

Anwendung bildgebender Verfahren in der Augenheilkunde

Die Rolle von Schilddrüsenhormonen bei diabetischen Netzhautläsionen

Róbert Kristóf Nagy
Semmelweis Universität, Fakultät für Allgemeinmedizin
Studiengang VI.

Semmelweis Universitätsklinik für Augenheilkunde, Mária utca



Betreuer: Dr. Habil. Gábor Márk Somfai, PhD

Budapest, 2018

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1.1	Die 3 Typen des Diabetes mellitus:	1
1.2.1	Pathogenese	2
1.2.2	Klassifikation	3
1.2.3	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie	4
1.2.4	Schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie	5
1.2.5	Proliferative diabetische Retinopathie (PDR).....	5
1.2.6	Diabetisches Makulaödem.....	6
1.2.7	Die Rolle der systemischen Therapie	7
1.2.8	Behandlung der diabetischen Retinopathie.....	8
1.2.9	Behandlung von diabetischem Makulaödem	9
1.3.1	Netzhautdysfunktionen bei Diabetes	10
1.3.2	Elektrophysiologische Anomalien.....	10
1.3.3	Die in der diabetischen Netzhaut zu beobachtende Neurodegeneration.....	11
1.3.4	Farbsehstörung.....	12
1.3.5.a)	Die Hormone der Schilddrüse.....	13
1.3.5.b)	Transport von Schilddrüsenhormonen.....	13
1.3.5.c)	Regulation der Hormonsekretion.....	13
1.3.5.d)	Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen.....	14
1.3.5.e)	Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen auf die Photorezeptoren.....	14
1.4.2	Funktionsprinzip der OCT	14
1.4.3	Anwendungsbereiche der OCT in der Augenheilkunde	17
1.4.4	Die OCT bei Netzhaut erkrankungen	17
1.4.5	Die OCT bei Netzhauterkrankungen	18
1.4.6	OCT-Untersuchung des vorderen Segments.....	18
1.4.7	Einschränkungen der OCT -Prüfungen.....	18
1.4.8	Neue Wege in der optischen Kohärenztomographie: Die OCT-Angiographie	18
2.	ZIELSETZUNG	20
3.	PATIENTEN UND METHODEN	20
4.	ERGEBNISSE	22
5.	DISKUSSION.....	25
6.	FAZIT:.....	26
7.	Bibliografie:	28

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI – Body Mass Index (Körpermasseindex)

CSME – Klinisch signifikantes Makulaödem

DCCT – Diabetes-Kontroll- und

Komplikationsstudie **DM** – Diabetes mellitus

DMÖ – Diabetisches Makulaödem

DRCRNET – Klinisches Forschungsnetzwerk für diabetische Retinopathie

DRP – Diabetische Retinopathie

ERG – Elektroretinographie

ETDRS – Frühbehandlung Diabetische Retinopathie

GCC – Ganglienzellenkomplex

GCL – Ganglienzellschicht

ILM – Interne Begrenzungsmembran

INL – Innere Kernschicht

IPL – Innere plexiforme Schicht

IRMA – Intraretinale mikrovaskuläre Anomalie

IS – (Stab / Kegel) Inneres Segment

NPDR – Nicht proliferative diabetische Retinopathie

NVD – Neovaskularisationsscheibe

NVE – Neovaskularisation anderswo

OCT – Optische Kohärenztomographie

OCTA – Optische Kohärenztomographie Angiographie

OCTRIMA – Optische Kohärenztomographie Netzhautbild

ONL – Äußere Kernschicht

OPL – Äußere plexiforme
Schicht **OS** – (Stab/Kegel)
Äußeres Segment **OUT** –
Äußere Netzhautschicht
NPDR – Proliferative diabetische Retinopathie
PhR – Photorezeptor
RNFL –
Netzhautnervenfaserschicht **RPE** –
Netzhautpigmentepithel **rT3** –
Reverse – Trijodthyronin – Tironin
STZ – Streptozocin
T3 – Trijodthyronin
T4 – Thyroxin
TBG – Thyroxin-bindendes Globulin
TBPA – Thyroxin bindendes Präalbumin
TRH – Thyrotropin freisetzendes Hormon
TSH – Schilddrüsen stimulierendes Hormon
TUKEB – Ethikkommission für Wissenschaft und
Forschung **UKPDS** – Großbritannien Prospektive
Diabetesstudie **VEGF** –
Gefäßendothelwachstumsfaktor **antiVEGF** -
AntiVaskulärer Endothelwachstumsfaktor **ft4** –
fre**antiVEGF** –freies Thyroxin
ft3 – freies Triiodthyronin

1. EINLEITUNG

Laut der Ausgabe 2017 des Diabetes-Atlas der International Diabetes Federation leiden heute weltweit mehr als 425 Millionen Menschen an Diabetes. Der Diabetes ist heute nicht nur in den Industrieländern, sondern auch in den Entwicklungsländern eine Volkskrankheit.(1)

1.1 DER DIABETES MELLITUS

Der Diabetes mellitus ist durch einen langfristig hohen Blutzuckerspiegel typisch. Typische Symptome des Diabetes mellitus sind häufiges Wasserlassen, häufiges Essen und häufiger Durst. Ohne Behandlung kann der Diabetes auf lange Sicht mehrere schwerwiegende Komplikationen verursachen, wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, diabetische Retinopathie und chronische Nierenerkrankungen.

Bei Diabetes produziert die Bauchspeicheldrüse entweder nicht genug Insulin oder die Zellen reagieren nicht auf Insulin.

1.1.1 Die 3 Typen des Diabetes mellitus:

► **Typ-1-Diabetes** ist im Wesentlichen eine Autoimmunerkrankung, die durch einen Insulinmangel gekennzeichnet ist. In diesem Fall werden infolge einer Autoimmunentzündung die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse vollständig zerstört, wodurch die Insulinproduktion gestoppt wird.

Diese Form von Diabetes kann jederzeit auftreten, tritt jedoch am häufigsten bei Kindern und jungen Erwachsenen auf. Bei Typ-1-Diabetes entwickeln sich die Symptome normalerweise schnell, wobei der Beta-Zelltod in der Kindheit schneller abläuft als im Erwachsenenalter. Aus dem Obigen folgt, dass Insulin zur Behandlung der Krankheit erforderlich ist.

Bei unbehandelten oder unzureichend behandelten Patienten kann ein anhaltend hoher Blutzucker (Hyperglykämie) zu einem ketoazidotischen Koma führen, weshalb eine schnelle Erkennung und Behandlung der Krankheit von entscheidender Bedeutung ist.

Typ-1-Diabetes macht etwa 10% von Diabeteserkrankungen aus. Es ist bekannt, dass Typ-1-Diabetes einen starken Zusammenhang mit menschlichen HLA-DR3- und HLA-DR4-Leukozytenantigenen zeigen. Daraus folgt auch, dass Menschen mit Typ-1-Diabetes für andere Autoimmunerkrankungen wie Morbus Basedow, Morbus Addison, Vitiligo und perniziöse Apathisierung der Anämie prädisponiert sind.

Zytotoxische Chemikalien und virale Atemwegserkrankungen können im ersten Lebensjahr zur Entwicklung von Typ-1-Diabetes beitragen.(2)

► Die Hauptursache für **Typ-2-Diabetes** ist Insulinresistenz oder relativer Insulinmangel. Bei dieser Krankheit wird anfänglich eine ausreichende Menge Insulin produziert, aber die Zellen können es nicht absorbieren. Zu Beginn der Krankheit ist die Anzahl der insulinproduzierenden Beta-Zellen konstant, nimmt jedoch mit der Zeit langsam ab. Insulinresistenz ist mit Fettleibigkeit verbunden, da Fettzellen Substanzen produzieren, welche die Wirkung von Insulin verringern.

80% der Menschen mit Typ-2-Diabetes sind fettleibig und haben häufig auch einen hohen Blutdruck mit erhöhtem Cholesterinspiegel. (Das letztere Quartett wird auch als metabolisches Syndrom bezeichnet.) Es ist bekannt, dass regelmäßiges Training

die Insulinresistenz verringert, und angesichts dessen ist es nicht überraschend, dass Menschen mit Typ-2-Diabetes dazu neigen, sich sehr wenig zu bewegen.

Aufgrund der Art und Weise der Behandlung und ihrer Inzidenz wurde diese Krankheit zuvor als nicht insulinabhängiger oder bei Erwachsenen auftretenden Diabetes bezeichnet. Fast 90% der Diabetiker fallen in diese Kategorie, wobei die Mehrheit der Patienten über 40 Jahre alt ist. In den letzten Jahren wurden sie jedoch aufgrund der raschen Ausbreitung von Fettleibigkeit bei Kindern unter 10 Jahren diagnostiziert. Typ-2-Diabetes entwickelt sich aufgrund seines Mechanismus langsamer als Typ-1. Aufgrund seiner langsamen Entwicklung und des Fehlens von Symptomen wird Typ-2-Diabetes oft jahrelang nicht erkannt, was häufig dazu führt, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Erkennung bereits fortgeschrittene Komplikationen haben.

► **Schwangerschaftsdiabetes** während der Schwangerschaft ist Typ-2-Diabetes insofern sehr ähnlich, indem die Zellen weniger insulinempfindlich werden. Physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft kehren bis zum Ende der Schwangerschaft zurück. 30-50% der betroffenen Frauen entwickeln jedoch innerhalb von 10 Jahren Typ-2-Diabetes. Schwangerschaftsdiabetes selbst führt selten, nur in unbehandelten Fällen, zu Organkomplikationen. Dank regelmäßiger Überwachung schwangerer Frauen und eines Diabetes-Tests unter zweiter Belastung ist die Inzidenz minimal.

Leider gibt es derzeit keine Behandlung oder Verfahren, die irgendeine Art von Diabetes heilen könnten, nur Insulinmangel oder Insulinresistenz können behandelt werden. Bei Typ-2-Diabetes kann eine signifikante Verbesserung erreicht werden, indem Übergewicht verloren, Essgewohnheiten geändert und regelmäßig trainiert werden, wodurch Medikamente nicht nur reduziert, sondern sogar ganz weggelassen werden können.

1.2 DIE ABWEICHUNGEN DER NETZHAUT BEI DIABETES

Die diabetische Retinopathie ist eine mikrovaskuläre Komplikation von Diabetes, welche die Netzhaut betrifft, und eine der Hauptursachen für Blindheit in der Altersgruppe der 20- bis 64-Jährigen.(3) Aus diesem Grund sind regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen bei Diabetikern und die Aufrechterhaltung eines optimalen Blutzuckerspiegels sowie gegebenenfalls Blutdruck- und Cholesterinspiegel von größter Bedeutung.

1.2.1 Pathogenese

Die diabetische Retinopathie ist eine Erkrankung der kleinen Blutgefäße, die im Fall der Netzhaut eine Schädigung der Kapillaren der Netzhaut bedeutet. Das Gefäßnetz der Netzhaut ist insofern besonders, indem die Kapillaren sogenannte Endarterien sind, d. h. es gibt keine Kollateralen in der Netzhaut, die im Falle eines möglichen Gefäßverschlusses alternative Blutversorgungswege zum Netzhautgewebe darstellen könnten. Daraus folgt, dass ein Mangel an Kapillarversorgung zusammen mit seinen zellulären Stoffwechselfolgen einen Sauerstoffmangel entwickeln.

Die verschiedenen Stadien der diabetischen Retinopathie treten als Folge einer anhaltenden retinovaskulären Schädigung auf. Die Fortschrittsrate der Retinopathie kann stark variieren und hängt stark von Blutzucker, Blutdruck und Blutfettwerten ab.

Eine anhaltende Hyperglykämie führt zu einer Schädigung der Endothelzellschicht in den Blutgefäßen, wodurch diese teilweise für Flüssigkeiten durchlässig wird. Inzwischen ändert sich auch die Struktur der Netzhautkapillaren erheblich. Die Basalmembran der Kapillaren

verdickt sich und die selektive Zerstörung der Perizyten begünstigt den Kapillarverschluss. Dadurch wird die Netzhautperfusion signifikant beeinträchtigt, während die Dekompensation der Endothelbarriere zu einem Flüssigkeitsaustritt und einem Netzhautödem führt.(4)

Mehrere hämatologische und biochemische Läsionen korrelieren mit der Prävalenz und dem Schweregrad der diabetischen Retinopathie. Solche Faktoren umfassen eine erhöhte Erythrozytenaggregation, eine erhöhte Blutplättchenaggregation, erhöhte Blutlipidspiegel, eine fehlerhafte Fibrinolyse, zu hohe Wachstumshormonspiegel, erhöhte VEGF-Spiegel (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor), Veränderungen der Blutviskosität, lokale und systemische Entzündungen.

Makulaödeme sind die Hauptursache für diabetische Sehstörungen, aber auch Glaskörperblutungen, Netzhautablösungen und neovaskuläres Glaukom bei proliferativer diabetischer Retinopathie können zu signifikantem Sehverlust und Erblindung führen.

Nach unserem jetzigen Kenntnisstand sind die frühesten Läsionen, die sich bei Diabetes entwickeln, hämodynamische Läsionen. Da es keine autonome Innervation in den Netzhautgefäßen gibt, wird der Blutfluss zu den Netzhautgefäßen durch lokale Faktoren reguliert. Infolge von Hyperglykämie und anderen pathologischen Stoffwechselfaktoren werden die Kaliberschwankungen intensiver. In den frühen Stadien des Diabetes tritt vor der Entwicklung klinisch beobachtbarer Gefäßläsionen eine Abnahme des Blutflusses auf. Dies kann durch Fluoreszenzangiographie und Laser-Doppler nachgewiesen werden.(5)

Eine verminderte Durchblutung der frühen diabetischen Netzhaut ist höchstwahrscheinlich mit einer Hypoxie im Netzhautgewebe verbunden. Dieser Zustand mit Sauerstoffmangel führt zu chronischen Entzündungen, erhöhter Permeabilität und Endothelzelltod. Während des Fortschreitens der diabetischen Retinopathie ist ersichtlich, dass die Stelle der frühen Vasokonstriktion durch eine Vasodilatation ersetzt wird. Ein erhöhter Blutfluss trägt zusammen mit einer Erhöhung der Blutviskosität zur Entwicklung typischer diabetischer Läsionen bei, wie z. B. Verdickung der Basalmembran, perizytischer und endothelialer Zelltod und Auftreten von azellulären Kapillaren. Diese Veränderungen wurden auch in Tierversuchen gut beobachtet. Bei experimentell diabetischen Nagetieren entwickelten sich die oben genannten Läsionen während einer mindestens 12-monatigen Hyperglykämie.(5)

1.2.2 Klassifikation

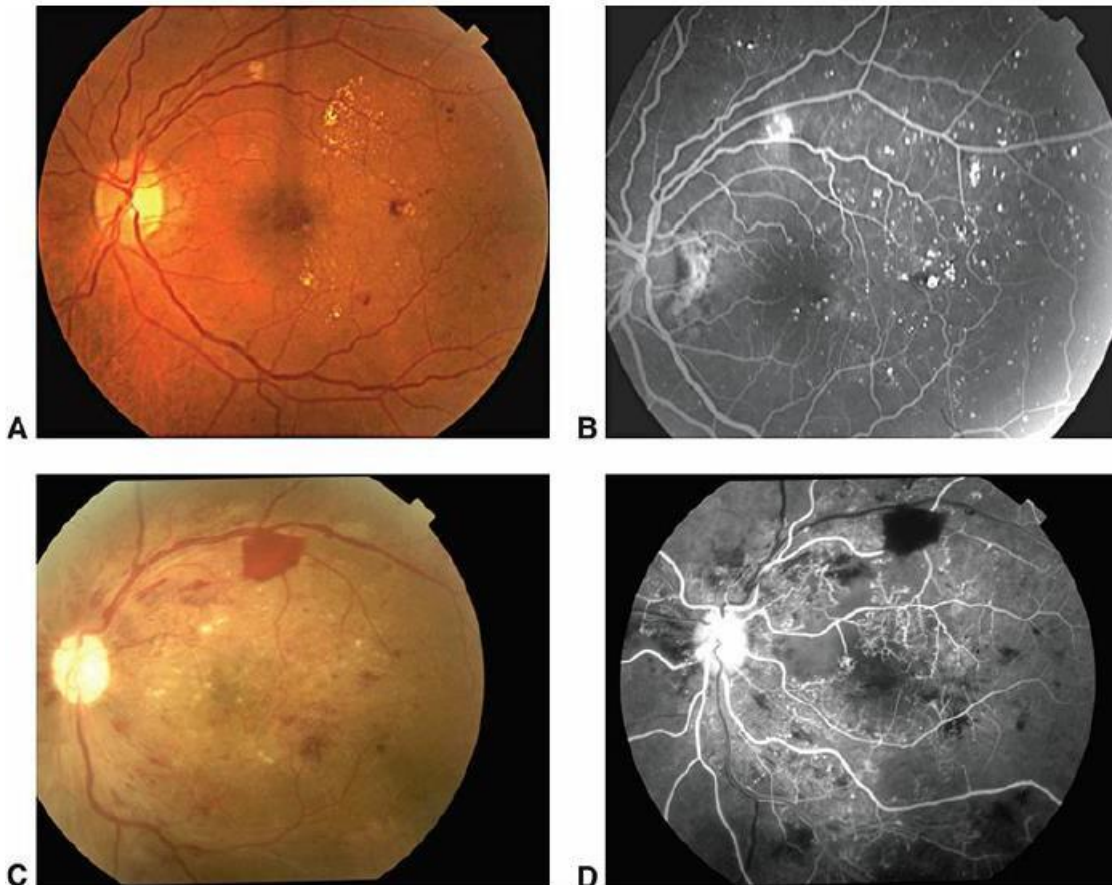
Die diabetische Retinopathie wird nach ihrem klinischen Erscheinungsbild klassifiziert. Obwohl die Grundlage für die Klassifizierung auf der Grundlage von Netzhautunterschieden angegeben wird, ist die derzeitige Klassifizierung verschiedener Länder aus historischen Gründen etwas unterschiedlich. Eine Expertengruppe versuchte dies 2013 mit einem Vorschlag für eine konsensbasierte Ernennung zu ändern.(6) Die Aufgaben basieren auf dem Vorliegen einer retinalen Angiogenese, anhand derer wir zwischen nicht-proliferativer und proliferativer Retinopathie unterscheiden. Die Bewertungen befassen sich speziell mit dem Vorhandensein eines Makulaödems, das die häufigste Ursache für Sehverlust aufgrund von Diabetes ist.

Nicht-proliferative diabetische Retinopathie (NPDR) bezieht sich auf intraretinale vaskuläre Läsionen ohne retinale Gefäßproliferation. Nach der internationalen Klassifikation unterscheiden wir zwischen milden, mittleren und schweren Typen. Die nicht-proliferative diabetische Retinopathie wird in einigen Positionen als Hintergrundretinopathie bezeichnet, nach der ungarischen Einstufung auf Vorschlag von Gábor Brooser auch als sogenannte Stadium Stenetinopathie, wo Netzhautanomalien nur durch Angiographie erkannt werden

können, aber nicht durch Fundusreflexion sichtbar sind. (Ref)

Die proliferative diabetische Retinopathie (PDR) wird als die Entwicklung einer Angiogenese auf der Oberfläche der Netzhaut infolge einer durch Diabetes induzierten Ischämie definiert. Wir unterscheiden zwei Arten der proliferativen diabetischen Retinopathie: die Form ohne hohes Risiko und die Form mit hohem Risiko, die durch die Größe der Angiogenese bestimmt werden.

Ödeme im Makulabereich werden durch deren Ausmaß und Lage beschrieben. Die Kriterien für ein klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem werden nachstehend ausführlich erörtert.



1. Abbildung: Fundusbild der diabetischen Retinopathie (American Academy of Ophthalmology, Kurs für Grundlagen- und klinische Wissenschaften, Retina und Glaskörper 2016-2017, S. 84)

1.2.3 Nicht-proliferative diabetische Retinopathie

Retrovirale mikrovaskuläre Läsionen bei nicht-proliferativer diabetischer Retinopathie (NPDR) sind auf die Netzhaut beschränkt und erstrecken sich nicht über die innere Begrenzungsmembran (ILM) hinaus. Die nicht-proliferative diabetische Retinopathie ist gekennzeichnet durch Mikroaneurysmen, Waffeflecken (Infarkt in der Nervenfaserschicht aufgrund einer Schädigung des axoplasmatischen Transports), Verlust der Kapillarperfusion, intraretinale mikrovaskuläre Läsionen (IRMA), intraretinale Punkt- und Fleckenblutungen, Netzhautödeme, arterielle Läsionen, Krampfäden und Verengung der Venen, harte Exsudate.

Eine erhöhte intraretinale Gefäßpermeabilität führt zu einem Netzhautödem, das zu einer Verschlechterung der Makulafunktion führt, während ein Verschluss intraretinal gelegener Kapillaren zu einer Makulaischämie mit Zerstörung der Netzhautzellelemente führt.(7)

1.2.4 Schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie

Die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [Studie über die Frühbehandlung der diabetischen Retinopathie] (ETDRS) war die erste prospektive, randomisierte klinische Studie, welche die Photokoagulation bei diabetischer Retinopathie untersuchte, um ein therapeutisches Protokoll für die Behandlung von diabetischem Makulaödem zu entwickeln. Das ETDRS untersuchte auch Netzhautläsionen von Diabetes und schloss daraus mit bisher gültigen Schlussfolgerungen. Eine der wichtigsten gewonnenen Erkenntnisse der Studie war die sogenannte 4:2:1-Regel, die eine Schätzung der Wahrscheinlichkeit des Übergangs in die Proliferationsphase gibt. Eine schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie, die als "Vorzimmer" der proliferativen diabetischen Retinopathie gilt, tritt auf, wenn eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- Schwere intraretinale Blutungen und Mikroaneurysmen in allen 4 Quadranten, oder
- Perlenartige Venen in 2 oder mehr Quadranten, oder
- Intraretinale mikrovaskuläre Anomalie (IRMA) in einem oder mehreren Quadranten.

Studien zeigen, dass eine schwere, nicht proliferative diabetische Retinopathie in 15% der Fälle innerhalb eines Jahres zu einer proliferativen diabetischen Retinopathie übergeht. Im Gegensatz dazu besteht bei einer sehr schweren, nicht proliferativen diabetischen Retinopathie, bei der 2 oder 3 der oben genannten 3 Phänomene vorliegen, eine Wahrscheinlichkeit von 45% für den Übergang zu einer proliferativen diabetischen Retinopathie mit hohem Risiko.(8)

1.2.5 Proliferative diabetische Retinopathie (PDR)

Im fortgeschritteneren Zustand der diabetischen Retinopathie tritt eine Neovaskularisation (Proliferation) auf, die versucht, die schlechte Blutversorgung der vorhandenen Blutgefäße zu beseitigen. Die Struktur neuer Blutgefäße unterscheidet sich von denen der normalen Blutgefäße, sie sind fragmentierter, so dass die Mikroaneurysmen, die sich auf ihnen bilden, leicht aufbrechen können. Neue Blutgefäße, die ebenfalls in den Glaskörper hineinwachsen, verursachen bei Beschädigung Blutungen, die zu Sehstörungen führen. Während der PDR gebildete vaskuläre Neoplasien transformieren sich im Laufe der Zeit fibrotisch, beginnen an der Netzhautoberfläche haftend zu schrumpfen und führen zur Netzhautablösung. Wachstumsfaktoren, welche die Vorderkammer erreichen, können Iris und atriale Angiogenese verursachen, was zur Entwicklung eines neovaskularisierenden Glaukoms führt.

Es gibt 3 Kriterien für die Entwicklung von PDR:

- Die neu gebildeten Gefäße durchdrängen die innere Begrenzungsmembran (ILM)
- Während der Proliferation nehmen die Größe der Blutgefäße und ihrer fibrotischen Komponenten ständig zu
- Mit der Zeit bilden sich neue Blutgefäße zurück und hinterlassen einen fibrovaskulären Geweberest, der eng mit der hinteren Hyaloidschicht verbunden ist.

Je nach Stadium der PDR kann das Risiko niedrig oder hoch sein. Eine PDR mit hohem Risiko liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Leichte Neovaskularisation (Angiogenese) an der Papille (NVD = Neovaskularisationsscheibe in der internationalen Literatur) mit Glaskörperblutung
- Mäßige bis schwere Neovaskularisation der Papille mit oder ohne Glaskörperblutung
- mäßige Neovaskularisation überall auf der Netzhaut (NVE = Neovaskularisation an anderer Stelle) mit Glaskörperblutung

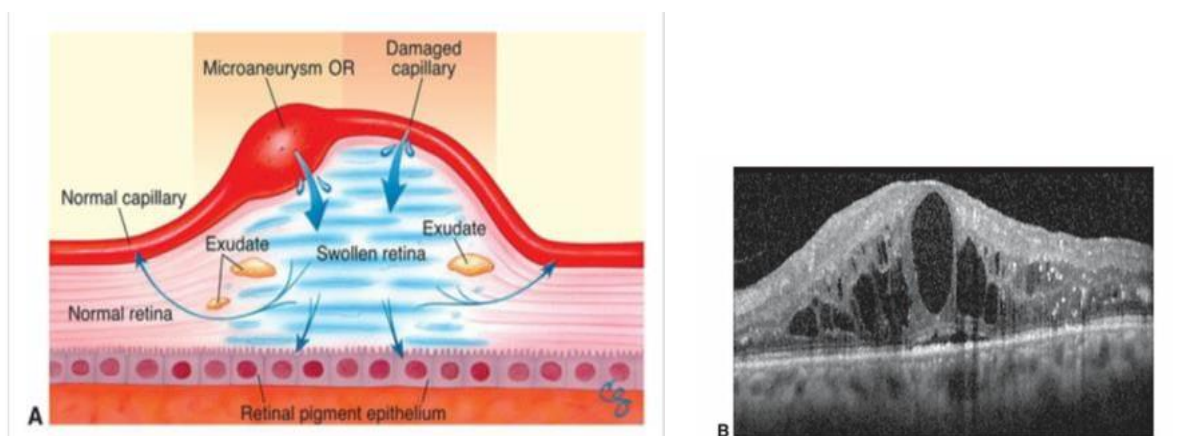
oder 3 der folgenden 4 Kriterien sind erfüllt:

- Glaskörper- oder präretinale Blutungen
- Neovaskularisation
- Der Bandscheibennerv besteht aus Opticin oder neuen Blutgefäßen in der Nähe
- Mittlere bis schwere Proliferation(9)

1.2.6 Diabetisches Makulaödem

Netzhautödeme, welche die Fovea bedrohen oder besetzen, führen schließlich zu Sehstörungen, was zu einer veränderten Gefäßpermeabilität der Netzhaut und einer tiefen Netzhautpermeabilität führt, beziehungsweise

als Folge des Verlustes von Kapillaren tief in der Netzhaut. Diabetisches Makulaödem kann mit einer Spaltlampe oder durch instrumentelle Untersuchung biomikroskopisch nachgewiesen werden. Die Diagnose wird durch den Ort der Netzhautverdickung relativ zur Fovea, das Vorhandensein von Exsudaten, die Stelle der vorhandenen Exsudate und das Vorhandensein eines zystoiden Makulaödems unterstützt. Die Fluoreszenzangiographie hilft dabei, den Abbau der Blut-Netzhaut-Schranke (die bei der Angiographie als Kapillarleckage auftritt) festzustellen und das Ausmaß des Netzhautkapillarverlustes zu bestimmen.



2. Abbildung: A) Entwicklung eines diabetischen Makulaödems im schematischen Diagramm B) OCT-Bild eines diabetischen Makulaödems (Quelle: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous 2016-2017, Seite 88)

Ein diabetisches Makulaödem kann mit einer fokalen und diffusen Netzhautverdickung verbunden sein, die in den meisten Fällen von harten Netzhautexsudaten (Niederschlägen von Plasma-Lipoproteinen) begleitet wird.

Das fokale Makulaödem ist durch eine fokale Fluoresceinleckage aus Kapillaren gekennzeichnet, hauptsächlich im Bereich der Mikroaneurysmen. Da die extravaskuläre Flüssigkeit schneller absorbiert wird als die Plasma-Lipide, bleiben Lipidreste länger bestehen. Diese gelblich-weißen harten Exsudate lagern sich in den inneren und äußeren plexiformen Schichten und manchmal unterhalb der sensorischen Netzhaut ab.

Das diffuse Makulaödem ist durch eine ausgedehnte Kapillarleckage gekennzeichnet, da es in erster Linie auf eine stärkere Funktionsstörung der Blut-Netzhaut-Schranke zurückzuführen ist.

Während der Entwicklung eines Makulaödems verdickt sich die Netzhaut aufgrund von Zellschwellungen zunächst diffus, und dann entstehen durch die Ansammlung von austretender intraretinaler Flüssigkeit häufig zystoide Räume, die in einigen Fällen unterhalb der neurosensorischen Netzhaut infiltrieren und kleine Bereiche neurosensorischer Ablösungen verursachen können. Die Unterscheidung zwischen fokalem und diffusem Makulaödem spielt eine wichtige Rolle bei der Entscheidung für eine Therapie.(10)

Ein weiterer wichtiger Beitrag der ETDRS-Studie war die Definition eines klinisch signifikanten Makulaödems (CSME), das bei der Erstellung der Indikation für die Laserphotokoagulation eine Rolle spielte. Auf dieser Grundlage existiert eine CSME, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Die Verdickung der Netzhaut befindet sich in der Fovea oder im Bereich von 500 Mikrometern, der die Fovea umgibt, oder
- Harte Exsudate befinden sich in der Fovea oder im 500-Mikron-Bereich, der die Fovea umgibt, oder
- Die Verdickung der Netzhaut ist größer als ein Papillendurchmesser und befindet sich in einem Bereich von einem Papillendurchmesser um die Fovea.



3. Abbildung: Klinisch signifikantes Makulaödem A) Netzhautverdickung innerhalb von 500 µm der Netzhaut B) Harte Exsudate innerhalb von 500 µm der Fovea, wenn die angrenzende Netzhaut verdickt ist C) Eine papillär große Netzhautverdickung oder mehr einen Papillendurchmesser weit von der Fovea (Quelle: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous 2016-2017, Seite 89)

Aktuelle Studien befassen sich hauptsächlich mit der Bildgebung der optischen Kohärenztomographie (OCT) der Netzhaut und verwenden den Begriff "zentrumbezogenes Makulaödem" (center-involving macular edema), basierend darauf, ob die OCT-Bildgebung eine Verdickung der Fovea zeigt oder nicht. Die meisten therapeutischen Algorithmen und Protokolle verwenden heute diese vereinfachte, OCT-basierte Definition. (11)

1.2.7 Die Rolle der systemischen Therapie

Eine angemessene Blutzuckerkontrolle ist bei der Behandlung der diabetischen Retinopathie

von größter Bedeutung. Dies wurde in mehreren Studien nachgewiesen, darunter in der Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) und der United Kindom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Die intensive Blutzuckerkontrolle verringerte das Risiko einer diabetischen Retinopathie und das Fortschreiten einer vorbestehenden diabetischen Retinopathie sowohl bei Typ-1-Diabetes (DCCT) als auch bei Typ-2-Diabetes (UKPDS). Die Ergebnisse der DCCT-Studie zeigten auch, dass eine intensive Blutzuckerkontrolle die Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens der diabetischen Retinopathie zu einer schweren nicht-proliferativen Retinopathie und einer proliferativen Retinopathie verringerte, die Wahrscheinlichkeit einer diabetischen Retinopathie verringerte und die Notwendigkeit einer panretinalen und fokalen Photokoagulation verringerte. Laut UKPDS trug neben der Blutzuckerkontrolle auch die Aufrechterhaltung eines angemessenen Blutdrucks dazu bei, das Fortschreiten der diabetischen Retinopathie zu verlangsamen. Laut DCCT kann bereits eine geringe Veränderung des Hämoglobins A1c zu einer drastischen Veränderung der diabetischen Retinopathie führen.(12)

1.2.8 Behandlung der diabetischen Retinopathie

Eine regelmäßige Überwachung und Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels ist bei der Behandlung der diabetischen Retinopathie unerlässlich. Wenn der Blutzuckerspiegel mit Diät, oralen Antidiabetika oder Insulin im normalen Bereich gehalten werden kann, können sich die anfänglichen diabetischen retinopathischen Läsionen von selbst regenerieren. In späteren Stadien ist dies kaum noch möglich. Daher muss besonders viel Wert auf die Prävention gelegt werden. Der Diabetiker sollte regelmäßig von seinem Hausarzt und/oder Diabetologen untersucht werden. Der Patient muss seinen Blutzuckerspiegel jeden Tag regelmäßig zu seinem eigenen Vorteil messen lassen und die gemessenen Daten aufzeichnen.

Die Behandlung von DRP hängt vom Stadium der Retinopathie ab. Die Behandlung kann mit einem Laser (panretinale Behandlung der peripheren Netzhaut) und in einigen Fällen mit Anti-VEGF-Injektionen erfolgen, insbesondere wenn der Patient gleichzeitig auch ein Makulaödem hat.

Die folgende Abbildung zeigt das empfohlene Behandlungsschema für die Behandlung der diabetischen Retinopathie:

TABLE 6 MANAGEMENT RECOMMENDATIONS FOR PATIENTS WITH DIABETES

Severity of Retinopathy	Presence of Macular Edema	Follow-up (Months)	Panretinal Photocoagulation (Scatter) Laser	Focal and/or Grid Laser*	Intravitreal Anti-VEGF Therapy
Normal or minimal NPDR	No	12	No	No	No
Mild NPDR	ME	4-6	No	No	No
	CSME†	1*	No	Sometimes	Sometimes
Moderate NPDR	No	12‡	No	No	No
	ME	3-6	No	No	No
	CSME†	1*	No	Sometimes	Sometimes
Severe NPDR	No	4	Sometimes	No	Sometimes
	ME	2-4	Sometimes	No	Sometimes
	CSME†	1*	Sometimes	Sometimes	Sometimes
Non-high-risk PDR	No	4	Sometimes	No	Sometimes
	ME	2-4	Sometimes	No	Sometimes
	CSME†	1*	Sometimes	Sometimes	Sometimes
High-risk PDR	No	4	Recommended	No	Alternative ^{129, 130}
	ME	4	Recommended	Sometimes	Usually
	CSME†	1*	Recommended	Sometimes	Usually

1. Tabelle: American Academy of Ophthalmology, Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern Update 2017

1.2.9 Behandlung von diabetischem Makulaödem

Wie oben erwähnt, ist das diabetische Makulaödem (DMÖ) eine Hauptursache für Sehverlust und Blindheit im Zusammenhang mit Diabetes. Bei der Behandlung von DMÖ sollte der Schwerpunkt auf die Maximierung der Sehschärfe und die Verhinderung von Sehstörungen durch rechtzeitige therapeutische Entscheidungen gelegt werden. Die ophthalmologische Therapie kann pharmakologisch sein oder durch Laserbehandlung der Makula erfolgen. Die Behandlung ist bei Patienten mit klinisch signifikantem oder zentral beeinflusstem Makulaödem angezeigt. Ein detaillierter Überblick über die Behandlung des diabetischen Makulaödems würde weit über den Rahmen der vorliegenden Dissertation hinausgehen und wird hier nur in groben Zügen behandelt.

Implizierterweise ist die häufigste Beschwerde bei Vorhandensein eines Makulaödems eine Sehbehinderung. Es ist jedoch nicht ungewöhnlich, dass es unbemerkt bleibt, und bei Patienten, die sich wegen der Verschreibung einer Brille an einen Optiker oder Augenarzt wenden, wird Diabetes im Zusammenhang mit der Entdeckung der Ursache für einen nicht korrigierten Sehverlust aufgedeckt.

Die Laserbehandlung von diabetischem Makulaödem kann durch fokale oder Gridlaser-Photokoagulation erfolgen, für welche die Empfehlungen der ETDRS-Studie bis heute relevant sind. Die Behandlung von fokalen Ödemen hat eine sehr gute Prognose, was für die Gitterlaserbehandlung von diffusen Ödemen weniger gilt. Bis zur Einführung intravitrealer Arzneimitteltherapien war dies der einzige Weg, um Makulaödeme zu behandeln, und jetzt ist die Existenzberechtigung für fokale Laserbehandlungen anerkannt. Die Laserbehandlung ist ziemlich sicher, die wichtigste, bemerkenswerte Komplikation ist die Atrophie, die sich im Bereich der Laserherde entwickelt, sich in ihrem Bereich ausbreitet und im schlimmsten Fall auch die Fovea einschließt und zu Sehstörungen führt, die sog. „creep“.



4. Abbildung: Fokus- (linkes Bild) und GRID-Laserbehandlung (rechtes Bild) Quelle: (Ildikó Süveges, Szemészet [Augenheilkunde] 2010 Medicina Verlag)

Triamcinolonacetat war das erste Corticosteroid, das zur Behandlung von diabetischem Makulaödem verwendet wurde, was zu einer Verringerung des Makulaödems und einer Verbesserung der Sehschärfe führte, während der etwa 3-monatigen Expositionsdauer. Ein Nebeneffekt ist, dass es sich um ein Kataraktogen handelt und bei einigen Patienten zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen kann. Die DRCCR.net-Protokoll-B-Studie zeigte, dass nach 2 Jahren die fokale oder Gitterlaser-Photokoagulation bei der Behandlung von diabetischem Makulaödem wirksamer ist als Triamcinolonacetat und weniger Nebenwirkungen hat. Die DRCCR.net-Protokoll-I-Studie zeigte dies nach 2 Jahren intravitreales Triamcinolonacetat in Kombination mit Laser war dem laserkombinierten oder laserfreien

intravitrealen Ranibicumab unterlegen. Dexamethason-Implantate im Glaskörper haben eine längere Wirkung, die beim Einbringen in den Glaskörper die Flüssigkeitszufuhr für bis zu sechs Monate wirksam reduzieren und dadurch die Sehschärfe verbessern kann. Wegen ihrer Nebenwirkungen werden diese Implantate heute hauptsächlich zur Anti-VEGF-Therapie bei refraktären Ödemen eingesetzt.

Hochmoderne Therapien zur Behandlung von diabetischem Makulaödem wirken sich auf die Hemmung des intravitrealen VEGF aus. Anti-VEGF-Präparate zur Behandlung von diabetischem Makulaödem umfassen Bevacizumab, Ranibizumab und Aflibercept. Die RISE- und RIDE-Studien zeigten, dass Ranibizumab die Sehschärfe schnell und dauerhaft verbesserte, das Risiko einer Sehbehinderung verringerte und das Makulaödem wirksam reduzierte. Mehrere Studien haben gezeigt, dass jede der drei Formulierungen eine bemerkenswert gute Wirkung auf DMÖ hat und zu besseren Ergebnissen führt als die Laser-Photokoagulation (wie die VISTA- und DRCR-net-Studien für Aflibercept und Bevacizumab). Die Behandlung ist sehr sicher, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Endophthalmitis liegt bei etwa 2 Promille, und das Auftreten lokaler und systemischer Komplikationen während der Behandlungen ist umstritten, aber signifikant.(13)

1.3 VÄNDERUNGEN DER RETINA-FUNKTION BEI DIABETES

1.3.1 Netzhautdysfunktionen bei Diabetes

Mehrere Studien erwähnen Komplikationen des Zentralnervensystems bei Diabetes. Es ist bekannt, dass lange vor dem Einsetzen der Retinopathie bestimmte kognitive Funktionen bei Diabetikern beeinträchtigt werden, von denen angenommen wird, dass sie mit subklinischen vaskulären und hämodynamischen Veränderungen verbunden sind.

Die häufigste Ursache für Sehverlust oder Blindheit bei Diabetes ist die Zerstörung der Stifte in der Makula aufgrund eines diabetischen Makulaödems. Es wurde jedoch bereits in den 1980er Jahren gezeigt, dass bestimmte Netzhautfunktionen wie Farbsehen, räumliche und dynamische Wahrnehmung bei frühem Diabetes beeinträchtigt werden, bereits vor dem Einsetzen der Sehbehinderung. Diese Störungen können mit aufrechterhaltener Sehschärfe und ohne Anzeichen einer klinisch nachweisbaren Vaskulopathie vorliegen und können in Tierversuchen nachgewiesen werden.(14)

Einige Studien legen nahe, dass diese Läsionen mit der vaskulären Retinopathie fortschreiten und sogar das Fortschreiten der Retinopathie vorhersagen können. Diese Prozesse werden im Folgenden kurz beschrieben.

1.3.2 Elektrophysiologische Anomalien

Die Elektretinographie (ERG) ist in der Lage, das in jedem Netzhautzelltyp erzeugte elektrische Signal aufzuzeichnen, dessen Details die in jedem Zelltyp erzeugte Antwort darstellen und somit bis zu einem gewissen Grad zellspezifisch sind. Zum Beispiel die sogenannte A-Welle, bei der es sich um die erste negative Welle handelt, wird wahrscheinlich von Photorezeptoren erzeugt, die positive B-Welle ist das Produkt depolarisierender bipolarer Zellen und die Oszillationswellen werden von Amakrinzellen erzeugt.(15)

In den letzten Jahren haben mehrere Studien die elektrophysiologischen Anomalien in der Netzhaut von Diabetikern untersucht. Nach Ansicht einiger Autoren wird eine Stiftschädigung durch die Tatsache angezeigt, dass die implizite Zeit der photopischen Flimmerreaktionen verlängert wird, während ihre Amplitude verringert wird.(15)

Eine Beschädigung der Stäbe wurde ebenfalls beobachtet: Ein Verlust des Schwingungspotentials wurde auch nach Dunkeladaptation beobachtet. Zellen in der inneren Netzhaut können ebenfalls beschädigt werden, was darauf hindeutet, dass beim ERG des Skotopenblitzes die implizite Zeit der B-Welle zunimmt, ihre Amplitude abnimmt und die implizite Zeit des Oszillationspotentials abnimmt. (15)

Im Rahmen von Tierversuchen wurden es auch über frühe funktionelle Anomalien bei Diabetes bei Tieren mit ERG berichtet.(15)

Bei Diabetikern kann eine Beteiligung der inneren und äußeren neuroretinalen Schichten im ERG festgestellt werden, bevor offensichtliche vaskulopathische Symptome auftreten.(15)

1.3.3 Die in der diabetischen Netzhaut zu beobachtende Neurodegeneration

Zuvor war der mikrovaskuläre Ursprung bei der Entwicklung einer diabetischen Retinopathie die allgemein akzeptierte Ansicht. Es ist jedoch bekannt, dass subklinische Gefäßläsionen vor dem Auftreten manifestierter Gefäßläsionen stattfinden, so dass es sich um einen komplexen Prozess handelt. Diabetes mellitus führt zu funktionellen und strukturellen Netzhautschäden, die sowohl zu mikrovaskulären als auch zu neuronalen Läsionen führen.(16)

Eine Schädigung der neuralen Netzhaut entsteht bereits, wenn ophthalmoskopisch keine Gefäßanomalie festgestellt werden kann. Dieser Prozess wurde in Tierversuchen bei STZ-induziertem Diabetes bei Ratten und diabetischen postmortalen Netzhäuten beschrieben. In der Neuroretina wurde im Vergleich zu nicht-diabetischen Netzhäuten eine erhöhte Anzahl apoptotischer Zellen gefunden, und zwar zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine Gefäßläsionen in der Netzhaut aufgetreten sind. Zusätzlich hat das Vorhandensein von proapoptischen Molekülen (z. B. Caspasen, Bax-Protein) auch gezeigt, dass Apoptose in Neuroretina auftritt. Die Anzahl dieser apoptotischen Zellen ist jedoch während einer bestimmten Zeit gering.(16)

Einer der pathologischen Hinweise auf eine Neurodegeneration bei Diabetes ist die Gliaaktivierung, die bereits einen Monat nach der Induktion von Diabetes in Tierversuchen beobachtet werden kann. Eine Erhöhung der GFAP-Expression wurde auch bei Diabetikern mit milder, nicht proliferativer diabetischer Retinopathie beobachtet.(16)

Die sehr früh messbare Netzhautverdünnung wird auf die Neurodegeneration zurückgeführt. Es wurde gezeigt, dass eine Netzhautverdünnung durch eine Atrophie der inneren Netzhaut verursacht wird, d. h. durch Zerstörung der INL-, GCL- und Nervenfaserschichten. Eine Abnahme der Dicke der INL- und GCL-Schichten wurde klinisch durch OCT nachgewiesen, es ist jedoch noch nicht bekannt, inwieweit jede Netzhautfunktionsstörung mit einer Ausdünnung des Ganglions und der neuronalen Schichten verbunden ist.(16)

Mehrere Arbeitsgruppen haben eine Verringerung der Ganglienzellenzahlen in STZ-induzierten diabetischen Rattenmodellen beschrieben. Eine Beteiligung der Ganglienzellschicht konnte je nach Versuchsaufbau 1–9 Monate nach Induktion von Diabetes beobachtet werden. Eine Ausdünnung der INL-, ILP- und ONL-Schichten wurde 6 Monate nach künstlich induziertem Diabetes beobachtet. Diese Forschungsergebnisse sagen voraus, dass frühe neuroretinale Läsionen direkt mit späteren, sehbehinderten Stadien der diabetischen Retinopathie verbunden sind. Die Beteiligung von Photorezeptoren wurde auch in Tierversuchen nachgewiesen.(16)

Es stellt sich die Frage, wie sich diabetische Läsionen der neuralen Netzhaut entwickeln können. Neben frühen subklinischen mikrovaskulären und hämodynamischen Faktoren spielen

vermutlich auch Läsionen auf molekularer Ebene eine Rolle. Neben Insulinmangel und Hyperglykämie liegt auch eine Dyslipidämie vor, und in der Literatur werden Entzündungen, Glutamat-Exzitotoxizität, erhöhter oxidativer Stress, hormonelle Veränderungen und ein Mangel an neuroprotektiven Faktoren erwähnt. Diese Ereignisse können nicht nur bei der Entwicklung von Gefäßläsionen, sondern auch bei der Neurodegeneration ursächliche Faktoren sein.(16)

1.3.4 Farbsehstörung

Bei Diabetes treten häufig Störungen des Farbsehens auf. Verschiedene Studien deuten auf eine Prävalenz von 30 bis 80% hin. In einigen Fällen entwickeln sich Farbsehstörungen, bevor die Gefäßläsionen auf der Netzhaut auftreten. Die Prävalenz liegt in einem sehr großen Bereich zwischen 3,5% und 39,5%.(17)

Die bei Diabetes beobachtete Farbsehstörung entwickelt sich spezifischer entlang der blau-gelben Achse, was auf eine Schädigung kurzwelliger empfindlicher S-Ops-Stifte hindeutet. Dies stützt die Hypothese, dass Stifte, die S-Ops enthalten, als anfälliger angesehen werden als Pins, die M- und L-Ops enthalten, die für mittlere und lange Wellenlängen empfindlich sind.(17)

Zusätzlich zu Studien, die eine Beteiligung der blau-gelben Achse zeigen, gibt es Studien, die auch eine Beteiligung der rot-grünen Achse oder eine rot-grüne und blau-gelbe Farbsehstörung ohne Achsenspezifität bei Diabetes gezeigt haben.(17)

Zum Testen des Farbsehens stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Einige davon sind einfache und kostengünstige Tests, wie der Ishihara-Test und der standardisierte Farnsworth 15D-Farbttest sowie der Farnsworth-Munsell 100-Farbton-Test. Die instrumentelle Anomaloskopie ist eine kompliziertere und genauere Untersuchungsmethode, jedoch keine allgemein verfügbare Untersuchungsmethode.(17)

Heutzutage sind Farbsichttests nicht Teil der routinemäßigen ophthalmologischen Untersuchung von Diabetikern.(17)

In den letzten Jahren wurde in der Literatur eine zunehmende Anzahl von sogenannten Doppelstiften berichtet, die sowohl M- als auch S-Ops exprimieren. Diese Doppelstifte treten am häufigsten an der Peripherie der Netzhaut auf. Messungen zeigen, dass die Anzahl der Stifte in der Kontrollretina (nicht diabetisch) 0,5% beträgt, verglichen mit 4% in der diabetischen Retina. Ein coexprimierender Stift wurde nicht nur in der Peripherie der Netzhaut, sondern in der gesamten Netzhaut gefunden. Kontroll-Netzhäute waren sehr selten oder nicht vorhanden, während diabetische Netzhäute eine viel höhere Anzahl von Doppelstiften aufwiesen als Kontrollen.(18)

1.3.5 DIE ROLLE DER SCHILDDRÜSE UND DER SCHILDDRÜSENHORMONEN BEI DER FUNKTION VON PHOTOREZEPTOREN

Die Hauptfunktion von Schilddrüsenhormonen besteht darin, die Genexpression der Zellen zu regulieren. Durch die Regulierung der Genfunktion bietet die Schilddrüse einen allgemeinen funktionellen Hintergrund für verschiedene Stoffwechselprozesse, sodass sich Zellen und Gewebe entwickeln und differenzieren können.

Die Zellen der Schilddrüse, welche die innere Sekretion absondern, die Schilddrüsen, sind in Follikeln organisiert. Der Follikel ist mit einer histologisch homogenen Masse gefüllt, dem Schilddrüsenkolloid. Das Kolloid besteht hauptsächlich aus einem Glykoprotein,

Thyreoglobulin.(19)

1.3.5.a) Die Hormone der Schilddrüse

Die Schilddrüse produziert zwei Hormone, Thyroxin (T₄) und Triiodthyronin (T₃). Wir wissen jetzt, dass T₃ eine wichtige Rolle bei Schilddrüseneffekten spielt. Thyroxin und Triiodthyronin enthalten einen aromatischen Ring, der durch zwei Etherbrücken, das Thyronin-Rückgrat, verbunden ist. Ein oder zwei Wasserstoffatome an jedem Phenolring werden durch ein Iodatom ersetzt. Die Schilddrüse enthält auch geringe Mengen einer inaktiven jodierten Verbindung, des reversen Triiodthyronins (rT₃). (19)

Jod wird für die Synthese von Schilddrüsenhormonen benötigt. T₄ und T₃ werden in der Schilddrüse durch Iodierung der Tyrosinseitenkette von Thyreoglobulin gebildet. Thyrozyten nehmen Iodidionen durch sekundären aktiven Transport auf. Das Peroxidaseenzym in Thyrozyten wandelt Jodid in elementares Jod um, das bestimmte Tyrosinseitenketten von Thyreoglobulin jodiert. Sterikal nahe iodierte Tyrosine kondensieren zu Iodthyroninverbindungen (T₄ und T₃). Freies T₄ und T₃ werden in Schilddrüsenzellen gebildet und gelangen in den Blutkreislauf. Jodmangel, Jodidaufnahme oder Hemmung der Peroxidase hemmen die Synthese von T₄ und T₃. (19)

1.3.5.b) Transport von Schilddrüsenhormonen

Iodthyroninverbindungen sind von Natur aus stark hydrophob, so dass die Mehrheit (99%) der Hormone im Blut sofort an Plasmaproteine gebunden ist. 3 Plasmaproteine spielen eine Rolle bei der Bindung von Schilddrüsenhormonen. Sie binden am meisten an spezifisches Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), in geringerem Maße an Thyroxin-bindendes Präalbumin (TBPA) und unspezifisch an Albumin. Die Synthese von TBG ist hormonell reguliert, nämlich Östrogenhormone erhöhen die Synthese von TBG und erhöhen dessen Plasmakonzentration. Dies tritt während der Schwangerschaft und bei der Anwendung von Verhütungsmitteln mit höheren Östrogenspiegeln auf. (19)

Daher hat die Bestimmung des Gesamthormons keinen diagnostischen Wert, da der Funktionsstatus der Schilddrüse nur durch den Wert der T₄- und T₃-Konzentrationen im freien Plasma (sowie der TSH-Spiegel im Plasma) bestimmt wird. (19)

1.3.5.c) Regulation der Hormonsekretion

Die physiologische Sekretionsrate wird durch das Regulationssystem, die TRH des Hypothalamus und die TSH der Adenohypophyse aufrechterhalten: Dies ist die TRH-TSH-T₄/T₃-Achse. Die T₄- und T₃-Produktion wird durch das thyrotrope Hormon (TSH) reguliert:

- TSH erhöht die Jodaufnahme in Thyrozyten, die Jodierung von Tyrosinseitenketten, die Thyreoglobulinendozytose und die freie T₄- und T₃-Bildung.
- TSH ist erforderlich, um den Schilddrüsenwert zu erhalten, und überschüssiges TSH verursacht Hypertrophie und Hyperplasie in der Drüse.
- Die TSH-Sekretion wird durch negative Rückkopplung von Schilddrüsenhormonen reguliert, die im Blut frei sind (d. h. nicht proteingebunden sind). Negative Rückkopplungen treten auch auf der Ebene des Hypothalamus auf, wobei T₄ / T₃ auch die TRH-Sekretion verringert. Die Wirksamkeit der negativen Rückkopplung auf hypothalamischer Ebene ist geringer als die der adenohypophysären Hemmung.

Zusammenfassend: Wenn der freie T₄ / T₃-Pegel abnimmt, steigt der TRH, TSH-Pegel, wenn

der freie T4 / T3-Pegel steigt, sinkt der TRH, TSH-Pegel.(19)

1.3.5.d) Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen

Durch die Regulierung der Genexpression steuern Schilddrüsenhormone die Entwicklung des Körpers, die Funktion des Nervensystems und die Stoffwechselprozesse:

- ▶ Schilddrüsenhormone sind für die normale Entwicklung des Zentralnervensystems, die Bildung und Aufrechterhaltung synaptischer Strukturen und die normale Nervenfunktion erforderlich.
- ▶ Schilddrüsenhormone sind für ein normales Wachstum nach der Geburt unerlässlich.
- ▶ Schilddrüsenhormone erhöhen den basalen Energieumsatz (Kalorigeneffekt) und stellen den Energieumsatz im Ruhezustand des Körpers auf ein optimales Niveau ein(19)

1.3.5.e) Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen auf die Photorezeptoren

Bei einigen Krankheitsbildern wurden in der Literatur Veränderungen der Opsinexpression beschrieben, wie beispielsweise niedriger oder hoher Schilddrüsenhormonspiegel. Nach den Beschreibungen von Glaschke und seinen Kollegen würden in Hippoirecozis die adulte Netzhaut, statt der sich entwickelnden Netzhaut, wieder zu den Doppelzapfen und die Sophoi-Express-Stifte in der Mehrheit sein. Basierend auf diesen wird vermutet, dass sich bei Diabetes der in den Studien beobachtete Anstieg der Doppelstiftzahl in Verbindung mit der Schilddrüsenhomöostase-Störung entwickeln kann. Auf den Zusammenhang zwischen Diabetes und der Schilddrüsenfunktionsstörung kann auch die bekannte Tatsache hinweisen, dass eine Schilddrüsenfunktionsstörung bei Diabetikern häufiger auftritt.(20)

1.4 DIE UNTERSUCHUNG DER RETINA-STRUKTUR IN DIABETES-RETINOPATHIE UNTER VERWENDUNG DER OPTISCHEN KOHÄRENZTOMOGRAPHIE

1.4.1 DIE OPTISCHEN KOHÄRENZTOMOGRAPHIE (OCT)

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein nichtinvasives diagnostisches Verfahren mit einem In-vivo-Querschnittsbild der Netzhaut. Die OCT nutzt das Interferometrieprinzip, um einen Querschnitt der Netzhaut zu nehmen, der mit einer Auflösung von 3 bis 10 Mikrometern arbeitet.

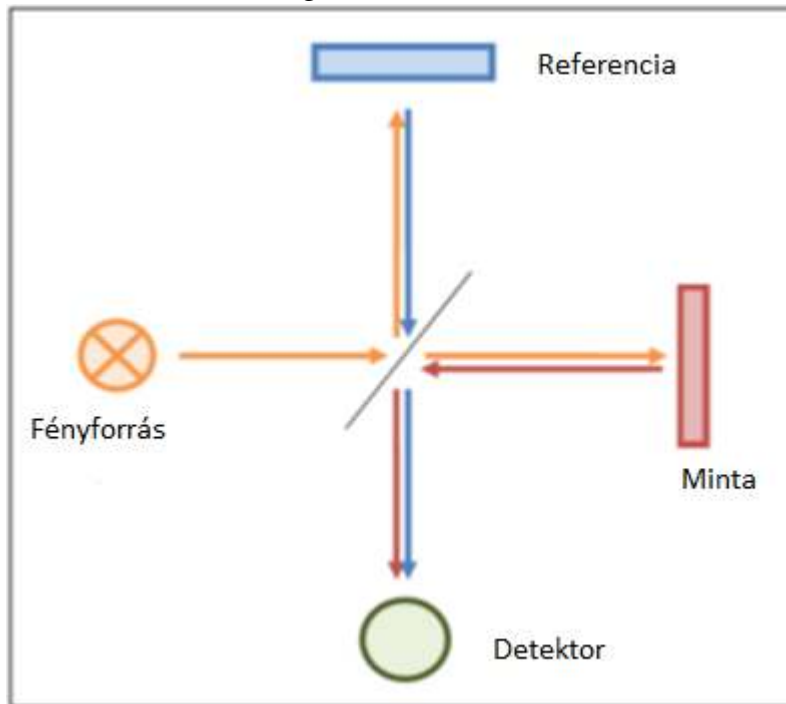
Die erste Beschreibung des OCT-Technologie wurde 1991 veröffentlicht und außerhalb der Ophthalmologie verwendet, um in anderen Bereichen der Medizin eingesetzt zu werden. Da Licht durch die Pupille eindringen und die Netzhaut erreichen kann, hat sich das OCT schon bald in der Netzhaut-Studie etabliert. Die OCT-Tests sind derzeit fester Bestandteil der täglichen Routinediagnostik in der Diagnostik und Therapie der Makula- und Opticis-Erkrankungen. Die Einführung intravitrealer Arzneimitteltherapien spielte auch eine bedeutende Rolle bei der signifikanten Weiterentwicklung der OCT.

1.4.2 Funktionsprinzip der OCT

Die OCT-Technologie bildet Gewebe ab, die dem Arbeitsprinzip des Ultraschalls praktisch ähnlich sind. Die Verwendung eines wellenlangen Lichts (elektromagnetische Welle), das höher ist als der Ultraschall, kann eine größere Auflösung erzeugen. Die Verwendung eines Kontaktmediums ist nicht erforderlich, da der Brechungsindex (optische Impedanz) zwischen dem Gewebe und der Luft nicht in der gleichen Größenordnung liegt wie die akustische

Impedanz bei Ultraschall. Die Lichtgeschwindigkeit ist dagegen 150.000-mal höher als die Ultraschallgeschwindigkeit, sodass Reflexionen nicht direkt gemessen werden können.

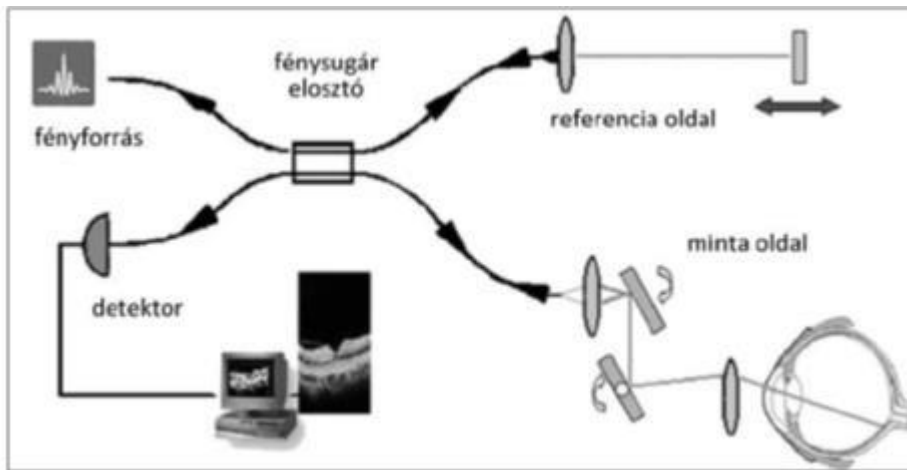
Die Funktion der OCT basiert auf dem Prinzip der „Interferometrie mit niedriger Kohärenz“. Das bedeutet, dass das Licht, das vom Auge reflektiert wird und Informationen enthält, die für uns wichtig sind, mit einem anderen Lichtstrahl interferiert, dessen Verlauf bekannt ist (Referenzlicht). Grundlage für dieses Verfahren ist das Michelson Interferometer.



5. Abbildung: Schematische Darstellung des Michelson-Interferometers (Dr. Miklós Schneider Die optische Kohärenz Möglichkeiten der ophthalmologischen Anwendung der Tomographie 2011.)

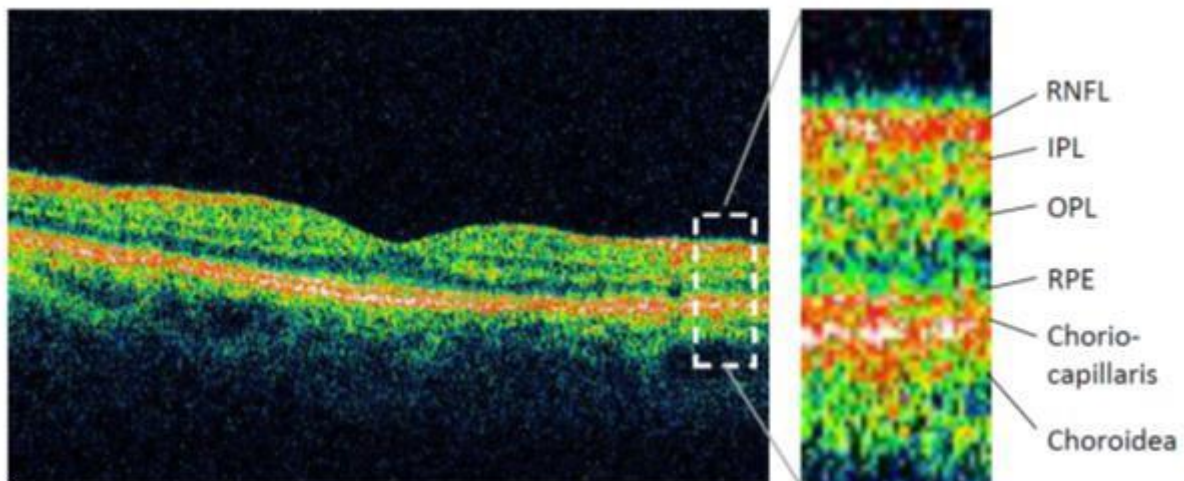
Bei diesem Interferometer werden 50-50% des emittierten Lichts durch einen halbdurchlässigen Spiegel in Richtung des Referenzpfads und des Probenpfads in zwei Richtungen aufgeteilt, und dann werden die reflektierten Lichtstrahlen rekombiniert und zum Detektor gesendet. Die Beispielseite ist vollständig fixiert, während die Referenzseite die erste sogenannte ist OCTs im Zeitbereich konnten verschoben werden, was die Geschwindigkeit stark beeinträchtigte. Bei moderneren Geräten ist der Referenzarm fixiert. Der Detektor erfasst das Interferenzmuster, das nur auftritt, wenn der Unterschied zwischen den Längen des auf den beiden Pfaden zurückgelegten Lichts geringer ist als eine charakteristische Eigenschaft der Lichtquelle, die sogenannte Kohärenzlänge. Die Kohärenzlänge hängt vom Wellenlängenbereich des Lichts ab. Monochromatische Lichtquellen (Licht mit nahezu einer Wellenlänge) haben eine hohe Kohärenzlänge, die selbst bei großen Pfadunterschieden Interferenzen verursacht.

Bei Verwendung einer Lichtquelle mit niedriger Kohärenz (z. B. Breitbandlicht mit mehreren Wellenlängen) kann die Kohärenzlänge sehr kurz sein. Je kleiner die Kohärenzlänge ist, desto höher ist die Auflösung. Die Kohärenzlänge der in OCT verwendeten Lichtquellen liegt üblicherweise zwischen 20 und 1 Mikrometer.



6. Abbildung: Schematische Darstellung der faseroptischen OCT (basierend auf van Velthovens Zeichnung) Quelle (Dr. Miklós Schneider Ophthalmologische Anwendung der optischen Kohärenztomographie 2011.)

Nach der bei der Anwendung des Ultraschallverfahrens verbreiteten Terminologie wird die Bildgebung mit Unterschieden in Tiefe und Brechungsaktivität als A-Scan bezeichnet, und ein OCT-Längsbild, das aus einer Reihe von A-Scans besteht, wird als B-Scan bezeichnet. In dem resultierenden Bild erscheinen die Grenzflächen zwischen Strukturen mit unterschiedlichen optischen Eigenschaften entsprechend ihrem optischen Reflexionsvermögen. Diese werden nach einer Graustufen- oder sogenannten „Falschfarbencodierung“ interpretierbar.



7. Abbildung: OCT-Bild einer normal strukturierten Makula. Das Bild wurde mit einem TD-OCT-Gerät der dritten Generation (StratusOCT) aufgenommen. Das vergrößerte Detail rechts zeigt jedes feine strukturelle Detail an. (RNFL: Netzhautnervenfaserschicht, IPL: innere plexiforme Schicht, OPL: äußere plexiforme Schicht, RPE: retinales Pigmentepithel).

In Abbildung 3 geben die helleren Farben (weiß, gelb, rot) die stärker reflektierenden Schichten an, während die dunkleren Farben (schwarz, blau) die weniger reflektierenden Schichten angeben.

Das resultierende Bild kann nachbearbeitet werden. Bei der Bestimmung der Netzhautdicke identifiziert die Maschine die äußeren und inneren Netzhautgrenzen mit höherem optischen Reflexionsvermögen, d. h. das Pigmentepithel der Netzhaut (RPE) und die Nervenfaserschicht der Netzhaut (RNFL).

Der größte Teil des emittierten Lichts wird auf nichtdurchlässigen Oberflächen oder auf Oberfläche mit niedriger Durchlässigkeit (z. B. Pigmentepithel, Choriokapillare) absorbiert, daher bleibt die Gewebedurchdringung dieser Technik erheblich hinter dem Ultraschall zurück und bei Vorhandensein von Bedingungen, welche die Lichtausbreitung behindern (z. B. Glaskörperblutung, Katarakt, Hornhautnarbe) ist er von begrenztem Nutzen.

Die ersten drei Generationen von OCT-Geräten wurden nach der Zeitbereichsmethode betrieben. Zeitbereichssysteme erzeugen ein 400-A-Bild mit 6 Radialebenen pro Sekunde in einem Winkel von 30 Grad zueinander. Da die Ebenen einen Winkel von 30 Grad bilden, ist der Makulabereich nicht vollständig bedeckt.

Die Spektraldomänen-Technologie erfasst dagegen bis zu 20.000 bis 40.000 oder mehr Bilder pro Sekunde. Diese erhöhte Geschwindigkeit verringert das Vorhandensein von Bewegungsartefakten, erhöht die Bildauflösung und dadurch die diagnostische Empfindlichkeit der Geräte.

Während die meisten OCTs im Zeitbereich mit einer axialen Auflösung von 10 bis 15 Mikrometern arbeiten, können die neuen OCTs im Spektralbereich eine Auflösung von bis zu 3 Mikrometern erreichen. Während die meisten OCTs im Zeitbereich 6 radiale Abbildungen erzeugten, wurden OCTs im Spektralbereich Volumenabbildungen werden über eine Fläche von 6 mm vorgenommen.

1.4.3 Anwendungsbereiche der OCT in der Augenheilkunde

Wie bereits erwähnt, hat die Einführung der OCT in der Augenheilkunde sowie die Verbreitung intravitrealer Pharmakotherapien das Verständnis der Pathophysiologie der Netzhaut erheblich verändert. Dementsprechend wird die OCT heute als eines der am häufigsten verwendeten Entscheidungsverfahren in der Augenheilkunde erwähnt. Die ophthalmologischen Anwendungen werden im Folgenden kurz zusammengefasst und aufgrund der Größenbeschränkungen der Dissertation nur oberflächlich angesprochen.

1.4.4 Die OCT bei Netzhaut erkrankungen

Die OCT ist äußerst nützlich bei der Erkennung von Netzhauterkrankungen, insbesondere bei sauberen Brechmedien. Die Darstellung von Läsionen in der Makula ist normalerweise einfacher als die Untersuchung von mittleren peripheren und peripheren Läsionen.

OCT kann bei der Abbildung der folgenden Netzhautläsionen helfen, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben:

- Makulaödem
- Makulaloch
- epiretinale Membran
- Glaskörpertraktion
- Flüssigkeit, die sich während der Ablösung der neurosensorischen Netzhaut ansammelt
- Läsionen des retinalen Pigmentepithels und der Aderhaut (Chorioidea)

In einigen Fällen liefert nur die Durchführung einer OCT-Untersuchung eine spezifische Diagnose (z. B. ein Makulaloch), in anderen Makulaläsionen können andere zusätzliche Tests erforderlich sein, wie Fluorescein oder Indocyanin-Grün-Angiographie bei feuchter Makuladegeneration oder anderen Netzhautgefäßerkrankungen.

1.4.5 Die OCT bei Netzhauterkrankungen

Die OCT spielt eine Schlüsselrolle bei der Untersuchung des Sehnervenkopfes und des Sehnervs, insbesondere beim Glaukom. OCT-Bilder zeigen Läsionen des Sehnervenkopfes mit hoher Empfindlichkeit. OCT-Aufzeichnungen können in Kontrollstudien verglichen werden, wodurch das Fortschreiten des Nervenfaserverlusts im Sehnerv gezeigt wird.

1.4.6 OCT-Untersuchung des vorderen Segments

Einige der OCTs des vorderen Segments verwenden Licht mit höherer Wellenlänge als die klassischen OCTs des hinteren Segments, was zu einem höheren Absorptionsgrad und einer geringeren Durchdringungsfähigkeit führt. So können die Formeln des vorderen Segments (Hornhaut, Vorderkammer, Iris, Ecke des Atriums) sichtbar gemacht und quantitativ untersucht werden.

1.4.7 Einschränkungen der OCT -Prüfungen

Wie oben erwähnt, verwendet die OCT einen speziellen Lichtstrahl, um das untersuchte Gewebe abzubilden, sodass Medientrüben (Katarakte, Glaskörperblutungen, Vitritis, Hornhautnarben) die Qualität der OCT-Bildgebung beeinträchtigen.

Wie bei den meisten diagnostischen Tests ist die Zusammenarbeit der Patienten beim OCT-Test wichtig. Die Bewegungen des Patienten können die Qualität der OCT-Aufzeichnung beeinträchtigen. Neuere OCTs im Spektralbereich haben kürzere Aufnahmezeiten, da das Gerät schneller scannt und Artefakte, die durch Patientenbewegungen verursacht werden, seltener auftreten.

Die höhere Auflösung heutiger moderner Geräte und Eye-Tracking-Systeme ermöglicht eine genauere Bildgebung und Verfolgung.(21, 22)

1.4.8 Neue Wege in der optischen Kohärenztomographie: Die OCT-Angiographie

Die optische Kohärenztomographie repräsentiert die Angiographie, d. H. OCT-A, die fünfte Ära der ophthalmischen OCT-Bildgebung. Als Ergänzung zum Unterkapitel zur ophthalmologischen Bildgebung stellen wir es im Folgenden nur kurz vor, da eine detaillierte Beschreibung des Themas weit über den Rahmen der Dissertation hinausgehen würde.

OCT-A verwendet Laserlicht, das von der Oberfläche der sich bewegenden roten Blutkörperchen reflektiert wird, um die Blutgefäße in der Netzhaut abzubilden. Ein wichtiger Vorteil ist, dass für das Verfahren kein intravaskulärer Farbstoff erforderlich ist.

Während der OCT-A-Untersuchung werden mehrere Bilder aus demselben Gewebereich aufgenommen und anschließend die Unterschiede bewertet - die sogenannten durch Dekorrelation oder Berechnung der Phasenvarianz - der Computer analysiert und erkennt Bereiche, in denen eine Zirkulation in der Netzhaut festgestellt werden kann.

Da OCT-A mit einer Vielzahl von mehreren B-Scans an einem Punkt arbeitet, sind hohe Bildgebungsgeschwindigkeiten unerlässlich, um die Bildgebung in absehbarer Zeit

abzuschließen. Das Aufkommen neuerer OCT-Technologien (Spektralbereich und OCT mit gewobelter Quelle), mit denen Geschwindigkeiten von bis zu 100.000 Scans pro Sekunde erreicht werden können, hat wesentlich zur Verbreitung dieser Methode beigetragen. Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prävalenz von OCTA war die weit verbreitete Verfügbarkeit der Segmentierung von Netzhautbildern, da die oberflächlichen und tiefen Plexusse der Netzhaut und bei ausreichender Gewebedurchdringung die tieferen Gefäße der Chorioidea unterschieden werden können.

Die Lichtquelle der Geräte beeinflusst auch die Penetranz. Die höheren Wellenlängen der auf dem Markt erhältlichen OCTA-Geräte ermöglichen tiefere Einblicke in das Gewebe bis hin zur Höhe der Chorioidea oder sogar der Sklera.

Die beiden Hauptvorteile von OCT-A gegenüber der Fluorescein-Angiographie sind, dass es schneller und nicht invasiv ist. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass eine quantitative Analyse der Netzhautgefäße durch numerische Charakterisierung der Gefäßdichte möglich ist.

Daraus folgt, dass die OCT-A-Technologie große Hoffnungen auf ein besseres Verständnis und eine effektivere Behandlung von Makula-Gefäßerkrankungen und auf die Abbildung der Rolle von Chorioidea bei Netzhauterkrankungen hat. Die Untersuchung des kapillaren Gefäßnetzwerks um die Papille, das auch die Nervenfaserschicht der Netzhaut versorgt, kann dazu beitragen, die Krankheitserreger des Glaukoms und Erkrankungen des Sehnervs in Zukunft besser beurteilen zu können.

Einige der mit der Technologie verbundenen Nachteile erfordern jedoch Vorsicht, deren Kenntnis für die korrekte Interpretation der erhaltenen OCT-A-Ergebnisse von wesentlicher Bedeutung ist. Dazu gehören Bildartefakte im Zusammenhang mit Projektion und Bewegung des Subjekts sowie Fehler bei der Segmentierung von Netzhautbildern. Die hohe Abbildungsdichte begrenzt den Abbildungswinkel, obwohl es in letzter Zeit eine signifikante Verbesserung in diesem Bereich gegeben hat, wird die Bildgebung im Bereich von 12×12 mm bald auf dem Markt verfügbar sein.

2. ZIELSETZUNG

Wie oben erwähnt, gibt es direkte und indirekte Hinweise auf eine diabetische Beteiligung von Photorezeptoren sowohl an Tiermodellen als auch am Menschen. Tierstudien haben gezeigt, dass sich die Opsexinexpression in Farbsichtstiften bereits 3 Monate nach dem Auftreten von Diabetes ändert. Ein signifikanter Prozentsatz der neu entstehenden Stifte erzeugt ein blau- und grünempfindliches Photopigment, die resultierenden Doppelstifte werden für die Farbunterscheidung ungeeignet, und mit dem Aufkommen von Doppelstiften degenerieren auch Photorezeptoren spektakulär. Da dies sowohl für Tiermodelle des Typ 1 als auch des Typ 2 Diabetes mellitus gilt, kann angenommen werden, dass das Phänomen auch beim Menschen auftreten kann, was z.B. auch Farbsehstörungen bei Diabetes.

In unseren früheren tierexperimentellen Arbeiten wurde vorgeschlagen, dass Schilddrüsenhormone Photorezeptoren bei Diabetes beeinflussen können. Daher untersuchten wir die mögliche Rolle von Schilddrüsenhormonen bei Diabetikern.

3. PATIENTEN UND METHODEN

In unserer Studie wurden die Patienten der Abteilung für Innere Medizin Nr. II. der Semmelweis Universität in der ambulanten/stationären Behandlung, sowie gesunde Freiwillige miteingeschlossen. Wir haben X Stück Typ-2-Diabetiker mit weniger als 10 Jahren Krankheitsgeschichte in unsere Studie aufgenommen. Eine ähnliche Anzahl von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Probanden wurde für die Studie ausgewählt. Die Studie wurde mit Genehmigung der Semmelweis University TUKEB mit vorheriger Information der Patienten nach Unterzeichnung eines Einverständnisformulars durchgeführt.

3.1 INTERNE MEDIZINISCHE UNTERSUCHUNGEN:

Das Blut wurde im Rahmen einer routinemäßigen internen medizinischen Untersuchung aus den Venenvenen des Ellenbogens entnommen. Während Labortests wurden die TSH-, fT3- und fT4-Spiegel durch Routinemethoden bestimmt und die HbA1c- und BMI-Werte wurden ebenfalls aufgezeichnet.

3.2 AUGENUNTERSUCHUNGEN:

Die Augenuntersuchungen wurden an der Augenklinik der Universität Semmelweis durchgeführt.

Während der routinemäßigen Augenuntersuchung haben wir zunächst die Brechung des Auges mit einem automatischen Refraktometer bestimmt und die am besten korrigierte Sehschärfe auf einer Kettesy-Sehschärfentafel untersucht. Der Augeninnendruck wurde mit einem Applanationstonometer gemessen, und dann wurde eine Pupillendilatation mit Fundusreflexion durchgeführt.

Der Makulabereich wurde dann mit einem Spectral SD-OCT-Instrument (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) abgebildet. Die Makula-Bildgebung "Posterior Pole" wurde mit einer ART-Einstellung von 20 für insgesamt 61 Bilder mit einer 35-Grad-Winkellinse durchgeführt.

Die resultierenden Bilder wurden aus dem OCT-Instrument exportiert und unter Verwendung der OCTRIMA 3D-Software (Optical Coherence Tomography Retinal Image Analysis 3D) verarbeitet. Der Algorithmus weist automatisch die Grenze jeder Netzhautschicht basierend auf ihren Unterschieden im Reflexionsvermögen zu und berechnet die Dicke jeder Netzhautschicht

durch Mitteln der Abstände zwischen den beiden Segmentierungslinien. Nach der automatischen Segmentierung wurden die erhaltenen Ergebnisse einzeln überprüft und die fehlerhaften Auswahlen manuell korrigiert.

Die Abbildung 8 zeigt ein Nachsegmentierungsbild einer Makula-SD-OCT-Bildgebung. Während der Segmentierung wurden folgende Schichten getrennt: RNFL, GCL + IPL, GCC (GCL + IPL) INL, OPL, ONL, IS („inneres Segment“), OS (Interdigitalisierungszone und Pigmentepithel-Bruch-Membrankomplex). Die Dicke des PhR ("Photorezeptor", d. h. der kombinierten IS- und OS-Schicht), der inneren Netzhaut (RNFL + GCL + IPL + INL), der äußeren Netzhaut (OPL + ONL + IS + OS) und die Gesamtdicke der Netzhaut wurden (als Summe aller Schichten) ermittelt. Es ist wichtig zu beachten, dass als Merkmal beim Einrichten des Segmentierungsalgorithmus die OS-Schicht auch das retinale Pigmentepithel enthielt. Die durchschnittliche Dicke jeder Schicht relativ zur Gesamtmakula wurde dann bestimmt.

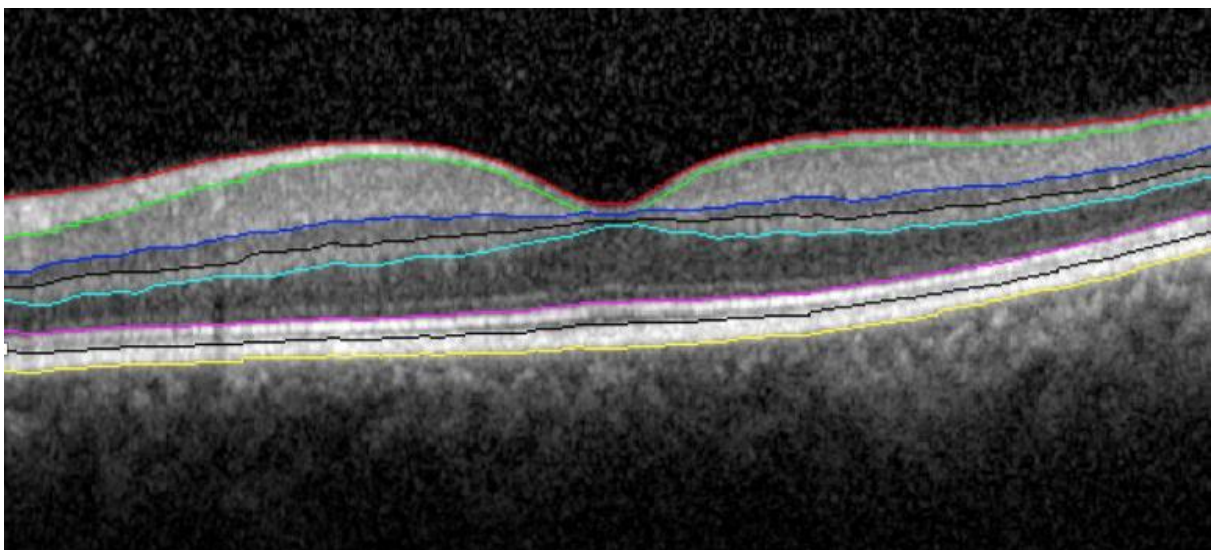


Abbildung 8: Netzhautsegmentierung mit OCT. Die Schichten von oben nach unten sind wie folgt: RNFL, GCL + IPL, INL, OPL, ONL, IS, OS

Abkürzungen: RNFL, Netzhautnervenfaserschicht; GCL + IPL, Ganglienzellenschicht und innerer plexiformer Schichtkomplex; INL, innere Kernschicht; ONL, äußere Kernschicht; OS, äußeres Segment; OPL, äußere plexiforme Schicht; RPE / BC, retinales Pigmentepithel / Bruch-Komplex.

Patienten, bei denen zusätzlich zur diabetischen Retinopathie andere Augenkrankheiten diagnostiziert wurden oder die sich innerhalb der letzten sechs Monate einer Augenoperation unterzogen hatten, wurden von den Studien ausgeschlossen. Die Auswahlkriterien waren eine Sehschärfe von mindestens 0,8 sowie das Fehlen von Frakturunschärfe und eine gute Zusammenarbeit während der OCT-Untersuchung. Beide Augen der Probanden wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie die Auswahlkriterien erfüllten. In der Diabetikergruppe wurde ein Auge eines Probanden aufgrund einer schlechten Bildqualität ausgeschlossen.

3.3 STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Die durch Segmentierung erhaltenen Schilddrüsenhormonspiegel, BMI-Werte und Dickendaten der Probanden wurden unter Verwendung eines paarweisen t-Tests verglichen. Die Beziehung zwischen der Dicke jeder Schicht und den Hormonspiegeln wurde mittels einer

linearen Korrelation berechnet. Für die Berechnungen wurde die Software Statistica 7.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK) verwendet. Die Signifikanzgrenze wurde als $p < 0,05$ angesehen.

4. ERGEBNISSE

Die Tabelle 2 enthält deskriptive Statistiken für die beiden Gruppen in der Studie. Die Tabelle zeigt deutlich, dass der BMI von Diabetikern signifikant höher war, obwohl sich die Körpergewichte der beiden Gruppen nicht unterschieden.

	Diabetes mellitus (n=8)		Kontrolle (n=6)		p
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
Alter	57,8	10,07	56,8	7,91	0,861
Körpergewicht	85,9	16,5	82,7	7,6	0,556
BMI (kg/m ²)	<i>31,8</i>	<i>4,4</i>	28,7	1,5	<i>0,037</i>
DM Dauer	6,0	3,3	-	-	-

2. Tabelle: Beschreibende statistische Merkmale der Diabetes- und Kontrollgruppe. Die p-Werte zeigen die Ergebnisse des gepaarten Tests, der Schrägstrich hebt die Werte hervor, die einen signifikanten Unterschied zeigen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in den TSH- und fT4-Spiegeln in den Schilddrüsenhormonspiegeln, während fT3 in der Diabetikergruppe signifikant niedriger war. Die Zahlenwerte sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

	Diabetes mellitus (n=8)		Kontrolle (n=6)		p
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
TSH (mU/L)	1,6	0,7	1,6	0,4	0,818
fT3 (pmol/L)	<i>4,1</i>	<i>0,3</i>	4,5	0,4	<i>0,015</i>
fT4 (pmol/L)	12,9	2,4	13,6	1,6	0,417

3. Tabelle: Die in den Diabetes- und Kontrollgruppen gemessenen Schilddrüsenhormonspiegel. Die p-Werte zeigen die Ergebnisse des gepaarten Tests, der Schrägstrich hebt die Werte hervor, die einen signifikanten Unterschied zeigen.

Beschreibende Statistiken für die Schichtdickendaten und die Ergebnisse des gepaarten t-Tests sind in der Tabelle Z angegeben. Obwohl alle Schichten in der DM-Gruppe tendenziell dünner waren, zeigten nur die INL, die äußere Netzhaut und die Gesamtdicke der Netzhaut signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen.

Bei den inneren Netzhautschichten bestand überhaupt keine signifikante Korrelation mit dem Spiegel der Schilddrüsenhormone. Interessanterweise gab es auch für die INL keine signifikante Korrelation.

Wir fanden eine signifikante Korrelation für TSH und fT4 für die IS- und PhR-Schichten, während dies für fT3 nicht der Fall war. Es gab eine positive Korrelation für TSH und eine negative Korrelation für fT3 für beide Schichtdicken. (Abbildungen 5 und 6):

Die Dauer des Diabetes korrelierte signifikant mit dem OS und der äußeren Netzhautdicke. (Abbildung 7)

	Diabetes mellitus (n=16)		Kontrolle (n=11)		p
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
RNFL (µm)	31,4	3,1	31,7	2,1	0,774
GCL (µm)	69,5	5,4	71,0	4,0	0,442
INL (µm)	35,3	2,8	38,2	3,1	0,020
OPL (µm)	28,4	2,1	28,2	1,1	0,781
ONL (µm)	75,7	6,4	80,2	4,6	0,054
IS (µm)	39,5	4,3	41,4	3,1	0,218
OS (µm)	33,0	2,7	33,0	3,4	0,995
GCC (µm)	97,9	7,5	99,7	4,8	0,499
OUT (µm)	135,9	5,7	142,8	5,3	0,004
PhR (µm)	72,1	3,1	73,8	3,0	0,161
Total (µm)	288,9	8,9	298,9	8,5	0,008

4. Tabelle: Werte der Netzhautschichtdicke, gemessen in den Diabetes- und Kontrollgruppen. Die p-Werte zeigen die Ergebnisse des gepaarten Tests, der Schrägstrich hebt die Werte hervor, die einen signifikanten Unterschied zeigen. Die Abkürzungen jeder Schicht sind im Kapitel Methoden der Dissertation und in Abbildung 4 enthalten.

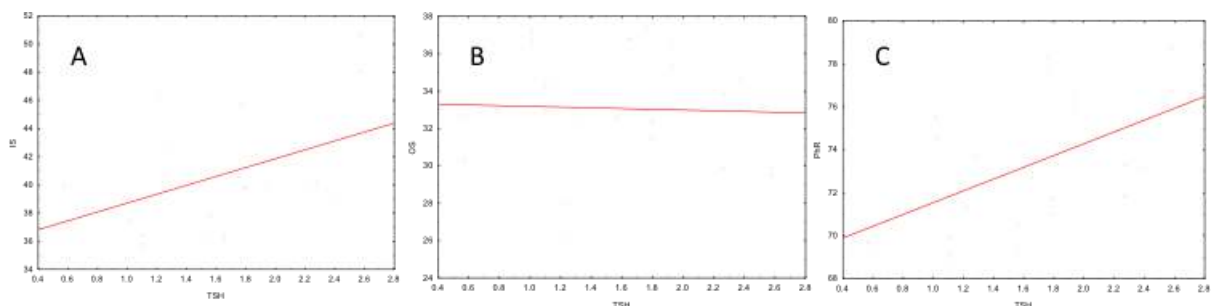
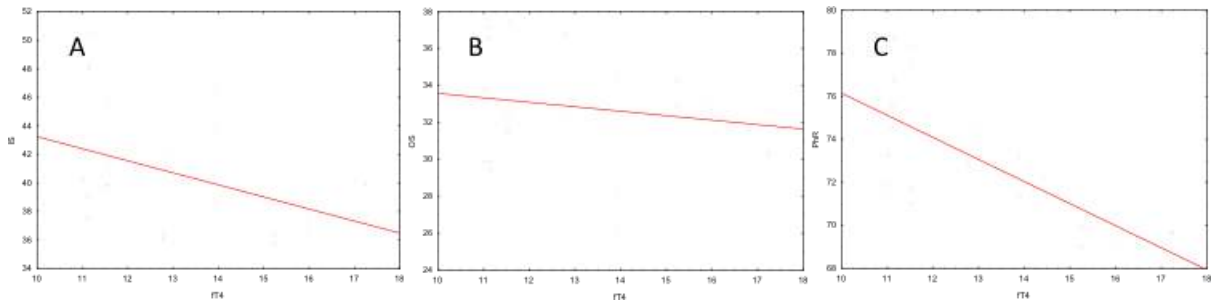
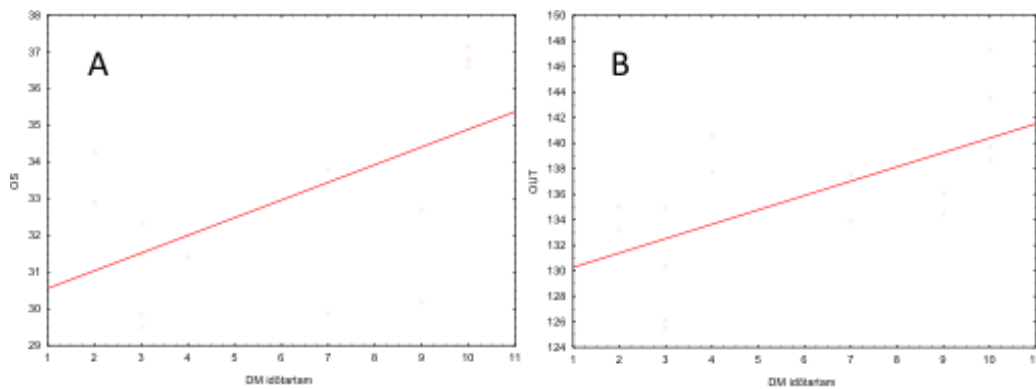


Abbildung 9. TSH-Werte und IS-Schicht (Abbildung A, $p = 0,023$, $r = 0,45$), OS-Schicht (Abbildung B, $p = 0,86$, $r = -0,03$) und PhR-Schicht (Abbildung C, $p = 0,007$, $r = 0,52$) Dickenkorrelationen. Die grünen Dreiecke zeigen die DM, während die roten Kreise die Mitglieder der Kontrollgruppe.



6. Abbildung Die Zusammenhänge zwischen den ft4-Niveaus und der IS-Schicht (Abbildung A, $p = 0,039$, $r = -0,43$), der OS-Schicht (Abbildung B, $p = 0,44$, $r = 0,17$) und der PhR-Schicht (Abbildung C, $p = 0,000$, $r = -0,73$). Die grünen Dreiecke zeigen die DM, während die roten Kreise die Mitglieder der Kontrollgruppe.



7. Die Korrelation zwischen DM-Dauer und OS (Abb. A, $p = 0,017$, $r = 0,59$) und äußerer Netzhautdicke (Abb. B, $p = 0,007$, $r = 0,64$).

5. DISKUSSION

Unsere Studie bestätigt die vorherige Beobachtung, dass die Schilddrüsenhormonspiegel bei Diabetikern auch nach einer relativ kurzen Krankheitsdauer beeinträchtigt sind. Basierend auf unseren Ergebnissen scheint es, dass beim frühen Diabetes die äußere Netzhaut betroffen sein kann, was auch mit einer Schilddrüsenhormon-Haushaltsstörung verbunden sein kann.

Beim Vergleich der beiden Gruppen waren die fT3-Spiegel bei Diabetikern niedriger, ohne Unterschied in den TSH- und fT4-Spiegeln. Das Hormon fT3 spielt eine wichtige Rolle bei Schilddrüseneffekten, was den Trend zu höherem Körpergewicht und höherem BMI in der Diabetikergruppe erklären kann. Ein langsamerer Stoffwechsel, der mit niedrigeren Hormonspiegeln verbunden ist, kann zu einer erhöhten Speicherung und damit zu Fettleibigkeit führen.

Das TSH zeigt dagegen eine positive Korrelation mit der Dicke der äußeren Netzhautschichten, für deren Grund wir keine eindeutige Erklärung geben können.

Beim Vergleich der Schichtdickendaten der beiden Gruppen haben wir in INL signifikant dünnere Werte in der DM-Gruppe gemessen. Es gibt auch Zellkörper mit 4 Kernen: Amakrinzellen, horizontale Zellen, bipolare Zellen und Müller-Gliazellen. Vermutlich war diese Schicht bei Diabetikern dünner, da neben niedrigeren Schilddrüsenhormonspiegeln auch die Genexpression der Zellen abnimmt, weshalb die Genexpression in diesen Zellen nicht perfekt exprimiert wird. Infolgedessen erleiden Zellorganellen die meisten Schäden, was zum Verlust von Zellkörpern und zum Zelltod führen können. Angesichts der schwerwiegenden Signalverarbeitungsfunktion der inneren Netzhaut kann unsere Beobachtung auf die bei frühem Diabetes beschriebenen funktionellen Veränderungen hinweisen.

Eine signifikant dünnere Schichtdicke wurde auch in der äußeren Netzhaut von Diabetikern beschrieben. Obwohl die Schichtdicke in den jeweiligen Schichten in ihren einzelnen Anteilen nicht wesentlich kleiner ist, kann angenommen werden, dass der statistische Unterschied auf die Änderungen in der ONL zurückzuführen ist. Hier befinden sich nämlich die Zellkörper von Stiften und Stäben, d. h. Photorezeptoren. All dies könnte darauf hindeuten, dass Photorezeptoren auch von niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln beeinflusst werden, da die Genexpression in diesen Zellkörpern aufgrund niedriger PM-Hormone nicht perfekt erfolgt.

Interessanterweise konnten wir im Gegensatz zu den vorherigen keinen Unterschied in der Dicke der inneren Netzhautschichten feststellen, was teilweise auf die absichtliche Untersuchung von Patienten mit einer sehr kurzen Krankheitsdauer zurückzuführen sein kann, bei denen möglicherweise keine interne Netzhautbeteiligung aufgetreten ist. Eine dünnere Gesamtdicke der Netzhaut in der DM-Gruppe kann jedoch das Vorhandensein einer einsetzenden Neurodegeneration unterstützen. Es sind jedoch keine Daten aus unserer Studie verfügbar, um dies zu beweisen.

Obwohl sich die fT4-Spiegel zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheiden, wurde interessanterweise eine negative Korrelation zwischen der fT4- und der äußeren Netzhautschicht festgestellt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass fT4-Hormonen die Blut-Netzhaut-Schranke passieren und somit ihre Wirkung auf Netzhautzellen ausüben können. Obwohl keine direkten Beweise dafür bekannt sind, war bekannt, dass das

primäre Schilddrüsenhormontransportermolekül der Blut-Hirn-Schranke, OATP1C1, spezifisch Thyroxin (T4) transportiert, während die aktive Form der Schilddrüsenhormone, Triiodthyronin (T3), mit viel geringerer Effizienz durch die Blut-Hirn-Schranke abgeführt wird. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass T4-Zellen die Blut-Hirn-Schranke passieren und somit ihre Wirkung auf Netzhautzellen ausüben können, was einen ähnlichen Effekt in der Netzhaut haben kann, indem die Zellen in dieser Schicht dünner werden.(23)

Bei der Überprüfung der Ergebnisse ist es auf jeden Fall wichtig, die möglichen Einschränkungen unserer Studie zu berücksichtigen. Dies ist vor allem die relativ geringe Anzahl von Fällen, weshalb die erzielten Ergebnisse nur mit großer Vorsicht behandelt werden sollten. In der Zwischenzeit haben wir die Untersuchung erweitert und arbeiten derzeit an der Verarbeitung unserer Daten. Es kann sinnvoll sein, eine mögliche Beteiligung von Photorezeptoren durch Untersuchung des Farbsehens oder der Kontrastempfindlichkeit nachzuweisen. In der bereits erwähnten erweiterten Studie wurde auch ein Farbsichttest durchgeführt, die Kontrastempfindlichkeit wurde jedoch nicht gemessen. Durch die Verarbeitung der Ergebnisse können wir möglicherweise auch darin Einblicke gewinnen. Aus statistischer Sicht kann es aufgrund der sogenannten „Inter-Eye-Voreingenommenheit“ fraglich sein, dass mit Ausnahme eines Probanden (bei dem aufgrund der Opazität der refraktiven Medien nur eine schlechte Bildqualität eines Auges erzielt werden konnte) beide Augen in die Studie einbezogen wurden. Dies hätte umgangen werden können, indem Daten von nur einem Auge in die Studie aufgenommen oder Daten von beiden Augen gemittelt wurden. Insgesamt glauben wir jedoch, dass all dies die Trends nicht wesentlich verändert hätte, da die Netzhautmessungen, die bei demselben Probanden durchgeführt wurden, in fast allen Fällen sehr ähnlich waren.

6. FAZIT:

In unserer Arbeit wollten wir die Veränderungen der Schilddrüsenhormonspiegel bei Diabetikern und das Ausmaß zeigen, in dem sie mit strukturellen Anomalien der Netzhaut zusammenhängen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Diabetiker mit größerer Wahrscheinlichkeit Schilddrüsenhormonanomalien aufweisen, als wir in der Praxis zunächst annehmen oder entdecken könnten. Diese Schilddrüsenprobleme können auch Photorezeptoren und ihre Rolle bei der Schädigung von Sehzellen bei der Entwicklung bereits bekannter Farbsehstörungen beeinflussen. Infolgedessen kann es bei Diabetikern sinnvoll sein, darüber nachzudenken, und bei bestätigten hormonellen Störungen sollte der Patient gezielt behandelt werden. Wenn Photorezeptoren in einer geeigneten Schilddrüsenhormonumgebung aufbewahrt werden, können sie hinsichtlich ihrer Funktion und Struktur intakt bleiben oder weniger zerstört werden, wodurch die Folgen eines möglichen Stift-Verlusts bei Diabetes verhindert werden. Die Wiederherstellung der Schilddrüsenhomöostase kann daher eine neuroprotektive Wirkung haben, aber eine detailliertere Studie bei einer größeren Patientenpopulation ist erforderlich, um dies zu bestätigen.

DANKSAGUNGEN

Ich möchte allen meinen Dank aussprechen, die mich beim Schreiben dieser Diplomarbeit unterstützt haben!

Ich möchte mich bei dem Direktor der Augenklinik in der Mária-Straße in Bp., Prof. Zoltán Nagy, und Prof. Gábor Holló, Leiter des WSK-es und PhD-Verantwortlicher, für die Ermöglichung der Durchführung meiner wissenschaftlichen studentischen Arbeit bedanken. Als Medizinstudent konnte ich fast 3 Jahre an dieser Klinik teilnehmen. Während dieser Zeit erhielt ich viel Fachwissen von Dr. Kinga Kránitz, Dr. Irén Szalai, Dr. Erika Tátrai und Dr. Gábor Somfai.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Dr. Márk Gábor Somfai, ohne den diese Dissertation nicht hätte entstehen können. Er bot mir nicht nur die Möglichkeit, in seinem Team zu arbeiten, sondern er sparte auch keine Zeit und Mühe, um mir zu helfen, sowohl in beruflichen Angelegenheiten als auch bei der Überwindung der Schwierigkeiten meiner Dissertation. Dr. Gábor Somfai hat mich nicht nur dazu gebracht, die Netzhaut lieb zu gewinnen, sondern ich möchte meine Zeit auch in Zukunft diesem Fachbereich widmen.

Ich möchte meinem Bruder, Dr. med. (H) Richard Nagy, danken, zu dem ich nicht nur als Augenarzt, sondern auch als Bruder aufblicke. Er hat meine Diplomarbeit mit vielen professionellen Ratschlägen, Gedanken und Zahlen bereichert, ohne die diese Diplomarbeit in dieser Form sicherlich nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich während meiner 6 Jahre an der medizinischen Fakultät unterstützt haben. Dank ihrer Unterstützung konnte ich hierher kommen, und ich werde es bei meinen nachfolgenden Erfolgen immer so denken.

7. Bibliografie:

1. Nam Han Cho (chair) JK, Jean Claude Mbanya, Katherine Ogurston, et al.: IDF Diabetes Atlas, Eighth edition 2017. 2017:8-9.
2. Herbert J. Inghram M, A. Luisa Di Lorenzo, MD, Maria Jancevski, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Update on General Medicine. 2016-2017:48-9.
3. Engelgau M, Linda Geiss, Jinan Saaddine, et al.: The Evolving Diabetes Burden in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 1 June 2004.
4. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course 2016-2017, Retina and Vitreous. 2016-2017.
5. Dr. Bakos-Kiss Anna: A retina vizsgálata patkánymodellben, streptozotocin-indukált diabétesz korai stádiumában. 2015:19.
6. Stephen D. McLeod M, Chair, Robert S. Feder, MD, Timothy W. Olsen, MD, et al.: Diabetic Retinopathy, Preferred Practice Pattern. 2017.
7. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous. 2016-2017:87.
8. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous. 2016-2017:93.
9. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous. 2016-2017:94-5.
10. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim, MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous. 2016-2017:87-8.
11. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim, MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous. 2016-2017:88-9.
12. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim, MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous. 2016-2017:84.
13. Colin A. McCannel M, Neal H. Atebara, MD, Stephen Jae Kim, MD, et al.: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Retina and Vitreous. 2016-2017:90.
14. Dr. Kiss-Bakos Anna: A retina vizsgálata patkánymodellben, streptozotocin-indukált diabétesz korai stádiumában. 2015:16.
15. Dr. Kiss-Bakos Anna: A retina vizsgálata patkánymodellben, streptozotocin-indukált diabétesz korai stádiumában. 2015:18.
16. Dr. Kiss-Bakos Anna: A retina vizsgálata patkánymodellben, streptozotocin-indukált diabétesz korai stádiumában. 2015:20-1.
17. Dr. Kiss-Bakos Anna: A retina vizsgálata patkánymodellben, streptozotocin-indukált diabétesz korai stádiumában. 2015:17-8.
18. Enzsoly A, Szabo A, Kantor O, et al.: Pathologic alterations of the outer retina in streptozotocin-induced diabetes. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2014;55(6):3686-99.
19. Fonyó Attila, Ligeti Erzsébet: Az orvosi élettan tankönyve. Medicina könyvkiadó. 2008:487-495.
20. Dr. Kiss-Bakos Anna: A retina vizsgálata patkánymodellben, streptozotocin-indukált diabétesz korai stádiumában. 2015:68.
21. Dr. Schneider Miklós Az optikai koherencia tomográfia szemészeti alkalmazásának egyes lehetőségei 2011.
22. Jay S. Duker MD NKWMM, Darin Goldman MD: Handbook of Retinal OCT: Optical Coherence Tomography, 1st Edition. 2014:1-22.
23. Kádár, A., Sanchez, E., Wittmann, G., et al.: (2010) Distribution of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH)-synthesizing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of the mouse, *Journal of comparative neurology*. 518: pp 3948-3961