

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde der Universität Rostock

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A. Jünemann)

und der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. M. Radke)



**Die optische Kohärenztomographie zur Diagnostik
früher neurodegenerativer Veränderungen der
Retina bei pädiatrischen Patienten mit einem
Diabetes mellitus Typ 1 oder einer chronischen
Nierenerkrankung**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med)

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Aline Götze

geboren am 02.02.1991 in Strausberg

Rostock, November 2017

Gutachter:

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs
Universitätsmedizin Rostock , Klinik und Poliklinik für
Augenheilkunde, AG Experimentelle Ophthalmologie

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dagmar-C. Fischer
Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendmedizin, AG Experimentelle Pädiatrie

Prof. Dr. med. Karl Heinz Emmerich
Klinikum Darmstadt, Klinik für Augenheilkunde

Datum der Einreichung: 28.11.2017

Datum der Verteidigung: 27.06.2018

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	I
II	Abkürzungsverzeichnis	III
III	Abbildungsverzeichnis	V
IV	Tabellenverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
1.1	Die Retina	1
1.1.1	Zellulärer Aufbau der Retina	2
1.1.2	Besondere Bedeutung der retinalen Ganglienzellen für das Sehvermögen	4
1.2	Die optische Kohärenztomographie	5
1.2.1	Funktionsweise der OCT	5
1.2.2	Darstellung der Netzhautschichten mit Hilfe der OCT	8
1.3	Typ-1-Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter	9
1.3.1	Ätiologie, Epidemiologie und Therapie des T1DM	9
1.3.2	Komplikationen und Komorbiditäten des T1DM	11
1.3.2.1	Die diabetische Retinopathie	11
1.4	Chronische Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter	13
1.4.1	Definition und Klassifikation der CKD	13
1.4.2	Ätiologie der CKD im Kindes- und Jugendalter	15
1.4.3	Folgeerkrankungen chronischer Nierenschäden	16
2	Ziel der Arbeit	18
3	Methode	20
3.1	Studiendesign	20
3.2	Probanden	20
3.2.1	Einschlusskriterien	20
3.2.2	Ausschlusskriterien	21
3.3	Datenerhebung und Studienablauf	21
3.4	Durchführung der optischen Kohärenztomographie	22
3.4.1	Intraretinale Schichtsegmentierung innerhalb der Makula	23
3.5	Statistische Auswertung	25

4	Ergebnisse	26
4.1	Anthropometrische und klinische Daten der Probanden	26
4.2	Vergleichende Analyse der Netzhautschichten von T1DM-Patienten und Kontrollen	30
4.2.1	Beurteilung der Netzhautschichtdicken innerhalb der einzelnen Makulasektoren	31
4.2.2	Zusammenhänge von Netzhautschichtdicken und klinischen Parametern	34
4.3	Vergleichende Analyse der Netzhautschichten von nierenkranken Patienten und Kontrollen	35
4.3.1	Beurteilung der Netzhautschichtdicken innerhalb der einzelnen Makulasektoren	36
4.3.2	Zusammenhänge von Netzhautschichtdicken und klinischen Parametern	39
4.4	Vergleich der OCT-Ergebnisse von T1DM- und CKD-Patienten	40
5	Diskussion	41
5.1	Blutversorgung der inneren und äußeren Netzhaut	42
5.2	Blutversorgung und neuronale Zusammensetzung von Fovea, Parafovea und Perifovea	44
5.3	Aktuelle Studienergebnisse zu diabetesbedingten neurodegenerativen Veränderungen an der Retina	47
5.3.1	Mögliche Pathogenese der diabetischen retinalen Neurodegeneration	49
5.3.2	Bedeutung der glykämischen Stoffwechsellage und des Insulins als neuroprotektive Faktoren	52
5.4	Ergebnisse der OCT bei nierenkranken Kindern und Jugendlichen	54
5.4.1	Einfluss chronischer Nierenschäden auf das Nervensystem	55
5.5	Grenzen der vorliegenden Studie	57
5.6	Ausblick und mögliche Implikationen der Studienergebnisse für die Versorgung pädiatrischer Patienten	58
6	Zusammenfassung	62
7	Thesen	63
8	Literaturverzeichnis	64
9	Anhang	75

II Abkürzungsverzeichnis

AKI	Acute Kidney Injury
ALL	Totale Netzhautdicke
AOSLO	Adaptive optische Scanning Laser Ophthalmoskopie
CAKUT	Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract
CFD	Computational Fluid Dynamics
CKD	Chronic Kidney Disease
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Infusion
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DR	Diabetische Retinopathie
EAAT1	Excitatory Amino Acid Transporter 1 (Glutamattransporter)
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
ELM	External limiting membrane
ESRD	End-stage renal disease
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FAZ	Foveale avaskuläre Zone
GCC	Ganglion Cell Complex
GCL	Ganglienzellschicht
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
I1	parafoveal inferior
I2	perifoveal inferior
ICT	Intensified Conventional Therapy
ILM	Internal limiting membrane
INL	Innere Körnerschicht
IPL	Innere plexiforme Schicht
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
MDI	Multiple Daily Injections
N1	parafoveal nasal
N2	perifoveal nasal
NKF	National Kidney Foundation

NMDA-R.	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (Glutamatrezeptor)
OCT	Optische Kohärenztomographie
ONL	Äußere Körnerschicht
OPL	Äußere plexiforme Schicht
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PI3-K	Phosphoinositid-3-Kinase
PNS	Peripheres Nervensystem
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PR	Photorezeptoren
RGC	Retinale Ganglienzellen
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht
RPE	Retinales Pigmentepithel
S1	parafoveal superior
S2	perifoveal superior
SD	Standard Deviation
SD-OCT	Spectral-Domain-OCT
SGA	Small for Gestational Age
T1	parafoveal temporal
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2	perifoveal temporal
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TD-OCT	Time-Domain-OCT
Tg-Ak	Thyreoglobulin-Antikörper
Tg-IgA-Ak	Transglutaminase-IgA-Antikörper
TPO-Ak	Thyreoperoxidase-Antikörper
UAK	Universitätsaugenklinik
UPN	Urämische Polyneuropathie
ZNS	Zentrales Nervensystem

III Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Darstellung des Augenhintergrundes eines gesunden, rechten Auges durch eine Fundusfotographie	2
Abb. 2:	Schematischer Aufbau des Auges	3
Abb. 3:	Grundlegendes Messprinzip der OCT-Technologie gezeigt am Time-Domain-OCT	6
Abb. 4:	Interferenz von Lichtwellen	7
Abb. 5:	OCT-Scan einer gesunden menschlichen Makula	8
Abb. 6:	Fundusaufnahme eines Patienten mit einer leichten nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie	12
Abb. 7:	Schematische Darstellung der CDK-Klassifizierung nach KDIGO	14
Abb. 8:	Exemplarische Darstellung der OCT-Untersuchung	22
Abb. 9:	Fundusaufnahme des rechten Auges durch das konfokale Scanning Laser Ophthalmoskop des SPECTRALIS OCT	23
Abb. 10:	3D-Rekonstruktion der Retinaschichten mit Projektion der ETDRS-Maske	24
Abb. 11:	Altersverteilung aller Probanden	26
Abb. 12:	Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der gesamten Netzhaut von T1DM-Patienten und Kontrollen	30
Abb. 13:	Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der inneren retinalen Zellschichten von T1DM-Patienten und Kontrollen	31
Abb. 14:	Sektorspezifische Schichtdicken der gesamten Netzhaut, der GCL und der IPL von T1DM-Patienten und Kontrollen	32
Abb. 15:	Mediane parafoveale GCL-Dicke bei T1DM-Patienten in Relation zur Form der Insulinapplikation	34

Abb. 16: Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der inneren retinalen Zellschichten von CKD-Patienten und Kontrollen	35
Abb. 17: Sektorspezifische Dicken der gesamten Netzhaut und der GCL-IPL von CKD-Patienten und Kontrollen	37
Abb. 18: Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Dicke der parafovealen Gesamtnetzhaut und der parafovealen GCL der CKD-Patienten	39
Abb. 19: Signifikanter Zusammenhang zwischen der GCL- und der IPL-Dicke bei allen involvierten Probanden	40
Abb. 20: Darstellung der retinalen Blutversorgung durch zwei getrennte Gefäßsysteme	42
Abb. 21: Fundusaufnahme eines gesunden rechten Auges mit Aufteilung der Macula lutea in Fovea centralis, Parafovea und Perifovea und entsprechender Verteilung der Netzhautgefäße	44
Abb. 22: Mikroskopische Aufnahmen der Retina in den unterschiedlichen Bereichen der Makula und innerhalb der Netzhautperipherie	45
Abb. 23: Das Feedforward-Konzept der diabetischen Retinopathie	51
Abb. 24: Mögliche Ursachen für die Entstehung chronischer und akuter ZNS-Schäden durch chronische Nierenerkrankungen	56
Abb. 25: Beispielhafte Darstellung einer AOSLO-Bildgebung	59
Abb. 26: Weitere Darstellung eines AOSLO-Perfusions-Maps	60

IV Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Auswahl hereditärer Nierenerkrankungen mit charakteristischen retinalen Veränderungen	16
Tab. 2:	Anthropometrische und klinische Charakteristika der Probanden	27
Tab. 3:	Vergleich von klinischen Parametern der T1DM-Patienten entsprechend der angewandten Form der Insulinapplikation	28
Tab. 4:	Ursachen der chronischen Nierenerkrankungen der CKD-Patienten	29
Tab. 5:	Vergleich der Netzhautschichtdicken innerhalb der Fovea centralis sowie para- und perifoveal von T1DM-Patienten und Kontrollen	33
Tab. 6:	Vergleich der Dicke der beiden äußeren Netzhautschichten und der totalen Netzhaut zwischen CKD-Patienten und Kontrollen	36
Tab. 7:	Vergleich der Netzhautschichtdicken innerhalb der Fovea centralis sowie para- und perifoveal von CKD-Patienten und Kontrollen	38
Tab. 8:	Ergebnisse klinischer Studien zur Anwendung der OCT bei T1DM-Patienten mit oder ohne begleitender vaskulärer diabetischer Retinopathie	48
Tab. 9:	Übersicht der OCT-Ergebnisse von Kontrollen, CKD- und T1DM-Patienten sowie von T1DM-Patienten mit einer MDI- oder CSII-Therapie	75

1 Einleitung

Sowohl ein Diabetes mellitus als auch chronische Nierenerkrankungen führen, trotz unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese, zu ähnlichen Folgeerkrankungen. Diese entwickeln sich in der Regel langsam und werden meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium bemerkt. Symptomatische Schäden an Gefäßen und/oder Nerven sind dann häufig irreversibel, sodass der Frühdiagnostik hier besondere Bedeutung zukommt.

Die Retina als ein vaskularisiertes neuronales Gewebe ist durch ihre Zugänglichkeit prädestiniert, strukturelle Veränderungen sowohl an Gefäßen als auch an Nerven mit nicht-invasiven Verfahren zu erfassen. Die optische Kohärenztomographie (OCT) erlaubt die Darstellung retinaler Strukturen mit hoher Auflösung. In dieser Arbeit wird mit der OCT die Netzhautmorphologie gesunder Kinder und Jugendlicher sowie von pädiatrischen Patienten mit entweder einem Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) oder einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) analysiert. Da bei Kindern und Jugendlichen meist geringe bis keine Lebensstil-assoziierten Begleiterkrankungen vorliegen, bieten Untersuchungen an dieser Patientengruppe den Vorteil, eventuell bereits vorhandene pathologische Veränderungen mit der Grunderkrankung zu verbinden.

1.1 Die Retina

Die Retina befindet sich auf der Innenseite des Auges und ist als Teil des zentralen Nervensystems die erste Station bei der Verarbeitung visueller Informationen (Kolb et al. 1995). Einer der wichtigsten Methoden zur Beurteilung der Netzhautstruktur ist die Funduskopie, die bei entsprechenden apparativen Voraussetzungen auch eine fotografische Dokumentation (Fundusfotographie) erlaubt (Abb. 1). Die Netzhaut erscheint bei derartiger Betrachtung rötlich, die nasal gelegene Papilla nervi optici sowie die temporal liegende Macula lutea sind gut erkennbar. Die Papille ist lichtunempfindlich, da hier keine Photorezeptoren existieren. Stattdessen sammeln sich dort einerseits die Axone der Ganglienzellen, die als Sehnerv den Bulbus verlassen, und es treten andererseits die versorgenden Netzhautgefäße hervor.

Diese von dort ausgehenden Gefäße umrunden die etwa 4 bis 5 mm entfernte Macula lutea. Diese zeichnet sich durch eine hohe Anzahl an neuronalen Verbindungen aus, die es ermöglichen, feine Details aufzulösen. Die von den perimakulären Gefäßbögen ausgehenden, feinen radiären Gefäße enden im Zentrum der Makula. Dort liegt die Fovea centralis, die mit einer Zapfendichte von etwa 175,000 pro mm² den Ort des schärfsten Sehens repräsentiert (Kolb et al. 1995; Kellner & Joachim 2008).

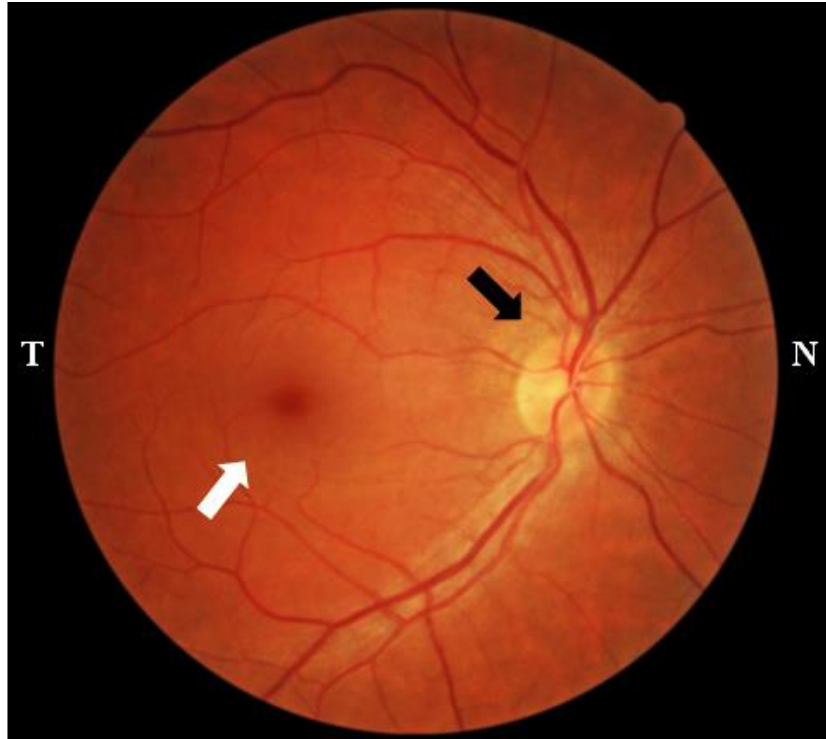
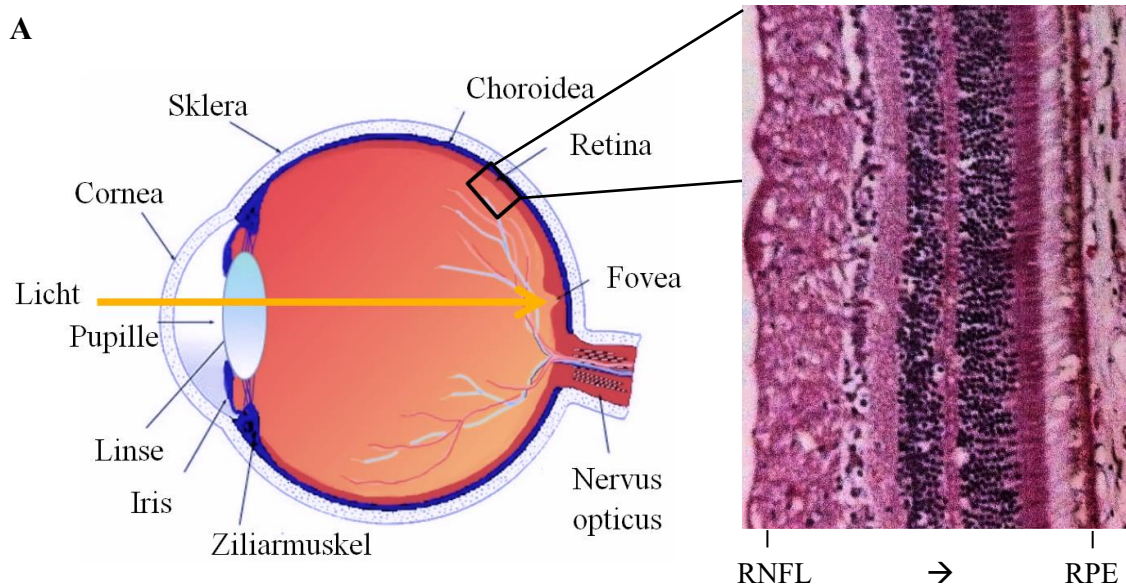


Abb. 1: Darstellung des Augenhintergrundes (Fundus) eines gesunden, rechten Auges durch eine Fundusfotographie. *T*: Temporal; *N*: Nasal; *Schwarzer Pfeil*: leicht hochovale und scharf begrenzte Papilla nervi optici; *weißer Pfeil*: Macula lutea mit der im Zentrum liegenden Fovea centralis. (UAK Rostock)

1.1.1 Zellulärer Aufbau der Retina

Die Retina liegt zwischen dem Glaskörper und dem retinalen Pigmentepithel (RPE) und besteht aus mehreren, stark vernetzten Zellschichten, die sich aus Neuronen, Gliazellen, vaskulären Zellen und pigmentierten Epithelzellen zusammensetzen (Antonetti et al. 2006). Die Bezeichnung der einzelnen Schichten erfolgt entsprechend der dominierenden zellulären Strukturen und ihrer relativen Lage zum Glaskörper: Schichten, die näher zu diesem liegen, werden als „innere“ Zellschichten der Retina bezeichnet, während die „äußeren“ Schichten an die stark vaskularisierte Aderhaut grenzen. Jede Zellschicht hat eine definierte Funktion und Wahrnehmung sowie Verarbeitung optischer Signale werden durch eine intakte Zell-Zell-Kommunikation ermöglicht (Abb. 2).



B

Retinale Zellschicht

Zusammensetzung

Retinales Pigmentepithel (RPE)	pigmentiertes, einschichtig-kubisches Epithel	
Photorezeptorschicht (PR) (1. Neuron)	Stäbchen und Zapfen inklusive Innen- und Außensegmente	
Äußere Körnerschicht (ONL)	Photorezeptorinnensegmente mit Zellkernen	
Äußere plexiforme Schicht (OPL)	Photorezeptoraxone, Dendriten und Axone der Bipolar- und Horizontalzellen	
Innere Körnerschicht (INL) (2. Neuron)	Nervenzellkörper der Bipolarzellen und der Horizontal- und Amakrinzellen	
Innere plexiforme Schicht (IPL)	Axone der Bipolar- und Amakrinzellen, Dendriten der Ganglienzellen	
Ganglienzellschicht (GCL) (3. Neuron)	Nervenzellkörper der Ganglienzellen	
Nervenfaserschicht (RNFL)	Bündel aus nicht-myelinisierten Ganglienzellaxonen	

Abb. 2: Schematischer Aufbau des Auges (links) mit mikroskopischem Querschnitt der Retina (rechts) (A) und Zusammensetzung der einzelnen Netzhautschichten (B). Die Grenze zwischen Retina und Choroidea bildet das retinale Pigmentepithel (RPE). Licht durchdringt zunächst die inneren Netzhautschichten und gelangt zum 1. Neuron der Sehbahn (Photorezeptoren, PR). Das dort generierte elektrische Signal wird zurück in Richtung der inneren Zellschichten geleitet und aktiviert das 2. Neuron (Bipolarzellen). Über Zwischenverschaltungen mit Interneuronen wird das Signal schließlich dem 3. Neuron (Ganglienzellen in der Ganglienzellschicht, GCL) übermittelt. Diese leiten über ihre Axone, die in der Nervenfaserschicht (RNFL) verlaufen und sich zum Sehnerv bündeln, die Informationen an das Gehirn weiter. (Abbildung angepasst nach Kolb et al. 1995; Kellner & Joachim 2008)

1.1.2 Besondere Bedeutung der retinalen Ganglienzellen für das Sehvermögen

Die Gesamtheit visueller Informationen aus der Umwelt wird von den retinalen Ganglienzellen (RGC) an das Gehirn geliefert. RGC definieren unter anderem die Wahrnehmung von Farbe, Kontrast und räumliche Auflösung. Ihre Zellkörper sitzen überwiegend in der Ganglienzellschicht (GCL), deren Dicke im Bereich der Makula maximal ist. Während die Dendriten der Ganglienzellen bis in die innere plexiforme Schicht (IPL) hinein reichen und dort Synapsen mit Amakrin- und Bipolarzellen bilden, verlaufen ihre Axone in der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) strahlenförmig in Richtung Papille. Hier vereinen sie sich zum Sehnerv und verlassen den Bulbus durch die Lamina cribrosa. Nach Umschaltung auf das 4. Neuron der Sehbahn im Thalamus erreicht die visuelle Information den visuellen Kortex der Großhirnrinde zur weiteren Verarbeitung (Antonetti et al. 2006; Kellner & Joachim 2008).

Aufgrund der Länge ihrer Axone und Dendriten können die RGC vielerorts geschädigt werden. Hier sind insbesondere die retinale Ischämie, das Glaukom oder auch laminare bzw. retrobulbäre Entzündungen oder Kompression als mögliche Ursachen zu nennen (Glovinsky et al. 1991; Lafuente et al. 2002; Goldblum & Mittag 2002; Jaffe & Caprioli 2004; Mwanza et al. 2014). Darüber hinaus können auch primär zerebrale, neurodegenerative Prozesse wie die Multiple Sklerose oder Systemerkrankungen wie der Diabetes mellitus für einen fortschreitenden Untergang von RGC verantwortlich sein (Barber et al. 1998; Kern & Barber 2008; Satue et al. 2016).

Gemeinsame Endstrecke all dieser Schädigungen ist die Funktionsminderung bis hin zum Verlust der RGC, was sich im fortgeschrittenen Stadium als Störung des Farb- und Kontrastsehens sowie durch Gesichtsfeldausfälle äußern kann. Dies unterstreicht nicht nur die besondere Rolle der RGC für das Sehvermögen, sondern auch den Bedarf an diagnostischen Möglichkeiten, um ihren Verlust frühzeitig detektieren und ggf. therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

1.2 Die optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein diagnostisches Verfahren, das es ermöglicht, in kurzer Zeit mikroskopisch genaue Schnittbilder von Geweben anzufertigen. Das Verfahren wurde 1991 erstmalig von David Huang und seinem Team in-vitro demonstriert und als „promising technique for both basic research and clinical applications“ deklariert (Huang et al. 1991).

Analog zur Sonographie werden auf der 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-Gewebegrenzschicht reflektiert wird, während ein anderer Teil des Lichts in das Gewebe eindringt und dort in Abhängigkeit von der Eindringtiefe absorbiert oder gestreut wird. Essenziell für die OCT ist die Reflexion, da nur Lichtteilchen (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 hinsichtlich des Auflösungsvermögens der Ultraschalluntersuchung deutlich überlegen: Mit einer axialen Auflösung von zwei bis drei Mikrometern ist die OCT mehr als 10- bis 100-mal feiner als der klinische Ultraschall (Huang et al. 1991; Fujimoto et al. 2000; Drexler & Fujimoto 2008; Horstmann et al. 2016).

1.2.1 Funktionsweise der OCT

Das für die OCT-Untersuchung eingesetzte kohärente Licht stammt von einem Laser. Dieses Licht wird an einem halbdurchlässigen Spiegel in einen Mess- und einen Referenzarm geteilt. Das Licht des Messarmes wird auf das zu untersuchende Gewebe fokussiert und wird, je nach Eindringtiefe, an den Grenzflächen innerhalb des Gewebes reflektiert. Das Licht des Referenzarmes durchläuft eine definierte Wegstrecke zu einem Referenzspiegel und wird dort ebenfalls reflektiert. Beide Strahlen treffen nach Durchgang durch den Strahlenteiler gemeinsam auf einen Detektor (Abb. 3). Durch den Gangunterschied zwischen Referenz- und Messstrahl kommt es zu einer Phasenverschiebung. Dies führt zu einer Überlagerung bzw. Addition der Amplituden (Interferenz) von Mess- und Referenzlicht (Abb. 4). Anhand der Stärke des Signals kann so auf die lokale Reflektivität des Gewebes geschlossen werden (Horstmann et al. 2016).

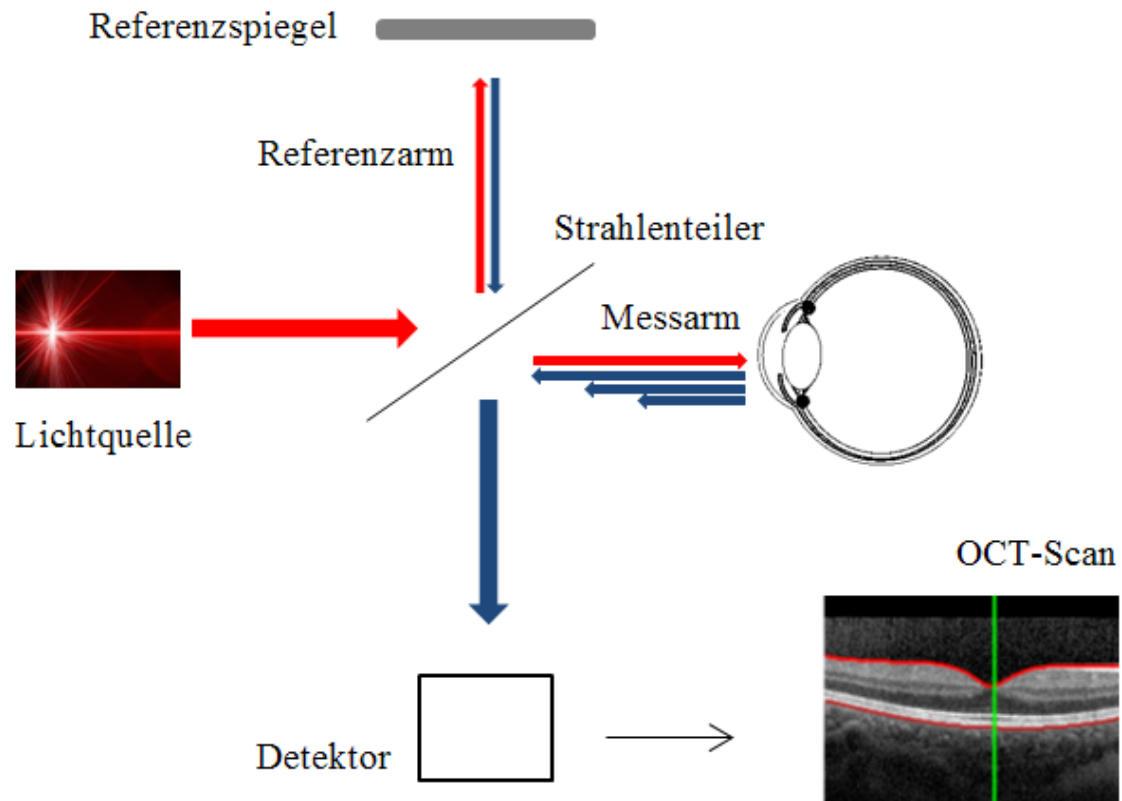


Abb. 3: Grundlegendes Messprinzip der OCT-Technologie gezeigt am Time-Domain-OCT. Kohärentes Licht wird von einem Laser (*Lichtquelle*) ausgesendet (*dicker roter Pfeil*) und am halbdurchlässigen Spiegel (*Strahlenteiler*) in zwei Lichtbündel aufgeteilt, die orthogonal zueinander stehen (*dünne rote Pfeile*). Ein Teil des Lichts wird auf das Gewebe (*hier auf die Netzhaut*) projiziert und der andere Teil auf einen beweglichen *Referenzspiegel*. Das zurückgeworfene kohärente Licht (*dünne blaue Pfeile*) des *Messarmes* beinhaltet durch die Reflexion an den verschiedenen Grenzflächen Lichtwellen mit unterschiedlichen Weglängen. Am Strahlenteiler vereinigen sich die beiden Strahlengänge (*dicker blauer Pfeil*) und treffen gemeinsam auf den *Detektor*, der durch die Interferenzen punktuelle Tiefenprofile ermittelt. Diese können zusammengefasst als Schnittbild (*hier OCT-Scan der Retina*) angezeigt werden (Horstmann et al. 2016).

Diese interferometrische Auswertung kann grundsätzlich auf zwei verschiedene Weisen realisiert werden: Die Time-Domain-OCT (TD-OCT) ist eine ältere Funktionsweise, bei der die Interferenzen durch einen verstellbaren Referenzspiegel und die zeitliche Verzögerung des reflektierten Lichtstrahls im Vergleich zum Referenzarm gemessen werden. Das heißt, zur Messung eines Punktes in einer bestimmten Tiefe muss der Referenzstrahl genau die gleiche Entfernung zurücklegen wie der Messstrahl. Aufgrund der notwendigen mechanischen Bewegung des Referenzspiegels und der seriellen Messung der verschiedenen Tiefen ist die Scangeschwindigkeit hier begrenzt.

Bei der Spectral-(Fourier)-Domain-OCT (SD-OCT) ist der Referenzspiegel hingegen fest und die Interferenz wird durch ein Spektrometer ausgewertet. Das heißt, hier wird nicht die Zeitänderung des Messstrahls im Vergleich zum Referenzstrahl, sondern die Interferenz der einzelnen zurückgestreuten Spektralkomponenten ermittelt. Unter Verwendung mathematischer Algorithmen (Fourier-Transformation) werden die aufgenommenen Informationen verarbeitet. Da keine mechanische Ausrichtung des Referenzspiegels erforderlich ist und die Interferenzen aller Laufzeitunterschiede gleichzeitig erfasst werden, ist die Scanzeit der SD-OCT gegenüber der TD-OCT deutlich geringer (Schulze et al. 2009, Horstmann et al. 2016).

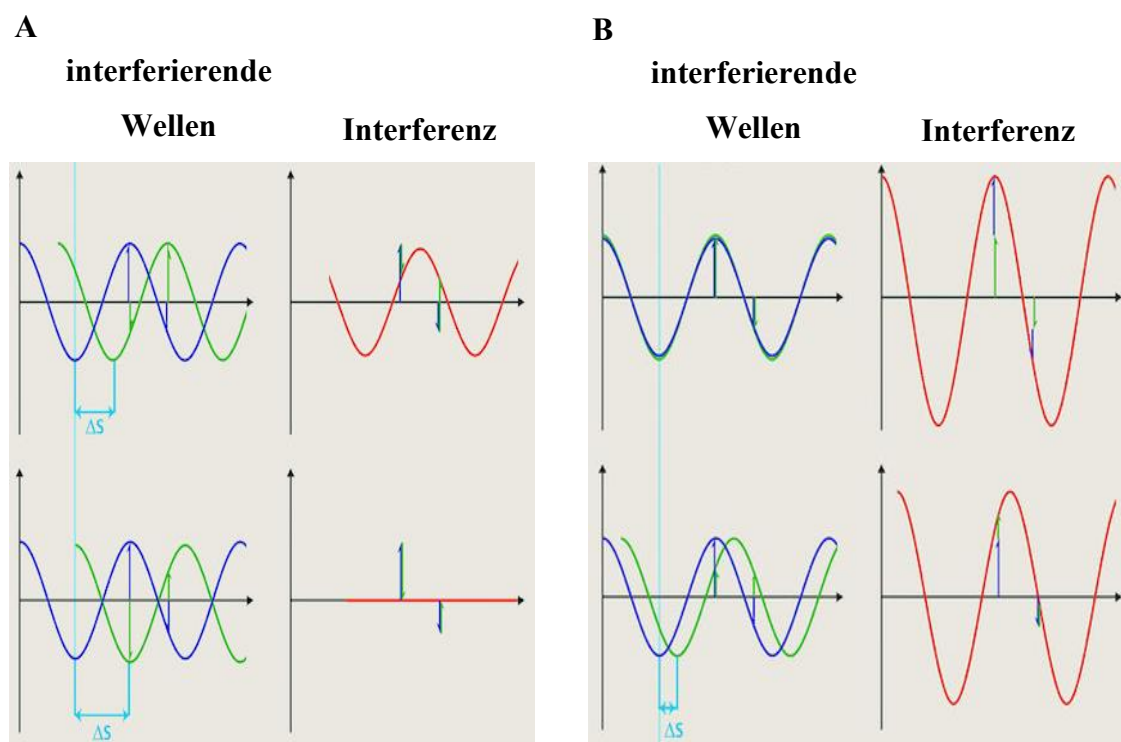


Abb. 4: Interferenz von Lichtwellen. Der Gangunterschied (ΔS) zwischen zwei sich überlagernden Lichtwellen (*blau, grün*) gleicher Wellenlänge führt zur Interferenz (*rot*). Die Amplituden addieren sich, was abhängig vom Gangunterschied entweder zu einer Abschwächung bis hin zur Auslöschung (**A**) oder zu einer Verstärkung (**B**) im resultierenden Interferenzmuster führt. *y-Achse:* Amplitude der Lichtwellen; *x-Achse:* Zeit. (Abbildung angepasst nach Horstmann et al. 2016)

1.2.2 Darstellung der Netzhautschichten mit Hilfe der OCT

Das Auge ermöglicht dem Licht eine hohe Eindringtiefe bei nur geringer Streuung. Daher entwickelte sich die OCT insbesondere in der Augenheilkunde zum Goldstandard für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung ophthalmologischer Erkrankungen (Jaffe & Caprioli 2004; Nouri-Mahdavi et al. 2004). Ein weiterer Vorteil gegenüber der auch in der Ophthalmologie eingesetzten Sonographie ist, dass die OCT keinen direkten Kontakt mit dem Auge benötigt. Stattdessen erlaubt sie als nicht-invasive Untersuchungsmethode eine schmerz- und berührungsfreie sowie detailgetreue Darstellung von intraretinalen Mikrostrukturen. Damit gleicht ein OCT-Scan einer optischen Biopsie des Auges und ermöglicht das Erkennen von frühen und kleinsten Veränderungen der Retinamorphologie (Abb. 5).

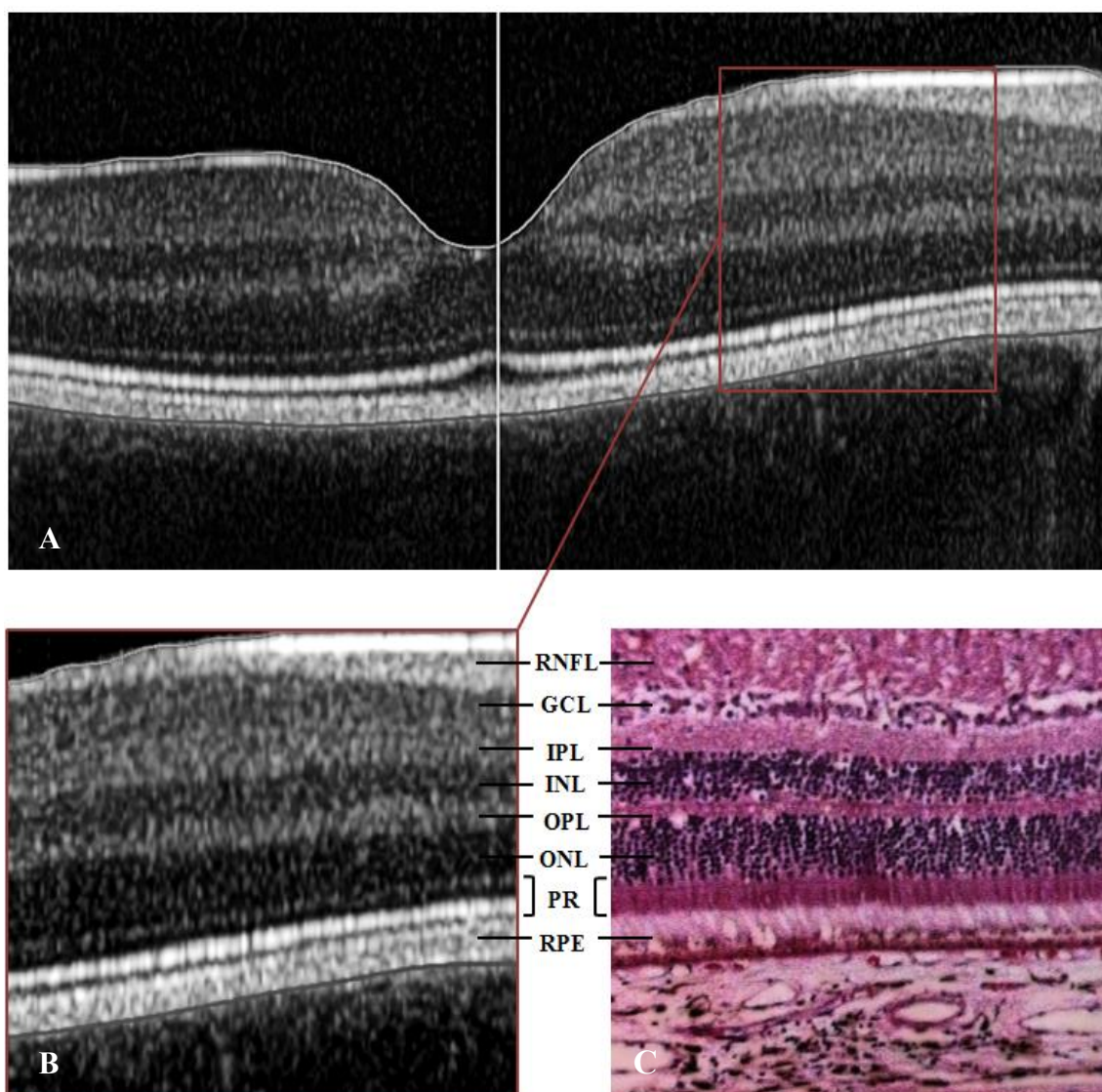


Abb. 5: OCT-Scan einer gesunden menschlichen Makula (UAK Rostock) mit den einzelnen Netzhautschichten (A) sowie einem vergrößerter Ausschnitt aus demselben OCT Bild (B) und dem dazu passenden mikroskopischen Querschnitt der Netzhaut (C). (Abbildung angepasst nach Kellner & Joachim 2008)

Seit ihrer Einführung wurde die OCT hinsichtlich Auflösung und Geschwindigkeit der Bildaufnahmen kontinuierlich verbessert, sodass sich die Methode in den letzten Jahren auch über die Grenzen der Ophthalmologie durchsetzen konnte (Bruhn 2014). Neben der Anwendung in der Dermatologie und Kardiologie wird ihr Einsatz vor allem in der Neurologie im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen diskutiert. Hierbei wird ausgenutzt, dass die retinalen Neurone und Axone Teil des Zentralnervensystems sind und daher pathologische Veränderungen des ZNS durch die OCT am Auge erfasst werden können. Insbesondere Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer sowie der Diabetes mellitus Typ 1 und 2 stehen im Fokus aktueller Forschungen (Albrecht et al. 2012; Larrosa et al. 2014; Liu et al. 2016; Satue et al. 2016; Chen et al. 2016; Picconi et al. 2017).

1.3 Typ-1-Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter

1.3.1 Ätiologie, Epidemiologie und Therapie des T1DM

Diabetes mellitus ist als eine Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels mit dem Leitbefund der chronischen Hyperglykämie definiert. Der Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) stellt eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen in der Pädiatrie dar. Die progrediente Zerstörung insulinproduzierender β -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas bedingt einen absoluten Insulinmangel mit einer daraus resultierenden lebenslangen Insulinabhängigkeit. Autoimmunologische Prozesse, die durch Virusinfektionen sowie genetische Disposition (HLA-Gene) getriggert werden, spielen bei der Krankheitsentstehung zusammen. Demgegenüber ist der Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) durch eine Insulinresistenz gekennzeichnet und neben genetisch bedingter Disposition tragen Adipositas und ein insgesamt ungesunder Lebensstil (Fehlernährung, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholabusus) ganz entscheidend zu seiner Entwicklung bei.

In der Frühphase eines T1DM hemmt der reduzierte Insulinspiegel zunehmend die zelluläre Glukoseaufnahme und führt schließlich zur Hyperglykämie, die sich meist abrupt und mit den klassischen Symptomen Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Müdigkeit bemerkbar macht. Während die Krankheit im 1. Lebensjahr sehr selten auftritt, steigt die Häufigkeit mit dem Lebensalter an und erreicht ein Maximum zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr. Grundsätzlich kann sich ein T1DM aber in jedem Lebensalter manifestieren. Eine Sonderform des T1DM stellt daher der latent insulinpflichtige Diabetes mellitus im Erwachsenenalter (LADA, latent autoimmune diabetes in adults) mit einer Erstmanifestation jenseits des 40. Lebensjahres dar (Hürter et al. 2005; DDG 2015).

Die Diagnose eines T1DM impliziert nicht nur die lebenslange Therapie mit Insulin, sondern umfasst auch regelmäßige und altersadaptierte Schulungen der Kinder und Jugendlichen einschließlich ihrer Familien durch ein kinderdiabetologisch erfahrenes Team. Der Behandlungsstandard ist eine individuell angepasste intensiviertere konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy, ICT). Dabei wird der basale Insulinbedarf durch Insulin mit langer Wirkdauer (Verzögerungsinsulin) abgedeckt, während zu den Mahlzeiten zusätzlich ein Insulin mit physiologischer Halbwertszeit (kurzwirksame Insuline) eingesetzt wird. Ziel der Therapie ist ein ausgeglichener (konstanter) Glukosespiegel mit möglichst geringen Schwankungen. Zur Therapiekontrolle wird die relative Konzentration des glykierten Hämoglobins (HbA_{1c}) herangezogen, welche einen Rückschluss auf die Qualität der Blutzuckereinstellung der letzten sechs bis zwölf Wochen erlaubt. Für Kinder und Jugendliche empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft einen HbA_{1c}-Wert unter 7,5% (DDG 2015).

Die ICT kann entweder durch mehrfache tägliche subkutane Insulininjektionen (Multiple Daily Injections, MDI) oder durch kontinuierliche subkutane Insulininfusionen (Continuous Subcutaneous Insulin Infusions, CSII) mit einer Pumpe erfolgen. Bei der CSII wird regelmäßig eine vorgegebene Menge Insulin über einen im Unterhautfettgewebe am Bauch oder Oberschenkel platzierten Katheter abgegeben (Basalrate). Diese Menge wird so variiert, dass die physiologische Insulinsekretion bestmöglich simuliert wird. Zusätzlich kann die Abgabe eines Mahlzeiten- oder Korrekturbolus durch den Patienten manuell ausgelöst werden. Die Vorteile der CSII gegenüber der MDI liegen vor allem in der präziseren Insulinabgabe sowie der variablen Dosierung. Dies bietet Patienten eine größere Flexibilität hinsichtlich der Nahrungsaufnahme und der individuellen Gestaltung des Tagesablaufes. Daher wird diese Form der Insulinapplikation für die Behandlung von Säuglingen und Vorschulkindern sowie für Kinder mit beginnenden mikro- oder makrovaskulären Folgeerkrankungen empfohlen. Eine Insulinpumpe kann als technisches Gerät allerdings jederzeit ausfallen und ist gleichzeitig mit höheren Kosten als die MDI verbunden (Hürter et al. 2005; DDG 2015).

1.3.2 Komplikationen und Komorbiditäten des T1DM

Akute Komplikationen des T1DM, wie die Hypoglykämie oder die diabetische Ketoazidose, können heute weitestgehend vermieden und/oder gut behandelt werden. Dennoch haben pädiatrische T1DM-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko, bereits im jungen Erwachsenenalter eine Vielzahl an Komplikationen und Komorbiditäten zu erleben. Hier sind zunächst die Entwicklung weiterer Autoimmunerkrankungen (z.B. Autoimmunthyreoiditis oder Zöliakie) zu nennen. Daher sollte sowohl bei Erkrankungsmanifestation als auch regelmäßig in 1-2-jährlichen Abständen sowie bei entsprechenden Symptomen eine gezielte Diagnostik erfolgen (d.h. beispielsweise die Bestimmung von TSH und von Schilddrüsenantikörpern [TPO-AK, Tg-AK] sowie die Bestimmung von Transglutaminase-IgA-Antikörpern [Tg-IgA-Ak]) (Hürter et al. 2005).

Die chronische Erhöhung des Blutzuckers kann außerdem zu mikro- und makrovaskulären Komplikationen führen. Die mikrovaskulären Komplikationen betreffen primär die kleinen Gefäße der Netzhaut, der Niere sowie der peripheren Nerven und bleiben sehr lange klinisch stumm. Die diabetische Makroangiopathie, die durch eine Arteriosklerose der Leitungsgefäße gekennzeichnet ist, führt hingegen vor allem zu schwerwiegenden Komplikationen am Herzen (KHK), am Gehirn (Apoplex) oder an den peripheren Gefäßen (pAVK) (Hürter et al. 2005). Daher kommt der Frühdiagnostik mit der Option, die Ausbildung klinisch relevanter Symptome zu verzögern wenn nicht sogar zu vermeiden, besondere Bedeutung zu.

1.3.2.1 Die diabetische Retinopathie

Die häufigste Form der diabetischen Mikroangiopathie ist die diabetische Retinopathie (DR), die bereits bei Jugendlichen beobachtet werden kann (Hürter et al. 2005). Eine DR wurde lange Zeit primär als eine klassische Mikrozirkulationsstörung der Netzhaut betrachtet, die auf Grund der schädlichen metabolischen Effekte der Hyperglykämie *per se* und durch die dadurch ausgelösten metabolischen Veränderungen an den Gefäßen entsteht (Villaruel et al. 2010). Wie häufig eine DR bei Diabetikern auftritt, wird neben der Stoffwechsellage insbesondere vom Alter bei Krankheitsbeginn und damit von der Erkrankungsdauer bestimmt. Bei einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren zeigen mehr als 95% der Typ-1-Diabetiker Zeichen einer diabetischen Retinopathie, während dies „nur“ bei 60% der Typ-2-Diabetiker der Fall ist (Kellner & Joachim 2008). Damit ist das Auftreten einer DR bei einem jungen Erwachsenen, der in der frühen Kindheit an einem T1DM erkrankte, eine reale und belastende Komorbidität.

Da eine DR über lange Zeit symptomlos verläuft, werden auch ohne Verschlechterung des Sehvermögens regelmäßige ophthalmologische Kontrollen empfohlen. Nach aktuellen Empfehlungen sollten Patienten mit einem T1DM 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 (DDG 2015; Danne & Ziegler 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 et al. 1975; Kellner & Joachim 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 & Ulbig 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 (Abb. 6).



Abb. 6: 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)

Trotz der oben skizzierten Empfehlungen und guter Behandlungsmöglichkeiten, ist die DR immer noch Hauptursache für Sehbehinderungen bis hin zur Erblindung bei Patienten im erwerbsfähigen Alter. Neben den mit einem Diabetes mellitus assoziierten mikrovaskulären Veränderungen der Netzhaut mehren sich seit einigen Jahren die Hinweise, dass auch retinale neurodegenerative Mechanismen in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie eine Rolle spielen (Lang 2013; De Clerck et al. 2015). So konnten durch den Einsatz der OCT sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien diabetesbedingte Änderungen an der Retina erfasst werden. Die diabetische Retinopathie wird gegenwärtig daher nicht mehr nur als eine reine Mikrozirkulationsstörung durch die diabetische Mikroangiopathie definiert, sondern ist gleichzeitig Folge von Schäden an retinalen Nervenzellen. Zum Screening der DR wird bei Kindern und Jugendlichen allerdings, entsprechend der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), bisher ausschließlich die Funduskopie zur Detektion vaskulärer Pathologien als Methode der Wahl genannt.

1.4 Chronische Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter

1.4.1 Definition und Klassifikation der CKD

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD) ist durch eine irreversible Schädigung der Niere mit Einschränkung bis hin zum totalen Verlust der Nierenfunktion im Sinne einer terminalen Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD) gekennzeichnet.

Entsprechend der Richtlinien der internationalen Fachgesellschaften unter Federführung der National Kidney Foundation (NKF) ist zur Diagnose einer CKD entweder der Nachweis von Nierenschäden (belegt durch Krankheitsmarker im Blut, Urin oder in der Bildgebung) oder die Abnahme der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf weniger als $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ jeweils über mindestens drei Monate ausreichend (Hogg et al. 2003).

Die Kategorisierung der CKD nach K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative der National Kidney Foundation) von 2002 basiert auf der GFR, wobei ein Nierenschaden ohne Einschränkung der GFR als CKD-Stadium 1 definiert ist. Bei einer GFR von $15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ oder weniger ist die Indikation zur Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) gegeben (CKD-Stadium 5).

Die GFR wird nur selten direkt bestimmt, stattdessen existieren verschiedene Schätzformeln, die Alter, Geschlecht, Hautfarbe und die Kreatinin-Konzentration im Serum einbeziehen. Durch die Standardisierung auf eine Körperoberfläche von $1,73\text{m}^2$ wird außerdem keine Gewichtsangabe des Patienten benötigt (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie 2016).

Für Kinder und Jugendliche hat sich die 1975 entwickelte „Schwartz-Formel“ für die Berechnung der eGFR (estimated GFR) durchgesetzt (Schwartz et al. 1976).

Die durch die Arbeitsgruppe KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) nochmals überarbeitete Klassifikation der CKD von 2012 zeigt Abb. 7. Wesentliche Neuerungen sind seitdem unter anderem das Splitten des GFR-Stadiums 3 in G3a/3b und die Aufnahme der Albuminurie in das CKD-Einteilungsschema. Durch diese Einteilung sind zusätzlich Aussagen zur Prognose der CKD möglich.

Die Kriterien der NKF und KDIGO gelten jedoch nicht für Kinder unter 2 Jahren, da die GFR erst während der ersten beiden Lebensjahre auf die normierte GFR des Erwachsenen (90-140ml/min/1,73m²) ansteigt. So beträgt diese bei Neugeborenen noch ungefähr 18ml/min/1,73m² (Haffner et al. 2013).

Klassifikation der CKD nach GFR und Albuminurie			Albuminurie (mg/g)		
			Beschreibung und Bereich		
			A1	A2	A3
			normal bis leicht erhöht < 30	moderat erhöht 30-300	stark erhöht > 300
GFR (ml/min/1,73m ²) Beschreibung und Bereich	G1	normale GFR oder erhöht * > 90			
	G2	leicht verminderte GFR * 60-89			
	G3a	mäßig bis mittelgradig vermindert 45-59			
	G3b	mittel-bis hochgradig vermindert 30-44			
	G4	hochgradig vermindert 15-29			
	G5	terminales Nierenversagen < 15			

Abb. 7: Schematische Darstellung der CDK-Klassifizierung nach KDIGO (2013) mit eGFR und Albuminurie zur Risikoabschätzung. Die Farbkodierung spiegelt die Rangfolge der Risiken wider. *Grün*: niedriges Risiko; *gelb*: mäßig erhöhtes Risiko; *orange*: hohes Risiko; *rot*: sehr hohes Risiko. * bei fehlendem Nachweis von Nierenschäden erfüllen weder G1 noch G2 die Kriterien einer CKD.

1.4.2 Ätiologie der CKD im Kindes- und Jugendalter

Ursachen einer CKD sind entweder eine Nierenerkrankung (primäre CKD) oder Komplikationen einer Systemerkrankung (sekundäre CKD). Anders als bei Erwachsenen ist eine CKD bei Kindern meist Folge angeborener Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract, CAKUT) oder anderer genetischer Erkrankungen. Darüber hinaus sind bei älteren Kindern erworbene glomeruläre Erkrankungen, wie die IgA-Nephritis oder die akute postinfektiöse Glomerulonephritis, als relevante Ursache zu nennen (Haffner et al. 2013). Das Spektrum der CAKUT reicht von leichten, asymptomatischen Fehlbildungen wie z.B. einem doppelt angelegten Harnleiter bis hin zu schweren, lebensbedrohlichen Pathologien wie bilateraler Nierenagenesie (Rodriguez 2014). Aber auch Frühgeborene und Small-for-Gestational-Age-Neugeborene (SGA) zeigen, vermutlich aufgrund einer geringeren Zahl von entwickelten Nephronen, ein relativ erhöhtes Risiko, im späteren Leben eine CKD zu entwickeln (Harambat et al. 2012).

Ein akutes Nierenversagen (Acute Kidney Injury, AKI) kann entweder folgenlos ausheilen oder ebenfalls zu einer chronischen Nierenschädigung führen (Coca et al. 2012). Die häufigste Ursache für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens im Kindesalter ist in Deutschland das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) (Haffner et al. 2013). Dieses wird in 90% der Fälle durch enterohämorrhagische E. coli (EHEC) ausgelöst (Herold 2013). Klinisch imponieren die Kinder mit einer Oligo- bis Anurie, die wenige Tage nach einer Gastroenteritis mit oftmals blutiger Diarrhoe auftritt. EHEC-spezifische Shiga-Toxine schädigen bevorzugt die glomerulären Endothelien mit Freilegung der Basalmembran und nachfolgender Aktivierung des Gerinnungssystems und Bildung von Thrombozytenaggregaten und Fibrinnetzen. Zu einem kompletten HUS gehört die charakteristische Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akutem Nierenversagen. Die Prognose des typischen EHEC-assoziierten HUS im Kleinkindalter ist zunächst gut, nur 5% der betroffenen Kinder werden sofort chronisch niereninsuffizient und damit dauerhaft dialysepflichtig. Allerdings entwickeln 15% der betroffenen Patienten eine anhaltende Hämato- und Proteinurie, die nach fünf bis zehn Jahren zu einer CKD führen kann.

Daneben existieren die selteneren atypischen Varianten, die ohne EHEC-Infektion zur Aktivierung der Komplementkaskade führen und in der Regel genetisch bedingt sind. Diese haben eine schlechtere Prognose, hier entwickeln 70% der Erkrankten eine terminale Niereninsuffizienz (Herold 2013).

1.4.3 Folgeerkrankungen chronischer Nierenschäden

Aufgrund ihrer vielfältigen Funktionen führt eine Schädigung der Niere in der Regel zu exkretorischen, endokrinen und metabolischen Funktionseinschränkungen. Die meisten Nierenerkrankungen verlaufen über lange Zeit klinisch stumm und werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium symptomatisch bzw. dann erkannt, wenn bereits sekundäre Komplikationen auftreten. Kinder mit einer CKD sterben vor allem aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen und Infektionen, noch bevor sie das Stadium einer terminalen Niereninsuffizienz erreicht haben (McDonald et al. 2004).

Typische Spätfolgen einer fortgeschrittenen CKD sind ausgeprägte Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen bis hin zur urämischen Gastritis, Perikarditis oder Enzephalopathie und Polyneuropathie (Haffner et al. 2013).

Chronische Nierenerkrankungen können gleichzeitig mit Netzhautveränderungen assoziiert sein (Tab. 1). Dies trifft insbesondere auf hereditäre Nierenerkrankungen zu, da sich die innere Retina und die glomeruläre Filtrationsbarriere der Niere im gleichen embryonalen Stadium entwickeln und gemeinsame Entwicklungswege teilen (Izzedine et al. 2003; Savige et al. 2011).

Tab. 1: Auswahl hereditärer Nierenerkrankungen mit charakteristischen retinalen Veränderungen (Savige et al. 2011)

Hereditäre CKD	Renale Pathologie	Retinale Veränderungen
Alport-Syndrom	Progressive Nephritis	Ablagerungen (Drusen)
Nephronophthise/ Senior-Løken-Syndrom	Tubulointerstitielle Nephritis	Degeneration der Netzhaut/ Retinitis Pigmentosa
Von Hippel-Lindau-Syndrom	Nierenzysten und Nierenzellkarzinome	Vaskuläre Veränderungen (Hämangiome)
Tuberöse Sklerose	Nierenzysten, Angiomyolipome	Gewebeveränderungen (Harmatome)
Cystinose	Schädigung im proximalen Tubulus	Ablagerungen von Cystinkristallen
Papillorenales Syndrom	Vesikoureteraler Reflux, Nierenhypoplasie	Malformation des Nervus opticus, Nierenhypoplasie

Daneben bilden CKD-Patienten häufig und unabhängig von der Erkrankungsursache neurologische Komplikationen aus, die sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betreffen können. Diese haben einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten (Arnold et al. 2016).

Im Rahmen einer CKD sind damit, ähnlich wie bei einem Diabetes mellitus, vor allem Komplikationen und Komorbiditäten im Sinne von Vaskulo-, Neuro- und Retinopathien möglich. Gemeinsam ist beiden Erkrankungen außerdem das entsprechende klinische Symptome meist erst in einem fortgeschrittenen und häufig irreversiblen Stadium der Krankheit auftreten. Insbesondere die Tatsache, dass auch chronische Nierenerkrankungen mit einer Vielzahl an neurologischen Komplikationen einhergehen, stützt die Hypothese einer durch die CKD ausgelösten neuronalen Degeneration.

2 Ziel der Arbeit

Zahlreiche metabolische Erkrankungen gehen mit ophthalmologischen Veränderungen einher, die jedoch über lange Zeit symptomlos bleiben und in der Regel 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 Erkrankungen mit Hilfe nicht-invasiver Verfahren abbilden zu können. Eine geeignete Methode zur Analyse der zellulären Netzhautstrukturen stellt die optische Kohärenztomographie (OCT) dar.

Die OCT ermöglicht es nicht nur, feinste retinale Veränderungen im Rahmen von Netzhauterkrankungen selbst abzubilden, sondern auch bei primär zerebralen Prozessen Zeichen der neuronalen Degeneration aufzuzeigen.

Sowohl ein Diabetes mellitus als auch chronische Nierenerkrankungen gehen, trotz unterschiedlicher Ätiologie und Pathogenese, mit ähnlichen Folgeerkrankungen einher. Diese Sekundärkomplikationen können nicht nur das Gefäßsystem, sondern auch das periphere und zentrale Nervensystem betreffen.

Bei Kindern und Jugendlichen sind Alters- und-/oder Lebensstil-assoziierte Veränderungen für die Entwicklung von Komorbiditäten in der Regel vernachlässigbar. Daher können Untersuchungen an pädiatrischen Patienten mit einem Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) oder einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) nicht nur dazu beitragen, die Ätiologie der Sekundärkomplikationen besser zu verstehen, sondern auch eine Früherkennung jener Komplikationen in einem noch reversiblen Stadium zu gewährleisten.

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Zeigen sich innerhalb der Netzhaut bereits signifikante Veränderungen bei pädiatrischen T1DM-Patienten ohne Vorliegen einer diabetischen Retinopathie oder entsprechender klinischer Beschwerden im Vergleich zu gesunden Probanden und welche Bereiche auf der Makula sind dabei ggf. besonders betroffen?
2. Spielt die retinale Neurodegeneration möglicherweise auch eine Rolle bei chronischen Nierenerkrankungen mit nur milder renaler Funktionseinschränkung und ohne Vorliegen eines begleitenden Diabetes mellitus oder ophthalmologischer/neurologischer Erkrankungen?
3. Ist die OCT-Untersuchung als diagnostische Methode zur Früherkennung von T1DM- und CKD-assoziierten Komplikationen im Kindesalter geeignet?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer, klinischen Parametern und/oder Therapieform und den ggf. ermittelten Netzhautveränderungen?

3 Methode

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Studie zur Früherkennung von Netzhautveränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder einer beginnenden chronischen Nierenerkrankung. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock angezeigt (Geschäftszeichen A-2012-0103) und entsprechend der Kriterien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eltern, Kinder und Jugendliche wurden altersgerecht über die Studienuntersuchungen informiert und zur Teilnahme eingeladen. Bei Zustimmung der Teilnehmer war eine schriftliche Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten erforderlich. Als Aufwandsentschädigung erhielt jeder Teilnehmer einen Bücher-/DVD-Gutschein. Ein Abbruch der Studienuntersuchungen war jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich.

3.2 Probanden

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und chronischen Nierenschäden bildeten zwei Fallgruppen. Diese wurden über die endokrinologische Ambulanz der Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock sowie über das KfH-Nierenzentrum der Universitätsmedizin Rostock rekrutiert. Zusätzlich wurden altersgleiche gesunde Probanden aus der Christophorus-Schule Rostock zur Teilnahme eingeladen.

3.2.1 Einschlusskriterien

Um an dieser Studie teilnehmen zu können, mussten folgende Kriterien vorliegen:

- Mindestalter 6 Jahre bis maximal 18 Jahre
- im Falle eines T1DM:
 - C-Peptid < 0,3 nmol/l
 - Stabiles Insulin-Therapieschema (MDI oder CSII) für mindestens 3 Monate
- Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung (CKD-Patienten)
- Gesunde Kontrollen (CON)
- Keine klinisch relevanten Zeichen einer ophthalmologischen (außer Myopie) oder neurologischen Erkrankung oder entsprechende Hinweise auf eine solche Erkrankung in der Anamnese

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten und gesunde Probanden wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien vorlag:

- chronisch-entzündliche oder chronisch-infektiöse Erkrankungen
- Leber- oder Herzinsuffizienz
- Dialysepflichtige CKD
- Glukokortikoidbehandlung
- angeborene Störung des Fettstoffwechsels
- Tumorerkrankung in den letzten fünf Jahren
- bestehende Schwangerschaft
- begrenzte Kooperationsfähigkeit

3.3 Datenerhebung und Studienablauf

Die Untersuchungen wurden zwischen Oktober 2012 und April 2013 durchgeführt. Jeder Proband wurde im Vorfeld über die verwendeten Geräte und Methoden sowie den Ablauf der Untersuchungen aufgeklärt. Zunächst wurden biometrische und demographische Daten der Studienteilnehmer erhoben. Die Berechnung von individuellen alters- und geschlechtsbezogenen Standardabweichungen (SD-/Z-Scores) für Gewicht, Größe und BMI erfolgten mit dem PED(z)-Kinderarztrechner nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001; Gräfe 2015). Ausgehend von den absoluten Werten wurden die Z-Scores für den systolischen und diastolischen Blutdruck außerdem nach den Vorgaben der NHLBI Arbeitsgruppe berechnet (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents 2004). Neben der ausführlichen Anamnese konnten zusätzliche klinische Parameter wie Laborwerte, Erkrankungsdauer und Therapieart aus den Krankenakten der Patienten entnommen werden. Für den HbA_{1c}-Wert der letzten 12 Monate vor der Untersuchung sowie für die tägliche basale Insulindosis pro Kilogramm Körpergewicht der T1DM-Patienten wurden die Mittelwerte berechnet. Für die erkrankten Kinder und Jugendlichen wurden außerdem die aktuellen Kreatinin- ($\mu\text{mol/l}$) und Harnstoff-Konzentrationen (mmol/l) im Serum sowie die aktuelle GFR nach Schwartz in ml/min/1,73m^2 erfasst.

Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden stets von dem gleichen Augenarzt durchgeführt und umfassten bei allen Teilnehmern eine Visus-Bestimmung, eine Augendruckmessung, eine Spaltlampenuntersuchung sowie die Darstellung der Netzhautschichten mit der OCT. Darüber hinaus wurden bei einem Teil der Probanden zusätzlich eine Analyse des kornealen Nervengeflechtes mit konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie (von Keyserlingk 2016) sowie eine Charakterisierung des Atemgasmetaboloms (Lehbrink et al. 2017) durchgeführt.

3.4 Durchführung der optischen Kohärenztomographie

In dieser Studie kam das hochauflösende SPECTRALIS OCT (Heidelberg Engineering, Inc. Heidelberg, Germany) zum Einsatz. Durch zwei simultan arbeitende Laser bietet dieses die Möglichkeit, zwei diagnostische Bilder zu erfassen. Durch das konfokale Scanning Laser Ophthalmoskop wird eine Fundusaufnahme einerseits und mit dem Schnittbildverfahren der Spektral-Domänen-OCT ein OCT-Bild andererseits in Kombination erzeugt. Ein Aktive Eye Tracker „friert“ den OCT-Scan auf dem Fundusbild ein und hält ihn auch bei minimalen Augenbewegungen stets an der gewünschten Position, sodass auch Folgeuntersuchungen an exakt derselben Stelle möglich sind. Eine Vorbereitung auf die OCT-Untersuchung in Form einer Pupillenerweiterung war nicht notwendig. Die Kinder und Jugendlichen nahmen zur Untersuchung die für eine ophthalmologische Untersuchung übliche Position ein, d.h. das Kinn lag auf einer Stütze und die Stirn drückte sanft gegen eine Halterung des Gerätes. Anschließend wurde die OCT-Kamera so vor dem Auge platziert, dass sich ein scharfes Bild von der Retina ergab (Abb. 8). Während der Untersuchung musste von den Probanden ein vorgegebener Punkt dauerhaft fixiert werden. Auf diese Weise wurden pro Proband insgesamt drei OCT-Scans erstellt.



Abb. 8: Exemplarische Darstellung der OCT-Untersuchung. Der Patient legt das Kinn auf und die Stirn gegen entsprechende Stützen. Die bewegliche OCT-Kamera wird vor das zu untersuchende Auge geführt und so positioniert, dass sich für den Untersucher ein scharfes Bild der Retina auf dem Monitor ergibt. (UAK Rostock)

Die Bearbeitung der Aufnahmen wurde mit der geräteeigenen Software (Heidelberg Eye Explorer [HEYEX] version 5.4, October 2011, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) durchgeführt. Zur Auswertung wurden ausschließlich OCT-Aufnahmen der rechten Augen herangezogen und die Werte der dreimaligen Messungen pro Proband gemittelt. Das von der Software zusätzlich automatisch berechnete Makulavolumen wurde in dieser Studie nicht betrachtet.

3.4.1 Intraretinale Schichtsegmentierung innerhalb der Makula

Die Dicken der einzelnen Netzhautschichten wurden an vordefinierten Punkten der Makula bestimmt. Dazu diente die von der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) etablierte Maske (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group 1985): Nach scharfer Fokussierung der Retina werden drei konzentrische Kreise mit einem Durchmesser von 1, 3 und 6 mm um die Fovea centralis gebildet. Der parafoveale und perifoveale Kreis werden zusätzlich in vier Quadranten unterteilt (temporal, superior, nasal, inferior). Damit ergeben sich neun Sektoren auf der Makula, sodass jede Netzhautschicht sektorbezogen vermessen werden kann (Abb. 9, A2).

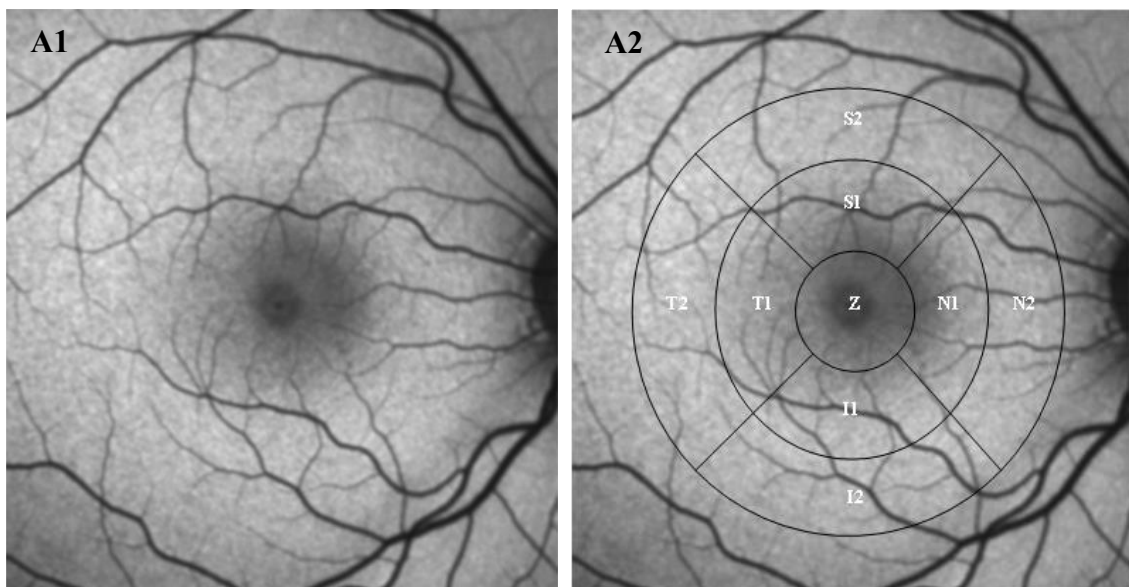


Abb. 9: Fundusaufnahme des rechten Auges durch das konfokale Scanning Laser Ophthalmoskop des SPECTRALIS OCT. **A1)** Makula-Scan **A2)** Makula-Scan mit *ETDRS-Maske*. Zusammensetzung der neun Sektoren aus drei konzentrischen Kreisen. Der zentrale 1-mm-Sektor (*Z*) repräsentiert die Fovea centralis. Der para- und perifoveale Kreis unterteilen sich jeweils in vier Sektoren. Parafoveal: temporal (*T1*), superior (*S1*), nasal (*N1*) und inferior (*I1*). Perifoveal: temporal (*T2*), superior (*S2*), nasal (*N2*) und inferior (*I2*).

Innerhalb der neun Sektoren wurden die Dicke der Nervenfaserschicht (RNFL), der Ganglienzellschicht (GCL), der inneren Körnerschicht (INL), der inneren plexiformen Schicht (IPL), der äußeren plexiformen Schicht (OPL), der äußeren Körnerschicht (ONL) sowie der Photorezeptorschicht (PR) und des retinale Pigmentepithels (RPE) ermittelt und der Durchschnitt der Messwerte pro Schicht aus drei konsekutiven Aufnahmen eines Probanden berechnet (Abb. 10). Auch die Gesamtdicke der Retina (ALL) wurde so in allen Sektoren bestimmt. Zur weiteren Datenreduktion wurden schließlich die für die para- und perifovealen Sektoren erhaltenen Werte gemittelt.

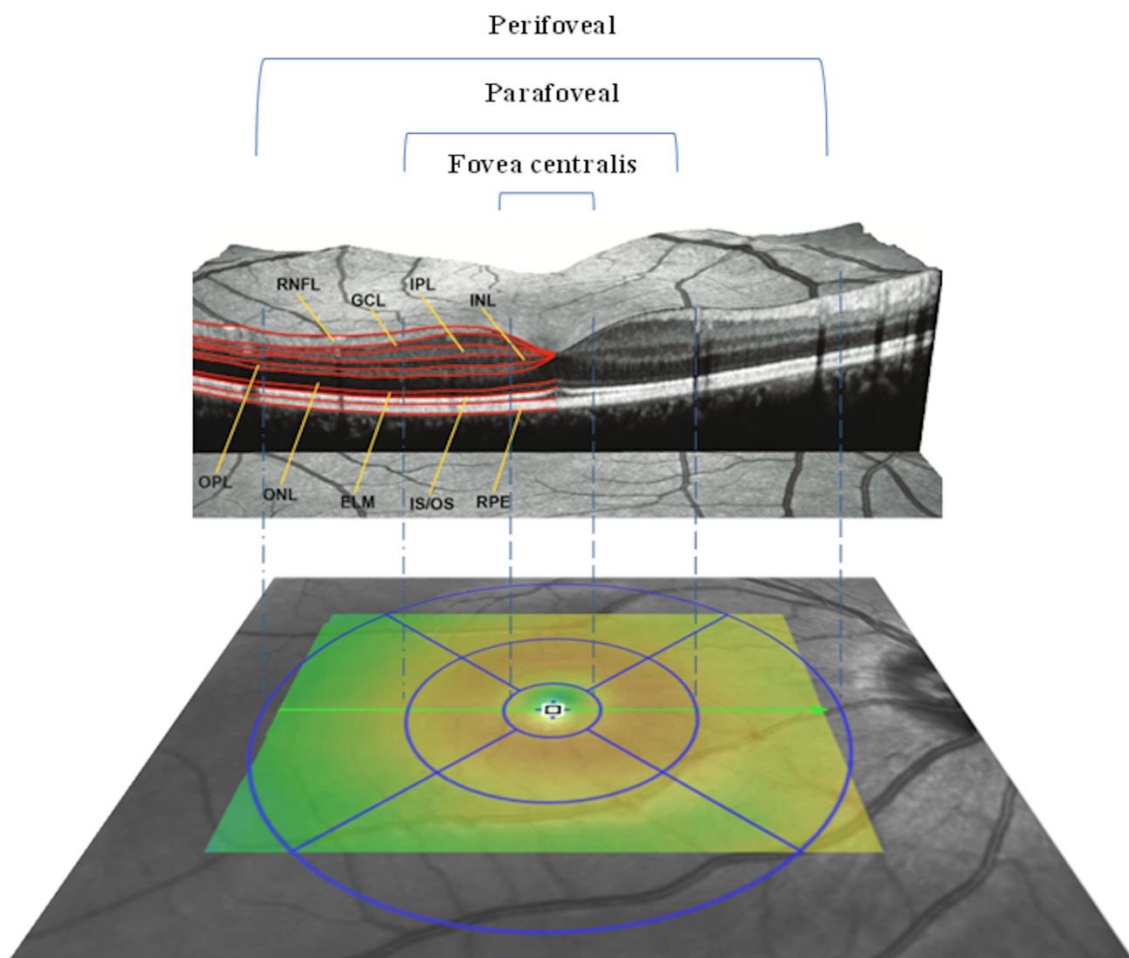


Abb. 10: 3D-Rekonstruktion der Retinaschichten mit Projektion der ETDRS-Maske. Den Übergang von inneren zu äußeren Netzhautschichten markiert die äußere Grenzmembran (*ELM*: external limiting membrane). Zur inneren Netzhaut gehören die *RNFL*, *GCL*, *IPL*, *INL*, *OPL* und *ONL*. Die äußere Netzhaut wird von den Photorezeptoren mit Innen- und Außensegmenten (*IS/OS*) sowie vom *RPE* gebildet. (Abbildung angepasst nach Oberwahrenbrock et al. 2013)

3.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung aller Daten wurde das SPSS Softwarepaket Version 22.0 (SPSS GmbH, München, Deutschland) verwendet. Die Normalverteilung wurde durch den Kolmogorov-Smirnow-Test geprüft. Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind bei normalverteilten Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung, bei nicht normalverteilten Daten als Median und Bereich (Minimum, Maximum) angegeben. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test nach Rangsummen durchgeführt, bivariate Korrelationen unter Verwendung des Spearman-Rho-Tests berechnet. Alle p-Werte resultieren aus zweiseitigen statistischen Tests und Werte von $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Für graphische Darstellungen wurde Sigmaplot (Version 13.0, Systat Software GmbH) verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Anthropometrische und klinische Daten der Probanden

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 74 Kindern und Jugendlichen (40 Jungen und 34 Mädchen) im Alter von 7 bis 18 Jahren einbezogen. Die Probanden wurden entsprechend ihrer Grunderkrankung kategorisiert und die anthropometrischen und klinischen Charakteristika in Tab. 2 zusammengefasst. Da alle Untersuchungsparameter unabhängig vom Geschlecht waren, wurde keine Geschlechtertrennung vorgenommen. Die Altersverteilung der Studienteilnehmer ist in Abb. 11 dargestellt.

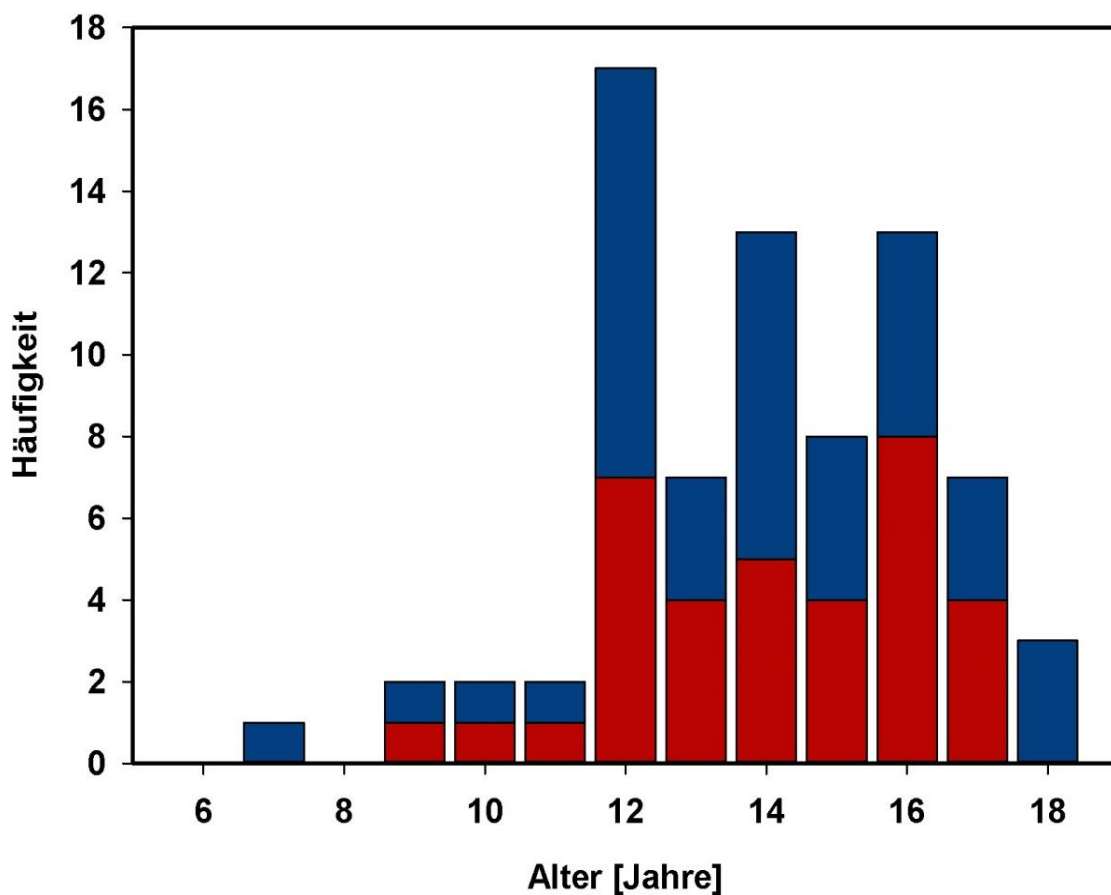


Abb. 11: Altersverteilung aller Probanden. *Blau*: Jungen; *rot*: Mädchen.

Tab. 2: Anthropometrische und klinische Charakteristika der Probanden

	CON (14m/16w)	T1DM (18m/11w)	CKD (8m/7w)
Alter [Jahre]	14,2 (10,4 - 18,0)	14,3 (7,50 - 18,4)	14,7 (9,70 - 18,5)
Körpergewicht			
absolut [kg]	60,7 (33,9 - 86,4)	57,1 (23,2 - 83,0)	52,6 (30,0 - 97,3)
Z-Score [SDS]	0,59 ± 0,94	0,24 ± 0,96	0,30 ± 1,12
Körpergröße			
absolut [cm]	171,0 (140,0 - 196,0)	164,5 (123,0 - 184,0)	158,0 (136,0 - 188,0)
Z-Score [SDS]	0,66 ± 1,20*	0,08 ± 0,88	-0,21 ± 1,08*
BMI			
absolut [kg/m ²]	20,7 (16,3 - 28,0)	20,4 (15,4 - 28,4)	19,8 (14,7 - 34,5)
Z-Score [SDS]	0,37 ± 0,79	0,26 ± -10,9	0,42 ± 1,18
Blutdruck systolisch			
absolut [mmHg]	125 (102 - 161)	134 (105 - 166)	124 (111 - 147)
Z-Score [SDS]	1,39 ± 1,18	1,91 ± 1,33	1,50 ± 0,92
Blutdruck diastolisch			
absolut [mmHg]	70 (51 - 103)	76 (57 - 94)	74 (62 - 93)
Z-Score [SDS]	0,49 ± 0,97*	0,94 ± 0,76*	0,96 ± 0,77
Erkrankungsdauer [Jahre]		5,25 ± 4,29	6,04 ± 4,40
eGFR [ml/min/1,73m ²]		109,2 (90,24 - 167,2)	94,89 (27,98 - 187,2)
Kreatinin [µmol/l]		53,3 (35,1 - 71,0)	66,0 (26,3 - 207)
Harnstoff [mmol/l]		3,83 (2,70 - 5,79)	4,58 (3,16 - 15,4)
Aktueller HbA _{1c} [%]			
Mittelwert ± SD		8,86 ± 1,83	
Median (Range)		8,50 (6,70 - 14,8)	
Durchschnittlicher HbA _{1c} [%]			
Mittelwert ± SD		8,70 ± 1,53	
Median (Range)		8,45 (6,70 - 12,7)	
Basale Insulinmenge [IE/kg/d]			
Mittelwert ± SD		0,36 ± 0,12	
Median (Range)		0,35 (0,20 - 0,66)	

* signifikante Unterschiede zwischen den so gekennzeichneten Gruppen (p ≤ 0,05)

Pädiatrische T1DM-Patienten erkrankten im Mittel im Alter von 8 Jahren. Die Therapie erfolgte entweder als MDI oder CSII. Sowohl der HbA_{1c} zum Untersuchungszeitpunkt (8,86%) als auch der durchschnittliche HbA_{1c} der letzten 12 Monate (8,70%) lag bei erkrankten Kindern oberhalb des allgemein angestrebten Zielbereichs von < 7,5 % (Tab. 2).

Kinder mit einer Spritzen Therapie zeigten tendenziell einen größeren auf das Körpergewicht bezogenen täglichen Insulinbedarf sowie höhere HbA_{1c}-Werte im Vergleich zu Patienten, die mit einer Pumpentherapie behandelt worden sind (Tab. 3).

Tab. 3: Vergleich von klinischen Parametern der T1DM-Patienten entsprechend der angewandten Form der Insulinapplikation

	MDI (9m/6w)	CSII (9m/5w)	p
Albuminurie [ja/nein]	4/11	1/13	
Aktueller HbA _{1c} [%]	9,2 (6,7 - 14,8)	8,5 (6,9 - 9,9)	0,370
Durchschnittlicher HbA _{1c} [%]	8,7 (6,7 - 12,7)	8,3 (6,8 - 11,3)	0,938
Basale Insulinmenge [IE/kg/d]	0,40 ± 0,12 0,39 (0,20 - 0,66)	0,33 ± 0,12 0,29 (0,22 - 0,62)	0,139

Die zugrundeliegenden Erkrankungen der CKD-Patienten waren sehr heterogen (Tab. 4). Pädiatrische Patienten mit einer CKD erkrankten im Mittel im Alter von 7 Jahren, allerdings wiesen drei der 15 Probanden bereits bei Geburt einen funktionell relevanten Nierenschaden auf. Sechs Patienten wurden nach einem hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) in der kindernephrologischen Sprechstunde betreut. Nur vier der 15 Nierenpatienten zeigten zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung eine relevante renale Funktionseinschränkung (GFR <60ml/min/1,73m²), wobei zwei dieser Patienten nieren-transplantiert waren.

Tab. 4: Ursachen der chronischen Nierenerkrankungen der CKD-Patienten mit Häufigkeitsverteilung entsprechend der Glomerulären Filtrationsrate

	GFR > 60ml/min/1,73m ²	GFR < 60ml/min/1,73m ²
Hämolytisch-urämisches Syndrom * (n = 6)	5	1
Glomeruläre Erkrankungen # (n = 6)	6	0
Angeborene Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege ° (n = 3)	0	3

* in fünf Fällen EHEC-assoziiert, in einem Fall atypisches HUS

davon 2x Purpura-Schönlein-Henoch-Nephritis, 1x akut postinfektiöse Glomerulonephritis, 1x IgA-Nephritis und 2x steroidresistentes nephrotisches Syndrom

° davon 1x Refluxnephropathie, 1x persistierende Harnröhrenklappe und 1x Nephronophthise

4.2 Vergleichende Analyse der Netzhautschichten von T1DM-Patienten und Kontrollen

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem T1DM war die Retina signifikant dünner als bei den Kontrollen (Abb. 12). Dieser Unterschied ist auf eine signifikant reduzierte Dicke der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht zurückzuführen (Abb. 13).

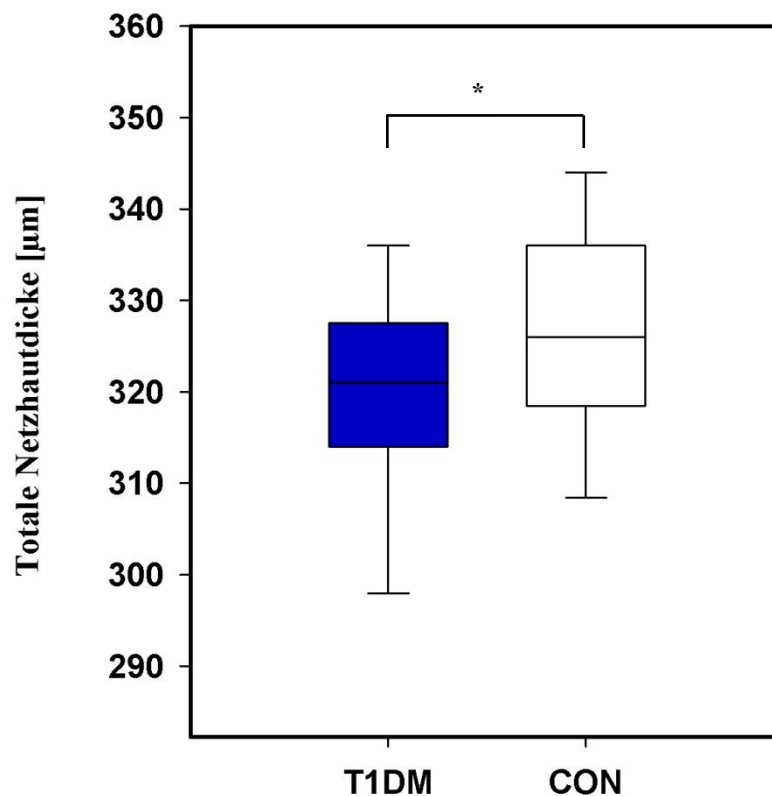


Abb. 12: Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der gesamten Netzhaut von T1DM-Patienten (*blau*) und Kontrollen (*weiß*). * $p \leq 0,05$

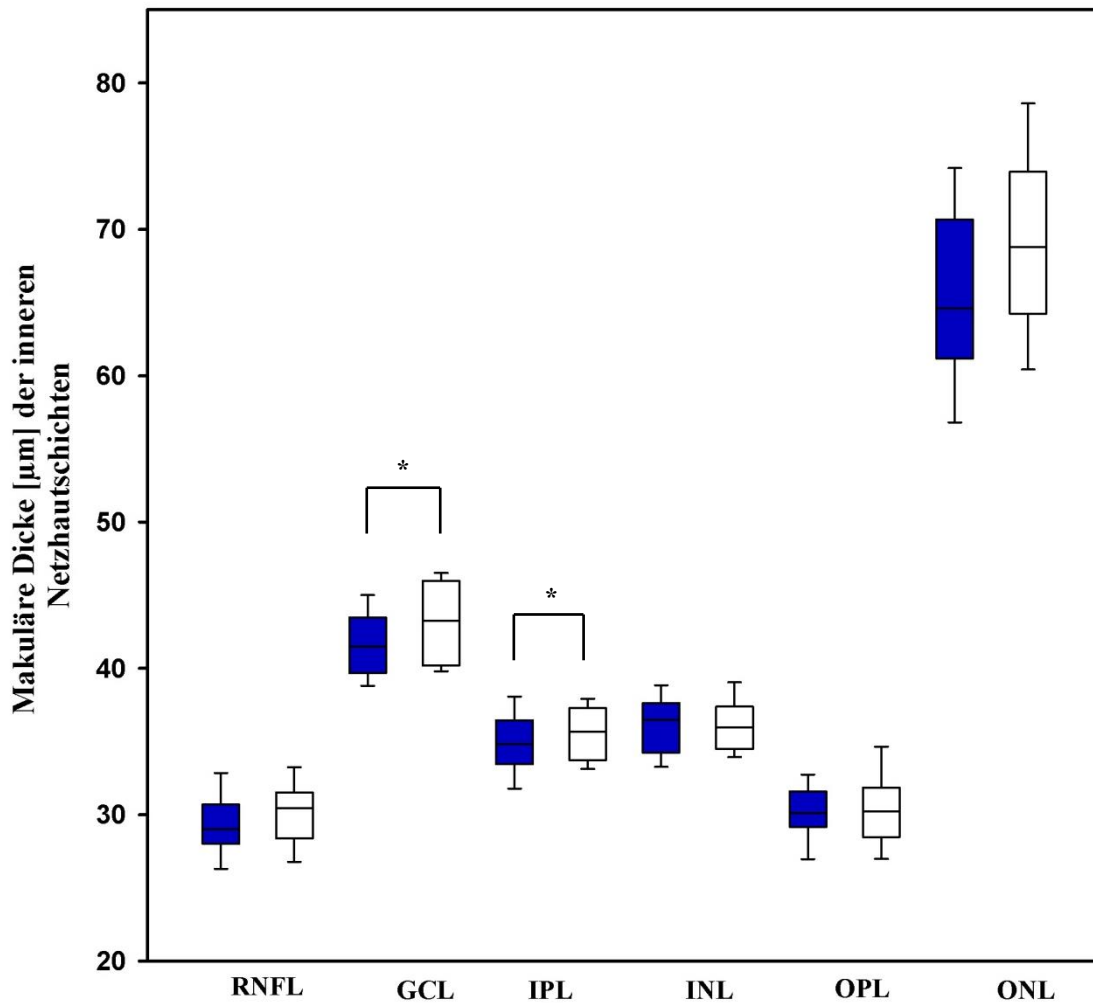


Abb. 13: Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der inneren retinalen Zellschichten (ausgeschlossen sind das RPE und die PR) von T1DM-Patienten (*blau*) und Kontrollen (*weiß*). * $p \leq 0,05$

4.2.1 Beurteilung der Netzhautschichtdicken innerhalb der einzelnen Makulasektoren

Die GCL der T1DM-Patienten war ausschließlich innerhalb der parafovealen Sektoren auf der Makula signifikant reduziert. Innerhalb der IPL war nur der Sektor S1 signifikant dünner, was dennoch zu einer statistisch signifikanten Gesamtreduktion dieser Schicht geführt hat. Diese Veränderungen waren so ausgeprägt, dass auch die Dicke der gesamten Netzhaut vorwiegend in den parafovealen Sektoren reduziert war (Abb. 14).

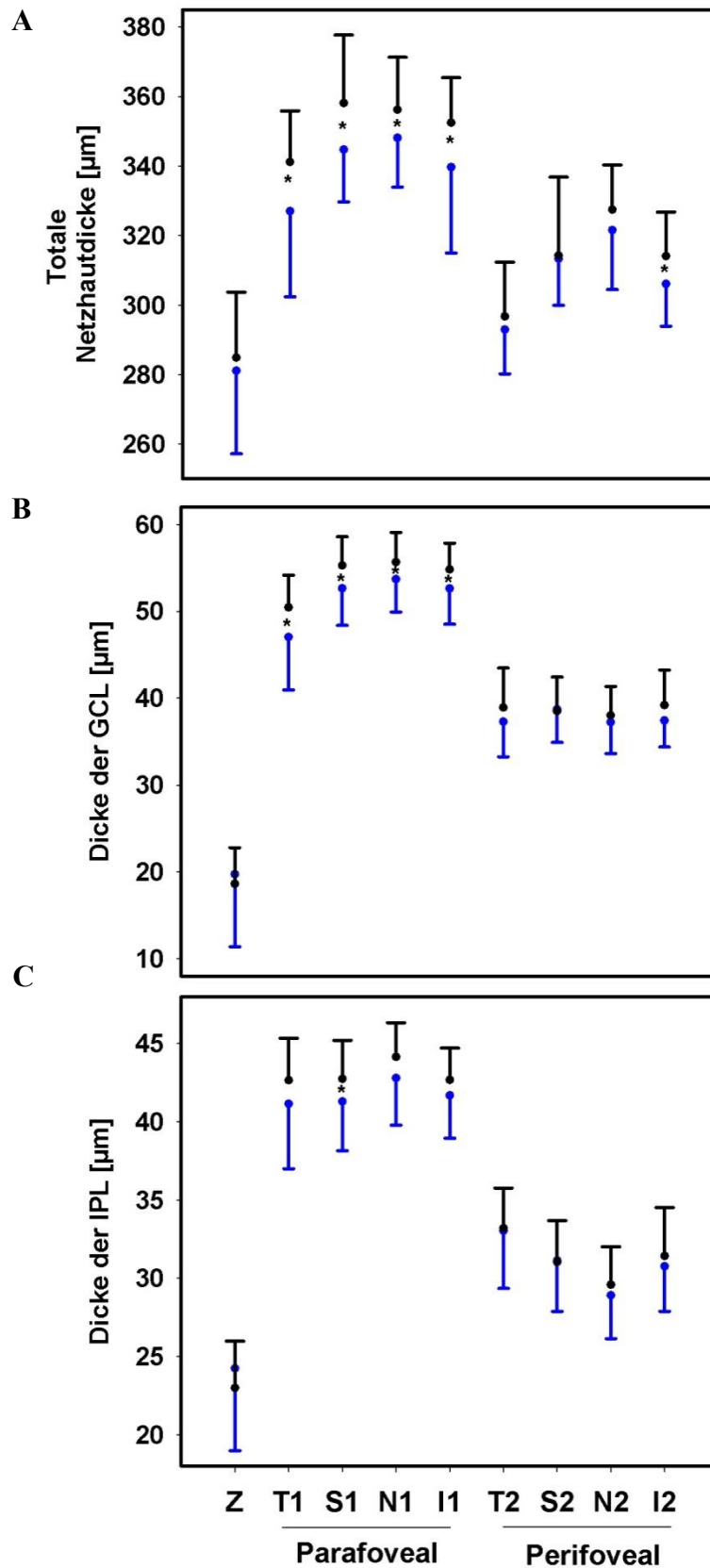


Abb. 14: Sektorspezifische Schichtdicken der gesamten Netzhaut (**A**), der GCL (**B**) und der IPL (**C**) von T1DM-Patienten (*blau*) und Kontrollen (*schwarz*). Symbole repräsentieren die Mittelwerte und SD. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem * markiert ($p \leq 0,05$).

Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen blieben auch bestehen, wenn die Werte der einzelnen Sektoren entsprechend ihrem makulären Bereich zusammengefasst wurden (T1, S1, N1, I1 = parafoveal und T2, S2, N2, I2 = perifoveal). Innerhalb der Fovea centralis und perifoveal hingegen waren die GCL und IPL bei T1DM-Patienten und Kontrollen sehr ähnlich (Tab. 5).

Tab. 5: Vergleich der Netzhautschichtdicken innerhalb der Fovea centralis sowie para- und perifoveal von T1DM-Patienten und Kontrollen

	CON	T1DM	p
ALL [μm]			
Fovea	286,0 (244,0 - 319,0)	276,7 (232,0 - 327,3)	0,435
Parafoveal	348,2 (320,3 - 385,0)	343,8 (302,9 - 368,7)	0,013
Perifoveal	311,1 (282,6 - 334,9)	308,5 (283,2 - 336,8)	0,158
GCL [μm]			
Fovea	18,33 (11,00 - 28,00)	18,00 (10,00 - 47,33)	0,779
Parafoveal	53,46 (49,50 - 60,50)	51,08 (44,00 - 60,50)	0,010
Perifoveal	38,04 (32,67 - 44,58)	37,08 (32,67 - 43,75)	0,400
IPL [μm]			
Fovea	23,00 (17,33 - 28,67)	23,00 (17,67 - 38,33)	0,808
Parafoveal	43,46 (39,50 - 46,25)	41,91 (34,75 - 48,33)	0,041
Perifoveal	31,58 (26,33 - 35,75)	30,33 (26,00 - 36,25)	0,439

Vereinzelt gab es zwischen Diabetespatienten und gesunden Probanden noch weitere Schichten, die sektorspezifische Unterschiede zeigten, so zum Beispiel im Sektor S1 der RNFL, im Sektor N1 und I1 innerhalb der Photorezeptorschicht sowie im Sektor I1 und I2 der OPL. Diese lokalen Veränderungen haben jedoch nicht dazu geführt, dass die betreffenden Netzhautschichten para- und/oder perifoveal signifikant reduziert waren.

4.2.2 Zusammenhänge von Netzhautschichtdicken und klinischen Parametern

Die diabetesbedingten retinalen Veränderungen waren weder mit dem HbA_{1c} noch mit dem Blutdruck, dem Alter oder der Erkrankungsdauer der T1DM-Patienten assoziiert. Offenbar hatte allerdings die Form der angewandten Therapie Einfluss auf die Netzhautmorphologie (MDI vs. CSII). So waren fast alle inneren Netzhautschichten der CSII-Patienten vor allem foveal und parafoveal tendenziell dünner als bei Patienten mit einer MDI-Therapie (siehe Anhang). Die parafoveale Ganglienzellschicht der CSII-Patienten war hierbei im Vergleich zu Kindern mit einer Spritzen Therapie als alleinige Schicht signifikant reduziert (Abb. 15).

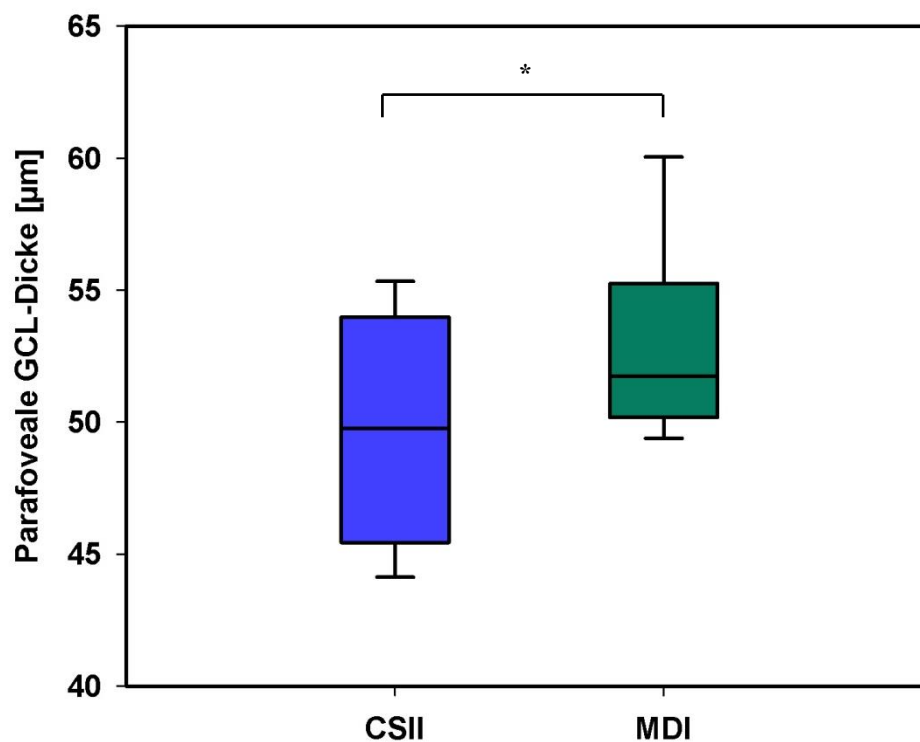


Abb. 15: Mediane parafoveale GCL-Dicke bei T1DM-Patienten in Relation zur Form der Insulinapplikation. *Blau:* CSII; *grün:* MDI. * $p \leq 0,05$

4.3 Vergleichende Analyse der Netzhautschichten von nierenkranken Patienten und Kontrollen

Bei nierenkranken Kindern und Jugendlichen war die Ganglienzellschicht signifikant dünner als bei gesunden Kontrollen. Diese lokale Veränderung führte zu einer tendenziell geringeren totalen Netzhautdicke der CKD-Patienten (Abb. 16, Tab. 6).

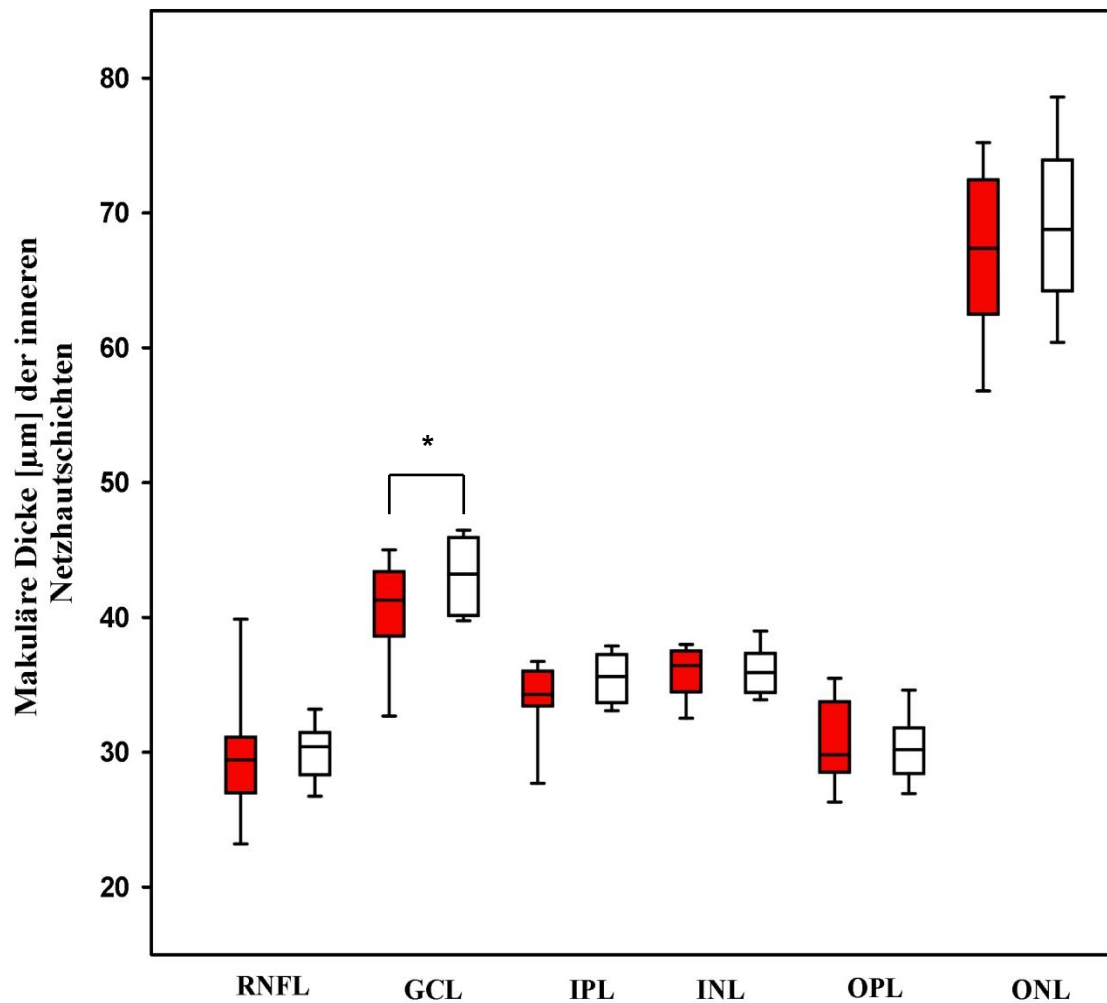


Abb. 16: Die an der Makula bestimmte mediane Dicke der inneren retinalen Zellschichten (ausgeschlossen sind das RPE und die PR) von CKD-Patienten (*rot*) und Kontrollen (*weiß*). * $p \leq 0,05$

In beiden Gruppen war das retinale Pigmentepithel die dünnste und die Photorezeptorschicht die dickste der retinalen Schichten. Diese Schichten gehören zur äußeren Netzhaut und ihre Dicken waren bei beiden Gruppen vergleichbar (Tab. 6).

Tab. 6: Vergleich der Dicke der beiden äußeren Netzhautschichten und der totalen Netzhaut zwischen CKD-Patienten und Kontrollen

	CON	CKD	p
ALL [μm]	327,3 \pm 12,55 324,4 (299,0 - 349,0)	318,7 \pm 16,83 319,1 (267,0 - 339,0)	0,102
PR [μm]	82,5 \pm 2,12 82,69 (78,11 - 86,56)	81,7 \pm 2,58 81,67 (76,63 - 86,22)	0,268
RPE [μm]	14,5 \pm 0,96 14,50 (12,41 - 16,56)	14,8 \pm 1,31 14,19 (13,07 - 17,37)	0,745

4.3.1 Beurteilung der Netzhautschichtdicken innerhalb der einzelnen Makulasektoren

In den einzelnen Sektoren der Makula konnten noch weitere Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden. Sowohl die GCL als auch die IPL nierenkranker Patienten waren ausschließlich in den parafovealen Sektoren signifikant dünner als bei den Kontrollen. Diese Veränderungen waren so ausgeprägt, dass auch die gesamte Dicke der Netzhaut bei dieser Form der Analyse in den parafovealen Sektoren T1, S1 und I1 signifikant reduziert war (Abb. 17).

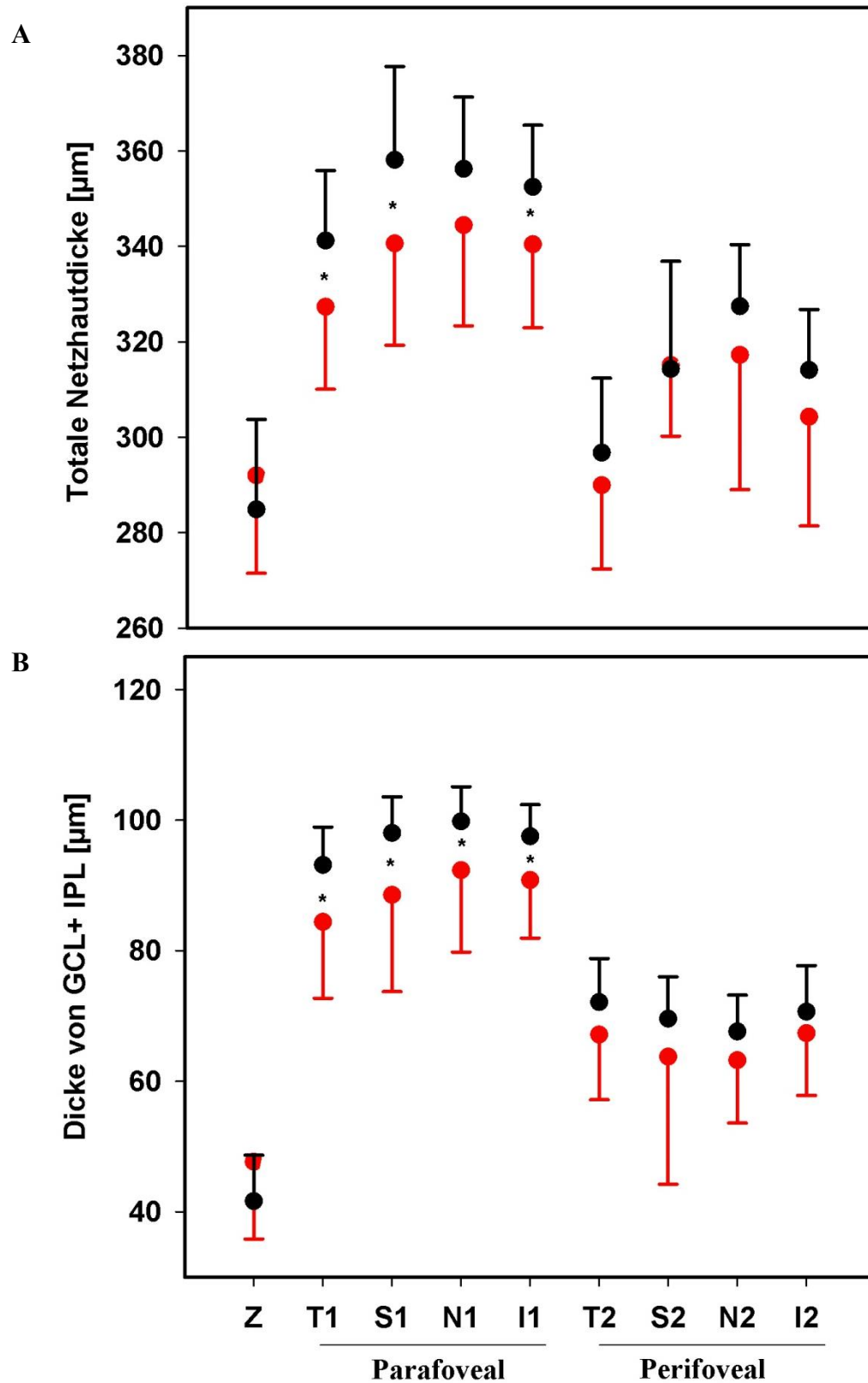


Abb. 17: Sektorspezifische Dicken der gesamten Netzhaut (**A**) und der GCL-IPL (**B**) von CKD-Patienten (*rot*) und Kontrollen (*schwarz*). Symbole repräsentieren die Mittelwerte und SD. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem * markiert ($p \leq 0,05$).

Die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen blieben auch hier nach der Zusammenführung der einzelnen Sektoren zu ihren entsprechenden Ringen auf der Makula bestehen. Im Bereich der Fovea centralis hingegen waren die veränderten Netzhautschichten bei Nierenpatienten tendenziell sogar dicker als bei den Kontrollen (Tab. 7).

Tab. 7: Vergleich der Netzhautschichtdicken innerhalb der Fovea centralis sowie para- und perifoveal von CKD-Patienten und Kontrollen

	CON	CKD	p
ALL [μm]			
Fovea	286,0 (244,0 - 319,0)	292,0 (250,0 - 335,3)	0,202
Parafoveal	348,2 (320,3 - 385,0)	338,9 (288,4 - 360,7)	0,010
Perifoveal	311,1 (282,6 - 334,9)	306,9 (297,9 - 334,3)	0,457
GCL [μm]			
Fovea	18,33 (11,00 - 28,00)	21,66 (13,33 - 44,33)	0,077
Parafoveal	53,46 (49,50 - 60,50)	49,83 (30,50 - 56,58)	0,003
Perifoveal	38,04 (32,67 - 44,58)	36,46 (33,17 - 44,42)	0,252
IPL [μm]			
Fovea	23,00 (17,33 - 28,67)	24,33 (17,33 - 33,67)	0,120
Parafoveal	43,46 (39,50 - 46,25)	41,00 (29,42 - 43,67)	0,008
Perifoveal	31,58 (26,33 - 35,75)	30,08 (26,42 - 34,83)	0,284

4.3.2 Zusammenhänge von Netzhautschichtdicken und klinischen Parametern

In der Gruppe der nierenkranken Kinder zeigte sich in der Korrelationsanalyse kein statistischer Zusammenhang zwischen den einzelnen Netzhautschichtdicken und den Nierenretentionsparametern, der GFR, dem Blutdruck oder dem Alter. Allerdings waren sowohl die parafoveale GCL als auch die parafoveale Gesamtnetzhautdicke mit einer steigenden Erkrankungsdauer assoziiert (Abb. 18).

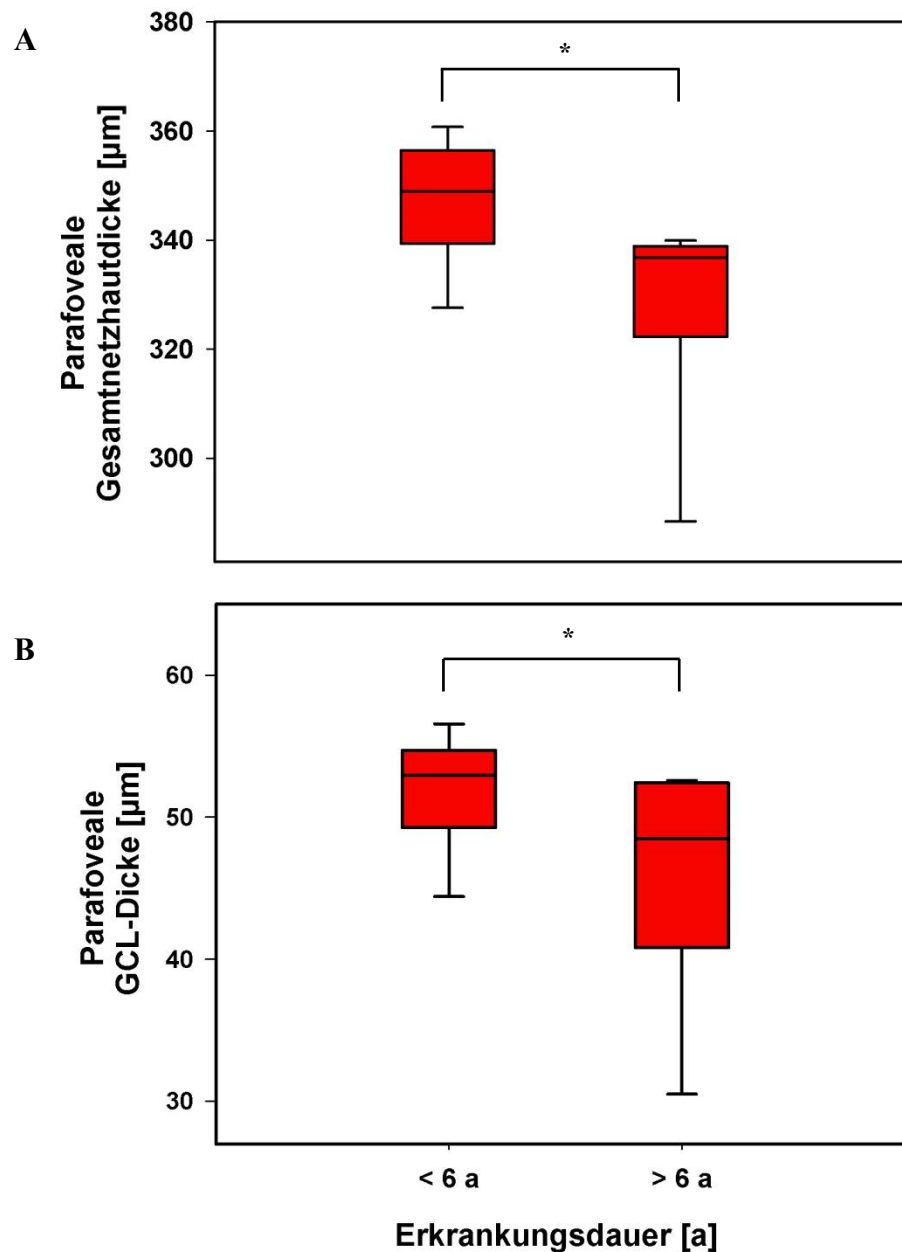


Abb. 18: Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer (< 6a, n = 8; > 6a, n = 7) und Dicke der parafovealen Gesamtnetzhaut (A) und der parafovealen GCL (B) der CKD-Patienten. Beide Schichtdicken waren bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 6 Jahren signifikant vermindert. * $p \leq 0,05$

4.4 Vergleich der OCT-Ergebnisse von T1DM- und CKD-Patienten

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen konnten für die einzelnen Netzhautschichten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Während die Gesamtdicke der Retina bei den Nierenpatienten bei $319\ \mu\text{m}$ ($267\text{-}339\ \mu\text{m}$) lag, waren es bei Diabetespatienten etwa $321\ \mu\text{m}$ ($286\text{-}347\ \mu\text{m}$).

Gemeinsam war beiden Patientengruppen, dass die Ausdünnung der Retina auf entsprechende Veränderungen der parafovealen GCL und der IPL zurückzuführen ist. Bei beiden Patientengruppen waren die beobachteten Veränderungen weder mit dem Alter noch dem Blutdruck oder aktuellen Laborparametern assoziiert. Eine weitere Gemeinsamkeit beider Patientengruppen war, dass die RNFL, GCL und IPL jeweils in Beziehung zu einander standen. Dieser Zusammenhang war sowohl bei Patienten als auch Kontrollen am stärksten zwischen der GCL und der IPL ausgeprägt (Abb. 19).

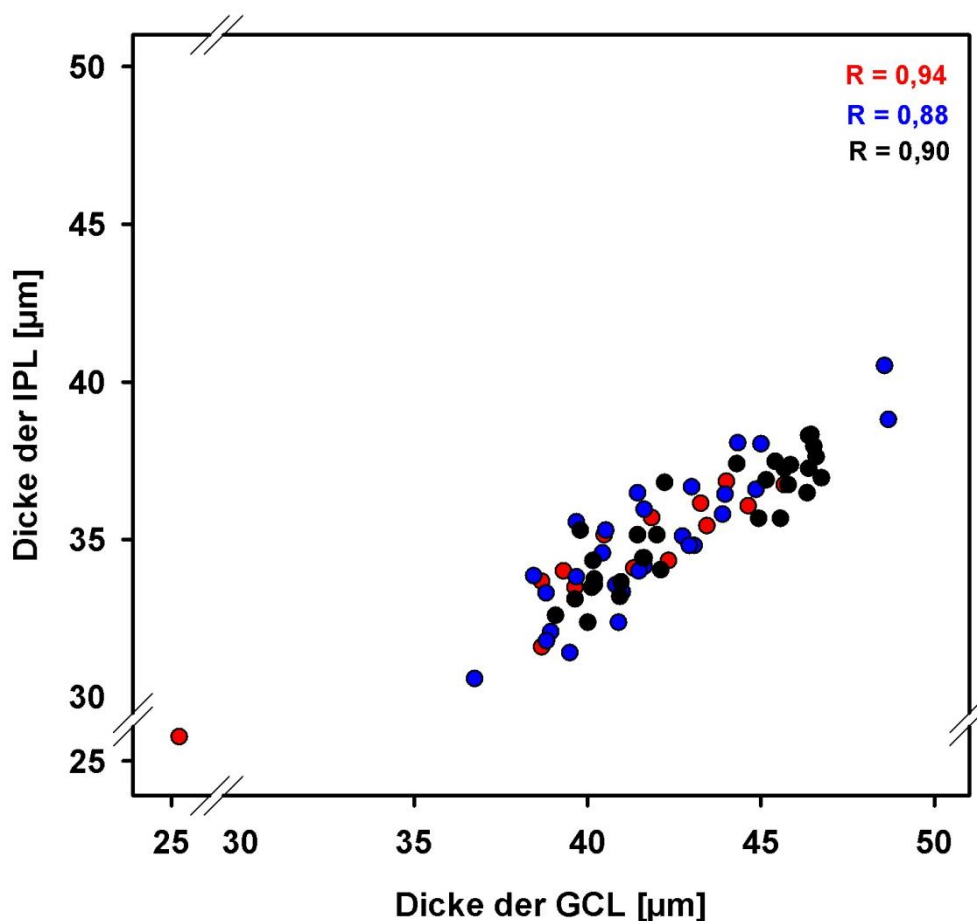


Abb. 19: Signifikanter Zusammenhang zwischen der GCL- und der IPL-Dicke bei allen involvierten Probanden ($p \leq 0,05$). *Rot:* CKD-Patienten; *blau:* T1DM-Patienten; *schwarz:* gesunde Probanden.

5 Diskussion

Bei pädiatrischen Patienten mit entweder einem T1DM oder einem milden, aber bereits chronischen Nierenschaden konnten in dieser Studie signifikante Unterschiede für die Gesamtdicke der Retina sowie für einzelne Netzhautschichten im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden.

Die OCT zeigte, dass innerhalb beider Patientengruppen die retinale Ganglienzellschicht und die innere plexiforme Schicht im Bereich der Parafovea betroffen sind. Dies spricht, trotz der insgesamt noch relativ kurzen Erkrankungsdauer bei beiden Erkrankungen, für eine höhere Anfälligkeit der GCL und 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 bei beiden Erkrankungen von einem Untergang der retinalen Ganglienzellen und damit von einem neurodegenerativen Prozess ohne Vorliegen klinisch relevanter Symptome ausgegangen werden. Da die Dendriten der RGC bis in die IPL hinein reichen, ergab sich in der Folge offenbar auch die Abnahme dieser Schichtdicke. Dieser Zusammenhang konnte zusätzlich durch die bei allen drei Gruppen ermittelte signifikante Korrelation zwischen GCL- und IPL-Dicke belegt werden.

5.1 Blutversorgung der inneren und äußeren Netzhaut

Die Netzhaut ist eines der metabolisch aktivsten Gewebe des Menschen und verbraucht Sauerstoff schneller als viele andere Gewebe. Ein entscheidender Unterschied zwischen äußerer und innerer Netzhaut ist die durch zwei getrennte Gefäßsysteme gewährleistete Sauerstoffversorgung (Abb. 20). Während die äußere, kapillarfreie Retina durch die Lamina choriocapillaris der Aderhaut durch Diffusion versorgt wird, besitzt die innere Netzhaut ein eigenes Gefäßsystem (Kellner & Joachim 2008; Pournaras et al. 2008). Dieses System, das über die Arteria centralis retinae gespeist wird und sich in der Papille in vier Hauptäste verzweigt, verläuft in der retinalen Nervenfaserschicht und endet schließlich in der inneren Körnerschicht (Kolb et al. 1995).

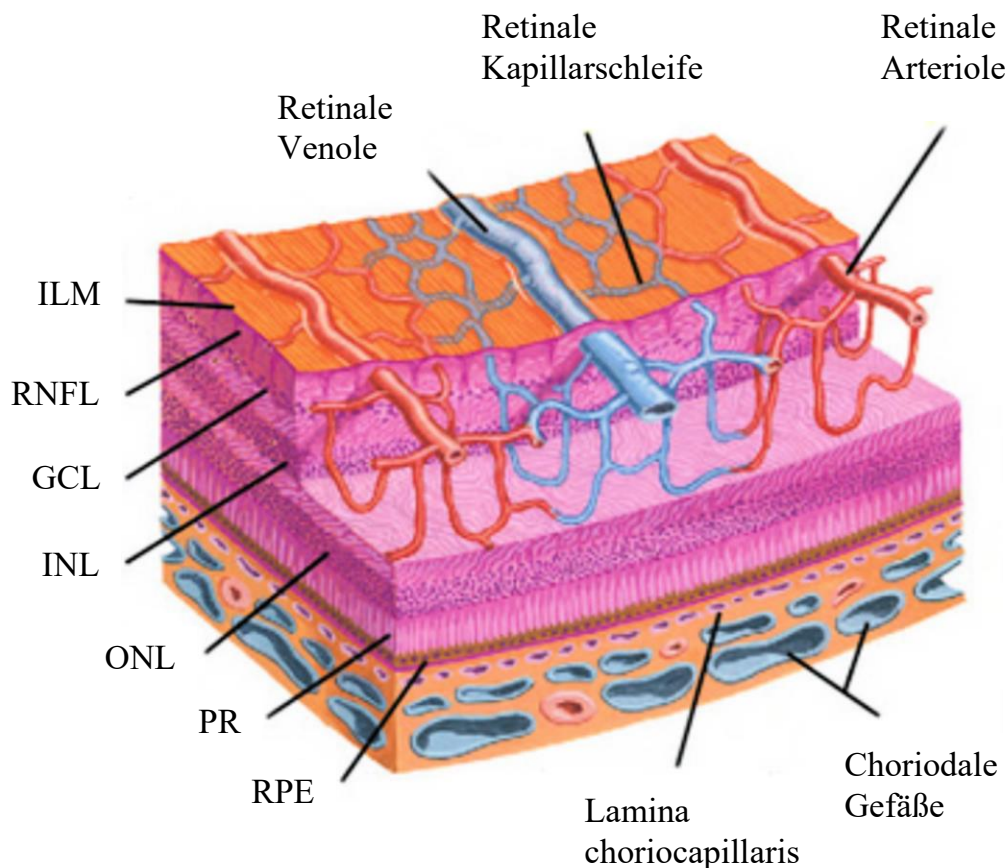


Abb. 20: Darstellung der retinalen Blutversorgung durch zwei getrennte Gefäßsysteme. Das retinale Gefäßsystem versorgt die inneren Netzhautschichten von der *RNFL* bis zur *INL*. Das choroidale Gefäßsystem versorgt hingegen durch Diffusion alle folgenden Zellschichten bis zum *RPE*. *ILM* = internal limiting membrane/innere Grenzmembran. (Abbildung angepasst nach Ovalle & Nahirney 2007)

Bei den Ästen der Arteria centralis retinae handelt es sich um Endarterien, die keine Anastomosen zu anderen Gefäßen bilden, sodass ein Verschluss einer retinalen Arteriole in der Regel zu einem Verlust der arteriellen Zufuhr zu diesem Teil des Kapillarbets führt. Das retinale Gefäßsystem stellt außerdem nur weniger als 5% der Netzhautmasse dar, da ein höherer Anteil an Blutgefäßen zu einer zusätzlichen Absorption von Licht führen würde. Durch die geringe Dichte der Blutgefäße ergibt sich allerdings im Vergleich zur äußeren Netzhaut (pO₂ ~80mmHg) eine relativ hypoxische innere Netzhaut (pO₂ ~20mmHg). Überdies ist aufgrund des eher kleinen Kalibers der retinalen Blutkapillaren (5-7µm) das Blutflussvolumen, trotz hoher Blutflussgeschwindigkeit, relativ niedrig. Dies führt wiederum zu einer begrenzten Kapazität der inneren Netzhaut, Phasen mit geringer Perfusion zu tolerieren (Funk 1997; Gardner et al. 2002; Wangsa-Wirawan 2003; Antonetti et al. 2006; Pournaras et al. 2008; Hildebrand & Fielder 2011).

Die Kombination aus den hohen metabolischen Anforderungen der Retina einerseits und dem nur relativ spärlich ausgeprägten und anfälligen retinalen Gefäßsystem könnte eine Erklärung dafür sein, dass die inneren Netzhautschichten gegenüber metabolischen Schwankungen und/oder hypoxischen Schädigungen vermutlich empfindlicher sind als die äußeren, avaskulären Netzhautschichten.

Die Theorie, dass die innere Netzhaut aufgrund eines vulnerableren Gefäßsystems sensibler auf Störungen reagiert, impliziert jedoch, dass vaskuläre Netzhautschäden den Schäden an der Neuroretina im Rahmen eines T1DM oder einer CKD vorausgehen würden. Diese Hypothese wird durch den in der vorliegenden Studie fehlenden Nachweis einer vaskulären Retinopathie allerdings nicht unterstützt. Dies könnte jedoch auch als ein Hinweis für eine nur unzureichende Beurteilung früher retinaler Gefäßveränderungen durch die Funduskopie, insbesondere in Hinblick auf den T1DM, gewertet werden.

5.2 Blutversorgung und neuronale Zusammensetzung von Fovea, Parafovea und Perifovea

Aus den Ergebnissen geht auch hervor, dass die GCL und IPL nur parafoveal betroffen waren, während ihre Schichtdicken im Bereich der Fovea centralis und perifoveal ähnlich wie bei gesunden Probanden waren. Eine mögliche Begründung für die fehlende foveale und perifoveale Ausdünnung der inneren Netzhautschichten könnte auch hier die unterschiedliche Blutversorgung sein (Abb. 21). Das retinale Gefäßsystem ist im perifovealen Bereich relativ kräftig ausgebildet, sodass die Perifovea noch reich an retinalen Blutgefäßen ist. In Richtung Fovea centralis hingegen nehmen Gefäßdichte und -größe zunehmend ab, sodass die Parafovea über weniger Netzhautgefäße verfügt und schließlich im Zentrum der Fovea centralis eine foveale avaskuläre Zone (FAZ) entsteht (Provis et al. 2005). Innerhalb dieser FAZ werden nicht nur die äußere, sondern auch die innere Netzhaut zusätzlich durch Diffusion aus der Lamina choriocapillaris versorgt (Vaughan & Asbury 1983; Hildebrand & Fielder 2011). Daher scheint die Blutversorgung foveal und perifoveal offenbar besser ausgebildet zu sein als innerhalb der Parafovea, sodass mögliche retinale Gefäßveränderungen vermutlich am ehesten hier zu Folgeschäden bzw. zu einer Minderversorgung der retinalen Zellen führen.

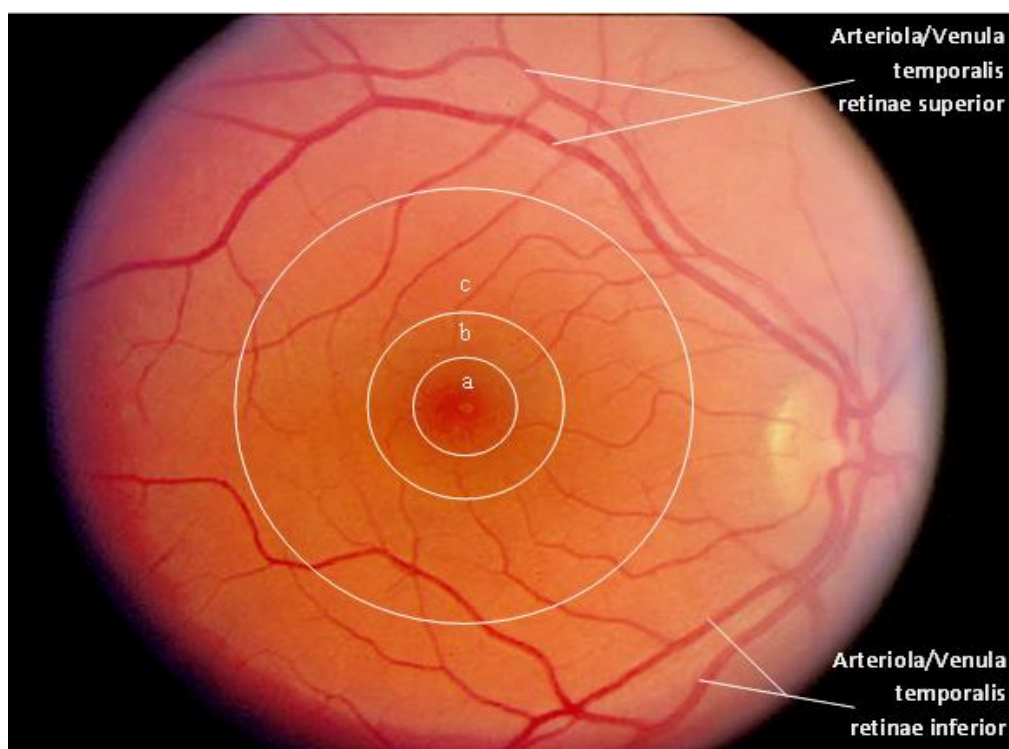


Abb. 21: Fundusaufnahme eines gesunden rechten Auges mit Aufteilung der Macula lutea in: a) Fovea centralis b) Parafovea und c) Perifovea und entsprechender Verteilung der Netzhautgefäße. Venulen präsentieren sich etwas dunkler und dicker als Arteriolen. (Abbildung angepasst nach Kolb et al. 1995)

Neben der unterschiedlichen Blutversorgung unterscheiden sich die fovealen, para- und perifovealen Regionen der Makula zusätzlich in ihrer zellulären Zusammensetzung und damit hinsichtlich der Verteilung von retinalen Nervenzellen (Abb. 22).

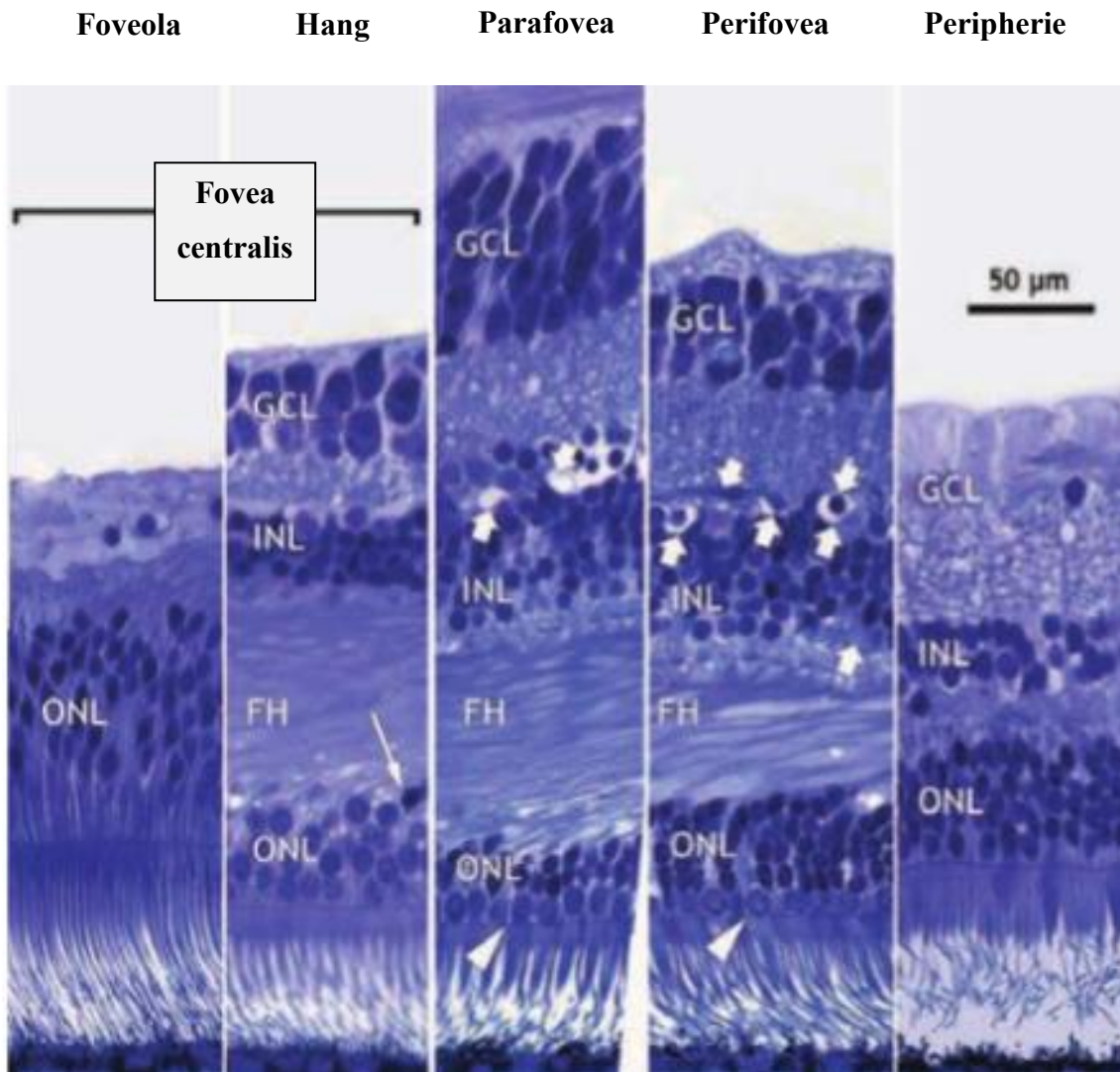


Abb. 22: Mikroskopische Aufnahmen der Retina in den unterschiedlichen Bereichen der Makula und innerhalb der Netzhautperipherie. Gemeinsame Merkmale der Perifovea und der Peripherie sind die hohe Dichte an Blutgefäßen und eines hohes Stäbchen-Zapfen-Verhältnis. Die Dichte an RGC nimmt in Richtung Peripherie zunehmend ab, sodass dort die *GCL* nur noch aus einer einzigen Zellreihe besteht. Parafoveal ist die Retina aufgrund der kräftig ausgebildeten *GCL*, *IPL* und *INL* am dicksten ausgeprägt. Die angrenzende Fovea centralis, die schmalste Region der Makula, wird durch einen abschüssigen Hang und durch einen Boden, die Foveola, gebildet. Innerhalb dieser Foveola fehlen die *GCL* und *INL*, wohingegen die *ONL* besonders dick ausgebildet. *FH*: Henle-Faserschicht; *langer Pfeil*: Zellkerne der Stäbchen; *Pfeilspitzen*: Zellkerne der Zapfen; *dicke Pfeile*: Kapillarplexus innerhalb der *INL*. (Abbildung angepasst nach Provis et al. 2005)

Innerhalb der Parafovea ist die makuläre Retina maximal ausgeprägt, was zum einen an der dort vorherrschenden höchsten Dichte an retinalen Ganglienzellen liegt. So setzt sich die parafoveale GCL aus etwa vier bis sechs nebeneinanderliegenden Ganglienzellreihen zusammen. Die höhere Dichte und Anzahl der RGC geht gleichzeitig mit einer größeren synaptischen Interaktion mit der IPL und INL einher, sodass auch diese Schichten im Vergleich zu anderen makulären Netzhautabschnitten parafoveal am dicksten ausgebildet sind (Provis et al. 2005; Hildebrand & Fielder 2011). Dies stimmt mit den ermittelten Ergebnissen sowohl für gesunde als auch erkrankte Kinder und Jugendliche dieser Studie überein (siehe Anhang).

Parafoveal findet sich folglich die größte Akkumulation an retinalen Ganglienzellen. Die Kombination aus der hohen Dichte jener Netzhautneurone einerseits und der nur relativ geringen Blutgefäßdichte andererseits könnte folglich eine Erklärung für die in dieser Studie ausschließlich parafoveal ermittelte Ausdünnung sein.

5.3 Aktuelle Studienergebnisse zu diabetesbedingten neurodegenerativen Veränderungen an der Retina

Seit einigen Jahren mehren sich Hinweise auf neurodegenerative Prozesse als Ursache der diabetischen Retinopathie. So wurde bereits im Jahr 1998 im Tierversuch gezeigt, dass Schäden an der Netzhaut den vaskulären Veränderungen vorausgehen (Barber et al. 1998). Bei Ratten trat bereits einen Monat nach Induktion eines Diabetes mellitus durch Streptozotocin eine hohe Rate an Apoptose in der Neuroretina auf und nach 7,5 Monaten waren die Zahl der der retinalen Ganglienzellen sowie die Dicke der inneren plexiformen und nuklearen Schichten signifikant reduziert. Bei Menschen wurde dieser Vorgang nach einer Diabetesdauer von etwa 6 Jahren beobachtet. Die diabetische Retinopathie wird daher nicht mehr ausschließlich als reine Gefäßerkrankung, sondern vielmehr als neurovaskuläre Erkrankung verstanden. Zudem wird die retinale Neurodegeneration auch im Rahmen anderer Netzhauterkrankungen, wie dem Glaukom und der Retinitis Pigmentosa, beobachtet (Glovinsky et al. 1991; Baumgartner 2000).

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass bei Kindern und Jugendlichen mit einem T1DM auch bei fehlender vaskulärer diabetischer Retinopathie die Dicke der inneren Netzhaut reduziert war. 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_{1c} assoziiert.

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten El-Fayoumi et al. (2016), die in ihrer Studie 46 Kinder ($12,21 \pm 3,04$ Jahre) mit einem 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 RNFL sowie des Ganglienzellkomplexes (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_{1c}. In der Studie von Karti et al. (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.

Einen Überblick weiterer Ergebnisse ausgewählter klinischer Studien zur Anwendung der OCT bei T1DM-Patienten mit oder ohne begleitende diabetische Retinopathie gibt Tab. 8.

Tab. 8: Ergebnisse klinischer Studien zur Anwendung der OCT bei T1DM-Patienten mit oder ohne begleitender vaskulärer diabetischer Retinopathie

Autor/Jahr	Probanden	Ergebnisse	Schlussfolgerung
		Lokale Ausdünnung der:	
Biallostowski et al. 2007	Erwachsene T1DM-Patienten <u>mit</u> DR vs. gesunde Kontrollen	Totalen Netzhautdicke parafoveal	Retinale Neurodegeneration im frühen Stadium einer vaskulären DR
van Dijk et al. 2009		Totalen Netzhautdicke parafoveal Parafovealen GCL und IPL sowie INL	
van Dijk et al. 2010		Parafovealen GCL Perifovealen RNFL	
Araszkiwicz et al. 2012	Erwachsene T1DM-Patienten <u>mit</u> DR vs. T1DM-Patienten <u>ohne</u> DR	Totalen Netzhautdicke parafoveal Superioren und inferioren GCL Nasalen und inferioren RNFL	Retinale Neurodegeneration nur bei Patienten mit einer bereits bestehenden vaskulären DR
Vujosevic & Midena 2013		RNFL	
Chen et al. 2016	Erwachsene T1DM-Patienten <u>ohne</u> DR vs. gesunde Kontrollen	Totalen Netzhautdicke para- und perifoveal Para- und perifovealen GCL-IPL-Dicke Para- und perifovealen INL und ONL	Retinale Neurodegeneration schon vor einer vaskulären DR
Sohn et al. 2016		Para- und perifovealen RNFL Parafovealen GCL-IPL-Dicke	
El-Fayoumi et al. 2016	Pädiatrische T1DM-Patienten <u>ohne</u> DR vs. gesunden Kontrollen	Superioren und inferioren RNFL und des GCC	
Karti et al. 2017		GCL und IPL (GC-IPL-Dicke)	

DR = Diabetische Retinopathie, GCC = Ganglienzellkomplex

In den letzten Jahren konnten 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 et al. 2009; van Dijk et al. 2010; Cabrera DeBuc & Somfai 2010; Araszkiwicz et al. 2012; Olcaysu et al. 2014; De Clerck et al. 2015; Chen et al. 2016; Sohn et al. 2016). Allerdings existieren derzeit nur wenige Studien, die OCT-Ergebnisse pädiatrischer Patienten, also von Patienten mit relativ kurzer Erkrankungsdauer und wenigen bis keinen Alters- und/oder Lebensstil-assoziierten Begleiterkrankungen, vorlegen.

5.3.1 Mögliche Pathogenese der diabetischen retinalen Neurodegeneration

Wesentliche Charakteristika der retinalen Neurodegeneration sind nach aktuellen Vorstellungen neuronale Apoptose einschließlich der Verlust von Ganglienzellkörpern, die Aktivierung von Gliazellen sowie der Verlust von neuroprotektiven Faktoren und die Beeinträchtigung der neurovaskulären Kopplung (Lieth et al. 2000; Barber 2003; van Dijk et al. 2009; De Clerck et al. 2015; Jonsson et al. 2016). Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus werden diese Vorgänge möglicherweise durch oxidativen Stress, durch die Ansammlung von Glutamat und/oder durch Entzündungsreaktionen getriggert.

Apoptose wird allgemein als der Hauptmechanismus in der Pathogenese der retinalen Neurodegeneration angesehen. Die retinalen Ganglienzellen sind offenbar die Netzhautneurone, die als erstes mit Apoptose auf einen Diabetes mellitus reagieren. In anderen Studien zeigte sich darüber hinaus auch eine Ausdünnung der RNFL (van Dijk et al. 2010; Araszkiwicz et al. 2012; Vujosevic & Midena 2013; Olcaysu et al. 2014; El-Fayoumi et al. 2016). In dieser Schicht verlaufen die Axone der RGC, was für die ursächliche Rolle der Apoptose jener Netzhautneurone spricht. Da in dieser Studie die fovealen und perifovealen Netzhautschichten der T1DM-Patienten ähnlich dick wie bei den gesunden Probanden waren, könnte dies ein Hinweis dafür sein, dass der Verlust von RGC initial parafoveal einsetzt.

Neben der Apoptose wird die Aktivierung von Glia-Zellen als ein weiterer entscheidender Prozess in der Pathogenese der diabetesbedingten retinalen Neurodegeneration diskutiert. Müllerzellen sind die dominierenden und wichtigsten Makroglia. Sie stellen neben den RGC den zweithäufigsten Zelltyp der Netzhaut dar. Als spindelförmige Stützzellen überspannen sie die gesamte Netzhaut von der äußeren bis zur inneren Grenzmembran, sodass sie zu nahezu allen retinalen Neuronen in Kontakt stehen, diesen Nährstoffe liefern und gleichzeitig Stoffwechselabfälle entfernen können (Bringmann & Reichenbach 2001; Barber 2003). Eine weitere Funktion der Müllerzellen ist die Regulierung des intra- und extrazellulären Glutamatspiegels in der Netzhaut (Ola et al. 2013). Glutamat als der hier wichtigste Neurotransmitter ist für die Signaltransmission von Photorezeptoren zu bipolaren Zellen und von diesen schließlich zu den retinalen Ganglienzellen verantwortlich. Überschüssiges extrazelluläres Glutamat, das während der Neurotransmission freigesetzt wird, nehmen die Müllerzellen sofort auf und senken so den Glutamatgehalt.

Bei einem Diabetes mellitus kann diese Fähigkeit jedoch durch eine Beeinträchtigung des Glutamat-Transporters (EAAT1) eingeschränkt sein (Li & Puro 2002; Puro 2002). Durch diese Störung der Glutamat-Homöostase in der diabetischen Retina sind die Spiegel von extrazellulärem Glutamat erhöht. Dies führt schließlich durch eine verlängerte Aktivierung von Glutamatrezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren) zu einem Einstrom von Calcium und Natrium in die retinalen Zellen und damit zur Entstehung von freien Radikalen bzw. zum neuronalen Zelltod (Barber et al. 1998; Kern & Barber 2008; Villarroel et al. 2010; Lang 2013). Müllerzellen können darüber hinaus den Blutfluss in Netzhautgefäßen als Reaktion auf die Veränderungen der neuronalen Aktivität regulieren. So induzieren sie beispielsweise die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO), das durch seine vasodilatative Wirkung während einer bakteriellen Infektion oder einer Ischämie eine bessere Durchblutung bedingt (Bringmann & Reichenbach 2001). Das bedeutet, dass sich nahezu jede pathologische Veränderung der Netzhautneurone auf die Müllerzellen und umgekehrt auswirkt, sodass die meisten Netzhauterkrankungen mit einer reaktiven Müller-Zell-Gliose assoziiert sind. Hierbei können diese Zellen hypertrophieren, proliferieren und/oder vermehrt metabolisch aktive Substanzen freisetzen. Diese Veränderungen können das Überleben von Netzhautneuronen entweder unterstützen oder die neuronale Degeneration beschleunigen. Die Zellkerne der Müllerzellen liegen in der INL. Da diese Schicht bei unseren T1DM-Patienten tendenziell dicker ausgeprägt war als bei gesunden Probanden, könnte dies als ein Beleg für eine tatsächlich bereits vermehrte Aktivität der Müllerzellen in Form solch einer Gliose gewertet werden (siehe Anhang). Ähnliche Studienergebnisse veröffentlichten auch Vujosevic & Midena (2013); Picconi et al. (2017) und Scarinci et al. (2017).

Neben der neuronalen Apoptose und der Gliaaktivierung ist die Beeinträchtigung der neurovaskulären Kopplung ein weiteres Charakteristikum der retinalen Neurodegeneration. Die genauen Beziehungen zwischen den vaskulären und neurodegenerativen Veränderungen in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie sind jedoch noch nicht ausreichend bekannt. Unklar ist, wie einer dieser Prozesse den anderen beeinflussen kann oder ob diese unabhängig voneinander als zwei getrennte Folgeerscheinungen des Diabetes mellitus auftreten könnten.

Diesbezüglich wurden bereits verschiedene Modelle entwickelt. So haben Antonetti et al. (2006) ein „feed-forward-concept“ der vaskulären-neuronalen Dysfunktion entworfen: Unter normalen Bedingungen versorgen die retinalen Blutgefäße das neuronale Gewebe der Netzhaut mit Nährstoffen. Im Gegenzug produziert die Neuroretina Faktoren, die die Blut-Netzhaut-Barriere induzieren bzw. aufrechterhalten, sodass die Netzhaut vor zirkulierenden Substraten geschützt wird. Bei einem Diabetes mellitus können diese Barrierestimuli aus der neuronalen Retina reduziert sein, sodass die im Blut zirkulierenden Makrophagen, Antikörper, proinflammatorischen Zytokine, Aminosäuren und/oder Fettsäuren in die Retina gelangen und neuronale Zellen durch einen einsetzenden chronischen Entzündungsprozess beschädigen können. Nach diesem Modell bedingen und potenzieren sich damit neurodegenerative und vaskuläre Prozesse gegenseitig (Abb. 23).

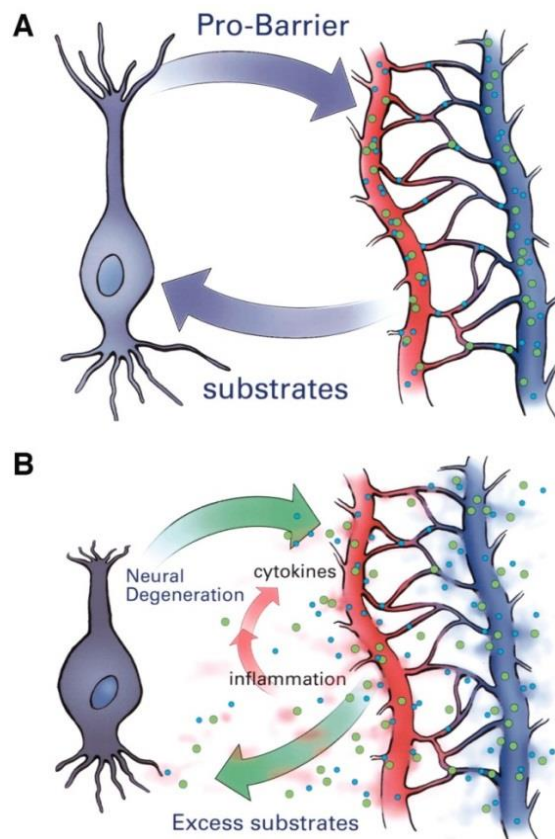


Abb. 23: Das Feedforward-Konzept der diabetischen Retinopathie nach Antonetti et. al (2006). Unter normalen Bedingungen (A) versorgen Blutgefäße die Neuroretina mit Nährstoffen, während die Neurone Faktoren produzieren, die die Blut-Netzhaut-Schranke induzieren. Bei einem Diabetes mellitus (B) können diese Schranken-Stimuli der Neuroretina kompromittiert sein und proinflammatorische Substanzen gelangen aus den Gefäßen in die neuronale Retina.

Die Modellvorstellung nach Antonetti et. al könnte auch die Ergebnisse von Chen et al. (2016) erklären, die in ihrer Studie postulierten, dass die retinale Neurodegeneration im weiteren Krankheitsverlauf des Diabetes mellitus maskiert wird. Patienten mit einem T1DM und einer Erkrankungsdauer von nur etwa 2 Jahren zeigten dort ebenfalls eine signifikante Ausdünnung der Gesamtnetzhautdicke und des GCL-IPL-Komplexes. Bei Patienten mit einem T2DM und einer Erkrankungsdauer von etwa 10 Jahren hingegen waren diese Schichten unverändert, stattdessen waren die INL und ONL dicker ausgeprägt als bei gesunden Probanden. Die Autoren gingen hier nicht von einer Gliaaktivierung als Ursache der Ergebnisse aus, sondern schlussfolgerten, dass mit weiterem Fortschreiten einer DR die Permeabilität der Netzhautgefäße stetig zunehme und die Netzhaut dadurch schließlich dicker werden würde.

5.3.2 Bedeutung der glykämischen Stoffwechsellaage und des Insulins als neuroprotektive Faktoren

Zwei große klinischen Studien („diabetes control and complications trial“ [DCCT] und „UK Prospective Diabetes Study“ [UKPDS]) haben gezeigt, dass eine intensive Kontrolle der Hyperglykämie sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetikern das Risiko der Entwicklung und der Progression einer DR deutlich reduziert hat (The DCCT Research Group 1995; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998). Damit gilt die chronische Hyperglykämie, die zur Aktivierung mehrerer Stoffwechselwege und am Ende zu oxidativem Stress führen kann, als gesicherter kausaler Faktor der diabetischen Mikroangiopathie, sodass eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt werden sollte. Der HbA_{1c} erlaubt dazu einen Rückschluss auf die Qualität der Blutzuckereinstellung der letzten sechs bis zwölf Wochen.

In der hier vorliegenden und in anderen Studien waren die Dicken Netzhautschichten unabhängig vom aktuellen HbA_{1c}-Wert (Sng et al. 2012; El-Fayoumi et al. 2016; Sohn et al. 2016; Picconi et al. 2017). Dies deutet daraufhin, dass die Hyperglykämie zwar einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung vaskulärer Veränderungen haben kann, aber offenbar kein direkter Initiator für den Verlust an retinalen Ganglienzellen ist.

Im Gegensatz dazu ist ein weiteres wichtiges Studienergebnis, dass die Dicken der Netzhautschichten offenbar vom Therapieschema der Patienten abhängig waren. So war die Dicke der parafovealen GCL der MDI-Patienten im Vergleich zu CSII-Patienten signifikant größer. Da Patienten mit einer MDI-Therapie gleichzeitig eine auf das Körpergewicht bezogene durchschnittlich höhere tägliche basale Insulindosis erhielten, könnte dies ein Hinweis für eine neuroprotektive Wirkung des Insulins sein.

Solch eine Neuroprotektion kann auf die antiapoptotischen Eigenschaften des Insulins zurückgeführt werden. Insulin aktiviert intrazelluläre Signalkaskaden, so zum Beispiel den Phosphoinositid-3-Kinase-Weg (PI3-K), der primär als antiapoptotischer Mechanismus angesehen wird. In diesem Signalweg kommt es nach der Insulinstimulation zur Aktivierung der Serin-Threonin-Kinase „Akt“. Diese kann wiederum selbst Substrate aktivieren oder inhibieren und somit viele Abläufe in der Zelle beeinflussen. Durch die Phosphorylierung der Caspase-9 trägt sie schließlich zu einer Hemmung der Apoptose bei (Barber et al. 2001; Nakamura et al. 2001).

Auch anhand experimenteller Daten im Rahmen einer DR bei Tieren konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an Insulin zu einem erhöhtem neuronalen Zelltod der Retina führt (Barber et al. 1998; Martin et al. 2004). So wurde zum Beispiel bei Ratten eine signifikante Zunahme der proapoptotischen Caspase-3-Expression innerhalb der RNFL, der GCL und der IPL bereits zwei Wochen nach der Diabetesinduktion mit Streptozotocin beobachtet (Li et al. 2008). Fort et al. (2011) zeigten darüber hinaus, dass bei Ratten durch subkonjunktivale Insulinverabreichungen der retinale Zelltod reduziert werden konnte. Diese Ergebnisse unterstreichen die Annahme, dass sowohl das Überleben der retinalen Nervenzellen als auch der vaskulären Zellen von der Aktivität des Insulinrezeptors abhängen (Barber et al. 2001; Kondo et al. 2003).

Bei Betrachtung aller T1DM-Patienten unabhängig von ihrer Therapieform war die Dicke der parafovealen GCL jedoch nicht mit steigender Insulinmenge assoziiert. Diese Ergebnisse unterscheiden sich mit denen der bereits erwähnten Studie von El-Fayoumi et al., in der die Kinder mit steigender Insulinmenge eine dicker ausgebildete RNFL und GCC aufwiesen.

5.4 Ergebnisse der OCT bei nierenkranken Kindern und Jugendlichen

Interessanterweise zeigten auch Kinder und Jugendliche mit mehrheitlich milder renaler Funktionseinschränkung und einer Erkrankungsdauer von etwa 6 Jahren eine parafoveale Ausdünnung der GCL und der IPL. Dies deutet auf eine durch chronische Nierenschäden ausgelöste neuronale Degeneration hin, deren zugrundeliegenden Mechanismen jenen des Diabetes mellitus ähneln müssten.

Vergleichbare Untersuchungen von Patienten mit einer CKD ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus wurden nur selten durchgeführt. Die publizierten Studien zeigen außerdem nur OCT-Befunde von erwachsenen Dialyse-Patienten (Demir et al. 2009; Ulaş et al. 2013; Jung et al. 2014). Da die mit einer Dialyse einhergehenden Flüssigkeitsverschiebungen und hämodynamischen Veränderungen auch die Netzhautzirkulation beeinflussen, ist es in der Regel nicht möglich, die Effekte der oftmals langjährigen Dialysebehandlung von den mit einer CKD verbundenen Komorbiditäten zu trennen. Dies unterstreichen die Studienergebnisse von Emre et al. (2016), die zeigen, dass die foveale Retina und die GCL ihrer untersuchten CKD-Patienten unmittelbar nach einer einmaligen Dialyse-Behandlung tendenziell reduziert waren. Zudem sind bei betroffenen erwachsenen Patienten häufig T2DM- und CKD-assoziierte Komplikationen überlagert.

Balmforth et al. (2016) haben erstmalig gezeigt, dass Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie der CKD und ohne Vorliegen eines Diabetes mellitus bereits im prädialytischem Stadium eine Netzhaut- und Aderhautverdünnung sowie eine Verringerung des Makulavolumens im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen. Die Mehrzahl ihrer Patienten litt an einer systemischen Vaskulitis oder einer IgA-Nephritis. Die Gesamtdicke der Retina war sowohl in den peri- als auch parafovealen Sektoren der Makula reduziert und unabhängig von Blutdruck, eGFR oder Proteinurie, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie weitgehend übereinstimmt. Die Autoren deuteten ihre Befunde so, dass die retinalen und choroidalen Veränderungen für eine generalisierte systemische Erkrankung sprechen und diese die zugrundeliegende Nierenerkrankung widerspiegeln könnten. Die Verringerung der Netzhautdicke und des Makulavolumens sei als sekundäre Folgeerscheinungen zu verstehen, die durch mikrovaskuläre Schäden und damit durch einen eingeschränkten choroidalen Blutfluss entstehen würden. Allerdings erfolgte in ihrer Studie, bis auf die Untersuchung der im Vergleich zu gesunden Probanden unveränderten RNFL, kein weiterer Vergleich anderer Netzhautschichtdicken zwischen CKD-Patienten und gesunden Probanden.

5.4.1 Einfluss chronischer Nierenschäden auf das Nervensystem

Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen entwickeln häufig und unabhängig vom Auslöser der CKD zusätzlich neurologische Komplikationen, die sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betreffen können. ZNS- und PNS-Komplikationen manifestieren sich klinisch in der Regel erst im Endstadium einer CKD, obwohl sie bereits in viel früheren Stadien vorhanden sein können (Arnold et al. 2016; Chillon et al. 2016; Lakshman 2016).

Von den vielen neurologischen Komplikationen, die als Folge einer CKD auftreten können, ist die nephrogene oder urämische Neuropathie (UPN) die häufigste Langzeitkomplikation im Erwachsenenalter, die typischerweise im Endstadium der Erkrankung zu klinischen Beschwerden führt. Neben Parästhesien, einem gestörten Temperatur- und Vibrationsempfinden sowie brennenden Schmerzen kann es hier insbesondere im späten Stadium zu Muskelatrophien und Lähmungen kommen. Die UPN kann sich auch als eine Mononeuropathie präsentieren und dabei vor allem den Nervus ulnaris, medianus und femoralis betreffen. Daher ist das Karpaltunnelsyndrom ebenfalls eine häufige Folgeerscheinung von chronischen Nierenschäden (Kuhlmann & Hoyer 2015; Lakshman 2016).

Neben der urämischen Neuropathie sind auch chronische ZNS-Schäden im Rahmen einer CKD möglich, die sich z.B. in Form eines Schlaganfalls oder einer Demenz manifestieren. Obwohl viele Ursachen zu den Schäden am zentralen Nervensystem führen, können auch hier vaskuläre und neurodegenerative Mechanismen unterschieden werden (Abb. 24). So zeigen erwachsene CKD-Patienten gleichzeitig eine hohe Prävalenz klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren einschließlich Hypertonie, Diabetes mellitus, hohes Alter und Rauchen. Diese werden oft als die primäre Ursache für die CKD-assoziierten Gefäßveränderungen angesehen. Darüber hinaus können aber auch metabolische Störungen, Entzündungen, Anämie und oxidativer Stress zu einer erhöhten Prävalenz von zerebrovaskulären Erkrankungen beitragen (Arnold et al. 2016). Jene Faktoren wären bei Probanden der vorliegenden Studie auch eher relevant als die klassischen Risikofaktoren für die Entstehung von Gefäßschäden.

Anders als bei den vaskulären Mechanismen werden Urämietoxine als Ursache der neurodegenerativen Veränderungen bei einer CKD diskutiert. So konnten unter anderem für Harnsäure, Interleukin-6 (IL-6) und den Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) entsprechende Wechselwirkungen auf das ZNS nachgewiesen werden (Watanabe et al. 2014).

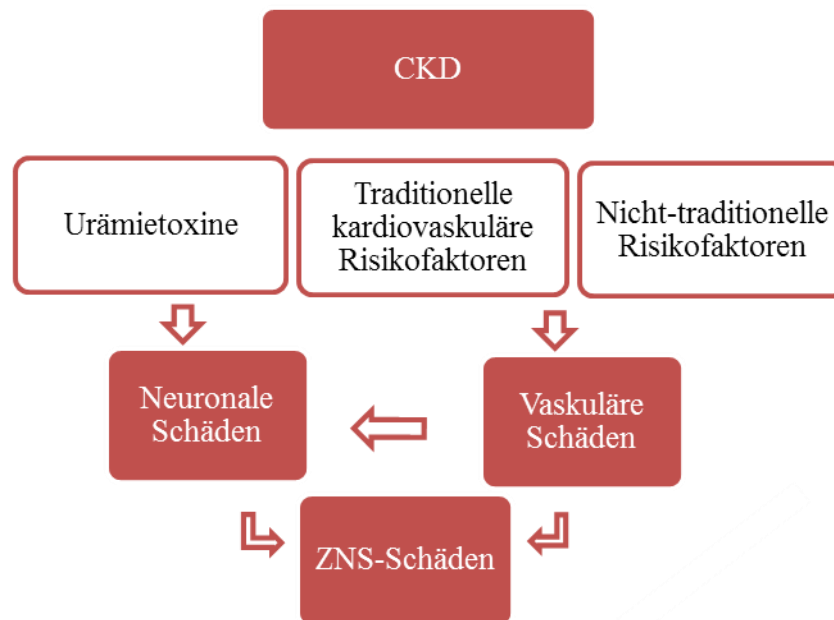


Abb. 24: Mögliche Ursachen für die Entstehung chronischer und akuter ZNS-Schäden durch chronische Nierenerkrankungen. (Abbildung angepasst nach Arnold et al. 2016)

In unserer Studie war die Neuroretina als Bestandteil des zentralen Nervensystems im Rahmen einer CKD verändert. Damit weisen auch unsere Studienergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen chronischen Nierenschäden und einer bereits im Kindes- und Jugendalter relevanten ZNS-Schädigung im Sinne einer Neurodegeneration hin. Dafür spricht auch die Zunahme der Schäden mit steigender Erkrankungsdauer. Da die Erkrankungsursachen von CKD-Patienten mit längerer Krankheitsdauer sehr heterogen waren, kann der ermittelte Zusammenhang nicht auf eine bestimmte Nierenerkrankung zurückgeführt werden. Auch Nierenretentionsparameter, eGFR, Alter und Blutdruck der Kinder und Jugendlichen waren nicht mit der parafovealen Ausdünnung assoziiert. Daher müssen andere Faktoren für den ermittelten Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer und retinalen Veränderungen verantwortlich sein.

5.5 Grenzen der vorliegenden Studie

Die OCT-Untersuchung erfolgte ausschließlich an den rechten Augen der Patienten und unter Annahme, dass zwischen rechtem und linkem Auge kein Unterschied besteht. Von jedem Probanden wurden drei OCT-Scans angefertigt und pro Aufnahme die Werte der neun Sektoren für jede retinale Zellschicht durch die Spectralis Software Heidelberg Eye Explorer automatisch berechnet. Die anschließende Dokumentation der einzelnen Werte sowie die Ermittlung der Mittelwerte der drei Aufnahmen erfolgten manuell. Letzteres wurde auch für die Erfassung der fovealen, para- und perifovealen Netzhautschichtdicken in dieser Form durchgeführt. Neben dem damit verbundenen nicht unerheblichen Zeitaufwand sind mögliche Fehler bei der Übertragung und Berechnung der Werte nicht auszuschließen. In Zukunft sollten daher Software-Programme mit integrierten Algorithmen verwendet werden, die im Stande sind, diese Werte automatisch auszugeben.

Die Gruppe der CKD-Patienten war nicht nur zahlenmäßig die kleinste Kohorte, sondern auch in Hinblick auf Ursache und Stadium der CKD sehr heterogen. Mehr als 2/3 der Patienten wiesen zum Untersuchungszeitpunkt eine milde renale Funktionseinschränkung auf, während nur bei vier Patienten eine relevante renale Funktionseinschränkung vorlag und zwei dieser Patienten nierentransplantiert waren. Zudem haben wir die Ergebnisse einer weiteren Patientin nicht in die Analyse aufgenommen, da diese zum Zeitpunkt der Untersuchung aufgrund eines atypischen HUS mit lang bestehender zerebraler Beteiligung auf dem rechten Auge erblindet war und auch links ein nur eingeschränktes Sehvermögen zeigte. Damit erfüllte sie die Einschlusskriterien der Studie nicht, allerdings spricht auch diese Befundkonstellation für eine zerebrorenale Wechselwirkung. Aussagen über mögliche Korrelationen zwischen Urämietoxinen und retinaler Neurodegeneration können nicht getroffen werden, da die dafür relevanten Parameter nicht bestimmt wurden. Daher wären erweiterte Studien sinnvoll, die nicht nur OCT-Befunde bei einer größeren und einheitlicheren Studienpopulation erheben, sondern auch durch repetitive Untersuchungen und durch parallele Erfassung der Nierenfunktion Zusammenhänge zwischen Aktivität der Grunderkrankung und neurodegenerativer Schäden aufdecken können.

5.6 Ausblick und mögliche Implikationen der Studienergebnisse für die Versorgung pädiatrischer Patienten

Die vorliegende Studie zeigt, dass die OCT auch in der Pädiatrie zur Analyse der Netzhautstrukturen und damit zur Frühdiagnostik neurodegenerativer Prozesse geeignet ist. Da keiner der Studienteilnehmer zum Untersuchungszeitpunkt klinische Beschwerden im Sinne von Visuseinschränkungen oder neurologischen Komplikationen zeigte, spricht dies für einen bereits eingesetzten, asymptomatisch verlaufenden neurodegenerativen Prozess, der also nicht nur auf das Endstadium der Erkrankung oder gar das Erwachsenenalter beschränkt ist.

Pädiatrische Patienten mit einem T1DM haben offenbar ein höheres Risiko, eine progrediente und damit visusbedrohende DR zu entwickeln als Erwachsene (Kellner & Joachim 2008; Kollias & Ulbig 2010; Marcovecchio & Chiarelli 2011). Allerdings entwickeln Kinder mit einem T1DM und einem präpubertären Krankheitsbeginn erste in der Funduskopie sichtbare Zeichen einer vaskulären DR erst nach etwa 10 Erkrankungsjahren, Jugendliche mit Erstmanifestation in der Pubertät sogar erst nach 15 Jahren (Holl et al. 1998). Die Laserphotokoagulation stellt gegenwärtig die Therapie der Wahl dar, die jedoch erst im Falle einer proliferativen diabetischen Retinopathie bzw. eines diabetischen Makulaödems und damit in einem späten Stadium der Erkrankung zum Einsatz kommt. Durch die Lasertherapie, die erstmals von dem deutschen Augenarzt Meyer-Schwickerath 1959 eingeführt wurde, kann der Verlauf der Krankheit gestoppt werden, ein bereits eingesetzter Sehverlust kann jedoch nicht umkehrt werden (Kellner & Joachim 2008). Außerdem ist ihre Wirkung nur auf die vaskulären Prozesse der DR beschränkt (Ola et al. 2013).

Die Tatsache, dass wir mit Hilfe der OCT diabetesbedingte Veränderungen im Sinne einer retinalen Neurodegeneration noch vor dem Auftreten einer vaskulären Retinopathie nachweisen konnten, impliziert nicht nur, dass eine Anpassung der Leitlinien zur Screening-Untersuchung der DR notwendig sind, sondern auch die Etablierung neuer Therapiestrategien. Letzteres insbesondere in Form einer Neuroprotektion der Retina oder sogar einer Neuroregeneration, um so die Entwicklung und das Fortschreiten einer DR verhindern zu können. Für diese Umsetzung bedarf es allerdings weiterer Studien zur Aufklärung über die Ursachen und über den exakten Ablauf der diabetesbedingten retinalen Neurodegeneration.

Fraglich ist dabei vor allem, ob die mikrovaskulären Schäden einer DR insbesondere an den kleinen Kapillaren im Bereich der Parafovea und in den sehr frühen Krankheitsstadien durch die Funduskopie bzw. Fundusfotografie überhaupt nachgewiesen werden können und ob vaskuläre Schäden möglicherweise doch dem neurodegenerativen Prozess vorangehen könnten. Die Fluoreszenz-Angiographie ist eine weitere Bildgebungstechnik, die Informationen über die Gefäßstruktur liefert. Lu et al. (2016) postulierten in ihrer Studie allerdings, dass weder die Funduskopie noch die Fluoreszenz-Angiographie, aufgrund ihrer begrenzten Bildgebungsauflösung, die feinen Kapillaren der Retina ausreichend visualisieren und insbesondere keine Informationen über die parafoveale Kapillarhämodynamik liefern können.

Mit dieser Fragestellung beschäftigten sich auch Tam et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2011. Sie wollten herausfinden, ob bei erwachsenen Patienten mit einem Typ-2-Diabetes das parafoveale Kapillarnetz schon vor dem Auftreten einer „klassischen“ diabetischen Retinopathie verändert ist. Dazu verwendeten sie das Verfahren der „adaptiven optischen Scanning Laser Ophthalmoskopie“ (AOSLO), das im Gegensatz zur Fluoreszein-Angiographie ohne Einsatz von Kontrastmittel auskommt und daher eine nicht-invasive Untersuchungsmethode darstellt (Abb. 25). Die Autoren entdeckten innerhalb der parafovealen Kapillaren arteriovenöse Kanäle, die bei Diabetikern im Vergleich zu gesunden Probanden verändert waren, ohne das mikrovaskuläre Veränderungen im Sinne einer diabetischen Retinopathie nachgewiesen werden konnten.

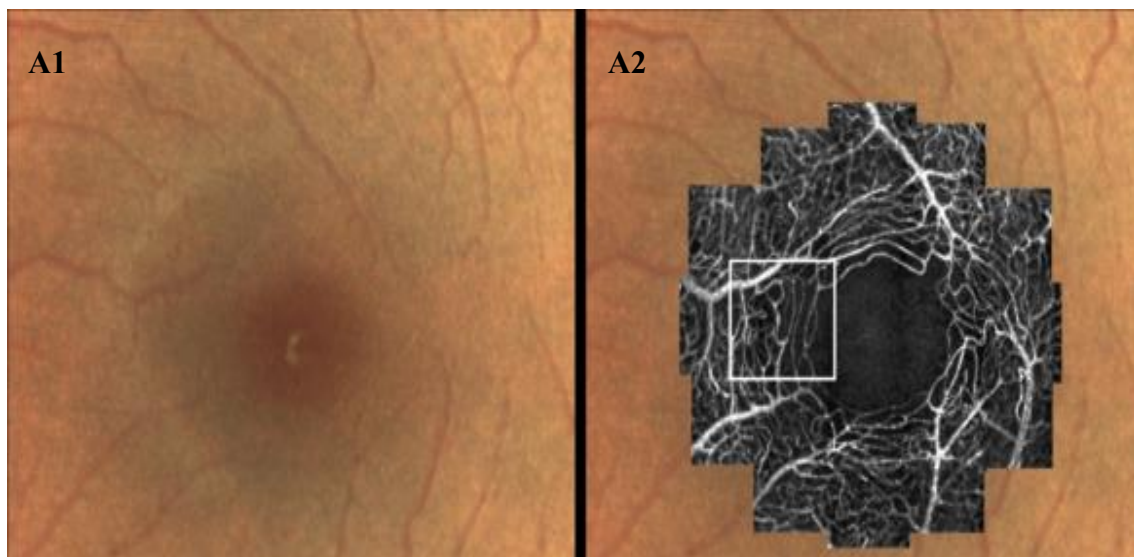


Abb. 25: Beispielhafte Darstellung einer AOSLO-Bildgebung nach Tam et al. 2011. **A1)** Fundusaufnahme der Fovea **A2)** Fundusaufnahme überlagert mit einem AOSLO Bild im Bereich der Fovea. Die AOSLO-Technik bietet eine viel höhere Auflösung als das zugehörige Fundus-Foto, sodass das parafoveale Gefäßsystem detailliert abgebildet werden kann.

Auch in der Arbeit von Burns et al. (2016) wurden bei Patienten mit nur früher milder bis moderater nonproliferativer DR mit Hilfe der obengenannten Methode mitunter kapillare Gefäßveränderungen und kleinste intraretinale Ödeme detektiert.

Lu et al. erweiterten ihre Untersuchungen, indem sie die AOSLO zusätzlich mit der Methode der Computational Fluid Dynamics (CFD) kombinierten (Abb. 26). Dies ist eine Technik zur Simulation des Strömungsverhaltens und so konstruiert, dass die hämodynamischen Gegebenheiten in den kleinsten parafovealen Kapillaren erfasst werden können. So konnten bei Typ-1-Diabetikern und gesunden Probanden Blutgeschwindigkeit, Wandschubspannung und Perfusionsdruck ermittelt werden. Zwar wurde kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden, dennoch betonten die Autoren, dass dies insbesondere aufgrund der nur sehr kleinen Stichprobe ($n = 6$) nicht die eigentliche Intention der Arbeit war. Stattdessen sollten ihre Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus AOSLO und CFD wertvolle Informationen zu frühen diabetesbedingten hämodynamischen Veränderungen im Bereich der Parafovea liefern kann und die CFD ggf. auch mit einer OCT-Angiographie kombinierbar sei.

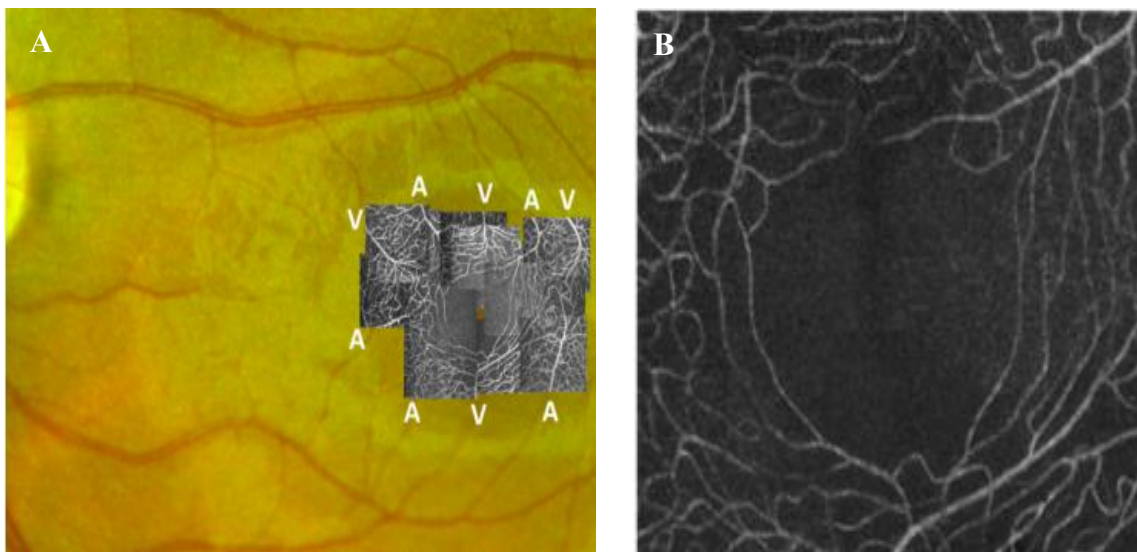


Abb. 26: Weitere Darstellung eines AOSLO-Perfusions-Maps nach Lu et al. 2016. **A)** Fundusaufnahme eines gesunden Auges mit Überlagerung eines AOSLO-Bildes. Das größere Feld des zugehörigen Fundusbildes bietet die Möglichkeit, Gefäße zu ihrem Ursprung am Sehnerv zurückverfolgen und damit mögliche parafoveale kapilläre Veränderungen zu Arteriolen (*A*) oder Venolen (*V*) zuordnen zu können. **B)** zeigt das parafoveale Kapillarnetz eines gesunden Probandens. Eine Vielzahl an Arteriolen und Venolen nähern sich radial der Fovea. Im parafovealen Bereich sind Kapillaren konzentrisch um die foveale avaskuläre Zone organisiert.

All diese Studienergebnisse implizieren, dass die klassische ophthalmoskopische Begutachtung der Netzhaut nicht ausreicht, um wichtige retinale Veränderungen hinreichend gut und früh zu erkennen. Dabei bleibt an dieser Stelle offen, ob die neurodegenerative Komponente im Rahmen eines Diabetes mellitus tatsächlich den vaskulären Veränderungen voran geht oder ob mögliche Gefäßschäden innerhalb der Parafovea schon vorhanden waren, jedoch durch die Funduskopie nicht detektiert werden konnten.

Folglich müsste die derzeit bestehende Leitlinie zum Screening der diabetischen Retinopathie überarbeitet oder zumindest erweitert werden. Eine Möglichkeit wäre, die OCT zum Nachweis früherer neurodegenerativer Veränderungen an der Retina als obligaten Bestandteil der Screening-Untersuchung mit entsprechenden Referenzwerten der einzelnen Netzhautschichtdicken aufzunehmen. Zusätzlich bedarf es weiterer Studien zu alternativen Untersuchungstechniken, mit denen nicht nur mikrovaskuläre Veränderungen früher als mit der Funduskopie abgebildet werden können, sondern mit denen auch die für die retinale Neurodegeneration möglichen verantwortlichen Mechanismen aufgezeigt werden. Dabei wäre besonders wichtig, aufzuklären, in welcher Beziehung diabetesbedingte vaskuläre und neurodegenerative Veränderungen zueinander stehen.

Die ermittelten Ergebnisse unserer pädiatrischen Nierenpatienten unterstreichen nicht nur die Notwendigkeit von größeren Studien mit einer ähnlichen CKD-Population, sondern auch den Bedarf an weiteren präklinischen Studien, um die verantwortlichen Mechanismen, die sich offenbar mit denen des Diabetes mellitus ähneln müssen, zu identifizieren. Solche Studien sollten beurteilen, ob die OCT tatsächlich Auskunft über die Progression der CKD geben kann und inwieweit es durch die OCT-Untersuchung möglich ist, den Therapieerfolg einer CKD abbilden zu können.

6 Zusammenfassung

Anhand dieser Querschnittsstudie sollte evaluiert werden, ob und inwieweit eine Neurodegeneration an der Retina im Rahmen eines Diabetes mellitus Typ 1 oder einer beginnenden chronischen Nierenerkrankung 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 zum zentralen Nervensystem gehörenden Netzhaut ermöglicht es, neurodegenerative Veränderungen abzubilden. Als eine etablierte, nicht-invasive Methode ist hier die optische Kohärenztomographie zu nennen, mit dessen Hilfe hochauflösende Bilder der Retina generiert werden können.

Unter Verwendung eines SPECTRALIS OCT-Gerätes der Firma Heidelberg Engineering wurden die OCT-Daten von insgesamt 29 Kindern und Jugendlichen mit einem T1DM sowie von 15 Patienten mit einer CKD und von 30 gleichaltrigen gesunden Probanden verglichen. Keiner 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 beider 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 waren weder mit dem Alter noch dem Blutdruck oder aktuellen Laborparametern der Patienten assoziiert.

Durch die OCT konnten in dieser Studie damit frühe neurodegenerative Veränderungen mit selektiver Ausdünnung der inneren Netzhautschichten bei pädiatrischen Patienten mit einem T1DM sowie erstmalig auch bei Kindern mit einer mehrheitlich milden CKD nachgewiesen werden. Für beide Erkrankungen existieren derzeit keine Richtlinien, die routinemäßig den Einsatz der OCT empfehlen. Die Standardisierung von OCT-Geräten sowie die Festlegung von Referenzwerten sind als Voraussetzung für die Einführung 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, inwieweit Urämietoxine Einfluss auf die CKD-assoziierte retinale Neurodegeneration haben und in welcher (zeitlichen) Beziehung neurodegenerative und vaskuläre Netzhautschäden bei beiden Erkrankungen zueinander stehen.

7 Thesen

Im Rahmen dieser Studie wurde untersucht, ob die optische Kohärenztomographie eine sensitive und für die Klinik geeignete Methode ist, beginnende neurodegenerative Prozesse bei pädiatrischen Patienten zu detektieren. Dazu wurde die Netzhautmorphologie von Kindern und Jugendlichen mit einem Typ-1-Diabetes mellitus ($n = 29$) und milden chronischen Nierenerkrankungen ($n = 15$) im Vergleich zu gesunden Patienten ($n = 30$) analysiert. Bei keinem der Probanden lag zum Zeitpunkt der Untersuchung eine ophthalmologische oder eine neurologische Erkrankung vor.

1. Die optische Kohärenztomographie ist als nicht-invasive Untersuchungsmethode sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten für Gruppenvergleiche geeignet und erlaubt es, objektiv Veränderungen an den einzelnen Netzhautschichten festzustellen.
2. Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen können Alters- und/oder Lebensstil-assoziierte Komorbiditäten weitgehend vernachlässigt werden.
3. Kinder und Jugendliche mit einem Typ-1-Diabetes mellitus oder einer chronischen Nierenerkrankung weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine veränderte Schichtdicke der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht auf, was für einen Untergang der retinalen Ganglienzellen und damit für den Beginn einer neuronalen Degeneration in einem frühen Krankheitsstadium spricht.
4. Die retinale Neurodegeneration manifestiert sich bei beiden Erkrankungen initial an den retinalen Ganglienzellen und dies vor allem im Bereich der parafovealen Makula.
5. Aufgrund der ähnlichen Ergebnisse für Patienten mit einem Typ-1-Diabetes mellitus und einer chronischen Nierenerkrankung kann angenommen werden, dass es gemeinsame Mechanismen und Ursachen gibt.
6. Die Funduskopie ist sowohl zur Erfassung vaskulärer als auch neurodegenerativer Veränderungen an der Retina unzureichend, sodass es einer Überarbeitung der Screening-Untersuchung der diabetischen Retinopathie bedarf.

8 Literaturverzeichnis

Albrecht P, Müller A-K, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, Aktas O, Dietlein T, Lappas A, Foerster A, Hartung H-P, Schnitzle A, Methner A. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PloS one*. 2012; 7(4): e34891.

Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, Kester M, Kimball SR, Krady JK, LaNoue KF, Norbury CC, Quinn PG, Sandirasegarane L, Simpson IA. Diabetic retinopathy: Seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes*. 2006; 55(9): 2401–2411.

Araszkiewicz 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(10): 464–470.

Arnold R, Issar T, Krishnan A V, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM cardiovascular disease*. 2016; 5: 1-13.

Balmforth C, van Bragt JJMH, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R, Czopek A, Hu MK, Gallacher PJ, Dear JW, Borooah S, u.a. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. *JCI Insight*. 2016; 1(20): e89173.

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(4): 783–791.

Barber AJ, Nakamura M, Wolpert EB, u. a. Insulin Rescues Retinal Neurons from Apoptosis by a Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt-mediated Mechanism That Reduces the Activation of Caspase-3. *J Biol Chem*. 2001; 276(35): 32814–32821.

Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: A neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27(2): 283–290.

Baumgartner WA. Etiology, pathogenesis, and experimental treatment of retinitis pigmentosa. *Medical Hypotheses*. 2000; 54(5): 814–824.

Biallostowski C, van Velthoven MEJ, Michels RPJ, Schlingemann RO, DeVries JH, Verbraak FD. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91(9): 1135-1138.

Bringmann A, Reichenbach A. Role of Muller cells in retinal degenerations. *Front Biosci.* 2001; 6(1): 72-92.

Bruhn C. Möglichkeiten und Grenzen der optischen Kohärenztomografie. *Dtsch med Wochenschr.* 2014; 139(28/29): 1451.

Burns SA, Elsner AE, Chui TY, u. a. In vivo adaptive optics microvascular imaging in diabetic patients without clinically severe diabetic retinopathy. *Biomed Opt Express.* 2016; 5(3): 961–974.

Cabrera DeBuc D, Somfai GM. Early detection of retinal thickness changes in diabetes using Optical Coherence Tomography. *Med Sci Monit.* 2010; 16(3): 15-21.

Chen Y, Li J, Yan Y, Shen X. Diabetic macular morphology changes may occur in the early stage of diabetes. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16(1): 12.

Chillon J-M, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dialysis Transplant.* 2016; 31(10): 1606–1614.

Chinskey ND, Besirli CG, Zacks DN. Retinal cell death and current strategies in retinal neuroprotection. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014; 25(3): 228–233.

Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81(5): 442–448.

Cunha-Vaz J, Faria de Abreu JR, Campos AJ. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. *Br J Ophthalmol.* 1975; 59(11): 649–656.

Danne T, Ziegler R. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. 2017; 121-131.

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. *The Lancet Diabetes and Endocrinol.* 2015; 3(8): 653–663.

DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015.

Demir MN, Eksioğlu U, Altay M, u. a. Retinal nerve fiber layer thickness in chronic renal failure without diabetes mellitus. *Eur J Ophthalmol.* 2009; 19(6): 1034–1038.

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie. DGfN, Das Nierenportal; 2016.

Dötsch J, Zimmerhackl BL. Kapitel 15: Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege. In: *Kinder- und Jugendmedizin.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013 (13): 455–496.

Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27(1): 45–88.

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Arch Ophthalmol.* 1985; 103(12): 1796.

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(13): 5355-5360.

Emre S, Öztürkeri A, Ulusoy MO, Cankurtaran C. Evaluation of the acute effect of haemodialysis on retina and optic nerve with optical coherence tomography. *Saudi J Ophthalmol.* 2016; 30(4): 233-235.

Fort PE, Losiewicz MK, Reiter CEN, u. a. Differential Roles of Hyperglycemia and Hypoinsulinemia in Diabetes Induced Retinal Cell Death: Evidence for Retinal Insulin Resistance. *PLoS ONE.* 2011; 6(10): 26498.

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(1–2): 9–25.

Funk RH. Blood supply of the retina. Ophthalmic Res. 1997; 29(5): 320–325.

Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: More than meets the eye. Surv Ophthalmol. 2002; 47: 253–262.

Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991; 32(3): 484–491.

Goldblum D, Mittag T. Prospects for relevant glaucoma models with retinal ganglion cell damage in the rodent eye. Vision Res. 2002; 42(4): 471–478.

Gräfe D. Ped(z) Kinderarzt Rechner: <https://www.pedz.de/de/rechner.html>. 2008-2016.

Grehn F. Kapitel 14: Gefäßerkrankungen der Netzhaut. In: Augenheilkunde. 31. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012: 229.

Haffner D, Gröne H-J, Zappel HF. Kapitel 28: Nephrologie. In: Pädiatrie. 4. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013: 679-706.

Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrology. 2012; 27(3): 363–373.

Herold G. Hämorrhagische Diathesen, Einführung. In: Innere Medizin 2013. Köln 2013: 143–144.

Hildebrand GD, Fielder AR. Anatomy and Physiology of the Retina. In: Pediatric Retina. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011: 39–65.

Hogg RJ, Furth S, Lemley K V, u. a. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics. 2003; 111(6 Pt 1): 1416–1421.

Holl RW, Lang GE, Grabert M, Heinze E, Lang GK, Debatin KM. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: Effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr.* 1998; 132(5): 790–794.

Horstmann J, Siebelmann S, Schulz-Hildebrandt H, Glasunow I, Schadschneider A, Hüttmann G. OCT verstehen- Teil 1: Physikalische Grundlagen. *Klin Monatsb für Augenheilkd.* 2016: 131-143.

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.

Hürter P, Danne T. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. 6. Auflage. In: Springer; 2005: 2-194.

Izzedine H, Bodaghi B, Launay-Vacher V, Deray G, Editor F. Eye and Kidney: From Clinical Findings to Genetic Explanations. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(2): 516–529.

Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(1): 156–169.

Jonsson KB, Frydkjaer-Olsen U, Grauslund J. Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First? *Ophthalmic Res.* 2016; 56(1):1–9.

Jung JW, Chin HS, Lee DH, Yoon MH, Kim NR. Changes in subfoveal choroidal thickness and choroidal extravascular density by spectral domain optical coherence tomography after haemodialysis: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2014; 98(2): 207–212.

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(6): 473–477.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013; 3: 1–150.

Kellner U, Joachim W. Retina: Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des hinteren Augenabschnitts. In: Thieme; 1. Auflage; 2008: 3–15.

Kern TS, Barber AJ. Retinal ganglion cells in diabetes. *J Physiol.* 2008; 586(18): 4401–4408.

Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum WA, Tillil H. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. 2003: 14–29.

Kolb H, Fernandez E, Nelson R. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System. Foundations. University of Utah Health Sciences Center; 1995.

Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(5): 75–83.

Kondo T, Vicent D, Suzuma K, Yanagisawa M, King GL, Holzenberger M, Kahn CR. Knockout of insulin and IGF-1 receptors on vascular endothelial cells protects against retinal neovascularization. *J Clin Invest.* 2003; 111(12): 1835–1842.

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr für Kinderheilkd.* 2001; 149(8): 807–818.

Kuhlmann U, Hoyer J. Kapitel 8: Chronische Nierenerkrankung. Urämische Polyneuropathie. In: *Nephrologie: Pathophysiologie, Klinik, Nierenersatzverfahren.* Thieme; 2015: 334–336.

Lafuente MP, Villegas-Pérez MP, Sellés-Navarro I, Mayor-Torroglosa S, Miralles de Imperial J, Vidal-Sanz M. Retinal ganglion cell death after acute retinal ischemia is an ongoing process whose severity and duration depends on the duration of the insult. *Neuroscience.* 2002; 109(1): 157–168.

Lakshman S. S. A Comparative Study of Neurological Complications in Chronic Kidney Disease with Special Reference to its Stages and Haemodialysis Status. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12): OC01-OC04.

Lang G. Mechanismen retinaler Neurodegeneration als Folge von Diabetes mellitus. *Klin Monatsb für Augenheilkd.* 2013; 230(9): 929–931.

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(5): 3043-3051.

Lehbrink R, Fischer DC, Foetisch L, Happ J, Obermeier J, Trefz P, Schubert JK, Miekisch W. Untersuchungen zum Atemgasmetabolom pädiatrischer Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 und gesunder Kontrollen. *Monatsschr Kinderheilkd* 165, 2017: 239.

Li Q, Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Müller cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(9): 3109–3116.

Li Y, Zhuo Y, Lü L, u. a. Caspase-dependent retinal ganglion cell apoptosis in the rat model of acute diabetes. *Chin Med J.* 2008; 121(24): 2566–2571.

Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA. Retinal neurodegeneration: Early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol.* 2000; 28(1): 3–8.

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(9): 3390–3402.

Lu Y, Bernabeu MO, Lammer J, u. a. Computational fluid dynamics assisted characterization of parafoveal hemodynamics in normal and diabetic eyes using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Biomed Opt Express.* 2016; 7(12): 4958–4973.

Marcovecchio ML, Chiarelli F. Microvascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes and obesity. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(3): 365-375.

Martin PM, Roon P, Van Ells TK, Ganapathy V, Smith SB. Death of Retinal Neurons in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(9): 3330-3336.

McDonald SP, Craig JC, Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association. Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(26): 2654–2662.

Mwanza J-C, Budenz DL, Godfrey DG, Neelakantan A, Sayyad FE, Chang RT, Lee RK. Diagnostic Performance of Optical Coherence Tomography Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness Measurements in Early Glaucoma. *Ophthalmology.* 2014; 121(4): 849–854.

Nakamura M, Barber AJ, Antonetti DA, u. a. Excessive Hexosamines Block the Neuroprotective Effect of Insulin and Induce Apoptosis in Retinal Neurons. *J Biol Chem.* 2001; 276(47): 43748–43755.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114(2): 555–576.

Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Tannenbaum DP, Law SK, Caprioli J. Identifying early glaucoma with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137(2): 228–235.

Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, u. a. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013; 19(14): 1887–1895.

Ola MS, Nawaz MI, Khan HA, Alhomida AS. Neurodegeneration and neuroprotection in diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(2): 2559–2572.

Olcaysu O, Cayir A, Olcaysu E, Kara M, Erdil A. Evaluation of Ocular Parameters in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *West Indian Med J.* 2015.

Ovalle WK, Nahirney PC. Chapter 19: Eye and Adnexa. In: Netter's Essential Histology. 2nd ed. Elsevier/Saunders; 2008: p. 448.

Picconi F, Parravano M, Ylli D, Pasqualetti P, Coluzzi S, Giordani I, Malandrucchio I, Lauro D, Scarinci F, Giorno P, Varano M, Frontoni S. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. *Acta Diabetol.* 2017; 54(5): 489–497.

Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2008; 27(3): 284–330.

Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: Specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom.* 2005; 88(5): 269–281.

Puro DG. Diabetes-induced dysfunction of retinal Müller cells. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2002; 100: 339–352.

Rodriguez MM, Congenital Anomalies of the Kidney and the Urinary Tract (CAKUT). *Fetal Pediatr Pathol.* 2014; 33(5-6): 293-320.

Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes 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.

Savage J, Ratnaike S, Colville D. Retinal abnormalities characteristic of inherited renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(8): 1403–1415.

Scarinci F, Picconi F, Virgili G, et al. Single Retinal Layer Evaluation in Patients with Type 1 Diabetes with No or Early Signs of Diabetic Retinopathy: The First Hint of Neurovascular Crosstalk Damage between Neurons and Capillaries? *Ophthalmologica.* 2017; 237(4): 223-231.

Schulze, A., J. Lamparter, and E.M. Hoffmann. Neue Möglichkeiten der hochauflösenden optischen Kohärenztomographie in der Glaukomdiagnostik. *Der Ophthalmologe.* 2009; 106(8): 702–708.

Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976; 58(2): 259–263.

Sng CCA, Cheung CY, Man RE, u. a. Influence of diabetes on macular thickness measured using optical coherence tomography: the Singapore Indian Eye Study. *Eye (Lond)*. 2012; 26(5): 690–698.

Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, u. a. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113(19): 1-10.

Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, u. a. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52(12): 9257–9266.

The DCCT Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995; 44(8): 968–983.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. 1998; 352(9131): 837–853.

Ulas F, Dogan U, Keles A, Ertlav M, Tekce H, Celebi S. Evaluation of choroidal and retinal thickness measurements using optical coherence tomography in non-diabetic haemodialysis patients. *Int Ophthalmol*. 2013; 33(5): 533–539.

van Dijk HW, Kok PH, Garvin M, Sonka M, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO, Verbraak FD and Abramoff MD. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50(7): 3404–3409.

van Dijk HW, Verbraak FD, Kok PH, Garvin MK, Sonka M, Lee K, Devries JH, Michels RP, van Velthoven ME, Schlingemann RO and Abramoff MD. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51(7): 3660–3665.

Vaughan D, Asbury T. Retina. In: Ophthalmologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1983: 152–176.

Villarroel M, Ciudin A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 2010; 1(2): 57–64.

von Keyserlingk SC. Eine klinisch experimentelle Querschnittstudie zur Charakterisierung des subbasalen Nervenplexus der Kornea: Untersuchung von gesunden Kindern und Jugendlichen sowie von pädiatrischen Patienten mit einem Typ 1 Diabetes mellitus oder einer chronischen Niereninsuffizienz. Universitätsmedizin Rostock 2016.

Vujosevic S, Midená E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and müller cells alterations. *J Diabetes Res*. 2013; 1-8.

Wangsa-wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal Oxygen. *Fundamental and Clinical Aspects. Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 547–557.

Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: Impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology*. 2014; 44: 184–193.

9 Anhang

Tab. 9: Übersicht der OCT-Ergebnisse von Kontrollen, CKD- und T1DM-Patienten sowie von T1DM-Patienten mit einer MDI- oder CSII-Therapie

	CON (14m/16w)	CKD (8m/7w)	T1DM (18m/11w)	MDI (9m/6w)	CSII (9m/5w)
ALL [μm]					
Fovea	286,0 (244,0 - 319,0)	292,0 (250,0 - 335,3)	276,7 (232,0 - 327,3)	290,0 (256,7 - 327,3)	271,3 (232,0 - 323,3)
Parafoveal	348,2 (320,3 - 385,0) # *	338,9 (288,4 - 360,8) #	343,8 (302,9 - 368,7) *	346,7 (319,1 - 360,7)	333,8 (302,9 - 368,7)
Perifoveal	311,1 (282,6 - 334,9)	306,9 (297,9 - 334,3)	308,5 (283,2 - 336,8)	308,5 (284,8 - 321,8)	308,2 (283,2 - 336,3)
RNFL [μm]					
Fovea	15,33 (10,67 - 18,33)	17,00 (13,00 - 37,33)	15,67 (11,00 - 23,67)	15,67 (12,67 - 23,67)	14,67 (11,00 - 22,00)
Parafoveal	25,38 (21,83 - 29,08)	24,00 (20,42 - 37,42)	23,83 (21,25 - 34,33)	23,92 (21,25 - 27,67)	23,71 (21,92 - 34,33)
Perifoveal	39,42 (32,92 - 44,67)	38,62 (32,42 - 56,92)	37,33 (30,75 - 63,58)	37,33 (30,75 - 42,33)	38,08 (33,42 - 63,58)
GCL [μm]					
Fovea	18,33 (11,00 - 28,00)	21,66 (13,33 - 44,33)	18,00 (10,00 - 47,33)	18,67 (14,00 - 42,67)	15,67 (10,00 - 47,33)
Parafoveal	53,46 (49,50 - 60,50) # *	49,83 (30,50 - 56,58) #	51,08 (44,00 - 60,50) *	51,75 (48,58 - 60,50) §	49,75 (44,00 - 55,42) §
Perifoveal	38,04 (32,67 - 44,58)	36,46 (33,17 - 44,42)	37,08 (32,67 - 43,75)	37,08 (32,67 - 43,75)	37,25 (34,08 - 42,17)
IPL [μm]					
Fovea	23,00 (17,33 - 28,67)	24,33 (17,33 - 33,67)	23,00 (17,67 - 38,33)	25,00 (20,33 - 38,33)	21,00 (17,67 - 37,67)
Parafoveal	43,46 (39,50 - 46,25) # *	41,00 (29,42 - 43,67) #	41,91 (34,75 - 48,33) *	42,17 (38,50 - 48,33)	41,46 (34,75 - 45,67)
Perifoveal	31,58 (26,33 - 35,75)	30,08 (26,42 - 34,83)	30,33 (26,00 - 36,25)	30,29 (26,00 - 36,25)	30,75 (27,83 - 33,42)

INL [μm]					
Fovea	18,17 (12,33 - 30,00)	22,00 (11,67 - 48,67)	19,67 (12,67 - 36,67)	20,33 (17,00 - 32,67)	18,33 (12,67 - 36,67)
Parafoveal	40,79 (35,92 - 46,58)	40,17 (35,50 - 43,50)	41,25 (32,17 - 45,08)	41,33 (36,42 - 45,08)	40,81 (32,17 - 44,92)
Perifoveal	34,83 (31,75 - 40,33)	35,27 (32,33 - 38,00)	35,17 (31,50 - 39,58)	35,17 (32,75 - 39,58)	34,83 (31,50 - 36,33)
OPL [μm]					
Fovea	29,17 (18,67 - 38,00)	28,33 (21,33 - 32,67)	26,67 (16,33 - 37,00)	29,33 (21,33 - 36,33)	25,67 (16,33 - 37,00)
Parafoveal	33,25 (27,08 - 41,25)	35,50 (26,58 - 43,17)	33,25 (27,75 - 40,50)	32,58 (28,42 - 35,08)	34,29 (27,75 - 40,50)
Perifoveal	27,25 (25,08 - 31,17)	28,33 (24,08 - 32,92)	27,42 (24,42 - 31,50)	27,25 (24,42 - 31,50)	28,50 (24,50 - 30,08)
ONL [μm]					
Fovea	89,67 (47,33 - 108,3)	89,00 (64,67 - 99,00)	86,00 (66,67 - 104,0)	88,33 (66,67 - 104,0)	82,17 (68,67 - 102,3)
Parafoveal	71,29 (45,67 - 84,25)	70,08 (51,58 - 81,00)	67,00 (54,67 - 89,50)	67,58 (54,67 - 79,75)	65,63 (54,67 - 89,50)
Perifoveal	61,17 (40,42 - 70,25)	61,71 (51,71 - 67,92)	58,67 (47,42 - 76,67)	60,50 (47,42 - 69,17)	56,96 (49,58 - 76,67)
RPE [μm]					
Fovea	17,67 (14,67 - 22,33)	17,00 (13,00 - 20,00)	17,33 (12,67 - 20,33)	17,33 (12,67 - 20,33)	17,67 (14,00 - 20,00)
Parafoveal	14,79 (13,08 - 21,83)	14,33 (13,17 - 21,67)	14,33 (11,83 - 16,25)	14,17 (11,83 - 16,17)	14,44 (12,33 - 16,25)
Perifoveal	13,38 (11,08 - 15,50)	13,39 (11,92 - 16,58)	13,17 (11,25 - 15,33)	13,17 (11,50 - 14,75)	13,42 (11,25 - 15,33)
PR [μm]					
Fovea	92,67 (83,00 - 98,67)	90,00 (76,33 - 98,33)	90,33 (80,67 - 96,33)	90,33 (80,67 - 96,33)	90,67 (83,67 - 96,00)
Parafoveal	83,08 (78,58 - 87,00)	82,17 (77,00 - 86,67)	82,25 (71,83 - 86,17)	82,08 (71,83 - 86,17)	82,42 (80,50 - 84,42)
Perifoveal	80,21 (74,58 - 83,50)	79,02 (76,33 - 83,33)	79,83 (74,75 - 81,92)	79,83 (74,75 - 81,92)	79,79 (75,83 - 81,92)

#, *, § symbolisiert signifikante Unterschiede zwischen Gruppen mit gleichem Symbol