



Der herzkranke Diabetiker  
Stiftung in der Deutschen Diabetes-Stiftung

## Neurodegenerative Veränderungen der Retina bei pädiatrischen Patienten mit Typ-1-Diabetes

D.-C. Fischer, O. Stachs

Zahlreiche metabolische Erkrankungen gehen mit ophthalmologischen Veränderungen einher, welche jedoch über lange Zeit symptomlos bleiben und im Regelfall erst erkannt werden, wenn das Sehvermögen bereits eingeschränkt ist. In diesem Zusammenhang nimmt die Retina als ein vaskularisiertes neuronales Gewebe und Teil des Zentralnervensystems eine besondere Rolle ein. Ihre Zugänglichkeit ermöglicht es, vaskuläre und neurodegenerative Veränderungen mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) als einem nicht invasiven Verfahren darzustellen.

### Ursachen von Sekundärkomplikationen besser verstehen

Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) stellt eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen in der Pädiatrie dar. Die progrediente Zerstörung insulinproduzierender  $\beta$ -Zellen in den Langerhanschen Inseln des Pankreas bedingt einen absoluten Insulinmangel mit daraus resultierender lebenslanger Insulinabhängigkeit. Demgegenüber ist der Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) durch Insulinresistenz gekennzeichnet. Neben genetisch bedingter Disposition tragen Adipositas und ein insgesamt ungesunder Lebensstil (Fehlernährung, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholabusus) zur Entwicklung des T2DM bei. Ungeachtet der Pathogenese betreffen die Sekundärkomplikationen des Diabetes nicht nur das Gefäßsystem, sondern auch das periphere und zentrale Nervensystem.

Da bei Kindern und Jugendlichen alters- und/oder mit dem Lebensstil assoziierte Veränderungen für die Entwicklung von Komorbiditäten in der Regel vernachlässigbar sind, bieten Untersuchungen an pädiatrischen Patienten mit einem T1DM die Chance, die Ätiologie der Sekundärkomplikationen besser zu verstehen.

### Mikrovaskuläre Probleme klinisch lange unauffällig

Akute Komplikationen des T1DM, wie Hypoglykämie oder diabetische Ketoazidose, können inzwischen weitestgehend vermieden und gut behandelt werden. Dennoch haben pädiatrische Patienten mit Typ-1-Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko, schon im jungen Erwachsenenalter eine Vielzahl an Komplikationen und Komorbiditäten zu erleben. Neben der Entwicklung weiterer Autoimmunerkrankungen (z. B. Autoimmunthyreoiditis oder Zöliakie) sind hier insbesondere die vaskulären und neurologischen Komplikationen als Folge einer chronischen Hyperglykämie zu nennen. Die mikrovaskulären Veränderungen betreffen primär die kleinen Gefäße der Netzhaut, der Niere sowie der peripheren Nerven und bleiben lange klinisch stumm. Die Makroangiopathie ist durch Arteriosklerose der Leitungsfäße gekennzeichnet und führt vor allem zu schwerwiegenden Komplikationen am Herzen, Gehirn oder an peripheren Gefäßen [Hürter 2005].

### Ab 15 Jahren Krankheitsdauer hohe Wahrscheinlichkeit für Retinopathie

Die häufigste Form der Mikroangiopathie, die bereits bei Jugendlichen beobachtet werden kann [Hürter 2005], ist die diabetische Retinopathie (DR). Sie wurde lange Zeit primär als klassische Mikrozirkulationsstörung der Netzhaut betrachtet, die aufgrund der schädlichen metabolischen Effekte der Hyperglykämie per se und durch die dadurch ausgelösten metabolischen Veränderungen an den Gefäßen entsteht [Villaruel 2010]. Wie häufig eine Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus auftritt, hängt neben der Stoffwechsellage auch vom Alter bei Krankheitsbeginn und damit von der Erkrankungsdauer ab. Mehr als 95 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigen ab einer Krankheitsdauer von 15 Jahren Zeichen einer diabetischen Retinopathie, während dies „nur“ bei 60 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes der Fall ist [Kellner 2008]. Damit ist das Auftreten einer DR bei einem jungen Erwachsenen, der in der frühen Kindheit an T1DM erkrankte, eine reale und belastende Komorbidität.

### Verdickung der Retina kann in Makulaödem gipfeln

Da die Retinopathie über lange Zeit symptomfrei verläuft, werden auch ohne Verschlechterung des Sehvermögens regelmäßige ophthalmologische Kontrollen empfohlen. Patienten mit T1DM

sollten ab einem Alter von 11 Jahren oder ab einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren alle 1 bis 2 Jahre eine Funduskopie in Mydriasis durch einen für die Fragestellung routinierten Augenarzt erhalten [Danne 2017].

Eines der frühesten Zeichen einer vaskulären DR ist eine durch die Schädigung der Basalmembran und des Endothels und der damit einhergehenden Zerstörung der Blut-Netzhaut-Barriere bedingte erhöhte Permeabilität der Netzhautgefäße [Cunha-Vaz 1975, Kellner 2008]. Die resultierende Verdickung der Retina kann in einem Makulaödem gipfeln. Eine Sehverschlechterung nehmen die Patienten jedoch erst wahr, wenn die Fovea centralis selbst mitbetroffen ist [Barber 2003, Kollias 2010]. Weitere Merkmale diabetesbedingter vaskulärer Veränderungen sind die Entwicklung von Mikroaneurysmen, die Ablagerung von Exsudaten, Blutungen und schließlich Neovaskularisationen an der Papille im Sinne einer proliferativen DR (Abbildung 1).

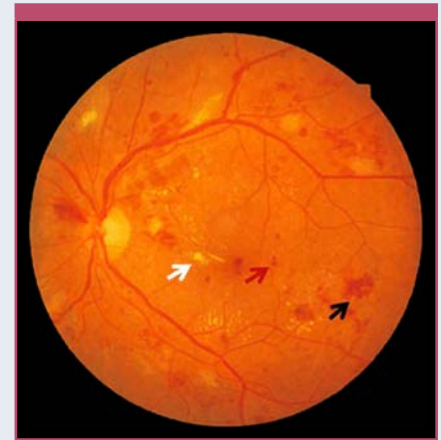
### Retinopathie auch Folge von Schäden an Nervenzellen in der Netzhaut

Seit einigen Jahren mehren sich die Hinweise, dass auch neurodegenerative Mechanismen in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie eine Rolle spielen [Lang 2013]. Durch den Einsatz der optischen Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) konnten sowohl in tierexperimen-

tellen als auch in klinischen Studien diabetesbedingte Änderungen an der Retina erfasst werden. An Ratten mit einem streptozotocininduzierten Diabetes wurde zudem gezeigt, dass bereits nach 1 Monat eine ausgeprägte Apoptose in der Neuroretina nachweisbar ist und dass nach 7,5 Monaten die Zahl der retinalen Ganglienzellen sowie die Dicke der inneren plexiformen und nuklearen Schichten signifikant reduziert sind [Barber 1998]. Bei Menschen wurde dieser Vorgang nach einer Diabetesdauer von etwa 6 Jahren beobachtet. Zudem wird die retinale Neurodegeneration auch im Rahmen anderer Netzhauterkrankungen, wie dem Glaukom und der Retinitis pigmentosa, beobachtet [Glovinsky 1991, Baumgartner 2000]. Daher wird die DR nicht mehr nur als Folge einer reinen Mikrozirkulationsstörung, sondern auch als Folge von Schäden an retinalen Nervenzellen angesehen. Dennoch wird weiterhin entsprechend der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) auch bei Kindern und Jugendlichen ausschließlich die Funduskopie als Methode der Wahl zur Früherkennung einer Retinopathie genannt.

### Optische Kohärenztomographie der Sonographie überlegen

Die OCT des Auges ist ein diagnostisches Verfahren, das ermöglicht, in kurzer Zeit und ohne direkten Kontakt mit dem Auge mikroskopisch genaue Schnittbilder der Retina anzufertigen. Analog zur Sonographie werden auf der



Quelle: Augenklinke Universitätsmedizin Rostock

**Abb. 1: Fundusaufnahme eines Patienten mit einer leichten nicht proliferativen diabetischen Retinopathie: Lipidablagerungen bzw. harte Exsudate (weißer Pfeil), Mikroaneurysmen (roter Pfeil) und intraretinale Fleckblutungen (schwarzer Pfeil) (Abbildung angepasst nach [Grehn 2012]).**

Grundlage von Reflexionsvermögen und Streueigenschaften Querschnittsbilder erzeugt. Bei der OCT wird ausgenutzt, dass die optische Dichte in biologischen Geweben variiert. Dies impliziert, dass nur ein Teil des Lichts an der Luft-Gewebe-Grenzschicht reflektiert wird, während ein anderer Teil des Lichts in das Gewebe eindringt und dort in unterschiedlicher Weise interagiert. Essenziell für die OCT ist insbesondere die Reflexion, da nur Photonen, die entgegen ihrer ursprünglichen Einfallsrichtung wieder aus dem Gewebe austreten, detektiert werden können und damit für die OCT nutzbar sind.

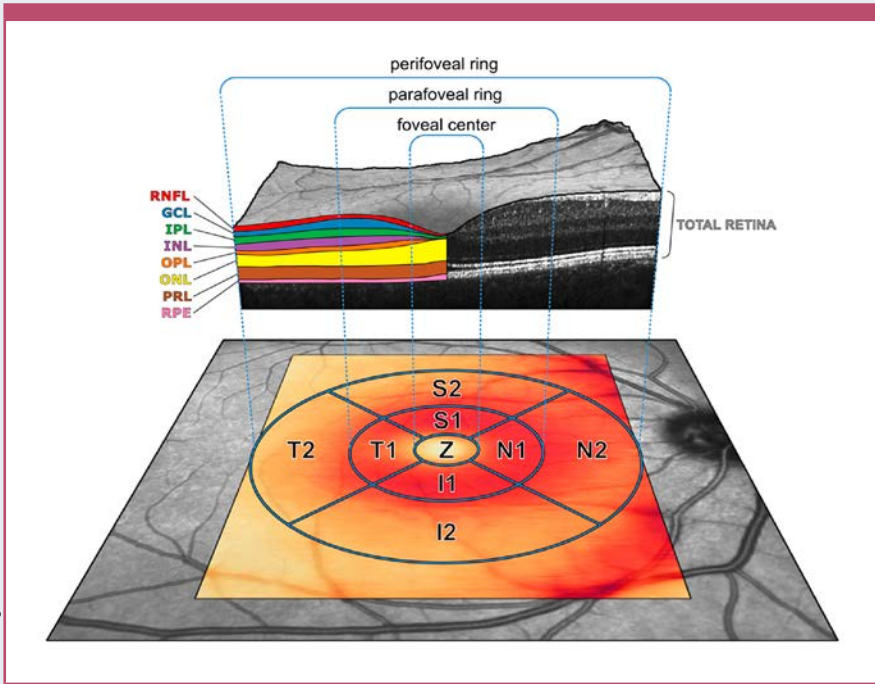
Im Gegensatz zur Sonographie verfügt die OCT nur über eine Eindringtiefe von wenigen Millimetern, ist aber hin-



Augapfel cc Saibo, Quelle: Augenklinke Universitätsmedizin Rostock

**Abb. 2: Prinzip der optischen Kohärenztomographie der Netzhaut.**

Quelle: Augenklinke Universitätsmedizin Rostock



**Abb. 3:** 3D-Rekonstruktion der Retinaschichten mit Projektion auf das Fundusbild und ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Maske.

sichtlich des Auflösungsvermögens einer Ultraschalluntersuchung deutlich überlegen. Mit einer axialen Auflösung von 2 bis 3  $\mu\text{m}$  ist die OCT mehr als 10- bis 100-mal feiner als der klinische Ultraschall [Huang 1991, Fujimoto 2000, Drexler 2008, Horstmann 2016] und hat sich zum Goldstandard für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung ophthalmologischer Erkrankungen entwickelt [Jaffe 2004, Nouri-Mahdavi 2004] (Abbildung 2).

### Einsatz im Rahmen neurodegenerativer Veränderungen wird diskutiert

Als nicht invasive Untersuchungsmethode erlaubt die OCT eine schmerz- und berührungsfreie sowie detailgetreue Darstellung von intraretinalen Mikrostrukturen und ermöglicht als „optische Biopsie“, frühe und kleinste Veränderungen der Retinamorphologie zu erkennen. Eine qualitative Analyse geschieht üblicherweise sektorbasiert (Abbildung 3).

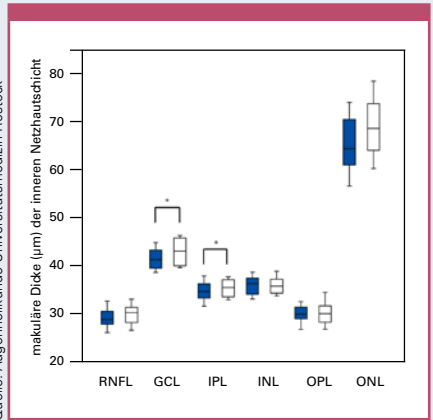
Neben dem Einsatz unter rein ophthalmologischen Aspekten wird der Einsatz im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen diskutiert, da die retinalen Neurone und Axone Teil des Zentralner-

vensystems (ZNS) sind und pathologische Veränderungen des ZNS durch die OCT am Auge erfasst werden können. Neben dem Nachweis neurodegenerativer Veränderungen bei Patienten mit Diabetes wird der diagnostische Nutzen der OCT auch bei Patienten mit multipler Sklerose, Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer untersucht [Albrecht 2012, Larrosa 2014, Liu 2016, Satue 2016, Chen 2016, Picconi 2017].

### Wirkung des Diabetes auf die Retina in einem frühen Krankheitsstadium

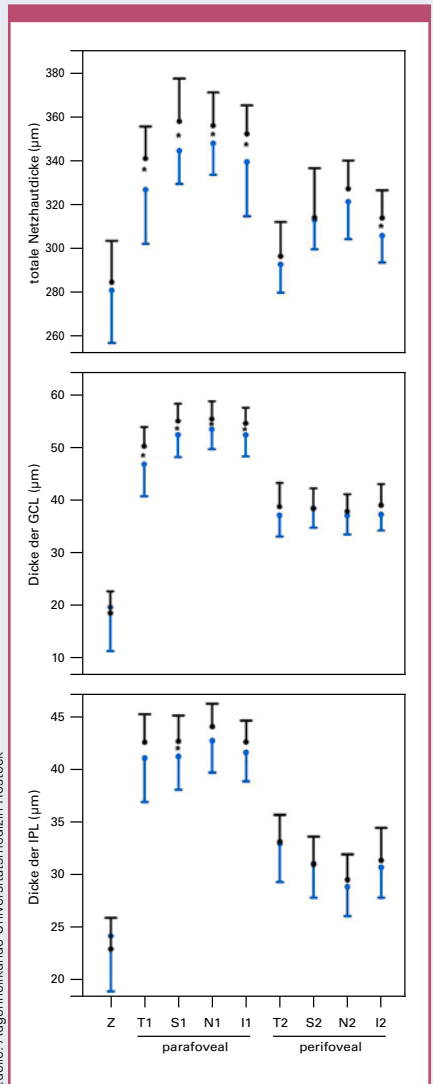
In einer Querschnittsstudie bei pädiatrischen Patienten mit T1DM und ohne Nachweis einer DR konnten wir signifikante Unterschiede für die Gesamtdicke der Retina sowie für einzelne Netzhautschichten im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen (Abbildungen 4 und 5). Die OCT zeigte, dass bei den Patienten die retinale Ganglienzellschicht (ganglion cell layer, GCL) und die innere plexiforme Schicht (inner plexiform layer, IPL) im Bereich der Parafovea betroffen sind. Dies spricht, trotz der insgesamt noch relativ kurzen Erkrankungsdauer von  $5,25 \pm 4,29$  Jahren, für eine höhere Anfälligkeit der GCL und

Quelle: Augenklinke Universitätsmedizin Rostock



**Abb. 4:** Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der inneren retinalen Zellschichten (ausgeschlossen sind das RPE und die PR) von T1DM-Patienten (blau) und Kontrollen (weiß); \*  $p \leq 0,05$ .

Quelle: Augenklinke Universitätsmedizin Rostock



**Abb. 5:** Sektorspezifische Schichtdicken der gesamten Netzhaut (A), der GCL (B) und der IPL (C) von T1DM-Patienten (blau) und Kontrollen (schwarz). Symbole repräsentieren die Mittelwerte und SD. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem \* markiert ( $p \leq 0,05$ ).

IPL. Darüber hinaus gehören die beiden veränderten Zellschichten zur inneren Netzhaut, die äußeren Netzhautschichten zeigten hingegen keine wesentlichen Unterschiede. Als Ursache für die Ausdünnung der GCL kann von einem Untergang der retinalen Ganglienzellen (retinal ganglion cell, RGC) und damit von einem neurodegenerativen Prozess ohne Vorliegen klinisch relevanter Symptome ausgegangen werden. Da die Dendriten der RGC bis in die IPL hineinreichen, ergab sich in der Folge offenbar auch die Abnahme dieser Schichtdicke. Dieser Zusammenhang konnte zusätzlich durch die signifikante Korrelation zwischen GCL- und IPL-Dicke belegt werden. Die parafoveale Ausdünnung der GCL und der IPL spricht für eine neurodegenerative Wirkung des Diabetes mellitus auf die Retina in einem frühen Krankheitsstadium. Die Netzhautveränderungen waren weder mit der Erkrankungsdauer noch mit dem Blutdruck oder dem HbA<sub>1c</sub> assoziiert.

### Retinopathie keine reine Gefäß- erkrankung, sondern vielmehr neurovaskuläre Erkrankung

Wir interpretieren diese Veränderungen als Zeichen einer beginnenden diabetischen Retinopathie und als weiteren Beleg für die Hypothese, dass die DR nicht mehr ausschließlich als reine Gefäßerkrankung, sondern vielmehr als neurovaskuläre Erkrankung verstanden werden sollte [Glovinsky 1991, Baumgartner 2000].

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten El-Fayoumi et al. [El-Fayoumi 2016], die in ihrer Studie 46 Kinder (12,21 ± 3,04 Jahre) mit T1DM ohne Vorliegen einer DR mit 50 gleichaltrigen gesunden Probanden verglichen. Mit einer Erkrankungsdauer von etwa 7 Jahren zeigten die betroffenen Kinder bereits eine Ausdünnung der retinalen Nervenfaserschicht (retinal nerve fiber layer, RNFL) sowie des Ganglienzellkomplexes (ganglion cell complex, GCC), den die Autoren als Abstand von der inneren Grenzmembran bis zur äußeren Begrenzung der IPL definierten. Zudem waren auch hier die Ergebnisse unabhängig vom Alter bei Erstmanifestation, der Erkrankungsdauer und

dem HbA<sub>1c</sub>. In der Studie von Karti et al. [Karti 2017] konnte für pädiatrische T1DM-Patienten unter Verwendung der OCT ebenfalls eine signifikante Reduktion der GCL-IPL-Dicke (GC-IPL) schon vor dem Auftreten einer vaskulären diabetischen Retinopathie nachgewiesen werden.

In den letzten Jahren konnte hauptsächlich bei erwachsenen Patienten eine selektive Ausdünnung der inneren Netzhautschichten, überwiegend der RNFL sowie der GCL und der IPL, als Folge des Diabetes mellitus nachgewiesen werden [van Dijk 2009, van Dijk 2010, Cabrera DeBuc 2010, Araszkiwicz 2012, Olcaysu 2014, De Clerck 2015, Chen 2016, Sohn 2016]. Allerdings existieren derzeit nur wenige Studien, die OCT-Ergebnisse pädiatrischer Patienten, also von Patienten mit relativ kurzer Erkrankungsdauer und wenigen bis keinen lebensstilassoziierten Begleiterkrankungen, vorlegen.

### Fazit

Anhand der vorgestellten Ergebnisse sollte evaluiert werden, ob und inwieweit eine Neurodegeneration an der Retina im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 1 bereits bei pädiatrischen Patienten nachgewiesen werden kann. Neurodegenerative Prozesse sind durch einen progredienten Untergang von Nervenzellen gekennzeichnet und können im Rahmen vieler Erkrankungen auftreten. Die Zugänglichkeit der Netzhaut, als Bestandteil des zentralen Nervensystems, ermöglicht es, neurodegenerative Veränderungen abzubilden. Eine etablierte, nicht invasive Methode ist die optische Kohärenztomographie, mit deren Hilfe hochauflösende Bilder der Retina generiert werden können.

In einer 2018 publizierten Studie wurden OCT-Daten von Patienten mit T1DM im Kindes- und Jugendalter mit OCT-Daten von 30 gleichaltrigen gesunden Probanden verglichen. Keins der Kinder zeigte zum Untersuchungszeitpunkt klinische Zeichen einer ophthalmologischen oder neurologischen Erkrankung. Die OCT-Untersuchung stellte sich als eine für Kinder in diesem Alter gut geeignete und reproduzierbare Messmethode heraus. Im Rahmen der

Erkrankungen waren im Vergleich zu den gesunden Probanden die Gesamtdicke der Retina sowie die Ganglienzellschicht und die innere plexiforme Schicht ausschließlich parafoveal reduziert. Diese Veränderungen erwiesen sich als unabhängig vom Alter, vom Blutdruck, von der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) sowie vom HbA<sub>1c</sub> der Patienten.

Durch OCT konnten in dieser Studie frühe neurodegenerative Veränderungen mit selektiver Ausdünnung der inneren Netzhautschichten bei pädiatrischen Patienten mit T1DM nachgewiesen werden. Aktuell existieren noch keine Richtlinien, die routinemäßig den Einsatz der OCT empfehlen. Das Standardisieren von OCT-Geräten sowie das Festlegen von Referenzwerten sind als Voraussetzung für das Einführen in die Patientenversorgung und für den Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen dringend erforderlich.

Offen bleiben die Fragen, ob diabetesbedingte vaskuläre Netzhautveränderungen tatsächlich durch die Funduskopie ausreichend beurteilt werden können und in welcher (zeitlichen) Beziehung neurodegenerative und vaskuläre Netzhautschäden bei beiden Erkrankungen zueinander stehen.

Auszug (modifiziert) aus der Dissertationsschrift „Die optische Kohärenztomographie zur Diagnostik früher neurodegenerativer Veränderungen der Retina bei pädiatrischen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder einer chronischen Nierenerkrankung“ von Dr. Alina Götze unter Betreuung von PD Dr. D.-Ch. Fischer und Prof. Dr. O. Stachs

### Literatur

1. Albrecht P, Müller AK, Südmeyer M, Ferreira S, Ringelstein M, Cohn E, Aktas O, Dietlein T, Lappas A, Foerster A, Hartung HP, Schnitzle A, Methner A: Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS one* 2012; 7: e34891
2. Araszkiwicz A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Meller M, Bernardczyk-Meller J, Piłaciński S, Rogowicz-Frontczak A, Naskręt D, Wierusz-Wysocka B: Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122: 464-470
3. Barber AJ: A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 283-290
4. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, Antonetti DA, Buchanan AG, Gardner TW: Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes: early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 1998; 102: 783-791
5. Baumgartner WA: Etiology, pathogenesis, and experimental treatment of retinitis pig-

- mentosa. Medical Hypotheses 2000; 54: 814-824
6. Cabrera DeBuc D, Somfai GM: Early detection of retinal thickness changes in diabetes using optical coherence tomography. Med Sci Monit 2010; 16: 15-21
  7. Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X: Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. BMC Ophthalmol 2016; 16: 12
  8. Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JR, Campos AJ: Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. Br J Ophthalmol 1975; 59: 649-656
  9. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe (Hrsg.): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. Kirchheim, Mainz, 2017: 121-131
  10. De Clerck EE, Schouten JS, Berendschot TT, Kessels AG, Nuijts RM, Beckers HJ, Schram MT, Stehouwer CD, Webers CA: New ophthalmologic imaging techniques for detection and monitoring of neurodegenerative changes in diabetes: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3: 653-663
  11. Drexler W, Fujimoto JG: State-of-the-art retinal optical coherence tomography. Prog Retin Eye Res 2008; 27: 45-88
  12. El-Fayoumi D, Badr Eldine NM, Esmael AF, Ghalwash D, Soliman HM: Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thicknesses are reduced in children with type 1 diabetes with no evidence of vascular retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57: 5355-5360
  13. Fujimoto J, Pitris C, Boppart S, Brezinski M: Optical coherence tomography: an emerging technology for biomedical imaging and optical biopsy. Neoplasia (New York) 2000; 2: 9-25
  14. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR: Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32: 484-491
  15. Grehn F: Gefäßkrankungen der Netzhaut. In: Grehn F: Augenheilkunde. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012: 229
  16. Horstmann J, Siebelmann S, Schulz-Hildebrandt H, Glasunow I, Schadschneider A, Hüttmann G: OCT verstehen – Teil 1: Physikalische Grundlagen. Klin Monbl Augenheilkd 2016; 234: 131-143
  17. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, Fujimoto JG: Optical coherence tomography. Science 1991; 22 (2545035): 1178-1181
  18. Hürter P, Danne T: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Springer, Heidelberg, 2005: 2-194
  19. Jaffe GJ, Caprioli J: Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. Am J Ophthalmol 2004; 137: 156-169
  20. Karti O, Nalbantoglu O, Abali S, Ayhan Z, Tunc S, Kusbeci T, Ozkan B: Retinal ganglion cell loss in children with type 1 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 2017; 48: 473-477
  21. Kellner U, Wachtlin J (Hrsg.): Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. Thieme, Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 2008: 3-15
  22. Kollias AN, Ulbig MW: Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(5): 75-83
  23. Lang G: Mechanismen retinaler Neurodegeneration als Folge von Diabetes mellitus. Klin Monbl Augenheilkd 2013; 230: 929-931
  24. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, Satue M, Herrero R, Pablo LE: Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014; 55: 3043-3051
  25. Liu M, Chen Z, Zabihian B, Sinz C, Zhang E, Beard PC, Ginner L, Hoover E, Minneman MP, Leitgeb RA, Kittler H, Drexler W: Combined multi-modal photoacoustic tomography, optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography system with an articulated probe for in vivo human skin structure and vasculature imaging. Biomed Opt Express 2016; 7: 3390-3402
  26. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J: Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2004; 137: 228-235
  27. Olcaysu OO, Çayir A, Olcaysu E, Kara M, Erdil A: Evaluation of ocular parameters in children with type 1 diabetes mellitus. West Indian Med J 2017; 66: 238-243 [e-Published: 15 Dec, 2015]
  28. Picconi F, Parravano M, Ylli D, Pasqualetti P, Coluzzi S, Giordani I, Malandrucchio I, Lauro D, Scarinci F, Giugno P, Varano M, Frontoni S: Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. Acta Diabetol 2017; 54: 489-497
  29. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Furtés MI, Vilades E, Gracia H, Ara JR, Alarcia R, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E: Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis, progression, and prognosis of neurodegenerative diseases. J Ophthalmol 2016; 2016: 8503859
  30. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PH, Jeong W, Demirkaya N, Garmager A, Wit F, Kucukevcilioglu M, van Velthoven ME, DeVries JH, Mullins RF, Kuehn MH, Schlingemann RO, Sonka M, Verbraak FD, Abràmoff MD: Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113: E2655-E2664
  31. van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, DeVries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Verbraak FD, Abràmoff MD: Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 3404-3409
  32. van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, DeVries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Abràmoff MD: Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51: 3660-3665
  33. Villarreal M, Ciudin A, Hernández C, Simó R: Neurodegeneration: an early event of diabetic retinopathy. World J Diabetes 2010; 1: 57-64



*PD Dr. rer. nat. habil.  
Dagmar-Christiane Fischer  
Experimentelle Pädiatrie  
Kinder- und Jugendklinik  
Universitätsmedizin Rostock*



*Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs  
Experimentelle Ophthalmologie  
Klinik und Poliklinik für  
Augenheilkunde  
Universitätsmedizin Rostock  
E-Mail: [oliver.stachs@uni-rostock.de](mailto:oliver.stachs@uni-rostock.de)*