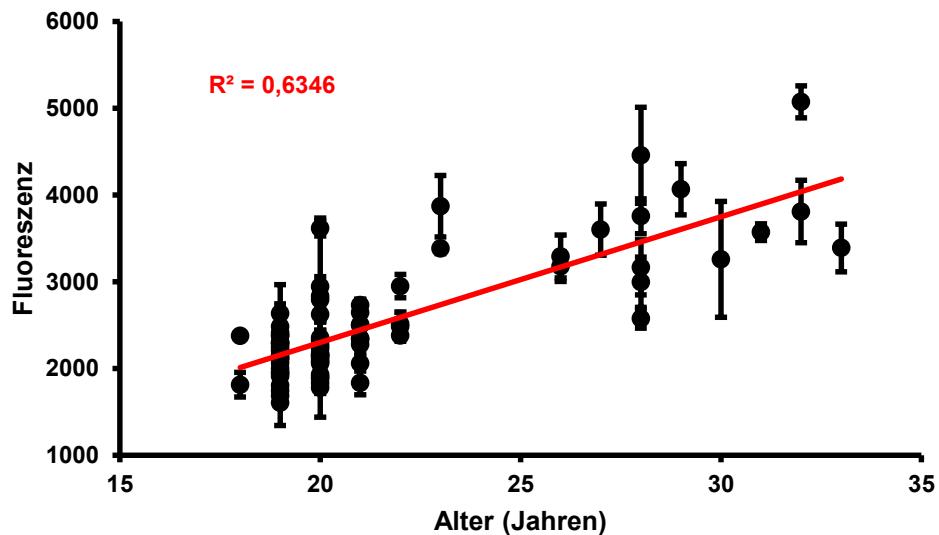


Abbildung 45 Diagramm: Vergleich Fluoreszenz mit Probandenalter (Praktikumsgruppe)
 $n=74$, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenz, Regression $r^2=0,6349$, $p<0,0001$

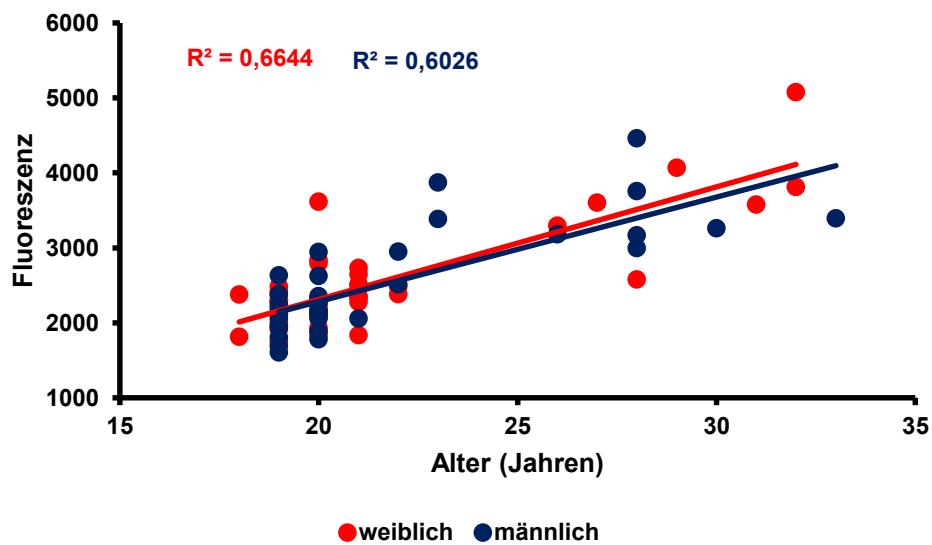


Abbildung 44 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit dem Probandenalter nach Geschlecht aufgetrennt (Praktikumsgruppe)
Männer (blau): $n=35$, Frauen(rot): $n=39$, Punktdiagramm der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,6034$, $p<0,0001$

Wird die Praktikumsgruppe nach ihrem Geschlecht und den dazu gehörigen Fluoreszenzwerten aufgeteilt, zeigt sich, dass die Fluoreszenzwerte bei den weiblichen Studenten im Alter geringfügig schneller ansteigen als bei den männlichen Probanden (Abb.45). Die Abhängigkeit ist bei beiden Geschlechtern signifikant.

3.6.7 BMI

Bei allen Probanden wurde der BMI mitbestimmt. Es zeigt sich auch in der Praktikumsgruppe kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Fluoreszenz und dem BMI (s. Abb.46). Eine Regression ergibt den r^2 -Wert nahe bei null mit einem Erklärungsgehalt des BMI von 8,12% für die Fluoreszenz.

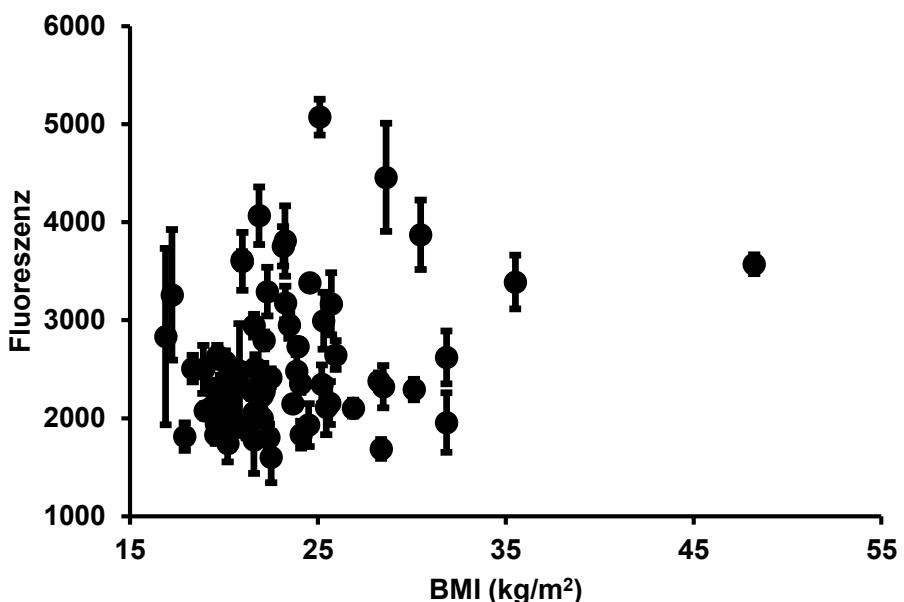


Abbildung 46 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit dem BMI (Praktikumsgruppe)
n=74, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Regression $r^2=0,0812$, $p=0,0139$

3.6.8 KONTAKTLINSEN

Einige Probanden sind Kontaktlinsenträger. Im Folgenden wird die Abhängigkeit der Fluoreszenz auf das Tragen von Kontaktlinsen überprüft. Wie in Abbildung 47 ersichtlich, ergab sich kein linearer statistischer Zusammenhang zwischen den Probanden, welche bei der Messung Kontaktlinsen trugen und jenen, die keine trugen. Im Punktediagramm integrieren sich die Fluoreszenzwerte der Kontaktlinsenträger in die Gesamtpopulation.

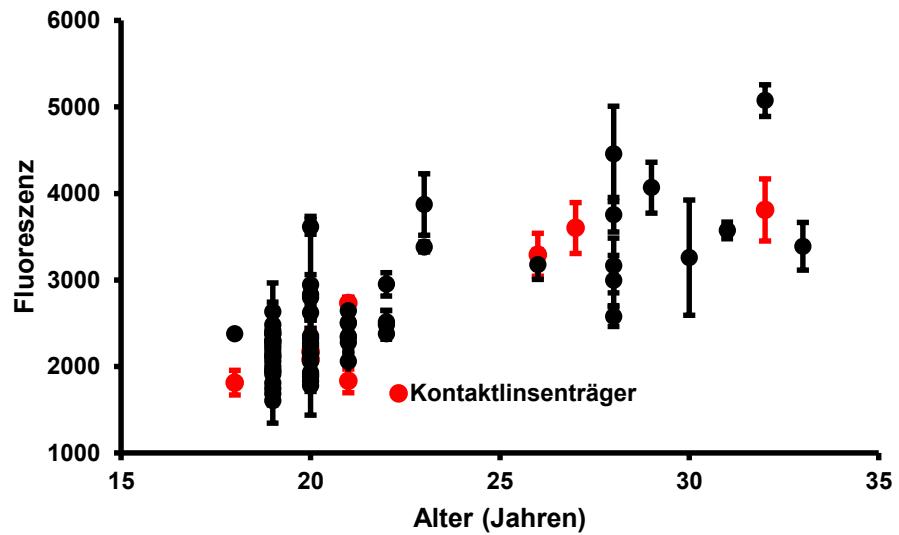


Abbildung 47 Diagramm: Fluoreszenz der Emmetopen und Kontaktlinsenträger gegen das Alter aufgetragen (Praktikumsgruppe)

n=74, Punktediagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte, Kontaktlinsenträger rot markiert

3.7 GESAMTPOPULATION

3.7.1 HbA1c

Bei Erfassung aller Probandendaten fallen die erhöhten Fluoreszenz- und HbA1c-Werte der Diabetiker auf (s.Abb.48).

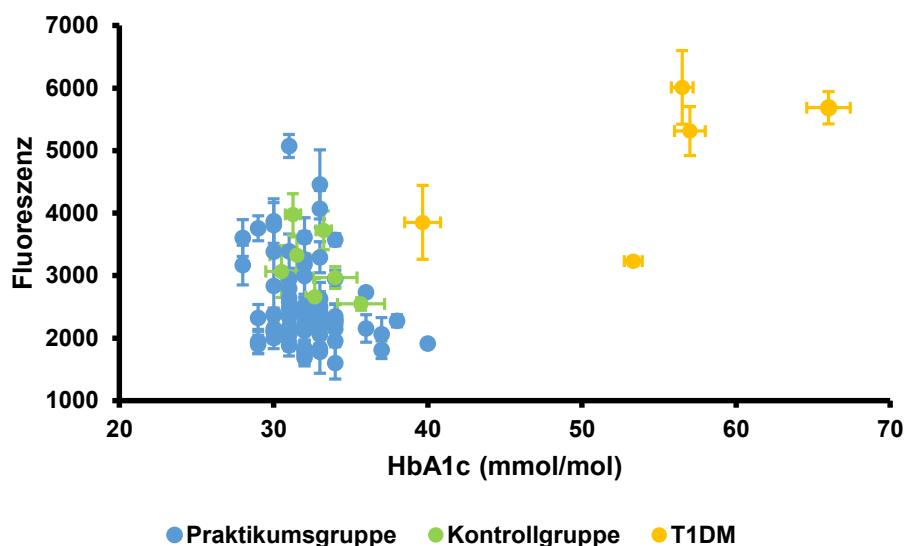


Abbildung 48 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit dem HbA1c aller Probanden
n=87, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

3.7.2 ALTER

In der Gesamtbetrachtung aller vier Studiengruppen fällt eine Verteilung der T1DM-Fluoreszenzwerte über dem Niveau der entsprechenden Altersgruppe auf. Eine Ausnahme bildet der älteste Teilnehmer dieser Gruppe. Der Wert integriert sich gut in die entsprechende Altersgruppe (Abb.49).

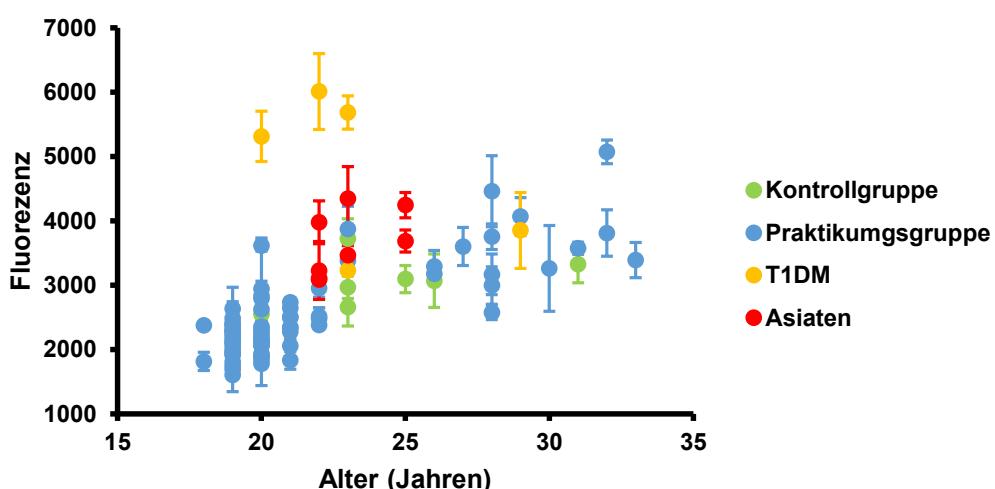


Abbildung 49 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenz mit dem Alter aller Probanden auf die verschiedenen Gruppen aufgeteilt
n=93, Punktdiagramm mit Standardabweichung der Fluoreszenzmittelwerte

Bei Betrachtung der Linsendicke aller Probanden gemessen mit dem ClearPath integrieren sich die Werte der T1DM Probanden (s.Abb.50).

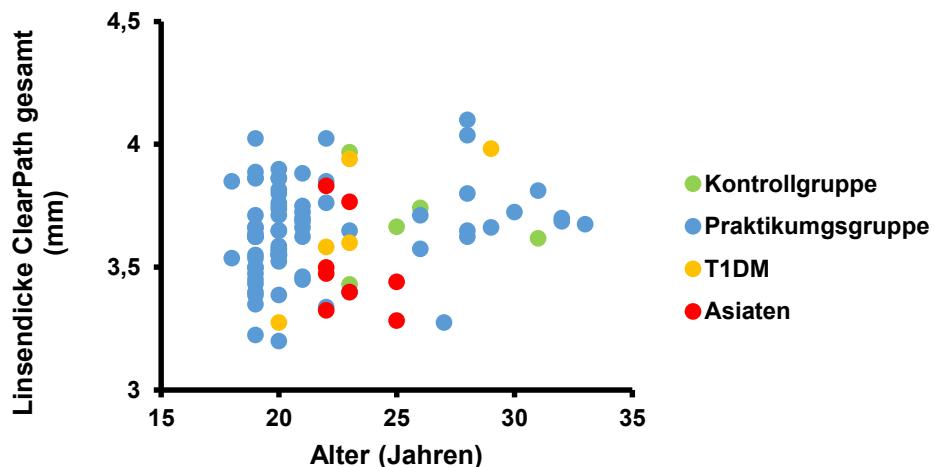


Abbildung 50 Diagramm: Vergleich der Linsendicke mit dem Alter aller Probanden auf die verschiedenen Gruppen aufgeteilt

n=93, Punktdiagramm mit Mittelwerten der ClearPath-Linsendicken-Messung

ASIATISCHER RAUM

Werden die Mittelwerte einzelner Jahrgänge von Praktikums- und Kontrollgruppe, im Folgenden Kaukasier genannt, mit den dazugehörigen Jahrgängen der aus dem asiatischen Raum Stammenden verglichen, zeigt sich eine deutlich erhöhte Wertekurve der asiatischen Probanden (s.Abb.51). Die kaukasische Population hat um 20% geringere Fluoreszenzwerte in den entsprechenden Altersgruppen.

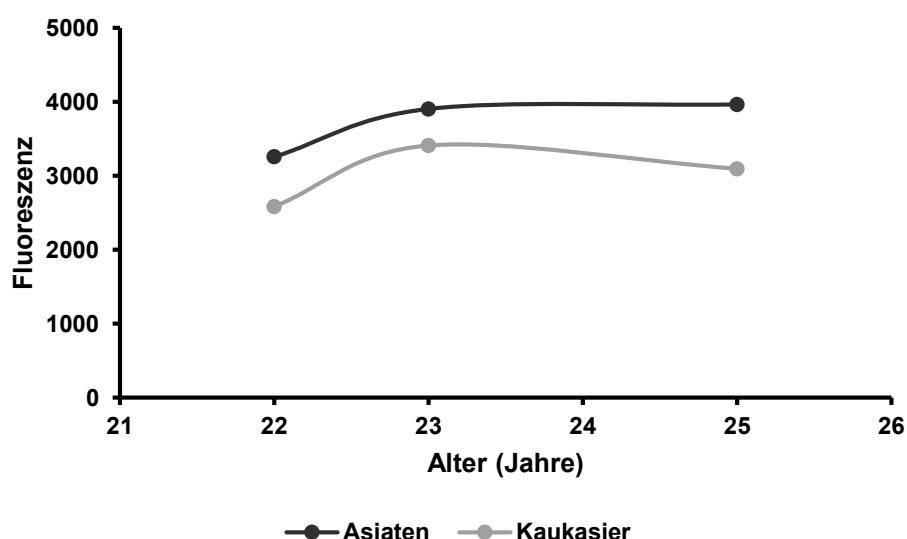


Abbildung 51 Diagramm: Vergleich der Fluoreszenzwerte von Asiaten und Kaukasier auf die einzelnen Altersgruppen aufgeteilt

Asiaten: n=8, Kaukasier: n=10, Altersgruppen: 22, 23, 25, verbundenes Punktdiagramm, Fluoreszenzmittelwerte aller Mitglieder der einzelnen Gruppen dargestellt und graphisch miteinander verbunden

3.8 FOLLOW-UP

Nach anderthalb Jahren wurden die Probanden aus der Fall-Kontroll-Studie erneut untersucht. Dabei wurde neben der Fluoreszenz der Linse des Auges, Werte zum Glukose- und Fettstoffwechsel bestimmt.

3.8.1 FLUORESZENZVERLAUF

Innerhalb der anderthalb Jahre stiegen die Werte der Autofluoreszenz bei allen gemessenen Probanden der Kontrollgruppe an. Dies wird in der Abbildung 52 verdeutlicht. Der niedrigste Anstieg mit 1,69% erreicht Proband 5, der 2018 mit einem Alter von 33 Jahren der älteste Proband der gesamten Fall-Kontroll-Studie ist. Den höchsten Anstieg in der Kontrollgruppe verzeichnete mit 23,34 % der an Morbus Crohn erkrankte Proband 3.

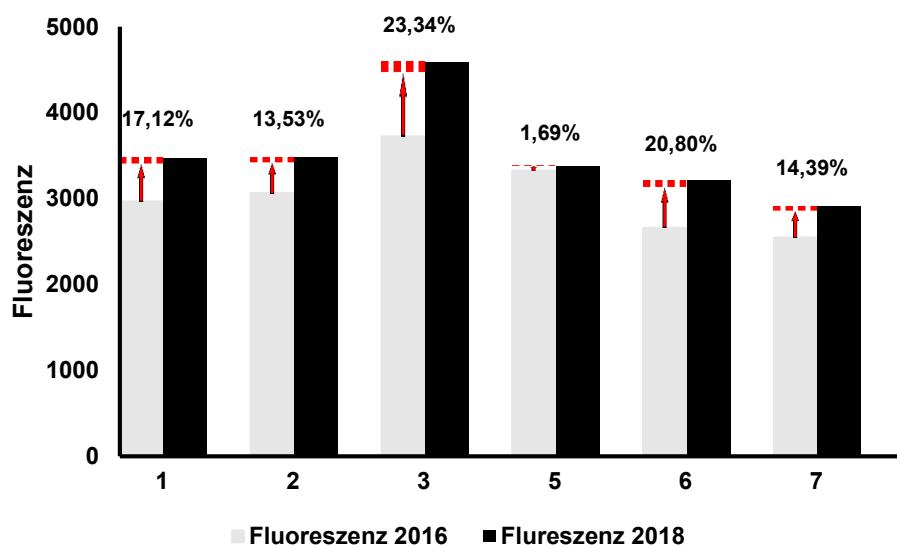


Abbildung 52 Diagramm: Fluoreszenzverlauf von 2016 auf 2018 nach Probanden aufgeteilt (Kontrollgruppe)

n=6, Säulendiagramm der Fluoreszenzmittelwerte mit prozentualem Anstieg der Fluoreszenz innerhalb der 1,5 Jahre

Bei den Diabetikern ergab sich ein anderes Bild. Hier stieg die Fluoreszenz ebenfalls innerhalb der anderthalb Jahre (s.Abb.53). Das Minimum mit 6,80% und der maximale Anstieg mit 34,70 % waren höher als in der Kontrollgruppe. Der größte Anstieg war bei dem 2018 jüngsten Probanden (Proband SH) der Fall-Kontrollstudie mit einem Alter von 22 Jahren zu messen.

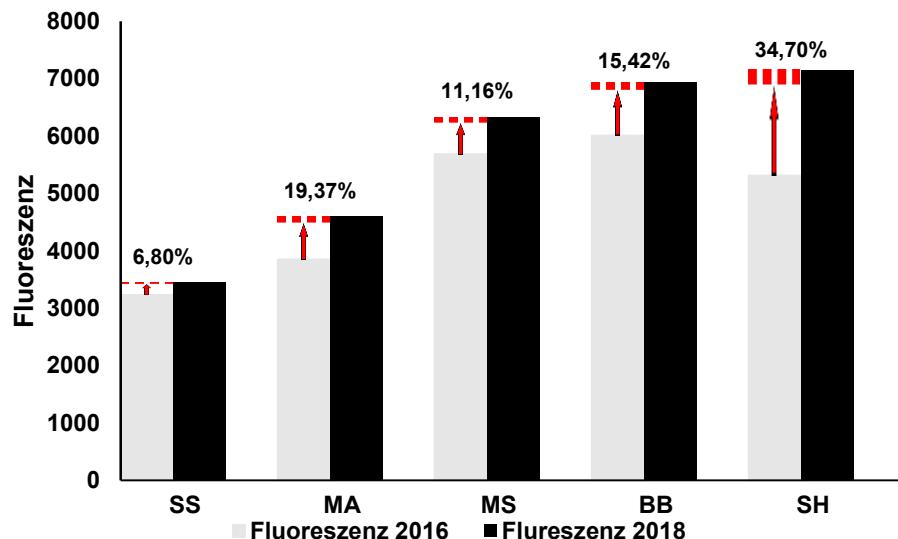


Abbildung 53 Diagramm: Fluoreszenzverlauf von 2016 auf 2018 nach den Probanden aufgeteilt (T1DM)

n=5, Säulendiagramm der Fluoreszenzmittelwerte mit prozentualem Anstieg der Fluoreszenz innerhalb der 1,5 Jahre

Im direkten Vergleich der Fall-Kontroll-Studie in Abbildung 54 ergibt sich ein geringerer Anstieg der Fluoreszenz in der Kontrollgruppe. Werden die Fluoreszenzwerte der Kontrollgruppe (ohne Proband 3) und der T1DM für die Jahre 2016 sowie 2018 gemittelt und davon die Differenz gebildet, steigt in der Kontrolle die Fluoreszenz durchschnittlich um 379,73 und in der Fallgruppe um 874,1 an. In der zweifaktoriellen Varianzanalyse (Anova) mit einem α -Fehler von 0,05 ist die Gruppenzuteilung, d.h. ob Diabetiker oder Kontrolle, signifikant entscheidend.

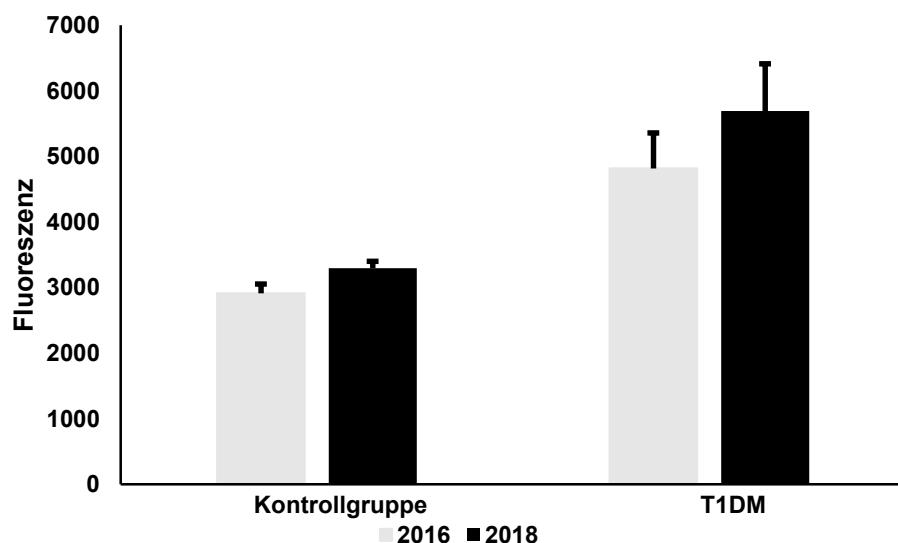


Abbildung 54 Diagramm: Fluoreszenzverlauf der Kontrollgruppe- und T1DM Probanden von 2016 auf 2018, ohne Proband 3

n=10, Säulendiagramm der Fluoreszenzmittelwerte der jeweiligen Gruppen mit Standardabweichung aufgeteilt auf die Jahre 2016 und 2018

3.8.2 HbA1c

In der Kontrollgruppe sind 2018 im Vergleich zu 2016 die HbA1c-Werte im Mittel gesunken. Die Standardabweichung 2018 ist mit $\pm 8,7$ mmol/mol deutlich höher als 2016 ($\pm 1,8$ mmol/mol) (s.Abb.55). In der einfaktoriellen Varianzanalyse (Anova) ergibt sich keine signifikante Änderung zwischen den Werten (α -Fehler $> 0,05$).

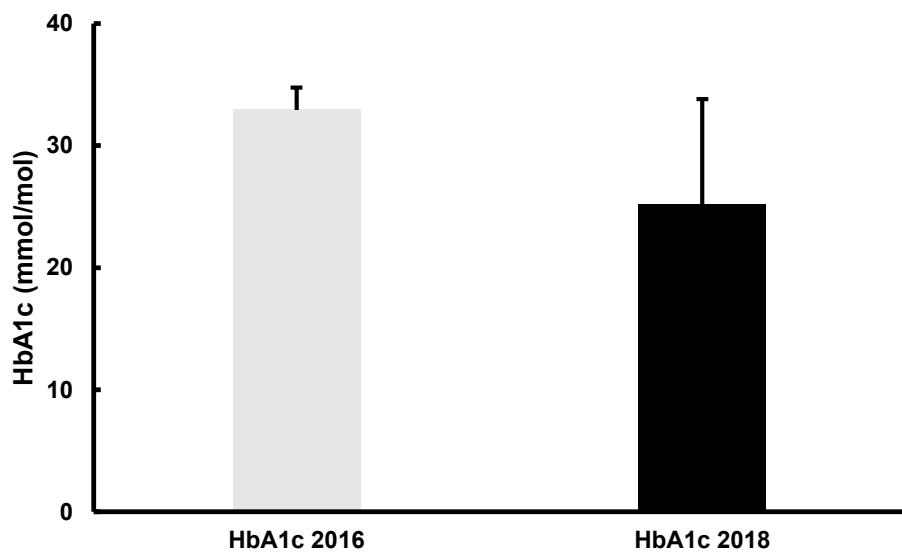


Abbildung 55 Diagramm: Vergleich des HbA1c-Wertes zwischen den Jahren 2016 und 2018 (Kontrollgruppe)

n=6, Säulendiagramm mit Standardabweichung der Mittelwerte des HbA1c-Wertes in den Jahren 2016 und 2018

Werden, wie in Abbildung 56 dargestellt, die Differenzen der Kontrollgruppe für Fluoreszenz- und HbA1c-Werte der Jahre 2016 und 2018 verglichen, ist eine Regression der Punkte nicht möglich ($r^2=0,0501$, $p > 0,1$). Auch in der einfaktoriellen Varianzanalyse (Anova) ergibt sich in der

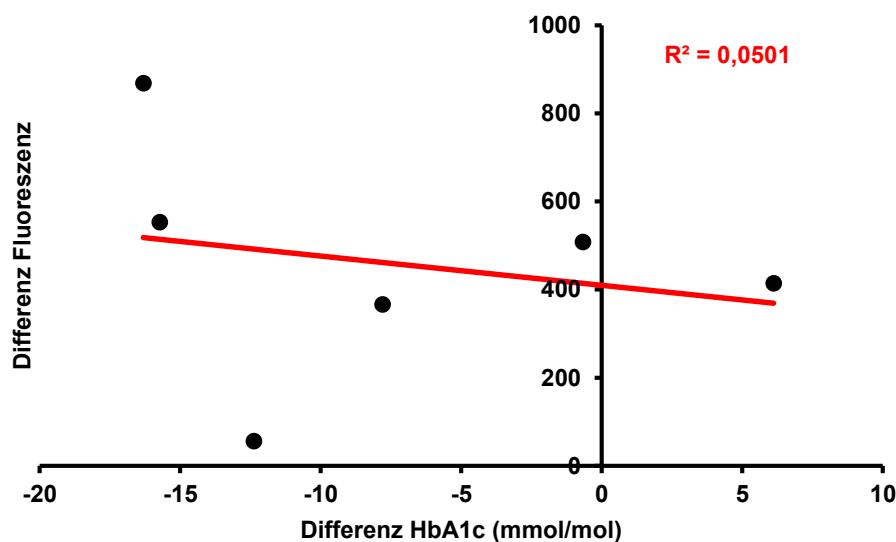


Abbildung 56 Diagramm: Differenzen der Fluoreszenz- und HbA1c-Werte der Jahre 2016 und 2018 (Kontrollgruppe)

n=6, Punktediagramm mit Darstellung der Fluoreszenz- und HbA1c-Differenzwerte, Regressionsgerade $r^2=0,051$, $p>0,1$

Kontrollgruppe keine Abhängigkeit zwischen Autofluoreszenz und HbA1c über einen Zeitraum von anderthalb Jahren.

Die Gruppe der T1DM Probanden zeigt ebenfalls im Vergleich zu 2016 niedrigere HbA1c-Werte (s.Abb.57). Die Standardabweichung im Jahr 2018 ist mit $\pm 13,7$ mmol/mol höher als 2016 ($\pm 8,5$ mmol/mol). Eine signifikante Änderung zwischen den Werten (α -Fehler $> 0,05$) in der Langzeitbetrachtung wird in der einfaktoriellen Varianzanalyse (Anova) nicht nachgewiesen. In beiden Jahren sind die HbA1c-Werte der T1DM im Vergleich zur Kontrollgruppe höher.

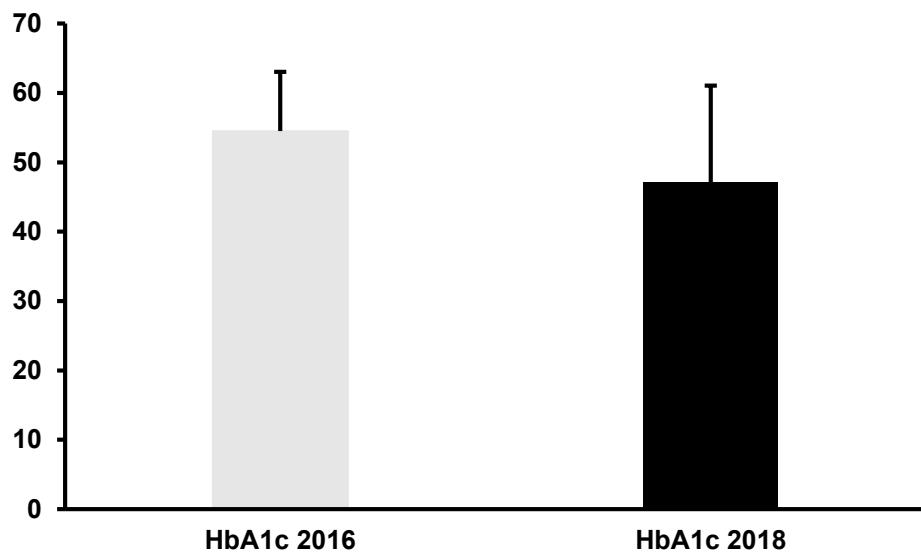


Abbildung 57 Vergleich des HbA1c-Wertes zwischen den Jahren 2016 und 2018 (T1DM)
n=5, Säulendiagramm mit Standardabweichung der Mittelwerte des HbA1c-Wertes in den Jahren 2016 und 2018

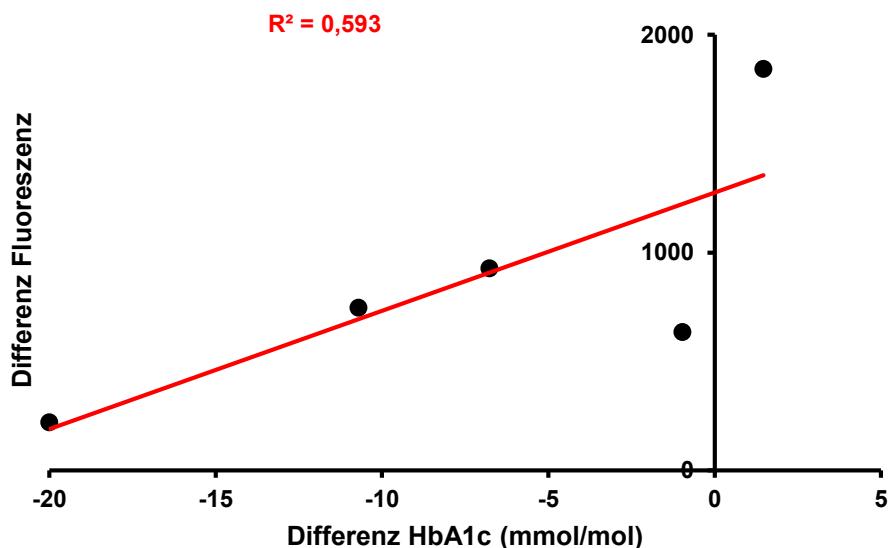


Abbildung 58 Diagramm: Differenzen der Fluoreszenz- und HbA1c-Werte der Jahre 2016 und 2018 (T1DM)
n = 5, Punktediagramm mit Darstellung der Fluoreszenz- und Hb-A1c-Differenzwerte, Regressionsgerade $r^2=0,5929$, $p=0,1277$

Werden nun die Differenzen der Fluoreszenz- und HbA1c-Werte der T1DM-Gruppe betrachtet, zeigt sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse (Anova) eine signifikanter (α -Fehler < 0,05) Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und HbA1c über die anderthalb Jahre hinweg. In diesem Zeitraum ergibt sich eine positive Korrelation zwischen Fluoreszenz und HbA1c. Steigt der HbA1c-Wert an, verzeichnet die Fluoreszenz einen leichten Anstieg (s.Abb.58).

3.8.3 TRIGLYCERIDE

Abbildung 59 zeigt die Triglycerid-Werte der Fall-Kontroll-Studie für beide Jahre auf die Probanden aufgeteilt. Triglyceride unter 150 mg/dl sind normwertig. Während in der Kontrollgruppe zwei Teilnehmende in beiden Jahren erhöhte Fettwerte aufweisen, ist in der T1DM Gruppe nur im Jahr 2016 ein Wert leicht erhöht.

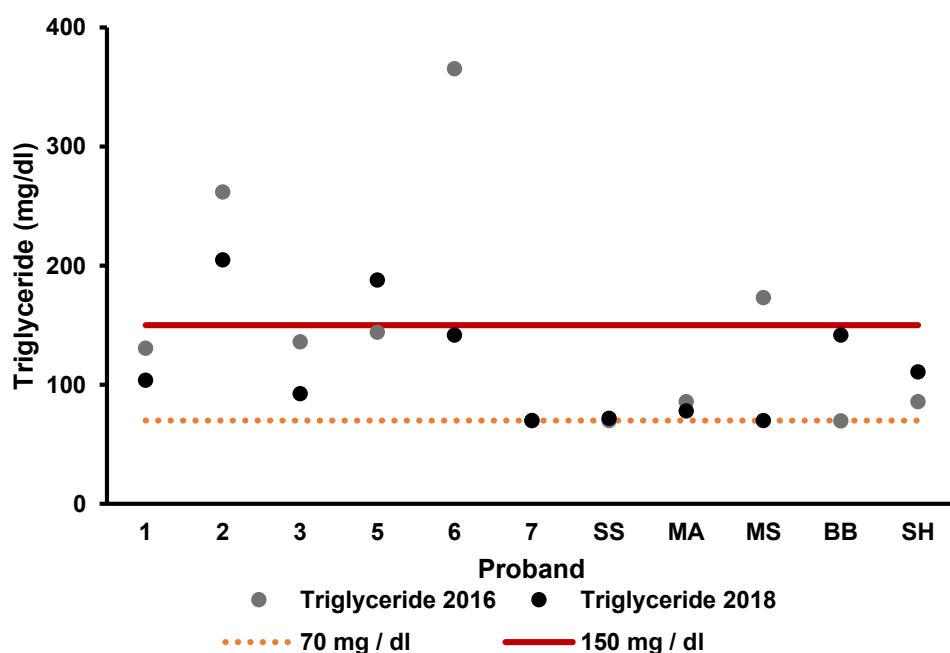


Abbildung 59 Diagramm: Triglycerid-Werte der Fall-Kontroll-Studie aufgeteilt auf die Probanden n=11, Punktdiagramm der Werte für die Jahre 2016 und 2018, Normbereich > 150 mg/dl

In der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Anova, ohne Proband 3) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (α -Fehler > 0,05) der Triglyceride im zeitlichen Verlauf oder zwischen den zwei Gruppen der Fall-Kontroll-Studie. Während in der Kontrollgruppe die mittlere Triglycerid-Konzentration von 185,66 mg/dl im Jahr 2016 auf 141,8 mg/dl im Jahr 2018 sank, zeigten die T1DM Probanden sehr stabile Mittelwerte (2016 $\bar{x}=95,4$ mg/dl; 2018 $\bar{x}=95,03$ mg/dl). Abbildung 60 zeigt die gemittelten Fettwerte auf Jahre und Gruppen mit Standardabweichung aufgeteilt.

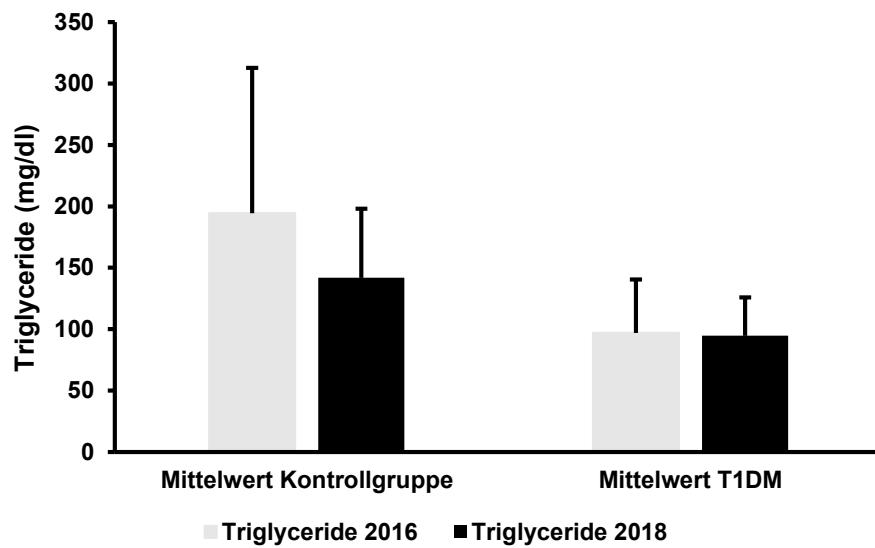


Abbildung 60 Diagramm: gemittelte Triglycerid-Werte auf Jahre und Gruppen der Fall-Kontrollstudie aufgeteilt

n=10, ohne Proband 3, Säulendiagramm mit Standardabweichung der Triglyceridmittelwerte der Jahre 2016 und 2018 auf die Kontroll- und T1DM-Gruppe aufgeteilt

4 DISKUSSION

4.1 VERGLEICH DER AUTOFLUORESZENZ VON RECHTEM UND LINKEM AUGE

Sowohl in der Kontrollgruppe, in welcher der Pearson $r=0,94$ ($n=8$) betrug, als auch in der Praktikumsgruppe mit $r=0,95$ ($n=68$) korrelieren die Fluoreszenz gemessen am linken wie am rechten Auge miteinander. Damit ist sowohl bei der wiederholt gemessenen Kontrollgruppe als auch bei der Praktikumsgruppe mit einem $p < 0,01$ ein signifikantes Ergebnis der Messung beider Augen mit dem Clear Path zu erkennen. Die Fluoreszenzwerte der Linse beider Augen stimmen mit kleinen Abweichungen überein. Die höchste Abweichung der Kontrollgruppe wurde mit 10,49 % bei dem Morbus Crohn Patienten gemessen.

Da das ClearPath keine vorinstallierte Möglichkeit bietet beide Augen zu messen, mussten die Probanden erst entsprechend positioniert werden, um das rechte Auge zu messen. Die Halterung des ClearPath gibt nur die Messung des linken Auges vor. Werden die Werte verglichen, impnieren kleinere Standardabweichungen am linken Auge, welches als geringere Schwankungen der Messwerte um den Mittelwert gewertet werden kann (Abb.16).

Die AFL ist im rechten und linken Auge annähernd gleich. Dieser Sachverhalt dient zur Unterstützung der These, dass Veränderungen der Fluoreszenz durch metabolische Reaktionen hervorgerufen werden.

Studien über die Unterschiede zwischen der Fluoreszenz des rechten und des linken Auges sind bisher nicht publiziert, obwohl eine genaue Untersuchung pathogenetisch relevant sein könnte. Daher liegt ein Schwachpunkt des ClearPath darin, dass die Haltevorrichtung nur für das linke Auge konzipiert ist. Da die Probanden sich selbstständig zur Messung des linken Auges vor dem Gerät positionieren mussten, erhöhte sich die Zahl der abgebrochenen Scans.

Das ClearPath sollte so konzipiert und überarbeitet werden, dass beide Augen messbar sind, da so ein besserer Vergleich erzielt und auch mögliche Veränderungen am anderen Auge wahrgenommen werden könnten. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass Patienten, bei denen das linke Auge durch Vorerkrankungen, OPs oder Traumata geschädigt ist, nach dem vorliegenden Konzept nicht messbar sind.

4.2 EINFLUSSFAKTOREN DER AUTOFLUORESZENZ

4.2.1 ALTER

In der Studie wurden anderthalb Lebensdekaden beobachtet. Die Probanden waren zwischen 18 und 33 Jahren alt. Dabei konnte sowohl bei der Praktikumsgruppe ($r^2=0,63, p<0,001$) als auch bei der Kontrollgruppe ($r^2=0,83, p<0,05$) eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Fluoreszenz ermittelt werden. Der Zusammenhang war dabei linear. D.h. die AFL steigt mit dem höherem Alter linear an, da sich metabolische Endprodukte in der Linse über die Jahre hinweg ansammeln (Abiko et al. 1999).

Auch andere Autoren beobachteten in ihren Querschnittsstudien eine Abhängigkeit der Linsenfluoreszenz mit dem Alter (Abiko et al. 1999; Burd et al. 2012; Cahn et al. 2014; Kessel et al. 2002; Bleeker et al. 1986; Helve and Nieminen 1976; Mosier et al. 1986; van Wirdum et al. 1989; Siik et al. 1991; Sparrow et al. 1992; Yoshida et al. 1993; Ishiko et al. 1998; van Best et al. 1998; Januszewski et al. 2012). In einer der wenigen Längsschnittstudien wurden um 35% höhere AFL Werte beobachtet, als die durch eine Querschnittsstudie ausgearbeiteten Daten zeigten (van Best et al. 1998).

Im Vergleich mit anderen Autoren untersuchten diese Studien eine Gruppe mit größerer Altersspanne und damit einem höheren Mittelwert des Lebensalters. So betrachteten Burd und Cahn et al., welche ebenfalls für ihre Autofluoreszenzmessungen das ClearPath benutzten, 127 Patienten im Alter von 21 bis 70 Jahren (Burd et al. 2012; Cahn et al. 2014). Auch andere Studien hatten ein Probandenkollektiv mit einer sehr hohen Altersspanne wie z.B. Bleeker et al. (Probandenalter: 7 bis 91 Jahre), Sparrow et al. (Probandenalter: 10 bis 90) und van Best et al. (Probandenalter: 8 bis 62) (Bleeker et al. 1986; Sparrow et al. 1992; van Best et al. 1998).

Einen engeren Zeitraum wählte eine Zwillingsstudie, wo das Probandenalter der mono- und dizygotischen Zwillinge 20 bis 46 Jahre betrug (Kessel et al. 2002). Bei sehr jungen Patienten zwischen 2 und 16 Jahren konnte ebenfalls eine Abhängigkeit der Autofluoreszenz der Linse des Auges mit dem Alter festgestellt werden (van Wirdum et al. 1989). Auch Yoshiha et al. (Altersdurchschnitt: 14,9) und Ishiko et al. (Probandenalter: unter 15 Jahren) betrachteten Patienten im jungen heranwachsenden Alter (Yoshida et al. 1993; Ishiko et al. 1998).

Die Kontrollgruppe ist mit einem Mittelwert von 24 Jahren mehr als zwei Jahre älter als die Studenten der Praktikumsgruppe ($\bar{x} = 21,7 \text{ Jahre} \pm 3,8$). In dieser Studie liegt der Altersdurchschnitt der Probanden bei ca. 22 Jahren. Damit besteht eine starke Linksverschiebung der Daten. Die Probandendichte ist für Ende Zwanzig bis Anfang Dreißig deutlich geringer als für die frühen Zwanziger. Jedoch sind die Tendenz und die Abhängigkeit der Fluoreszenz vom Alter deutlich in der Regression zu erkennen.

Zwei Probanden der Kontrollgruppe wurden bei der Auswertung des Alters nicht mit aufgenommen. Ein Patient gab in der Anamnese an, an Morbus Chron zu leiden mit Zustand nach Kortisontherapie. Es ist bekannt, dass Kortison Veränderungen der Linse herbeiführen kann. Seine AFL lag deutlich über den Werten der gesunden gleichaltrigen Probanden.

Der andere Proband war nicht Kaukasier, sondern kam aus Indonesien. Auch er zeigte bei altersentsprechenden Blutglukose- und HbA1c-Wert im Vergleich zu Gleichaltrigen erhöhte Werte. Bei der Untersuchung von anderen Studenten aus dem asiatischen Raum zeigten sich insgesamt für die entsprechenden Altersgruppen ebenfalls erhöhte Werte. Insgesamt hatte die kaukasische Population um 20 % geringere Fluoreszenzwerte. Bisher wurde dieser Sachverhalt nicht in anderen Studien erwähnt oder diskutiert.

4.2.2 DIABETES MELLITUS

Bei T1DM Patienten korrelierte die AFL mit der Diabetesdauer ($r^2=0,916$, $p < 0,0106$). Nur Patienten ($n=3$) mit einer langen Diabetesdauer (18-20 Jahre), einem frühen Manifestationszeitpunkt (2-5 Jahre) und hohem HbA1c-Wert (61-68 mmol/mol) hatten eine signifikant höhere AFL als altersgleiche Probanden. In der Langzeitstudie stieg nach anderthalb Jahren die Fluoreszenz durchschnittlich zudem um 874,1 in der T1DM-Gruppe und 379,73 bei den altersgleichen Probanden an (s.Abb.54).

Die T1DM Probanden dieser Studie waren wie die Kontrollgruppe zwischen 18 und 33 Jahren alt. Bisher wurde diese Altersspanne auch bei den Diabetes mellitus Patienten noch nicht detailliert untersucht. Van Wirdum et al. z.B. betrachtete jüngere Diabetiker im Alter von 2 bis 16 Jahren (van Wirdum et al. 1989) und ebenso Yoshida et al., dessen Patienten zwischen 11 und 19 sowie 41 bis 59 Jahre alt waren (Yoshida et al. 1993). Bei anderen Autoren war die Altersspanne größer und es wurden nicht nur Diabetes mellitus Typ 1 Patienten betrachtet.

Es zeigte sich keine Abhängigkeit zwischen der AFL und dem Alter bei den Diabetes mellitus Typ 1 Probanden in unserer Studie (s.Abb.29). In der Studie von Abiko et al. konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Fluoreszenz der NIDDM Probanden mit dem Alter festgestellt werden (Abiko et al. 1999). Yoshida et al. stellte fest, dass bei den Jugendlichen DM Patienten (11-19 Jahre) der AFL Anstieg im Vergleich zu den gleichaltrigen gesunden Probanden hoch war. Bei Erwachsenen (41-59 Jahre) hingegen lagen die AFL Werte zwischen DM und gesunden Probanden näher beieinander (Yoshida et al. 1993). Andere Studien konnten einen Anstieg auch bei DM Patienten mit höherem Lebensalter aufzeigen. Dabei war die altersabhängige Fluoreszenzerhöhung ausgeprägter als die der Gleichaltrigen (Bleeker et al. 1986; Mosier et al. 1986; Sparrow et al. 1992; Theil et al. 1996; Bordat et al. 1992). In diesen Studien wurden unterschiedliche Diabetes Formen und eine größere Altersspanne betrachtet. Es ist jedoch wichtig, zwischen den verschiedenen Diabetes mellitus Typen zu unterscheiden, da diese einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf besitzen. Als Beispiel für die Wichtigkeit der Unterscheidung ist

die Studie von Cahn et al. aufzuführen, bei der die gesunden Probanden mit den diabetischen Probanden in den verschiedenen Diabetes mellitus Klassifikationen verglichen wurden. Dazu wurde bei jedem Probanden der mittlere Wert seiner Altersgruppe abgezogen, um den Einfluss des Alters zu korrigieren. Die Bereiche der 25% bis 75% Quantile der Gesunden überlappen sich nicht mit denen der Diabetiker. Die Gruppe der Typ 1 Patienten zeigte höhere AFL Mittelwert als die weiteren Diabetes Typen (Cahn et al. 2014).

Auch Bordat et al. erhielt abweichende Ergebnisse unter den Diabetes Gruppen. Er verglich insulinabhängige und nicht insulinabhängige Probanden. Die erste Gruppe zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Diabetesdauer und Autofluoreszenz, die Gruppe der nicht insulinabhängigen mit einem weniger progradienten Krankheitsverlauf und den niedrigeren Blutglukosespiegeln zeigte dagegen keine Korrelation zwischen Diabetesdauer und der Fluoreszenz (Bordat et al. 1992).

Ebenso waren die Werte der T1DM Probanden mit längerer Diabetesdauer und hohen HbA1c-Werten im Vergleich zu den Gleichaltrigen erhöht (s.Abb.48; Abb.49). Die AFL war zudem von der Diabetesdauer abhängig ($r^2=0,916, p < 0,05$), d.h. der Zeitpunkt der Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 hatte einen starken Einfluss auf die Erhöhung der Fluoreszenz als das Alter bei diesen Probanden. In anderen Studien konnte gleichermaßen die Abhängigkeit der AFL von der Diabetesdauer dargelegt werden (Bron et al. 1993; Cahn et al. 2014; Sparrow et al. 1992; van Wirdum et al. 1989; Helve and Nieminen 1976; Ishiko et al. 1998; Januszewski et al. 2012).

Dass die Fluoreszenz vom Diabetes Typ und der Dauer der Erkrankung abhängt, unterstützt die These, dass AGEs in der Linse akkumulieren.

HbA1c und Fluoreszenz korrelieren in dieser Studie miteinander ($r^2=0,72, p>0,01$), wenn die Gruppe der Diabetiker und die Kontrollgruppe verglichen werden. Jedoch gab es in den einzelnen Gruppen keinen Zusammenhang zwischen der AFL und dem HbA1c (s.Abb.21; Abb.28). Eine Erklärung für diese Ergebnisse könnte an der Zeitspanne liegen, welche mit diesen zwei Screeningverfahren untersucht werden. Während der HbA1c eine Aussagekraft über die mittleren Blutglukosespiegel der letzten zwei Monate ermöglicht, betrachtet die Fluoreszenz die mittleren Blutglukosespiegel über das gesamte Leben hinweg. Eine verbesserte Einstellung des Diabetes mellitus mittels Medikamenten oder einer Ernährungsumstellung würde sich im HbA1c Wert schnell widerspiegeln, jedoch würde eine Beeinflussung des AFL Wertes Jahre dauern. In unserer Langzeitstudie zeigte sich bei den T1DM ein vermehrter Anstieg der AFL bei höheren HbA1c-Differenzwerten, d.h. je stärker der HbA1c-Wert durch Therapieanpassung gesenkt werden konnte, desto weniger stark stieg die AFL an (s.Abb.58).

In anderen Studien konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Fluoreszenz und dem HbA1c Wert festgestellt werden (Abiko et al. 1999; Ishiko et al. 1998). Jedoch, wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte, besteht ein Zusammenhang zwischen HbA1c Wert und AFL. Da die gesunden Probanden über Jahre hinweg niedrigere Blutglukosespiegel als T1DM

Patienten hatten, waren die AFL und der HbA1c der Kontrollgruppe niedriger. Ferner konnten Theil et al. in ihrer Studie nachweisen, dass neu diagnostizierte DM Probanden höhere Fluoreszenzwerte als Gesunde aufwiesen. Jedoch hatten drei Teilnehmer trotz DM Diagnose eine normale AFL. Die Probanden hatten allerdings auch fast normale HbA1c Wert (Theil et al. 1996). Eine Erhöhung um 1% des HbA1c Wertes soll den Fluoreszenzwert um 11% erhöhen (van Wirdum et al. 1989). Auch Kjer et al. und eine Langzeitstudie über 14 Jahre konnte zeigen, dass die AFL sehr stark vom durchschnittlichen HbA1c Werte abhängt (Kessel et al. 2004; Kjer et al. 1987). Daher ist eine gute Einstellung des Diabetes mellitus unbedingt notwendig.

Die vorliegende Studie zeigt auf, dass eine Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv an T1DM Patienten sehr sinnvoll ist. Im Gegensatz zu den vorliegenden Studien ist mit dem ClearPath Gerät die Messung der Autofluoreszenz in regelmäßigen Abständen möglich.

Da die Fluoreszenz von der Diabetesdauer und den durchschnittlichen HbA1c Werten abhängt, ist es als sehr wahrscheinlich anzusehen, dass die fluoreszierenden Veränderungen der Linse durch den erhöhten Blutglukosespiegel induziert werden.

4.2.3 FLUORESZENZVERLAUF

Am Morgen im nüchternen Zustand hatte die Kontrollgruppe annähernd gleich hohe Fluoreszenzwerte ($\bar{x}=3124,57 \pm 507,3$) wie am Abend ($\bar{x}=3254,71 \pm 471,6$). Sie unterschieden sich um nur 4%. Die Praktikumsgruppe hingegen zeigte einen leichten Abfall der Fluoreszenzwerte vom Morgen zum Mittag hin um 1,2%.

Der morgendliche und der abendliche Fluoreszenzwert der Kontrollgruppe wurden insgesamt viermal gemessen. Zwischen den beiden Messungen betrug der Abstand zehn Stunden. Die Praktikumsgruppe mit der allerdings deutlich höheren Stichprobenanzahl wurde nur einmal morgens und einmal mittags gemessen. Zwischen den beiden Messungen vergingen fünf Stunden. Da die Kontrollgruppe insgesamt häufiger gemessen wurde als die Praktikumsgruppe, könnte die Fluoreszenz möglicherweise im Tagesverlauf schwanken. Jedoch sind diese Schwankungen minimal. Somit muss bei Screening-Messungen die Tageszeit nicht berücksichtigt werden.

4.2.4 AGES

Die Konzentration an Serum AGEs und AFL der Kontrollgruppe wie der T1DM Probanden zeigen in den einzelnen Gruppen betrachtet keine Abhängigkeit. Sowohl AGEs als auch HbA1c entstehen durch nicht enzymatische Glykierung und nehmen unter hohen Blutglukosewerten zu. AGEs akkumulieren dann in der Augenlinse, da ein Abbau der Kristalline nicht erfolgt. Diese Beobachtung konnte auch tierexperimentell gemacht werden. Yu et al. untersuchten im Jahr 1983 Mäuse, welche einmal unter Lichtbestrahlung und zum anderen in Dunkelheit großgezogen wurden. Die Konzentration an fluoreszierenden Stoffen war bei beiden Mausgruppen gleich hoch. Daher wurde angenommen, dass die Ursache der AFL Erhöhung auf metabolische Prozesse und nicht auf Lichteinstrahlung zurückzuführen sei. Durch die separate Analyse von Linsenkern und

Rinde konnte an jungen Mäusen gezeigt werden, dass die Akkumulation von Molekülen die AFL am Stärksten beeinflusst. Es akkumulieren Proteine, deren Aminosäuren, unter anderem Tryptophan, durch Kondensationsreaktionen mit Glukose umgewandelt waren. Zudem konnte oxidativer Stress durch Reaktion mit Hydrogenperoxiden, Superoxidanionen und freien Radikalen aufgezeigt werden (Yu et al. 1983). Die AFL war auch in anderen Spezies im Vergleich zu gesunden Tieren bei höheren AGEs Werten erhöht, so in diabetischen Ratten mit Katarakt (Nakayama et al. 1993) und bei diabetischen Hamstern (Abiko et al. 1999).

Die direkte Messung der AGEs ist allerdings nur im Tierversuch möglich und konnte in dieser Studie nicht durchgeführt werden. Ein direkter Vergleich zwischen mittels ELISA und Fluoreszenz bestimmter AGEs ist auch nur bedingt möglich, da nicht alle gebildeten AGEs fluoreszieren. Möglicherweise ist die AGEs Bestimmung zudem von der gewählten Wellenlänge im Versuch abhängig, so dass mit der hier gemessenen Wellenlänge nicht alle angesprochen wurden (Yu et al. 1985). Eine positive Korrelation gemessen durch Pentosidinkonzentrationen konnte allerdings zwischen der AFL und AGEs bei menschlichen Linsen mit diabetischem Katarakt nachgewiesen werden (Hashimoto et al. 1997).

4.2.5 LINSENDICKE

Obwohl der AC Master und prinzipiell das ClearPath die Dicke der Linse bestimmen können, weichen die Werte stark voneinander ab (s.Abb.24; Abb.31). Die zwei Geräte basieren auf unterschiedlichen Messprinzipien. Während das ClearPath gestreutes Licht und Fluoreszenz bei einer ausgestrahlten Wellenlänge von 465 nm detektiert (Burd et al. 2012), funktioniert der AC Master mit kurzem infrarotem Laserlicht bei einer Wellenlänge von 850 nm, ausgestrahlt von einer Superlumineszenz-Diode (Zeiss 2004). Der AC Master von Zeiss Jena kann durch Kohärenzinterferometrie, welche auf der Erkennung von Phasenverschiebung von Wellenlänge basiert, Oberflächenstrukturen genauer als das ClearPath erkennen. Das ClearPath erstellt, anhand der gesammelten Intensitätswerte durch ankommende Photonen, Graphen und berechnet daraus die Linsendicke. Die Linsendicke ist laut Hersteller ein wichtiges Instrument zur Einschätzung der erfolgten Messung (Burd et al. 2012).

Der große Unterschied in der Linsenmessung wird auch deutlich, wenn Fluoreszenz und Linsendicke verglichen werden. Wird die Linsendicke (gemessen mit dem AC Master) gegen die Fluoreszenz aufgetragen, wird eine positive Abhängigkeit der Linsendicke zur Fluoreszenz erkennbar ($r^2 = 0,7289, p > 0,01$).

Bei Diabetes Patienten verändert sich die Gestalt der Linse. Es konnte in einer Studie festgestellt werden, dass die Linsen bei T1DM Probanden sphärischer werden, indem die axiale Länge zunimmt und der Durchmesser gemessen am Linsenäquator kleiner werden im Vergleich zu gesunden Probanden (Adnan et al. 2015). Damit stimmen diese Ergebnisse mit unseren Ergebnissen

überein. Die Linsendicke (gemessen mit dem AC Master) und die Fluoreszenz gemessen mit ClearPath nehmen bei Diabetes mellitus Typ 1 Patienten zu.

4.2.6 PHYSIOLOGISCHE EINFLUSSGRÖßen

In dieser Studie konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen BMI und Fluoreszenz festgestellt werden (s.Abb.23; Abb.30; Abb.46). Ebenso wenig war ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Triglyceriden und der Fluoreszenz zu ermitteln (s.Abb.25; Abb.32). Auch andere Studien konnten keine Korrelation zwischen BMI, Triglyceriden und der AFL aufzeigen (Kessel et al. 2002). In der Langzeitstudie sank der Wert der Triglyceride in beiden Gruppen nach anderthalb Jahren (s.Abb.60). Dabei zeigte sich kein Einfluss auf die Fluoreszenz. Die Gruppe der T1DM Probanden zeigten insgesamt eine geringe Triglycerid-Konzentration als die Kontrollgruppe.

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die AFL (s.Abb.45). Auch Kessel et al. konnte in seiner Studie mit mono- und dizygotischen Zwillingsspärchen von 2002 keinen Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und dem Geschlecht nachweisen. Allerdings konnte in jener Studie festgestellt werden, dass bei Rauchern die ALF tendenziell höher war als bei Nichtrauchern. Außerdem scheint es eine genetische Komponente für erhöhte Fluoreszenzwerte zu geben, die nicht mit dem Glukosemetabolismus oder dem Vorkommen von Diabetes in der Familie zusammenhängt. Jedoch sollte bei dem Vergleich betrachtet werden, dass die Zwillinge in der Kindheit ähnlichen Einflüssen ausgesetzt waren, wie z.B. das Aufwachsen in einem Raucherhaushalt. Zudem könnten Komplikationen während der Schwangerschaft tragend für Einlagerungen von AGEs im Auge sein. Je jünger die Patienten sind, desto stärker wirken sich die äußeren Einflüsse der Umgebung aus. Mit höherem Alter treten diese zurück und die genetische Komponente wird wichtiger (Kessel et al. 2002). Weitere wichtige Einflussgrößen für Veränderungen der AFL sind zudem das Vorhandensein von Katarakt (Bron et al. 1993; Sparrow et al. 1992) und UV-Licht (van Best et al. 1998; Bleeker et al. 1986; Yu et al. 1983).

4.2.7 TECHNISCHE EINFLUSSGRÖßen

Es konnte kein Unterschied zwischen der Messung mit Kontaktlinse und ohne festgestellt werden (s.Abb.47). Daher können die Probanden ihre Kontaktlinsen belassen und müssen diese nicht vor der Messung entfernen. Anatomisch nachvollziehbar ist dieser Sachverhalt. Die Kontaktlinse liegt auf der Hornhaut auf. Das ClearPath jedoch misst die Fluoreszenz der Linse, also deutlich hinter der Hornhaut. Da die Kontaktlinse transparent ist, kann das blau ausgesandte Licht mit minimaler Streuung durchtreten. Es wäre allerdings zu prüfen, ob farbige Kontaktlinsen die Fluoreszenz beeinflussen.

4.3 AUSBLICK

Die Autofluoreszenz der Linse kann zur Abschätzung der Langzeitfolgen des Diabetes mellitus genutzt werden. Die Autofluoreszenz zeigt frühzeitig Veränderungen auf. Munch et al. beschrieb in seiner Arbeit einen Zusammenhang zwischen Fluoreszenz der Linse und Retinopathie. War die Autofluoreszenz der Linse des Auges erhöht, ließ sich oft bereits eine Retinopathie nachweisen (Munch et al. 2011). In einer anderen Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe der AFL und der Schwere von Gefäßkomplikationen nachgewiesen werden (Januszewski et al. 2012). Mithilfe der AFL könnte langfristig die medikamentöse Einstellung der Diabetes mellitus Patienten betrachtet werden (van Wirdum et al. 1989). Die Kontrolle der AFL könnte als Screening im klinischen Alltag genutzt werden. Ein großer Vorteil der Methode ist, dass sie durch ihre Nicht-Invasivität als patientenfreundlich anzusehen und weniger auf die Compliance des Patienten angewiesen ist. Jedoch kann die Messung der Autofluoreszenz nicht als alleiniges Diagnoseverfahren angewendet werden, sondern sollte ergänzend zur HbA1c Messung durchgeführt werden. Ein großer Nachteil der Fluoreszenzmessung ist die Beeinflussung durch andere Störgrößen wie die Katarakt oder z.B. die Einnahme von Medikamenten bei Morbus Crohn. Eine Lensektomie darf ebenfalls nicht vorliegen, da nach Linsenentnahme keine Fluoreszenz mehr messbar ist (Helve and Nieminen 1976). Zudem wäre es interessant, den Einfluss chirurgischer Interventionen am Auge, wie z.B. einer Pars-plana-Vitrektomie, auf die Autofluoreszenzmessung zu untersuchen.

Weitere Studien mit dem ClearPath zur Einordnung der AFL Ergebnisse erscheinen daher wichtig. Einerseits sollten für alle Lebensdekaden ausreichend Referenzwerte gesunder Probanden ermittelt werden. Andererseits wären Langzeitstudien sinnvoll, um den Einfluss des Alters besser abzuschätzen. Diese Studien sollten mit einem größeren Diabetes mellitus-Patienten- und Kontrollkollektiv durchgeführt werden. Dabei sind Messintervalle parallel zur HbA1c Messung im Abstand von drei Monaten anzustreben.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Erkrankung Diabetes mellitus (DM) fasst Störungen des Stoffwechsels zusammen, denen eine chronische Hyperglykämie zugrunde liegt. Nach der ADA werden insgesamt vier Kategorien unterschieden, wobei Typ 1 (T1DM) und 2 (T2DM) am häufigsten sind. Der zugrundeliegende Pathomechanismus des T1DM ist eine immunzellvermittelte Zerstörung der für die Insulinproduktion verantwortlichen β -Zellen des Pankreas. Beim T1DM liegt damit ein absoluter Insulinmangel vor. Im Gegensatz dazu kommt es beim T2DM, der häufig mit einem metabolischen Syndrom vergesellschaftet ist, zu einem relativen Insulinmangel als Folge einer gestörten Insulinsekretion und/oder Insulinresistenz. In Deutschland sind fast 8 % der Bevölkerung an einem DM erkrankt. Neben akuten Stoffwechselentgleisungen stehen makro- und mikrovaskulären Spätschäden der Erkrankung im Vordergrund.

Aufgrund der chronischen Hyperglykämie kommt es durch nicht-enzymatischen Glykierung von Proteinen zur Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs). Bislang diagnostisch genutzt wird die Bestimmung des glykierten Hämoglobins (HbA1c). AGEs aktivieren über Interaktion mit dem spezifischen Rezeptor (RAGE) eine Stressantwort und verändern insbesondere langlebige Proteine. Ein Großteil dieser AGEs zeigen eine Autofluoreszenz. In der Linse des Auges bleiben die Kristalline lebenslang erhalten. Sich daraus bildende AGEs können daher akkumulieren und nehmen mit dem Lebensalter zu. Eine erhöhte Autofluoreszenz der Linse des Auges (AFL) konnte bei Patienten mit DM im Vergleich zu altersgleichen Kontrollen nachgewiesen werden. Die AFL könnte somit prognostisch für die Entwicklung von Spätschäden des DM herangezogen werden und etablierte Parameter wie den HbA1c-Wert ergänzen.

Ziel der Studie war es, die Praktikabilität und Stabilität des kürzlich entwickelten ClearPath DS-120 Systems zur Messung der AFL und dessen Aussagekraft für die Routinediagnostik von T1DM Patienten zu untersuchen. Da diese Patienten zumeist im juvenilen Alter erkranken, wurden 18 bis 35 Jahre alte Probanden in die Studie eingeschlossen. Die AFL nahm in dieser zweiten Lebensdekade bei glukosetoleranten Probanden linear mit dem Alter zu. Der Anstieg korrelierte nicht mit der Linsendicke und war unabhängig von postprandialen Anstiegen der Glukosekonzentration. Ein hoher BMI und erhöhte Triglyceride im Blut hatten keinen Einfluss auf die AFL. Die AFL korrelierte zwischen beiden Augen. Bei T1DM Patienten korrelierte die AFL positiv mit dem HbA1c und den AGEs. Am stärksten war die Korrelation zwischen Diabetesdauer und AFL. Keine Korrelation bestand zwischen AFL und Lebensalter sowie dem BMI. Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Nachuntersuchung 18 Monate später. Im Vergleich zur ersten Untersuchung nahm die AFL in T1DM Patienten mehr zu als bei den Probanden. Dabei zeigten T1DM Patienten mit einer Verbesserung im HbA1c auch einen geringeren Anstieg der AFL.

Damit konnte gezeigt werden, dass die AFL Messung für die Routinediagnostik von T1DM Patienten geeignet ist. Die erhobenen Ergebnisse müssen aber an einer größeren Untersuchungsgruppe, die zudem über einen längeren Zeitraum untersucht wird, bestätigt werden. In dieser sollten die Patienten dann auch auf Spätschäden, wie die diabetische Retinopathie und Neuropathie untersucht werden. In dieser Studie konnte bei den T1DM Patienten noch keine Veränderungen der Retina mittels OCT festgestellt werden. Es wird für eine Routine für sinnvoll erachtet, beide Augen zu messen. Daher ist eine Nachrüstung des Clear-Path DS-120 mit einer Halterung auch für das rechte Auge notwendig. In wieweit eine AFL Messung über das 60. Lebensjahr hinaus zur Diagnostik geeignet ist, muss noch geklärt werden. Erste Studien deuten darauf hin, dass die AFL dann nicht mehr linear mit dem Alter zunimmt.

6 THESEN

- I. Aufgrund der chronischen Hyperglykämie kommt es beim Diabetes mellitus (DM) durch nicht-enzymatische Glykierungen von Proteinen zur Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGEs).
- II. Ein Großteil der AGEs zeigen eine Autofluoreszenz.
- III. AGEs verändern Struktur und Funktion von Proteinen.
- IV. Da die Kristalline der humanen Linse lebenslang erhalten bleiben, können hier gebildete AGEs akkumulieren und mit dem Lebensalter zunehmen.
- V. Eine erhöhte Autofluoreszenz der Linse des Auges (AFL) konnte bei Patienten mit DM im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen nachgewiesen werden.
- VI. In dieser Studie wurde die AFL mittels des ClearPath DS-120 Systems gemessen,
- VII. Es konnte gezeigt werden, dass die AFL in der 2. Lebensdekade bei glukosetoleranten Probanden mit dem Alter linear zunimmt.
- VIII. Die AFL war unabhängig von postprandialen Anstiegen der Glukosekonzentration.
- IX. Der Anstieg der AFL korrelierte nicht mit der Linsendicke.
- X. Ein hoher BMI und erhöhte Triglyceride im Blut hatten keinen Einfluss auf die AFL.
- XI. Die AFL korreliert zwischen beiden Augen.
- XII. Bei DM Patienten zwischen 20-30 Jahren mit einem absoluten Insulinmangel (T1DM) korrelierte die Autofluoreszenz der Linse des Auges positiv mit dem HbA1c-Wert und den AGEs.
- XIII. Bei diesen T1DM Patienten bestand die stärkste Korrelation zwischen Diabetesdauer und der AFL.
- XIV. Bei diesen T1DM Patienten bestand keine Korrelation zwischen AFL und Lebensalter.
- XV. Im Vergleich zu glukosetoleranten Probanden stieg die AFL innerhalb von anderthalb Jahren bei den T1DM Patienten stärker an.
- XVI. Bei einer Verbesserung des HbA1c-Wertes zeigte sich bei T1DM Patienten ein geringerer Anstieg der AFL.
- XVII. Die Messung der AFL ist für die Routinediagnostik von T1DM Patienten als geeignet zu erachten und könnte etablierte Parameter wie den HbA1c-Wert sinnvoll ergänzen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U, Landgraf R, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017;12(S 02):S94-S100. doi:10.1055/s-0043-115953.
2. Christopoulou-Aletra H, Papavramidou N. 'Diabetes' as described by Byzantine writers from the fourth to the ninth century AD: the Graeco-Roman influence. *Diabetologia*. 2008;51(5):892–6. doi:10.1007/s00125-008-0981-4.
3. Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M, Heinemann L, Kerner W, Müller U, Landgraf R. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2016;11(S 02):S78-S81. doi:10.1055/s-0042-115159.
4. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Pravalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):668–77. doi:10.1007/s00103-012-1662-5.
5. Herold G, editor. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverlag; 2019.
6. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. *Med Clin North Am*. 2015;99(1):1–16. doi:10.1016/j.mcna.2014.08.015.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. doi:10.2337/dc14-S081.
8. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(3):526–8. doi:10.2337/dc11-1641.
9. Hien P, Böhm B. Diabetes-Handbuch: Eine Anleitung Fa1/4r Praxis Und Klinik. Dordrecht: Springer; 2007.
10. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, editors. Stryer Biochemie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013a.
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2nd ed.; 2018.
12. Palmer J, Asplin C, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu P, Paquette T. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*. 1983;222(4630):1337–9. doi:10.1126/science.6362005.
13. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes*. 2003;52(5):1128–36.

14. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*. 1974;2(7892):1279–83.
15. Schlosser M, Mueller PW, Törn C, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for insulin autoantibodies. *Diabetologia*. 2010;53(12):2611–20. doi:10.1007/s00125-010-1915-5.
16. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia*. 2008;51(5):846–52. doi:10.1007/s00125-008-0967-2.
17. Poretsky L. *Principles of Diabetes Mellitus*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
18. Banerji MA, Lebovitz HE. Insulin-sensitive and insulin-resistant variants in NIDDM. *Diabetes*. 1989;38(6):784–92.
19. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe Deutschland, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2013.
20. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Reubin A, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et al. Predictors of Progression From Impaired Glucose Tolerance to NIDDM: An Analysis of Six Prospective Studies. *Diabetes*. 1997;46(4):701–10.
21. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345(11):790–7. doi:10.1056/NEJMoa010492.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes--United States, 1988-1994 and 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(45):1066–8.
23. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2117–28.
24. Fu MX, Wells-Knecht KJ, Blackledge JA, Lyons TJ, Thorpe SR, Baynes JW. Glycation, glycoxidation, and cross-linking of collagen by glucose. Kinetics, mechanisms, and inhibition of late stages of the Maillard reaction. *Diabetes*. 1994;43(5):676–83.
25. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Kohlenhydrate. In: Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, eds. *Stryer Biochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013b. p. 321–347. doi:10.1007/978-3-8274-2989-6_11.

26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813–20. doi:10.1038/414813a.
27. Gkogkolou P, Böhm M. Advanced glycation end products: Key players in skin aging? *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):259–70. doi:10.4161/derm.22028.
28. Degenhardt TP, Thorpe SR, Baynes JW. Chemical modification of proteins by methylglyoxal. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1998;44(7):1139–45.
29. Ahmed N. Advanced glycation endproducts--role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(1):3–21. doi:10.1016/j.diabres.2004.09.004.
30. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, Zhang J, Brett J, Zou YS, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*. 1994;269(13):9889–97.
31. Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran LJ, Chow WS, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med*. 1998;4(9):1025–31. doi:10.1038/2012.
32. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2010.
33. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2011.
34. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes - Langfassung, 2. Auflage. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2015.
35. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report. 4. Auflage: Methoden-Report. 4th ed. Bundesärztekammer

- (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2010.
36. Arastéh K. Innere Medizin: 1060 Abbildungen. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2013.
 37. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 3:C11-4. doi:10.2337/diacare.21.3.c11.
 38. Sachsenweger M, Klauss V. Augenheilkunde. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2003.
 39. Robison WG, Houlder N, Kinoshita JH. The role of lens epithelium in sugar cataract formation. *Exp Eye Res*. 1990;50(6):641–6. doi:10.1016/0014-4835(90)90107-6.
 40. Grehn F. Augenheilkunde. 31st ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012.
 41. Lang GK. Augenheilkunde. 5th ed. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
 42. Schachar RA, Huang T, Huang X. Mathematic proof of Schachar's hypothesis of accommodation. *Ann Ophthalmol*. 1993;25(1):5–9.
 43. Coleman DJ, Fish SK. Presbyopia, accommodation, and the mature catenary. *Ophthalmology*. 2001;108(9):1544–51. doi:10.1016/s0161-6420(01)00691-1.
 44. Augustin AJ. Augenheilkunde: Mit 144 Tabellen. 3rd ed. Berlin: Springer; 2007.
 45. Lang GK, Lang GE, editors. Augenheilkunde essentials. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
 46. Erb C, Allemann R, editors. Glaukom. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2014.
 47. Abiko T, Abiko A, Ishiko S, Takeda M, Horiuchi S, Yoshida A. Relationship between auto-fluorescence and advanced glycation end products in diabetic lenses. *Exp Eye Res*. 1999;68(3):361–6. doi:10.1006/exer.1998.0615.
 48. Nakayama H, Mitsuhashi T, Kuwajima S, Aoki S, Kuroda Y, Itoh T, Nakagawa S. Immunohistochemical detection of advanced glycation end products in lens crystallins from streptozocin-induced diabetic rat. *Diabetes*. 1993;42(2):345–50.
 49. Yu NT, Bando M, Kuck JF, JR. Metabolic production of a blue-green fluorophor in lenses of dark-adapted mice and its increase with age. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24(9):1157–61.
 50. Hashimoto H, Kiyomi Arai, Shinichiro Y, Chikuda M, Obara Y. Pentosidine and Autofluorescence in Lenses of Diabetic Patients. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 1997;41(5):274–7. doi:10.1016/S0021-5155(97)00056-7.
 51. Mosier MA, Occhipinti JR, Burstein NL. Autofluorescence of the crystalline lens in diabetes. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(9):1340–3.
 52. Brolin SE. SPECTROPHOTOMETRIC INVESTIGATIONS ON THE FLUORESCENCE OF THE EYE LENS IN RATS GIVEN NAPHTHALIN. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1950;28(2):163–77. doi:10.1111/j.1755-3768.1950.tb05348.x.
 53. Helve J, Nieminen H. Autofluorescence of the human diabetic lens in vivo. *American Journal of Ophthalmology*. 1976;81(4):491–4.

54. Bleeker JC, van Best JA, Vrij L, van der Velde EA, Oosterhuis JA. Autofluorescence of the lens in diabetic and healthy subjects by fluorophotometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1986;27(5):791–4.
55. Sparrow JM, Bron AJ, Brown NA, Neil HA. Autofluorescence of the crystalline lens in early and late onset diabetes. *British Journal of Ophthalmology*. 1992;76(1):25–31. doi:10.1136/bjo.76.1.25.
56. Kjer B, Larsen M, Bendtson I, Binder C, Dalgaard P, Lund-Andersen H. Lens Autofluorescence in Diabetes compared with the level of Glycosylated Hemoglobin A_{1c}. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1987;65(182):100–2.
57. Bordat B, Laudeho A, Guirguis IR, Arnaud C. Etude de la fluorescence cristallinienne par fluorophotometrie chez 60 sujets temoins et 56 diabetiques. *J Fr Ophtalmol*. 1992;15(2):113–8.
58. Ishiko S, Yoshida A, Mori F, Abiko T, Kitaya N, Konno S, Kato Y. Corneal and Lens Autofluorescence in Young Insulin Dependent Diabetic Patients. *Ophthalmologica*. 1998;(212):301–5.
59. Theil PK, Hansen T, Larsen M, Pedersen O, Lund-Andersen H. Lens autofluorescence is increased in newly diagnosed patients with NIDDM. *Diabetologia*. 1996;39(12):1524–7. doi:10.1007/s001250050608.
60. van Wirdum E, van Best J, Bruining GJ, Beaufort C de, Oosterhuis J. Blood-retinal and blood-aqueous barrier permeability, lens autofluorescence and transmission in insulin-dependent diabetic youngsters. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1989;227(1):26–9. doi:10.1007/BF02169820.
61. Kessel L, Sander B, Dalgaard P, Larsen M. Lens fluorescence and metabolic control in type 1 diabetic patients: A 14 year follow up study. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(9):1169–72. doi:10.1136/bjo.2003.028779.
62. Broendsted AE, Hansen MS, Lund-Andersen H, Sander B, Kessel L. Human lens transmission of blue light: A comparison of autofluorescence-based and direct spectral transmission determination. *Ophthalmic Res*. 2011;46(3):118–24. doi:10.1159/000323576.
63. Kessel L, Hougaard JL, Sander B, Kyvik KO, Sorensen TIA, Larsen M. Lens ageing as an indicator of tissue damage associated with smoking and non-enzymatic glycation--a twin study. *Diabetologia*. 2002;45(10):1457–62. doi:10.1007/s00125-002-0925-3.
64. Siik S, Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI, Nieminen H. Lens autofluorescence in healthy individuals. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(2):187–92.
65. van Best JA, van Delft JL, Keunen JE. Long term follow-up of lenticular autofluorescence and transmittance in healthy volunteers. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):117–23. doi:10.1006/exer.1997.0417.

66. Siik S. Lens autofluorescence: In aging and cataractous human lenses ; clinical applicability. Oulu: Oulun yliopisto; 1999.
67. Yoshida A, Ishiko S, Kojima M, Ogasawara H. Permeability of the blood-ocular barrier in adolescent and adult diabetic patients. *British Journal of Ophthalmology*. 1993;77(3):158–61. doi:10.1136/bjo.77.3.158.
68. Munch IC, Larsen M, Borch-Johnsen K, Glumer C, Lund-Andersen H, Kessel L. Cumulative glycaemia as measured by lens fluorometry: Association with retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54(4):757–61. doi:10.1007/s00125-010-2023-2.
69. Burd J, Lum S, Cahn F, Ignatz K. Simultaneous noninvasive Clinical Measurement of Lens Autofluorescence and Rayleigh Scattering Using a Fluorescence Biomicroscope. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(6):1251–9. doi:10.1177/193229681200600603.
70. Cahn F, Burd J, Ignatz K, Mishra S. Measurement of Lens Autofluorescence Can Distinguish Subjects With Diabetes From Those Without. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(1):43–9. doi:10.1177/1932296813516955.
71. Skrha J, JR, Soupal J, Prazny M, Skrha J. Glykace proteinu ocni cocky u diabetiku a jeji neinvazivni mereni - první zkusenosti v České republice. *Vnitr Lek*. 2015;61(4):346–50.
72. Freedom Meditech I. CLEARPATH DS-120® Fluoreszenz-Biomikroskop Benutzerhandbuch: LBL-006 Rev A DS120 User Manual DE.
73. FreedomMeditech I. Technical Overview: Vision for a Healthier Life; 2016.
74. Carl Zeiss. Gebrauchsanweisung AC Master.
75. Siemens DCA®Systems. Betriebsanleitung: Hemoglobin A1C Reagent Kit.
76. Nauck M, Petersmann A, Müller-Wieland D, Schleicher E, Müller U, Landgraf R, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2018;13(S 02):S90-S96. doi:10.1055/a-0598-0527.
77. Reflotron Triglyceride. Betriebsanleitung: Triglyceride.
78. Cusabio®. Betriebsanleitung: Human Advanced Glycation End Products (AGEs) ELISA Kit.
79. abcam®. RAGE Human Elisa.
80. Januszewski AS, Sachithanandan N, Karschimkus C, O'Neal DN, Yeung CK, Alkatib N, Jenkins AJ. Non-invasive measures of tissue autofluorescence are increased in Type 1 diabetes complications and correlate with a non-invasive measure of vascular dysfunction. *Diabet Med*. 2012;29(6):726–33. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03562.x.
81. Bron AJ, Sparrow J, Brown NA, Harding JJ, Blakytny R. The lens in diabetes. *Eye (Lond)*. 1993;7 (Pt 2):260–75. doi:10.1038/eye.1993.60.
82. Yu NT, Bando M, Kuck JF, JR. Fluorescence/Raman intensity ratio for monitoring the pathologic state of human lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(1):97–101.
83. Zeiss. AC Master: Gerätebeschreibung; 2004.

84. Adnan, Pope JM, Sepehrband F, Suheimat M, Verkiculara PK, Kasturirangan S, Atchison DA. Lens Shape and Refractive Index Distribution in Type 1 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4759–66. doi:10.1167/iovs.15-16430.

ANHANG

Messdaten: prospektive Kohortenstudie, Kontrollgruppe

AC MASTER Linsendicke in µm									
Probanden nr.	Alter	BMI	HHD re A	HHD li A	VKT re A	VKT li A	LD re A	LD li A	
1.	23	19,95	587	580	3,578	3,518	3,504	3,538	
2.	26	37	534	541	3,732	3,719	3,857	3,871	
3.	23	20,2	521	521	3,795	3,799	3,608	3,576	
4.	22	18,42	510	504	3,772	3,806	3,901	3,865	
5.	31	26,2	489	498	3,232	3,243	4,177	4,152	
6.	23	26,96	510	506	4,124	4,089	3,285	3,3	
7.	20	19,9	587	587	4,251	4,277	3,453	3,466	
8.	25	20,95	499	499	3,529	3,557	3,837	3,791	

1. Tag: Freitag, der 02.12.2016																	
7 Uhr: nüchtern																	
Probanden nr.	HbA1c in mmol/mol / %	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL								
			re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A								
1.	33	5,2	4,5	3,55	3,4	0,05	0,13	31253,5	37044,8	2834,6	2849,7	0,11	0,11				
2.	29	4,8	4,5	3,6	3,7	0,08	0,15	37477,9	74911,2	2213,3	3225,7	0,15	0,13				
3.	33	5,2	5,1	3,8	3,9	0,06	0,21	0,05	0,19	38960,9	40329	4086,7	3782,6	0,19	0,16		
4.	32	5,1	3,8	3,45	3,55	0,03	0,18	0,08	0,19	112410,2	24421,3	3954,8	3498	0,16	0,18		
5.	30	4,9	4,3	3,95	2,9	0,07	0,13	0,06	0,16	29004,9	40944,1	3014,1	3535,3	0,12	0,12		
6.										23555,7	46069,2	1866,6	2720	0,11	0,09		
7.										4,02	0,12	28674,9	49340,5	2468,7	2519,3	0,12	0,11
8.	34	5,3	5,5	4,1	4	0,05	0,14	0,04	0,14	35253,2	44359,3	2910,2	2986,9	0,12	0,12		

2. Tag: Samstag, der 03.12.2016															
8 Uhr: nüchtern															
Probanden nr.	HbA1c in mmol/mol / %	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL						
			re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A						
1.	33	5,2	5,6	3,4	3,15	0,05	0,13	0,02	0,14	36888,3	35161,5	3012	3020,7	0,1	0,13
2.	31	5	4,2	4	3,9	0,05	0,15	0,04	0,15	22978	34246,8	2183,1	3142,5	0,13	0,14
3.	33	5,2	4,6	4	3,95	0,08	0,2	0,05	0,19	23499,4	39401,7	3264,8	3948,2	0,19	0,17
4.	31	5	3,6	3,75	3,9	0,05	0,18	0,06	0,17	36555,9	35666,4	3941,3	3928,7	0,16	0,15
5.	34	5,3	4,6	3,2	4,1	0,07	0,13	0,04	0,12	35141,6	48510,7	3145,7	3414,1	0,12	0,1
6.	33	5,2	4,3	3,25	3,95	0,05	0,12	0,04	0,13	24931,6	39407,1	2658	2207,2	0,11	0,11
7.	34	5,3	5,2	3,75	3,9	0,06	0,13	0,03	0,13	22907,1	40581,6	2486,1	2426,9	0,13	0,12
8.	34	5,3	4,2	4,05	3,9	0,04	0,15	0,01	0,14	47047,5	160576,1	3136,1	3096,5	0,13	0,09

3. Tag: Freitag, der 09.12.2016															
7 Uhr: nüchtern															
Probanden- nr.	HbA1c in mmol/mol / %	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL						
			re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A						
1.	36	5,4	4,2	3,45	3,35	0,05	0,13	0,05	0,12	35117,4	27156,1	2918	2735,4	0,11	0,11
2.	31	5	4,6	3,95	3,8	0,05	0,17	0,07	0,15	31241,3	35489,7	2914,8	3186,9	0,15	0,14
3.	33	5,7	4,9	3,8	4	0,07	0,2	0,06	0,19	27421,2	38818,4	3239,6	4049,8	0,19	0,17
4.	31	5	4,4	3,8	3,75	0,08	0,18	0,06	0,17	32467,8	34884,5	4015	4200,6	0,17	0,15
5.	31	5	4,8	3,95	4,2	0,02	0,14	0,06	0,14	95492,4	39798,6	3518,8	3287,8	0,11	0,11
6.	33	5,2	3,9	3,45	3,4	0,06	0,12	0,05	0,13	29182,5	29879,9	2786,6	2958,2	0,11	0,12
7.	37	5,5	5,1	3,65	3,85	0,05	0,14	0,02	0,12	32554,2	33311,6	2573,1	2499,4	0,12	0,11
8.	36	5,4	4,5	4	3,75	0,02	0,14	0,03	0,15	74504,1	93784,7	3101,9	3112,2	0,1	0,12

4. Tag: Samstag, der 10.12.2016															
7 Uhr: nüchtern															
Probanden nr.	HbA1c in mmol/mol / %	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL						
			re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A						
1.	34	5,3	4,8	3,4	3,65	0,08	0,13	0,04	0,13	25266,2	38170,5	2838	2858,7	0,12	0,1
2.	31	5	4,6	3,9	3,9	0,05	0,15	0,06	0,15	34192,7	32871,8	3146,1	3163,4	0,14	0,14
3.	34	5,3	4,3	3,75	3,85	0,06	0,2	0,05	0,18	27982,6	38692,1	3086,1	3863,8	0,17	0,17
4.	31	5	3,9	3,7	3,6	0,09	0,18	0,08	0,16	26219,9	30006,7	4116,4	4238,6	0,17	0,16
5.	31	5	4,8	4	4,1	0,05	0,14	0,03	0,14	40282,5	62372,7	3184,4	3513,3	0,12	0,11
6.	32	5,1	4,6	3,65	3,45	0,07	0,13	0,05	0,16	30629	31563,3	2840,6	2794,7	0,11	0,13
7.	36	5,4	4,9	3,65	3,7	0,04	0,14	0,05	0,14	36037	34933,6	2688,9	2645,8	0,12	0,11
8.	34	5,3	4,8	3,8	3,35	0,03	0,16	0,06	0,16	75415,6	31385,3	3313,3	3103,9	0,12	0,15

Anhang

1. Tag: Freitag, der 02.12.2016

13.30 Uhr: nach Mittagessen

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	7,1	3,4	3,5	0,05	0,13	0,04	0,14	38730,9	36739,2	3017,5	2980,5
2.	7,6	3,85	3,7	0,05	0,14	0,06	0,14	27658,6	30641,7	2356,8	2980,1
3.	8,6	4,15	3,75	0,07	0,2	0,07	0,18	29220,2	54179	3834	3776,3
4.	6,1	3,9	3,7	0,07	0,18	0,06	0,16	32291,6	33764,2	4125,7	3904,4
5.	5,7	4,05	4,1	0,05	0,14	0,06	0,14	31634,2	37602,3	2743,4	3490,7
6.	6,1	3,55	3,7	0,05	0,14	0,01	0,12	27563,4	64193,3	2325,4	2637,8
7.	6,4	3,8	3,75	0,05	0,13	0,02	0,12	28689,9	42406,8	2553	2349,6
8.	7,2	4,15	4	0,03	0,13	0,02	0,14	79053,9	93795,5	2979	3033,7

2. Tag: Samstag, der 03.12.2016

13.30 Uhr: nach Mittagessen

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	5,6	3,35	3,35	0,06	0,14	0,04	0,12	29718,7	37761,2	2962,3	2814,9
2.	6	3,5	3,35	0,08	0,15	0,06	0,15	29103,7	29696,3	3103,3	3279,7
3.	6,4	3,75	3,9	0,06	0,19	0,07	0,18	32832,4	32517,7	3550,7	3859,2
4.	7,1	3,5	3,7	0,07	0,18	0,06	0,17	19591,8	39997,7	3017,5	3929,6
5.	6	4,05	4,1	0,05	0,13	0,04	0,12	31239,2	49212,7	2746,2	3372,4
6.	6,6	3,7	3,85	0,04	0,14	0,04	0,12	35998,2	27203,6	2883,1	2128,2
7.	4,8	3,65	3,95	0,04	0,14	0,02	0,12	40536,9	37108,8	2739,2	2462,8
8.	7,6	4,15	3,9	0,04	0,14	0,04	0,13	40204,4	43231,4	2934,5	3036,1

3. Tag: Freitag, der 09.12.2016

13.30 Uhr: nach Mittagessen

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	5,6	3,3	3,4	0,05	0,15	0,05	0,12	42545,4	36031,7	3209,4	2884,5
2.	5,4	3,95	3,25	0,05	0,16	0,06	0,15	36026,3	26194	3185	3030,6
3.	6,2	3,7	3,7	0,07	0,19	0,07	0,19	30067,6	30071,5	3593	4207,3
4.	5,2	3,65	3,6	0,08	0,18	0,08	0,17	32720,5	30385,6	4225,8	4098,6
5.	5,1	4,1	4,05	0,03	0,15	0,06	0,12	69117,8	36245,3	3618,5	3043,6
6.	6,2	3,2	3,6	0,04	0,15	0,04	0,12	33402,1	43643,5	3068,5	2717
7.	5,6	3,8	4,05	0,06	0,13	0,04	0,12	27961,9	34181,9	2520,6	2475,6
8.	5,7	4,1	3,9	0,02	0,15	0,05	0,12	79346,9	68220,3	3045,3	2918,1

4. Tag: Samstag, der 10.12.2016

13.30 Uhr: nach Mittagessen

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal		FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	5,1	3,45	3,65	0,05	0,13	0,04	0,12	39913,3	37858,3	2909,3	2799
2.	5,6	3,9	3,85	0,05	0,16	0,02	0,16	41715,2	114334,3	3168,8	3265,8
3.	6,4	3,65	3,95	0,06	0,2	0,07	0,18	37092,8	36553,5	3750	3907,4
4.	5,1	3,6	3,65	0,07	0,19	0,07	0,16	32206,6	34303,1	4006,9	4022,6
5.	6	4,05	4,15	0,05	0,15	0,04	0,12	41298,2	46918,8	3167,8	3450,1
6.	5,3	3,5	3,5	0,06	0,12	0,04	0,11	26124,4	40696,4	2385,6	2705,5
7.	5	3,8	2	0,07	0,13	0,04	0,13	23164,8	36297,1	2569,8	2445,7
8.	7	4	3,85	0,02	0,15	0,01	0,14	77541,5	132067,5	3093,7	3034,9

Anhang

1. Tag: Freitag, der 02.12.2016

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal				FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	8	3,45	3,4	0,06	0,12	0,04	0,12	34371,5	43908,9	3009,8	2986,8	0,1	0,1
2.	5,8	3,9	3,8	0,03	0,15	0,05	0,15	50536,6	34886,5	2417,3	3170	0,13	0,13
3.	5,9	3,85	3,95	0,08	0,19	0,05	0,18	25465,6	41564,6	3168	3739,4	0,17	0,16
4.	5,8	3,65	3,55	0,04	0,19	0,05	0,17	32559,1	43675	3197,9	3663,6	0,16	0,14
5.	5,9	3,9	4,15	0,05	0,14	0,05	0,12	44315,5	40098,5	3126,6	3462,9	0,11	0,12
6.	5,6	3,05	3,35	0,05	0,16	0,04	0,12	34487,3	39502,5	2814,7	2703,1	0,12	0,1
7.	6,5	3,4	3,25	0,03	0,14	0,06	0,14	51782,9	25235,1	2424,9	2572	0,11	0,13
8.	7,9	4,2	3,85	0,03	0,14	0,03	0,13	52795,8	56017,8	2929,9	2970,4	0,12	0,11

2. Tag: Samstag, der 03.12.2016

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal				FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	7,2	3,45	3,45	0,06	0,12	0,03	0,13	29569,4	35744,7	2904,4	2858,8	0,11	0,11
2.	6,6	3,7	3,7	0,07	0,15	0,03	0,15	27455,2	67055,9	3133,4	3140,8	0,14	0,13
3.	8,4	3,85	3,8	0,08	0,2	0,07	0,18	28862,5	35911,3	3711,3	3923,2	0,18	0,17
4.	5,7	3,55	3,1	0,07	0,18	0,07	0,18	34029,7	34676,2	4099,9	4172,1	0,16	0,16
5.	5,6	3,85	3,9	0,05	0,15	0,02	0,16	32881,9	146232,4	3079,5	3682,6	0,13	0,12
6.	7,1	3,7	3,8	0,04	0,14	0,04	0,12	34581,5	34493,6	2856,2	2453,4	0,11	0,1
7.	7,4	3,75	3,85	0,03	0,13	0,04	0,12	44214,5	30660,8	2725,3	2543,2	0,12	0,11
8.	7,5	4,15	3,95	0,03	0,15	0,04	0,14	54995	45815,4	3056,5	3074,4	0,12	0,12

3. Tag: Freitag, der 09.12.2016

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal				FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	7,1	3,55	3,5	0,06	0,13	0,06	0,12	30807,3	35995,2	2910,8	3051	0,12	0,1
2.	7,1	3,75	3,75	0,08	0,16	0,07	0,17	25717,6	29994	3053,7	3557,9	0,15	0,16
3.	7,2	3,75	3,55	0,07	0,2	0,07	0,18	28504,2	42551,6	3540	4079,4	0,18	0,18
4.	7,5	3,7	3,5	0,09	0,18	0,07	0,17	26884,2	38536,2	4263,8	4162	0,17	0,16
5.	6,1	4,1	4,05	0,03	0,14	0,03	0,15	62372,7	61037,9	3513,3	3381,5	0,11	0,12
6.	6,7	3,7	3,85	0,05	0,15	0,02	0,14	38934,6	86183,8	3030,5	2860	0,11	0,11
7.	6,2	3,7	3,95	0,05	0,14	0,04	0,12	34933,6	33709,4	2645,8	2532,4	0,12	0,11
8.	6,8	4,15	3,8	0,04	0,14	0,01	0,14	43119,2	154799,2	2876,8	3097,2	0,11	0,08

4. Tag: Samstag, der 10.12.2016

Probanden nr.	BZ in mmol/l	CPath LD		FL Verhältnis		Gesamt Signal				FL		FL Ratio	
		re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	6,4	3,45	3,35	0,07	0,12	0,05	0,11	30642,2	45194,8	3417,3	3436,9	0,11	0,1
2.	6,7	3,25	3,85	0,08	0,18	0,06	0,15	35369,1	43138,9	3906,5	3670,5	0,17	0,14
3.	7,2	3,85	3,75	0,08	0,19	0,05	0,19	27621,6	57294,3	3375,6	4008,7	0,17	0,17
4.	6,1	3,5	3,5	0,09	0,19	0,07	0,18	29237,6	31309,3	4368,3	4333,5	0,18	0,17
5.	5,9	4,3	3,95	0,06	0,13	0,04	0,14	40438,9	271052,8	3342,5	4015,5	0,11	0,13
6.	6,1	3,65	3,75	0,06	0,14	0,03	0,12	26821,5	51709,4	2652,7	2778,1	0,12	0,1
7.	6,1	3,6	3,75	0,04	0,14	0,03	0,13	35072,1	46727,9	2668,5	2585,9	0,12	0,11
8.	6,7	3,85	3,6	0,02	0,16	0,01	0,14	139570	134987,8	3821,7	3591,3	0,1	0,12

Anhang

Messdaten: prospektive Kohortenstudie, T1DM Probanden

Probanden nr.	Namenskür- zeln	Pseudo- nym	Geschlecht	Alter	Größe	BMI	Besonderheiten	HHD in µm re A	s in µm	HHD in µm II A	s in µm	VKT in mm re A	s in µm	VKT in mm II A	s in µm	LD in mm re A	s in µm	LD in mm II A	s in µm
1.	SS	RR	f	23	60	1,68	21,25803	DM Typ 1 seit OH 2008	582±1,6	580±1,1	2,739±5,3	2,702±1,8	4,265±0,2	4,302±2,9					
2.	MA	LZ	m	29	78	1,89	21,835894	DM Typ 1 seit 2009	458±1,1	460±0,6	3,239±1,7	3,297±4,4	4,121±3,3	4,093±5,3					
3.	MS	UR	m	23	66	1,81	20,145905	DM Typ 1 seit 1999	550±0,7	543±1,9	3,7±3,7	3,646±3,5	3,707±14,0	3,746±3,7					
4.	BB	AA	f	22	64	1,7	22,145328	DM Typ 1 seit Jan 1997	539±1,7	537±1,4	3,394±2,3	3,397±2,9	3,618±2,7	3,642±2,3					
5.	SH	RG	f	20	67	1,74	22,129739	DM Typ 1 seit 1999	503±27,7	504±6,9	3,218±9,2	3,180±89,3	3,568±k.A.	3,568±k.A.					

Probanden nr.	HbA1c in mmol/mol / %	B2 in mmol/l	FL			Gesamt Signal			FL Ratio			CPath LD			FL Verhältnis		
			re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A
1.	53	7	9,4	3220	3309,3	37873,1	46168,4	0,16	0,16	3,8	3,6	0,09	0,16	0,05	0,18		
2.	41	5,9	8,1	3760,4	3512,2	38398,9	44977,9	0,18	0,16	4	4,1	0,04	0,19	0,08	0,18		
3.	65	8,1	11,3	6101,1	5588	103859	43134,3	0,15	0,18	3,45	3,6	0,04	0,25	0,08	0,21		
4.	56	7,3	6,1	6037,8	5465,2	31337,4	34246,6	0,24	0,2	3,55	3,8	0,1	0,26	0,07	0,22		
5.	57	7,4	7,2	4981,3	5175,9	26212,9	37818,9	0,21	0,2	3,4	3,05	0,13	0,24	0,07	0,22		

Probanden nr.	HbA1c in mmol/mol / %	B2 in mmol/l	FL			Gesamt Signal			FL Ratio			CPath LD			FL Verhältnis		
			re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A
1.	54	7,1	3,4	3156,5	3167,2	43386,6	27728,2	0,15	0,17	4,05	3,8	0,04	0,18	0,08	0,18		
2.	39	5,7	6,2	3512,5	4381	31842,4	38130,9	0,17	0,15	4,2	4,1	0,05	0,19	0,07	0,17		
3.	78	5847,8	5468,6	38758,2	31369,3	0,2	0,18	3,7	3,5	0,1	0,24	0,12	0,19				
4.	7,7	6732,3	6031,4	44326,3	35808,6	0,24	0,21	3,7	3,5	0,1	0,27	0,1	0,22				
5.	56	7,3	9	4837,9	5663,1	30594,2	42750,4	0,22	0,21	3,35	3,25	0,12	0,24	0,1	0,23		

Probanden nr.	HbA1c in mmol/mol / %	B2 in mmol/l	FL			Gesamt Signal			FL Ratio			CPath LD			FL Verhältnis		
			re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A
1.	53	7	6,7	3288,6	3247,2	37152,6	35336,1	0,16	0,15	3,8	4,6	0,08	0,17	0,05	0,17		
2.	39	5,7	4,2	3195,3	4743,8	24836,2	30695,2	0,17	0,19	4	3,5	0,09	0,19	0,07	0,22		
3.	67	8,3	17,8	5703,8	5408	45826,3	33648,9	0,18	0,18	3,65	3,7	0,09	0,23	0,11	0,2		
4.	57	7,4	8,6	5232,4	6568,3	28902,1	61197,9	0,21	0,19	3,7	3,25	0,11	0,23	0,07	0,24		
5.	58	7,5	16,1	5365,6	5846,6	45860,9	70715,9	0,23	0,22	3,3	3,3	0,12	0,23	0,12	0,23		

Die Werte sind durchwegs mit Ausnahme der HbA1c Werte und der B2 Werte in der gleichen Zeile vergleichbar.

Anhang

Messdaten: Querschnittsstudie

Testperson-Nr.	Datum	Alter	Geschlecht: m/f	Gewicht in kg	Größe in m	BMI in kg/m ²	Kontakt- linsen	Besonderheiten	BZ in mmol/l					
									HbA1c in mmol/mol / %	nüchtern	nach 15 Minuten	nach 30 Minuten	nach 60 Minuten	nach 120 Minuten
1.	09.01.2017	23	m	110	1,9	30,4709141	nein		30 4,9	6,8	7,8	8,2	8,2	5,4
2.		20	f	61	1,74	20,147972	nein	Pille	30 4,9	4,9	8,6	9,8	8,2	6,1
3.		19	m	83	1,92	22,515191	nein		34 5,3	6	7,3	9,3	7,7	7,3
4.	10.01.2017	21	f	75	1,77	23,939481	ja		36 5,4	6,6	7,9	4,6	6,4	8
5.	11.01.2017	32	f	68	1,71	23,2550186	ja		30 4,9	5,9	8,9	6,1	7,5	7,9
6.		20	f	50	1,72	16,9010276	nein		30 4,9	5,7	8	8,9	6,9	7,8
7.		30	m	59	1,85	17,2388605	nein		32 5,1	6	9,2	7,9	6,2	5,3
8.		20	m	74	1,83	22,0968079	nein		33 5,2	4,3	7,8	8,2	6,1	4,3
8.a		23	m	85	1,86	24,5693144	nein		30 4,9	5,6	8,1	5,9	6,8	6,3
9.		19	f	82	1,65	30,1193756	nein		34 5,3	5,6	8,1	9,3	8,4	7,3
10.		28	m	82	1,8	25,308642	nein		32 5,1	6,3	9,2	8,6	8,1	7,1
11.	12.01.2017	29	f	67	1,75	21,877551	nein	Topiramat (25 mg)	33 5,2	6,4	9,9	10,4	6,4	3,3
12.		19	m	95	1,83	28,3675237	nein		32 5,1	5,3	7,4	7,6	5,7	6,4
13.		18	f	58	1,68	20,5498866	nein	Asumate 30	31 5	6,1	9,8	12,4	12,7	7,5
14.		26	f	66	1,72	22,3093564	ja		33 5,2	6,3	8,7	12,1	7,8	9,4
15.		19	f	65	1,74	21,4691505	nein	Pille	34 5,3	5,2	6,1	8,2	7,7	8,3
16.	13.01.2017	28	f	60	1,73	20,0474456	nein		31 5	5,4	8,1	8,1	7,6	6,8
17.		20	f	62	1,78	19,5682363	nein		33 5,2	6,1	8,7	10,7	7,3	7,7
18.		20	m	105	1,92	28,4830729	nein		29 4,8	5,6	7,9	9	7,6	3,8
19.		20	m	78	1,8	24,0740741	nein		33 5,2	4,8	9,9	8,8	6,6	4,8
20.	16.01.2017	20	m	67,9	1,85	19,8392988	ja		31 5	4,5	8,8	9,9	6,9	5,4
21.		20	f	62	1,72	20,9572742	nein	Pille	32 5,1	6,9	9,3	12,2	12,1	11
22.		28	m	98	1,85	28,6340394	nein		33 5,2	6,1	9	11,1	8,7	4,2
23.		22	f	67	1,74	22,1297397	nein		32 5,1	6,1	9,6	10,2	7,7	6,8
24.	17.01.2017	19	m	113	2	28,25	nein		30 4,9	5,4	9,8	11,3	7,6	5,4
25.		19	f	65	1,7	22,4913495	nein		33 5,2	5,8	7,4	8,9	8,9	9,3
26.		21	f	73	1,74	24,1115075	ja		32 5,1	4,6	8,6	9	5,9	4,9
27.		28	m	75	1,8	23,1481481	nein		29 4,8	5,9	9,5	7,8	5,6	6,9
28.		19	m	68	1,86	19,6554515	nein		33 5,2	5,1	9,4	9,9	10,7	7,9
29.	18.01.2017	27	f	65	1,76	20,9839876	ja		28 4,7	4,7	10	11,6	8,1	7,2
30.		32	f	70	1,67	25,0995016	nein		31 5	5,1	10,4	11,1	8,3	5,5
31.		19	m	70	1,9	19,3905817	nein		32 5,1	4,9	7,7	9,1	7,6	5,3
32.		21	f	67	1,63	25,2173586	nein		34 5,4	5,4	7,8	10,7	9,8	7,2
33.		21	f	75	1,7	25,9515571	nein		31 5	6,3	10,7	11,4	8,5	7,4
34.	19.01.2017	28	m	88	1,85	25,7121987	nein		28 4,7	4,8	8,5	8,3	7,1	5,9
35.		19	f	54	1,63	20,8325296	nein		31 5	5	10,3	10,9	9,3	7,6
36.		19	f	55	1,65	20,2020202	nein		32 5,1	5,1	7,6	8,6	6,8	5,8
37.	20.01.2017	20	f	55	1,64	20,4491374	nein		29 4,8	5,4	11,2	10,7	9,8	6,7
38.		20	m	68	1,85	19,8685172	nein		32 5,1	5,7	14,6	8,4	6,5	5,9
39.		20	m	109	1,85	31,8480643	nein		33 5,2	5,7	7,6	8	8	7,3
40.		19	m	75	1,85	22,3954134	nein		32 5,1	5,8	8,6	4,9	6,1	4,5
41.		22	m	75	1,86	21,6788068	nein		32 5,1	4,8	7,8	9,4	9,3	7,5
42.	23.01.2017	20	f	70	1,69	24,5089458	nein		31 5	5,8	10,3	11,3	10,1	8,5
43.		33	m	110	1,76	35,5113636	nein	Bluthochdruck, Ramipril	31 5	4,7	7,9	7,6	5,6	4,8
44.		22	m	93	1,99	23,4842554	nein		34 5,3	5,5	8	11,3	7,3	6,8
45.		20	f	55	1,58	22,0317257	nein		34 5,3	5,1	10,7	9	8,4	7,7
46.		22	f	65	1,65	23,8751148	nein		32 5,1	5,6	8,6	9	7,6	6,1
47.	24.01.2017	19	m	109	1,85	31,8480643	nein		34 5,3	6,1	9,9	9,6	5,1	4,6
48.		19	m	67	1,75	21,877551	nein		33 5,2	6,3	10,4	13,9	10,6	6,2
49.		21	f	55	1,65	20,2020202	nein		31 5	5,4	7,7	9,2	6,9	7,6
50.		20	m	70	1,8	21,6049383	nein		33 5,2	6,3	9,1	10,7	7,8	3,9
51.		21	f	61	1,66	22,1367397	nein		38 5,6	5,8	8,7	8,8	9,7	5,6
52.									Diabetes mellitus Typ 1					
53.	25.01.2017	19	f	63	1,74	20,8085612	nein		40 5,8	5,9	8,6	9,3	7,8	8,3
54.		20	m	92	1,85	26,880935	nein		30 4,9	5,8	7,2	9,3	5,4	6,2
55.		18	f	53	1,72	17,9150892	ja		37 5,5	5,4	9,2	8,9	6,4	4,4
56.		20	m	70	1,8	21,6049383	nein		31 5	6	10,1	8,5	6,4	3,9
57.		20	f	61	1,66	22,1367397	nein		31 5	4,8	10,1	8,2	6,5	5,7
58.	26.01.2017	21	f	53	1,7	18,3391003	nein		33 5,2	5,2	8,3	8	5,8	6,8
59.		20	m	65	1,75	21,2244898	nein		31 5	4,5	6,7	11,7	11,6	7,9
60.		20	f	53	1,67	19,0039084	ja		31 5	4,9	8,9	9,2	10	7,6
61.		26	m	84	1,9	23,2686981	nein		32 5,2	4,7	7,8	8,9	6,2	4,8
62.		19	m	89	1,87	25,4511138	nein		30 4,9	5,1	6,4	7,9	6,9	5,1
63.	27.01.2017	19	m	67	1,82	20,2270257	nein		32 5,1	5,7	9,1	8,8	7,2	5,4
64.		19	f	60	1,53	25,6311675	nein		36 5,4	5	8,8	12,6	10,8	9,9
65.	01.02.2017	19	f	55	1,63	20,7008167	nein		30 4,9	4,8	6,2	8,4	5,9	5,2
66.		19	f	55	1,68	19,4869615	nein	88µg L-Tyroxin	33 5,2	5,1	10,8	8,5	5,8	5,4
67.		31	f	125	1,61	48,2234482	nein		34 5,3	6,2	8,9	8,2	6,2	4,9
68.		20	m	73	1,83	21,7982024	nein		31 5	5,6	8,2	6,3	6,6	5,7
69.		19	m	60	1,75	19,5918367	nein		29 4,8	5,6	7,8	8,8	6,9	6,2
70.	02.02.2017	20	f	75	1,78	23,6712536	nein		34 5,3	5,3	8,6	8,6	8,2	4,6
71.		21	m	74	1,94	19,6620257	nein		33 5,2	5,1	8,3	7	5,7	6,1
72.		19	f	60	1,65	22,0385675	nein		30 4,9	4,8	8,9	7	6,8	5,1
73.		19	m	70	1,8	21,6049383	nein		37 5,5	4,9	9,9	9,8	5,8	5,7
74.		21	f	54	1,69	18,906901	nein		33 5,2	4,4	8,7	10,5	9,6	5,5

Anhang

Testperson-Nr.	FL		Gesamt Signal		FL Ratio		CPath LD		FL Verhältnis		
	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	
1.	4025,9	3339,5	31928,3	55137,7	0,15	0,14	3,7	3,65	0,08	0,16	
2.	1805,8	2289,1	26512,4	100088,6	0,08	0,08	3,65	3,4	0,04	0,1	
3.	1343,3	1645,6	30222,2	91702,7	0,1	0,08	3,2	3,3	0,03	0,1	
4.	2774,3	2657,8	34457,9	36634,6	0,1	0,1	3,6	3,7	0,05	0,13	
5.	3821,2	3370	48076,2	27648	0,16	0,16	3,9	3,75	0,05	0,18	
6.	3370	3821,2	27648	48076,2	0,16	0,16	3,75	3,9	0,07	0,18	
7.	3258,2	3707,9	271052,8	118156,8	0,14	0,13	3,6	3,75	0,03	0,15	
8.	1985,6	2527,5	25446,4	31535,2	0,11	0,11	3,7	3,6	0,04	0,13	
8.a	3324,4	3392,8	36175,2	35434,6	0,13	0,12	3,4	3,2	0,08	0,14	
9.	2250,1	2342,3	57788	36118,1	0,1	0,12	4,1	4,1	0,04	0,11	
10.	2560,6	3108,4	18563,1	66065,4	0,16	0,14	4,05	4	0,07	0,17	
11.	4019,9	4267,2	36752,5	32246,4	0,17	0,18	3,55	3,75	0,06	0,19	
12.	1735,6	1624,6	45453	33386,9	0,08	0,09	3,6	3,45	0,02	0,1	
13.	2343,7	2398,6	26762,7	34149,4	0,12	0,13	3,65	3,2	0,05	0,14	
14.	3061,7	3527,9	22463,7	31860,8	0,16	0,15	3,6	4	0,09	0,18	
15.	2228,1	2275,8	23115,9	27275	0,12	0,11	3,7	3,8	0,06	0,13	
16.	2558,3	2611,9	25346,1	36407,1	0,13	0,12	4	3,6	0,06	0,14	
17.	1934,6	1811,3	31316	34459	0,08	0,09	3,8	3,6	0,04	0,11	
18.	2363,3	2410,8	30706,8	21035,2	0,11	0,11	3,2	2,95	0,05	0,13	
19.	2282,3	2466,9	26725,5	35723,1	0,11	0,1	3,55	3,35	0,05	0,13	
20.	2176,1	2322,5	27026,6	23244,1	0,11	0,11	3,8	3,2	0,04	0,12	
21.		3513,7		43020,5		0,17		3,95		0,09	
22.	3648,9	4880,7	29514,5	47418,8	0,2	0,18	3,65	3,65	0,05	0,22	
23.	2340,5	2392,7	33087,1	30567,7	0,13	0,13	4,35	4	0,03	0,15	
24.	2363,7	2468,9	24555	33610,7	0,11	0,11	3,2	3,3	0,05	0,13	
25.	2460,8	2426,1	38089,8	46308,7	0,09	0,09	3,5	3,35	0,03	0,11	
26.	1873,8	1900,3	23567,6	30059,4	0,09	0,09	3,8	3,55	0,04	0,11	
27.	3869,1	3556	27574,9	28817,7	0,18	0,15	4	4,2	0,08	0,2	
28.	2612,8	2591	23102,8	33977	0,12	0,11	3,75	3,75	0,06	0,14	
29.	3618,4	3856,2	33998,6	44916,5	0,14	0,15	3,4	3,45	0,05	0,16	
30.	4909,4	5084,4	30546,8	96847,7	0,19	0,17	3,8	3,95	0,09	0,21	
31.	2158,7	2200,5	35051,7	34398,7	0,11	0,11	4,05	3,75	0,03	0,13	
32.	2496,2	2418,3	30433,8	63131	0,11	0,12	4	3,5	0,06	0,13	
33.	2543,7	2760,5	26562,8	33515,7	0,11	0,12	3,65	3,6	0,07	0,12	
34.	2843,9	3063,6	24539,6	118584,6	0,14	0,14	3,85	3,75	0,07	0,15	
35.	2172	3201,8	26671,1	83334,5	0,09	0,08	3,4	3,2	0,04	0,1	
36.	1494	1865,1	28757,4	61570,2	0,1	0,09	3,95	3,8	0,03	0,11	
37.	1684,4	1940,9	27896,2	25416,4	0,1	0,08	3,55	3,55	0,03	0,12	
38.	1944,9	2398,3	17467,9	43582,9	0,12	0,12	3,85	3,9	0,07	0,14	
39.	2830,1	2813,5	28156,6	30861,2	0,13	0,12	3,85	3,55	0,06	0,15	
40.	1773,6	1899,4	24990,9	20585,1	0,09	0,11	4,2	3,15	0,04	0,11	
41.	2646,1	2375,4	25410,9	31379,6	0,13	0,12	4,2	3,65	0,07	0,14	
42.	2196,4	2021,8	80963,7	43557,4	0,09	0,08	3,25	3,7	0,01	0,11	
43.	3554,6	3578,4	31110,1	43941,5	0,16	0,15	3,75	3,7	0,06	0,17	
44.	2878,1	2911,4	30960,5	32120,2	0,11	0,12	3,55	3,2	0,07	0,13	
45.	1837,8	2399,8	44068,9	90153,1	0,13	0,13	3,65	3,7	0,06	0,14	
46.	2504,9	2375,2	27017,5	29509,5	0,11	0,12	3,65	3,95	0,05	0,14	
47.	2112,5		25871,1		0,11			3,6		0,04	
48.		2305,2		23166	0,1			3,45		0,06	
49.		2389,5		46075	0,12			3,9		0,07	
50.	1941,9	1266,9	30152,8	17889,1	0,1	0,09	3,4	3,8	0,03	0,11	
51.		2347,1		58361,5	0,11			3,6		0,02	
52.							Diabetes mellitus Typ 1				
53.	1927,6	1868,1	38920,4	37262,6	0,09	0,09	3,55	3,65	0,03	0,11	
54.	1983,7	2168,4	29162,5	24049,5	0,09	0,1	4,15	3,8	0,04	0,1	
55.	1898,2	1934,1	22013,6	26420,6	0,1	0,09	4,1	3,8	0,06	0,11	
56.	2829,6	3106	58413,2	54620,5	0,14	0,15	3,55	3,7	0,05	0,17	
57.	2696,9	2748,8	27734,9	84764,9	0,14	0,11	3,5	3,6	0,06	0,15	
58.	2333,8	2533,3	21084,7	38777,3	0,13	0,11	3,75	3,55	0,07	0,14	
59.	2003,4	1852,2	29424,7	58204,6	0,09	0,08	3,8	3,75	0,03	0,11	
60.	2083,5	2138,6	27485,2	30892,7	0,09	0,08	3,5	3,5	0,05	0,11	
61.	3214,8	3271,7	25727,3	98178,5	0,13	0,13	4	4,1	0,08	0,14	
62.	1707,8	2221,7	21520,3	31925,1	0,11	0,09	3,6	3,55	0,04	0,12	
63.	2322,2	2297,3	28352,3	26142,1	0,12	0,12	3,7	3,7	0,05	0,13	
64.	2114,4	2248,9	33983,9	42435,6	0,07	0,09	3,1	3,35	0,04	0,1	
65.	2315,5	2265,1	26590,1	36277,1	0,11	0,11	3,9	4,15	0,05	0,13	
66.	2208,2	2372,7	25664,8	37756,6	0,11	0,1	3,55	3,55	0,05	0,12	
67.	3485,3	3593,7	38415,2	44796,8	0,13	0,13	4	3,8	0,03	0,17	
68.	2006,7	2117,8	24676,1	29980,5	0,1	0,1	3,9	3,85	0,05	0,11	
69.	2041,5	2026,3	28877,3	39880,4	0,08	0,09	3,8	3,3	0,05	0,1	
70.	2119,2	2100,7	37931	43021,5	0,08	0,07	3,8	3,65	0,03	0,1	
71.	1791,3	1919,2	24703,5	30467,1	0,1	0,1	3,85	3,75	0,04	0,11	
72.	1899,7	2046,6	44550,6	48166,2	0,09	0,08	3,85	3,5	0,02	0,11	
73.	1949,3	1733,5	26855,3	271052,8	0,12	0,09	3,4	3,45	0,05	0,12	
74.	2197,6	2691	56141,2	37047,5	0,1	0,09	3,65	3,5	0,03	0,12	

Anhang

Testperson-Nr.	nach dem Mittagessen											
	FL		Gesamt Signal		FL Ratio		CPath LD		FL Verhältnis		re A	li A
	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A		
1.	4050,1	4070	37475,6	35626,6	0,14	0,14	3,65	3,6	0,07	0,16	0,07	0,16
2.	2268,9	2256	32577,5	46074,8	0,09	0,08	3,65	3,5	0,05	0,1	0,03	0,09
3.	1944,9	1476,6	32525	271052,8	0,1	0,09	3,75	3,75	0,03	0,1	0,02	0,09
4.	2807,4	2684,1	84803,8	53885,6	0,12	0,11	3,1	3,4	0,02	0,15	0,03	0,13
5.	3795,6	4250,1	26889,2	43203	0,17	0,16	3,45	3,65	0,09	0,18	0,05	0,19
6.	2004,3	2136,1	29187,8	23998,9	0,11	0,11	3,65	3,55	0,04	0,12	0,05	0,13
7.	2316,1	3752,1	32752,1	101367,8	0,14	0,13	3,75	3,8	0,04	0,15	0,02	0,14
8.	2053,7	2513,7	23359,9	39363,2	0,1	0,12	3,4	3,55	0,05	0,13	0,01	0,14
8.a	3456,9	3353,5	38272,5	33772	0,12	0,13	3,55	3,45	0,05	0,14	0,07	0,14
9.	2171,6	2408,5	69465,2	63293,6	0,1	0,1	3,75	4,15	0,04	0,27	0,02	0,13
10.	3174,7	3135	26919,8	28955,4	0,15	0,14	4	4,1	0,07	0,18	0,07	0,15
11.	3669,2	4312,5	33892,7	62903,8	0,18	0,17	3,7	3,65	0,08	0,2	0,08	0,19
12.	1590,9	1794,7	29836,4	79724	0,08	0,09	3,45	3,4	0,03	0,1	0,01	0,1
13.	2348,2	2416,5	22238,8	31586,4	0,13	0,11	3,6	3,7	0,07	0,14	0,04	0,13
14.	3095,9	3483,2	27142,2	33594,2	0,16	0,15	3,9	3,35	0,1	0,17	0,05	0,17
15.	2398,7	2222,8	28281,5	24600,7	0,13	0,12	3,85	3,3	0,05	0,14	0,04	0,13
16.	2432	2698,8	30163,4	30336,2	0,12	0,12	3,65	3,25	0,04	0,14	0,02	0,13
17.	1844,3	1726	29948,5	28506,5	0,09	0,08	3,75	3,9	0,04	0,11	0,03	0,09
18.	2010,3	2501,5	22220,6	28163,2	0,1	0,09	3,3	3,35	0,05	0,12	0,05	0,11
19.	2284	2376,8	27418,2	28918,5	0,11	0,12	3,55	3,1	0,06	0,12	0,05	0,12
20.	1794,7	2394,6	35452,2	34827,1	0,11	0,1	3,55	3,65	0,03	0,13	0,03	0,13
21.	3667	3663,8	26255,6	23007	0,18	0,16	4	3,5	0,08	0,19	0,09	0,17
22.	4584,6	4717,2	38805,7	40625,4	0,18	0,18	3,75	3,55	0,07	0,22	0,03	0,2
23.	2404,2	2373,4	26893,7	41118,5	0,12	0,11	3,65	4,1	0,06	0,14	0,04	0,12
24.	2409,4	2272,2	35519,3	25419,6	0,12	0,1	3,15	3,25	0,03	0,13	0,05	0,11
25.	2283	2484,6	34991,9	81152	0,09	0,1	3,45	3,1	0,04	0,11	0,01	0,11
26.	1628,8	1924,2	61364,9	28917,3	0,1	0,07	2,75	4,4	0,05	0,1	0,04	0,1
27.	3975,1	3618,8	94733,1	32325,9	0,17	0,15	3,9	4,3	0,04	0,2	0,06	0,17
28.	2793	2536	36468,5	30034,5	0,12	0,12	3,7	3,35	0,05	0,15	0,07	0,13
29.	3182,4	3746,3	26907,4	31074,5	0,13	0,16	3,3	2,95	0,08	0,13	0,05	0,17
30.	4974	5327,3	33068	43004	0,2	0,22	3,45	3,6	0,09	0,22	0,09	0,23
31.	1887	2219,1	23477,5	28762,6	0,11	0,11	3,85	3,8	0,05	0,13	0,03	0,13
32.	2052,2	2418,3	37062	29351,4	0,12	0,11	3,75	3,5	0,06	0,13	0,05	0,12
33.	2495,8	2779,8	29907,9	28747,4	0,11	0,12	3,25	3,35	0,03	0,13	0,07	0,13
34.	3162,1	3598,1	26848	79914,1	0,14	0,12	3,95	3,65	0,08	0,15	0,03	0,15
35.	2252	2301,5	37965,3	33124,8	0,09	0,08	3,25	3,75	0,03	0,1	0,04	0,1
36.	1909,6	1705,3	28947,6	26000,2	0,09	0,09	4,2	3,5	0,04	0,11	0,04	0,1
37.	1950,6	2019,3	28162,2	26813,9	0,09	0,08	3,8	4,3	0,05	0,11	0,04	0,09
38.	2306,6	1901	22430,8	33144,5	0,12	0,12	3,95	3,75	0,06	0,13	0,06	0,13
39.	2591,1	2250,7	24722,7	29556,1	0,14	0,012	3,35	3,45	0,08	0,15	0,07	0,13
40.	1628,5	1920,2	21224,8	28667,8	0,09	0,09	3,75	3,55	0,05	0,11	0,04	0,1
41.		2518,3		34247,4		0,11		3,7			0,04	0,13
42.	1760,6	1741,3	25084,4	27659,7	0,09	0,09	3,75	3,6	0,04	0,1	0,04	0,1
43.	2988,5	3435,9	51973,4	40149,3	0,14	0,14	3,55	3,7	0,03	0,16	0,04	0,16
44.	3149,8	2858,3	35065,5	40034,2	0,12	0,1	3,15	3,45	0,05	0,13	0,05	0,11
45.	2166	2527,7	90085,3	22151	0,13	0,15	4,3	2,95	0,02	0,15	0,07	0,16
46.	2706,9	2337,8	31988,9	26356,4	0,11	0,12	4,05	3,4	0,05	0,13	0,05	0,13
47.	1605,6	2149,4	21033,3	25999,4	0,11	0,11	3,4	3,3	0,04	0,12	0,05	0,12
48.	2128,6	2182,1	20389,6	31964,3	0,11	0,11	3,25	3,8	0,05	0,13	0,02	0,12
49.	2240,9	2380,8	25658,3	271052,8	0,13	0,12	3,95	3,8	0,06	0,14	0,06	0,13
50.	1956,6	1944,1	31144,5	32694,4	0,1	0,09	3,35	3,8	0,03	0,11	0,04	0,1
51.		2206,8		38526,6		0,1		3,85			0,02	0,12
52.	Diabetes mellitus Typ 1											
53.	1929	1917,9	34491,2	44708,9	0,09	0,08	3,7	3,6	0,03	0,11	0,03	0,1
54.	2130,3	2128,3	33707,7	25872,2	0,1	0,1	3,85	3,8	0,03	0,12	0,04	0,12
55.	1617,7	1799,1	20511,9	23625,5	0,09	0,09	3,9	3,6	0,05	0,11	0,05	0,09
56.	2905,8	2934,1	25250,1	65006,9	0,15	0,13	3,7	3,65	0,06	0,18	0,03	0,15
57.	2882,6	2849	30830,7	65791,8	0,13	0,13	3,5	3,5	0,05	0,16	0,02	0,15
58.	2661,6	2494,5	36149,9	31781,3	0,13	0,11	3,8	3,55	0,04	0,15	0,04	0,12
59.	1826,4	1844,3	25066,1	29119,6	0,1	0,08	3,7	3,7	0,04	0,11	0,04	0,09
60.	1970,5	2110,2	24373,4	28703,4	0,08	0,08	3,6	3,6	0,05	0,1	0,05	0,09
61.	3295,2	2924,1	26985,7	23405,2	0,14	0,14	4	2,2	0,08	0,14	0,09	0,2
62.	2161,7	2348	28044,1	55904,1	0,1	0,1	3,65	3,7	0,04	0,12	0,02	0,12
63.	2099,2	2252,4	23717	34817,5	0,11	0,1	3,7	3,75	0,05	0,12	0,04	0,12
64.	1870,7	2385,3	25184,1	40531,9	0,1	0,09	3,8	3,55	0,05	0,11	0,03	0,11
65.	2431,6	2493,1	27881,5	41894,9	0,12	0,11	3,8	3,7	0,05	0,14	0,03	0,12
66.	2326,3	2304,9	35908,3	29661,7	0,1	0,1	3,25	3,2	0,04	0,12	0,02	0,13
67.	3513,5	3700	36258,6	124193,8	0,11	0,12	3,85	3,6	0,06	0,16	0,01	0,16
68.	2017,2	2090,6	28142,4	62781,4	0,1	0,1	4,05	3,65	0,05	0,11	0,01	0,11
69.	1650,1	2050,6	23569,2	60530,8	0,09	0,09	3,4	3,65	0,4	0,11	0,05	0,09
70.	2228,1	2141,3	44931,7	40911,1	0,08	0,07	3,8	3,75	0,03	0,1	0,03	0,08
71.	2294,2	2223,2	27099,1	32013,1	0,11	0,1	3,75	3,65	0,05	0,13	0,04	0,11
72.	1961,9	2001,8	23013,9	34460,9	0,11	0,09	3,35	3,8	0,05	0,12	0,03	0,1
73.	2281	2277,2	23585,9	29637,9	0,12	0,11	3,65	3,7	0,07	0,13	0,05	0,13
74.	2704,3	2401,3	42302,1	29612	0,12	0,11	3,9	3,75	0,03	0,13	0,05	0,12

Anhang

Messdaten Asiaten

Probandenrn.	Geschlecht: m/f	Alter	Gewicht	Größe	BMI	Besonder- heiten	Herkunfts- land
1.	m	25	71	1,71	24,28097534		Vietnam
2.	m	23	75	1,78	23,67125363		Syrien
3.	f	25	52	1,62	19,81405274	Zöliakie	Indien
4.	f	22	47	1,53	20,07774787		Saudi-Arabien
5.	m	22	103	1,93	27,65174904		Syrien
6.	m	22	60	1,83	17,91633074		Syrien
7.	f	23	50	1,6	19,53125		Vietnam

Probandenrn.	1. Tag											
	FL		Gesamt Signal		FL Ratio		CPath LD		FL Verhältnis			
	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	4118,7	4003	33504,4	24054,5	0,17	0,2	3,5	3,05	0,08	0,2	0,13	0,22
2.	4395,4	4782,1	32631,7	34486,4	0,2	0,2	3,4	3,4	0,07	0,21	0,06	0,21
3.	3691,3	3911,9	29702,4	49114,2	0,17	0,18	3,6	3,45	0,07	0,2	0,02	0,19
4.	2980,9	3105	23243,9	46120,3	0,13	0,12	2,45	3,6	0,08	0,13	0,04	0,15
5.	3168,3	3546,3	28262,4	60160	0,14	0,13	3,5	3,55	0,07	0,16	0,03	0,14
6.	3130,8	3087	25842,2	37266,9	0,14	0,13	3,45	3,55	0,07	0,15	0,06	0,13
7.	3531,4	3436,6	28428,6	88204,6	0,16	0,14	3,45	4,1	0,06	0,19	0,02	0,17

Probandenrn.	2. Tag											
	FL		Gesamt Signal		FL Ratio		CPath LD		FL Verhältnis			
	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	4156,7	4558,5	30804,7	28686,2	0,17	0,2	3,55	3,15	0,09	0,18	0,08	0,21
2.	3700,5	4885,2	21813,9	34818,2	0,21	0,2	3,3	3,55	0,11	0,21	0,08	0,21
3.	3507,3	3685,9	27623,3	33135,4	0,18	0,14	2,8	3,95	0,07	0,25	0,04	0,16
4.	3093	3175,4	31475	43280,7	0,12	0,1	3,7	3,55	0,06	0,15	0,05	0,14
5.	2435,4	3623,5	25306,3	56857,6	0,13	0,13	3,55	3,5	0,06	0,14	0,03	0,16
6.	3088,9	3117,9	26358,3	28110,3	0,14	0,12	3,5	3,4	0,06	0,16	0,06	0,14
7.	3734,2	3402,9	34591,4	73743,7	0,17	0,14	3,15	3,9	0,06	0,18	0,03	0,17

Probandenrn.	3. Tag											
	FL		Gesamt Signal		FL Ratio		CPath LD		FL Verhältnis			
	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A	re A	li A
1.	4285,5	4342,8	94027,1	115763	0,2	0,17	3,15	3,3	0,03	0,24	0,02	0,2
2.	3790,2	4512,2	46603,3	38789,7	0,18	0,2	3,45	3,3	0,08	0,22	0,08	0,22
3.	3477,4	3840,3	71736,6	24580,5	0,15	0,18	3,65	3,2	0,03	0,18	0,06	0,19
4.												
5.	3053	3535	51068,5	57014,3	0,11	0,11	3,35	3,55	0,03	0,15	0,02	0,14
6.												
7.	3365,8	3319,5	35516,7	70023,8	0,15	0,15	4,15	3,85	0,06	0,17	0,03	0,17

Anhang

Follow-up Kontrollgruppe & T1DM Probanden

Probanden nr.	Namens-kürzel	Geschlecht	Alter	Besonderheiten	BZ in mmol/l	HbA1c in mmol/mol	HbA1c in %	TG in mg/dl	Cholesterin in mg/dl	HDL in mg/dl
SS	f		24	DM Typ 1 seit Okt 2008	12,4	33,33345	5,2	72<100	>100	
MA	m		31	DM Typ 1 seit 2009	6,4	28,96185	4,8	78,3<100	82,8	
MS	m		25	DM Typ 1 seit 1999	16,1	65,02755	8,1<70	<100	86,1	
BB	f		25	DM Typ 1 seit Jan 1997	4,9	49,72695	6,7	142	170	64,5
SH	f		22	DM Typ 1 seit 1999	4,9	58,47015	7,5	111<100	91,6	
1.	f		24		4,6	33,33345	5,2	104<100	94,8	
2.	m		27		6,1	36,61215	5,5	205	205>100	
3.	m		24	M. Crohn	6,1	16,93995	3,7	92,6	109>100	
5.	m		33		4,8	19,12575	3,9	188	217	59,9
6.	m		25		6,4	16,93995	3,7	142<100	68,3	
7.	m		22		5,1	27,86895	4,7<70	<100	86,6	

1. Messung

Probanden nr.	Namens-kürzel	FL		Gesamt Signal		FL Ratio		CPath LD		FL Verhältnis	
		re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A
SS		3029,4	3872,9	37293,1	78717,7	0,17	0,19	4,1	3,85	0,18	0,06
MA		4655,7	4581,5	35892,4	47763,6	0,16	0,15	3,95	3,9	0,09	0,17
MS		6182,1	6116,9	39598,5	58032	0,2	0,17	3,85	3,7	0,1	0,23
BB		6934,1	6904,6	44559,5	36300,3	0,21	0,21	3,65	3,25	0,1	0,25
SH		6971,8	6955,6	39309,6	38060,4	0,22	0,22	3,3	3,3	0,12	0,25
1.		3261,3	3575,8	40324,7	45814,5	0,1	0,1	3,45	3,35	0,05	0,12
2.		3560,7	3464,7	41090,5	29001,2	0,15	0,16	4,25	3	0,04	0,16
3.		4521,2	4817	29382,4	271052,8	0,18	0,18	3,85	3,85	0,1	0,19
5.		3447,9	3492,4	60425,8	38850,8	0,1	0,14	4,15	4,1	0,04	0,14
6.		3387,9	3202,2	33864,6	72592,1	0,14	0,12	3,3	3,5	0,06	0,14
7.		2959,7	2828,6	30548,1	36585,1	0,12	0,11	3,85	3,9	0,05	0,14

2. Messung

Probanden nr.	Namens-kürzel	FL		Gesamt Signal		FL Ratio		CPath LD		FL Verhältnis	
		re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A	re A	II A
SS											
MA		4619,2	4530,9	37259,9	51935,8	0,15	0,14	3,7	3,95	0,08	0,17
MS		6500,7	6482,3	40620,6	35096,4	0,21	0,21	3,7	3,75	0,1	0,25
BB		7477,1	6436,4	49289,4	35118,3	0,22	0,21	3,05	3,35	0,15	0,23
SH		7669,4	7021,7	71664,9	39763,5	0,23	0,22	3,1	3,45	0,03	0,26
1.		3490,6	3574,2	42651,1	43386	0,1	0,1	3,4	3,45	0,06	0,13
2.		3443,8	3455,9	35059,1	36190,7	0,15	0,14	4	4,45	0,06	0,16
3.		4510,1	4517,4	28367	38533	0,18	0,18	3,6	3,95	0,08	0,19
5.		2998	3595,1	44000,1	41642,6	0,1	0,12	4,2	4,15	0,04	0,13
6.		3167	3094,8	32070,3	114953,9	0,11	0,12	3,55	3,5	0,07	0,12
7.		2951,1		26385,8		0,13		3,7		0,06	0,13

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Sophie-Viktoria Lattke, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solchen kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Rostock, den 02.06.2020

Unterschrift

DANKSAGUNG

Zum Abschluss dieser Studie und meiner Dissertation möchte ich meinen herzlichsten Dank an die vielen Menschen aussprechen, die mich in dieser Zeit unterstützt haben.

Einen großen Dank möchte ich meinen Doktoreltern ausrichten. Ich hatte das große Glück sowohl von Frau Prof. Dr. rer. nat. Baltrusch als auch von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Stachs betreut zu werden.

Frau Prof. Dr. rer. nat. Baltrusch unterstützte mich mit ihren konstruktiven Ideen und war eine große Hilfe bei der Auswertung meiner Ergebnisse. Mit ihrem großen biochemischen Wissen eröffnete sie mir interessante neue Perspektiven auf diesem Gebiet.

Bei Herrn Prof. Dr. rer. nat. Stachs möchte ich mich für das spannende Thema in der Ophthalmologie bedanken, dass auch einen großen Ausschlag in meiner schlussendlichen Facharztentscheidung darstellte. Seine physikalische und ophthalmologische Sichtweise bereicherte meine Arbeit in hohen Maßen und lösten häufig grundlegende Probleme in der Ausführung der Studie.

Einen ebenfalls großen Dank möchte ich an die Mitarbeiter des Institutes für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie sowie die Klinik und Poliklinik der Augenheilkunde der Universitätsmedizin Rostock aussprechen. Ohne ihre große Hilfe würde ich noch heute mit den Messungen beschäftigt sein. Dabei möchte ich besonders Frau Dr. rer. nat. Cindy Johne für ihre große Hilfe im Rahmen des Biochemie Praktikums im Praktikumsteil „Kohlenhydrate – oraler Glukose Toleranz-Test“ der, Humanmedizin-, Zahnmedizin- und Medizinischen Biotechnologie-Studenten danken. Auch Herrn Prof. Dr. med. Jünemann und Herrn Karachalios möchte ich für ihre tolle Betreuung und Hilfestellungen danken.

Den größten Dank aber möchte ich mir für meine Probanden aufheben, die noch heute davon sprechen, wie schrecklich unangenehm einige Untersuchungen waren. Tapfer haben sie sich durch etliche Zwiebeln geschnitten, sind bei Wind und Wetter zu den Messungen erschienen und haben sich dabei noch mit Engelsgeduld messen lassen.

Zuletzt möchte ich einen herzlichgroßen Dank an meine Familie, meinen Freund und meine Freunde aussprechen, die sich immer wieder die Zeit nahmen, um mich liebevoll und konstruktiv bei der Verwirklichung dieser Arbeit zu unterstützen.