UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Jens Marquardt

Hormonelle Veränderungen bei glukoseabhängigen Refraktionsschwankungen

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– aus der Sektion Medizin –

Vorgelegt von
Armin Knaak
aus Greifswald

Lübeck 2025

1. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Svenja Meyhöfer

Ko-Betreuer*in: Prof. Dr. rer. nat. Henriette Kirchner

2. Berichterstatter*in: PD Dr. med. Jan Per Wenzel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.11.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

Sonderzeichen ..... **IV**

1 Einleitung **1**

1.1 Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas 1

1.2 Diabetes- und Myopieassoziierte Hormone 2

1.3 Der dioptrische Apparat 4

1.4 Glukoseabhängige dioptrische Veränderungen 7

1.5 Fragestellung 13

2 Methoden **14**

2.1 Teilnehmende 14

2.2 Versuchsdesign 14

2.3 Statistische Auswertung 17

3 Ergebnisse **20**

3.1 Eigenschaften der Teilnehmenden 20

3.2 Refraktionsschwankungen 21

3.3 Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 26

3.4 Moderatoren und Mediatoren der Refraktion 28

3.5 Choroideadicke 30

4 Diskussion **33**

4.1 Cortisol moderiert die Refraktion 33

4.2 Weder Hyperopisierungen noch Myopisierungen überwiegen 34

4.3 Glukoseanhängige Refraktionsschwankungen zeigen keine Gruppenunterschiede .. 34

4.4 Choroideaveränderungen bei Adipositas und DMT2 sind miteinander vergleichbar 35

4.5 Glukose allein kann nur schwach auf die Refraktion wirken 36

4.6 Methodische Einschränkungen 37

4.7 Ausblick 38

5 Zusammenfassung **40**

6 Literaturverzeichnis **41**

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis **47**

7.1 Abbildungen 47
7.2 Tabellen 48
8 Anhang 49
8.1 Ethikvotum 49
8.2 Eigenständigkeitserklärung 50
9 Danksagung 51

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus Typ 1
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
dpt	Dioptrie
ELISA	enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
GH	Somatotropin
HbA_{1c}	Glykohämoglobin
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment-Index der Insulinresistenz
IGF-1	insulinartiger Wachstumsfaktor-1
MW	arithmetischer Mittelwert
n	Anzahl
OCT	optische Kohärenztomographie
R^2	statistischer Determinationskoeffizient
SD	Standardabweichung
vs.	versus
z	Effektstärke in der Mediationsanalyse

Sonderzeichen

α	Alpha, statistisches Signifikanzniveau
β	Beta, statistischer Regressionskoeffizient
η	Eta, Effektstärke in der ANCOVA
μ	My, Mikro
*	Signifikanzniveau $\alpha \leq 0{,}05$
**	Signifikanzniveau $\alpha \leq 0{,}005$
***	Signifikanzniveau $\alpha \leq 0{,}0005$
$\geq$	größer gleich
$\leq$	kleiner gleich
$\pm$	plusminus
$\uparrow$	Anstieg
$(\uparrow)$	klinisch nicht-relevanter Anstieg
$\leftrightarrow$	keine Veränderung
$\downarrow$	Reduktion
$(\downarrow)$	klinisch nicht-relevante Reduktion
$\rightarrow$	daraus folgt

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas

Eine erstmalig auftretende Sehunschärfe kann für Patienten ein beunruhigendes Ereignis und das erste Symptom einer Diabeteserkrankung sein. Auch bei einem bekanntem Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) kann eine transient auftretende Sehunschärfe bei Hyperglykämien in jedem Krankheitsstadium auftreten und sich für Betroffene zu einer wiederkehrenden Einschränkung entwickeln.

DMT2 ist weltweit eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen, deren Prävalenz weiterhin zunimmt. Fast jede zehnte Person in Deutschland ist betroffen. Der Verlauf ist in der Regel irreversibel (Goffrier et al. 2017). Hinweisend für einen DMT2 sind eine Plasmaglukosekonzentration im nüchternen Zustand ≥ 126 mg/dL, eine Gelegenheitsplasmaglukosekonzentration ≥ 200 mg/dL und ein Glykohämoglobin (HbA_{1c}) ≥ 6,5%. Gesichert ist die Diagnose DMT2, wenn zwei dieser Ergebnisse im pathologischen Bereich liegen. Bei diskrepanten oder grenzwertigen Ergebnissen sollte gemäß der Empfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft ein oraler Glukosetoleranztest zur Diagnosestellung ergänzt werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2024). HbA_{1c} ist eine Form von Hämoglobin, dessen Entstehung von hohen Glukosekonzentrationen begünstigt wird. Es korreliert mit der Glukosekonzentration der letzten drei Monate. Ursächlich für diese Veränderungen ist unter anderem eine reduzierte Sensibilität der Insulinrezeptoren im Muskel- und Fettgewebe. Die Zahl des Glukosetransporters 4 an den Zelloberflächen sinkt und Zellen resorbieren weniger Glukose, die Glukosekonzentration im Blut steigt. In Hepatozyten wird durch eine abgeschwächte Wirkung von Insulin die Glukoneogenese stimuliert und die Glykolyse gehemmt. Gemeinsam führen diese Effekte zu einer Hyperglykämie. Diese steigern im Krankheitsverlauf das Risiko einer Vielzahl von Erkrankungen, darunter makrovaskuläre Komplikationen wie eine koronare Herzerkrankung oder einen Schlaganfall sowie mikrovaskuläre Komplikationen wie die diabetische Neuro- oder Nephropathie. Insbesondere an den Augen werden diabetische Retinopathien, diabetische Katarakte, Makulaödeme und Glaukome beobachtet (Zhu et al. 2019).

Das Vorliegen von Übergewicht steigert die Resistenz von Zellen gegenüber Insulin und kann DMT2-Symptome verstärken. Übergewicht ist definiert als ein Body-Mass-Index (BMI) ≥ 25,0 kg/m². Ein BMI ≥ 30,0 kg/m² definiert die Adipositas (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. 2024). Die Prävalenz von Adipositas liegt in der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland bei 19% und ist mit einem steigenden Lebensalter und einer Zugehörigkeit zur

unteren Bildungsgruppe nach Internationaler Standardklassifikation für das Bildungswesen assoziiert (Schienkiewitz et al. 2022). Das Auftreten sowie das Fortbestehen von Adipositas werden auch durch Lebensstilfaktoren, Umweltfaktoren und genetische Prädispositionen beeinflusst (Askarizadeh et al. 2022).

1.2 Diabetes- und Myopieassoziierte Hormone

Insulin, Cortisol, Somatotropin (GH) und der insulinartige Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) sind Hormone, bei denen sowohl eine Abhängigkeit von der Glukosekonzentration als auch ein Einfluss auf dioptrische Eigenschaften des Auges bekannt sind (Feldkaemper et al. 2009; Zhu und Wallman 2009; Coca-Prados und Escribano 2007; Parentin et al. 2004). Eine vermittelnde Funktion dieser Hormone bei glukoseabhängigen Refraktionsschwankungen ist somit denkbar.

1.2.1 Insulin

Insulin ist ein von den Betazellen des Pankreas produziertes Peptidhormon. Es wird bei der Nahrungsaufnahme und als Reaktion auf eine erhöhte Glukosekonzentration sezerniert. Durch Bindung am Insulinrezeptor übt es insbesondere in der Leber, an Muskel- und an Fettzellen eine anabole Wirkung aus. Es stimuliert so die Aufnahme von Glukose in die Zellen sowie die Synthese von Glykogen und Fettsäuren, während der Glykogenabbau und die Glukoneogenese gehemmt werden (Rahman et al. 2021).

Ein Missverhältnis zwischen der Glukosekonzentration und der Insulinsekretion tritt im Rahmen einer Insulinresistenz bei DMT2 und bei dem metabolischen Syndrom auf. Zeitgleich erhöhte Konzentrationen von Insulin und Glukose deuten auf einen Fortschritt der Erkrankung und geben Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit diabetischer Folgeerkrankungen wie der diabetischen Retinopathie voraus (Bao et al. 2020). In Tierversuchen konnte die Gabe von Insulin über eine Zunahme der Achslänge, der Vorderkammertiefe und der Linsendicke nach vier Tagen die Entwicklung einer Myopie verstärken (-6,48 dpt in der Insulingruppe vs. -2,03 dpt in der Placebogruppe) und auch die Entwicklung einer Hyperopie umkehren (-5,78 dpt in der Insulingruppe vs. +6,90 dpt in der Placebogruppe) (Feldkaemper et al. 2009).

1.2.2 Cortisol

Das Steroidhormon Cortisol wird durch die 11β-Hydroxylase in der Nebennierenrinde gebildet. Es stimuliert die Glukoneogenese und den katabolen Abbau von Fetten und Proteinen durch Bindung am Glukokortikoidrezeptor und steigert somit die Glukosekonzentration im Körper. In Stresssituationen und bei Hypoglykämien wird Cortisol vermehrt ausgeschüttet (Kuo et al. 2015).

Adipositas geht mit einer verstärkten Expression der 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 einher, wodurch die Cortisolaktivität in Adipozyten steigt. Auch bei Menschen mit DMT2 wird das aktive Enzym weniger gehemmt als bei nichtdiabetischen Menschen (Pereira et al. 2012). Die 11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 verstärkt auch in Hepatozyten und im Auge die Wirkung von Cortisol. Am Auge manifestiert sich die Wirkung unter anderem in einem gesteigerten intraokularen Druck sowie der Entwicklung eines sekundären Glaukoms (Coca-Prados und Escribano 2007). Bei Frauen mit starker Myopie werden höhere Nüchternkonzentrationen von Cortisol als bei normalsichtigen Frauen beobachtet (164 ± 56 µg/L vs. 124 ± 29 µg/L) (Balacco-Gabrieli und Tundo 1981) und eine Studie mit Kindern zeigte, dass die Achslänge in ihrem zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum zur Mittagszeit der zirkadianen Rhythmik des Cortisols folgt (Lee et al. 2021). Eine kausale Bedeutung von Cortisol für die Entwicklung einer Myopie ist somit über einen langfristigen und einen kurzfristigen Zeitraum denkbar.

1.2.3 GH

GH ist ein Peptidhormon der Adenohypophyse, das den Stoffwechsel und das Größenwachstum des Körpers steuert. Durch eine Bindung am GH-Rezeptor stimuliert es das Wachstum von Knochen, Muskeln und inneren Organen. Auf Stoffwechselebene wirkt GH zum Teil agonistisch zu Insulin, indem es die Proteinbiosynthese steigert. Andererseits wirkt es durch eine Steigerung der Glukoneogenese und eine Hemmung der Glukoseresorption partiell agonistisch zu Cortisol und fördert somit die Entstehung eines DMT2. In Hepatozyten stimuliert GH zudem die Ausschüttung von IGF-1. Das GH-Releasing-Hormon aus dem Hypothalamus, Ghrelin, Hypoglykämien und körperliche Aktivität steigern die GH-Sekretion. Cortisol, IGF-1, Somatostatin und Hyperglykämien hemmen hingegen die Ausschüttung von GH. Auch eine Zunahme des Lebensalters um 7 Jahre und ein Anstieg des BMI um 1,5 kg/m² bewirken eine Reduktion der täglichen GH-Ausschüttung um jeweils 50% (Veldhuis und Iranmanesh 1996).

Nach einer oralen Aufnahme von 75 g Glukose ist innerhalb von ein bis zwei Stunden ein Minimum der GH-Konzentration im Serum zu erwarten. Endet der hyperglykämische Zustand, erreicht die GH-Konzentration drei bis vier Stunden nach Glukosegabe ein neues Maximum (Frystyk et al. 1997). Ein Grund dafür kann ein transienter Abfall der Glukosekonzentration unter den Nüchternwert sein, der 2,5 Stunden nach Glukosegabe stattfindet. Auch eine verzögerte Wirkung von Ghrelin mit einem zeitgleichen Rückgang der Somatostatin-Wirkung werden als Auslöser des GH-Rebounds diskutiert (Pena-Bello et al. 2015).

GH kann die Blut-Retina-Schranke überwinden. Vor wenigen Jahren wurden GH-Rezeptoren in der menschlichen Retina, der Choroidea und der Cornea nachgewiesen und ein Zusammenhang mit der Zellproliferation und -regeneration angenommen (Pérez-Ibave et al. 2019). Eine Beobachtungsstudie mit 563 Teilnehmenden legte zudem einen Einfluss von GH auf die Refraktion nahe und stellte bei Kindern mit einem angeborenen GH-Mangel mit durchschnittlich +0,87 dpt eine Hyperopie fest, während die gesunde Kontrollgruppe mit -0,09 dpt emmetrop war (Parentin et al. 2004).

1.2.4 IGF-1

IGF-1 ist ein in der Leber synthetisiertes Peptidhormon, das in seiner Wirkung eng mit GH verknüpft ist. Eine hohe GH-Konzentration stimuliert die IGF-1-Ausschüttung. Über eine Bindung am IGF-1-Rezeptor dient es als ein Mediator der GH-Wirkung und wirkt anabol auf die Proteinbiosynthese (Hjelholt et al. 2020). Im Gegensatz zu GH unterliegt IGF-1 keiner pulsatilen Sekretion. Mit einer ähnlichen Proteinstruktur wie Insulin löst IGF-1 bei einer Bindung am IGF-1-Rezeptor eine vergleichbare intrazelluläre Signalkaskade aus wie Insulin bei einer Bindung am Insulinrezeptor. Mit geringerer Affinität können beide Hormone auch den jeweils anderen Rezeptor aktivieren. Beide Hormone signalisieren eine Verfügbarkeit von Energie und induzieren anabole Prozesse wie die Glykogensynthese (Hawsawi et al. 2013).

Eine Hyperinsulinämie bei Adipositas begünstigt eine anhaltend erhöhte Konzentration von IGF-1. Während IGF-1 bei normalgewichtigen Menschen im Hungerzustand abnimmt, bleibt die Konzentration bei Menschen mit Adipositas konstant (Hjelholt et al. 2020). IGF-1 bewirkt wie auch Insulin eine Zunahme der Achslänge in Tierversuchen (Zhu und Wallman 2009).

Demnach ist wie bei Insulin, Cortisol und GH ein myopisierender Effekt von erhöhten IGF-1-Konzentrationen zu erwarten. Daten über die Refraktion in Abhängigkeit von kurzfristigen Veränderungen der Hormonkonzentrationen wurden bislang nicht erhoben.

1.3 Der dioptrische Apparat

Als Refraktion bezeichnet man die Brechkraft des Auges und dessen Fähigkeit, einfallendes Licht eines fixierten Punktes exakt in einem Punkt auf der Retina abzubilden. Die Cornea, die Vorderkammer, die Linse und der Glaskörper bilden gemeinsam den dioptrischen Apparat (Abbildung 1). Dessen Gesamtrefraktion von ca. 60 dpt wird hauptsächlich durch die Corneavorderkante und die Linse bestimmt (Schmidt und Lang 2007, Kapitel 18.2, 380–384).

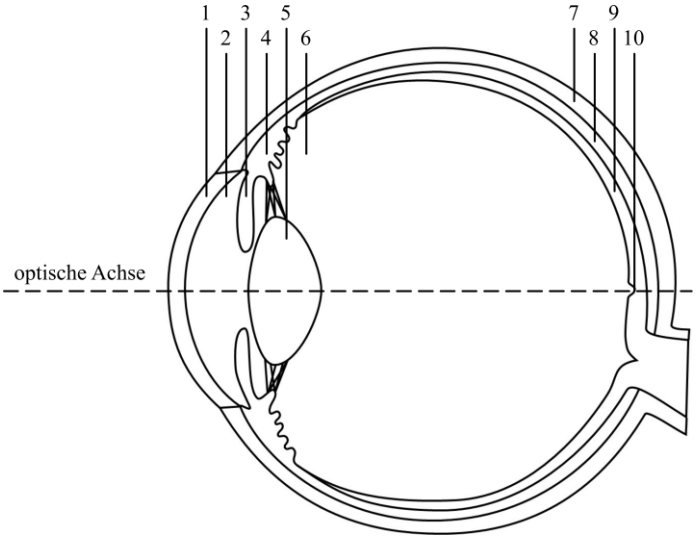

Abbildung 1 – schematischer Aufbau des Auges, (1) Cornea, (2) Vorderkammer, (3) Iris, (4) Ziliarkörper, (5) Linse, (6) Glaskörper, (7) Sklera, (8) Choroidea, (9) Retina, (10) Makula

1.3.1 Aufbau

Der Tränenfilm bedeckt die Grenzfläche zwischen Cornea und Luft und stellt streng genommen das erste Medium des dioptrischen Apparates dar. Der Einfluss dieser Schicht auf die Gesamtrefraktion ist wegen ihrer geringen Dicke von 5 µm und ihrer annährend gleichen Radien an der Vorder- und Rückfläche vernachlässigbar gering und wird im Folgenden nicht berücksichtigt (Werkmeister et al. 2013). Hinter ihr liegt die 0,5 mm dicke Cornea, die durch regelmäßig angeordnete Kollagenfasern und einem hohen Wassergehalt transparent erscheint (Calvo-Maroto et al. 2014).

Die Vorderkammer ist ein 3,1 mm tiefer, mit Kammerwasser gefüllter Raum. Kammerwasser wird vom Ziliarkörper in die Hinterkammer sezerniert und im Kammerwinkel der Vorderkammer resorbiert. Diese Zirkulation reguliert den Augeninnendruck und die Abstände zwischen den Bestandteilen des dioptrischen Apparates. Zusätzlich versorgt das Kammerwasser die Cornea und die Linse mit Glukose (Zhu et al. 2019).

Die Linse ist eine bei Fernakkommodation 3,6 mm dicke, bikonvexe Struktur aus Kollagenfasern. Sie ist am Ziliarmuskel befestigt, dessen Kontraktion bei Nahakkommodation eine Zunahme der Linsenkrümmung ermöglicht. Dies erlaubt einen Anstieg der Refraktion um bis zu 14 dpt, sodass auch Gegenstände im Nahbereich scharf auf der Retina abgebildet werden können (Schmidt und Lang 2007, Kapitel 18.2, 380–384). Der Glaskörper hingegen besteht aus einer gallertigen Substanz, die Hyaluronsäure und quervernetzte Kollagenfasern enthält (Calvo-Maroto et al. 2014). Er hat eine Tiefe von 17,2 mm und stützt die Form des Augapfels (Schmidt und Lang 2007, Kapitel 18.2, 380–384).

Das Innere des Augapfels wird durch die auf der Retina verlaufenden Zentralarterie und die durch die Choroidea ziehenden Arteriae ciliares posteriores mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Die Choroidea stellt als einzige Struktur die Blutversorgung der Makula sicher (Damian et al. 2021). Beide Versorgungswege werden durch Barrieren kontrolliert, die das Auge vor volatilen Veränderungen der Blutzusammensetzung schützen. Die Blut-Retina-Schranke besteht aus Gefäßendothel und dem retinalen Pigmentepithel, während die Blut-Kammer-Schranke aus Gefäßendothel, Ziliarkörperepithel und Iris gebildet wird. Auch durch diese Barrieren hindurch kann eine Reduktion der Osmolarität im Blut die Osmolarität im Auge senken (Okamoto et al. 2000).

1.3.2 Emmetropie, Myopie und Hyperopie

Emmetropie (Normalsichtigkeit) beschreibt den Zustand, bei der Refraktion und Achslänge exakt aufeinander abgestimmt sind, sodass in der Nähe und in der Ferne ein scharfes Bild auf der Retina abgebildet werden kann. Als Achslänge wird die Länge des dioptrischen Apparates bezeichnet. Von der Corneavorderkante bis zur Makula liegt sie bei 24,4 mm. Bei einer erhöhten Achslänge oder einer gesteigerten Refraktion liegt eine Myopie (Kurzsichtigkeit) vor, die von der Hyperopie (Weitsichtigkeit) unterschieden wird (Schmidt und Lang 2007, Kapitel 18.2, 380–384).

Eine Ametropie (Fehlsichtigkeit) wird als eine ≥ 0,5 dpt große Abweichung von der Emmetropie definiert (Wolfram et al. 2014). Quantifiziert wird das Ausmaß einer Ametropie anhand der Stärke der Linsen, die zur Korrektur der Ametropie notwendig sind. Eine Myopie wird mit einer Zerstreuungslinse korrigiert und weist negative Dioptrienwerte auf (Brennan et al. 2021). Das Ausmaß einer Ametropie ist nicht statisch. Eine Steigerung einer Myopie oder einer Verringerung einer Hyperopie wird in dieser Arbeit als Myopisierung bezeichnet. Der Gegenfall wird im Folgenden als Hyperopisierung bezeichnet.

Die Refraktion einer Struktur des dioptrischen Apparates wird maßgeblich durch deren Krümmung und deren Brechungsindex bestimmt und ist nach der Linsenschleiferformel definiert als:

$$\text{Refraktion[dpt]} = \frac{(n-1) * \left({}^{1}/_{r_1} + {}^{1}/_{r_2} + (n-1) * \text{Strukturdicke [mm]}\right)}{n * r_1 * r_2} \qquad (1)$$

r_1 und r_2 beschreiben respektiv die Krümmungsradien der Vorder- und Hinterseite einer Linse in Millimetern. n beschreibt den Brechungsindex der Struktur (Blinder 2011).

Der Brechungsindex bestimmt, wie stark Licht an der Grenzfläche zweier Medien gebrochen wird. Er ist von der Konzentration der gelösten Teilchen in einem Medium abhängig und wird bei Glukoselösungen mit folgenden Formeln berechnet (Tuchin et al. 1996; Maier et al. 1994):

$$n_{(\text{Glukoselösung})} = n_{(\text{Wasser})} + \left(\frac{\text{Glukose}[\text{mg/dL}]}{660066}\right) \tag{2}$$

$$n_{(\text{Wasser})} = 1{,}31848 + \left(\frac{6{,}662}{\text{Lichtwellenlänge}[\text{nm}] - 129{,}2}\right) \tag{3}$$

1.4 Glukoseabhängige dioptrische Veränderungen

Die Auswirkungen der Glukosekonzentration auf die Refraktion werden seit langem untersucht. Bereits 1976 wurde bei Menschen mit DMT2 eine Myopisierung um -0,5 dpt bei einem Anstieg der Glukosekonzentration um 100 mg/dL beobachtet (Gwinup und Villarreal 1976). Auch die S2e-Leitlinie Diabetes und Straßenverkehr warnt vor temporären Refraktionsschwankungen und einem verschwommenen Sehen bei schnell sinkenden Glukosekonzentrationen (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) 2017).

Trotz vieler Nachweise von glukoseabhängigen Refraktionsschwankungen besteht kein Konsens darüber, ob eine steigende Glukosekonzentration eine Hyperopisierung oder eine Myopisierung bewirkt (Tabelle 1). Genauso divers werden mögliche pathophysiologische Mechanismen dieser Refraktionsschwankungen diskutiert.

Tabelle 1 – Publikationen über glukoseabhängige Refraktionsschwankungen

Autoren & Jahr	**Hauptergebnis (Effektstärke) (Zeitraum)**	**Pathomechanismus**	**Teilnehmende (Studiendesign)**
(Gwinup und Villarreal 1976)	Glukose↑ → Myopisierung (-0,5 dpt) (45 min)	Hypothese: Glukose in Linse wird zu Sorbitol und Fructose umgewandelt → Wasser wird osmotisch angezogen → Linsendicke↑ → Myopisierung	6 Menschen mit DM ohne Aphakie (Korrelationsstudie)
(Eva et al. 1982)	Glukose↑ → Hyperopisierung (+0,75 dpt bis +3,25 dpt) (keine zeitliche Angabe)	Hypothese: Glukose in Linse wird zu Sorbitol und Fructose umgewandelt → Wasser wird osmotisch angezogen → Linsen-Brechungsindex↓ → Hyperopisierung	12 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)
(Saito et al. 1993)	Glukose↓ → Hyperopisierung (+3,0 dpt) (10 Tage)	Nachweis: Glukose↓ → Linsendicke↑, Vorderkammertiefe↓, Achslänge↔ & Corneakrümmung↔ Hypothese: Linsen-Brechungsindex↓ → Hyperopisierung	5 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)

Autoren & Jahr	Hauptergebnis (Effektstärke) (Zeitraum)	Pathomechanismus	Teilnehmende (Studiendesign)
(Furushima et al. 1999)	Glukose↑ → Myopisierung (-2,0 dpt) (150 min)	Nachweis: Glukose↑ → osmotischer Druck im Plasma↑, Augeninnendruck↓, Linsen-dicke↑, Vorderkammertiefe↓ & Achslänge↔ Hypothese: Glukose↑ → Augeninnendruck↓ → Zonulafasern relaxieren → Linsendicke↑ → Myopisierung	7 Menschen ohne DM (nichtkontrollierte Interventionsstudie)
(Okamoto et al. 2000)	Glukose↓ → Hyperopisierung (+1,5 dpt) (10 Tage)	Nachweis: Glukose↓ → Corneakrümmung↔, Vorderkammertiefe↔, Linsendicke↔ & Achslänge↔; kein Nachweis eines Makulaödems oder einer Retinaablösung Hypothese: Glukose↓ → Linsen-Brechungsindex↓ → Hyperopisierung	14 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)
(Giusti 2003)	Glukose↓ → Myopisierung (-1,8 dpt rechts, -1,7 dpt links) (4 Monate)	Nachweis: Glukose↓ → Corneakrümmung↔, Vorderkammertiefe↔, Linsendicke↔ & Achslänge↔ Hypothese: Glukose↑ → Sorbitol in Linse↑ → ? → Linsen-Brechungsindex↓ → Hyperopisierung	20 Menschen mit DMT1 (Korrelationsstudie)
(Sonmez et al. 2005)	Glukose↓ → Hyperopisierung (+0,5 dpt) (53 Tage)	Nachweis: Glukose↓ → Corneakrümmung↔, Corneadicke↔, Vorderkammertiefe↔ & Linsenrefraktion↔ Hypothese: Glukose in Linse↑ & wird zu Sorbitol und Fructose umgewandelt → Wasser wird osmotisch angezogen → Linsendicke↑ → Myopisierung	18 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)
(Tai et al. 2006)	Glukose↓ → Myopisierung bei 8 Teil-nehmenden (-1,5 dpt) und keine Refraktionsänderung bei 16 Teilnehmenden (±0 dpt) (1-4 Wochen)	Nachweis: Glukose↓ → Corneakrümmung↔, Corneadicke↔, Vorderkammertiefe↔, Linsendicke↔ & Achslänge↔ Hypothese: Glukose↓ → osmotische Veränderungen im Auge → Myopisierung	24 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)
(Wiemer et al. 2008a; 2008b)	Glukose↑ → Hyperopisierung bei 1 Teilnehmenden (+0,4 dpt) und keine Refraktions-änderung bei 4 Teilnehmenden (±0 dpt) (330 min)	Nachweis: Glukose↑ → Linsenkrümmung(↑), Linsenrefraktion(↓), Vorderkammertiefe↔ & Retinadicke↔ Hypothese: Glukose in Linse wird zu Sorbitol und Fructose umgewandelt → Wasser wird osmotisch angezogen → Linsen-Brechungsindex↓ → Hyperopisierung	5 Menschen ohne DM (nichtkontrollierte Interventionsstudie)
(Lin et al. 2009)	Glukose↓ → Hyperopisierung (+2,75 dpt bis +6,25 dpt) (12 Tage)	Nachweis: Glukose↓ → Vorderkammertiefe↔, Linsendicke↔ & Achslänge↔ Hypothese: Glukose in Linse↓ → ? → Linsen-Brechungsindex↓ → Hyperopisierung	5 Menschen mit DMT2 (Korrelationsstudie)

Autoren & Jahr	Hauptergebnis (Effektstärke) (Zeitraum)	Pathomechanismus	Teilnehmende (Studiendesign)
(Wiemer et al. 2009)	Glukose↓ → keine Refraktionsschwankungen bei 16 Teilnehmenden, Myopisierung bei 5 Teilnehmenden (< -0,2 dpt) & Hyperopisierung bei 4 Teilnehmenden (> +0,2 dpt) (51 Tage)	Nachweis: Glukose↓ → Corneakrümmung↔, Corneadicke↔, Linsenkrümmung↔, Linsendicke↔, Linsen-Brechungsindex↔ & Cornea-Aberrationen höherer Ordnungen(↑) Hypothese: Therapie einer Hyperglykämie → Änderung abseits des dioptrischen Apparates (z.B. an Retina oder im visuellen Cortex) → Sehunschärfe	25 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)
(Li et al. 2010)	Glukose↓ → Hyperopisierung (+1,6 dpt) (1-3 Wochen)	Nachweis: Glukose↓ → Augeninnendruck↔, Corneakrümmung↔, Vorderkammertiefe↔, Linsendicke↔, Glaskörperdicke↔ & Achslänge↔; Grad der Hyperopisierung korreliert mit Glukose-Senkung und mit HbA_{1c} Hypothese: Glukose↓ → akkumuliertes Sorbitol in Linse zieht Wasser osmotisch an → Brechungsindex im Linsenkortex↓ → Myopisierung	20 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)
(Agardh et al. 2011)	Glukose↓ → keine relevanten Refraktionsschwankungen (4 Wochen)	(kein Pathomechanismus untersucht)	53 Menschen mit DM (Korrelationsstudie)
(Huntjens et al. 2012)	Glukoseschwankungen im Tagesverlauf → keine relevanten Refraktionsschwankungen (12 Stunden)	Nachweis: Glukoseschwankungen im Tagesverlauf → Corneadicke↔, Vorderkammertiefe↔, Linsendicke↔, Achslänge↔ Hypothese: Glukoseschwankungen → Änderung abseits des dioptrischen Apparates → Sehunschärfe	41 Menschen mit DM & 20 Menschen ohne DM (kontrollierte Korrelationsstudie)
(Seven et al. 2019)	Glukose↓ → keine relevanten Refraktionsschwankungen (3 Monate)	Nachweis: Glukose↓ → Augeninnendruck↔, Corneakrümmung↔, Corneadicke↔, Vorderkammertiefe↔, Linsendicke↔, Linsenrefraktion↔, Glaskörperdicke↔ & Achslänge↔; geringe Korrelation zwischen $HbA1_c$↑ und Linsendicke↑, geringe Korrelation zwischen Glukose↑ und Myopie↑ Hypothese: Refraktionsschwankungen treten nur bei schneller Reduktion der Glukosekonzentration auf und sind zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar	34 Menschen mit DMT2 (Korrelationsstudie)

Autoren & Jahr	Hauptergebnis (Effektstärke) (Zeitraum)	Pathomechanismus	Teilnehmende (Studiendesign)
(Abokyi et al. 2021)	Glukose↑ → keine relevanten Refraktionsschwankungen (3 Monate)	Nachweis: Glukose↑ → Refraktion↔, Akkommodationsbreite↓ & Akkommodations-verzögerung↑ Hypothese: Veränderung der Akkommodationsbreite bedingt durch strukturelle Veränderungen der Linse bei veränderter Enzymaktivität von Aldosereduktase und Sorbitoldehydrogenase; alternativ Neuropathie des N. oculomotorius denkbar	30 Menschen mit DMT1 (kontrollierte Korrelationsstudie)

DM = Diabetes mellitus, DMT1 = Diabetes mellitus Typ 1, DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, ↑ = Anstieg, (↑) = nichtrelevanter Anstieg, ↔ = keine Veränderung, ↓ = Reduktion, (↓) = nichtrelevante Reduktion

Im Vergleich mittels exaktem Fisher-Test, wie viele dieser Publikationen eine Hyperopisierung, eine Myopisierung oder keine Refraktionsschwankungen beobachtet haben (Tabelle 2), kann kein Zusammenhang zwischen den Schwankungen der Glukosekonzentration und dazugehörigen Refraktionsschwankungen nachgewiesen werden ($p > 0{,}99$). So beobachtete man eine Hyperopisierung in 40% der Publikationen mit einer steigenden Glukosekonzentration, während in 45% der Publikationen mit einer sinkenden Glukosekonzentration eine Hyperopisierung auftrat. Dies verdeutlicht den Dissens der Datenlage hinsichtlich der Frage, welche Refraktionsschwankungen durch welche Glukoseschwankungen verursacht werden.

Tabelle 2 – Zusammenfassung von Tabelle 1 hinsichtlich Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration, $p > 0{,}99$ (exakter Fisher-Test)

Anzahl der Publikationen…	…mit Hyperopisierung…	…mit Myopisierung…	…ohne Refraktions-schwankungen…	Summe
…bei Glukoseanstieg	2	1	2	5
…bei Glukosesenkung	5	3	3	11
Summe	7	4	5	16

Bei dem Aufteilen in Publikationen mit einem kurzen oder langen Beobachtungszeitraum (Tabelle 3) ist keine Tendenz zu einer Kombination aus Glukose- und Refraktions-schwankungen nachzuweisen. Beim Aufteilen in Publikationen mit Teilnehmenden mit Diabetes mellitus (DM) und Teilnehmenden ohne DM ist ebenfalls keine Tendenz zu einer Kombination aus Glukose- und Refraktionsschwankungen nachzuweisen (Tabelle 4).

Tabelle 3 – Zusammenfassung von Tabelle 1 hinsichtlich glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer, p = 0,79 (exakter Fisher-Test)

Anzahl der Publikationen…	**…mit Hyperopisierung bei Glukoseanstieg oder Myopisierung bei Glukosesenkung…**	**…mit Myopisierung bei Glukoseanstieg oder Hyperopisierung bei Glukosesenkung…**	**…ohne Refraktions-schwankungen…**	**Summe**
…bei < 24 h Beobachtung	2	1	1	4
…bei > 24 h Beobachtung	3	5	4	12
Summe	5	6	5	16

Tabelle 4 – Zusammenfassung von Tabelle 1 hinsichtlich glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit vom Teilnehmendenprofil, p = 0,17 (exakter Fisher-Test)

Anzahl der Publikationen…	**…mit Hyperopisierung bei Glukoseanstieg oder Myopisierung bei Glukosesenkung…**	**…mit Myopisierung bei Glukoseanstieg oder Hyperopisierung bei Glukosesenkung…**	**…ohne Refraktions-schwankungen…**	**Summe**
…bei Menschen mit DM	3	6	5	14
…bei Menschen ohne DM	2	0	0	2
Summe	5	6	5	16

DM = Diabetes mellitus

Nennenswert bleibt, dass Publikationen bis 2008 nur Hyperopisierungen oder Myopisierungen feststellten, während Publikationen ab 2009 zumeist keine Refraktionsschwankungen zeigten. Einen differenzierten Einblick in mögliche Kausalketten von Glukose- zu Refraktionsschwankungen gewähren folgende Reviews (Tabelle 5).

Tabelle 5 – Reviews über glukoseabhängige Refraktionsschwankungen

Autoren & Jahr	**Kernhypothesen über Pathomechanismus glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen**
(Calvo-Maroto et al. 2014)	Cornea: Glukose↑ → Na^+/K^+-ATPase↓ → Hydrierung↑ → Corneaschwellung Linse: Glukose↓ → Sorbitol in Linse↔, Glukose in Linse & Kammerwasser↓ → ? → Myopisierung oder Hyperopisierung Glaskörper: Glukose↑ → Glykierung von Kollagenfasern → Glaskörperstabilität↓
(Kaštelan et al. 2018)	Linse: Glukose↑ → Linsenschwellung & Linsenkrümmung↑ → Myopisierung (geometrisch), gleichzeitig Glukose↑ → Brechungsindex↓ → Hyperopisierung (osmolar) ob Myopisierung oder Hyperopisierung überwiegt, hängt von Stärke der geometrischen und osmolaren Veränderungen ab

Autoren & Jahr	Kernhypothesen über Pathomechanismus glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen
(Umezurike et al. 2018)	Cornea & Linse: Glukose↑ → Glukose im Kammerwasser↑ → Wasserfluss aus Cornea und Linse in Vorderkammer → Brechungsindex von Cornea und Linse↑ → Myopie Je stärker der Ausgangswert einer Myopie, desto mehr Myopisierung bei Glukose↓, potenziell durch gestörte Blut-Augen-Schranke
(Majola und Munsamy 2020)	Glukose↓ → Myopisierung bei Menschen mit neu diagnostiziertem DM bzw. Hyperopisierung bei Menschen mit langjährigem DM (Pathomechanismus unklar)

DM = Diabetes mellitus

Dr. Kaštelan und ihre Teammitglieder fassen den Widerspruch treffend zusammen, der bei Betrachtung der Ergebnisse aus Tabelle 1 auffällt. Die Akkumulation von Sorbitol in der Linse bei einer Hyperglykämie kann je nach Hypothese eine Myopisierung oder auch eine Hyperopisierung erklären. In der Linse reduziert die Aldose-Reduktase Glukose zu Sorbitol (van Heyningen 1962). Während Glukose aus dem Kammerwasser frei in die Linse eindringt, kann Sorbitol nur schwer aus der Linse ausdringen, sodass Wasser entlang des osmotischen Gradienten aus dem Kammerwasser in die Linse strömt (Okamoto et al. 2000). Der Einstrom von Wasser in die Linse kann einerseits den Brechungsindex der Linse herabsetzen und eine osmolare Hyperopisierung bewirken. Andererseits kann die Linse durch das einströmende Wasser anschwellen, wodurch die Linsenkrümmung zunimmt und eine geometrische Myopisierung stattfindet (Kaštelan et al. 2018).

Derzeit besteht kein Konsens darüber, welcher der beiden entgegengesetzten Einflüsse überwiegt und ob die Akkumulation von Sorbitol in der Linse den Hauptmechanismus glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen darstellt. Zwar wurde beobachtet, dass sich die Dicke und die Krümmung der Cornea zwischen Menschen mit DM und Menschen ohne DM unterscheiden. Jedoch wurde bislang kein Bestandteil des dioptrischen Apparates identifiziert, der konsequent über mehrere Publikationen hinweg für dieselbe glukoseabhängige Refraktionsänderung verantwortlich war, sei es Krümmung, Dicke oder Brechungsindex von Cornea, Vorderkammer, Linse oder Glaskörper (Majola und Munsamy 2020).

Akute Refraktionsschwankungen durch akute Veränderungen der Glukosekonzentration sind gründlich untersucht worden. Ebenso ist der mittel- und langfristige Effekt der in Abschnitt 1.2 (Seite 2) beschriebenen Hormone auf eine Myopisierung des Auges bekannt. Ungeklärt ist, ob diese Hormone als prädiktive Marker vorhersagen können, ob eine Hyperglykämie bei einem Individuum zu einer Myopisierung oder einer Hyperopisierung führt. Diese Arbeit untersucht somit zum ersten Mal, ob Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 als Moderatoren oder Mediatoren auf glukoseabhängige Refraktionsschwankungen wirken.

1.5 Fragestellung

In der Literatur wurden glukoseabhängige Refraktionsschwankungen bereits häufig beobachtet. Dennoch steht nicht fest, ob eine Hyperglykämie mit einer Hyperopisierung oder mit einer Myopisierung assoziiert ist und durch welchen Mechanismus solche Refraktionsschwankungen verursacht werden. Da bei steigenden Glukosekonzentrationen sowohl Hyperopisierungen als auch Myopisierungen beobachtet wurden, stellt sich die Frage, ob es prädiktive hormonelle Marker gibt, die die Richtung der Refraktionsänderung beeinflussen.

Diese Arbeit setzt sich erstmalig mit Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 als Einflussgrößen auf glukoseabhängige Refraktionsschwankungen auseinander und führt dabei erstmalig einen Vergleich von Refraktion und Choroideadicke zwischen Menschen ohne Adipositas, Menschen mit Adipositas und Menschen mit DMT2 durch.

Die primäre Frage dieser Studie lautet, ob eine Korrelation zwischen der Nüchternkonzentration von Insulin, Cortisol, GH oder von IGF-1 und den maximalen Refraktionsschwankungen nachweisbar ist.

Darüber hinaus beantwortet diese Arbeit folgende Sekundärfragen: Unterscheiden sich die Refraktionsschwankungen zwischen den oben genannten Gruppen? Unterscheiden sich die Nüchternkonzentration von Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 zwischen diesen Gruppen? Ist in einer dieser Gruppen eine Korrelation zwischen Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 und dem maximalen Anstieg der Glukosekonzentration nachweisbar? Wirkt eines dieser Hormone als Moderator oder Mediator auf den Einfluss des Anstiegs der Glukosekonzentration auf die Refraktionsschwankungen?

Von tertiärer Bedeutung sind die Fragen, ob es Gruppenunterschiede hinsichtlich der Choroideadicke oder der maximalen Schwankungen der Choroideadicke gibt. Zusätzlich wird untersucht, ob eine Korrelation zwischen Insulin, Cortisol, GH oder von IGF-1 und den maximalen Schwankungen der Choroideadicke nachweisbar ist.

Es wird die Hypothese angenommen, dass höhere Nüchternkonzentrationen von Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 zu einer gesteigerten glukoseabhängigen Myopisierung führen.

2 Methoden

2.1 Teilnehmende

Rekrutiert wurden Männer und Frauen und in Abhängigkeit ihres BMIs und des Vorliegens eines DMT2 in drei Gruppen (ohne Adipositas, mit Adipositas & mit DMT2) zugeteilt. Eingeschlossen wurden nur Teilnehmende ohne ophthalmologische, neurologische, psychiatrische, kardiale, hepatische oder renale Vorerkrankungen. Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein künstlicher Linsen, eine Ametropie mit einem sphärischen Äquivalent über +7 dpt oder unter -7 dpt, das Tragen weicher Kontaktlinsen in den letzten 12 Stunden vor Versuchsbeginn sowie das Tragen harter Kontaktlinsen in den letzten 48 Stunden vor Versuchsbeginn. Ausschlusskriterien waren zusätzlich eine arterielle Hypertonie, ein Alkoholkonsum über 30 g Alkohol pro Tag, ein Nikotinkonsum oder metabolische Vorerkrankungen mit Ausnahme von DMT2 als Einschlusskriterium der Gruppe mit DMT2. Teilnehmende der Gruppe mit DMT2 wiesen eine Erkrankungsdauer von mindestens 12 Monaten und einen derzeitigen HbA_{1c} von ≥ 6,5% auf.

Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck gemäß der Deklaration von Helsinki genehmigt (AZ18-181). Die Teilnehmenden willigten der Teilnahme nach ausführlicher Aufklärung vor Versuchsbeginn freiwillig ein. Leitlinien für gute klinische Praxis, die ärztliche Schweigepflicht sowie das nationale und europäische Datenschutzrecht wurden vor, während und nach der Studie eingehalten. Eine Teilnahme an dem Versuch wurde in Form einer Aufwandsentschädigung von 30 € vergütet.

2.2 Versuchsdesign

Diese Studie wurde in drei Studienteilen als monozentrische Studie in der Metabolic Core Unit im Center of Brain, Behavior and Metabolism der Universität zu Lübeck durchgeführt. Die Messungen in der Gruppe ohne Adipositas und der Gruppe mit Adipositas begannen im nüchternen Zustand um 08:30 Uhr, um einen Einfluss einer potenziellen zirkadianen Rhythmik auf die untersuchten Parameter zu reduzieren (Abbildung 2).

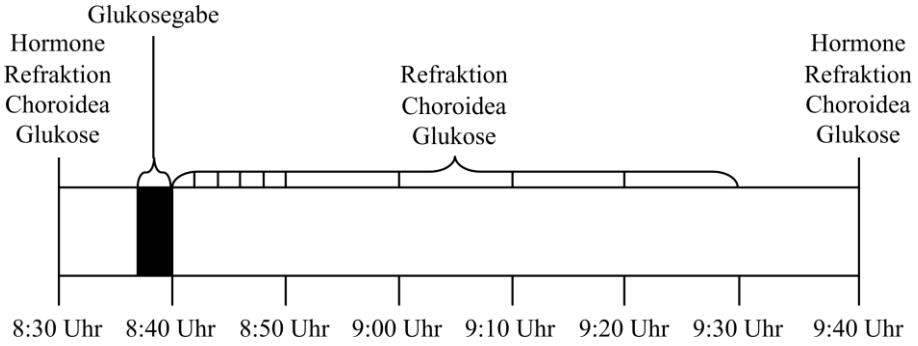

Abbildung 2 – Versuchsdesign der Gruppe ohne Adipositas und der Gruppe mit Adipositas

In einem einstündigen intravenösen Glukosetoleranztest wurden über drei Minuten 0,3 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht bis zu einer maximalen Menge von 35 g Glukose als intravenöser Bolus appliziert. Die Glukosegabe mittels einer 30% Glukoselösung und die folgenden Blutentnahmen fanden durch die Studienärztin und einer Studienassistentin statt. Aus einem zweiten intravenösen Zugang wurde nach 0, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 und nach 60 Minuten die Glukosekonzentration aus Vollblut bestimmt. Dokumentiert wurde der Mittelwert zweier Messungen derselben Blutprobe mit dem Biosen C-Line Glukosemessgerät (EKF-diagnostic GmbH, Barleben, DE). Für die Messungenauigkeit gibt der Hersteller einen Variationskoeffizienten von ≤ 1,5% (12 mmol/L) an.

Serum für die Bestimmung von Insulin, Cortisol, IGF-1 und GH wurden nach 0 und 60 Minuten entnommen. Die Blutproben wurden nach der Entnahme für 30 min stehend gelagert, für 10 Minuten bei 4 °C und 3.000 Umdrehungen zentrifugiert, in Mikroreaktionsgefäße überführt und anschließend initial bei -20 °C, später bei -80 °C gelagert. Die Serumkonzentrationen von Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 wurden durch enzymgekoppelte Immunadsorptionstests (ELISA) mit dem Immulite 2000 ermittelt (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, DE). Für die Messungenauigkeit gibt der Hersteller Variationskoeffizienten von ≤ 4,1 % (17,2 µIU/mL Insulin), ≤ 7,3% (18 µg/dL Cortisol), ≤ 5,4% (169 mg/mL IGF-1) und ≤ 6,5% (2,6 ng/mL GH) an. Der Homeostasis Model Assessment-Index (HOMA-IR) wurde mit der Formel nach Wallace (Wallace et al. 2004) berechnet.

$$\mathrm{HOMA-IR} = \frac{\mathrm{Nüchterninsulin[\mu IU/mL]} * \mathrm{Nüchternglukose[mg/dL]}}{405{,}45} \qquad (4)$$

Die Refraktion wurde am rechten Auge nach 0, 2, 4, 8, 10, 20, 30, 40, 50 sowie nach 60 Minuten mit dem Auto-Refraktometer AR-1s (Nidek Co. Ltd, Tokio, JPN) von einer studentischen Mitarbeiterin gemessen und setzt sich aus der sphärischen und zylindrischen Refraktion zusammen.

$$\text{Refraktion[dpt]} = \text{sphärische Refraktion[dpt]} + \frac{\text{zylindrische Refraktion[dpt]}}{2} \quad (5)$$

Da das Gerät den Teilnehmenden ein Fixationsziel zur Fernakkommodation bietet, können bereits bei einmaligen Messungen ohne Zykloplegie verlässliche Refraktionswerte ermittelt werden (Kaschke et al. 2014).

Die Choroideadicke wurde am rechten Auge nach 0, 2, 4, 8, 10, 20, 30, 40, 50 sowie nach 60 Minuten mittels des Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, DE) im Choroidea-Modus mit einer axialen Auflösung von 3,9 µm/Pixel von einer studentischen Mitarbeiterin dorsal des Zentrums der Makula gemessen (Wang et al. 2012). Definiert ist diese als Distanz zwischen der dorsalen Kante der hyperintensen Bruch-Membran des retinalen Pigmentepithels und der dorsalen Kante der hypointensen Haller-Schicht. Die Dicke der Bruch-Membran selbst wird im Folgenden nicht berücksichtigt, damit deren physiologische Verdickung im Alter (Ramm et al. 2020) die Messung der Choroideadicke nicht beeinflusst.

Die Gruppe mit DMT2 bestand aus stationären Patientinnen und Patienten der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck. In dieser Gruppe fanden Blutentnahmen und ophthalmologische Messungen parallel zu pathophysiologisch auftretenden Blutglukoseschwankungen in der Klinik im Verlauf eines Tages statt. Auf einen intravenösen Glukosetoleranztest wurde in dieser Gruppe wegen einer eingeschränkten Genauigkeit und eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses in diesem Teilnehmendenkollektiv verzichtet (Tura et al. 2010). Die Konzentration von Glukose wurde in der Gruppe mit DMT2 mittels Accu-Check Inform II (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, DE) gemessenen. Die optischen und laborchemischen Parameter wurden analog zu den anderen beiden Gruppen mit den oben beschriebenen Methoden gemessen. Die Glukosekonzentration im Vollblut und die optischen Parameter wurden an drei bis fünf Zeitpunkten desselben Tages gemessen. Zuerst erfolgte die Messung im nüchternen Zustand um 07:30 Uhr, später postprandial um 09:30 Uhr, dann präprandial um 11:30 Uhr sowie postprandial um 13:30 Uhr und um 15:30 Uhr, um so eine Varianz an Blutglukosewerten über den Tagesverlauf zu erreichen (Abbildung 3). Die Hormonkonzentrationen im Serum wurden zu den Zeitpunkten 07:30 Uhr und 13:30 Uhr bestimmt.

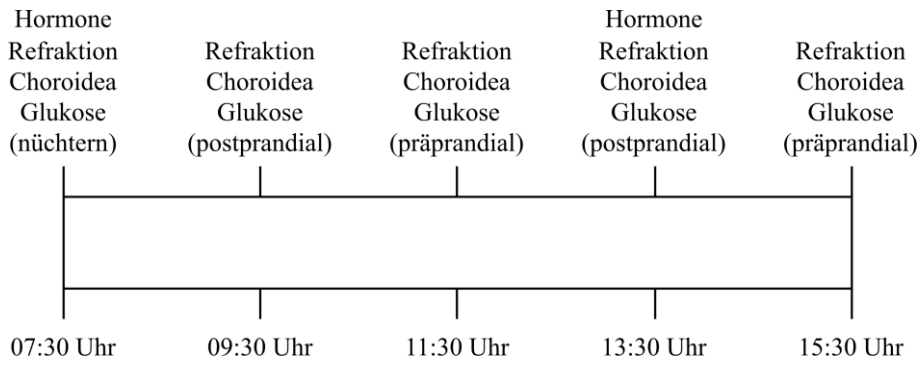

Abbildung 3 – Versuchsdesign der Gruppe mit DMT2

2.3 Statistische Auswertung

Daten wurden in pseudonymisierter Form auf Papier und digital gespeichert und vom Autor mit dem Statistikprogramm IBM SPSS® Statistics Version 25 für Windows ausgewertet. Auf Unterschiede zwischen nominalskalierten kategorialen Parametern wurde mittels exaktem Fisher-Test geprüft. Gruppenunterschiede hinsichtlich des Geschlechts, Alter, BMI, Nüchternwerte von Glukose, Insulin, Cortisol, IGF-1 und GH, HOMA-IR, Choroideadicke und des sphärischen Äquivalents wurden über einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) untersucht. Bei Gruppenunterschieden hinsichtlich optischer Parameter wurde mittels einer einfaktoriellen multivariaten Kovarianzanalyse (MANCOVA) ein Einfluss von Insulin, Cortisol, IGF-1 und GH als Kovariaten untersucht. Die Nüchternkonzentrationen von Insulin und Cortisol wurden mittels Johnson-Transformation transformiert, sodass eine Normalverteilung der statistischen Residuen gegeben war. Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte mit dem Levene-Test. Bei Varianzhomogenität (Levene-Test, $p > 0{,}05$) wurden Gruppenunterschiede mittels Tukey-Kramer-Test auf statistische Signifikanz geprüft, andernfalls mittels Games-Howell-Test.

Die direkten Auswirkungen der oben genannten Einflussgrößen auf die Nüchtern-Refraktion und die Nüchtern-Choroideadicke wurden anhand des multiple Determinationskoeffizient R^2 (Cohen 1988) und des Regressionskoeffizienten β in einer multiplen linearen Regression interpretiert. Die Merkmalsaufnahme in die Regressionsmodelle erfolgte schrittweise mit einem kombinierten Vorwärts- und Rückwärtsverfahren mit einem Schwellenwert des F-Tests für die Aufnahme bei $\leq 0{,}050$ und für den Ausschluss bei $\geq 0{,}100$. Die Testvoraussetzungen der multiplen linearen Regression waren erfüllt. Die Unabhängigkeit der Residuen war bei allen Tests mit Werten der Durbin-Watson-Statistik zwischen 1,90 und 2,33 gegeben.

Ob die Hormonkonzentrationen als Moderator oder als Mediator auf den Einfluss der Nüchternkonzentration von Glukose auf die Nüchtern-Refraktion oder die Nüchtern-

Choroideadicke wirken, wurde mittels einer Moderationsanalyse ohne Zentrierung und einer Mediationsanalyse mit PROCESS (Hayes 2017) untersucht. Die Testvoraussetzungen beider Analysen waren erfüllt. Bootstrapping mit 10.000 Iterationen wurde eingesetzt, um Konfidenzintervalle zu berechnen.

Eine Moderationsanalyse ist eine erweiterte Korrelationsanalyse, die eine Beziehung zwischen einer Einflussgröße und einer Zielgröße demaskieren kann. Sie kann wie im folgenden Beispiel (Abbildung 4) erklären, ob eine Korrelation zwischen der Glukosekonzentration und der Refraktion nur bei hohen oder nur bei niedrigen Insulinkonzentrationen vorliegt. Dabei wird beurteilt, ob die Interaktion aus Einflussgröße und Moderator die Zielgröße voraussagt (R^2 nach Cohen, Varianzaufklärung des Gesamtmodells) und ob der Moderator den Einfluss der Einflussgröße auf die Zielgröße moderiert (ΔR^2 nach Cohen, Anstieg der Varianzaufklärung nach Einbeziehen des Moderators).

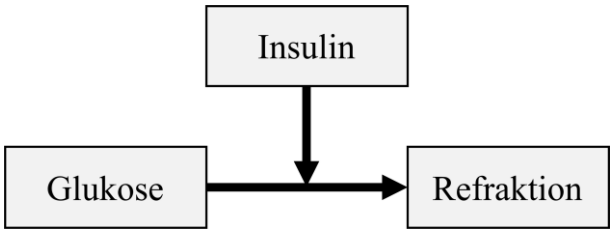

Abbildung 4 – Beispielmodell einer Moderationsanalyse mit Glukose als Einflussgröße, Refraktion als Zielgröße und Insulin als Moderator

Die Mediationsanalyse (Abbildung 5) ist ebenfalls eine erweiterte Korrelationsanalyse, die unterscheidet, welcher Anteil des Gesamteffekts (a + b; c) einer Einflussgröße auf eine Zielgröße auf direktem Weg (c) geschieht und welcher Anteil auf indirektem Weg über einen Mediator (a + b) geschieht. Sind in einem solchen Modell Pfad a und Pfad b signifikant, spricht man von einer Mediation. Wenn Pfad c zudem nicht signifikant ist, so spricht man von einer vollständigen Mediation. Je größer dabei die Effektstärke (z), desto stärker ist der Effekt des jeweiligen Pfads ausgeprägt.

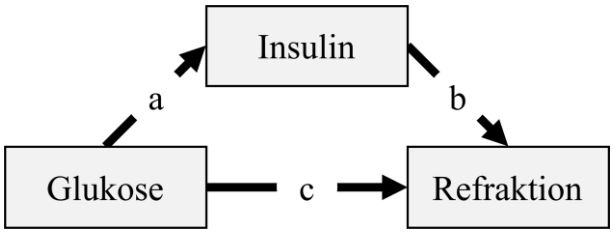

Abbildung 5 – Beispielmodell einer Mediationsanalyse mit Glukose als Einflussgröße, Refraktion als Zielgröße und Insulin als Mediator, (a) Korrelation zwischen Glukose und Insulin, (b) Korrelation zwischen Insulin und Refraktion, (c) direkte Korrelation zwischen Glukose und Refraktion

Die Ergebnisse sind als arithmetischer Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) angegeben. Das Signifikanzniveau liegt bei $\alpha \leq 0{,}05$. Modelle mit einem multiplen Determinationskoeffizient R^2 zeigten bei $\geq 0{,}01$ eine geringe, bei $\geq 0{,}09$ eine moderate und bei $\geq 0{,}25$ eine starke Varianzaufklärung (Cohen 1988). Im Folgenden werden jede Hyperopisierung um $\geq +0{,}5$ dpt und jede Myopisierung um $\leq -0{,}5$ dpt als klinisch relevant bewertet. Ebenso relevant gelten Veränderungen des Brechungsindex oder der Dicke einer Struktur, die die Gesamtrefraktion um mindestens 0,5 dpt verändern. Darstellungen in Graphen wurden mit GraphPad Prism 8.0.2, Flussdiagramme mittels Microsoft Office 365 für Windows erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Eigenschaften der Teilnehmenden

Die Gruppe ohne Adipositas bestand aus 18 Teilnehmenden mit einem BMI < 30,0 kg/m² ohne DMT2. In der Gruppe mit Adipositas wurden 22 Teilnehmende mit einem BMI ≥ 30,0 kg/m² ohne DMT2 untersucht. In der Gruppe mit DMT2 wurden Daten von 18 Teilnehmenden mit einem diagnostizierten DMT2 unabhängig ihres BMI berücksichtigt. Daten von drei Teilnehmenden mit DMT2 waren aufgrund von schlechten Venenverhältnissen nicht vollständig und konnten bei den Auswertungen nicht berücksichtigt werden.

Unter den Eigenschaften der Teilnehmenden ließen sich zwischen den Gruppen folgende Unterschiede nachweisen. Die Gruppe mit DMT2 wies ein höheres Lebensalter auf als die Gruppe mit Adipositas oder die Gruppe ohne Adipositas (Tabelle 6). Gruppenunterschiede hinsichtlich der Hormonkonzentrationen waren bei Insulin und IGF-1 zu beobachten. Die Nüchternkonzentrationen von Insulin unterschieden sich zwischen der Gruppe ohne Adipositas und der Gruppe mit Adipositas ($p < 0,001$ für ohne Adipositas vs. mit Adipositas). Teilnehmende der Gruppe mit DMT2 wiesen die niedrigsten Nüchternkonzentrationen von IGF-1 auf ($p = 0,002$ für mit DMT2 vs. mit Adipositas) ($p < 0,001$ für mit DMT2 vs. ohne Adipositas). Keine Gruppenunterschiede zeigten Cortisol ($p > 0,55$) und GH ($p > 0,05$). In der Gruppe ohne Adipositas war die geringste Choroideadicke zu beobachten ($p < 0,0005$ jeweils für ohne Adipositas vs. mit Adipositas und für ohne Adipositas vs. mit DMT2).

Tabelle 6 – Eigenschaften der Teilnehmenden als einfaktorielle MANOVA, Geschlecht als exakter Fisher-Test

	ohne Adipositas	**mit Adipositas**	**mit DMT2**	**ohne Adipositas vs. mit Adipositas**	**ohne Adipositas vs. mit DMT2**	**mit Adipositas vs. mit DMT2**
n	18	22	18	-	-	-
Geschlecht (w/m)	10/8	8/14	6/12			
Alter (Jahre)	28,6 ± 10,5	36,7 ± 11,1	57,8 ± 13,2		***	***
BMI (kg/m²)	24,6 ± 2,7	35,5 ± 4,1	33,9 ± 4,7	***	***	
Nüchtern-Glukose (mg/dL)	78,0 ± 7,1	89,2 ± 11	157,4 ± 65,1	**	***	**
Nüchtern-Insulin (µIU/mL)	5,0 ± 5,0	15,0 ± 10,2	35,4 ± 54	**		
HOMA-IR	0,99 ± 1,07	3,41 ± 2,54	12,1 ± 15,6	**	*	
Nüchtern-Cortisol (µg/dL)	14,2 ± 6,5	13,3 ± 5,7	15,1 ± 3,8			
Nüchtern-IGF-1 (ng/mL)	155,1 ± 51,4	120,5 ± 44,2	87,9 ± 57,6		**	
Nüchtern-GH (ng/mL)	2,96 ± 3,65	1,31 ± 2,29	0,71 ± 0,97			
Nüchtern-Choroideadicke (µm)	226 ± 56	296 ± 40	316 ± 66	***	***	
Nüchtern-Refraktion (dpt)	-0,54 ± 2,00	-1,08 ± 1,26	0,31 ± 1,29			*

BMI = Body-Mass-Index, DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, GH = Somatotropin, HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment-Index der Insulinresistenz, IGF-1 = insulinartiger Wachstumsfaktor-1, n = Anzahl; dargestellt als MW ± SD

3.2 Refraktionsschwankungen

3.2.1 Refraktionsschwankungen durch Insulin, Cortisol, GH und IGF-1

In einer gruppenübergreifenden multiplen linearen Regression wurde geprüft, ob die Nüchternkonzentrationen von Insulin, Cortisol, GH sowie IGF-1 Prädiktoren der maximalen Refraktionsschwankungen sind. Als zusätzliche Einflussgrößen wurden in diesem Modell das Alter, der BMI, die maximalen Schwankungen der Glukosekonzentration sowie die Nüchternwerte der Choroideadicke und der Refraktion berücksichtigt. Das Modell wies mit einem $R^2 = 0{,}102$ (korrigiertes $R^2 = 0{,}087$) eine geringe Güte auf. Die eingeschlossene Einflussgröße maximale Schwankungen der Glukosekonzentration sagte die maximalen Refraktionsschwankungen voraus ($p = 0{,}012$) und zeigte sich als Prädiktor der maximalen Refraktionsschwankungen ($\beta = 0{,}004$; $p = 0{,}012$; Abbildung 6). Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 waren keine Prädiktoren der maximalen Refraktionsschwankungen ($|\beta| \leq 0{,}03$; $p \geq 0{,}86$; Abbildung 7 – Abbildung 10). Darüber hinaus konnte kein Zusammenhang zwischen der Nüchtern-Refraktion und den maximalen Refraktionsschwankungen nachgewiesen werden ($\beta = 0{,}04$; $p = 0{,}72$).

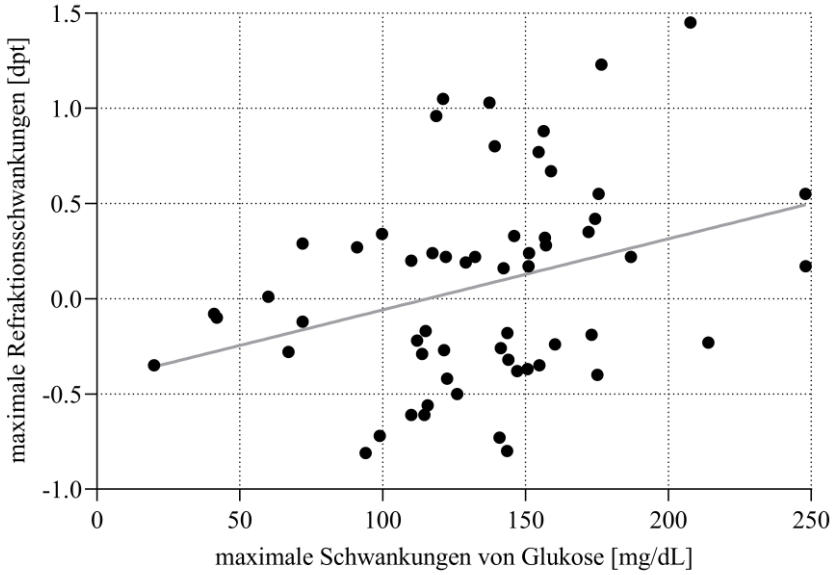

Abbildung 6 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von den maximalen Schwankungen von Glukose; Streudiagramm mit Anpassungslinie aus multipler linearer Regression, n=58

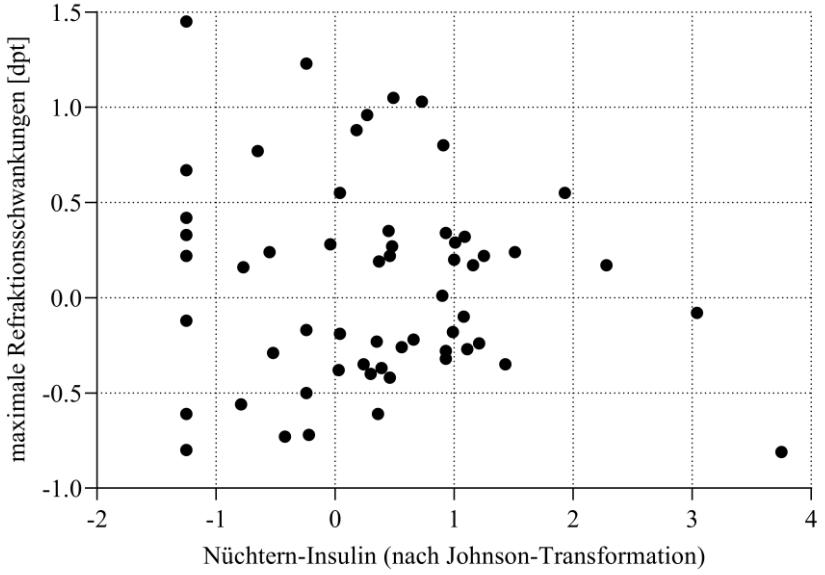

Abbildung 7 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von Insulin; Streudiagramm, n=58

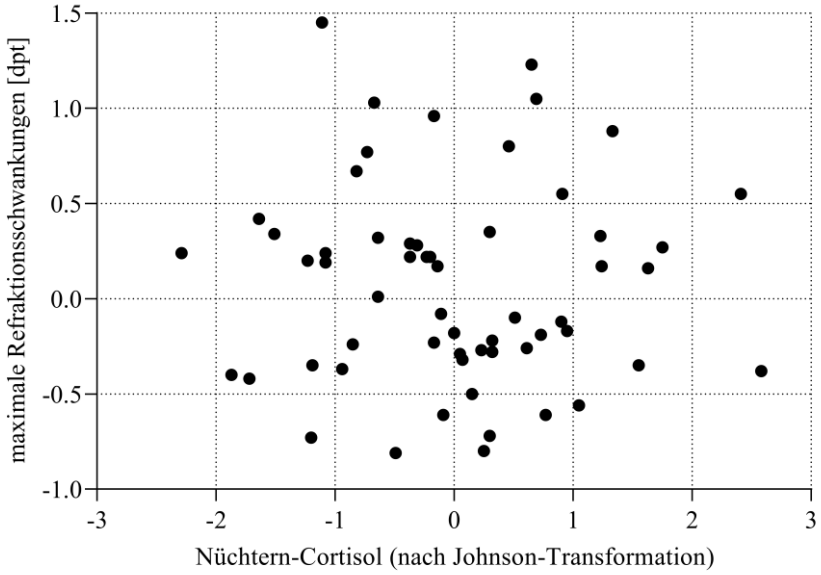

Abbildung 8 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von Cortisol; Streudiagramm, n=58

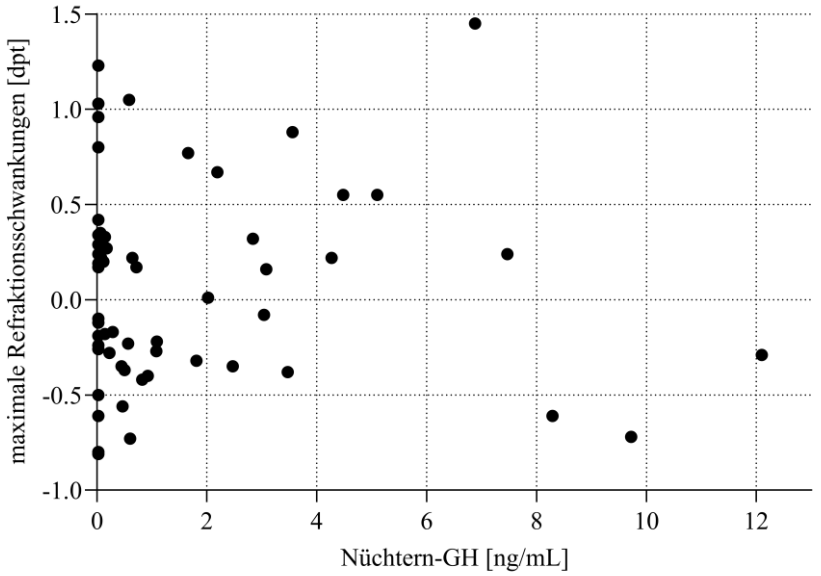

Abbildung 9 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von GH;
GH = Somatotropin; Streudiagramm, n=58

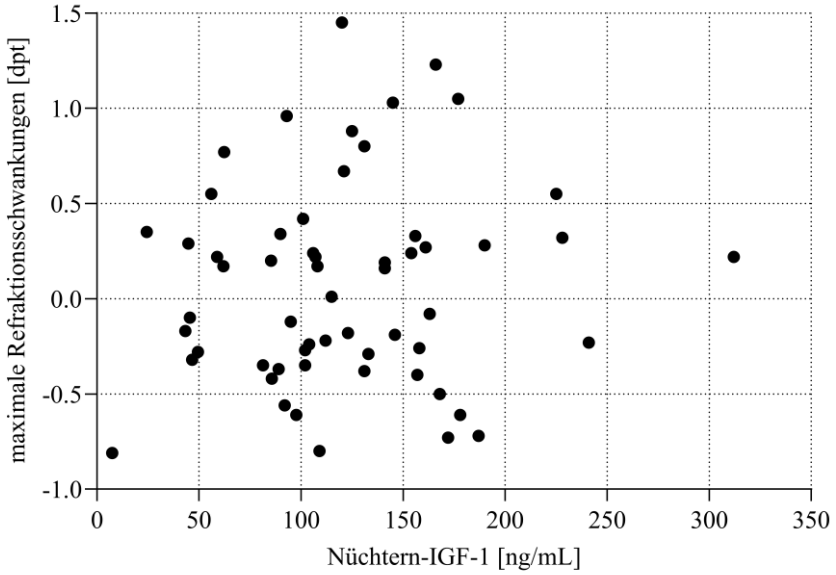

Abbildung 10 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von IGF-1; IGF-1 = insulinartiger Wachstumsfaktor-1; Streudiagramm, n=58

Eine multiple lineare Regression untersuchte, ob die maximalen Schwankungen der Konzentrationen von Insulin, Cortisol und GH unabhängige Determinanten der maximalen Refraktionsschwankungen darstellen. Dieses Modell wies mit einem $R^2 = 0{,}087$ (korrigiertes $R^2 = 0{,}037$) eine geringe Güte auf. Die maximalen Konzentrationsschwankungen der Hormone sagten die maximalen Refraktionsschwankungen nicht voraus ($p = 0{,}17$).

3.2.2 Refraktionsschwankungen nach Gruppenzugehörigkeit

Der Anstieg der Glukosekonzentration war bei elf Teilnehmenden mit einer Hyperopisierung und bei sieben Teilnehmenden mit einer Myopisierung assoziiert. Bei 40 Teilnehmenden wurden während des Beobachtungszeitraums keine Refraktionsschwankungen $\geq \pm 0{,}5$ dpt beobachtet (Abbildung 11).

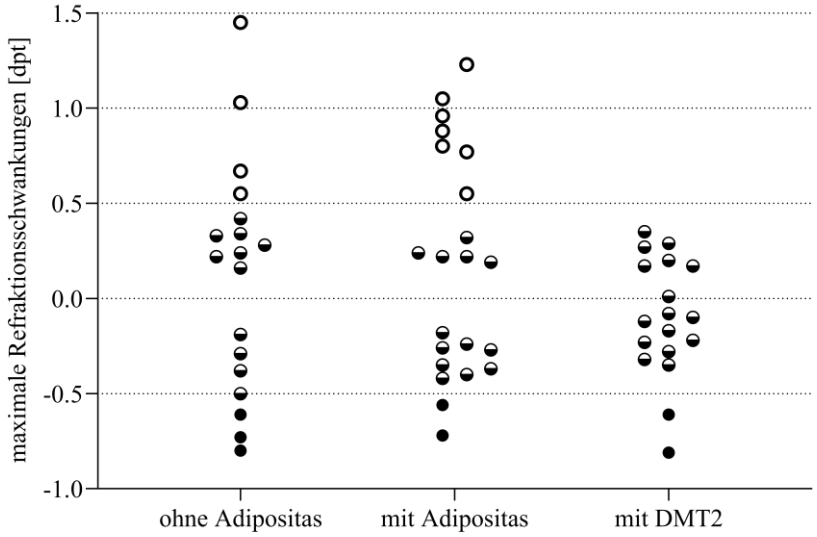

Abbildung 11 – maximale Refraktionsschwankungen im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2; DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, leer = Hyperopisierung, halb gefüllt = keine relevanten Refraktionsschwankungen, gefüllt = Myopisierung; Punktdiagramm, n=58

Mittels einfaktorieller MANOVA wurden die maximalen Refraktionsschwankungen, die maximale Schwankungen der Choroideadicke und die maximalen Konzentrationsschwankungen von Insulin, Cortisol und GH zwischen den Gruppen verglichen. Die kombinierten Parameter unterschieden sich zwischen den Gruppen ($p = 0{,}038$). Im Games-Howell-Test ließ sich zwischen den Gruppen kein Unterschied der maximalen Refraktionsschwankungen nachweisen ($p \geq 0{,}23$; Abbildung 12). Die Auswertung der maximalen Konzentrationsschwankungen der Hormone folgt in Abschnitt 3.3.

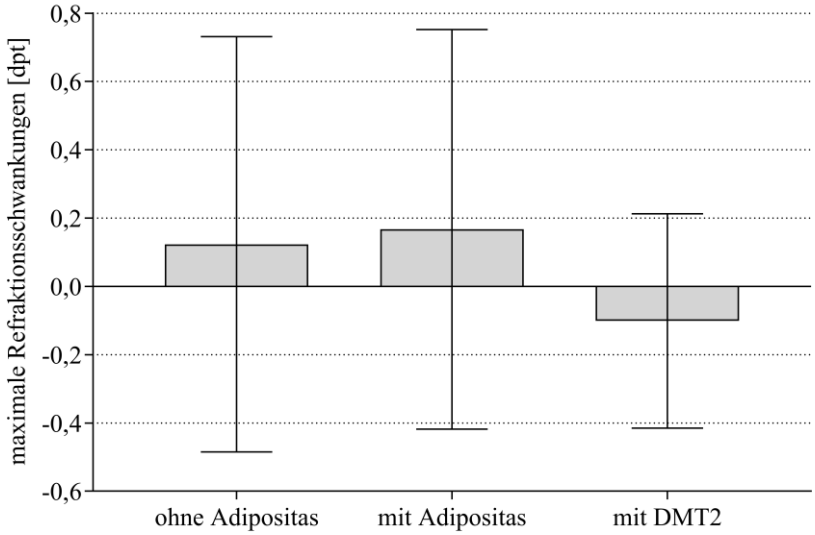

Abbildung 12 – maximale Refraktionsschwankungen im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2; DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2; Box-Plot aus einfaktorieller MANOVA, n=58, Daten dargestellt als MW ± SD, Signifikanzbestimmung mittels Games-Howell-Test

3.3 Insulin, Cortisol, GH und IGF-1

Im Zuge einer einfaktoriellen MANOVA wurden die maximalen Konzentrationsschwankungen von Insulin, Cortisol und GH zwischen den Gruppen verglichen. Ein Games-Howell-Test zeigte in der Gruppe ohne Adipositas die geringsten maximalen Konzentrationsschwankungen von Insulin (6,7 vs. 16,3 µIU/mL; $p = 0{,}031$ für ohne Adipositas vs. mit Adipositas) (6,7 vs. 26,9 µIU/mL; $p = 0{,}054$ für ohne Adipositas vs. mit DMT2; Abbildung 13 – Abbildung 15). Bei Cortisol ($p \geq 0{,}09$) und GH ($p \geq 0{,}63$) lagen keine Gruppenunterschiede vor.

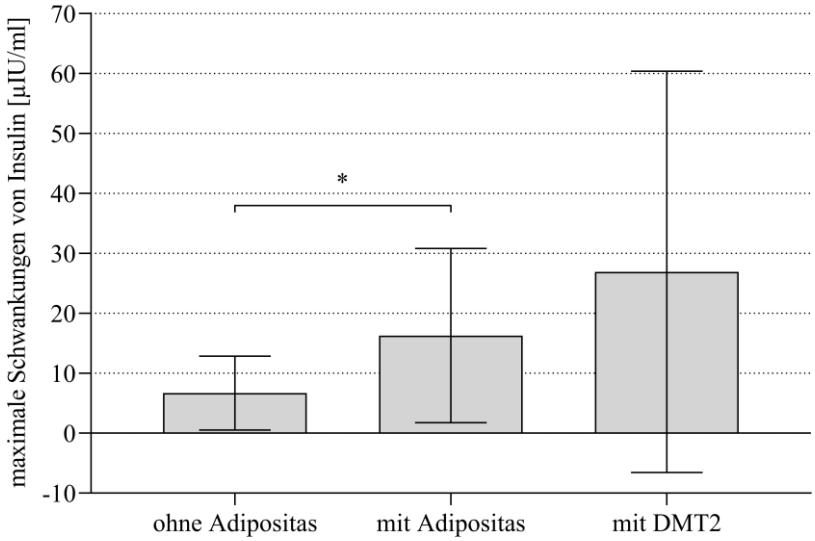

*Abbildung 13 – maximale Konzentrationsschwankungen von Insulin im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2; DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2; Box-Plot aus einfaktorieller MANOVA, n=58, Daten dargestellt als MW ± SD, * = Signifikanzniveau α ≤ 0,05, Signifikanzbestimmung mittels Games-Howell-Test*

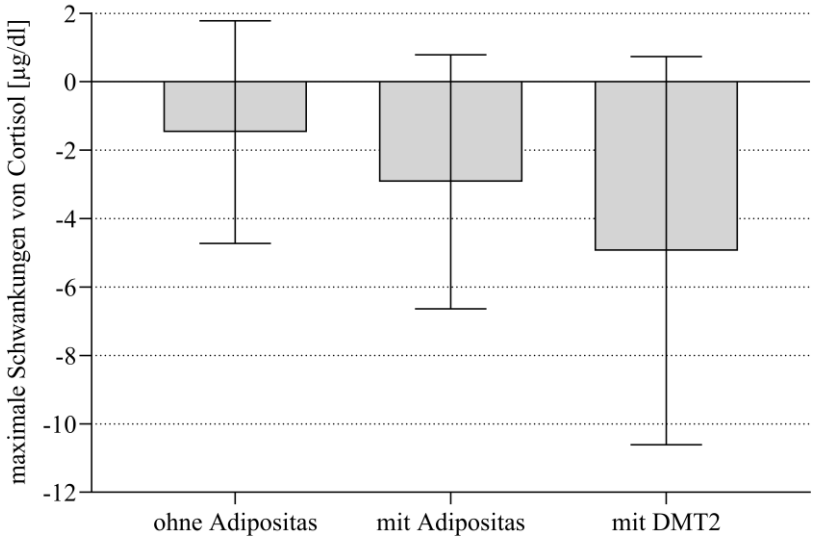

Abbildung 14 – maximale Konzentrationsschwankungen von Cortisol im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2; DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2; Box-Plot aus einfaktorieller MANOVA, n=58, Daten dargestellt als MW ± SD, Signifikanzbestimmung mittels Games-Howell-Test

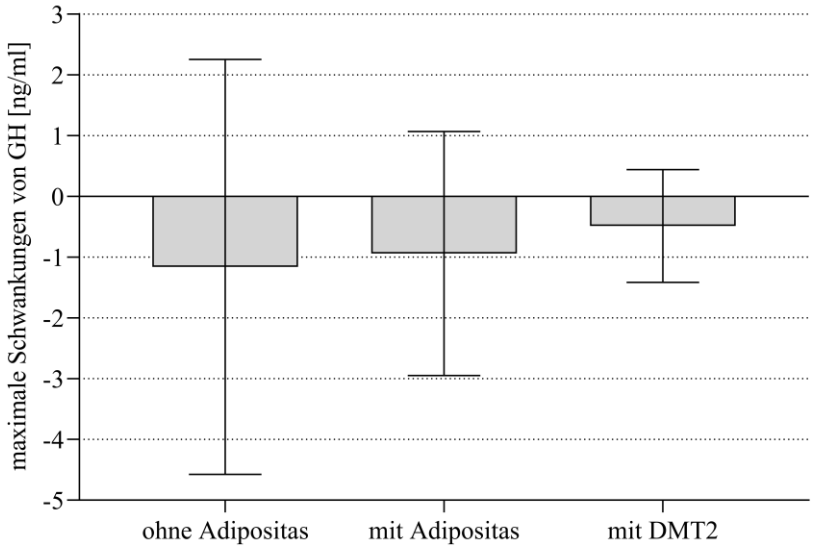

Abbildung 15 – maximale Konzentrationsschwankungen von GH im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2; DMT2 = Diabetes mellitus Typ 2, GH = Somatotropin; Box-Plot aus einfaktorieller MANOVA, n=58, Daten dargestellt als MW ± SD, Signifikanzbestimmung mittels Games-Howell-Test

Mittels einer multiplen linearen Regression wurde untersucht, ob Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 innerhalb der Gruppen unabhängige Prädiktoren der maximalen Schwankungen der Glukosekonzentration waren. Das Modell wies mit einem $R^2 = 0{,}164$ (korrigiertes $R^2 = 0{,}150$) eine moderate Güte auf. Die Zugehörigkeit zu der Gruppe mit DMT2 sagte die maximalen Schwankungen der Glukosekonzentration voraus ($\beta = -38{,}81$; $p = 0{,}002$). Es konnte in den Gruppen kein Zusammenhang zwischen den Hormonkonzentrationen und den maximalen Schwankungen der Glukosekonzentration nachgewiesen werden ($|\beta| \leq 0{,}13$; $p \geq 0{,}35$).

3.4 Moderatoren und Mediatoren der Refraktion

Mittels Moderationsanalyse wurde geprüft, ob Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 den Einfluss der Glukosekonzentration auf die Refraktion moderieren. Dabei zeigte sich, dass die Interaktion zwischen den Nüchternkonzentrationen von Glukose und Cortisol moderat die Nüchtern-Refraktion vorhersagten ($R^2 = 0{,}095$; $p = 0{,}022$). Cortisol moderierte dabei gering den Einfluss von Glukose auf die Nüchtern-Refraktion ($\Delta R^2 = 0{,}065$; $p = 0{,}040$; Abbildung 16). Bei einer Cortisolkonzentration < 16,6 µg/dL war eine hohe Glukosekonzentration mit einer Nüchtern-Hyperopie assoziiert. Bei einer Cortisolkonzentration > 18,1 µg/dL war eine hohe Glukosekonzentration mit einer Nüchtern-Myopie assoziiert.

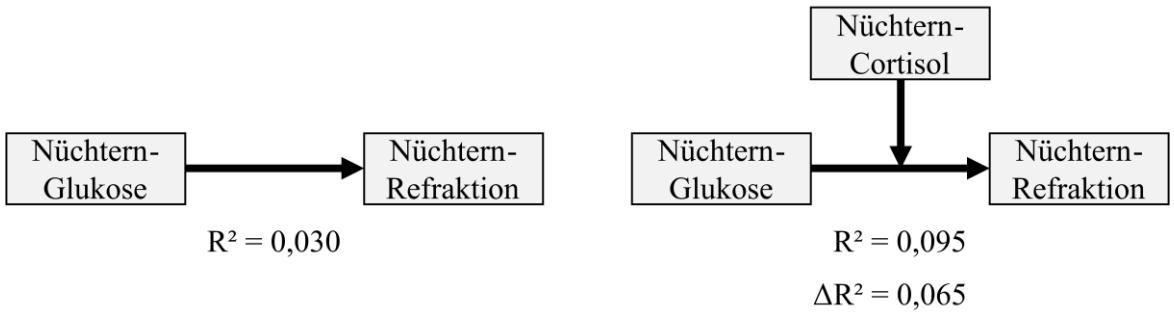

Abbildung 16 – Moderationsanalyse mit Nüchtern-Glukose als Einflussgröße, Nüchtern-Refraktion als Zielgröße und Nüchtern-Cortisol als Moderator

Eine Moderation durch Insulin, GH und IGF-1 konnte nicht nachgewiesen werden ($R^2 \leq 0{,}14$; $p \geq 0{,}25$). Diese Hormone moderierten ebenso nicht den Einfluss der Nüchternkonzentrationen von Glukose auf die maximalen Refraktionsschwankungen ($R^2 \leq 0{,}040$; $p \geq 0{,}56$).

In einer Mediationsanalyse wurde überprüft, ob Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 Veränderungen der Nüchtern-Refraktion durch die Nüchternkonzentration von Glukose mediieren. Dabei konnte ein Effekt von der Nüchternkonzentration von Glukose auf die Nüchternkonzentration von IGF-1 festgestellt werden (Abbildung 17).

Ein darauffolgender Effekt der Nüchternkonzentration von IGF-1 auf die Nüchtern-Refraktion konnte nicht nachgewiesen werden. In der Zusammenschau ließ sich nicht nachweisen, dass IGF-1 die Auswirkungen der Nüchternkonzentration von Glukose auf die Nüchtern-Refraktion mediiert. Ebenso konnte kein Mediationseffekt von Insulin, Cortisol und GH dargestellt werden.

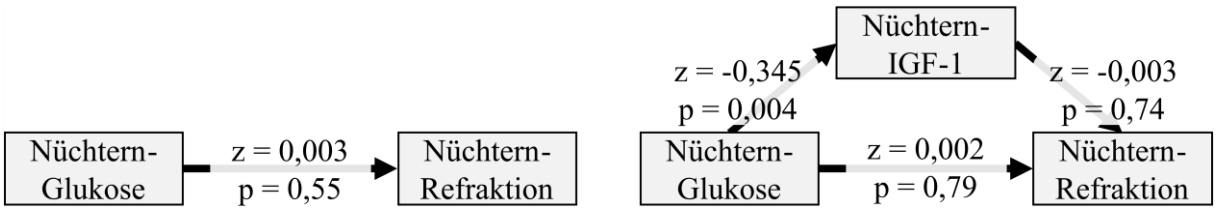

Abbildung 17 – Mediationsanalyse mit Nüchtern-Glukose als Einflussgröße, Nüchtern-Refraktion als Zielgröße und Nüchtern-IGF-1 als Mediator; IGF-1 = insulinartiger Wachstumsfaktor-1, z = Effektstärke

Eine weitere Mediationsanalyse konnte von der Nüchternkonzentration von Glukose auf die maximalen Refraktionsschwankungen weder einen Gesamteffekt noch einen mediierten Effekt über die Nüchternkonzentrationen von Insulin, Cortisol, IGF-1 oder GH nachweisen ($p \geq 0{,}11$).

3.5 Choroideadicke

Mittels einfaktorieller ANOVA wurden die Nüchtern-Choroideadicke zwischen den Gruppen verglichen. Ein Levene-Test wies auf eine Inhomogenität der Varianz hin ($p = 0{,}033$). Die Nüchtern-Choroideadicke unterschied sich zwischen den Gruppen (Welch-Test, $p < 0{,}001$). Ein Games-Howell-Test zeigte, dass die Nüchtern-Choroideadicke in der Gruppe ohne Adipositas im Mittel um 70 µm und 90 µm geringer war als respektiv in der Gruppe mit Adipositas und der Gruppe mit DMT2 (p jeweils < 0,001; Abbildung 18). Die Gruppe mit Adipositas wies maximale Schwankungen der Choroideadicke von 5 ± 16 µm und somit einen Zuwachs der Choroideadicke bei erhöhten Glukosekonzentrationen auf, während die Gruppe mit DMT2 eine Abnahme der Choroideadicke bei erhöhten Glukosekonzentrationen um -11 ± 19 µm aufwies (p = 0,021; Abbildung 19).

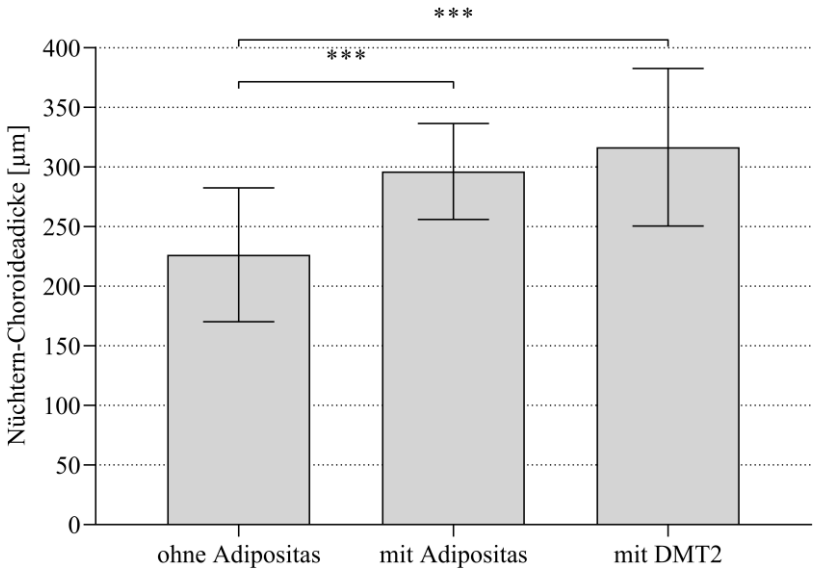

*Abbildung 18 – Nüchtern-Choroideadicke im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2; Box-Plot aus einfaktorieller ANOVA, n=58, Daten dargestellt als MW ± SD, *** = Signifikanzniveau α ≤ 0,0005, Signifikanzbestimmung mittels Games-Howell-Test*

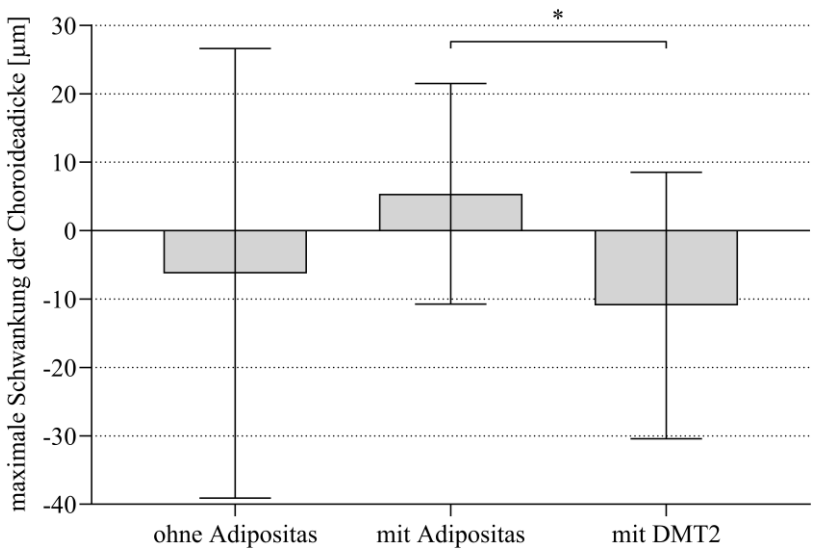

*Abbildung 19 – maximale Schwankungen der Choroideadicke im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2; Box-Plot aus einfaktorieller ANOVA, n=55, Daten dargestellt als MW ± SD, * = Signifikanzniveau α ≤ 0,05, Signifikanzbestimmung mittels Games-Howell-Test*

Eine einfaktorielle ANCOVA wies die zuvor beschriebenen Gruppenunterschiede der Nüchtern-Choroideadicke nach ($p < 0{,}001$; partielles $\eta^2 = 0{,}361$). Ein Einfluss der Nüchternkonzentration von Cortisol, der maximalen Refraktionsschwankungen oder der maximalen Schwankungen der Choroideadicke auf die Nüchtern-Choroideadicke konnte nicht nachgewiesen werden ($p \geq 0{,}49$).

Ob die Nüchtern-Choroideadicke mit dem Alter, dem BMI, der Nüchtern-Refraktion oder den Nüchternkonzentrationen von Glukose, Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 korrelierte, wurde in einer multiplen linearen Regression untersucht. Das Modell wies mit einem $R^2 = 0{,}191$ (korrigiertes $R^2 = 0{,}163$) eine moderate Güte auf und die eingeschlossenen Einflussgrößen BMI und Nüchternkonzentration von Glukose sagten die Nüchtern-Choroideadicke voraus ($p = 0{,}002$). Es wurde eine Korrelation zwischen einem hohen BMI und einer erhöhten Nüchtern-Choroideadicke ($\beta = 3{,}02$; $p = 0{,}015$) sowie zwischen hohen Nüchternkonzentrationen von Glukose und einer erhöhten Nüchtern-Choroideadicke beobachtet ($\beta = 0{,}39$; $p = 0{,}016$).

Mittels einer multiplen linearen Regression wurde der Frage nachgegangen, ob die Nüchtern-Choroideadicke oder die Nüchternkonzentrationen von Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 die Varianz der maximalen Schwankungen der Choroideadicke erklären können. Das Modell wies mit einem $R^2 = 0{,}092$ (korrigiertes $R^2 = 0{,}076$) eine geringe Güte auf. Die eingeschlossene Einflussgröße Nüchternkonzentrationen von GH sagte die maximalen Schwankungen der

Choroideadicke voraus (p = 0,020). Hohe Nüchternkonzentrationen von GH korrelierten dabei mit einer geringen maximalen Schwankungen der Choroideadicke (β = -2,57; p = 0,020).

Mittels Moderationsanalyse wurde geprüft, ob Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 den Einfluss der Glukosekonzentration auf die Choroideadicke moderieren. Dabei konnte keine Moderation durch diese Hormone auf den Einfluss der Nüchternkonzentrationen von Glukose auf die Nüchtern-Choroideadicke nachgewiesen werden ($R^2 \leq 0{,}18$; $p \geq 0{,}070$). Genauso lag keine Moderation durch diese Hormone auf den Einfluss von Glukose auf die maximalen Schwankungen der Choroideadicke vor ($R^2 \leq 0{,}11$; $p \geq 0{,}72$).

In einer Mediationsanalyse wurde überprüft, ob Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 glukoseabhängige Veränderungen der Nüchtern-Choroideadicke mediieren. Dabei konnte ein Effekt von der Nüchternkonzentration von Glukose auf die Nüchternkonzentration von IGF-1 festgestellt werden (Abbildung 20). Ein darauffolgender Effekt der Nüchternkonzentration von IGF-1 auf die Nüchtern-Choroideadicke konnte nicht nachgewiesen werden. Es ließ sich nicht nachweisen, dass IGF-1 die Auswirkungen der Nüchternkonzentration von Glukose auf die Nüchtern-Choroideadicke mediiert. Ebenso konnte kein Mediationseffekt von Insulin, Cortisol und GH dargestellt werden. Es ließ sich ein Gesamteffekt und ein direkter Effekt von der Nüchternkonzentration von Glukose auf die Nüchtern-Choroideadicke nachweisen.

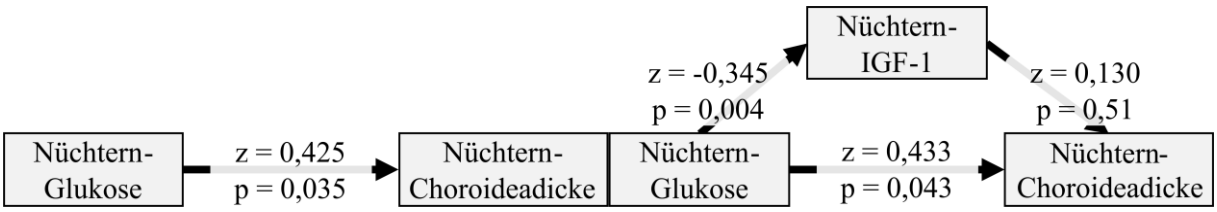

Abbildung 20 – Mediationsanalyse mit Nüchtern-Glukose als Einflussgröße, Nüchtern-Choroideadicke als Zielgröße und Nüchtern-IGF-1 als Mediator; IGF-1 = insulinartiger Wachstumsfaktor-1, z = Effektstärke

Eine weitere Mediationsanalyse konnte von der Nüchternkonzentration von Glukose auf die maximalen Schwankungen der Choroideadicke weder einen Gesamteffekt noch einen mediierten Effekt über die Nüchternkonzentrationen von Insulin, Cortisol, IGF-1 oder GH nachweisen ($p \geq 0{,}12$).

Zuletzt wurde mittels einer einfaktoriellen MANCOVA untersucht, ob Gruppenunterschiede hinsichtlich optischer Parameter von der Nüchternkonzentration von Cortisol beeinflusst werden. Dabei wurden die Nüchtern-Refraktion, die Nüchtern-Choroideadicke und die maximalen Refraktionsschwankungen zwischen den drei Gruppen verglichen. Ein Einfluss der Konzentration von Cortisol auf die optischen Parameter zeigte sich nicht (p = 0,704).

4 Diskussion

4.1 Cortisol moderiert die Refraktion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von hormonellen Signalwegen über Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 auf Refraktionsänderungen bei schwankenden Glukosekonzentrationen im Blut untersucht. Ausgangspunkt war die Hypothese, dass diese Hormone eine Myopisierung bei erhöhten Glukosekonzentrationen begünstigen. Es konnte jedoch nicht gezeigt werden, dass diese Hormone die maximalen Refraktionsschwankungen auf direktem Wege beeinflussen. Dennoch zeigte die Moderationsanalyse, dass die Glukosekonzentration bei einer niedrigen Cortisolkonzentration positiv und bei einer hohen Cortisolkonzentration negativ mit der Nüchtern-Refraktion korreliert, während Insulin, GH und IGF-1 nicht moderierend wirken. Somit ist davon auszugehen, dass Cortisol eine Myopisierung bei einer erhöhten Glukosekonzentration im Blut begünstigt.

Bemerkenswert ist dabei, dass dieser Effekt nur bei der Nüchtern-Refraktion und nicht bei den kurzfristigen maximalen Refraktionsschwankungen zu beobachten war. Diese Beobachtung legt nahe, dass Cortisol möglicherweise die Refraktion über einen Zeitraum von mehreren Stunden moderiert, anstatt kurzfristige Auswirkungen auf Refraktionsschwankungen innerhalb weniger Stunden auszuüben. Die Wirkungen von Glukose und Cortisol können durch das Vorliegen der Blut-Retina-Schranke und der Blut-Kammer-Schranke verzögert werden (Okamoto et al. 2000). Da in der Gruppe mit DMT2 im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen keine signifikanten Refraktionsschwankungen auftraten, gibt diese Arbeit einen Hinweis darauf, dass die Funktion beider Schranken durch DMT2 nicht schwerwiegend beeinträchtigt wird.

Bislang wurden die Assoziationen zwischen Cortisol und Myopie (Balacco-Gabrieli und Tundo 1981) sowie die zwischen Glukose und Myopie (Furushima et al. 1999) nicht in einen Kontext miteinander gebracht. Mit der Erkenntnis, dass Cortisol eine glukoseabhängige Myopisierung verstärkt, ergibt sich ein neuer Signalweg als Erklärungsansatz für glukoseabhängige Refraktionsschwankungen. Weitere Studien könnten untersuchen, ob veränderte Cortisolkonzentrationen die Ausmessungen des dioptrischen Apparats verändern und darüber eine Myopisierung auslösen. Unterschiede in der Cortisolkonzentration können eine Erklärung dafür sein, weshalb in einigen Studien glukoseabhängige Myopisierungen auftraten, während andere Studien glukoseabhängige Hyperopisierungen belegen (Tabelle 1, Seite 7 ff.).

4.2 Weder Hyperopisierungen noch Myopisierungen überwiegen

Die in dieser Arbeit beobachteten Refraktionsschwankungen stehen im Einklang mit den in vorherigen Publikationen festgestellten Refraktionsschwankungen. Es traten sowohl Hyperopisierungen als auch Myopisierungen auf, ohne dass eine der beiden Refraktionsänderungen deutlich überwiegte. 40 von 58 Teilnehmenden wiesen keine relevanten Refraktionsschwankungen auf. Somit grenzt sich diese Arbeit von älteren Publikationen ab, die deutliche Refraktionsschwankungen > 3,0 dpt beobachteten (Saito et al. 1993; Eva et al. 1982) und bestätigt die Beobachtungen von fehlenden relevanten Refraktionsschwankungen jüngerer Publikationen (Abokyi et al. 2021; Seven et al. 2019). Erwähnenswert bleibt die Beobachtung, dass beinahe jede Publikation, die Refraktionsschwankungen < 0,5 dpt nachgewiesen hat, nach 2011 publiziert wurde, während Publikationen bis 2003 überwiegend Refraktionsschwankungen > 1,0 dpt präsentierten. Dies kann in einem zu früheren Zeiten stärker ausgeprägten Publikationsbias begründet liegen und darauf hindeuten, dass glukoseabhängige Refraktionsschwankungen in geringerer Intensität auftreten als initial angenommen. Zudem lassen die Publikationen nach 2011 mit Studienpopulationen von 30 bis 61 Teilnehmenden eine größere Zuverlässigkeit erwarten als Publikationen bis 2003 mit jeweils fünf bis 20 Teilnehmenden (Tabelle 1, Seite 7 ff.).

4.3 Glukoseanhängige Refraktionsschwankungen zeigen keine Gruppenunterschiede

In der Gruppe ohne Adipositas waren der Erwartung entsprechend die geringste Nüchternkonzentration und die geringsten Konzentrationsschwankungen von Insulin zu beobachten. Bezüglich der Konzentrationen und der maximalen Refraktionsschwankungen von Cortisol und GH zeigten sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Die in dieser Arbeit beobachteten Konzentrationsunterschiede von IGF-1 erwiesen sich nach Adjustierung nach Alter und Geschlecht (Bidlingmaier et al. 2014) als statistisch nicht signifikant ($p > 0,76$). Diese Arbeit weist weder Unterschiede bezüglich der Nüchtern-Refraktion oder der maximalen Refraktionsschwankungen zwischen den Gruppen noch eine Korrelation der maximalen Refraktionsschwankungen mit einem der eben genannten Hormone nach. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass sich die Mechanismen glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen zwischen Menschen ohne Adipositas, Menschen mit Adipositas und Menschen mit DMT2 unterscheiden.

4.4 Choroideaveränderungen bei Adipositas und DMT2 sind miteinander vergleichbar

Untersuchungen der Choroidea zeigten bei Teilnehmenden mit Adipositas und Teilnehmenden mit DMT2 eine im Vergleich zu Teilnehmenden ohne Adipositas deutlich erhöhte Choroideadicke, die bei Teilnehmenden mit Adipositas bei steigender Glukosekonzentration weiter zunahm, während sie bei Teilnehmenden mit DMT2 bei steigender Glukosekonzentration abnahm. Von einer Moderation oder Mediation dieses Effektes durch Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 ist dabei nicht auszugehen.

Diese Arbeit weist bei Menschen mit DMT2 eine Verdickung der Choroidea nach, die zuvor nicht einheitlich belegt werden konnte (Wright et al. 2020). Diese Veränderungen sind bemerkenswert, da bei Menschen mit DMT2 vielmehr ein verringerter choroidaler Blutfluss durch arteriosklerotische Veränderungen und eine gestörte Mikrozirkulation zu erwarten wären, welche zu einer Verringerung der Choroideadicke führten (Damian et al. 2021). Es besteht somit ein Grund zur Annahme, dass diabetische Veränderungen der Choroidea über eine reine Veränderung des Blutflusses hinausgehen könnten und beispielsweise eine Ödembildung bei kapillären Lecks oder einen bindegewebigen Umbau der Choroidea beinhalten könnten.

Hervorzuheben ist auch die erhöhte Choroideadicke, die bei Teilnehmenden mit Adipositas festzustellen war. Auch wenn in der Literatur größtenteils von einer negativen Korrelation zwischen Adipositas und Choroideadicke berichtet wird (Askarizadeh et al. 2022), legt die Beobachtung nahe, dass Choriopathie begünstigende Faktoren bei Menschen mit DMT2 bereits bei Menschen mit Adipositas strukturelle Veränderungen am Auge bewirken können.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, wodurch die beobachteten Unterschiede hinsichtlich der kurzfristigen Schwankungen der Choroideadicke entstehen. Bislang gibt es keine Publikation, die sowohl eine Zunahme der Choroideadicke bei Menschen mit Adipositas als auch eine Abnahme der Choroideadicke bei Menschen mit DMT2 beobachtete. Zwar konnte diese Arbeit eine negative Korrelation zwischen GH und der maximalen Schwankungen der Choroideadicke nachweisen, jedoch war kein Mediations- oder Moderationseffekt von Insulin, Cortisol, GH oder IGF-1 auf glukoseabhängige Veränderungen der Choroideadicke darzustellen. Aufgrund der kurzfristigen zeitlichen Komponente der Choroideaveränderungen ist stattdessen eine Regulation durch das vegetative Nervensystem denkbar. So kann das sympathische Nervensystem durch eine Vasokonstriktion die Choroideadicke reduzieren, während das

parasympathische Nervensystem über eine Stimulation der Stickstoffmonoxid-Freisetzung und einen gesteigerten Blutfluss die Choroideadicke erhöht (Askarizadeh et al. 2022).

Auch im Hinblick auf die Refraktion ist die im Vergleich zu Teilnehmenden ohne Adipositas um bis zu 90 µm erhöhte Choroideadicke bei Teilnehmenden mit DMT2 als klinisch relevant zu werten. So beobachteten Heirani und Kollegen in einer Korrelationsstudie, dass eine Reduktion der Choroideadicke um nur 8,7 µm mit einer Myopisierung um 1,0 dpt assoziiert ist (Heirani et al. 2020). Solch deutliche Veränderungen der Refraktion konnten in dieser Arbeit nicht repliziert werden. Jedoch beschreibt Heirani zudem eine Abnahme der Choroideadicke mit zunehmendem Alter um 12,8 µm alle zehn Lebensjahre. Das macht die Choroideadicke bei Teilnehmenden mit DMT2, die im Mittel das höchste Lebensalter aufwiesen, umso beeindruckender.

4.5 Glukose allein kann nur schwach auf die Refraktion wirken

Mit Blick auf die Uneinigkeit vorhergehender Publikationen über das Ausmaß glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen lohnt sich eine theoretische Überlegung, in welchem Maße Glukose allein die Refraktion beeinflussen kann. Fügt man in die Linsenschleiferformel (Formel (1), Seite 6) die Krümmungsradien und Brechungsindices der Kompartimente des dioptrischen Apparats ein (Speckmann 2013), lässt sich abschätzen, wie stark die Refraktion durch Veränderungen der Glukosekonzentration in einem beliebigen Kompartiment verändert wird. Der größte beobachtete Anstieg der Glukosekonzentration im Serum lag in dieser Arbeit bei 248,0 mg/dL.

In einem großzügig gerechneten Modell bestehen die Annahmen, dass ein Anstieg der Glukosekonzentration im Serum um 248,0 mg/dL einen ebenso großen Anstieg der Glukosekonzentration im Auge zur Folge hat und dass die Konzentrationen von Sorbitol und Fructose dabei im selben Maße wie die Glukosekonzentration steigen. Durch die erhöhten Konzentrationen der gelösten Stoffen steigen die Brechungsindices der Kompartimente um 0,00113. Dies führt in der Linse und in der Vorderkammer zu einer Hyperopisierung um respektiv 0,267 dpt und 0,076 dpt, während der Glaskörper und die Cornea eine Myopisierung um respektiv 0,188 dpt und 0,014 dpt erfahren (Tabelle 7). In seiner Gesamtheit durchläuft der dioptrische Apparat in diesem Modell eine Hyperopisierung um 0,140 dpt. Selbst bei einer Annahme, dass allein die Refraktion in der Linse und in der Vorderkammer steigen, beispielsweise durch eine bessere Blutversorgung als in Cornea und Glaskörper, ist lediglich eine Hyperopisierung um 0,267 dpt + 0,076 dpt = 0,343 dpt zu erwarten. Durch reine osmolare

Veränderungen sind bei Schwankungen der Glukosekonzentration um 248,0 mg/dL demnach keine relevanten Refraktionsschwankungen zu erwarten.

Tabelle 7 – potenzielle Refraktionsschwankungen in Kompartimenten des dioptrischen Apparats nach einem Anstieg der Glukosekonzentration um 248,0 mg/dL mit begleitendem Anstieg von Sorbitol und Fructose

Kompartiment	Nüchtern-Refraktion (dpt)	Refraktion nach Glukoseanstieg (dpt)	Refraktionsanstieg nach Glukoseanstieg (dpt)
Cornea	-5,482	-5,496	-0,014
Vorderkammer	+19,664	+19,740	+0,076
Linse	+103,127	+103,394	+0,267
Glaskörper	-56,000	-56,188	-0,188
Gesamt	**+61,309**	**+61,450**	**+0,140**

dpt = Dioptrie

Somit ist nicht davon auszugehen, dass Glukose allein durch osmolare Mechanismen die Refraktion relevant zu beeinflussen vermag. Im engeren Sinne muss außerdem berücksichtigt werden, dass ein Anstieg der Glukosekonzentration im Serum voraussichtlich keinen ebenso großen Anstieg der Glukosekonzentration in den einzelnen Kompartimenten bewirken kann. So stellten Schrader und Kollegen einen Quotienten zwischen der Glukosekonzentrationen im Kammerwasser und im Blutplasma von 0,51 fest (Schrader et al. 2002). Zudem gibt es keinen Nachweis dafür, dass Glukose im Auge ohne Zeitverzögerung und in einem 1:1:1 Mengenverhältnis zu Sorbitol und Fructose umgewandelt wird. Direkte Refraktionsschwankungen durch Glukose nehmen daher voraussichtlich eine noch geringere Größenordnung an, als in dem eben dargestellten Modell berechnet wurde.

4.6 Methodische Einschränkungen

Als methodische Einschränkung dieser Arbeit ist zu erwähnen, dass bei Teilnehmenden mit DMT2 aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses auf die Durchführung eines Glukosetoleranztests verzichtet wurde und dadurch die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen eingeschränkt ist. Zusätzlich wiesen Teilnehmende mit DMT2 den im Vergleich höchsten Altersdurchschnitt auf. Falls eine Stratifizierung nach Alter indiziert war, ist der Altersfaktor in der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt worden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass zur Bearbeitung der Fragestellungen verschiedene Testverfahren eingesetzt wurden. Um das Risiko einer möglichen α-Fehler-Kumulierung zu minimieren, wurden nach Möglichkeit multiple Verfahren wie die

MANOVA und multiple lineare Regressionen verwendet. Bei der Moderations- und Mediationsanalyse bestehen hingegen technische Einschränkungen durch den Arbeitsprozess mit SPSS, die dazu führen, dass die Signifikanzbestimmung für jedes Paar aus abhängiger Variable und Moderator bzw. Mediator in separaten Berechnungen erfolgt. Zudem liegt der p-Wert für die Moderation von Cortisol auf die Nüchtern-Refraktion nahe der Signifikanzgrenze dieser Arbeit. Diese Ergebnisse sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden. In Zusammenschau mit der fehlenden Korrelation zwischen Cortisol und der Nüchtern-Refraktion in der multiplen linearen Regression besteht somit ein Hinweis, jedoch kein Beweis für einen Moderationseffekt.

Des Weiteren lassen sich die Voraussetzungen für eine Mediationsanalyse optimieren. Deren Aussagekraft steigt, wenn die Hormonkonzentrationen mit zeitlichem Abstand zwischen der Glukosekonzentration und der Refraktion gemessen werden. So sind bei diesem statistischen Werkzeug exaktere Ergebnisse zu erwarten, wenn zwischen den Messzeitpunkten Minuten bis Stunden an Stelle von Sekunden liegen, damit ein gegebenenfalls vorliegender Mediationseffekt mit einem Wirkeintritt nach Minuten bis Stunden nicht übersehen wird.

Darüber hinaus wurden die lokalen endokrinen Verhältnisse in den Kompartimenten des dioptrischen Apparats außer Acht gelassen. In dieser Arbeit wurden die Konzentrationen von Glukose, Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 im Serum als Annäherung zu den im Kammerwasser vorliegenden Konzentrationen gemessen. Der Ziliarkörper ist jedoch in der Lage, eigenständig Hormone zu sezernieren (Coca-Prados und Escribano 2007), sodass die Hormonkonzentrationen im Serum und im Kammerwasser nicht zwangsläufig miteinander korrelieren müssen.

4.7 Ausblick

Diese Arbeit zeigt, dass eine erhöhte Glukosekonzentration bei Menschen ohne Adipositas, Menschen mit Adipositas und Menschen mit DMT2 nicht eindeutig mit einer Hyperopisierung oder mit einer Myopisierung zu verknüpfen ist. Jedoch übt Cortisol hierauf einen moderierenden Effekt aus und begünstigt eine Myopisierung. Somit weist diese Arbeit zum ersten Mal eine endokrine Regulation glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen nach.

Insgesamt konnten in nur wenigen Fällen relevante Veränderungen der Refraktion beobachtet werden. Wenn Patientinnen und Patienten mit DMT2 im klinischen Alltag nun ein verschwommenes Sehen bei schwankenden Glukosekonzentrationen wahrnehmen, stellt sich die Frage, welche Veränderungen abseits des dioptrischen Apparats ursächlich hierfür sein

können. Einen Lösungsansatz bietet die in dieser Arbeit nachgewiesene Zunahme der Choroideadicke bei Teilnehmenden mit DMT2 und Teilnehmenden mit Adipositas, die in Abhängigkeit von Glukose bereits in einem Zeitraum von wenigen Stunden Veränderungen unterliegt. Sollten künftige Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Choroidea und dem Entstehen einer diabetischen Retinopathie beobachten, könnte eine Messung der Choroideadicke bereits bei Menschen ohne Diabetes eine Einschätzung des Risikos einer Retinopathie erlauben.

Auch durch neuronale Faktoren kann die Sehschärfe gemindert werden, so auch durch funktionelle Veränderungen der Retina, des visuellen Cortex oder des Nervus oculomotorius (Abokyi et al. 2021; Huntjens et al. 2012; Wiemer et al. 2009). Diese Mechanismen sind bislang nicht hinsichtlich glukoseabhängiger Veränderungen untersucht worden, sodass auch diese nicht-dioptrischen Veränderungen weiterhin als Auslöser von Sehunschärfe bei Menschen mit DMT2 infrage kommen. In Anbetracht weiterer schwerwiegender diabetischen Komplikationen, wie etwa der diabetischen Retinopathie, der Retinaablösung, Gefäßproliferationen, Makulaödemen und der diabetischen Katarakt, ist hervorzuheben, dass eine sorgfältige diabetologische Behandlung von Menschen mit DMT2 essenziell bleibt.

5 Zusammenfassung

Eine Vielzahl von Patientinnen und Patienten mit einer neu diagnostizierten Diabeteserkrankung berichten von einer transienten Sehunschärfe. Einige Studien deuten hierbei auf glukoseabhängige Refraktionsschwankungen, wobei kein Konsens darüber besteht, ob Hyperglykämien eine Hyperopisierung oder eine Myopisierung auslösen. In dieser Arbeit wurden glukoseabhängige Veränderungen der Refraktion sowie deren Regulation durch Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 bei Menschen ohne Adipositas, mit Adipositas oder mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) mit der Hypothese untersucht, dass diese Hormone eine Myopisierung bei erhöhten Glukosekonzentrationen im Blut begünstigen.

Untersucht wurden Männer und Frauen, darunter 18 Teilnehmende ohne Adipositas, 22 Teilnehmende mit Adipositas und 18 Teilnehmende mit DMT2. In den beiden ersten Gruppen wurden nach intravenöser Gabe von 0,3 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht in regelmäßigen Abständen die Konzentrationen von Glukose, Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 im Blut sowie die Refraktion und die Choroideadicke gemessen. Bei Teilnehmenden mit DMT2 wurden dieselben Parameter bei sich im Tagesverlauf verändernden Glukosekonzentrationen bestimmt.

Die Konzentrationen von Insulin, Cortisol, GH und IGF-1 korrelierten nicht mit den maximalen Schwankungen der Refraktion ($p \geq 0{,}72$). Die Refraktion und die Glukosekonzentration korrelierten schwach ($R^2 = 0{,}009$; $p = 0{,}038$). Es konnte gezeigt werden, dass Cortisol diesen Effekt positiv moderierte ($\Delta R^2 = 0{,}065$; $p = 0{,}040$). Zudem war die Choroideadicke bei Teilnehmenden mit Adipositas und Teilnehmenden mit DMT2 im Vergleich zu Teilnehmenden ohne Adipositas um respektiv 70 µm und 90 µm erhöht ($p < 0{,}001$). Bei steigenden Glukosekonzentrationen stieg die Choroideadicke bei Teilnehmenden mit Adipositas um 5 µm weiter an, während sie bei Teilnehmenden mit DMT2 um 11 µm abnahm ($p = 0{,}021$).

Es lässt sich festhalten, dass Glukose Refraktionsänderungen bewirken kann. Dieser Einfluss muss jedoch von weiteren Faktoren abhängig sein, um relevante Veränderungen der Refraktion zu provozieren. Als einer dieser Faktoren konnte Cortisol identifiziert werden, das bei erhöhten Glukosekonzentrationen eine Myopisierung begünstigt.

6 Literaturverzeichnis

Abokyi, Samuel, Patience Ansomah Ayerakwah, Sampson Listowell Abu und Emmanuel Kwasi Abu (2021) „Controlled Blood Sugar Improves the Eye's Accommodative Ability in Type-1 Diabetes". *Eye (London, England)* 35 (4): 1198–1204. doi:10.1038/s41433-020-1058-y

Agardh, Elisabet, Karl-Johan Hellgren und Boel Bengtsson (2011) „Stable Refraction and Visual Acuity in Diabetic Patients with Variable Glucose Levels under Routine Care". *Acta Ophthalmologica* 89 (2): 107–10. doi:10.1111/j.1755-3768.2009.01664.x

Askarizadeh, Farshad, Mohsen Heirani, Masoud Khorrami-Nejad, Foroozan Narooie-Noori, Mehdi Khabazkhoob und Alireza Ostadrahimi (2022) „Is there any connection between choroidal thickness and obesity?" *Therapeutic Advances in Ophthalmology* 14 (Juni): 25158414221100649. doi:10.1177/25158414221100649

Balacco-Gabrieli, Corrado und Robert Tundo (1981) „A Study on the Effect of Some Steroid Hormones in Degenerative Myopia". In *Third International Conference on Myopia Copenhagen, August 24–27, 1980*, herausgegeben von H. C. Fledelius, P. H. Alsbirk, und E. Goldschmidt, 129–34. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series. Dordrecht (NL): Springer. doi:10.1007/978-94-009-8662-6_19

Bao, Yicheng, Yan Yan, Bradley Wilson, Mae Gordon, Clay Semenkovich und Rithwick Rajagopal (2020) „Association of Retinopathy and Insulin Resistance: NHANES 2005-2008". *Current Eye Research* 45 (2): 173–76. doi:10.1080/02713683.2019.1659977

Bidlingmaier, Martin, Nele Friedrich, Rebecca T. Emeny, Joachim Spranger, Ole D. Wolthers, Josefine Roswall, Antje Körner, Barbara Obermayer-Pietsch, Christoph Hübener, Jovanna Dahlgren, Jan Frystyk, Andreas F. H. Pfeiffer, Angela Doering, Maximilian Bielohuby, Henri Wallaschofski und Ayman M. Arafat (2014) „Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (5): 1712–21. doi:10.1210/jc.2013-3059

Blinder, Seymour (2011) „Lensmaker's Equation". Online Resource. Lensmaker's Equation. zuletzt aufgerufen am 18. Februar 2021 http://demonstrations.wolfram.com/LensmakersEquation/ Wolfram Demonstrations Project

Brennan, Noel A., Youssef M. Toubouti, Xu Cheng und Mark A. Bullimore (2021) „Efficacy in myopia control". *Progress in Retinal and Eye Research* 83 (Juli): 100923. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100923

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2024) „Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0", Dezember. doi:10.6101/AZQ/000503

Calvo-Maroto, Ana, Rafael Perez-Cambrodí, Cornelio Albarán-Diego, Albert Pons und Alejandro Cerviño (2014) „Optical Quality of the Diabetic Eye: A Review". *Eye* 28 (11): 1271–80. doi:10.1038/eye.2014.176

Coca-Prados, Miguel und Julio Escribano (2007) „New Perspectives in Aqueous Humor Secretion and in Glaucoma: The Ciliary Body as a Multifunctional Neuroendocrine Gland“. *Progress in Retinal and Eye Research* 26 (3): 239–62. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.01.002

Cohen, Jacob (1988) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Auflage, Kapitel 3.2, 77–83. Hillsdale (US): L. Erlbaum Associates

Damian, Ioana, Gabriela Roman und Simona Delia Nicoară (2021) „Analysis of the Choroid and Its Relationship with the Outer Retina in Patients with Diabetes Mellitus Using Binarization Techniques Based on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography“. *Journal of Clinical Medicine* 10 (2): 210. doi:10.3390/jcm10020210

Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. (2024) „S3-Leitlinie Adipositas - Prävention und Therapie – Langfassung. Version 5.0“. *Adipositas - Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie* 08 (04): 179–221

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2017) „S2e-Leitlinie Diabetes und Straßenverkehr (Langfassung), 1. Auflage“. zuletzt aufgerufen am 20. November 2022 https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-026

Eva, Riordan, Paul-Theodor Pascoe und Daniel Vaughan (1982) „Refractive Change in Hyperglycaemia: Hyperopia, Not Myopia.“ *British Journal of Ophthalmology* 66 (8): 500–505. doi:10.1136/bjo.66.8.500

Feldkaemper, Marita P., Irina Neacsu und Frank Schaeffel (2009) „Insulin Acts as a Powerful Stimulator of Axial Myopia in Chicks“. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50 (1): 13–23. doi:10.1167/iovs.08-1702

Frystyk, Jan, Thorbjørn Grøfte, Christian Skjærbæk und Hans Ørskov (1997) „The Effect of Oral Glucose on Serum Free Insulin-Like Growth Factor-I and -II in Healthy Adults“. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (9): 3124–27. doi:10.1210/jcem.82.9.4259

Furushima, Masatoshi, Masamoto Imaizumi und Kazuo Nakatsuka (1999) „Changes in Refraction Caused by Induction of Acute Hyperglycemia in Healthy Volunteers“. *Japanese Journal of Ophthalmology* 43 (5): 398–403. doi:10.1016/S0021-5155(99)00098-2

Giusti, Cristiano (2003) „Transient Hyperopic Refractive Changes in Newly Diagnosed Juvenile Diabetes“. *SWISS MED WKLY*, 7

Goffrier, Benjamin, Mandy Schulz und Jörg Bätzing-Feigenbaum (2017) „Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015“, Februar. doi:10.20364/VA-17.03

Gwinup, Grant und Arnold Villarreal (1976) „Relationship of Serum Glucose Concentration to Changes in Refraction“. *Diabetes* 25 (1): 29–31. doi:10.2337/diab.25.1.29

Hawsawi, Yousef, Reem El-Gendy, Christopher Twelves, Valerie Speirs und James Beattie (2013) „Insulin-like Growth Factor - Oestradiol Crosstalk and Mammary Gland Tumourigenesis“. *Biochimica Et Biophysica Acta* 1836 (2): 345–53. doi:10.1016/j.bbcan.2013.10.005

Hayes, Andrew F. (2017) *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis, Second Edition: A Regression-Based Approach*. 2. Auflage, Kapitel 1, 4–7. New York (US): Guilford Publications

Heirani, Mohsen, Javad Heravian Shandiz, Ahmad Shojaei und Foroozan Narooie-Noori (2020) „Choroidal Thickness Profile in Normal Iranian Eyes with Different Refractive Status by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography". *Journal of Current Ophthalmology* 32 (1): 58–68. doi:10.1016/j.joco.2019.08.005

Heyningen, Ruth van (1962) „The Sorbitol Pathway in the Lens". *Experimental Eye Research* 1 (4): 396–404. doi:10.1016/S0014-4835(62)80029-3

Hjelholt, Astrid, Morten Høgild, Ann Mosegaard Bak, Mai Christiansen Arlien-Søborg, Amanda Bæk, Niels Jessen, Bjørn Richelsen, Steen Bønløkke Pedersen, Niels Møller und Jens Otto Lunde Jørgensen (2020) „Growth Hormone and Obesity". *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 49 (2): 239–50. doi:10.1016/j.ecl.2020.02.009

Huntjens, Byki, W. Neil Charman, Helena Workman, Sarah L. Hosking und Clare O'Donnell (2012) „Short-Term Stability in Refractive Status despite Large Fluctuations in Glucose Levels in Diabetes Mellitus Type 1 and 2". *PloS One* 7 (12): e52947. doi:10.1371/journal.pone.0052947

Kaschke, Michael, Karl-Heinz Donnerhacke und Michael Stefan Rill (2014) *Optical devices in ophthalmology and optometry: technology, design principles, and clinical applications*. 1. Auflage, Kapitel 5.2, 111–112. Weinheim (DE): Wiley

Kaštelan, Snježana, Antonela Gverović-Antunica, Goran Pelčić, Marta Gotovac, Irena Marković und Boris Kasun (2018) „Refractive Changes Associated with Diabetes Mellitus". *Seminars in Ophthalmology* 33 (7–8): 838–45. doi:10.1080/08820538.2018.1519582

Kuo, Taiyi, Allison McQueen, Tzu-Chieh Chen und Jen-Chywan Wang (2015) „Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids". *Advances in Experimental Medicine and Biology* 872: 99. doi:10.1007/978-1-4939-2895-8_5

Lee, Yong Sun, Seung Eun Choi, Jarang Hahm, Myoung Joon Kim, Hyo Sook Bae, Kayoung Yi, Hyun Taek Lim und Joon Young Hyon (2021) „Digital Therapeutics: Exploring the Possibilities of Digital Intervention for Myopia". *Frontiers in Digital Health* 3 (August): 710644. doi:10.3389/fdgth.2021.710644

Li, Hai-Yan, Guo-Chun Luo, Jiang Guo und Zhen Liang (2010) „Effects of glycemic control on refraction in diabetic patients". *International Journal of Ophthalmology* 3 (2): 158–60. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2010.02.15

Lin, Shu-Fang, Po-Kang Lin, Fang-Ling Chang und Rong-Kung Tsai (2009) „Transient Hyperopia after Intensive Treatment of Hyperglycemia in Newly Diagnosed Diabetes". *Ophthalmologica* 223 (1): 68–71. doi:10.1159/000173714

Maier, John, Scott Walker, Sergio Fantini, Maria Angela Franceschini und Enrico Gratton (1994) „Possible Correlation between Blood Glucose Concentration and the Reduced Scattering Coefficient of Tissues in the near Infrared". *Optics Letters* 19 (24): 2062–64. doi:10.1364/OL.19.002062

Majola, Lindokuhle und Alvin J. Munsamy (2020) „A Review of Glycaemic Changes on Vision in Phakic, Aphakic and Pseudophakic People with Diabetes: Review Article“. *African Vision and Eye Health* 79 (1): 1–9. doi:10.4102/aveh.v79i1.509

Okamoto, Fumiki, Hirohito Sone, Tomohito Nonoyama und Sachiko Hommura (2000) „Refractive Changes in Diabetic Patients during Intensive Glycaemic Control“. *British Journal of Ophthalmology* 84 (10): 1097–1102. doi:10.1136/bjo.84.10.1097

Parentin, Fulvio, Giorgio Tonini und Paolo Perissutti (2004) „Refractive Evaluation in Children with Growth Defect“. *Current Eye Research* 28 (1): 11–15. doi:10.1076/ceyr.28.1.11.23491

Pena-Bello, Lara, Sonia Pertega-Diaz, Elena Outeiriño-Blanco, Jesus Garcia-Buela, Sulay Tovar, Susana Sangiao-Alvarellos, Carlos Dieguez und Fernando Cordido (2015) „Effect of Oral Glucose Administration on Rebound Growth Hormone Release in Normal and Obese Women: The Role of Adiposity, Insulin Sensitivity and Ghrelin“. *PloS One* 10 (3): e0121087. doi:10.1371/journal.pone.0121087

Pereira, Constantin, Irena Azevedo, Raoul Monteiro und Marc J. Martins (2012) „11β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: Relevance of Its Modulation in the Pathophysiology of Obesity, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus“. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 14 (10): 869–81. doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01582.x

Pérez-Ibave, Diana Cristina, María Lourdes Garza-Rodríguez, Antonio Alí Pérez-Maya, Irám Pablo Rodríguez-Sánchez, Maricela Luna-Muñoz, Carlos Guillermo Martínez-Moreno, Carlos Arámburo-de la Hoz, Jibran Mohamed-Noriega, Karim Mohamed-Noriega, Jesús Mohamed-Hamsho, Víctor Manuel Bautista-De Lucío und Hugo Alberto Barrera-Saldaña (2019) „Expression of Growth Hormone and Growth Hormone Receptor Genes in Human Eye Tissues“. *Experimental Eye Research* 181 (April): 61–71. doi:10.1016/j.exer.2019.01.011

Rahman, Md Saidur, Khandkar Shaharina Hossain, Sharnali Das, Sushmita Kundu, Elikanah Olusayo Adegoke, Md Ataur Rahman, Md Abdul Hannan, Md Jamal Uddin und Myung-Geol Pang (2021) „Role of Insulin in Health and Disease: An Update“. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (12): 6403. doi:10.3390/ijms22126403

Ramm, Lisa, Eberhard Spoerl, Lutz E. Pillunat und Naim Terai (2020) „Is the Corneal Thickness Profile Altered in Diabetes Mellitus?“ *Current Eye Research* 45 (10): 1228–34. doi:10.1080/02713683.2020.1741009

Saito, Yuri, Genki Ohmi, Suki Kinoshita, Yuta Nakamura, Kai Ogawa, Sata Harino und Maeko Okada (1993) „Transient Hyperopia with Lens Swelling at Initial Therapy in Diabetes“. *The British Journal of Ophthalmology* 77 (3): 145–48. doi:10.1136/bjo.77.3.145

Schienkiewitz, Anja, Ronny Kuhnert, Miriam Blume und Gert B.M. Mensink (2022) „Overweight and obesity among adults in Germany - Results from GEDA 2019/2020-EHIS“. doi:10.25646/10293

Schmidt, Robert F. und Florian Lang, Hrsg. (2007) *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 30. Auflage, Kapitel 18.2, 380–384. Heidelberg (DE): Springer-Medizin-Verlag. https://portal.dnb.de/opac/mvb/cover?isbn=978-3-540-32908-4

Schrader, Wolfgang F., Britta Stehberger und Peter Meuer (2002) „The Concentration and Proportions of Lactate and Glucose Levels in Human Aqueous Humor and Blood“. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 43 (13): 3263–3263. http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2420506

Seven, Erbil, Saliha Yıldız, Serek Tekin, Ahmet Serkan Altaş, Muhammet Derda Özer, Muhammed Batur, Rıfkı Üçler und Tekin Yaşar (2019) „Effect of Insulin Therapy on Ocular Biometric Parameters in Diabetic Patients“. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 36 (2): 102–8. doi:10.1089/jop.2019.0070

Sonmez, Baris, Banu Bozkurt, Aysegul Atmaca, Murat Irkec, Mehmet Orhan und Umut Aslan (2005) „Effect of Glycemic Control on Refractive Changes in Diabetic Patients With Hyperglycemia“. *Cornea* 24 (5): 531–37. doi:10.1097/01.ico.0000151545.00489.12

Speckmann, Erwin-Josef (2013) *Physiologie: mit 88 Tabellen*. 6. Auflage, Kapitel 4.3.2, 86. München (DE): Elsevier, Urban & Fischer

Tai, Ming C., Seo Lin, Jiang T. Chen, Chuanli M. Liang, Ping I. Chou und Duji W. Lu (2006) „Sweet Hyperopia: Refractive Changes in Acute Hyperglycemia“. *European Journal of Ophthalmology* 16 (5): 663–66. doi:10.1177/112067210601600501

Tuchin, Valery V., Irina L. Maksimova, Dmitry A. Zimnyakov, Irina L. Kon, Albert Kh Mavlutov und Alexey A. Mishin (1996) „Light propagation in tissues with controlled optical properties, 4.3. Refractive index measurements and calculation“. In *Photon Propagation in Tissues II*, 2925:118–42. International Society for Optics and Photonics. doi:10.1117/12.260832

Tura, Andrea, Stefano Sbrignadello, Ellio Succurro, Luigi Groop, Giovanni Sesti und Giovanni Pacini (2010) „An Empirical Index of Insulin Sensitivity from Short IVGTT: Validation against the Minimal Model and Glucose Clamp Indices in Patients with Different Clinical Characteristics“. *Diabetologia* 53 (1): 144–52. doi:10.1007/s00125-009-1547-9

Umezurike, Benedict C., Okechukwu Udeala, Uzoamaka G. Green, Ugonma Okpechi-Agbo und Maureen U. Ohaeri (2018) „The Pathogenesis of Index Myopia in Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Review“. *Ophthalmology Research: An International Journal*, Juli, 1–17. doi:10.9734/OR/2018/42436

Veldhuis, Johannes D. und Ali Iranmanesh (1996) „Physiological Regulation of the Human Growth Hormone (GH)-Insulin-like Growth Factor Type I (IGF-I) Axis: Predominant Impact of Age, Obesity, Gonadal Function, and Sleep“. *Sleep* 19 (10 Suppl): S221-224. doi:10.1093/sleep/19.suppl_10.s221

Wallace, Tara M., Jonathan C. Levy und David R. Matthews (2004) „Use and Abuse of HOMA Modeling“. *Diabetes Care* 27 (6): 1487–95. doi:10.2337/diacare.27.6.1487

Wang, Nan-Kai, Chi-Chun Lai, Hsueh-Yen Chu, Yen-Po Chen, Kuan-Jen Chen, Wei-Chi Wu, Lung-Kun Yeh, Lan-Hsin Chuang und Tun-Lu Chen (2012) „Classification of Early Dry-Type Myopic Maculopathy with Macular Choroidal Thickness“. *American Journal of Ophthalmology* 153 (4): 669-677.e2. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.039

Werkmeister, René M., Aneesh Alex, Semira Kaya, Angelika Unterhuber, Bernd Hofer, Jasmin Riedl, Michael Bronhagl, Martin Vietauer, Doreen Schmidl, Tilman Schmoll, Gerhard

Garhöfer, Wolfgang Drexler, Rainer A. Leitgeb, Martin Groeschl und Leopold Schmetterer (2013) „Measurement of Tear Film Thickness Using Ultrahigh-Resolution Optical Coherence Tomography“. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 54 (8): 5578–83. doi:10.1167/iovs.13-11920

Wiemer, Nanouk G. M., Michiel Dubbelman, Peter J. Ringens und Bettine C. P. Polak (2009) „Measuring the Refractive Properties of the Diabetic Eye during Blurred Vision and Hyperglycaemia Using Aberrometry and Scheimpflug Imaging“. *Acta Ophthalmologica* 87 (2): 176–82. doi:10.1111/j.1755-3768.2008.01212.x

Wiemer, Nanouk G. M., Elisabeth M. W. Eekhoff, Suat Simsek, Robert J. Heine, Peter J. Ringens, Bettine C. P. Polak und Michiel Dubbelman (2008a) „The Effect of Acute Hyperglycemia on Retinal Thickness and Ocular Refraction in Healthy Subjects“. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 246 (5): 703–8. doi:10.1007/s00417-007-0729-8

——— (2008b) „Refractive Properties of the Healthy Human Eye during Acute Hyperglycemia“. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 246 (7): 993–98. doi:10.1007/s00417-008-0810-y

Wolfram, Christian, René Höhn, Ulrike Kottler, Philipp Wild, Maria Blettner, Jens Bühren, Norbert Pfeiffer und Alireza Mirshahi (2014) „Prevalence of Refractive Errors in the European Adult Population: The Gutenberg Health Study (GHS)“. *The British Journal of Ophthalmology* 98 (7): 857–61. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304228

Wright, William S., Randa S. Eshaq, Minsup Lee, Gaganpreet Kaur und Norman R. Harris (2020) „Retinal physiology and circulation: effect of diabetes“. *Comprehensive Physiology* 10 (3): 933–74. doi:10.1002/cphy.c190021

Zhu, Luke, Rossella Titone und Danielle M. Robertson (2019) „The Impact of Hyperglycemia on the Corneal Epithelium: Molecular Mechanisms and Insight“. *The Ocular Surface* 17 (4): 644–54. doi:10.1016/j.jtos.2019.06.007

Zhu, Xiaoying und Josh Wallman (2009) „Opposite Effects of Glucagon and Insulin on Compensation for Spectacle Lenses in Chicks“. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50 (1): 24–36. doi:10.1167/iovs.08-1708

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungen

Abbildung 1 – schematischer Aufbau des Auges 5
Abbildung 2 – Versuchsdesign der Gruppe ohne Adipositas und der Gruppe mit Adipositas 15
Abbildung 3 – Versuchsdesign der Gruppe mit DMT2 17
Abbildung 4 – Beispielmodell einer Moderationsanalyse 18
Abbildung 5 – Beispielmodell einer Mediationsanalyse 19
Abbildung 6 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von den maximalen Schwankungen von Glukose 22
Abbildung 7 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von Insulin 22
Abbildung 8 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von Cortisol 23
Abbildung 9 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von GH 23
Abbildung 10 – maximale Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von IGF-1 24
Abbildung 11 – maximale Refraktionsschwankungen im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2 25
Abbildung 12 – maximale Refraktionsschwankungen im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2 26
Abbildung 13 – maximale Konzentrationsschwankungen von Insulin im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2 27
Abbildung 14 – maximale Konzentrationsschwankungen von Cortisol im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2 27
Abbildung 15 – maximale Konzentrationsschwankungen von GH im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2 28
Abbildung 16 – Moderationsanalyse mit Nüchtern-Glukose als Einflussgröße, Nüchtern-Refraktion als Zielgröße und Nüchtern-Cortisol als Moderator 29
Abbildung 17 – Mediationsanalyse mit Nüchtern-Glukose als Einflussgröße, Nüchtern-Refraktion als Zielgröße und Nüchtern-IGF-1 als Mediator 29
Abbildung 18 – Nüchtern-Choroideadicke im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2 30
Abbildung 19 – maximale Schwankungen der Choroideadicke im Vergleich zwischen der Gruppe ohne Adipositas, mit Adipositas und mit DMT2 31
Abbildung 20 – Mediationsanalyse mit Nüchtern-Glukose als Einflussgröße, Nüchtern-Choroideadicke als Zielgröße und Nüchtern-IGF-1 als Mediator 32

7.2 Tabellen

Tabelle 1 – Publikationen über glukoseabhängige Refraktionsschwankungen 7
Tabelle 2 – Zusammenfassung von Tabelle 1 hinsichtlich Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von der Glukosekonzentration 10
Tabelle 3 – Zusammenfassung von Tabelle 1 hinsichtlich glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit von der Beobachtungsdauer 11
Tabelle 4 – Zusammenfassung von Tabelle 1 hinsichtlich glukoseabhängiger Refraktionsschwankungen in Abhängigkeit vom Teilnehmendenprofil 11
Tabelle 5 – Reviews über glukoseabhängige Refraktionsschwankungen..... 11
Tabelle 6 – Eigenschaften der Teilnehmenden als einfaktorielle MANOVA, Geschlecht als exakter Fisher-Test 21
Tabelle 7 – potenzielle Refraktionsschwankungen in Kompartimenten des dioptrischen Apparats 37

8 Anhang

8.1 Ethikvotum

Die vorliegende humanexperimentelle Studie mit dem Arbeitstitel „Schwankungen optischer Parameter am Auge in Abhängigkeit des Blutzuckerspiegels bei Gesunden und Patienten mit Diabetes“ wurde dem Studienleiter Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer unter dem Aktenzeichen 18-181 am 06.03.2020 durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt.

8.2 Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Armin Knaak, geboren am 06.08.1997 in Greifwald, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel verwendet habe.

Der Verwendung einer Antiplagiatssoftware stimme ich zu.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe.

Ich erkläre, dass ich mich noch keinem anderen Promotionsverfahren unterzogen habe.

Der Zulassung von Zuhörern und Zuhörerinnen bei der mündlichen Prüfung wird nicht widersprochen.

Lübeck, 01.02.2025

Armin Knaak

9 Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn **Prof. Dr. Jens Marquardt** für die Bereitstellung der Räumlichkeiten und aller erforderlichen Mittel.

Mein besonderer Dank gilt Frau **PD Dr. Svenja Meyhöfer** und Herrn **Prof. Dr. Sebastian Meyhöfer** für die Überlassung des Themas und die stehts hilfreiche und erfahrene Betreuung dieser Studie. Insbesondere möchte ich auch für das Entgegenkommen bei der Projektplanung im Jahr 2020 und für die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit über den gesamten Zeitraum hinweg danken.

Herzlich danken möchte ich Frau **PD Dr. Britta Wilms** für ihre engagierte Unterstützung, die alle Fragen beantwortete und immer Zeit für mich fand. Mein Dank gilt auch Frau **Prof. Dr. Martha Kirstein** und Frau **Prof. Dr. Henriette Kirchner** für ihre hilfsbereite Mitbetreuung dieser Arbeit.

Für ihren geduldigen Einsatz bei der Methodikeinarbeitung und der Studiendurchführung danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Center of Brain, Behavior and Metabolism der Universität zu Lübeck. Namentlich sind das Frau **Dr. Agnetha Schulz**, Frau **Dr. Eleni Pappa**, Herr **Dr. Rodrigo Chamorro**, Herr. **Dr. Matthias Mölle**, Frau **Susanne Behling**, Frau **Katja Scheer**, Frau **Jessica Schmidt**, Frau **Xueqi Cheng**, Frau **Andrea Schulze** und Frau **Shirin Tabei**.

Auch möchte ich den zu dem Zeitpunkt Bachelorstudierenden für ihren sorgfältigen und gewissenhaften Einsatz für die ersten praktischen Schritte dieser Studie danken, das sind Frau **Anna Pagels**, Frau **Maria Schröder** und Frau **Neele Kaluzny**.

Mein Dank gilt auch Frau **Chaoqun Jiang**, Frau **Katja Dau** und allen Mitarbeitenden des GRK1957, die mir bei jeder organisatorischen Fragestellung tatkräftig zur Seite standen.

Besonders danken möchte ich Herrn **Prof. Dr. Karl-Friedrich Klotz** für seine persönliche Hilfestellung in einer wichtigen Phase der Projektplanung.

Auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, möchte ich von ganzem Herzen danken, da sie mir das Studium und damit diese Promotion erst ermöglicht haben und mich in allen Lebenslagen vom Anfang bis zum Ende uneingeschränkt unterstützen.