

Aus der Klinik für Augenheilkunde  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Gerd Geerling

# Subklinische makuläre Kapillarveränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jan Alder

2023

# Gutachter

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Rainer Guthoff

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Dr. Andrea Icks

## I. Deutsche Zusammenfassung

Die diabetische Retinopathie wird nach wie vor anhand der in der Fundoskopie klinisch sichtbar werdenden retinalen Gefäßschäden definiert und nach Stadien eingeteilt. Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich jedoch nicht nur um eine mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus, vielmehr handelt es sich um ein Zusammenspiel zwischen diabetischer retinaler Neurodegeneration und diabetischer Blutgefäßschädigung. Der (zeitliche) Zusammenhang zwischen diesen beiden Komponenten ist jedoch unklar.

Mit dieser Untersuchung sollte geklärt werden, ob sich bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und / oder Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung mittels OCT-A retinale Gefäßveränderungen feststellen lassen. Ferner sollte untersucht werden, ab wann eine diabetische retinale Neurodegeneration vorliegt. Dazu wurden in einer Querschnittsanalyse OCT-A-Aufnahmen von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung, nach 5-jähriger Erkrankung, nach 10-jähriger Erkrankung und nach 15-jähriger Erkrankung hinsichtlich der retinalen Perfusionsdichte des oberflächlichen Gefäßplexus, des mittleren und des tiefen retinalen Kapillarplexus, sowie der Choriokapillaris in der Makula mit ImageJ ausgewertet. Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie wurde mittels der Auswertung von Fundusfotos ausgeschlossen. Das Vorliegen einer diabetischen retinalen Neurodegeneration wurde mittels Auswertung der Netzhautschichtdicke von OCT-Aufnahmen und mittels Auswertung des Kontrastvisus beurteilt.

Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne diabetische Retinopathie weisen in der Makula im oberflächlichen Gefäßplexus bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung eine reduzierte Perfusionsdichte auf. Nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren ist, ebenfalls ohne Vorliegen einer diabetischen Retinopathie, die Perfusionsdichte bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern im oberflächlichen und tiefen Plexus gegenüber Gesunden verringert. Der mittlere Plexus ist innerhalb der ersten 15 Jahre der Erkrankung gegenüber Gesunden unverändert. Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 weisen innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung noch keine reduzierte Perfusionsdichte im oberflächlichen Plexus auf. Die Perfusionsdichte der Choriokapillaris ist nur bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung signifikant reduziert. Netzhautschichtdicke und Kontrastvisus sind bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 innerhalb der ersten 15 Erkrankungsjahre nach Altersadjustierung unverändert. Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht weisen auch nach 10- und 15-jähriger Erkrankung keine Diabetes-induzierte Veränderung der Schichtdicke auf. Die äußere nukleäre Schicht zeigt nach 15-jähriger Erkrankung eine Abnahme der Schichtdicke.

Mit dieser Studie kann somit erstmals gezeigt werden, dass bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung Gefäßveränderungen vorliegen und mittels OCT-A detektierbar sind. Präklinische Gefäßveränderungen bilden sich

zu einem Zeitpunkt aus, zu dem Netzhautschichtdicke und Kontrastvisus noch nicht durch die Diabeteserkrankung beeinträchtigt sind. Somit sprechen diese Ergebnisse dafür, dass mikrovaskuläre Gefäßveränderungen der diabetischen retinalen Neurodegeneration doch vorausgehen.

## II. Englische Zusammenfassung

Diabetic retinopathy is still defined and staged according to the retinal vascular damage clinically visible on fundoscopy. However, diabetic retinopathy is not only a microvascular complication of diabetes mellitus, but an interaction between diabetic retinal neurodegeneration and diabetic vascular damage. However, the (temporal) relationship between these two components is unclear.

The purpose of this study was to clarify whether retinal vascular changes can be detected in subjects with diabetes mellitus type 1 and / or subjects with diabetes mellitus type 2 already within one year after diagnosis by OCT-A. Furthermore, it should be investigated at which point a diabetic retinal neurodegeneration is present. In a cross-sectional analysis OCT-A images of type 1 and type 2 diabetic patients were evaluated within one year after diagnosis, after 5 years of disease, after 10 years of disease and after 15 years of disease regarding the retinal perfusion density of the superficial vascular plexus, the intermediate and the deep capillary plexus as well as the choriocapillaris in the macula with ImageJ. The presence of diabetic retinopathy was excluded by evaluation of fundus photographs. The presence of diabetic retinal neurodegeneration was assessed by evaluating the retinal thickness of OCT images and by evaluating the contrast visual acuity.

Subjects with diabetes mellitus type 2 without diabetic retinopathy show a reduced perfusion density in the superficial vascular plexus of the macula already within the first year after diagnosis. After a disease duration of 10 years, also without diabetic retinopathy, the perfusion density in the superficial vascular plexus and deep capillary plexus of type 1 and type 2 diabetics is reduced compared to healthy individuals. The intermediate capillary plexus is unchanged within the first 15 years of the disease compared to healthy subjects. Subjects with type 1 diabetes mellitus do not show reduced perfusion density in the superficial vascular plexus within the first year after diagnosis. The perfusion density of the choriocapillaris is significantly reduced only in subjects with diabetes mellitus type 2 after 5 years of disease. Retinal layer thickness and contrast visual acuity are unchanged in subjects with type 1 and 2 diabetes mellitus within the first 15 years of disease after age adjustment. Ganglion cell layer and inner plexiform layer do not show diabetes-induced change in layer thickness even after 10- and 15-year disease. Only the outer nuclear layer shows a diabetes-induced decrease in layer thickness after 15 years of disease, although in a small number of subjects with corresponding disease duration.

This study is the first to demonstrate that vascular changes are present in subjects with type 2 diabetes mellitus within one year of diagnosis and are detectable by OCT-A. Preclinical vascular changes form at a time when retinal thickness and contrast visual acuity are not yet affected by diabetes. Thus, these results suggest that microvascular changes do precede diabetic retinal neurodegeneration.

### III. Abkürzungsverzeichnis

#### **μ**

μm ..... *Mikrometer*

#### **9**

95%-KI ..... 95%-Konfidenzintervall

#### **A**

ADA ..... *American Diabetes Association*

#### **B**

BCVA ..... *best-corrected visual acuity, bestkorrigierte Sehschärfe*

BM ..... *Bruch-Membran*

#### **C**

ca. .... *circa*

cm ..... *Zentimeter*

#### **D**

DCP ..... *deep capillary plexus, tiefer Kapillarplexus, tiefer Plexus*

DDS ..... *Deutsche Diabetes-Studie*

DF ..... *Freiheitsgrad*

DR ..... *diabetische Retinopathie*

DVC ..... *deep vascular complex, tiefer Gefäßkomplex*

#### **E**

EDI ..... *enhanced depth imaging*

ELM ..... *äußere Grenzmembran*

et al. .... *et alii, u.a., und andere*

ETDRS ..... *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

#### **F**

FAG ..... *Fluoresceinangiographie, Fluoreszenzangiographie*

FAZ ..... *foveale avaskuläre Zone*

#### **G**

GCIPL ..... *ganglion cell-inner plexiform layer*

GCL ..... *ganglion cell layer, Ganglienzellschicht*

#### **H**

HbA1c ..... *Hämoglobin A1c*

## **I**

ICP	.....	<i>intermediate capillary plexus, intermediärer / mittlerer Kapillarplexus, intermediärer / mittlerer Plexus</i>
ILM	.....	<i>innere Grenzmembran, internal limiting membrane</i>
INL	.....	<i>inner nuclear layer, innere Körnerzellschicht</i>
IPL	.....	<i>inner plexiform layer, innere plexiforme Schicht</i>
IRMAs	.....	<i>intraretinale mikrovaskuläre Anomalien</i>

## **M**

m	.....	<i>männlich</i>
mfERG	.....	<i>multifokales Elektroretinogramm</i>
mm	.....	<i>Millimeter</i>
mm/s	.....	<i>Millimeter pro Sekunde</i>

## **N**

nm	.....	<i>Nanometer</i>
NPDR	.....	<i>nichtproliferative diabetische Retinopathie</i>
NVD	.....	<i>neovessels at the disc</i>
NVE	.....	<i>neovessels elsewhere</i>

## **O**

OCT	.....	<i>optische Kohärenztomographie</i>
OCT-A	.....	<i>optische Kohärenztomographie-Angiographie</i>
OMAG	.....	<i>Optical Microangiography</i>
ONL	.....	<i>outer nuclear layer, äußere Körnerschicht</i>
OPL	.....	<i>outer plexiform layer, äußere plexiforme Schicht</i>

## **P**

PD	.....	<i>Perfusionsdichte</i>
PRL	.....	<i>Fotorezeptorschicht, photoreceptor layer</i>

## **R**

R <sup>2</sup>	.....	<i>multipler Determinationskoeffizient R<sup>2</sup></i>
RNFL	.....	<i>retinal nerve fiber layer, retinale Nervenfaserschicht</i>
RPCP	.....	<i>radial peripapillary capillary plexus, radiales peripapilläres Kapillarnetz</i>
RPE	.....	<i>retinales Pigmentepithel</i>

## **S**

SCP	.....	<i>superficial capillary plexus, oberflächlicher Kapillarplexus</i>
SD	.....	<i>standard deviation, Standardabweichung</i>
SD-OCT	.....	<i>Spectral-Domain-optische-Kohärenztomographie</i>
SEM	.....	<i>standard error of the mean, Standardfehler des Mittelwerts</i>
SMD	.....	<i>standardized mean difference, standardisierte Mittelwertdifferenz</i>
SSADA	.....	<i>split-spectrum amplitude decorrelation</i>
SS-OCT	.....	<i>Swept-Source-optische-Kohärenztomographie</i>
SVC	.....	<i>superficial vascular complex, oberflächlicher Gefäßkomplex</i>
SVP	.....	<i>superficial vascular plexus, oberflächlicher Gefäßplexus, oberflächlicher Plexus</i>

**T**

Tunel-Assay ..... TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling-Assay

**V**

VEGF ..... *vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, vascular endothelial growth factor*

**W**

w ..... *weiblich*

## IV. Inhaltsverzeichnis

<b>Gutachter .....</b>	<b>II</b>
<b>I. Deutsche Zusammenfassung.....</b>	<b>III</b>
<b>II. Englische Zusammenfassung.....</b>	<b>V</b>
<b>III. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>IV. Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Die Netzhaut.....	1
1.2 Diabetische Retinopathie .....	4
1.3 OCT-Angiographie.....	9
1.4 OCT-Angiographie bei Patienten mit Diabetes mellitus .....	12
1.5 Ziele der Arbeit .....	19
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>20</b>
2.1 Probanden .....	20
2.2 Untersuchungen .....	20
2.2.1 OCT-A-Aufnahmen .....	21
2.2.2 Auswertung der OCT-Angiographie .....	21
2.2.3 Netzhautschichtdicke .....	23
2.3 Statistik.....	24
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>26</b>
3.1 Ergebnisse der Kontrollgruppe.....	26
3.1.1 OCT-A der Kontrollgruppe .....	26
3.1.2 Netzhautschichtdicke der Kontrollgruppe .....	27
3.1.3 Visus der Kontrollgruppe.....	28
3.2 Diabetes mellitus Typ 1: <i>Baseline</i> .....	29
3.2.1 OCT-A.....	29
3.2.2 Netzhautschichtdicke .....	30
3.2.3 Visus .....	32
3.3 Diabetes mellitus Typ 2: <i>Baseline</i> .....	32
3.3.1 OCT-A.....	32
3.3.2 Netzhautschichtdicke .....	33
3.3.3 Visus .....	35

3.4	Diabetes mellitus Typ 1: Erkrankungsdauer 5 Jahre .....	35
3.4.1	OCT-A.....	35
3.4.2	Netzhautschichtdicke .....	37
3.4.3	Visus .....	38
3.5	Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsdauer 5 Jahre .....	39
3.5.1	OCT-A.....	39
3.5.2	Netzhautschichtdicke .....	40
3.5.3	Visus .....	41
3.6	Diabetes mellitus Typ 1: Erkrankungsdauer 10 Jahre .....	42
3.6.1	OCT-A.....	42
3.6.2	Netzhautschichtdicke .....	43
3.6.3	Visus .....	44
3.7	Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsdauer 10 Jahre .....	45
3.7.1	OCT-A.....	45
3.7.2	Netzhautschichtdicke .....	46
3.7.3	Visus .....	47
3.8	Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsdauer 15 Jahre .....	48
3.8.1	OCT-A.....	48
3.8.2	Netzhautschichtdicke .....	49
3.8.3	Visus .....	50
3.9	Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse .....	51
3.9.1	Regressionsanalyse der Netzhautschichtdicke .....	51
3.9.2	Regressionsanalyse der Perfusionsdichte der Choriokapillaris .....	55
3.9.3	Regressionsanalyse bei Probanden mit diabetischer Retinopathie .....	58
3.10	Ergebnisse der <i>mixed models</i> .....	59
3.10.1	OCT-A.....	59
3.10.2	Netzhautschichtdicke .....	64
3.10.3	Visus .....	74
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>77</b>
4.1	Schlussfolgerungen .....	85
<b>5</b>	<b>Literatur und Quellenverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>99</b>

<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>105</b>
8.1	Regressionsanalysen bei Probanden mit diabetischer Retinopathie.....	105
8.1.1	ETDRS-Visus.....	105
8.1.2	Kontrastvisus .....	105
8.1.3	Flussdichte oberflächlicher Plexus .....	106
8.1.4	Flussdichte mittlerer Plexus .....	106
8.1.5	Flussdichte tiefer Plexus .....	107
8.1.6	Netzhautdicke gesamte Netzhaut .....	107
8.1.7	Netzhautdicke RNFL.....	108
8.1.8	Netzhautdicke GCL.....	108
8.1.9	Netzhautdicke IPL.....	109
8.1.10	Netzhautdicke INL.....	109
8.1.11	Netzhautdicke OPL .....	110
8.1.12	Netzhautdicke ONL.....	110
8.1.13	Netzhautdicke RPE.....	111
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>112</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Netzhaut

Die Netzhaut ist der sensorische Teil des Auges und dient mit den enthaltenen Fotorezeptorzellen der Lichtwahrnehmung. Sie ist ein transparentes Gewebe von maximal ca. 0,56 mm Dicke am Sehnervenkopf, 0,18 mm am Äquator und 0,2 mm in der Fovea [1]. Histologisch lassen sich 10 Schichten unterscheiden (siehe Abb. 1). Die innere Netzhaut wird von der *inneren Grenzmembran* (ILM) begrenzt, die von den Endfüßchen der Müller-Zellen gebildet wird. Darauf folgt die *retinale Nervenfaserschicht* (RNFL) mit den Axonen der Ganglienzellen, deren Zellkörper, zusammen mit den Zellkörpern der Amakrin- und Bipolarzellen, in der Ganglienzellschicht (GCL) liegen. Die darauffolgende innere plexiforme Schicht (IPL) beinhaltet Synapsen zwischen Ganglienzellen, Amakrin- und Bipolarzellen. Die innere Körnerschicht (INL) wird von Zellkörpern der Bipolar-, Amakrin-, Horizontal- und Müllerzellen gebildet. In der äußeren plexiformen Schicht (OPL) finden sich die Synapsen zwischen Fotorezeptorzellen, Bipolarzellen und Horizontalzellen. Die Zellkörper der Fotorezeptorzellen bilden die äußere Körnerschicht (ONL), Zonula adherentes zwischen Müller- und Fotorezeptorzellen die äußere Grenzmembran (ELM) und die Fotorezeptorschicht (PRL) beinhaltet schließlich die Fortsätze der Fotorezeptoren, die sich in ein Innen- und ein Außensegment unterteilen lassen. Das Innensegment ist an die dortige hohe Stoffwechselaktivität angepasst, das Außensegment ist das lichtsensitive Kompartiment der Fotorezeptoren und beinhaltet das Rhodopsin. Die Außensegmente der Fotorezeptoren werden schließlich vom retinalen Pigmentepithel (RPE), der äußersten Schicht der Netzhaut, umhüllt. Das retinale Pigmentepithel dient dem Stoffaustausch zwischen Choriokapillaris und Fotorezeptorzellen, ist am Umsatz der Fortsätze der Fotorezeptorzellen beteiligt und dient der Regeneration des Retinals. Das enthaltene Melanin absorbiert außerdem Licht und reduziert so die Lichtstreuung. Das RPE grenzt an die Bruch-Membran (BM) und die Choroidea, die nicht mehr Teil der Netzhaut ist. (vgl. [2])

In der Netzhaut befinden sich mit den Fotorezeptorzellen (1. Neuron), den Bipolarzellen (2. Neuron) und den Ganglienzellen (3. Neuron) bereits die ersten drei Neurone der Sehbahn. Die Ganglienzellen werden erst im Corpus geniculatum laterale auf das 4. Neuron verschaltet. Zusätzlich zu dieser sogenannten vertikalen Verschaltung, gibt es in der Netzhaut durch die sogenannte laterale Verschaltung durch Interneurone (Horizontalzellen, Amakrinzellen) eine zusätzliche erste Signalverarbeitung. Von besonderer Bedeutung sind ferner die Müller-Zellen, die neben ihrer Funktion als Astrogliazellen der Netzhaut wahrscheinlich durch Lichtleitung die Lichtstreuung in der Netzhaut reduzieren. Bei den Fotorezeptoren werden schließlich die Stäbchen von den sogenannten Zapfen unterschieden. Die ca. 120 Millionen Stäbchen vermitteln das skotopische Sehen und sind eher in der Netzhautperipherie angesiedelt. Die ca. 6 Millionen Zapfen vermitteln das photopische Sehen, sind entweder rot-, grün-, oder blauempfindlich und hauptsächlich in der Makula lokalisiert. (vgl. [2])

Die Makula (3 mm Durchmesser), bzw. insbesondere die enthaltene Fovea centralis (1,5 mm Durchmesser) ist als spezialisierter Netzhautbereich auf ein hohes Auflösungsvermögen angelegt und so weicht die dortige Netzhautarchitektur vom Aufbau der peripheren Netzhaut ab. So finden sich in der Fovea centralis hauptsächlich spezialisierte Zapfen, Stäbchen fehlen [3], es gibt eine Eins-zu-eins-Verschaltung der Zapfen auf Ganglienzellen und die inneren Netzhautschichten sind zur Seite verdrängt (siehe Abb. 1) [2].

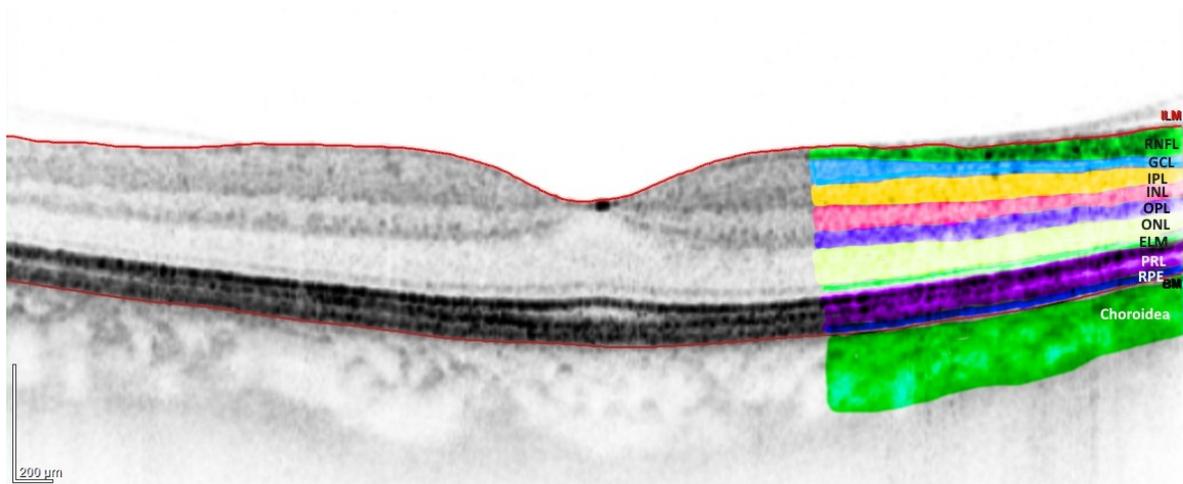


Abb. 1: Darstellung der Makula in der OCT. Die einzelnen Schichten wurden farblich hervorgehoben. Von innen nach außen: ILM, RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, ELM, PRL, RPE, sowie BM und Choroida (nicht Teil der Netzhaut). Zu sehen ist auch der Aufbau der Fovea mit der fovealen Senke und nach peripher verlagerten Anteilen der inneren Netzhautschichten.

Auch die Gefäßarchitektur zeigt hier eine Besonderheit – innerhalb der sogenannten fovealen avaskulären Zone (FAZ) fehlen die retinalen Blutgefäße (Abb. 3) [4]. Im absoluten Zentrum, der Foveola (0,35 mm Durchmesser), sind die Zapfen schließlich nur noch von Müller-Zellen bedeckt, die äußere plexiforme Schicht mit der Verschaltung auf das 2. Neuron, sowie die weiteren inneren Netzhautschichten sind nach peripher verlagert [5] [2] [6].

Die arterielle Blutversorgung des Auges erfolgt über die Arteria centralis retinae, die Arteria ciliaris anteriores und die Arteria ciliaris posteriores breves et longae [7]. Es handelt sich jeweils um Äste der Arteria ophthalmica, die wiederum der Arteria carotis interna entspringt. Die Aa. ciliaris anteriorae versorgen über die geraden Augenmuskeln den vorderen Augenabschnitt mit Sklera, Bindehaut, Iris und Ziliarkörper [8]. Iris und Ziliarkörper werden von den Aa. ciliaris anteriores, den Aa. ciliaris posteriores longae und Anastomosen der Choroida versorgt [7]. Die Aa. Ciliaris posteriores longae perforieren in der Nähe des N. opticus die Sklera und verlaufen zwischen Sklera und Choroida zum Ziliarkörper [7].

Die Aa. Ciliaris posteriores breves treten ebenfalls um den Optikus herum durch die Sklera hindurch und versorgen die Choroida [7]. Der Nervus opticus wird über die A. centralis retinae, Kollaterale der Choroida und Piagefäße versorgt [7]. Die Arteria centralis retinae,

der erste Ast der A. ophthalmica, tritt ca. einen Zentimeter hinter dem Bulbus in den Sehnerven ein, erreicht mit ihm den Bulbus und teilt sich dann im Bereich der Papille in ihren superioren und inferioren Ast, sowie dann jeweils in einen nasalen und temporalen Ast auf [4]. Die A. centralis retinae und ihre Äste sind Endarterien [2]. Zusätzlich können, als Normvariante, cilioretinale Gefäße aus dem temporalen Papillengewebe in den Bulbus eintreten und nach temporal zur Makula ziehen. Cilioretinale Gefäße speisen sich nicht aus der A. centralis retinae, sondern entspringen den hinteren Ziliararterien [4].

Die Blutversorgung der Netzhaut ist zweigeteilt. Die inneren Netzhautschichten retinale Nervenfaserschicht, innere plexiforme Schicht, innere Körnerschicht werden über die Äste der Arteria centralis retinae versorgt. Die äußeren Netzhautschichten ab der äußeren plexiformen Schicht werden per Diffusion über die Choriokapillaris versorgt [8] [2]. Retinale Kapillaren sind nicht fenestriert und die retinalen Blutgefäße unterliegen einer Autoregulation [4].

Histologisch werden in der Netzhaut vier Kapillarnetzwerke unterschieden. In der peripapillären Region innerhalb der RNFL findet sich das radiale peripapilläre Kapillarnetz (RPCP). Darunter liegt in der Ganglienzellschicht und inneren plexiformen Schicht der oberflächliche Gefäßplexus (SVP, siehe Abb. 2). RPCP und SVP werden zum oberflächlichen Gefäßkomplex (SVC) zusammengefasst. Der SVP speist sowohl RPCP als auch den tiefen Gefäßkomplex (DVC). Der SVP selbst wird über die großen retinalen Arterien versorgt und drainiert in die großen retinalen Venen. Als einzige Gefäßschicht der Retina enthält er somit neben Kapillargefäßen auch Arteriolen und Venolen. Die Blutversorgung der tieferen Schichten der inneren Netzhaut erfolgt über den DVC, der aus dem intermediären Kapillarplexus (ICP, siehe Abb. 3) (äußere 20 % des Ganglienzellkomplexes bis zur inneren Hälfte der INL) und dem tiefen Kapillarplexus (DCP, siehe Abb. 4) (ab der äußeren Hälfte der INL bis zur äußeren plexiformen Schicht) besteht. Am Rande der Fovea vereinigen sich die Kapillarschichten und begrenzen gemeinsam die foveale avaskuläre Zone (Abb. 3) [9]. Die FAZ hat bei Gesunden einen Durchmesser von etwa 400 – 500  $\mu\text{m}$  [4]. Die Blutversorgung erfolgt hier über die Lamina choroidocapillaris (Choriokapillaris) der Choroidea [4].

Die Blutversorgung der Choroidea erfolgt über die anterioren und posterioren Ziliararterien. Die Choriokapillaris ist eine Schicht der Chorioidea, bestehend aus einem dichten Kapillarnetz zwischen Bruchmembran und Sattler'scher Schicht. Die Kapillaren der Choriokapillaris sind fenestriert und weisen einen vergleichsweise großen Durchmesser auf. Die Schichtdicke der Choriokapillaris variiert zwischen 10  $\mu\text{m}$  unter der Fovea und 7  $\mu\text{m}$  in der Peripherie. Die Blutflussregulation der Choroidea erfolgt nicht wie im Fall der retinalen Blutgefäße durch eine Autoregulation, sondern durch das autonome Nervensystem [4].

## 1.2 Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist die häufigste Erblindungsursache im erwerbsfähigen Alter in Nordamerika und in Europa [10]. Sie ist die häufigste mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus, weltweit sind fast 100 Millionen Menschen betroffen [11] [12], wobei bis zum Jahr 2030 ein Anstieg auf mehr als 190 Millionen Erkrankte erwartet wird [13].

Insbesondere die Dauer der Diabeteserkrankung ist eng mit der Inzidenz der diabetischen Retinopathie korreliert, ein weiterer Hauptrisikofaktor ist die schlechte Blutzuckerkontrolle. Darüber hinaus sind die arterielle Hypertonie und das Rauchen Risikofaktoren für die Entstehung der diabetischen Retinopathie. Erhöhtes Serumcholesterin wiederum ist mit dem diabetischen Makulaödem assoziiert. Wahrscheinlich gibt es für die Entstehung der diabetischen Retinopathie noch weitere, bislang nicht identifizierte Risikofaktoren [11] [14].

Insgesamt ist die Prävalenz der diabetischen Retinopathie unter Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 höher als unter Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 [10]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Prävalenz der diabetischen Retinopathie.

Diabetestyp	Erkrankungsdauer in Jahren	Altersadjustierte Prävalenz in % (95%-KI)
<b>Jegliche DR</b>		
Typ 1	< 10	20,5 (18,7-22,3)
Typ 1	10 < 20	55,6 (51,3-59,8)
Typ 1	≥ 20	86,2 (85,1-87,4)
Typ 2	< 10	18,1 (17,9-18,3)
Typ 2	10 < 20	51,1 (49,5-52,7)
Typ 2	≥ 20	52,2 (51,1-53,2)
<b>PDR</b>		
Typ 1	< 10	0,4 (0,3-0,4)
Typ 1	10 < 20	19,5 (16,4-22,5)
Typ 1	≥ 20	40,4 (39,6-41,1)
Typ 2	< 10	1,1 (1,0-1,1)
Typ 2	10 < 20	6,9 (6,4-7,4)
Typ 2	≥ 20	15,1 (14,6-15,6)
<b>DMÖ</b>		
Typ 1	< 10	0,6 (0,5-0,6)
Typ 1	10 < 20	12,3 (11,4-13,1)
Typ 1	≥ 20	17,3 (16,8-17,8)
Typ 2	< 10	3,1 (3,0-3,2)
Typ 2	10 < 20	11,9 (11,4-12,5)
Typ 2	≥ 20	16,5 (15,9-17,0)

Tabelle 1: altersadjustierte Prävalenz der diabetischen Retinopathie nach Erkrankungsdauer, adaptiert nach [10], Tabelle 4

Die diabetische Retinopathie wird in die nichtproliferative und die proliferative diabetische Retinopathie unterteilt. Ein diabetisches Makulaödem wird mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium wahrscheinlicher, kann grundsätzlich jedoch in allen Krankheitsstadien auftreten. Es ist die häufigste Ursache für einen schweren Visusverlust bei diabetischer Retinopathie [11]. Die Erkrankung wird nach der *International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale* nach wie vor anhand fundoskopisch sichtbarer Merkmale definiert und nach Stadien eingeteilt [15]. Diese Klassifikation beruht auf Erkenntnissen aus der *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* und der *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). Es werden 5 Krankheitsstadien unterschieden: keine diabetische Retinopathie, milde nichtproliferative diabetische Retinopathie (NPDR), moderate nichtproliferative diabetische Retinopathie, schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie und proliferative diabetische Retinopathie. Tabelle 2 zeigt die genaue Definition der einzelnen Stadien. Als erstes fundoskopisches Zeichen der diabetischen Retinopathie gelten

Mikroaneurysmen. Ohne weitere Krankheitsmerkmale definieren sie die milde nichtproliferative diabetische Retinopathie bzw. das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie an sich. Mikroaneurysmen und dekompenzierte Kapillaren können ab dem Stadium der moderaten nichtproliferativen diabetischen Retinopathie rupturieren, Einblutungen in die retinale Nervenfaserschicht führen dann zu charakteristischen flammförmigen Blutungen, Einblutungen in tiefere Netzhautschichten zu Punktblutungen. Neben diesen klinisch sichtbaren Aspekten der diabetischen Mikroangiopathie werden, ebenfalls im Stadium der moderaten nichtproliferativen diabetischen Retinopathie, auch Folgen der diabetischen Netzhautischämie klinisch sichtbar. Die Ischämie-bedingt gesteigerte Gefäßpermeabilität kann über Gefäßleckage zur Ausbildung eines diffusen -, bzw. über Leckage durch Mikroaneurysmen zum fokalen Makulaödem führen [16] [17]. Durch die Ablagerung von Lipoproteinen entstehen dann die sogenannten harten Exsudate. Das diabetische Makulaödem selbst ist jedoch nicht Teil der Stadiendefinition. Das Vorliegen, bzw. Nichtvorliegen eines diabetischen Makulaödems wird gesondert gewertet. Die Definition des klinisch signifikanten Makulaödems findet sich in Tabelle 3.

Durch den Verschluss präkapillärer Arteriolen entwickeln sich Infarkte der Nervenfaserschicht mit Axoplasmastau, welche klinisch dann als *Cotton Wool*-Herde sichtbar werden. Späte Krankheitsstadien weisen venöse Kaliberschwankungen, sogenannte Perlschnurvenen auf. Durch anhaltende Ischämie bilden sich in fortgeschrittenen Stadien der nichtproliferativen diabetischen Retinopathie intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMAs) aus, dilatierte teleangiektatische Kapillaren, die je nach Erklärungsmuster entweder als dilatierte, vorbestehende Shuntgefäße, oder als intraretinale Neovaskularisation gesehen werden. Schwere anhaltende Ischämie führt schließlich über die Ausschüttung des *Vascular Endothelial Growth Factors* (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, VEGF) zur neovaskulären, proliferativen Form der Erkrankung. Neovaskularisationen treten hierbei entweder an der Papille als *neovessels at the disc* (NVD) oder entlang der Gefäßbögen als *neovessels elsewhere* (NVE) auf. Dabei wachsen die Gefäße nicht intraretinal, sondern entlang der inneren Netzhautoberfläche oder in den Glaskörper hinein. Aufgrund ihrer Tendenz zu rupturieren, bzw. aufgrund der Tatsache, dass sie sich zusammen mit fibrovaskulären Membranen bilden, prädisponieren sie für einen schweren Visusverlust durch eine Glaskörperblutung und eine traktive Netzhautablösung [17].

Im Gegensatz zur Choroidea fehlt der Netzhaut die autonome Innervation zur Blutflussregulation [18]. Physiologischerweise werden Blutfluss, Oxygenierung und Nährstoffversorgung der Retina von der neurovaskulären Einheit reguliert, die zudem die innere Blut-Retina-Schranke aufrechterhält. Die neurovaskuläre Einheit beschreibt die enge physiologische und anatomische Verbindung zwischen Neuronen (Ganglienzellen, Amakrinzellen, Bipolarzellen), Gliazellen (Müller-Zellen, Astrozyten), Immunzellen (Mikrogliazellen, perivaskuläre Makrophagen), Endothelzellen und Perizyten [18]. Perizyten sind kontraktile, regulieren den Vasotonus, stabilisieren die Blutgefäße und modulieren die Expression von

*Tight Junctions* in den Endothelzellen. Auch die Gliazellen spielen bei der Aufrechterhaltung der Blut-Retina-Schranke eine wichtige Rolle. Sie regulieren den Vasotonus und unterstützen zudem die Neurone der Netzhaut beim Stoffwechsel, beispielsweise regulieren Müller-Zellen den Glukosefluss zwischen den Gefäßen und den Neuronen. Mikrogliazellen stellen neurotrophe Faktoren für die retinalen Neurone bereit. Bei Ischämie produzieren sie pro-inflammatorische Zytokine und erfüllen Makrophagenfunktionen [13].

Bei einer Diabeteserkrankung kommt es schon früh zur Funktionsstörung der neurovaskulären Einheit mit Beeinträchtigung der inneren Blut-Retina-Schranke und zur gestörten Autoregulation des Blutflusses in der Netzhaut, was eine schlechtere Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der inneren Netzhaut bewirkt [19]. Auf pathophysiologischer Ebene kommt es durch die Hyperglykämie zu einer gesteigerten Produktion und verringertem Abbau von Extrazellulärmatrixproteinen, wie beispielsweise Fibronektin und Kollagen, was zu einer Verdickung der Basalmembranen führt. Die Basalmembranverdickung verschlechtert die physiologische Zusammenarbeit zwischen Endothelzellen und der restlichen neurovaskulären Einheit, die Gefäßpermeabilität steigt [13] [18]. Daneben ist der Untergang von Perizyten ein weiterer wichtiger Schritt in der Entwicklung der diabetischen Retinopathie. Perizyten weisen eine hohe Konzentration des Enzyms Aldosereduktase auf, das Glukose in Sorbit umwandelt. Bei Hyperglykämie, wie sie beim Diabetes mellitus vorliegt, entsteht durch die Akkumulation von intrazellulärem Sorbit ein osmotischer Schaden [4]. Durch den Untergang von Perizyten wird die innere Blut-Retina-Schranke weiter beeinträchtigt, die Gefäßpermeabilität erhöht. Der Untergang von Perizyten führt auch zum fundoskopisch ersten Zeichen der diabetischen Retinopathie, den Mikroaneurysmen. Wahrscheinlich geht der Untergang der Perizyten dem Untergang der Endothelzellen voraus [13].

Die diabetische Retinopathie entwickelt sich vor dem Hintergrund einer geringfügigen chronischen systemischen Entzündung, die zur Pathogenese des Diabetes mellitus gehört. In den Netzhautkapillaren kommt es durch vermehrte Leukozyten-Endothel-Interaktionen mit Leukostase zum Verschluss von Kapillargefäßen und so zur zunehmenden Netzhautischämie [20]. Durch den Untergang der Endothelzellen entstehen azelluläre Kapillaren. Diese sogenannte Vasoregression führt zur fortschreitenden Ischämie der Netzhaut, eine gesteigerte Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, beispielsweise VEGF, führt letztendlich zur proliferativen Form der Erkrankung [13].

Die diabetische Retinopathie ist jedoch nicht bloß eine reine Mikroangiopathie der Retina. Durch chronische Entzündungsprozesse, Immunzellaktivierung, Dysregulation neurotropher Faktoren und extrazellulärer Akkumulation von Glutamat kommt es mit der Apoptose von Neuronen und der Gliazellaktivierung mit reaktiver Gliose zur diabetischen Neurodegeneration [18]. Hierbei sind amakrine Zellen und Ganglienzellen als erstes von der Apoptose betroffen, aber auch Fotorezeptorzellen werden apoptotisch [18]. Folgen der Neurodegeneration sind eine Beeinträchtigung der neurovaskulären Einheit und eine Verschlechterung diverser Sehfunktionen. Ob der Prozess der diabetischen Neurodegeneration mit der Apoptose der Neuronen oder mit der Gliazellaktivierung beginnt, ist nicht geklärt [18]. Auch

ist es unklar, ob die retinale Neurodegeneration der retinalen Mikroangiopathie ggf. sogar vorausgeht [21]. Jedenfalls handelt es sich bei der Neurodegeneration in der diabetischen Netzhaut um ein frühes Ereignis [22] [21] [18]. Die Gliazellaktivierung könnte hierbei eine Verbindung zur Mikroangiopathie darstellen, da die intakten Gliazellen physiologisch im Rahmen der neurovaskulären Einheit den Blutfluss regulieren und zum Erhalt der Blut-Retina-Schranke beitragen [18] [11].

Eine weitere Verbindung zwischen Mikroangiopathie und Neurodegeneration ergibt sich über das Peptidhormon Endothelin-1 [18]. Endothelin-1 ist in der diabetischen Netzhaut hochreguliert und fördert über Bindung an den Endothelinrezeptor A die Vasokonstriktion und -regression, bzw. über Bindung an Endothelinrezeptor B die Neurodegeneration [18]. Darüber hinaus sind auch Neurone selbst Quellen proinflammatorischer Mediatoren und können so zu entzündlichen Vasoregression beitragen [18].

Stadium	Klinisches Bild (Fundoskopie in Mydriasis)
Keine diabetische Retinopathie	Keine Auffälligkeiten
Milde NPDR	nur Mikroaneurysmen
Moderate NPDR	Mehr als nur Mikroaneurysmen, aber weniger Läsionen als bei der schweren nicht-proliferativen DR
Schwere NPDR	> 20 intraretinale Blutungen in allen 4 Quadranten und oder Perlschnurvenen in $\geq 2$ Quadranten und oder ausgeprägte IRMAs in $\geq 1$ Quadrant  Und keine Zeichen der PDR
Proliferative diabetische Retinopathie	Neovaskularisation oder Glaskörper- oder präretinale Blutung

Tabelle 2: Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie nach der International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, adaptiert nach [15], Tabelle 2

**Definition des klinisch signifikanten Makulaödems**

- **Verdickung der Retina und/oder harte Exsudate innerhalb eines Abstandes von 500  $\mu\text{m}$  von der Fovea centralis entfernt oder**
- **Ödemzone größer als eine Papillenfläche im Abstand von einem Papillendurchmesser**

Tabelle 3: Definition des klinisch signifikanten Makulaödems, adaptiert nach [23]

### 1.3 OCT-Angiographie

Die optische Kohärenztomographie-Angiographie (OCT-A) ermöglicht die nichtinvasive dreidimensionale Darstellung des retinalen und des choroidalen Blutflusses. Die OCT-A baut hierbei auf der Technik der *Spectral-Domain*-optische-Kohärenztomographie (SD-OCT) oder der *Swept-Source*-optische-Kohärenztomographie (SS-OCT) auf. Diese herkömmliche optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein Verfahren zur Erzeugung von Schnittbildern mithilfe von Licht zeitlich geringer Kohärenzlänge. Dabei wird reflektiertes Licht eines ausgesandten Probenstrahls mit einem Referenzlicht überlagert, anhand des Interferenzsignals können dann Strukturunterschiede des untersuchten Gewebes dargestellt werden (SD-OCT) [24].

Grundsätzlich werden bei der OCT-A von derselben Position nacheinander mehrere B-Scans angefertigt. Die sich mit dem Blutfluss bewegenden Erythrozyten führen dabei im Gegensatz zum umgebenden statischen Gewebe zu charakteristischen Variationen im OCT-Signal, welche mit Hilfe unterschiedlicher Algorithmen ausgewertet und schließlich als Blutfluss dargestellt werden. Konkret treten durch den Blutfluss zwischenzeitliche Variationen in der Intensität und Phase des reflektierten OCT-Signals auf. Je nach Algorithmus wird dann die Phasenvarianz (beispielsweise Doppler-OCT-A), die Varianz der Intensität (beispielsweise split-spectrum amplitude decorrelation (SSADA) oder sowohl Phase als auch Amplitude (beispielsweise Optical Microangiography (OMAG) ausgewertet [4].

SD-OCT-As detektieren hierbei, je nach Interscanrate, Flussgeschwindigkeiten von ca. 0,3 – 3,3 mm/s bei einer typischen Flussgeschwindigkeit von 1,5 – 3 mm/s in Kapillaren [25] [4]. Die OCT-A liefert jedoch wenig quantitative Informationen zur Blutflussgeschwindigkeit, vielmehr wird die Gefäßanatomie visualisiert [26]. Im Gegensatz zur Fluoresceinangiographie (FAG) wird dabei eine vertikale Auflösung der Blutgefäße möglich. In Kombination mit dem ebenfalls besseren Auflösungsvermögen wird eine Histologie-ähnliche Darstellung der einzelnen Kapillarschichten der Netzhaut erzeugt. Hingegen wird mit

der FAG die Kapillardichte unterschätzt und tiefere Kapillarschichten können bei Dominanz der oberflächlichen Kapillarschichten und der Choroidea nicht aufgelöst werden. Demgegenüber ist das Sichtfeld der OCT-A derzeit noch geringer und das Phänomen der Leckage wird in der OCT-A nicht dargestellt. Da bei der Aufnahme eines OCT-A-Bildes grundsätzlich auch eine strukturelle Aufnahme erfolgt, kann ein resultierendes Netzhautödem jedoch erkannt werden. Die Darstellung von Mikroaneurysmen gelingt mit der OCT-A jedoch schlechter, da sehr geringe Flussgeschwindigkeiten, beispielsweise in teilthrombosierten Mikroaneurysmen, nicht mehr detektiert werden [4].

Das bei SD-OCT-As typischerweise geringe Auflösungsvermögen unterhalb des RPEs kann mittlerweile dank des sogenannten *enhanced depth imaging* (EDI) [27] verbessert werden. Im EDI-Modus wird das Objektiv näher an das Auge herangeführt, wodurch sich der Bereich der höchsten Auflösung, die sogenannte *zero-delay*-Linie, nicht mehr innerhalb der Netzhaut, sondern innerhalb der Aderhaut befindet. Neuere SS-OCT-A-Geräte bieten mit der längeren Wellenlänge dort ohnehin eine höhere Auflösung [17].

Die Visualisierung der OCT-A-Daten erfolgt typischerweise als *en face*-Darstellung. Dabei werden die OCT-Signale innerhalb einer definierten vertikalen Ausdehnung (*slab*) aufsummiert und die eigentlich dreidimensionalen Daten zweidimensional dargestellt. Die *en face*-Darstellungen ähneln damit klassischen Fluoresceinangiographien. Unterschieden wird zwischen einer „*sum*“ und einer „*mean*“-Projektion, wobei bei letzterer die Gefäßdarstellung in Relation zur Schichtdicke des *slabs* angepasst wird. Die Tiefenausdehnung, *slab*, kann hierbei frei gewählt werden, wobei von Seiten der Hersteller *slabs* vordefiniert sind, die die jeweiligen Gefäßschichten beinhalten. Die genaue Abgrenzung der einzelnen Gefäßnetzwerke ist jedoch strittig, die Slabdefinition uneinheitlich und in Kombination mit Unterschieden in der Auflösung, unterschiedlichen Schwellenwertverfahren und Algorithmen lassen sich OCT-Angiographien verschiedener Geräte nur schwer miteinander vergleichen [28]. Beispielsweise erfolgt in vielen Studien eine Unterteilung in nur 2 Plexus, einen oberflächlichen Kapillarplexus (SCP) und einen tiefen Kapillarplexus, ohne Segmentierung eines intermediären Plexus. Die Segmentierung erfolgt hierbei am Übergang von INL zur IPL [9]. Während die Beurteilung von *en face*-Darstellungen durch die Ähnlichkeit zur FAG leicht fällt, kommt es doch zu einem Informationsverlust, denn durch den Verlust der Tiefeninformation werden sich überlagernde Gefäße ggf. nicht als getrennte Gefäße dargestellt. Insgesamt kann die Gefäßdichte unterschätzt werden [26]. Umgekehrt werden durch die OCT-A-Technik insbesondere kleine Gefäße mit einem größeren Durchmesser dargestellt, da auch bei Teilerrfassung eines Gefäßes noch Fluss detektiert wird [25].

Während die automatische Segmentierung der Netzhautschichten bei Normalbefunden gut funktioniert, ist sie bei Pathologien mit Strukturveränderungen, beispielsweise Makulaödem, fehleranfällig. So können Segmentierungsartefakte entstehen. Bei der OCT-A werden zwischenzeitliche Änderungen des reflektierten OCT-Signals als Fluss in Blutgefäßen eingestuft und dargestellt. Das umgebende Gewebe ist jedoch de facto nicht komplett statisch

und unbewegt, sondern weist schon durch die Pulswelle eine unregelmäßige axiale Bewegung auf, wodurch ebenfalls Variationen des OCT-Signals erzeugt werden, die fälschlicherweise als Fluss interpretiert werden können. Darüber hinaus führen auch Augenbewegungen, beispielsweise Sakkaden oder Fixationsverluste, zu Bewegungsartefakten. Bewegungsartefakte werden sowohl softwareseitig (beispielsweise ist der Algorithmus SSADA weniger Anfällig für Bewegungsartefakte durch axiale Bewegung) als auch durch *Eye-tracking*-Verfahren begrenzt. Des Weiteren treten durch die OCT-A-Technik grundsätzlich auch Projektionsartefakte auf. Bevor tiefere Gewebeschichten erreicht werden, durchläuft der Probenstrahl bereits in den inneren Netzhautschichten Blutgefäße und wird somit durch den durchlaufenden Fluss verändert. In tieferen Netzhautschichten werden diese höheren Gefäße dann erneut als Geistergefäße angezeigt. So werden dann beispielsweise in avaskulären Netzhautschichten Blutgefäße angezeigt. Diese falschen Flussinformationen finden sich dabei bereits in den OCT-A-Rohdaten. Um auch tiefere Netzhautschichten sinnvoll darstellen zu können, werden die Projektionsartefakte durch verschiedene Softwarelösungen herausgerechnet [25].

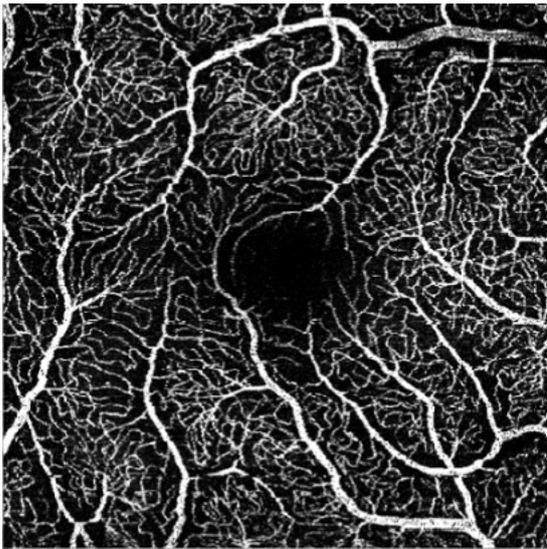


Abb. 2: Normaler oberflächlicher Gefäßplexus eines Kontrollprobanden mit einer Perfusionsdichte von 0,2550. Sichtbar sind auch die oberflächlich liegenden retinalen Arteriolen und die FAZ (zentraler dunkler Bereich). Der Bildausschnitt beträgt  $10^\circ \times 10^\circ$ , entsprechend  $\sim 2,9 \times 2,9$  mm.

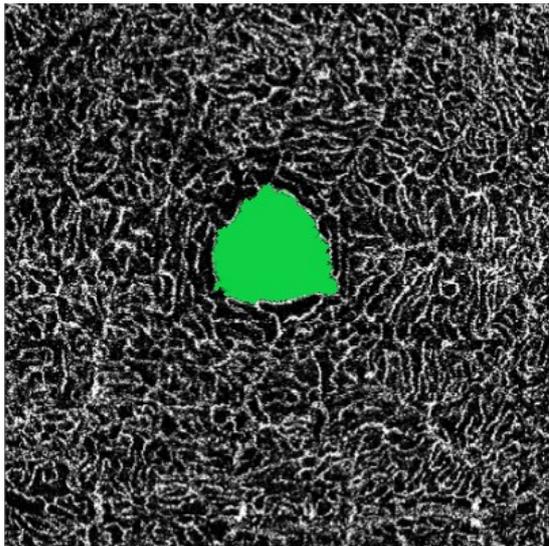


Abb. 3: Normaler intermediärer Kapillarplexus eines Kontrollprobanden mit einer Perfusionsdichte von 0,2640. Die foveale avaskuläre Zone wurde grün markiert.

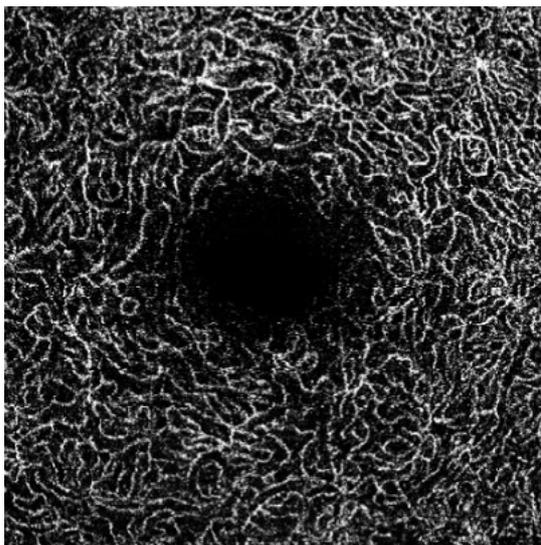


Abb. 4: Normaler tiefer Kapillarplexus eines Kontrollprobanden mit einer Perfusionsdichte von 0,313.

## 1.4 OCT-Angiographie bei Patienten mit Diabetes mellitus

Die Gefäßschäden, die die diabetische Retinopathie kennzeichnen, können auch mit der OCT-Angiographie dargestellt werden. Die technischen Vorteile der OCT-A-Technik zeigen sich auch hier, sodass sich beispielsweise durch die Tiefenauflösung mit möglicher separater Betrachtung der verschiedenen Gefäßplexus hier neue wissenschaftliche Aspekte

ergeben. So war beispielsweise die Fragestellung, welche Kapillarschicht bei diabetischer Retinopathie initial betroffen ist, *in vivo* nicht sinnvoll zu beantworten. Dargestellt werden können, mit Ausnahme des Leakage-Phänomens, die auch in der FAG charakteristischen Merkmale der diabetischen Retinopathie, also Mikroaneurysmen, IRMAs, Neovaskularisationen und Ischämieareale [29]. Aufgrund der zum Teil zu geringen Flussgeschwindigkeit in Mikroaneurysmen ist die Sensitivität der OCT-A für Mikroaneurysmen jedoch geringer als die der FAG [30] [4]. Neben der Betrachtung dieser qualitativen Parameter, werden OCT-Angiogramme bei diabetischer Retinopathie auch hinsichtlich neuer quantitativer Parameter ausgewertet. Hauptaugenmerk sind hierbei die Gefäß- und die Perfusionsdichte der Makula im oberflächlichen und tiefen Plexus, sowie die Größe der fovealen avaskulären Zone. Angesichts der Vorteile der OCT-A-Technik stellt sich die Frage, inwiefern mit ihr bei fundoskopisch noch unauffälligen Diabetikern bereits erste mikrovaskuläre Veränderungen nachweisbar sind. Ein solches Screening mittels OCT-A wäre nicht-invasiv und somit niedrigschwelliger als mittels FAG möglich.

Nesper et al. konnten in einer retrospektiven Querschnittsstudie mit 137 Augen von 86 Diabetikern mit unterschiedlichen Stadien der diabetischen Retinopathie zeigen, dass die Größe der fovealen avaskulären Zone (des oberflächlichen Kapillarplexus und der gesamten Netzhaut) mit dem Schweregrad der diabetischen Retinopathie zu- und die Gefäßdichte im oberflächlichen und tiefen Plexus abnimmt. Präklinische Diabetiker zeigten jedoch hinsichtlich der FAZ und der Gefäßdichte im oberflächlichen und tiefen Plexus keinen Unterschied zu Gesunden. Wohl aber wiesen die Angiogramme präklinischer Diabetiker größere Areale mit fehlender Perfusion auf (SCP, gesamte Netzhaut, Choriokapillaris, nicht im DCP). Der intermediäre Kapillarplexus wurde in dieser Studie nicht untersucht, unter den Diabetikern waren Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2, die nicht getrennt analysiert wurden [31].

Vujosevic et al. untersuchten prospektiv eine gemischte Kohorte von Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 im frühen Krankheitsstadium (73 Diabetiker ohne diabetische Retinopathie, 20 Patienten mit milder diabetischer Retinopathie und 18 Gesunde) mit Geräten unterschiedlicher Hersteller (PLEX Elite 9000 (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, Kalifornien, USA) (Prototyp) und DRI OCT-A Triton Plus (Topcon Medical Systems Europe, Mailand, Italien, jeweils *Swept-Source*-Technik) hinsichtlich der makulären Gefäßdichte, Perfusionsdichte, Größe der FAZ, Entrundung der FAZ und analysierten das Kapillarnetz hinsichtlich der Anzahl an Verzweigungen und der Gefäßlänge. Bei 3\*3 mm-Scans der Makula konnte mit beiden Geräten bei milder diabetischer Retinopathie im tiefen Gefäßplexus eine reduzierte Perfusions- und Gefäßdichte, sowie geringere Gefäßlänge nachgewiesen werden. Die Aufnahmen des *PLEX Elite* zeigten zusätzlich eine geringere Anzahl an Gefäßverzweigungen und eine größere FAZ im tiefen Gefäßplexus. Zwischen präklinischen Diabetikern und Gesunden konnte nur eine Entrundung der FAZ im tiefen Plexus gezeigt werden (nur mit dem *PLEX Elite*). 6\*6 mm Scans zeigten mit beiden Geräten eine Entrundung der FAZ, sowie eine geringere Gefäßlänge im SCP, sowie eine größere FAZ, reduzierte Gefäßdichte

und weniger Verzweigungen im tiefen Gefäßplexus. Mit dem *PLEX Elite* konnte, neben einer ebenfalls reduzierten Perfusionsdichte, eine reduzierte Gefäßdichte auch im SCP nachgewiesen werden. Im DCP waren Perfusionsdichte, Größe und Entrundung der FAZ, Anzahl an Gefäßverzweigungen und Gefäßlänge signifikant verändert. Zwischen präklinischen Diabetikern und Gesunden konnte in den 6\*6 mm Scans eine verringerte Perfusionsdichte und Gefäßlänge sowie eine größere FAZ im SCP nachgewiesen werden (*PLEX Elite*). Mit dem Gerät *Triton* konnte im SCP eine Entrundung der FAZ gezeigt werden. Der intermediäre Kapillarplexus wurde in dieser Studie nicht untersucht [32].

Tan et al. untersuchten in einer Querschnittsstudie ebenfalls ein Kollektiv früher Diabetiker mit noch fehlender oder milder diabetischer Retinopathie (90 Augen von 90 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne diabetische Retinopathie, 36 Augen von 36 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 mit milder diabetischer Retinopathie, 86 Augen von 86 Gesunden) hinsichtlich der Gefäßdichte im SCP und DCP. Dabei zeigte sich nicht nur bei milder diabetischer Retinopathie, sondern auch bei präklinischen Diabetikern eine reduzierte Gefäßdichte im SCP und DCP, wobei die Veränderungen besonders den DCP betrafen. Die reduzierte Gefäßdichte korrelierte dabei unter anderem mit einem erhöhten HbA1c [33].

In einer retrospektiven Kohortenstudie untersuchten Kim et al. den Krankheitsverlauf von 40 Diabetikern ohne oder mit milder diabetischer Retinopathie zum *Baseline*-Zeitpunkt über einen Zeitraum von zwei Jahren hinsichtlich der Entwicklung einer retinalen Neurodegeneration und des Verlaufs der OCT-A-Parameter. Nach zwei Jahre zeigten sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf die FAZ, Gefäßdichte und Perfusionsindex. Die reduzierte Gefäßdichte korrelierte dabei stark mit dem Verlust an makulärer Ganglienzellschicht und innerer plexiformer Schicht. Die Verläufe von initial präklinischen Diabetikern und Patienten mit bereits milder diabetischer Retinopathie wurden hier jedoch nicht einzeln aufgeschlüsselt [34].

In einer Fall-Kontrollstudie untersuchten Simonett et al. Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 im frühen Krankheitsstadium (9 Augen von 9 Patienten ohne klinische DR, 19 Augen von 19 Patienten mit milder diabetischer Retinopathie, 23 Augen von 23 Gesunden) hinsichtlich der quantitativen OCT-A-Parameter. Im DCP konnte bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte Gefäßdichte nachgewiesen werden. Hinsichtlich der FAZ ergab sich jedoch kein Unterschied, im SCP konnte auch bezüglich der Gefäßdichte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Dabei ging die reduzierte Gefäßdichte im DCP auf die Subgruppe mit milder diabetischer Retinopathie zurück, zwischen präklinischen Diabetikern und Patienten mit milder diabetischer Retinopathie konnte nur ein Trend in Richtung reduzierter Gefäßdichte festgestellt werden. Ferner zeigte sich keine Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer, dem HbA1c und der Gefäßdichte im DCP [35].

In einer prospektiven Studie (117 Augen von 117 Probanden: 34 Gesunde, 59 Diabetiker ohne diabetische Retinopathie und 24 Patienten mit milder diabetischer Retinopathie) von

Vujosevic et al. zeigten sich eine reduzierte Gefäß- und Perfusionsdichte der Makula im untersuchten SCP erst mit dem Vorliegen einer milden diabetischen Retinopathie. Hingegen konnten peripapillär bereits früher Gefäßschäden detektiert werden. In dieser Studie wurde nicht zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 unterschieden [36].

In einer retrospektiven Studie mit einer gemischten Kohorte aus Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 mit unterschiedlichen Krankheitsstadien (396 Augen von 237 Patienten (72,5 % Diabetes mellitus Typ 1), 16,1 % ohne diabetische Retinopathie, 26,9 % milde diabetische Retinopathie, 21,1 % moderate diabetische Retinopathie, 12,1 % schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie, 10,1 % proliferative diabetische Retinopathie ohne - und 13,4 % mit Zustand nach panretinaler Photokoagulation) wurden von Ashraf et al. Gefäß- und Perfusionsdichte im SCP, ICP und DCP gemessen. In frühen Krankheitsstadien zeigten sich insbesondere in den tieferen Gefäßschichten – ICP, DCP – signifikante Unterschiede bezüglich der OCT-A-Parameter. So zeigten sich dort bei Diabetikern mit milder diabetischer Retinopathie im Vergleich zu Diabetikern ohne diabetische Retinopathie eine reduzierte Gefäß- und Perfusionsdichte, während im SCP erst in späteren Krankheitsstadien Gefäßschäden nachgewiesen werden konnten. Spätere Stadien der diabetischen Retinopathie zeichneten sich hingegen durch eine signifikante Verschlechterung der Gefäßparameter im SCP aus, während sich im ICP und DCP dann keine signifikanten Unterschiede mehr zeigten [37].

In ihrer retrospektiven Querschnittsstudie (44 Augen von 26 Gesunden, 44 Augen von 27 Diabetikern ohne diabetische Retinopathie, 52 Augen von 32 Diabetikern mit nichtproliferativer diabetischer Retinopathie und 40 Augen von 27 Patienten mit proliferativer diabetischer Retinopathie) finden Onishi et al. frühe Unterschiede zwischen Diabetikern ohne diabetische Retinopathie und Gesunden jedoch nur im SCP (mehr Areale ohne Perfusion, erhöhte Flussgeschwindigkeit), ohne eine reduzierte Perfusionsdichte im ICP oder DCP (und auch nicht im SCP). Bei etablierter diabetischer Retinopathie zeigten sich in allen Plexus (SCP, ICP, DCP) eine reduzierte Perfusionsdichte und mehr Areale ohne Perfusion. Dabei verschlechterten sich diese OCT-A-Parameter mit dem Stadium der diabetischen Retinopathie [38]. Auch bei Durbin et al. ist bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 der oberflächliche Plexus mit den Parametern Gefäßdichte gefolgt von Perfusionsdichte besser als der tiefe Gefäßplexus zur Unterscheidung zwischen Gesunden und präklinischen Diabetikern geeignet. Die Größenbestimmung der FAZ war in dieser Studie dazu nicht geeignet [39]. Auch Kim et al. sehen in früheren Stadien der diabetischen Retinopathie vor allem Gefäßveränderungen im oberflächlichen Plexus [40].

Bei gemischten Kohorten von Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 mit diabetischer Retinopathie korrelieren die quantitativen OCTA-Parameter, insbesondere die Gefäßdichte des tiefen Plexus, mit dem Schweregrad der Retinopathie, zum Teil sogar mit der Sehschärfe [31] [41]. Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 gelten eine vergrößerte foveale avaskuläre Zone und eine reduzierte Gefäßdichte des tiefen Plexus als Prädiktoren für die Progression der diabetischen Retinopathie, während eine verringerte Gefäßdichte im

oberflächlichen Plexus der Entwicklung eines diabetischen Makulaödems vorausgehen könnte [42].

Bei präklinischen Diabetikern vom Typ 1 und 2 finden Vujosevic et al. sowohl im SCP als auch im DCP einen Verlust an Kapillargefäßen. Bei Diabetikern vom Typ 1 ist in beiden Plexus zusätzlich die foveale avaskuläre Zone vergrößert und es finden sich signifikant mehr Mikroaneurysmen. Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 liegen nur im DCP mehr Mikroaneurysmen vor, die FAZ ist im Vergleich zu Gesunden nicht vergrößert. Die Autoren sehen präklinische Veränderungen bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 somit hauptsächlich im DCP [43].

Park et al. finden bei präklinischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 sowohl im SCP als auch im DCP eine verringerte Gefäßdichte und eine vergrößerte FAZ. Die Gefäßdichte korrelierte hier jedoch nicht mit der Erkrankungsdauer oder mit dem HbA1c und auch nicht mit dem Serumkreatinin [44]. Lee et al. finden im SCP von präklinischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 eine im Vergleich zu Gesunden ebenfalls verringerte Gefäßdichte, die sich bei einer Erkrankungsdauer von über 10 Jahren noch einmal signifikant von Diabetikern mit kürzerer Erkrankungsdauer unterscheidet. Die Gefäßdichte korrelierte hier zudem mit dem Visus. Der DCP wurde in der Studie nicht untersucht [45].

Hingegen stellen Rosen et al. in ihrer prospektiven Studie bei alleiniger Betrachtung der Kapillargefäße (gesamte Netzhaut) präklinischer Diabetiker (hauptsächlich Diabetes mellitus Typ 2) eine Zunahme der Perfusionsdichte fest, die bei Diabetikern mit diabetischer Retinopathie im Vergleich zu Gesunden dann ebenfalls signifikant reduziert ist. Größenunterschiede der FAZ lagen nicht vor [46]. Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich bei Simonett et al. in frühen Krankheitsstadien eine reduzierte Gefäßdichte im tiefen Gefäßplexus, nicht jedoch im oberflächlichen Plexus und ohne diabetische Retinopathie zeigt sich kein Unterschied zu Gesunden [35].

Präklinische Diabetiker unterscheiden sich in diesen Studien also zum Teil durch eine reduzierte makuläre Gefäß- oder Perfusionsdichte im SCP [32] [33] [43] [44] [45] [47] und DCP [33] [43] [44], wohingegen eine Reihe anderer Studien keinen Unterschied zu Gesunden feststellen kann [31] [35] [36] [38]. Ashraf et al. untersuchten auch den ICP und konnten eine reduzierte Gefäß- und Perfusionsdichte feststellen, während der SCP dort explizit keine signifikanten Unterschiede aufwies [37]. Auch für die Choriokapillaris konnte präklinisch zum Teil bereits eine reduzierte Perfusion gezeigt werden [48] [49]. Rosen et al. stellen einen gegenläufigen Effekt mit Zunahme der Perfusionsdichte der gesamten Retina fest [46]. Präklinische Diabetiker unterscheiden sich in einigen Studien auch durch eine vergrößerte foveale avaskuläre Zone im oberflächlichen [32] [43] [44] und tiefen Plexus [43] [44] von Gesunden, wobei andere Studien hier keinen Unterschied [31] [35] [46] [47] feststellen können. Vujosevic et al. finden in ihrer Studie nur bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 im SCP und DCP eine vergrößerte FAZ, während bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 kein Unterschied gesehen wird [43].

Eine aktuelle Metaanalyse zum Thema zeigt, dass bei präklinischen Diabetikern eine Vergrößerung der FAZ im SCP und DCP festgestellt werden kann. Zudem weist die Makula im SCP und DCP eine verringerte Perfusionsdichte auf. In der Choriokapillaris ist keine verringerte Perfusionsdichte vorhanden. Bezüglich der schon präklinisch detektierbaren Gefäßschäden zeigen sich jedoch erhebliche Unterschiede zwischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2. Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich, im Gegensatz zu Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2, im oberflächlichen Plexus keine verringerte Perfusionsdichte, die perifoveale Perfusionsdichte im tiefen Plexus ist ebenfalls nicht reduziert. Einzig für die parafoveale Perfusionsdichte im DCP zeigt sich bei beiden Diabetestypen eine reduzierte Perfusionsdichte. Darüber hinaus ist die FAZ des tiefen Plexus bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 unverändert. Die Ursache für diese deutlichen Unterschiede zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 ist bislang unklar. Die Autoren postulieren bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 eine längere Ruhephase nach Ausbruch der Erkrankung, bei der keine Gefäßschäden entstehen und ein daran anschließendes rasches Fortschreiten zur diabetischen Retinopathie [50].

Unklar bleibt zudem, ab wann bei Diabetikern mittels OCT-A detektierbare retinale Gefäßveränderungen auftreten. Denn die bisherigen Studien sind an Probanden mit mehrjähriger Erkrankung durchgeführt worden. Die OCT-A-Aufnahmen der Abbildungen 5 – 7 zeigen eine Gefäßrarefizierung bei einem Diabetiker.

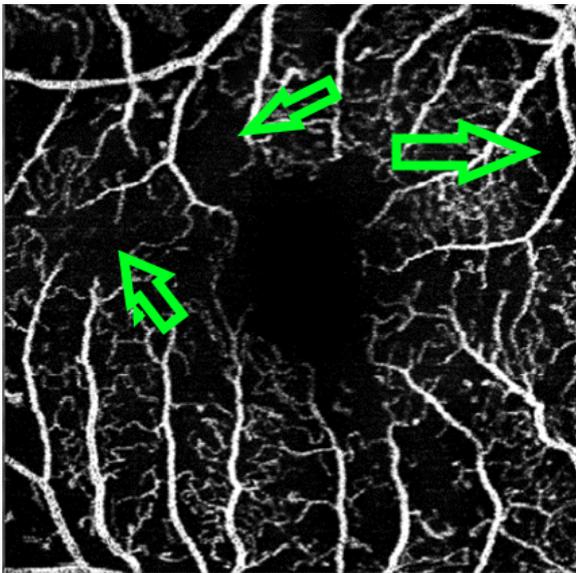


Abb. 5: Oberflächlicher Gefäßplexus eines Probanden mit Diabetes mellitus mit Gefäßrarefizierung. Bereiche mit Kapillaruntergang sind exemplarisch mit Pfeilen markiert. Die Perfusionsdichte beträgt 0,1760 (entsprechend 17,6 %). Zum Vergleich: Die mittlere Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus bei den Kontrollprobanden beträgt 0,2139 (entsprechend 21,39 %) (s. Abb. 2).

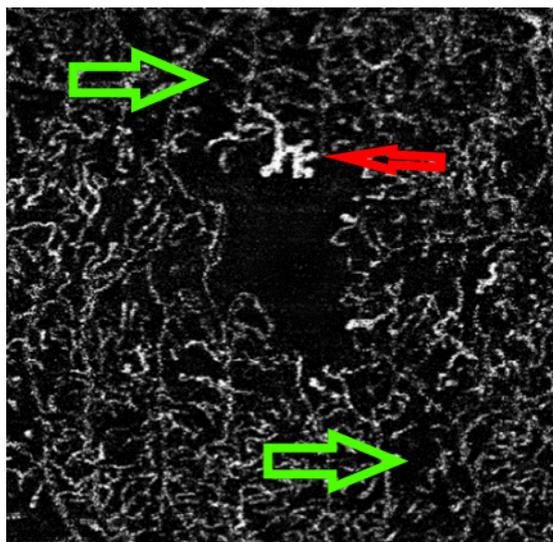


Abb. 6: Intermediärer Kapillarplexus desselben Probanden mit Diabetes mellitus mit Gefäßrarefizierung. Bereiche mit Kapillaruntergang sind exemplarisch mit grünen Pfeilen markiert, zudem zeigen sich einzelne verdickte Kapillaren (roter Pfeil). Die Perfusionsdichte beträgt 0,169. Zum Vergleich: Die mittlere Perfusionsdichte des intermediären Kapillarplexus bei den Kontrollprobanden beträgt 0,2611 (s. Abb. 3).

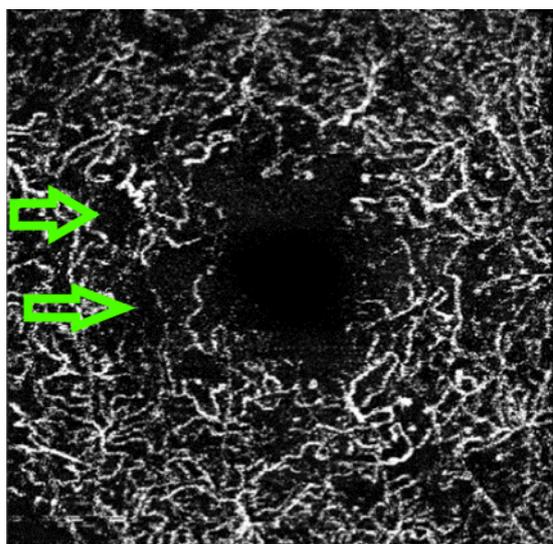


Abb. 7: Tiefer Kapillarplexus desselben Probanden mit Diabetes mellitus mit Gefäßrarefizierung mit einer Perfusionsdichte von 0,224. Bereiche mit Kapillaruntergang sind exemplarisch mit Pfeilen markiert.

## 1.5 Ziele der Arbeit

Die diabetische Retinopathie ist die häufigste Erblindungsursache im erwerbsfähigen Alter in Europa und Nordamerika [10]. Die klinische Definition der diabetischen Retinopathie beruht noch immer auf bereits fundoskopisch sichtbaren Gefäßveränderungen. Diverse Studien konnten schon zeigen, dass mikrovaskuläre Gefäßveränderungen sowohl bei etablierter diabetischer Retinopathie als auch im präklinischen Stadium mittels OCT-A detektiert werden können [50] [32] [31]. Dabei zeigen sich auffällige Unterschiede zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2, mit deutlich weniger präklinischen Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Zudem bleibt es unklar, ob präklinische Gefäßveränderungen eher den oberflächlichen oder den tiefen Gefäßplexus betreffen [41]. Ferner ist der intermediäre Kapillarplexus sowohl im Kontext der frühen diabetischen Schädigung als auch bei fortgeschrittener Erkrankung bislang nur wenig untersucht worden [41] [43] [44]. Da die bisherigen Studien an Diabetikern mit mehrjähriger Erkrankung durchgeführt worden sind, ist unklar, ab wann mittels OCT-A detektierbare Gefäßveränderungen auftreten. Studien mit neu-diagnostizierten Diabetikern fehlen.

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich nicht um eine rein mikrovaskuläre, sondern auch um eine neurovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus [14]. Während es einige Hinweise gibt, dass dabei die Neurodegeneration noch vor den Gefäßveränderungen auftritt, ist der genaue Zusammenhang zwischen Neurodegeneration und Gefäßerkrankung noch nicht ausreichend geklärt [22] [51]. So gibt es anscheinend Patienten, die trotz einer diabetischen Retinopathie keine Neurodegeneration aufweisen [52]. Mit der Deutschen Diabetes-Studie besteht die Möglichkeit, eine große und gut definierte Kohorte von Probanden mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 und 2 bezüglich erster, ggf. noch präklinischer Kapillargefäßveränderungen sowie der diabetischen retinalen Neurodegeneration zu untersuchen. Folgende Fragen sollen dabei geklärt werden:

- Ab wann können präklinische retinale Gefäßveränderungen bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und/ oder Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 mit der OCT-A detektiert werden? Als Parameter werden hierbei makuläre Perfusions- und Gefäßdichte in den drei Plexus SVP, ICP, DCP betrachtet.
- Kann eine Änderung der Dicke einzelner Netzhautschichten im Sinne einer Neurodegeneration festgestellt werden? Korrespondiert dazu eine reduzierte Kontrastsensitivität? Kontrastsensitivität und Netzhautschichtdicke werden als Marker der diabetischen retinalen Neurodegeneration herangezogen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Probanden mit Diabetes mellitus und gesunde Probanden waren Teilnehmer der Deutschen Diabetes-Studie (DDS) (Prospective Study on Diabetes Mellitus and Its Complications in Newly Diagnosed Adult Patients, ClinicalTrials.gov Identifier number: NCT01055093). Die DDS wurde von der lokalen institutionellen Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen Ethikvotum 4508) und wird in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Teilnehmern eingeholt. Die Einschlusskriterien für Probanden sind eine klinische Diagnose von Diabetes mellitus nach Kriterien der *American Diabetes Association* (ADA), ein Alter von 18-69 Jahren und eine Erstdiagnose des Diabetes innerhalb der letzten 12 Monate. Ausschlusskriterien sind Diabetes mellitus der Kategorie 3 B-H (ADA-Kriterien), Schwangerschaft, schwere Nieren-, Leber- oder Herzerkrankungen, bösartige Krebserkrankungen, schwere psychiatrische Erkrankungen oder Suchterkrankungen sowie die Teilnahme an einer Interventionsstudie. Probanden der Kontrollkohorte müssen eine nachgewiesene normale Glukosetoleranz nach ADA-Kriterien haben. Nachuntersuchungen wurden nach 5, 10 und 15 Jahren durchgeführt [53]. In dieser Querschnittsanalyse wurden Probanden der Baselinevisite, sowie der 5-, 10- und 15-Jahresvisiten untersucht.

### 2.2 Untersuchungen

Die Studienteilnehmer wurden wie kürzlich von Schröder et al. [54] beschrieben untersucht. Der bestkorrigierte Visus (BCVA) beider Augen wurde mit Hilfe eines *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)-Charts auf einer Prüfentfernung von 4 Metern (ETDRS-Visus) bestimmt, die Gesamtzahl der korrekt gelesenen Buchstaben wurde nach dem ETDRS-Protokoll gezählt. Die logarithmische Kontrastempfindlichkeit des rechten, des linken und beider Augen wurde mit dem Mars Buchstaben-Kontrastempfindlichkeitstest (The Mars Perceptrix Corporation, Chappaqua, NY, USA) bei einer Leseentfernung von 50 cm ermittelt. Die Netzhautschichtdicke wurde mittels SD-OCT-Scan (Spectralis®, Heidelberg Engineering™, Heidelberg, Deutschland) bestimmt.

Das Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie wurde mittels Fundoskopie in Miosis und mit einer nicht-mydriatischen Funduskamera (Zeiss Clarus 500, Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Deutschland oder Daytona, Optos plc, Dunfermline, Schottland, Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland) ausgeschlossen, bzw. nach der *International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale* klassifiziert. Die optomap-Bilder wurden mit der optos V<sup>2</sup> Vantage Pro-Diagnoseanwendung (Version 2.11.0.3) sowohl in der Mischfarbenansicht als auch in der Grüntrennungsansicht begutachtet.

## 2.2.1 OCT-A-Aufnahmen

Die OCT-A-Bilder wurden mit dem SD-OCT Spectralis® von Heidelberg Engineering (Spectralis®, Heidelberg Engineering®, Deutschland) aufgenommen. Dieses Gerät verwendet eine auf 870 nm zentrierte Wellenlänge mit einer Bandbreite von 50 nm und hat eine Scangeschwindigkeit von 85000 A-Scans/Sekunde. Es wurden foveal zentriert 512 A-Scans x 512 B-Scans mit einer Größe von  $10^\circ \times 10^\circ$  ( $\sim 2,9 \times 2,9$  mm) bei einer isotropen lateralen Auflösung von  $5,7 \mu\text{m}/\text{Pixel}$  und einer axialen Auflösung von  $3,9 \mu\text{m}/\text{Pixel}$  im EDI-Modus aufgenommen (siehe Abb. 8). Nach der Segmentierungskontrolle und Ausschluss eines diabetischen Makulaödems anhand des strukturellen OCTs wurden die *en face* OCTA-Bilder des oberflächlichen Gefäßplexus (SVP), des intermediären Kapillarplexus (ICP) und tiefen Kapillarplexus (DCP) (siehe Abb. 2-4) aus dem Betrachtungsprogramm *Heidelberg Eye Explorer* (Heidelberg Engineering®, Heidelberg, Deutschland, Softwareversion 1.10.2.0) mit aktivierter Artefaktentfernung im *Tagged Image File*-Format zur Analyse exportiert.



Abb. 8: Von links nach rechts: En-Face Bild der Netzhaut mit foveal zentriertem Scanbereich von  $10^\circ \times 10^\circ$  ( $\sim 2,9 \times 2,9$  mm). Strukturelles OCT-Schnittbild des Scanbereichs. OCT-Schnittbild mit Flussinformationen (gelb) überlagert. Flussinformationen (gelb) ohne strukturelles OCT.

## 2.2.2 Auswertung der OCT-Angiographie

Die OCT-A-Bilder wurden mit Fiji, einer Distribution von ImageJ (ImageJ, Version 1.53c (<http://imagej.nih.gov/ij/>; zur Verfügung gestellt von den National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)) im Hinblick auf die Gefäßparameter analysiert [55]. Zunächst wurden alle Bilder in 8-Bit-Dateien konvertiert. Dann wurden die Bilder mit der Otsu-Schwellemnennmethode binarisiert. Die binarisierten Bilder wurden zur Berechnung der Perfusiondichte (PD) verwendet, die sich aus der Anzahl der Flusspixel / Gesamtpixel ergibt. Die Perfusiondichte wird somit in Prozent angegeben (beispielsweise 0,223 oder 22,3 %). Um die Gefäßdichte zu berechnen, wurde der Einfluss des Gefäßdurchmessers durch die Berechnung eines skelettierten Bildes eliminiert (Abb. 9, 10). Dann wurde die Anzahl der weißen Pixel / Gesamtpixel berechnet.

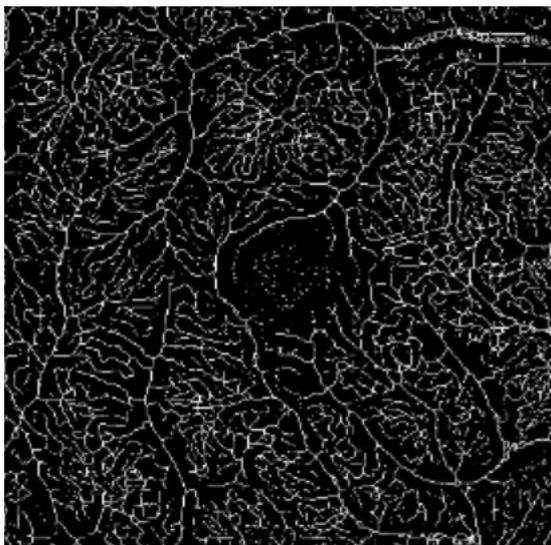


Abb. 9: Dargestellt ist das Gefäßskelett des oberflächlichen Plexus mit einer Gefäßdichte von 0,11. Bei der Generierung des Gefäßskeletts wird der Gefäßdurchmesser minimiert. Dargestellt ist hier das Gefäßskelett der Abbildung 2.

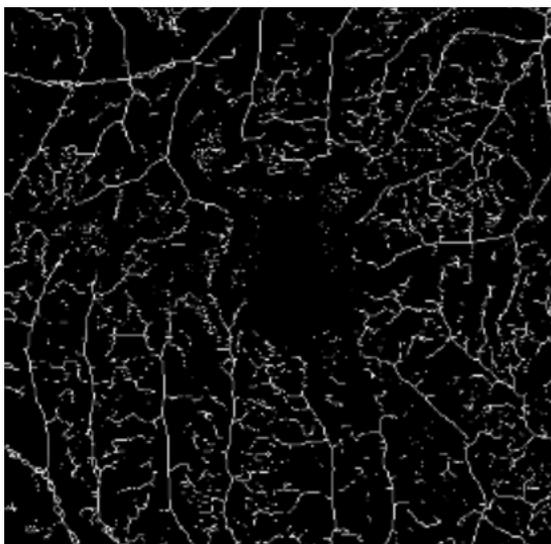


Abb. 10: Gefäßskelett des oberflächlichen Plexus mit einer Gefäßdichte von 0,062. Bei der Generierung des Gefäßskeletts wird der Gefäßdurchmesser minimiert. Dargestellt ist hier das Gefäßskelett der Abbildung 5.

## 2.2.3 Netzhautschichtdicke

Zur Bestimmung der retinalen Schichtdicke wurden die Netzhautschichten (siehe Abb. 1) mit der Herstellersoftware (*Heidelberg Eye Explorer* (Heidelberg Engineering®, Heidelberg, Deutschland, Softwareversion 1.10.2.0)) segmentiert und anschließend auf Segmentierungsfehler überprüft. Das Vorhandensein eines diabetischen Makulaödems wurde ausgeschlossen. Das 1, 3, 6 mm ETDRS-Gitter wurde foveal zentriert und die Schichtdicke der gesamten Netzhaut, der Nervenfaserschicht, der Ganglienzellschicht, der inneren plexiformen Schicht, der inneren nukleären Schicht, der äußeren plexiformen Schicht, der äußeren nukleären Schicht, des retinalen Pigmentepithels im ETDRS-Subfeld innere nasale Makula (siehe Abb. 11) bestimmt.

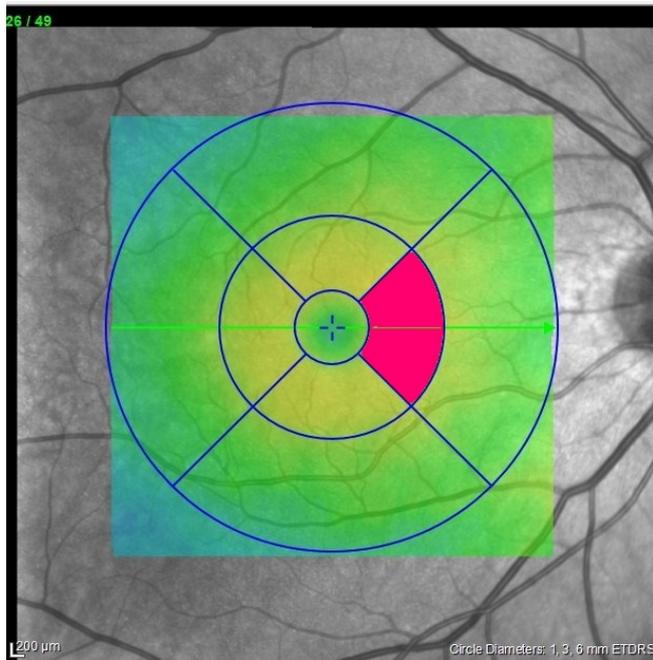


Abb. 11: Die Schichtdicke der einzelnen Netzhautschichten wurde im 1,3,6 mm ETDRS-Subfeld innere nasale Makula, hier violett markiert, bestimmt.

## 2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism 9.1.0 (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA). Für Probanden mit Diabetes mellitus Typ 3 und 5 erfolgte keine weitere Auswertung. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden nach Testung auf Normalverteilung mittels D'Agostino-Pearson-Test (omnibus K2) entweder mit dem t-Test (bei Normalverteilung) oder mit dem Mann-Whitney-U-Test (bei fehlender Normalverteilung) untersucht. Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Netzhautdicke des rechten Auges wurde bei Kontrollprobanden mittels multipler linearer Regressionsanalyse untersucht. Ausreißer wurden zuvor mittels der ROUT-Methode (Q=1%) identifiziert und ausgeschlossen. Der Einfluss von Alter, Diabeteserkrankung und Geschlecht auf die Perfusionsdichte der Choriokapillaris des rechten Auges wurde, jeweils getrennt nach Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus und Erkrankungsdauer, in multiplen linearen Regressionsanalysen untersucht. Zuvor wurden Ausreißer mittels der ROUT-Methode (Q=1%) identifiziert und ausgeschlossen. Zur Überprüfung des Einflusses einer milden nichtproliferativen diabetischen Retinopathie erfolgte eine zusätzliche multiple lineare Regressionsanalyse innerhalb der Probanden mit Diabetes mellitus mit und ohne diabetische Retinopathie mit den unabhängigen Variablen Lebensalter, Geschlecht, Vorliegen einer diabetischen Retinopathie. Wegen der geringen Anzahl an Augen mit diabetischer Retinopathie und zusätzlich fehlender Daten wurden hier linke Augen verglichen. Zuvor wurden Ausreißer mittels der ROUT-Methode (Q=1%) identifiziert und ausgeschlossen. P-Werte  $< 0,05$  werden als statistisch signifikant betrachtet.

Bei der Untersuchung beider Augen eines Probanden muss von einer Abhängigkeit zwischen rechtem und linkem Auge ausgegangen werden, die Beobachtungen sind nicht unabhängig. Dem kann in einem *mixed-effect model* Rechnung getragen werden. Die Berechnung des *mixed model* erfolgte mit *proc mixed* (SAS Institute, Cary, North Carolina USA), wobei die Abhängigkeit zwischen den zwei untersuchten Augen eines Probanden berücksichtigt wurde. Die Auswertung der Daten erfolgte alters- und geschlechtsadaptiert. Dieses Modell ist besonders robust gegenüber fehlenden Daten. Die Diabetesdauer wurde anhand der jeweiligen Visite definiert. Für jede abhängige Variable wurden zwei Modelle berechnet:

- mit den unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, Diabetestyp
- mit den unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesdauer, dichotomer Diabetesstatus

In diesen Modellen wurde von einem unterschiedlichen Effekt des Erkrankungsstatus Diabetes mellitus Typ 1 oder Diabetes mellitus Typ 2 auf die untersuchten abhängigen Variablen ausgegangen. Der zusätzliche Effekt der Erkrankungsdauer wurde dann für beide unabhängigen Variablen als gleich eingeschätzt und modelliert. Das Signifikanzniveau beträgt 0,05. Augen, bei denen im Rahmen der Fundoskopie bzw. bei der Analyse der Fundusfotos eine diabetische Retinopathie diagnostiziert wurde, wurden bei der Analyse der präklinischen Diabetiker im *mixed model* und bei der multiplen linearen Regressionsanalyse ausgeschlossen.

In der gesamten Kohorte hatte nur ein Proband mit Diabetes mellitus Typ 1 eine Erkrankungsdauer von 15 Jahren, die deskriptive Statistik entfiel daher. Die Stichprobenkennwerte und Schätzer wurden auf die jeweils letzte angegebene Nachkommastelle gerundet.

## 3 Ergebnisse

Die untersuchte Kohorte bestand aus 349 Probanden mit Diabetes mellitus mit einem Durchschnittsalter von 50,8 Jahren (20-78, SD 13,6, SEM 0,7), davon waren 216 männlich (61,9 %), 133 weiblich. Unter den Probanden mit Diabetes mellitus waren 143 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 (41 %, 77 Männer (53,9 %), 66 Frauen, Alter 41,2 Jahre, 20-72, SD 12,0 SEM 1,0), 197 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 (56,5 %, 132 Männer (67 %), 65 Frauen, Alter 57,6 Jahre, 22 – 78, SD 10,3, SEM 0,7), 5 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 3 (1,4 %, 4 Männer (80 %), 1 Frau, 51,8 Jahre, 46-67, SD 8,6, SEM 3,9) und 4 Probanden mit Diabetes mellitus Typ 5 (1,2 %, 3 Männer (75%), 1 Frau, 59,3 Jahre, 46-70, SD 9,9, SEM 5). 11 Augen von 9 Probanden mit Diabetes mellitus wiesen eine nichtproliferative diabetische Retinopathie auf.

### 3.1 Ergebnisse der Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe dienten 105 Probanden ohne Diabetes mellitus mit einem durchschnittlichen Alter von 46,5 Jahren (Spannweite 20-73, SD 15,3, SEM 1,5), davon waren 58 männlich (55,2 %) und 47 weiblich. Kein Kontrollproband wies eine diabetische Retinopathie auf.

#### 3.1.1 OCT-A der Kontrollgruppe

Die durchschnittliche Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,2139 (SD 0,0263), links 0,2114 (SD 0,026), des mittleren Plexus rechts 0,2611 (SD 0,0262), links 0,2581 (SD 0,0293) und des tiefen Plexus rechts 0,2667 (SD 0,0362), links 0,2299 (SD 0,0827), der Choriokapillaris rechts 0,2613 (SD 0,0299), links 0,2597 (SD 0,0337).

Die durchschnittliche Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,0910 (SD 0,0119), links 0,0908 (SD 0,0119). Weitere Angaben zu den Gefäßparametern der Kontrollprobanden finden sich in Tabelle 4.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	94	94	93	93	90	91	91	91	90	89
<b>Minimum</b>	0,1398	0,05908	0,1798	0,1511	0,07956	0,1365	0,06242	0,1574	0,001243	0,07947
<b>Maximum</b>	0,2666	0,1168	0,3205	0,3366	0,2972	0,2705	0,1194	0,323	0,3532	0,2979
<b>Spannweite</b>	0,1267	0,05776	0,1407	0,1855	0,2177	0,134	0,05693	0,1656	0,352	0,2184
<b>Mittelwert</b>	0,2139	0,0910	0,2611	0,2667	0,2613	0,2114	0,0908	0,2581	0,2299	0,2597
<b>SD</b>	0,0263	0,0119	0,0262	0,0362	0,0299	0,026	0,0119	0,0293	0,0827	0,0337
<b>SEM</b>	0,00271	0,00123	0,00272	0,00376	0,00315	0,00273	0,00125	0,00307	0,00872	0,00357

Tabelle 4: Perfusions- und Gefäßdichte der Kontrollprobanden.

### 3.1.2 Netzhautschichtdicke der Kontrollgruppe

Die Netzhautdicke im gemessenen Ausschnitt des papillomakulären Bündels betrug im Durchschnitt rechts 349,7  $\mu\text{m}$  (SD 17,1), links 349,5  $\mu\text{m}$  (SD 17,0). Die Schichtdicke der RNFL betrug rechts im Durchschnitt 21,6  $\mu\text{m}$  (SD 2,2), links 21,4  $\mu\text{m}$  (SD 2,4), der GCL rechts 52,4  $\mu\text{m}$  (SD 5,4), links 52,9  $\mu\text{m}$  (SD 5,6), der IPL rechts 43,8  $\mu\text{m}$  (SD 4,1), links 43,7  $\mu\text{m}$  (SD 3,9), der INL rechts 42,2  $\mu\text{m}$  (SD 3,6), links 42,2  $\mu\text{m}$  (SD 3,6), der OPL rechts 32,8  $\mu\text{m}$  (SD 6,4), links 33,6  $\mu\text{m}$  (SD 7,1), der ONL rechts 74,2  $\mu\text{m}$  (SD 11,9), links 73,0  $\mu\text{m}$  (SD 11,0) und des RPEs rechts 15,6  $\mu\text{m}$  (SD 1,8), links 15,6  $\mu\text{m}$  (SD 1,8). Details zur Netzhautschichtdicke der Kontrollprobanden finden sich in den Tabellen 5 und 6.

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	102	102	102	102	102	102	102	102
<b>Minimum</b>	290	17	30	26	32	24	40	12
<b>Maximum</b>	395	29	64	53	56	55	98	21
<b>Spannweite</b>	105	12	34	27	24	31	58	9
<b>Mittelwert</b>	349,7	21,6	52,4	43,8	42,2	32,8	74,2	15,6
<b>SD</b>	17,1	2,2	5,4	4,1	3,6	6,4	11,9	1,8
<b>SEM</b>	1,69	0,22	0,54	0,40	0,36	0,64	1,18	0,17

Tabelle 5: Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Kontrollprobanden in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	101	101	101	101	101	101	101	101
<b>Minimum</b>	307	17	33	30	34	26	44	12
<b>Maximum</b>	403	29	67	52	53	59	95	20
<b>Spannweite</b>	96	12	34	22	19	33	51	8
<b>Mittelwert</b>	349,5	21,4	52,9	43,7	42,2	33,6	73,0	15,6
<b>SD</b>	17,0	2,4	5,6	3,9	3,6	7,1	11,0	1,8
<b>SEM</b>	1,69	0,24	0,56	0,38	0,36	0,71	1,10	0,18

Tabelle 6: Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Kontrollprobanden  $\mu\text{m}$ .

### 3.1.3 Visus der Kontrollgruppe

Der durchschnittliche ETDRS-Visus des rechten Auges betrug 84,12 (SD 8,3), des linken Auges 83,78 (SD 7,6), der durchschnittliche Kontrastvisus rechts 1,584 (SD 0,134), links 1,608 (SD 0,135) und mit beiden Augen 1,7 (SD 0,098) (siehe Tabelle 7).

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	98	98	92	89	91
<b>Minimum</b>	49	49	1,2	1,28	1,4
<b>Maximum</b>	99	98	1,8	1,8	1,92
<b>Spannweite</b>	50	49	0,6	0,52	0,52
<b>Mittelwert</b>	84,1	83,8	1,584	1,608	1,700
<b>SD</b>	8,3	7,6	0,134	0,135	0,098
<b>SEM</b>	0,84	0,77	0,0139	0,0143	0,0103

Tabelle 7: ETDRS- und Kontrastvisus der Kontrollprobanden.

## 3.2 Diabetes mellitus Typ 1: *Baseline*

Die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung (52 Probanden, 37,5 Jahre, SD 12,0 SEM 1,7, 20-67 Jahre, 25 Männer (48 %), 27 Frauen) waren hier im Durchschnitt  $9 \pm 2,2$  Jahre jünger als die Kontrollprobanden ( $p=0,0004$ ). Bei einem Probanden wurde eine diabetische Retinopathie diagnostiziert.

### 3.2.1 OCT-A

Die Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus war rechts 0,2161 (SD 0,0212), links 0,2106 (SD 0,0219) des mittleren Plexus rechts 0,2685 (SD 0,0235), links 0,2570 (SD 0,0264), des tiefen Plexus rechts 0,2681 (SD 0,0293), links 0,2311 (SD 0,0713) der Choriokapillaris rechts 0,2720 (SD 0,0177), links 0,2674 (SD 0,0287). Es zeigte sich ferner eine mittlere Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus von 0,0918 (SD 0,0102) für das rechte Auge und von 0,0904 (SD 0,0101) für das linke Auge. Weitere Details hierzu sind in Tabelle 8 dargestellt.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	34	34	34	34	33	34	34	34	34	33
<b>Minimum</b>	0,1689	0,06941	0,2319	0,1983	0,2321	0,1509	0,06584	0,1722	0,1074	0,1614
<b>Maximum</b>	0,2767	0,1181	0,3398	0,323	0,3008	0,2594	0,1116	0,3277	0,3342	0,3038
<b>Spannweite</b>	0,1078	0,04874	0,1079	0,1247	0,06873	0,1085	0,04572	0,1555	0,2268	0,1424
<b>Mittelwert</b>	0,2161	0,0918	0,2685	0,2681	0,2720	0,2106	0,0904	0,2570	0,2311	0,2674
<b>SD</b>	0,0212	0,0102	0,0235	0,0293	0,0177	0,0219	0,0101	0,0264	0,0713	0,0287
<b>SEM</b>	0,00363	0,00175	0,00403	0,00502	0,00308	0,00376	0,00174	0,00452	0,0122	0,0050

Tabelle 8: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung.

### 3.2.2 Netzhautschichtdicke

Die Netzhautdicke im gemessenen Ausschnitt des papillomakulären Bündels betrug im Durchschnitt rechts 346,4  $\mu\text{m}$  (SD 14,5) und links 346,9  $\mu\text{m}$  (SD 14,7). Die Schichtdicke der RNFL betrug im Mittel rechts 21,2  $\mu\text{m}$  (SD 2,1), links 21,3 (SD 2,5), der GCL rechts 51,6  $\mu\text{m}$  (SD 5,4), links 51,7  $\mu\text{m}$  (SD 5,5), der IPL rechts 42,8  $\mu\text{m}$  (SD 3,6), links 42,9  $\mu\text{m}$  (SD 3,7), der INL rechts 41,5  $\mu\text{m}$  (SD 4,1), links 42,1  $\mu\text{m}$  (SD 4,3), der OPL rechts 33  $\mu\text{m}$  (SD 7,8), links 33,2  $\mu\text{m}$  (SD 8,1), der ONL rechts 73,1  $\mu\text{m}$  (SD 10,9), links 72,8  $\mu\text{m}$  (SD 10,5) und des RPEs rechts 15,8  $\mu\text{m}$  (SD 1,9), links 15,6  $\mu\text{m}$  (SD 1,7). Weitere Angaben zur Netzhautschichtdicke finden sich in den Tabellen 9 und 10.

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	47	47	47	47	47	47	47	47
<b>Minimum</b>	309	18	33	35	31	24	47	12
<b>Maximum</b>	380	27	61	51	51	61	92	20
<b>Spannweite</b>	71	9	28	16	20	37	45	8
<b>Mittelwert</b>	346,4	21,2	51,6	42,8	41,5	33	73,1	15,8
<b>SD</b>	14,5	2,1	5,4	3,6	4,1	7,8	10,9	1,9
<b>SEM</b>	2,12	0,31	0,79	0,53	0,59	1,14	1,59	0,27

Tabelle 9: Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	47	47	47	47	47	47	47	47
<b>Minimum</b>	313	18	39	35	32	25	40	13
<b>Maximum</b>	382	30	63	50	53	63	97	20
<b>Spannweite</b>	69	12	24	15	21	38	57	7
<b>Mittelwert</b>	346,9	21,3	51,7	42,9	42,1	33,2	72,8	15,6
<b>SD</b>	14,7	2,5	5,5	3,7	4,3	8,1	10,5	1,7
<b>SEM</b>	2,15	0,36	0,80	0,53	0,63	1,18	1,52	0,24

Tabelle 10: Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in  $\mu\text{m}$ .

### 3.2.3 Visus

Der ETDRS-Visus dieser Probanden war rechts 86,8 (SD 5,4), links 86,1 (SD 8,1), der Kontrastvisus rechts 1,626 (SD 0,090), links 1,637 (SD 0,109) und beidäugig 1,707 (SD 0,073) (siehe Tabelle 11).

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	46	45	47	47	46
<b>Minimum</b>	74	61	1,44	1,36	1,56
<b>Maximum</b>	98	99	1,84	1,88	1,92
<b>Spannweite</b>	24	38	0,4	0,52	0,36
<b>Mittelwert</b>	86,8	86,1	1,626	1,637	1,707
<b>SD</b>	5,4	8,1	0,090	0,109	0,073
<b>SEM</b>	0,8	1,2	0,0132	0,0160	0,0107

Tabelle 11: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung.

## 3.3 Diabetes mellitus Typ 2: Baseline

Die Probanden mit einem Typ-2-Diabetes innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung (65 Probanden, 40 Männer (61,5 %, 25 Frauen, 52,1 Jahre, SD 8,7, SEM 1,1, 22 – 69 Jahre) waren im Durchschnitt  $5,6 \pm 1,8$  Jahre älter als die Kontrollprobanden ( $p = 0,0388$ ). Bei einem Probanden wurde eine diabetische Retinopathie diagnostiziert.

### 3.3.1 OCT-A

Bei dieser Gruppe zeigte sich eine durchschnittliche Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus rechts von 0,2058 (SD 0,0291), links 0,1998 (SD 0,0275) des mittleren Plexus rechts von 0,254 (SD 0,0324), links 0,2473 (SD 0,0316) des tiefen Plexus rechts von 0,2558 (SD 0,0355), links 0,235 (SD 0,0584) und der Choriokapillaris rechts von 0,2553 (SD 0,0217), links 0,2518 (SD 0,0254). Der oberflächliche Plexus wies rechts eine Gefäßdichte von

0,0875 (SD 0,0125), links von 0,0853 (SD 0,0119) auf. Die Gefäßparameter sind in Tabelle 12 dargestellt.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	52	52	53	53	50	55	55	55	55	54
<b>Minimum</b>	0,1485	0,06533	0,1384	0,1557	0,1997	0,1282	0,06125	0,1275	0,1063	0,1713
<b>Maximum</b>	0,2592	0,1132	0,3227	0,309	0,2892	0,2483	0,1095	0,3283	0,3292	0,2978
<b>Spannweite</b>	0,1107	0,04782	0,1843	0,1533	0,08952	0,1201	0,04825	0,2008	0,2229	0,1265
<b>Mittelwert</b>	0,2058	0,0875	0,2543	0,2558	0,2553	0,1998	0,08526	0,2473	0,235	0,2518
<b>SD</b>	0,0291	0,0125	0,0324	0,0355	0,0217	0,0275	0,0119	0,0316	0,0584	0,0254
<b>SEM</b>	0,00404	0,00174	0,00446	0,00488	0,00307	0,00371	0,00161	0,00426	0,00787	0,00346

Tabelle 12: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung.

### 3.3.2 Netzhautschichtdicke

Die durchschnittliche Netzhautdicke im hier gemessenen Bereich des papillomakulären Bündels betrug für das rechte Auge 349,2  $\mu\text{m}$  (SD 14,1), für das linke Auge 349,8  $\mu\text{m}$  (SD 15,3). Dabei wies die RNFL rechts eine Schichtdicke von 21,5  $\mu\text{m}$  (SD 4,0), links von 21,1  $\mu\text{m}$  (SD 2,0) auf, die GCL war rechts 52  $\mu\text{m}$  (SD 4,9), links 52,1  $\mu\text{m}$  (SD 4,9), die IPL rechts 43,8  $\mu\text{m}$  (SD 3,2), links 43,5  $\mu\text{m}$  (SD 3,9), die INL rechts 42,6  $\mu\text{m}$  (SD 4,0), links 43,4  $\mu\text{m}$  (SD 3,9) die OPL rechts 34  $\mu\text{m}$  (SD 8,7), links 32,8  $\mu\text{m}$  (SD 7,2), die ONL rechts 73,6  $\mu\text{m}$  (SD 11,9), links 74,7  $\mu\text{m}$  (SD 11,2) und das RPE rechts 15,6  $\mu\text{m}$  (SD 1,7), links 15,5  $\mu\text{m}$  (SD 1,7) dick (siehe Tabellen 13 und 14).

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	60	61	61	61	61	61	61	61
<b>Minimum</b>	320	17	40	37	28	26	34	12
<b>Maximum</b>	391	47	60	50	54	73	106	20
<b>Spannweite</b>	71	30	20	13	26	47	72	8
<b>Mittelwert</b>	349,2	21,5	52	43,8	42,6	34	73,6	15,6
<b>SD</b>	14,1	4,0	4,9	3,2	4,0	8,7	11,9	1,7
<b>SEM</b>	1,82	0,51	0,62	0,41	0,51	1,12	1,52	0,21

Tabelle 13: Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	61	61	61	61	61	61	61	61
<b>Minimum</b>	320	17	42	34	34	24	42	12
<b>Maximum</b>	392	27	61	51	53	60	104	20
<b>Spannweite</b>	72	10	19	17	19	36	62	8
<b>Mittelwert</b>	349,8	21,1	52,1	43,5	43,4	32,8	74,7	15,5
<b>SD</b>	15,3	2,0	4,9	3,9	3,9	7,2	11,2	1,7
<b>SEM</b>	1,96	0,26	0,62	0,49	0,51	0,93	1,44	0,22

Tabelle 14: Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in  $\mu\text{m}$ .

### 3.3.3 Visus

Der ETDRS-Visus des rechten Auges betrug im Durchschnitt 81,6 (SD 12,2), des linken Auges 84 (SD 6,4), der Kontrastvisus rechts 1,542 (SD 0,121), links 1,553 (SD 0,135) bzw. beidäugig 1,676 (SD 0,087). Weitere Angaben finden sich in Tabelle 15.

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	62	62	62	61	60
<b>Minimum</b>	3	65	1,12	1,2	1,44
<b>Maximum</b>	98	98	1,72	1,8	1,8
<b>Spannweite</b>	95	33	0,6	0,6	0,36
<b>Mittelwert</b>	81,6	84	1,542	1,553	1,676
<b>SD</b>	12,2	6,4	0,121	0,135	0,087
<b>SEM</b>	1,55	0,81	0,0254	0,0173	0,0113

Tabelle 15: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung.

## 3.4 Diabetes mellitus Typ 1: Erkrankungsdauer 5 Jahre

Die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und einer Erkrankungsdauer von 5 Jahren (51 Diabetiker, 29 Männer, 22 Frauen, 39,8 Jahre, SD 9,6, SEM 1,3, 25-62) waren im Durchschnitt  $6,7 \pm 2,3$  Jahre jünger als die Probanden der Kontrollgruppe ( $p=0,007$ ). Es wurde keine diabetische Retinopathie diagnostiziert.

### 3.4.1 OCT-A

Die mittlere Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,2185 (SD 0,0236), links 0,2073 (SD 0,0197), des mittleren Plexus rechts 0,2639 (SD 0,0296), links 0,2599 (SD 0,0228), des tiefen Plexus rechts 0,2714 (SD 0,0354), links 0,2329 (SD 0,0680) und der Choriokapillaris rechts 0,2657 (SD 0,0162), links 0,2617 (SD 0,0204). Die Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,0928 (SD 0,0110), links 0,0899 (SD 0,0089). Die weiteren Details sind in Tabelle 16 angegeben.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	39	39	39	39	39	40	40	40	40	37
<b>Minimum</b>	0,1543	0,06619	0,1555	0,1874	0,2338	0,1499	0,07431	0,2124	0,1149	0,2179
<b>Maximum</b>	0,2818	0,1145	0,3204	0,3536	0,2976	0,2455	0,1082	0,2979	0,3333	0,2994
<b>Spannweite</b>	0,1275	0,0483	0,1649	0,1663	0,06378	0,09556	0,03391	0,08544	0,2184	0,08144
<b>Mittelwert</b>	0,2185	0,09279	0,2639	0,2714	0,2657	0,2073	0,08998	0,2599	0,2329	0,2617
<b>SD</b>	0,0236	0,0110	0,0296	0,0354	0,01620	0,0197	0,0089	0,0228	0,0680	0,0204
<b>SEM</b>	0,00378	0,00176	0,00474	0,00567	0,00259 4	0,00311	0,00140	0,00360	0,01076	0,00336

Tabelle 16: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5-jähriger Erkrankung.

### 3.4.2 Netzhautschichtdicke

Die Netzhautdicke betrug hier rechts durchschnittlich 348,5  $\mu\text{m}$  (SD 17,5), links 348,9  $\mu\text{m}$  (SD 17,8), die Schichtdicke der RNFL rechts 21,6  $\mu\text{m}$  (SD 2,1), links 21,5  $\mu\text{m}$  (SD 2,3), der GCL rechts 53  $\mu\text{m}$  (SD 5,4), links 53,3  $\mu\text{m}$  (SD 5,1), der IPL rechts 44,2  $\mu\text{m}$  (SD 3,9), links 44,1  $\mu\text{m}$  (SD 3,6), der INL rechts 42,5  $\mu\text{m}$  (SD 3,5), links 43,8  $\mu\text{m}$  (SD 8,3) der OPL rechts 31,2  $\mu\text{m}$  (SD 5), links 32,7  $\mu\text{m}$  (SD 6,6), der ONL rechts 73,8  $\mu\text{m}$  (SD 9,1), links 71,9  $\mu\text{m}$  (SD 10,9) und des RPEs rechts 15,4  $\mu\text{m}$  (SD 1,3), links 14,9  $\mu\text{m}$  (SD 1,3). Weitere Angaben zur Netzhautschichtdicke finden sich in den Tabellen 17 und 18.

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	45	45	45	45	45	45	45	45
<b>Minimum</b>	307	18	37	34	35	24	47	13
<b>Maximum</b>	384	28	65	51	51	52	92	18
<b>Spannweite</b>	77	10	28	17	16	28	45	5
<b>Mittelwert</b>	348,5	21,6	53	44,2	42,5	31,2	73,8	15,4
<b>SD</b>	17,5	2,1	5,4	3,9	3,5	5	9,1	1,3
<b>SEM</b>	2,61	0,32	0,81	0,58	0,52	0,74	1,35	0,19

Tabelle 17: Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5 Jahren Diabetes mellitus in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	47	47	47	47	47	47	47	47
<b>Minimum</b>	312	17	42	38	21	25	47	12
<b>Maximum</b>	386	29	64	51	88	49	91	18
<b>Spannweite</b>	74	12	22	13	67	24	44	6
<b>Mittelwert</b>	348,9	21,5	53,3	44,1	43,8	32,7	71,9	14,9
<b>SD</b>	17,8	2,3	5,1	3,6	8,3	6,6	10,9	1,3
<b>SEM</b>	2,59	0,33	0,74	0,53	1,21	0,96	1,60	0,18

Tabelle 18: Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

### 3.4.3 Visus

Der mittlere ETDRS-Visus betrug rechts 87,2 (SD 5,6), links 86,2 (SD 7,3) der Kontrastvisus rechts 1,62 (SD 0,102), links 1,647 (SD 0,100) und beidäugig 1,683 (SD 0,242) (siehe Tabelle 19).

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	46	46	45	45	45
<b>Minimum</b>	69	67	1,36	1,44	0,16
<b>Maximum</b>	97	97	1,76	1,8	1,88
<b>Spannweite</b>	28	30	0,4	0,36	1,72
<b>Mittelwert</b>	87,2	86,2	1,62	1,647	1,683
<b>SD</b>	5,6	7,3	0,102	0,100	0,242
<b>SEM</b>	0,82	1,08	0,0152	0,0149	0,036

Tabelle 19: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5-jähriger Erkrankung.

### 3.5 Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsdauer 5 Jahre

Die Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung (71 Diabetiker, 51 Männer, 20 Frauen, 57,8, SD 8,4, SEM 1,0 Jahre, 33 – 71) waren im Durchschnitt  $11,3 \pm 2$  Jahre älter als die Kontrollprobanden ( $p < 0,0001$ ). Bei einem Probanden wurde eine diabetische Retinopathie diagnostiziert.

#### 3.5.1 OCT-A

Die durchschnittliche Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,2016 (SD 0,0195), links 0,2013 (SD 0,0244), des mittleren Plexus rechts 0,2448 (SD 0,0308), links 0,2396 (SD 0,0293), des tiefen Plexus rechts 0,2483 (SD 0,0271), links 0,2185 (SD 0,0578) und der Choriokapillaris rechts 0,2497 (SD 0,0188), links 0,2384 (SD 0,0383).

Die durchschnittliche Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus war rechts 0,0861 (SD 0,0092), links 0,0860 (SD 0,0086). Weitere Angaben zu den Gefäßparametern finden sich in der Tabelle 20.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	62	62	62	63	63	63	63	63	63	63
<b>Minimum</b>	0,1524	0,06294	0,1788	0,1777	0,2030	0,1472	0,06819	0,1866	0,099	0,08734
<b>Maximum</b>	0,2601	0,1136	0,3237	0,318	0,2868	0,2884	0,108	0,3108	0,3138	0,2811
<b>Spannweite</b>	0,1076	0,05065	0,145	0,1403	0,08378	0,1412	0,03978	0,1242	0,2148	0,1938
<b>Mittelwert</b>	0,2016	0,0861	0,2448	0,2483	0,2497	0,2013	0,0860	0,2396	0,2185	0,2384
<b>SD</b>	0,0195	0,0092	0,0308	0,0271	0,0188	0,0244	0,0086	0,0293	0,0578	0,0383
<b>SEM</b>	0,00248	0,00117	0,00391	0,00341	0,00236	0,00308	0,00109	0,00369	0,00729	0,00483

Tabelle 20: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung.

### 3.5.2 Netzhautschichtdicke

Die Netzhautdicke betrug rechts durchschnittlich 339,8  $\mu\text{m}$  (SD 17,2), links 342  $\mu\text{m}$  (SD 15,9), die Dicke der RNFL rechts 21,6  $\mu\text{m}$  (SD 2,2), links 22,6  $\mu\text{m}$  (SD 4,6), der GCL rechts 49,1  $\mu\text{m}$  (SD 5,8), links 50,2  $\mu\text{m}$  (SD 5,1) der IPL rechts 41,2  $\mu\text{m}$  (SD 3,8), links 41,9  $\mu\text{m}$  (SD 3,4), der INL rechts 41,7  $\mu\text{m}$  (SD 4,2), links 41,8  $\mu\text{m}$  (SD 4,1), der OPL rechts 32,5  $\mu\text{m}$  (SD 7,9), links 31,3  $\mu\text{m}$  (SD 5,8), der ONL rechts 72,3  $\mu\text{m}$  (SD 10,9), links 73,9  $\mu\text{m}$  (SD 10,2), des RPEs rechts 15,4  $\mu\text{m}$  (SD 1,6), links 15,2  $\mu\text{m}$  (SD 1,5). Weitere Angaben zur Netzhautdicke finden sich in den Tabellen 21 und 22.

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	69	69	69	69	69	69	69	69
<b>Minimum</b>	301	18	29	30	34	23	43	11
<b>Maximum</b>	386	31	62	47	58	60	95	19
<b>Spannweite</b>	85	13	33	17	24	37	52	8
<b>Mittelwert</b>	339,8	21,6	49,1	41,2	41,7	32,5	72,3	15,4
<b>SD</b>	17,2	2,2	5,8	3,8	4,2	7,9	10,9	1,6
<b>SEM</b>	2,08	0,27	0,70	0,46	0,5	0,95	1,31	0,19

Tabelle 21: Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	66	66	66	66	66	66	66	66
<b>Minimum</b>	305	17	36	33	34	23	49	12
<b>Maximum</b>	385	50	59	51	55	59	95	19
<b>Spannweite</b>	80	33	23	18	21	36	46	7
<b>Mittelwert</b>	342	22,6	50,2	41,9	41,8	31,3	73,9	15,2
<b>SD</b>	15,9	4,6	5,1	3,4	4,1	5,8	10,2	1,5
<b>SEM</b>	1,96	0,57	0,63	0,42	0,50	0,72	1,26	0,19

Tabelle 22: Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

### 3.5.3 Visus

Der durchschnittliche ETDRS-Visus des rechten Auges betrug 82,2 (SD 9,1), des linken Auges 82,3 (SD 7,9), der Kontrastvisus rechts 1,538 (SD 0,137), links 1,542 (SD 0,160) und beidäugig 1,66 (SD 0,094) (siehe Tabelle 23).

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	65	66	66	65	65
<b>Minimum</b>	39	45	1,2	1,04	1,4
<b>Maximum</b>	95	95	1,76	1,76	1,8
<b>Spannweite</b>	56	50	0,56	0,72	0,4
<b>Mittelwert</b>	82,2	82,3	1,538	1,542	1,66
<b>SD</b>	9,1	7,9	0,137	0,160	0,094
<b>SEM</b>	1,13	0,97	0,027	0,0198	0,0116

Tabelle 23: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung.

### 3.6 Diabetes mellitus Typ 1: Erkrankungsdauer 10 Jahre

Die Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren (39 Diabetiker, 47,3 Jahre, SD 12,5, SEM 2,0 29 – 72, 23 Männer (59 %), 16 Frauen) wies keinen signifikanten Altersunterschied zur Gruppe der Kontrollprobanden auf ( $p = 0,7838$ ). Bei drei Probanden wurde eine diabetische Retinopathie diagnostiziert, entsprechend einer Prävalenz der diabetischen Retinopathie von 7,7 %.

#### 3.6.1 OCT-A

Die mittlere Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,2012 (SD 0,0246), links 0,2027 (SD 0,0215), des mittleren Plexus rechts 0,2437 (SD 0,0350), links 0,2502 (SD 0,0316), des tiefen Plexus rechts 0,2472 (SD 0,0256), links 0,1932 (SD 0,0731) und der Choriokapillaris rechts 0,2622 (SD 0,0187), links 0,2536 (SD 0,0311). Die mittlere Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,0850 (SD 0,0107), links 0,0870 (SD 0,0104). Weitere Angaben zur Perfusions- bzw. Gefäßdichte sind in Tabelle 24 aufgeführt.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	32	32	33	33	32	30	30	30	30	31
<b>Minimum</b>	0,1473	0,06203	0,1657	0,1991	0,2132	0,1587	0,05877	0,1505	0,08858	0,1609
<b>Maximum</b>	0,2612	0,1103	0,3272	0,2942	0,2898	0,2498	0,1045	0,3032	0,3246	0,2930
<b>Spannweite</b>	0,1139	0,04824	0,1615	0,0951	0,07666	0,09114	0,04574	0,1527	0,2361	0,1321
<b>Mittelwert</b>	0,2012	0,0850	0,2437	0,2472	0,2622	0,2027	0,0870	0,2502	0,1932	0,2536
<b>SD</b>	0,0246	0,0107	0,0350	0,0256	0,0187	0,0215	0,0104	0,0316	0,0731	0,0311
<b>SEM</b>	0,00435	0,00188	0,00609	0,00446	0,00330	0,00392	0,00190	0,00576	0,01334	0,00559

Tabelle 24: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung.

### 3.6.2 Netzhautschichtdicke

Die Netzhautschichtdicke betrug rechts durchschnittlich 350,9  $\mu\text{m}$  (SD 16,8), links 352,3  $\mu\text{m}$  (SD 15,2), die Dicke der RNFL rechts 21,2  $\mu\text{m}$  (SD 1,9), links 21,8  $\mu\text{m}$  (SD 2,5), der GCL rechts 52,8  $\mu\text{m}$  (SD 4,6), links 52,7  $\mu\text{m}$  (SD 6,1), der IPL rechts 43,3  $\mu\text{m}$  (SD 2,8), links 43,6  $\mu\text{m}$  (SD 3,6), der INL rechts 41,5  $\mu\text{m}$  (SD 5,2), links 42,6  $\mu\text{m}$  (SD 3,7), der OPL rechts 35,9  $\mu\text{m}$  (SD 7,8), links 35,4  $\mu\text{m}$  (SD 7,8), der ONL rechts 72,5  $\mu\text{m}$  (SD 12,7), links 73,3  $\mu\text{m}$  (SD 11,7), des RPEs rechts 15,9  $\mu\text{m}$  (SD 1,9), links 15,6  $\mu\text{m}$  (SD 1,7). Weitere Angaben zur Netzhautschichtdicke finden sich in den Tabellen 25 und 26.

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	37	37	37	37	37	37	37	37
<b>Minimum</b>	306	18	41	38	21	23	43	13
<b>Maximum</b>	382	26	63	49	50	56	101	20
<b>Spannweite</b>	76	8	22	11	29	33	58	7
<b>Mittelwert</b>	350,9	21,2	52,8	43,3	41,5	35,9	72,5	15,9
<b>SD</b>	16,8	1,9	4,6	2,8	5,2	7,8	12,7	1,9
<b>SEM</b>	2,76	0,32	0,75	0,46	0,85	1,29	2,08	0,31

Tabelle 25: Netzhautdicke des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	38	38	38	38	38	38	38	38
<b>Minimum</b>	327	18	26	28	37	26	45	12
<b>Maximum</b>	383	29	62	48	50	58	95	19
<b>Spannweite</b>	56	11	36	20	13	32	50	7
<b>Mittelwert</b>	352,3	21,8	52,7	43,6	42,6	35,4	73,3	15,6
<b>SD</b>	15,2	2,5	6,1	3,6	3,7	7,8	11,7	1,7
<b>SEM</b>	2,46	0,4	0,99	0,58	0,59	1,27	1,9	0,27

Tabelle 26: Netzhautdicke des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

### 3.6.3 Visus

Der durchschnittliche ETDRS-Visus des rechten Auges war 80,2 (SD 15,2), des linken Auges 82,5 (SD 7,4). Der Kontrastvisus betrug rechts 1,555 (SD 0,278), links 1,604 (SD 0,130) und beidäugig 1,68 (SD 0,1) (siehe Tabelle 27).

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	39	39	38	37	38
<b>Minimum</b>	2	64	0	1,28	1,44
<b>Maximum</b>	94	96	1,88	1,76	1,88
<b>Spannweite</b>	92	32	1,88	0,48	0,44
<b>Mittelwert</b>	80,2	82,5	1,555	1,604	1,68
<b>SD</b>	15,2	7,4	0,278	0,130	0,100
<b>SEM</b>	2,43	1,19	0,0451	0,0214	0,0162

Tabelle 27: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung.

### 3.7 Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsdauer 10 Jahre

Die Gruppe der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren (58 Diabetiker, 38 Männer (65,5%), 20 Frauen, 63,6 Jahre, SD 11,1, SEM 1,5, 37-78) wies im Vergleich zur Kontrollgruppe ein um  $17,1 \pm 2,3$  Jahre höheres Durchschnittsalter auf ( $p = <0,0001$ ). Bei drei Probanden wurde eine diabetische Retinopathie diagnostiziert, entsprechend einer Prävalenz der diabetischen Retinopathie von 5,2 %.

#### 3.7.1 OCT-A

Die mittlere Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,1949 (SD 0,0258), links 0,1883 (SD 0,0237), des mittleren Plexus rechts 0,2407 (SD 0,0354), links 0,2353 (SD 0,0454), des tiefen Plexus rechts 0,2433 (SD 0,0340), links 0,1861 (SD 0,0746) und der Choriokapillaris rechts 0,2495 (SD 0,0304), links 0,2409 (SD 0,0335). Die Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts im Mittel 0,0829 (SD 0,0105), links 0,0811 (SD 0,0101). Weitere Angaben zur Perfusionsdichte finden sich in der Tabelle 28.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	45	45	45	44	43	50	50	50	50	49
<b>Minimum</b>	0,1458	0,06552	0,1394	0,1656	0,1134	0,1348	0,06092	0,1486	0,08153	0,1632
<b>Maximum</b>	0,239	0,1033	0,3067	0,3016	0,3058	0,242	0,1065	0,4357	0,3988	0,3043
<b>Spannweite</b>	0,09319	0,03775	0,1673	0,136	0,1923	0,1072	0,04562	0,2871	0,3173	0,1411
<b>Mittelwert</b>	0,1949	0,0829	0,2407	0,2433	0,2495	0,1883	0,0811	0,2353	0,1861	0,2409
<b>SD</b>	0,0258	0,0105	0,0354	0,0340	0,0304	0,0237	0,0101	0,0454	0,0746	0,0335
<b>SEM</b>	0,00385	0,00157	0,00528	0,00512	0,00463	0,00335	0,00142	0,00642	0,01055	0,00479

Tabelle 28: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung.

### 3.7.2 Netzhautschichtdicke

Die Netzhautschichtdicke betrug im Durchschnitt rechts 340,1  $\mu\text{m}$  (SD 21,8), links 342  $\mu\text{m}$  (SD 19,8), die Dicke der RNFL rechts 21,3  $\mu\text{m}$  (SD 2,1), links 21,5  $\mu\text{m}$  (SD 2,3), der GCL rechts 48,4  $\mu\text{m}$  (SD 7,5), links 48,5  $\mu\text{m}$  (SD 7,0) der IPL rechts 41,6  $\mu\text{m}$  (SD 4,3), links 41,1  $\mu\text{m}$  (SD 4,7), der INL rechts 42,5  $\mu\text{m}$  (SD 4,3), links 42,7  $\mu\text{m}$  (SD 4,0), der OPL rechts 33,1  $\mu\text{m}$  (SD 7,5), links 31,8  $\mu\text{m}$  (SD 6,8), der ONL rechts 73,6  $\mu\text{m}$  (SD 13,9), links 74,6  $\mu\text{m}$  (SD 13,2) und des RPEs rechts 15,1  $\mu\text{m}$  (SD 1,6), links 15,3  $\mu\text{m}$  (SD 1,8). Weitere Angaben zur Netzhautschichtdicke finden sich in den Tabellen 29 und 30.

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	51	51	51	51	51	51	51	51
<b>Minimum</b>	249	18	25	27	35	23	30	12
<b>Maximum</b>	382	28	62	50	56	60	105	19
<b>Spannweite</b>	133	10	37	23	21	37	75	7
<b>Mittelwert</b>	340,1	21,3	48,4	41,6	42,5	33,1	73,6	15,1
<b>SD</b>	21,8	2,1	7,5	4,3	4,3	7,5	13,9	1,6
<b>SEM</b>	3,06	0,29	1,04	0,60	0,60	1,05	1,95	0,22

Tabelle 29: Netzhautschichtdicke des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	51	51	51	51	51	51	51	51
<b>Minimum</b>	291	18	25	27	30	24	35	12
<b>Maximum</b>	384	27	63	51	54	60	96	22
<b>Spannweite</b>	93	9	38	24	24	36	61	10
<b>Mittelwert</b>	342	21,5	48,5	41,1	42,7	31,8	74,6	15,3
<b>SD</b>	19,8	2,3	7,0	4,7	4,0	6,8	13,2	1,8
<b>SEM</b>	2,77	0,32	0,98	0,66	0,56	0,95	1,84	0,26

Tabelle 30: Netzhautschichtdicke des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

### 3.7.3 Visus

Der mittlere ETDRS-Visus des rechten Auges betrug 78,6 (SD 14,4), des linken Auges 80,6 (SD 8,9), der Kontrastvisus rechts 1,488 (SD 0,138), links 1,482 (SD 0,167) und beidäugig 1,608 (SD 0,112) (siehe Tabelle 31).

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	52	51	52	51	52
<b>Minimum</b>	15	54	1,16	0,92	1,24
<b>Maximum</b>	95	93	1,72	1,76	1,76
<b>Spannweite</b>	80	39	0,56	0,84	0,52
<b>Mittelwert</b>	78,6	80,6	1,488	1,482	1,608
<b>SD</b>	14,4	8,9	0,138	0,167	0,112
<b>SEM</b>	2,00	1,25	0,0191	0,0234	0,0155

Tabelle 31: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung.

### 3.8 Diabetes mellitus Typ 2: Erkrankungsdauer 15 Jahre

Drei der untersuchten Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 waren seit 15 Jahren erkrankt (3 Männer (100 %), 0 Frauen, 55 Jahre, SD 2,7, SEM 1,5, 52 – 57 Jahre). Ein Proband wies eine diabetische Retinopathie auf.

#### 3.8.1 OCT-A

Die durchschnittliche Perfusionsdichte betrug hier beim oberflächlichen Plexus rechts 0,2091 (SD 0,0058), links 0,1890 (SD 0,0136), beim mittleren Plexus rechts 0,2346 (SD 0,0301), links 0,2504 (SD 0,0119) beim tiefen Plexus rechts 0,2206 (SD 0,0328), links 0,1046 (SD 0,0058). Die mittlere Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus betrug rechts 0,0867 (SD 0,0011), links 0,0808 (SD 0,0085). Weitere Angaben zur Perfusionsdichte finden sich in Tabelle 32.

	Rechtes Auge					Linkes Auge				
	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris	Perfusionsdichte oberflächlicher Plexus	Gefäßdichte oberflächlicher Plexus	Perfusionsdichte mittlerer Plexus	Perfusionsdichte tiefer Plexus	Perfusionsdichte Choriokapillaris
<b>N</b>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>Minimum</b>	0,2049	0,08589	0,2133	0,1974	0,1803	0,1794	0,0748	0,242	0,1005	0,2331
<b>Maximum</b>	0,2132	0,08749	0,2559	0,2438	0,2586	0,1986	0,08678	0,2588	0,1087	0,2562
<b>Spannweite</b>	0,0082 55	0,00159 8	0,0426	0,0464	0,07836	0,01922	0,01198	0,0168	0,00820 1	0,02311
<b>Mittelwert</b>	0,2091	0,0867	0,2346	0,2206	0,2195	0,1890	0,0808	0,2504	0,1046	0,2447
<b>SD</b>	0,0058	0,0011	0,0301	0,0328	0,0554	0,0136	0,0085	0,0119	0,0058	0,0163
<b>SEM</b>	0,0041 3	0,00080	0,02130	0,02320	0,03918	0,00961	0,00599	0,00840	0,00410	0,01156

Tabelle 32: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung.

### 3.8.2 Netzhautschichtdicke

Die durchschnittliche Netzhautdicke betrug rechts 332  $\mu\text{m}$  (SD 15,7), links 340  $\mu\text{m}$  (SD 18,4), die mittlere Dicke der RNFL betrug rechts 20,3  $\mu\text{m}$  (SD 4,0), links 23  $\mu\text{m}$  (SD 2,8), der GCL rechts 42,3  $\mu\text{m}$  (SD 19,4), links 55  $\mu\text{m}$  (SD 1,4), der IPL rechts 36,3  $\mu\text{m}$  (SD 10,8), links 44  $\mu\text{m}$  (SD 2,8), der INL rechts 45  $\mu\text{m}$  (SD 1,7), links 44 (SD 2,8), der OPL rechts 34  $\mu\text{m}$  (SD 9,5), links 39,5  $\mu\text{m}$  (SD 20,5), der ONL rechts 70,3  $\mu\text{m}$  (SD 22,0), links 53,5  $\mu\text{m}$  (SD 24,8) und des RPEs rechts 15,7  $\mu\text{m}$  (SD 3,8), links 15  $\mu\text{m}$  (SD 2,8). Weitere Angaben zur Netzhautschichtdicke finden sich in den Tabellen 33 und 34.

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>Minimum</b>	318	16	20	24	43	25	48	13
<b>Maximum</b>	349	24	54	44	46	44	92	20
<b>Spannweite</b>	31	8	34	20	3	19	44	7
<b>Mittelwert</b>	332	20,3	42,3	36,3	45	34	70,3	15,7
<b>SD</b>	15,7	4,0	19,4	10,8	1,7	9,5	22	3,8
<b>SEM</b>	9,07	2,33	11,17	6,23	1	5,51	12,71	2,19

Tabelle 33: Netzhautschichtdicke des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

	<b>Gesamte Netzhaut</b>	<b>RNFL</b>	<b>GCL</b>	<b>IPL</b>	<b>INL</b>	<b>OPL</b>	<b>ONL</b>	<b>RPE</b>
<b>N</b>	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>Minimum</b>	327	21	54	42	42	25	36	13
<b>Maximum</b>	353	25	56	46	46	54	71	17
<b>Spannweite</b>	26	4	2	4	4	29	35	4
<b>Mittelwert</b>	340	23	55	44	44	39,5	53,5	15
<b>SD</b>	18,4	2,8	1,4	2,8	2,8	20,5	24,8	2,8
<b>SEM</b>	13	2	1	2	2	14,5	17,5	2

Tabelle 34: Netzhautschichtdicke des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung in  $\mu\text{m}$ .

### 3.8.3 Visus

Der mittlere ETDRS-Visus des rechten Auges betrug 75,7 (SD 14,5), des linken Auges 80 (SD 4,4), der Kontrastvisus rechts 1,213 (SD 0,635), links 1,507 (SD 0,234) und beidäugig 1,56 (SD 0,174) (siehe Tabelle 35).

	<b>Visus rechts</b>	<b>Visus links</b>	<b>Kontrastvisus rechts</b>	<b>Kontrastvisus links</b>	<b>Beidseitiger Kontrastvisus</b>
<b>N</b>	3	3	3	3	3
<b>Minimum</b>	59	77	0,48	1,24	1,36
<b>Maximum</b>	85	85	1,6	1,68	1,68
<b>Spannweite</b>	26	8	1,12	0,44	0,32
<b>Mittelwert</b>	75,7	80	1,213	1,507	1,56
<b>SD</b>	14,5	4,4	0,635	0,234	0,174
<b>SEM</b>	8,35	2,52	0,3668	0,1353	0,1007

Tabelle 35: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung.

## 3.9 Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalyse

### 3.9.1 Regressionsanalyse der Netzhautschichtdicke

Die untersuchten Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 waren, insbesondere bei längerer Diabeteserkrankung, somit älter als die Kontrollprobanden, zudem gab es mehr männliche Probanden. Jeweils ein Ausreißer fand sich für die Ganglienzellschicht (Wert 30  $\mu\text{m}$ ), die IPL (26  $\mu\text{m}$ ) und die INL (56  $\mu\text{m}$ ).

Die OPL zeigte 5 Ausreißer (51  $\mu\text{m}$ , 53  $\mu\text{m}$ , 53  $\mu\text{m}$ , 54  $\mu\text{m}$ , 55  $\mu\text{m}$ ). In der multiplen linearen Regressionsanalyse zeigte sich eine signifikante Abnahme der Schichtdicke mit dem Lebensalter für die gesamte Netzhaut, die Ganglienzellschicht, IPL, ONL und für das retinale Pigmentepithel (Abb. 12, Abb. 14, Abb. 15, Abb. 18, Abb. 19). INL und ONL waren bei Frauen dünner, für die gesamte Netzhaut ergab sich hinsichtlich des Geschlechts nur ein Trend zu einer dickeren Netzhaut bei Männern (Abb. 16, Abb. 18). In der multiplen linearen Regressionsanalyse haben sich Lebensalter und Geschlecht nicht als signifikante Prädiktoren der Dicke von RNFL und OPL erwiesen (Abb. 13, Abb. 17).

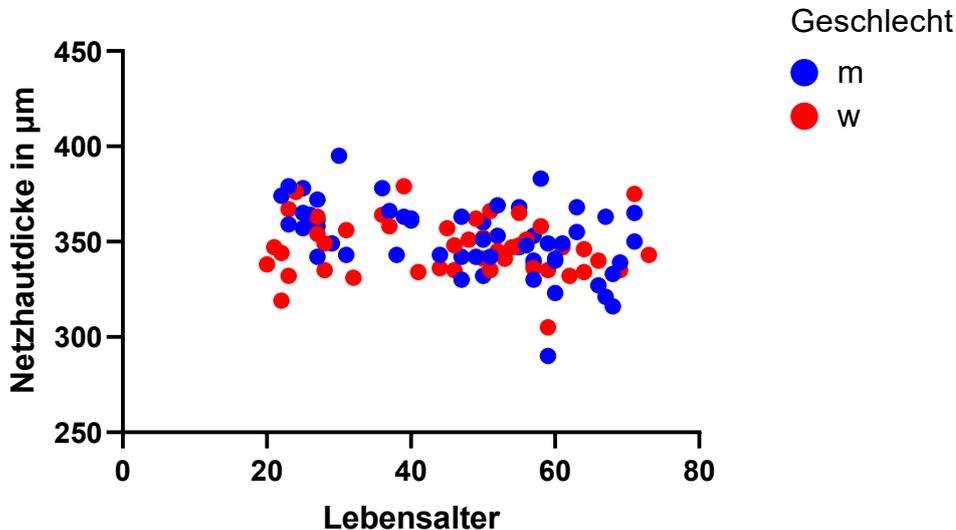


Abb. 12: Darstellung der Netzhautdicke des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der Netzhautdicke von 0,4  $\mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler = 0,1, 95%-KI -0,5786 – -0,1653,  $p=0,0005$ ), Frauen weisen einen Trend zur dünneren Netzhaut auf (-5,8  $\mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler = 3,2, 95%-KI -12,10 - 0,5689,  $p=0,074$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,1358 eine moderate Varianzaufklärung.

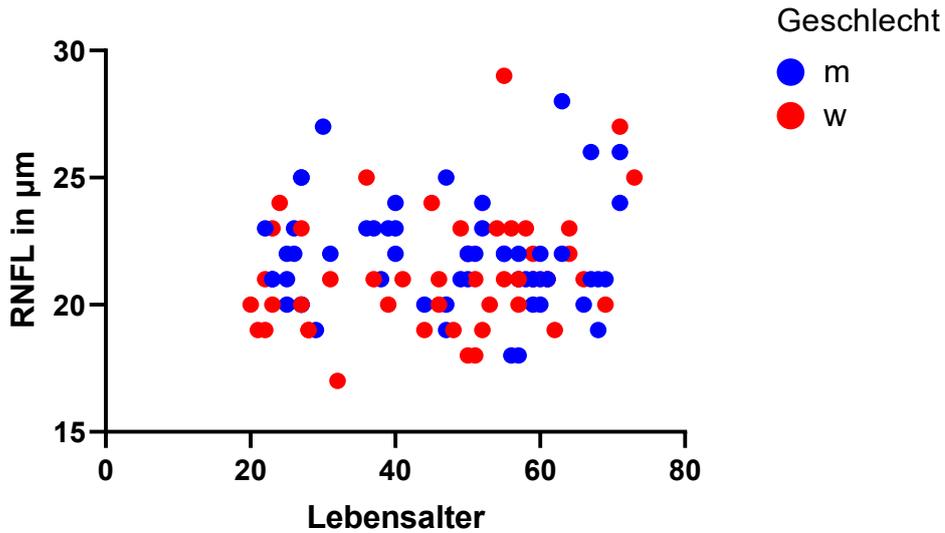


Abb. 13: In der multiplen linearen Regressionsanalyse haben sich Geschlecht (Schätzer  $-0,6 \mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler =  $0,4$ , 95%-KI  $-1,512 - 0,2442$ ,  $p=0,1552$ ) und Alter (Schätzer  $0,02 \mu\text{m}$ , Standardfehler  $0,01$ , 95%-KI  $-0,01146 - 0,04582$ ,  $p=0,2368$ ) nicht als signifikante Prädiktoren der RNFL-Dicke erwiesen.

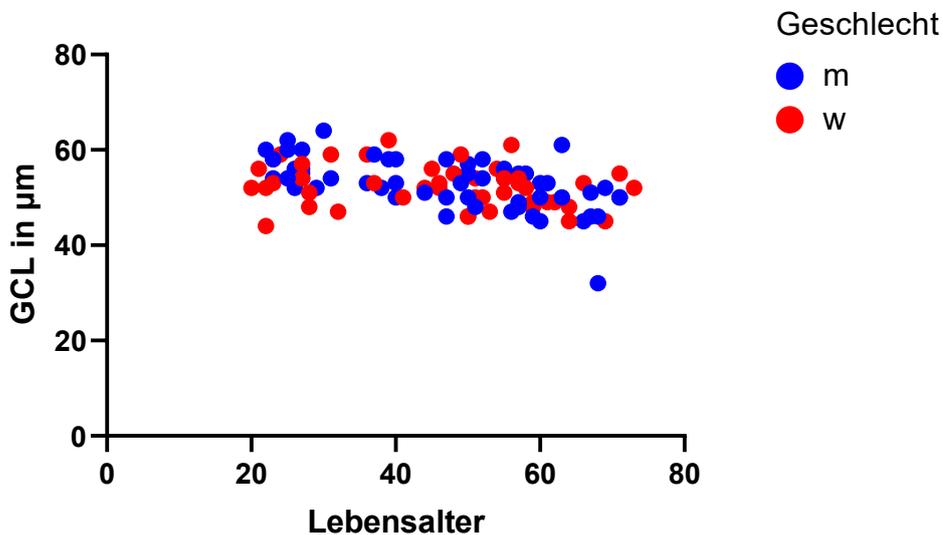


Abb. 14: Darstellung der Dicke der Ganglienzellschicht des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der Ganglienzellschichtdicke von  $0,1 \mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler =  $0,03$ , 95%-KI  $-0,2009 - -0,08424$ ,  $p= <0,0001$ ), das Geschlecht hat keinen Einfluss ( $-0,7 \mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler =  $0,9$ , 95%-KI  $-2,449 - 1,130$ ,  $p= 0,4662$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,1958$  eine moderate Varianzaufklärung.

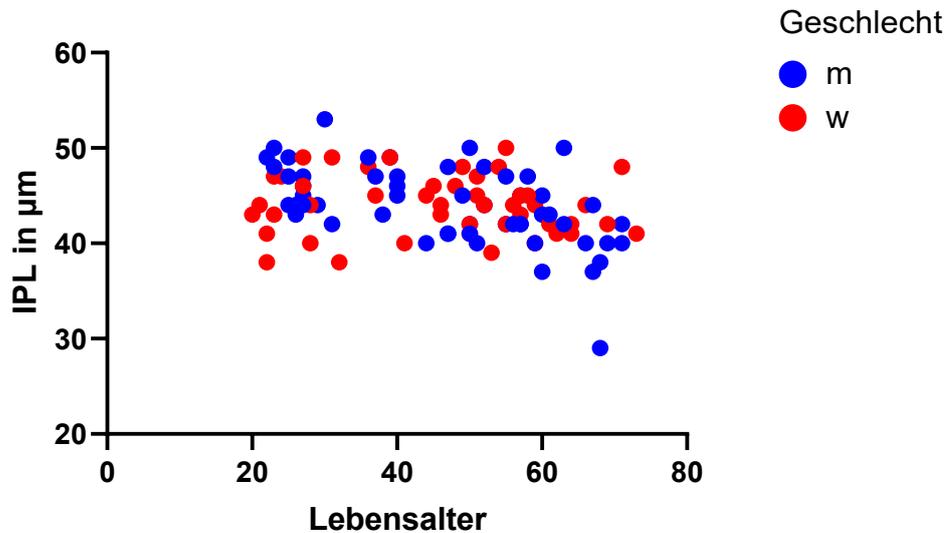


Abb. 15: Darstellung der Dicke der IPL des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der IPL-Dicke von  $0,1 \mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler =  $0,02$ , 95%-KI  $-0,1322 - -0,04269$ ,  $p = <0,0002$ ), das Geschlecht hat keinen Einfluss ( $-0,1 \mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler =  $0,7$ , 95%-KI  $-1,441 - 1,305$ ,  $p = 0,9219$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,133$  eine moderate Varianzaufklärung.

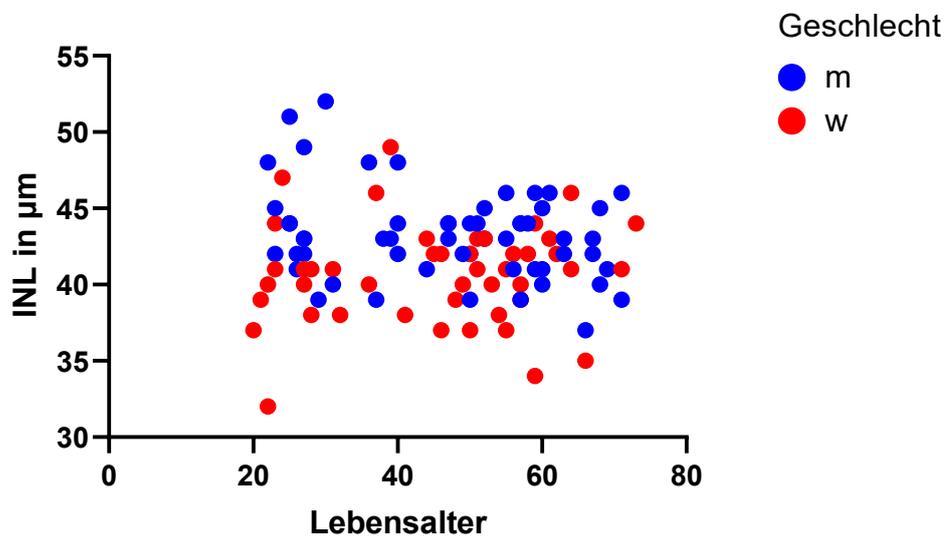


Abb. 16: Darstellung der Dicke der INL des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine um  $2,6 \mu\text{m}$  dünnere INL bei Frauen (Standardfehler =  $0,6$ , 95%-KI  $-3,846 - -1,361$ ,  $p = <0,0001$ ), das Lebensalter hat keinen Einfluss ( $-0,02 \mu\text{m}$  pro Jahr, Standardfehler =  $0,02$ , 95%-KI  $-0,06335 - 0,01813$ ,  $p = 0,2735$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,1555$  eine moderate Varianzaufklärung.

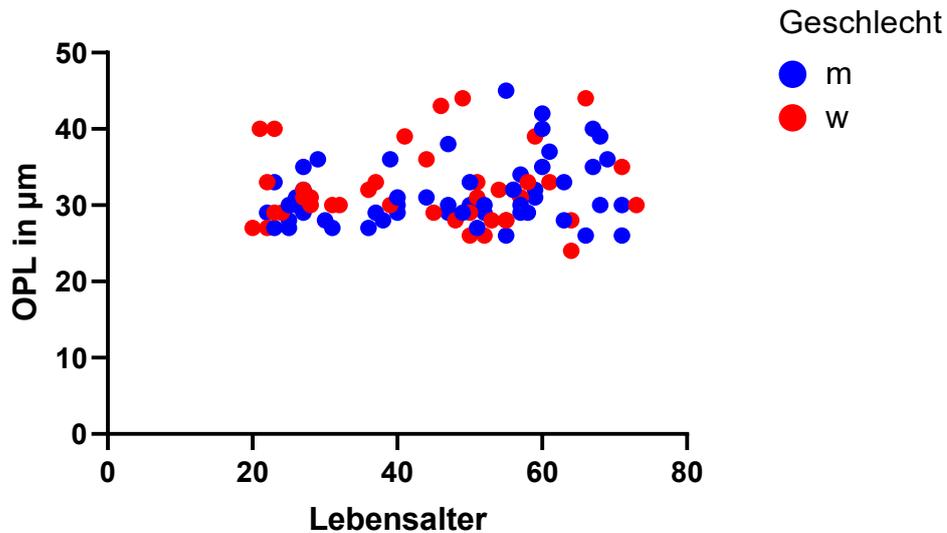


Abb. 17: In der multiplen linearen Regressionsanalyse haben sich Geschlecht (Schätzer 0,6 für Frauen, Standardfehler = 0,9, 95%-KI -1,263 – 2,439,  $p=0,5298$ ) und Alter (Schätzer 0,05 pro Jahr, Standardfehler 0,03, 95%-KI -0,01118 – 0,1085,  $p=0,1097$ ) nicht als signifikante Prädiktoren der OPL-Dicke erwiesen.

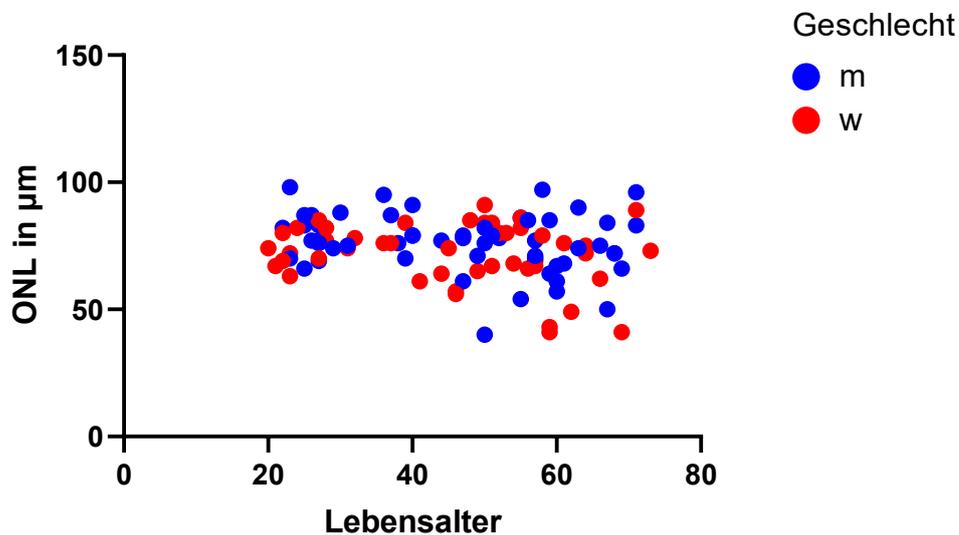


Abb. 18: Darstellung der Dicke der ONL des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine um 4,7  $\mu\text{m}$  dünnere ONL bei Frauen (Standardfehler = 2,3, 95%-KI -9,425 – -0,3131,  $p = 0,0365$ ) und eine Abnahme um 0,2  $\mu\text{m}$  pro Lebensjahr (Standardfehler = 0,07, 95%-KI -0,3170 – -0,01974,  $p= 0,0268$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,08503 eine schwache Varianzaufklärung.

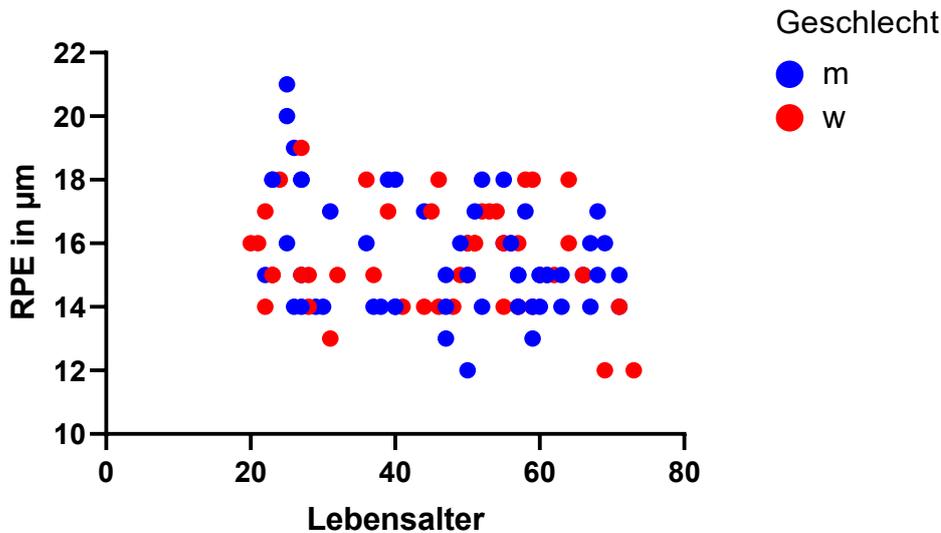


Abb. 19: Graphische Darstellung der Dicke des retinalen Pigmentepithels des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der RPE-Dicke von  $0,03 \mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler =  $0,01$ , 95%-KI  $-0,05291 - -0,008933$ ,  $p = 0,0063$ ), das Geschlecht hat keinen Einfluss ( $-0,1 \mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler =  $0,3$ , 95%-KI  $-0,7737 - 0,5744$ ,  $p = 0,7699$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,07321$  eine schwache Varianzaufklärung.

### 3.9.2 Regressionsanalyse der Perfusionsdichte der Choriokapillaris

Die Messwerte der Perfusionsdichte der Choriokapillaris der Kontrollprobanden wiesen einen Ausreißer auf (Wert:  $0,0796$ ). Die Messwerte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung wiesen ebenfalls einen Ausreißer auf (Wert:  $0,1134$ ). In der multiplen linearen Regressionsanalyse aller Probanden ohne diabetische Retinopathie zeigte sich ein Trend zu einer geringeren Perfusionsdichte der Choriokapillaris bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2.

Das Signifikanzniveau wurde mit einem p-Wert von  $0,0561$  jedoch knapp verfehlt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der gemessenen Perfusionsdichte mit dem Lebensalter ( $p = <0,0001$ ) (Abb. 20).

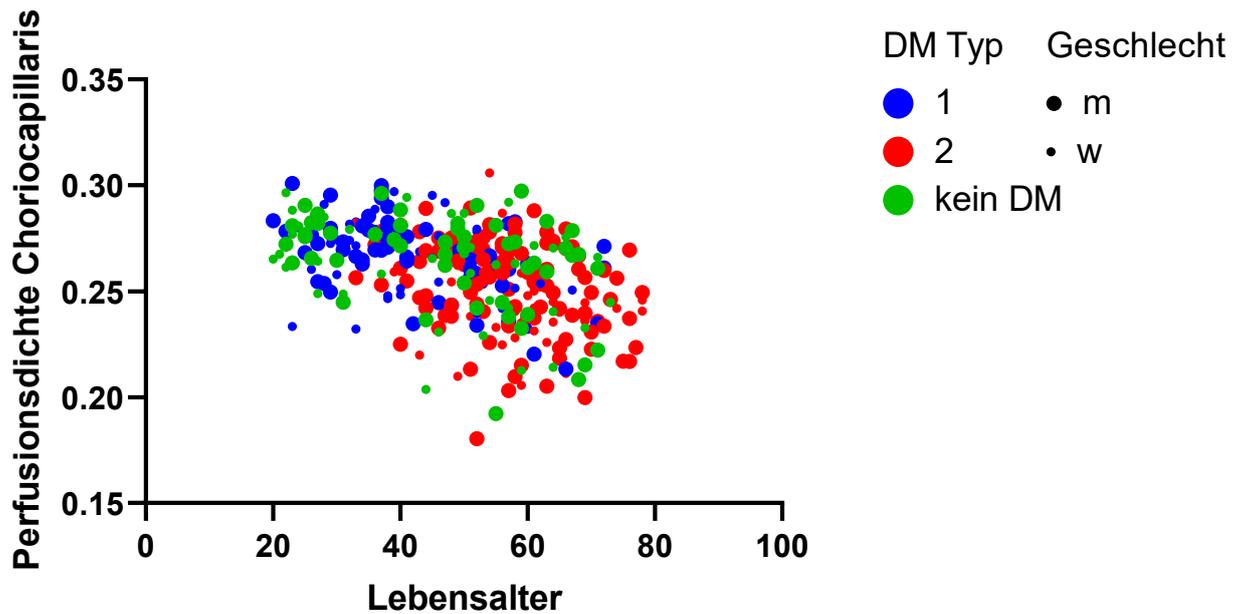


Abb. 20: Graphische Darstellung der Perfusionsdichte der Choriokapillaris der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 ohne diabetische Retinopathie sowie der Kontrollprobanden in Abhängigkeit von Lebensalter, Geschlecht und Diabetestyp. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der Perfusionsdichte mit dem Lebensalter (Schätzer - 0,0006 jährlich, Standardfehler =  $8,311e-005$ , 95%-KI -0,0007841 – -0,0004572,  $p = <0,0001$ ). Geschlecht (- 0,0040 für Frauen, Standardfehler = 0,0022, 95%-KI -0,008257 – 0,0002033,  $p = 0,062$ ) und Diabetesstatus (0,0002 für Typ-1-Diabetes, Standardfehler = 0,0028, 95%-KI -0,005345 – 0,005691,  $p = 0,9510$ . -0,0052 für Typ-2-Diabetes, Standardfehler 0,0027, 95%-KI -0,01057 – 0,0001356,  $p = 0,0561$ ) erreichen nicht das Signifikanzniveau. Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,2236 eine moderate Varianzaufklärung.

In der multiplen linearen Regressionsanalyse der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 der Baselinevisite erwies sich das Alter (jährliche Abnahme um -0,0005, Standardfehler 0,0001, 95%-KI -0,0007423 – -0,0002529,  $p = 0,0001$ ), nicht aber das Geschlecht (Zunahme um 0,0045 bei Männern, Standardfehler 0,0037, 95%-KI -0,002831 – 0,01190,  $p = 0,2251$ ) oder die Diabeteserkrankung (+0,0044, Standardfehler 0,0043, 95%-KI -0,004138 – 0,01291,  $p = 0,3102$ ) als Prädiktor der Perfusionsdichte der Choriokapillaris. Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,1592 eine moderate Varianzaufklärung.

Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Baseline zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Diabeteserkrankung oder des Geschlechts, sondern des Alters (Alter: Abnahme um 0,0006 jährlich, 95%-KI -0,0008854 – 0,0003714, Standardfehler 0,0001,  $p = <0,0001$ . Geschlecht: + 0,0067 für Männer, 95%-KI -0,0004592 – 0,01391, Standardfehler 0,0036,  $p = 0,0663$ . Diabeteserkrankung -0,0047, 95%-KI -0,01214 – 0,002752, Standardfehler 0,0038,  $p = 0,2147$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,1876 eine moderate Varianzaufklärung.

Nach 5-jähriger Erkrankung zeigte die multiple lineare Regressionsanalyse bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 keinen Einfluss der Diabeteserkrankung oder des Geschlechts, sondern des Lebensalters (Diabeteserkrankung:  $-0,0013$ , Standardfehler  $0,0038$ , 95%-KI  $-0,008773 - 0,006089$ ,  $p = 0,7214$ . Geschlecht:  $-0,0036$  bei Frauen, Standardfehler  $0,0034$ , 95%-KI  $-0,01038 - 0,003257$ ,  $p = 0,3034$ , Alter:  $-0,0006$  pro Jahr, Standardfehler  $= 0,0001$ , 95%-KI  $-0,0008612 - -0,0003877$ ,  $p = <0,0001$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,1881$  eine moderate Varianzaufklärung.

Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 mit 5-jähriger Erkrankung zeigte sich hingegen eine signifikant reduzierte Perfusionsdichte der Choriokapillaris ( $-0,0084$  für Diabetiker, SD  $0,0036$ ,  $p = 0,0210$ ). Außerdem zeigte sich in der multiplen linearen Regressionsanalyse eine Abnahme mit dem Alter ( $-0,0005$  pro Jahr, SD  $= 0,0001$ ,  $p = <0,0001$ ). Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss (siehe Abb. 21).

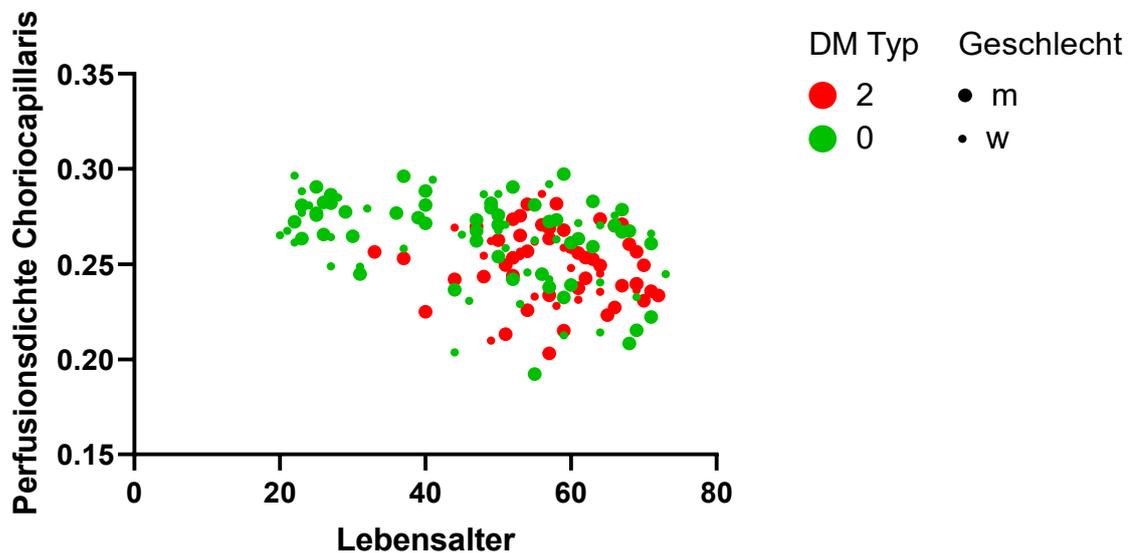


Abb. 21: Graphische Darstellung der Perfusionsdichte der Choriokapillaris von Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung und Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter, Geschlecht und Diabetesstatus ( $-0,0084$  für Diabetiker, Standardfehler  $0,0036$ , 95%-KI  $-0,01555 - -0,001291$ ,  $p = 0,0210$ . Alter:  $-0,0005$  pro Jahr, Standardfehler  $= 0,0001$ ,  $-0,0007751 - -0,0002871$ ,  $p = <0,0001$ . Geschlecht:  $+ 0,004007$  für Männer, Standardfehler  $0,0035$ , 95%-KI  $= -0,002834 - 0,01085$ ,  $p = 0,2489$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,1968$  eine moderate Varianzaufklärung.

Nach 10-jähriger Diabeteserkrankung zeigte sich bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 erneut keine Abhängigkeit der Perfusionsdichte der Choriokapillaris von der Diabeteserkrankung, sondern vom Lebensalter (Alter:  $-0,0006$  pro Jahr, Standardfehler  $= 0,0001$ , 95%-KI:  $-0,0008508 - -0,0003739$ ,  $p = <0,0001$ . Geschlecht:  $-0,0066$  bei Frauen, Standardfehler  $= 0,0037$ , 95%-KI  $-0,01386 - 0,0007573$ ,  $p = 0,0785$ . Diabeteserkrankung:  $-0,0005$  bei Diabetikern, Standardfehler  $= 0,0041$ , 95%-KI,  $-0,008639 - 0,007583$ ,  $p = 0,8976$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,1898$  eine moderate Varianzaufklärung.

Bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigte sich nach 10-jähriger Erkrankung kein signifikanter Einfluss des Diabetesstatus auf die Perfusionsdichte der Choriokapillaris (Alter:  $-0,0007$  pro Lebensjahr, Standardfehler  $0,0002$ , 95%-KI  $-0,001015 - -0,0004055$ ,  $p = <0,0001$ . Geschlecht:  $-0,0023$  bei Frauen, Standardfehler  $= 0,0046$ , 95%-KI  $-0,01148 - 0,006821$ ,  $p = 0,6153$ . Diabetesstatus:  $0,0025$  bei Diabetikern, Standardfehler  $0,0054$ , 95%-KI  $-0,008208 - 0,01317$ ,  $p = 0,6468$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,1607$  eine moderate Varianzaufklärung.

### 3.9.3 Regressionsanalyse bei Probanden mit diabetischer Retinopathie

In der multiplen linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie auch innerhalb der Probanden mit Diabetes mellitus ein signifikanter Prädiktor für eine geringere Gefäßdicke im oberflächlichen Plexus ist ( $p = 0,0323$ ) (siehe Abbildung 22). Das Stadium der diabetischen Retinopathie war hingegen kein Prädiktor für die Flussdicke im oberflächlichen ( $p = 0,1872$ ), mittleren ( $p = 0,1366$ ) oder tiefen ( $p = 0,8150$ ) Plexus. Ferner zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf die Netzhautschichtdicke (gesamte Netzhaut:  $p = 0,1701$ , RNFL:  $p = 0,1353$ , GCL:  $p = 0,3609$ , IPL:  $p = 0,8618$ , INL:  $p = 0,4156$ , OPL:  $p = 0,4779$ , ONL:  $p = 0,2709$ , RPE:  $p = 0,2688$ ) den ETDRS- ( $p = 0,2055$ ) oder den Kontrastvisus ( $p = 0,5466$ ) (weitere Daten im Anhang).

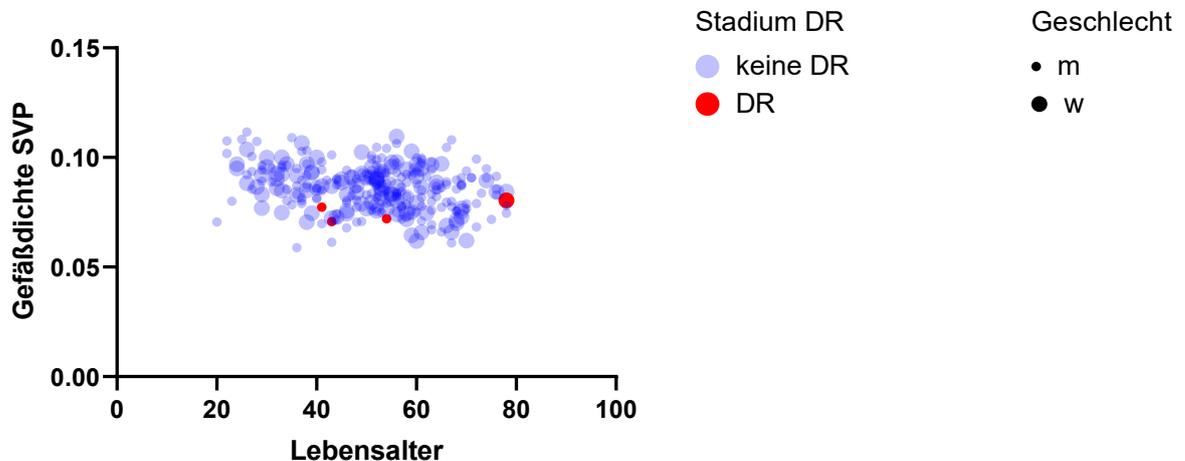


Abb. 22: Darstellung der Gefäßdicke des oberflächlichen Plexus der Probanden mit Diabetes mellitus in Abhängigkeit vom Stadium der diabetischen Retinopathie (milde nichtproliferative diabetische Retinopathie oder keine diabetische Retinopathie), Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine geringere Gefäßdicke bei Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ( $-0,0107$  Standardfehler  $= 0,0050$ , 95%-KI  $-0,02056 - -0,0009153$   $p = 0,0323$ ) und eine Abnahme mit dem Lebensalter ( $-0,0002$  pro Jahr, Standardfehler  $4,388e-005$ , 95%-KI  $-0,0002849 - -0,0001121$ ,  $p = <0,0001$ ), das Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluss ( $-0,0013$  für Frauen, Standardfehler  $= 0,0012$ , 95%-KI  $-0,003719 - 0,001106$ ,  $p = 0,2874$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von  $0,08553$  eine schwache Varianzaufklärung.

## 3.10 Ergebnisse der *mixed models*

### 3.10.1 OCT-A

Die Berechnung im *mixed model* zeigte, dass grundsätzlich ein signifikanter Alterseffekt vorlag, sowohl bei der Perfusionsdichte als auch bei den Parametern der diabetischen Neurodegeneration. Zum Teil lag zudem ein Einfluss des Geschlechts vor. Nach Adaptierung an diese Einflussfaktoren zeigte sich für einige der Messungen dennoch ein signifikanter Einfluss des Diabetes mellitus.

Diabetes mellitus Typ 2 bewirkte bereits innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung eine signifikant verringerte Perfusionsdichte im oberflächlichen Gefäßplexus (Tabelle 36). Nach Elimination des Einflusses der Arteriolen blieb dieser Effekt erhalten (Tabelle 37). Nach 10-jähriger Erkrankung führten Diabetes mellitus Typ 1 und 2 zu einer signifikant verringerten Perfusionsdichte im oberflächlichen Plexus. Nach 15 Jahren nahm die Perfusionsdichte weiter ab, der Schätzer erreichte hier jedoch, bei geringer Gruppengröße, keine Signifikanz. Männer wiesen eine höhere Perfusionsdichte im oberflächlichen Plexus auf, nach Elimination der Arteriolen bestand hierfür keine Signifikanz mehr (Tabelle 36, Tabelle 37).

Beim intermediären Kapillarplexus zeigte sich eine signifikante Abnahme der Perfusionsdichte mit dem Alter, jedoch kein Diabeteseffekt. Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Perfusionsdichte (Tabelle 38).

Beim tiefen Kapillarplexus zeigte sich zur Baseline und nach 5 Jahren noch kein Einfluss des Diabetes mellitus. Nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren bewirkten Diabetes mellitus Typ 1 und 2 eine signifikante Abnahme der Perfusionsdichte. Nach einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren wurde der Einfluss des Diabetes mellitus noch größer. Die Perfusionsdichte nahm außerdem mit dem Alter ab. Männer wiesen einen Trend zur höheren Perfusionsdichte auf (Tabelle 39).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				0,2311	0,0048	367	48,37	<0,0001
<b>Alter</b>				-0.0005	0.0001	367	-5.56	<0,0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.0066	0.0022	367	3,03	0,0026
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.0030	0.0035	367	0.88	0.3792
<b>Diabetestyp</b>		2		-0.0071	0.0032	367	-2.21	0.0276
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	0.0008	0.0030	367	0.27	0.7856
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.0068	0.0033	367	-2.10	0.0365
<b>Diabetesdauer</b>			15	-0.0082	0.0119	367	-0.69	0.4884
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 36: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Perfusionsdichte des oberflächlichen Gefäßplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung weisen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 im Modell eine signifikant verringerte Perfusionsdichte im oberflächlichen Plexus auf (grün markiert). Nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren wird für beide Diabetikertypen eine signifikant verringerte Perfusionsdichte geschätzt (blau markiert). Männer weisen eine höhere Perfusionsdichte auf (gelb markiert), mit dem Lebensalter verringert sich die Perfusionsdichte (orange markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetes-dauer	Schätzer	Standard-fehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				0.0987	0.0021	367	45.99	<0.0001
<b>Alter</b>				-0.0002	0.00004	367	-4.75	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.0013	0.0010	367	1.36	0.1750
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.0015	0.0016	367	-0.95	0.3407
<b>Diabetestyp</b>		2		-0.0034	0.0014	367	-2.37	0.0184
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	0.0008	0.0013	367	0.60	0.5472
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.0027	0.0015	367	-1.87	0.0618
<b>Diabetesdauer</b>			15	-0.0048	0.0053	367	-0.89	0.3727
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 37: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Gefäßdichte des oberflächlichen Gefäßplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung weisen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 im Modell eine signifikant verringerte Gefäßdichte im oberflächlichen Plexus auf (grün markiert). Mit dem Lebensalter verringert sich die Gefäßdichte (orange markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				0.2984	0.0058	366	51.65	<.0001
<b>Alter</b>				-0.0009	0.0001	366	8.14	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.0024	0.0026	366	0.89	0.3732
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.0040	0.0042	366	-0.96	0.3380
<b>Diabetestyp</b>		2		-0.0043	0.0038	366	-1.12	0.2647
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-0.0015	0.0036	366	-0.43	0.6664
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.0056	0.0039	366	-1.42	0.1573
<b>Diabetesdauer</b>			15	-0.0082	0.0143	366	-0.57	0.5672
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 38: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Perfusionsdichte des mittleren Kapillarplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Nur das Lebensalter hat einen signifikanten Einfluss auf die Perfusionsdichte des mittleren Plexus (orange markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				0.3046	0.0095	366	32.20	<.0001
<b>Alter</b>				-0.0013	0.0002	366	-7.43	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.0076	0.0043	366	1.75	0.0805
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.0074	0.0069	366	-1.08	0.2790
<b>Diabetestyp</b>		2		0.0014	0.0063	366	0.22	0.8277
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-0.0009	0.0058	366	-0.16	0.8749
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.0177	0.0064	366	-2.76	0.0062
<b>Diabetesdauer</b>			15	-0.0647	0.0232	366	-2.79	0.0055
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 39: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Perfusionsdichte des tiefen Kapillarplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Für den tiefen Plexus wird erst bei ab einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren eine signifikant verringerte Perfusionsdichte geschätzt (blau bzw. violett markiert).

### 3.10.2 Netzhautschichtdicke

Die Dicke der gesamten Netzhaut nahm mit dem Lebensalter ab. Männer wiesen eine dickere Netzhaut auf, passend zum Trend der Regressionsanalyse der Kontrollprobanden (Abb. 12). Ein Einfluss des Diabetes mellitus auf die Netzhautdicke war hier nicht erkennbar (Tabelle 40).

Die RNFL war bei Männern dicker, ein Alters- oder Diabeteseffekt zeigte sich nicht (Tabelle 41).

Die Schichtdicken von Ganglienzellschicht und IPL nahmen mit dem Alter ab, ein Diabeteseffekt oder ein Einfluss des Geschlechts zeigten sich nicht (Tabelle 42, Tabelle 43).

Bei der INL zeigte sich nur eine Abhängigkeit der Schichtdicke vom Geschlecht, mit einer dickeren INL bei Männern (Tabelle 44).

Bei der OPL zeigte sich eine Zunahme der Schichtdicke mit dem Lebensalter (Tabelle 45), wobei dieser Effekt bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus das Signifikanzniveau nicht mehr erreichte (Tabelle 46).

Die ONL war bei Männern dicker und die Schichtdicke nahm mit dem Lebensalter ab. Bei einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren bewirken Diabetes mellitus Typ 1 und 2 eine dünnere ONL (Tabelle 47).

Die Schichtdicke des retinalen Pigmentepithels nahm mit dem Lebensalter ab, die weiteren unabhängigen Variablen zeigten keinen signifikanten Effekt (Tabelle 48).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				363.1	3.6	415	101.16	<.0001
<b>Alter</b>				-0.4	0.1	415	-5.48	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			6.3	1.6	415	3.92	0.0001
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-1.8	2.5	415	-0.71	0.4776
<b>Diabetestyp</b>		2		-1.6	2.4	415	-0.67	0.5016
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-3.2	2.1	415	-1.49	0.1372
<b>Diabetesdauer</b>			10	0.6	2.4	415	0.27	0.7858
<b>Diabetesdauer</b>			15	-10	9.3	415	-1.07	0.2833
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 40: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Netzhautdicke, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Die Netzhautschichtdicke nimmt mit dem Lebensalter ab (orange markiert), Männer haben die dickere Netzhaut (gelb markiert). Ein signifikanter Einfluss des Diabetes mellitus auf die Netzhautdicke zeigt sich nicht.

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetes-dauer	Schätzer	Standard-fehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				20.9	0.5	415	41.88	<.0001
<b>Alter</b>				0.007	0.009	415	0.71	0.4787
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.6	0.2	415	2.71	0.0070
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.3	0.3	415	-0.89	0.3746
<b>Diabetestyp</b>		2		-0.3	0.3	415	-0.87	0.3858
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	0.6	0.3	415	1.91	0.0574
<b>Diabetesdauer</b>			10	0.1	0.3	415	0.34	0.7355
<b>Diabetesdauer</b>			15	1.3	1.3	415	1.01	0.3112
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 41: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke der RNFL, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Männer weisen eine dickere RNFL auf (gelb markiert). Ein signifikanter Effekt des Diabetes mellitus auf die Schichtdicke der RNFL liegt nicht vor.

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				59.6	1.2	415	50.45	<.0001
<b>Alter</b>				-0.2	0.02	415	-7.20	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.7	0.5	415	1.41	0.1587
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.9	0.8	415	-1.15	0.2494
<b>Diabetestyp</b>		2		-0.8	0.8	415	-1.02	0.3084
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-0.2	0.7	415	-0.31	0.7545
<b>Diabetesdauer</b>			10	0.1	0.8	415	0.08	0.9394
<b>Diabetesdauer</b>			15	0.5	3.1	415	0.16	0.8760
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 42: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke der Ganglienzellschicht, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Es zeigt sich nur eine Abnahme der Ganglienzellschicht mit dem Lebensalter (orange markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				48.3	0.8	415	60.96	<.0001
<b>Alter</b>				-0.1	0.01	415	-7.17	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.6	0.4	415	1.57	0.1169
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.7	0.6	415	-1.27	0.2042
<b>Diabetestyp</b>		2		-0.3	0.5	415	-0.63	0.5303
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-0.4	0.5	415	-0.76	0.4476
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.004	0.5	415	-0.01	0.9944
<b>Diabetesdauer</b>			15	-0.5	2.1	415	-0.24	0.8090
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 43: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke der IPL, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Es zeigt sich nur eine Abnahme der IPL mit dem Lebensalter (orange markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				40.9	0.9	415	47.59	<.0001
<b>Alter</b>				0.002	0.002	415	0,1	0.9197
<b>Geschlecht</b>	männlich			2.2	0.4	415	5.83	<.0001
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		0.3	0.6	415	0.58	0.5634
<b>Diabetestyp</b>		2		0.1	0.6	415	0.22	0.8293
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-0.3	0.5	415	-0.57	0.5673
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.3	0.6	415	-0.55	0.5854
<b>Diabetesdauer</b>			15	1.2	2.2	415	0.52	0.6046
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 44: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke der INL, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Männer weisen die dickere INL auf (gelb markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				31.4	1.4	415	22.52	<.0001
<b>Alter</b>				0.1	0.03	415	1.97	0.0491
<b>Geschlecht</b>	männlich			-1.1	0.6	415	-1.71	0.0886
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		1	1	415	1,00	0.3161
<b>Diabetestyp</b>		2		0.5	0.5	415	-0.50	0.6147
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-1.4	0.8	415	-1.63	0.1032
<b>Diabetesdauer</b>			10	0.1	0.1	415	0.13	0.9002
<b>Diabetesdauer</b>			15	2.5	3.6	415	0.68	0.4946
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 45: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke der OPL, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Die Schichtdicke der OPL nimmt mit dem Lebensalter zu (gelb markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				32.6	1.2	416	26.55	<.0001
<b>Alter</b>				<b>0.03</b>	0.02	416	1.26	<b>0.2084</b>
<b>Geschlecht</b>	männlich			-1.2	0.6	416	1.89	0.0592
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetesstatus</b>		Diabetes		0				
<b>Diabetesstatus</b>		Kein Diabetes		-0.2	0.9	416	-0.18	0.8541
<b>Diabetesdauer</b>			5	-1.3	0.8	416	-1.55	0.1218
<b>Diabetesdauer</b>			10	0.3	0.9	416	0.37	0.7089
<b>Diabetesdauer</b>			15	2.6	3.6	416	0.71	0.4798
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 46: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke der OPL bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesstatus und Diabetesdauer. Bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus zeigt sich die Zunahme der Schichtdicke der OPL mit dem Lebensalter nicht mehr (Fettschrift).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				77.2	2.4	415	32.25	<.0001
<b>Alter</b>				-0.1	0.04	415	-2.47	0.0140
<b>Geschlecht</b>	männlich			2.8	1.1	415	2.62	0.0092
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-1.3	1.7	415	-0.77	0.4443
<b>Diabetestyp</b>		2		0.8	1.6	415	0.49	0.6250
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-0.7	1.4	415	-0.46	0.6473
<b>Diabetesdauer</b>			10	0.7	1.6	415	0.46	0.6467
<b>Diabetesdauer</b>			15	-14.7	6.2	415	-2.36	0.0185
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 47: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke der ONL, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Die Schichtdicke der ONL nimmt mit dem Lebensalter ab (orange markiert), sie ist bei Männern höher (gelb markiert). Bei einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren zeigt sich ein signifikanter Diabeteseffekt (violett markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetes-dauer	Schätzer	Standard-fehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				16.3	0.4	415	46.39	<.0001
<b>Alter</b>				-0.02	0.007	415	-2.58	0.0103
<b>Geschlecht</b>	männlich			0.1	0.2	415	0.49	0.6241
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.03	0.2	415	-0.14	0.8885
<b>Diabetestyp</b>		2		0.1	0.2	415	0.37	0.7087
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	-0.3	0.2	415	-1.43	0.1524
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.02	0.2	415	-0.10	0.9227
<b>Diabetesdauer</b>			15	0.4	0.9	415	0.40	0.6894
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 48: *Mixed-effect model* mit Schätzern für die Dicke des retinalen Pigmentepithels, Angaben in  $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Für das RPE zeigt sich nur eine Abnahme der Schichtdicke mit dem Lebensalter (orange markiert).

### 3.10.3 Visus

Der Visus nahm mit dem Alter ab. Zur Baseline und nach 5 Jahren zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Diabetesstatus. Nach 10 Jahren wurde für Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 ein schlechterer Visus geschätzt, wobei dieser Effekt bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus nicht mehr signifikant war (Tabelle 49, Tabelle 50). Männer wiesen den schlechteren Kontrastvisus auf, ferner nahm der Kontrastvisus mit dem Alter ab. Ein Diabetesereffekt zeigte sich nicht (Tabelle 51).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				91.8	1.7	403	53.93	<.0001
<b>Alter</b>				-0.2	0.03	403	-4.92	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			-1.1	0.8	403	-1.42	0.1574
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		0.9	1.2	403	0.76	0.4458
<b>Diabetestyp</b>		2		0.1	1.1	403	0,05	0.9602
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	0.5	1	403	0,53	0.5963
<b>Diabetesdauer</b>			10	-2.3	1.1	403	-2.03	0.0434
<b>Diabetesdauer</b>			15	-0.8	4.4	403	-0.18	0.8595
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 49: *Mixed-effect model* mit Schätzern für den ETDRS-Visus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Der Visus nimmt mit dem Lebensalter ab. Bei einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren führen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 zu einem schlechteren Visus (blau markiert).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetes- dauer	Schätzer	Standard- fehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				92.8	1.5	404	61.57	<.0001
<b>Alter</b>				-0.2	0.03	404	-6.17	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			-1.1	0.8	404	-1.51	0.1322
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetesstatus</b>		Diabetes		0				
<b>Diabetesstatus</b>		Kein Diabetes		-0.4	1	404	-0.40	0.6861
<b>Diabetesdauer</b>			5	0.6	1	404	0.58	0.5633
<b>Diabetesdauer</b>			10	<b>-2.1</b>	1.1	404	-1.92	<b>0.0553</b>
<b>Diabetesdauer</b>			15	-0.7	4.4	404	-0.16	0.8702
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 50: *Mixed-effect model* mit Schätzern für den ETDRS-Visus bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesstatus und Diabetesdauer. Bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus zeigt sich weiterhin eine Visusabnahme mit dem Alter (orange markiert), jedoch auch nach 10 Jahren kein Diabeteseffekt (Fettschrift).

Effekt	Geschlecht	Diabetestyp	Diabetesdauer	Schätzer	Standardfehler	DF	t-Wert	P-Wert
<b>Intercept</b>				1.839	0.026	396	69.58	<.0001
<b>Alter</b>				-0.005	0.0005	396	-10.09	<.0001
<b>Geschlecht</b>	männlich			-0.03	0.012	396	-2.16	0.0317
<b>Geschlecht</b>	weiblich			0				
<b>Diabetestyp</b>		1		-0.010	0.018	396	-0,56	0.5748
<b>Diabetestyp</b>		2		-0.020	0.017	396	-0.93	0.3547
<b>Diabetestyp</b>		Kein Diabetes		0				
<b>Diabetesdauer</b>			5	0.018	0.015	396	1.17	0.2447
<b>Diabetesdauer</b>			10	-0.008	0.017	396	-0.50	0.6197
<b>Diabetesdauer</b>			15	0.008	0.066	396	0.12	0.9068
<b>Diabetesdauer</b>			0	0				

Tabelle 51: *Mixed-effect model* mit Schätzern für den Kontrastvisus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Es zeigt sich eine Abnahme des Kontrastvisus mit dem Alter (orange markiert). Männer haben einen schlechteren Kontrastvisus (gelb markiert). Es zeigt sich kein Einfluss des Diabetes mellitus.

## 4 Diskussion

Mit der vorliegenden Untersuchung kann gezeigt werden, dass sich bei präklinischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung des Diabetes mellitus mittels OCT-A mikrovaskuläre Schäden nachweisen lassen. So fand sich ein verringerter Blutfluss im oberflächlichen Gefäßplexus der Makula (Tabelle 36). Dieser verringerte Blutfluss ließ sich auch dann noch nachweisen, wenn der Einfluss des Gefäßdurchmessers herausgerechnet wurde (Tabelle 37). Der verringerte Blutfluss in der Makula ist damit auf einen Untergang von Kapillaren zurückzuführen [36]. Dabei zeigten sich diese Gefäßveränderungen, ohne dass zugleich eine diabetische retinale Neurodegeneration nachgewiesen werden konnte. So ließ sich in der untersuchten Kohorte zu diesem Zeitpunkt weder eine reduzierte Kontrastsensitivität noch eine Atrophie der inneren Netzhautschichten nachweisen. Auch der ETDRS-Visus war normal. Somit lag weder eine funktionelle noch eine strukturelle Neurodegeneration vor - mikrovaskuläre Veränderungen gehen der diabetischen Neurodegeneration hier also voraus.

Im tiefen Kapillarplexus lag im ersten Jahr nach Diagnosestellung des Diabetes mellitus Typ 2 noch kein signifikant reduzierter Blutfluss vor. Dieser nahm mit zunehmender Krankheitsdauer jedoch ab, sodass hier nach 10 Jahren Erkrankungsdauer ein signifikanter Unterschied zur Situation bei Nichtdiabetikern bestand (Tabelle 39). Nach 15 Jahren zeigte sich der Unterschied zu Nichtdiabetikern deutlicher (Tabelle 39). Im hier verwendeten Modell galt dies sowohl für Typ-2- als auch für Typ-1-Diabetiker. Somit zeigte sich nach längerer Dauer der Diabeteserkrankung auch im tiefen Plexus ein reduzierter Blutfluss, noch bevor eine Neurodegeneration nachweisbar war (Tabelle 39). Im mittleren Plexus zeigte sich hingegen innerhalb der ersten 15 Erkrankungsjahre kein signifikanter Diabeteseffekt. Die drei Plexus sind damit bei der beginnenden diabetischen Netzhauterkrankung unterschiedlich betroffen, mit den ersten Veränderungen im oberflächlichen Plexus, späteren Veränderungen im tiefen Plexus und fehlender oder möglicherweise erst im späteren Krankheitsverlauf auftretender Beteiligung des mittleren Plexus.

Die Choriokapillaris wies nur bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung eine reduzierte Perfusionsdichte auf (Abb. 21). Nach 10-jähriger Erkrankung lag dieser Effekt jedoch nicht mehr vor, sodass unklar bleibt, ob es sich hier wirklich um einen Diabeteseffekt handelt. In der Literatur wird aktuell nicht von einem Einfluss eines präklinischen Diabetes mellitus auf die Perfusionsdichte der Choriokapillaris ausgegangen [50]. In den drei Plexus zeigte sich zudem eine Abnahme der Perfusionsdichte und Gefäßdichte mit dem Alter (Tabelle 36 – 39). Männer hatten zudem im oberflächlichen Gefäßplexus eine signifikant höhere Perfusionsdichte (Tabelle 36).

In der vorliegenden Untersuchung wiesen Diabetiker ohne diabetische Retinopathie somit in Übereinstimmung mit diversen Publikationen bereits vor dem Vorliegen einer klassischen diabetischen Retinopathie eine reduzierte Perfusionsdichte im oberflächlichen [33] [43] [44]

[45] und im tiefen Plexus [32] [33] [43] [44] auf (Tabelle 36, 39). Andere Autoren hatten zuvor mittels OCT-A generell keine signifikanten Änderungen der Gefäßparameter in der Makula [35] [36] [56] [57] oder keine signifikante Abnahme der Perfusions- oder Gefäßdichte [31] [38] bei präklinischen Diabetikern im Vergleich zu Gesunden feststellen können. Eine aktuelle Metaanalyse hatte bei präklinischen Typ-2-Diabetikern eine vergrößerte FAZ und eine reduzierte Perfusionsdichte des oberflächlichen und des tiefen Plexus gezeigt. Die Choriokapillaris wies präklinisch keine reduzierte Perfusionsdichte auf. Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 waren hingegen von den präklinischen Veränderungen größtenteils nicht betroffen [50]. Unklar bleibt jedoch, in welchem Zeitrahmen sich präklinische Gefäßveränderungen ausbilden. Dass Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung eine reduzierte Perfusions- und Kapillardichte im oberflächlichen Plexus aufweisen, war bislang nicht gezeigt worden. Denn Studien mit präklinischen Diabetikern waren bislang nur mit Kohorten mit mehrjähriger Erkrankungsdauer durchgeführt worden. So zeigten Tan et al. bei präklinischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach  $5.47 \pm 5.34$  Jahren Erkrankungsdauer eine reduzierte retinale Kapillardichte der Makula im oberflächlichen und tiefen Plexus [33]. Vujosevic et al. zeigten bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 16,3 Jahren (SD 11,3 Jahre, Spannweite 2 – 40) und bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 7,7 Jahren (SD 6,4, Spannweite 0,5 – 2) mittels OCT-A mikrovaskuläre Veränderungen des oberflächlichen und des tiefen Plexus inklusive Kapillarverlust [43]. In einer weiteren Studie zeigten Vujosevic et al. bei einer gemischten Kohorte von präklinischen Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit einer Erkrankungsdauer von  $12,7 \pm 10,7$  Jahren eine reduzierte Perfusionsdichte des tiefen Plexus [32]. Bei Park et al. zeigte sich bei präklinischen Typ-2-Diabetikern mit  $7,85 \pm 4,37$  Jahren Erkrankungsdauer eine reduzierte Gefäßdichte im oberflächlichen und tiefen Plexus [44]. Lee et al. fanden bei präklinischen Typ-2-Diabetikern mit einer Erkrankungsdauer von  $3,51 \pm 0,29$  Jahren im oberflächlichen Plexus eine reduzierte Gefäßdichte [45].

Zur Frage, welcher Plexus von den Gefäßveränderungen als erstes betroffen ist, gibt es unterschiedliche Erkenntnisse. Zum Teil werden Veränderungen eher im tiefen Plexus verortet [58] [35] [59] [60] [33], zum Teil aber auch im oberflächlichen Plexus [61] [62]. Vujosevic et al. sehen hier einen Unterschied zwischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 - mit vergleichbar ausgeprägten Veränderungen im oberflächlichen und tiefen Plexus - und Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen die Arbeitsgruppe Veränderungen verstärkt im tiefen Plexus sieht [43]. Ashraf et al. zeigten, dass tiefer und mittlerer Plexus vor allem bei frühen Stadien der diabetischen Retinopathie eine reduzierte Perfusionsdichte aufweisen, während der oberflächliche Plexus erst im späteren Krankheitsverlauf mit einer reduzierten Perfusionsdichte reagierte [37]. Zumindest bei präklinischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 spielt der tiefe Plexus bei der Änderung der Perfusionsdichte eine größere Rolle als der oberflächliche Plexus [50].

Diabetes mellitus Typ 2 hatte, im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes, schon kurz nach Diagnosestellung einen Effekt auf die Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus (Tabelle 36).

Dass Typ-1-Diabetiker von präklinischen Veränderungen in geringerem Ausmaß betroffen sind, hatte sich auch in der Metaanalyse von Zhang et al. ergeben [50]. Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 waren dort initial von den bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 beschriebenen Veränderungen nicht betroffen. Simonett et al. [35] hatten bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 mittels OCT-A ebenfalls keine Veränderungen feststellen können. Die dort gezeigten Veränderungen ab dem Stadium der milden nichtproliferativen diabetischen Retinopathie konnten hier aufgrund der geringen Rate an Probanden mit diabetischer Retinopathie nicht geprüft werden. Der Grund für die hier gezeigten Unterschiede zwischen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 bleibt aber unklar. Während der Typ-1-Diabetes akut bis subakut beginnt, ist die Entwicklung des Typ-2-Diabetes mit seiner zunehmenden Insulinresistenz schleichend. Damit könnten sich beim Typ-2-Diabetes möglicherweise schon zuvor Gefäßveränderungen ausbilden. Ferner zeigen sich auch in der Klinik bekanntermaßen Unterschiede zwischen den beiden Diabetestypen hinsichtlich der Makulabeteiligung. So erkrankten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu Beginn der Diabeteserkrankung häufiger an einem diabetischen Makulaödem als Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, obwohl letztere häufiger an einer diabetischen Retinopathie erkrankten [10]. Möglicherweise ist die hier bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigte frühe Perfusionsminderung im oberflächlichen Plexus Teil dieser Pathophysiologie. In einer prospektiven Studie von Sun et al. war jedenfalls die reduzierte Gefäßdichte im oberflächlichen Plexus mit der Entwicklung eines diabetischen Makulaödems assoziiert [42].

Der mittlere Plexus ist bislang, aufgrund der komplizierteren Segmentierung, selten separat untersucht worden [32] [33] [43] [44] [45]. Die Wichtigkeit der separaten Betrachtung des mittleren Plexus war zuletzt betont worden [38]. Ashraf et al. zeigten bei milder nichtproliferativer diabetischer Retinopathie gegenüber präklinischen Diabetikern eine reduzierte Perfusionsdichte im mittleren Plexus. In der Studie zeigten sich im mittleren und tiefen Plexus vor allem bei frühen Stadien der diabetischen Retinopathie Veränderungen, während sich bei fortgeschrittener Erkrankung Änderungen stärker im oberflächlichen Plexus abspielten. Ein Vergleich zwischen Gesunden und präklinischen Diabetikern war jedoch nicht erfolgt [37]. Onishi et al. fanden erst mit dem Vorliegen einer nichtproliferativen diabetischen Retinopathie eine reduzierte Perfusionsdichte im mittleren Plexus [38]. In der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diabeteserkrankung keine signifikant reduzierte Perfusionsdichte des mittleren Plexus.

In einer zusätzlichen Regressionsanalyse zeigte sich, dass das Vorhandensein einer milden nichtproliferativen diabetischen Retinopathie auch innerhalb der Probanden mit Diabetes mellitus ein signifikanter Prädiktor für eine dann noch geringere Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus darstellt (Abb. 22). Ein entsprechender Einfluss auf die anderen Plexus, die Netzhautdicke oder Visus und Kontrastvisus zeigte sich nicht. Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,08553 allerdings eine schwache Varianzaufklärung und die Aussagekraft ist aufgrund der geringen Anzahl an Probanden mit diabetischer Retinopathie limitiert.

Allgemein zeigt sich in der Literatur eine heterogene Datenlage bezüglich der OCT-A-Befunde. Dies liegt wahrscheinlich an einer uneinheitlichen Nomenklatur, einer unterschiedlichen Abgrenzung der Gefäßschichten und Unterschieden in der Quantifizierung der OCT-Angiogramme, sowie unterschiedlichen Geräten mit entsprechend verschiedenen Algorithmen. Schon unterschiedliche Scan-Modi können das Resultat beeinflussen [32]. Dies erschwert den Vergleich von Absolutwerten zwischen verschiedenen Studien.

Bei der Darstellung der retinalen Gefäße mittels OCT-A besteht prinzipiell die Gefahr, dass eine geringere Detektion der Gefäße auf einer Kataraktentwicklung anstelle einer Veränderung des Blutflusses selbst beruht. Die Katarakt korreliert zudem mit dem Lebensalter und einer Diabeteserkrankung [63]. In dieser Studie sind die dargestellten Ergebnisse jedoch altersadjustiert und eine etwaige Kataraktbildung war zur Baseline und auch nach 5-jähriger Erkrankungsdauer nicht relevant für den Visus (Tabelle 49, 50). Ferner zeigen die Modelle einen signifikanten Effekt des Diabetes mellitus auf den oberflächlichen und tiefen Gefäßplexus, jedoch keinen signifikanten Einfluss des Diabetes mellitus auf den intermediären Kapillarplexus (Tabelle 36 - 39). Insofern kann hier von einer diabetes-bedingten Gefäßschädigung ausgegangen werden, die sich unterschiedlich auf die verschiedenen Plexus auswirkt. Der hier errechnete Einfluss des Diabetes mellitus ist, wenngleich teilweise signifikant, jedoch äußerst gering. Von einer klinischen Relevanz ist daher nicht auszugehen. Die Spannweite der Messwerte war zudem recht groß und es zeigten sich überlappende Messbereiche von Diabetikern und Nichtdiabetikern.

Das Verständnis der diabetischen Retinopathie hat sich mittlerweile von einer rein mikrovaskulären Komplikation des Diabetes mellitus hin zu einer Erkrankung bestehend aus mikrovaskulären Schäden und einer diabetischen retinalen Neurodegeneration entwickelt [64]. Es handelt sich somit um eine neurovaskuläre Erkrankung, für die unlängst die Bezeichnung diabetische Netzhauterkrankung vorgeschlagen wurde [14] [65]. Bisherige Klassifikationssysteme bilden diese neue Komplexität nicht ab [65]. Ganglienzellen und amakrine Zellen sind die ersten Neurone, die in der diabetischen Retina apoptotisch werden [18]. Infolgedessen kommt es zur Atrophie der inneren Retina und der RNFL, auch Fotorezeptorzellen werden apoptotisch [18]. Des Weiteren tritt eine Gliazellaktivierung mit reaktiver Gliose auf [18]. Durch die Neurodegeneration kommt es zur Funktionsstörung der Netzhaut, die sich durch Farbsehstörungen, verzögerte Dunkeladaptation, Gesichtsfelddefekte, einen schlechteren Kontrastvisus und anormale mfERG-Antworten äußern [66] [67] [68] [52]. Dabei gibt es einige Hinweise darauf, dass sich die Neurodegeneration bereits vor dem Auftreten retinaler Gefäßschäden entwickelt. Die diabetische retinale Neurodegeneration zeigt sich im Streptococin-Tiermodell durch Rückbildung der RNFL, INL, IPL, sowie der Ganglienzell-dichte durch Apoptose. Bei verstorbenen Diabetikern ist ebenfalls eine signifikante retinale Apoptose und RNFL-Ausdünnung nachweisbar [22]. Hierbei handelt es sich um frühe Ereignisse, die auch ohne vaskuläre Läsionen, bzw. schon vor einer Mikroangiopathie auftreten [51] [22]. Allerdings konnte in der *EUROCONDOR*-Studie eine Subgruppe von Patienten identifiziert werden, die trotz vaskulärer Schäden – also mit klassischer diabetischer

Retinopathie - keine nachweisbare Neurodysfunktion oder Neurodegeneration aufwies [52]. Der Zusammenhang zwischen mikrovaskulärer Schädigung und Neurodegeneration ist somit nicht vollständig geklärt.

In dieser Untersuchung konnte bei präklinischen Diabetikern innerhalb der ersten 10 Erkrankungsjahre keine diabetische retinale Neurodegeneration nachgewiesen werden. Bei einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren wurde eine Diabetes-bedingt dünnere Schichtdicke der äußeren Körnerzellschicht errechnet (Tabelle 47). Eine Schichtdickenabnahme der inneren Netzhaut kann als Neurodegeneration gewertet werden [22] [69], diese würde man durch den Untergang von Ganglien- und Amakrinzellen jedoch für die GCL und IPL [18] [70] erwarten. Ein solcher Einfluss des Diabetes auf die GCL und IPL kann hier nicht gezeigt werden. Studien mit Diabetikern zeigen typischerweise keine Abnahme der ONL [71] [72]. Die äußere Körnerschicht beinhaltet die Perikaryen der Fotorezeptorzellen und somit die ersten Neurone der Sehbahn [2]. Dass auch Fotorezeptorzellen im Rahmen der diabetischen Netzhauterkrankung untergehen, ist beschrieben worden. So kommt es im Tiermodell der diabetischen Retinopathie zur Apoptose von Fotorezeptorzellen und zur Abnahme der ONL [73] [74]. Auf pathophysiologischer Ebene wird unter anderem eine Schädigung der Fotorezeptorzellen durch Hyperglykämie, Hypoxie, oxidativen Stress und Entzündungsmediatoren diskutiert. Möglicherweise wird die Schädigung der Fotorezeptorzellen durch die Phototransduktion verstärkt (vgl.[72]). Fotorezeptorzellen tragen wiederum selbst zum oxidativen Stress in der diabetischen Netzhaut bei [75]. In dieser Studie wurden nur 4 Probanden mit Diabetes mellitus über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachtet, von denen 7 Augen zur Schichtdickenanalyse herangezogen werden konnten. Somit sind weitere Studien an mehr Probanden mit längerer präklinischer Diabeteserkrankung notwendig, bevor weitere Aussagen zu einer etwaigen Körnerzellschichtatrophie bei präklinischen Diabetikern getroffen werden können. Jedenfalls zeigten sich zu diesem Zeitpunkt bereits Gefäßveränderungen im oberflächlichen und tiefen Plexus.

Die Schichtdickenanalyse in dieser Studie erfolgte in der nasalen perizentralen Makula, also im Bereich des papillomakulären Bündels. Dieser Messort wurde aufgrund der herausragenden Bedeutung dieses Nervenfaserbündels für die zentrale Sehschärfe und der exakten Reproduzierbarkeit des Messortes ausgewählt [54]. Nach Studienlage ist die nasale Makula zur Detektion einer etwaigen Neurodegeneration geeignet. So ergab eine aktuelle Metaanalyse von 36 Studien eine signifikante Atrophie der makulären GCIPL (*ganglion cell-inner plexiform layer*) (standardized mean difference (SMD) = -0.26, p = 0.003), RNFL (SMD = -0.26, p = 0.046), GCL (SMD = -0.28; p = 0.009) bei präklinischen Diabetikern im Vergleich zu Gesunden [70]. Die Schichtdickenabnahme zeigte sich dort auch im nasalen Sektor der Makula. In der hier vorliegenden Untersuchung der GCL und IPL (mit separater Segmentierung der IPL, die mit dem hier verwendeten OCT-Gerät möglich ist), zeigte sich jedoch kein signifikanter Diabetes- sondern nur ein Alterseffekt.

Eine alterungsbedingte Atrophie zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit, mit Ausnahme der RNFL, INL und der OPL, auch für die übrigen Netzhautschichten sowie die gesamte

Netzhaut (Tabelle 40, 42, 43, 47, 48). Die Ergebnisse von multipler linearer Regressionsanalyse und den *mixed-effect*-Modellen stimmen hier überein. Bei der OPL zeigte sich im *mixed model* hingegen überraschenderweise eine Dickenzunahme mit dem Alter (Tabelle 45), wobei hier das Signifikanzniveau bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus nicht mehr erreicht wurde (Tabelle 46). Auch in der multiplen linearen Regressionsanalyse der Kontrollprobanden zeigte sich hier kein Alterseffekt. Eine negative Korrelation zwischen dem Lebensalter und der Netzhautschichtdicke bei einer Analyse der zentralen  $24^\circ \times 24^\circ$ , zeigte sich in einer aktuellen Studie von Palazon-Cabanes et al., neben der gesamten Netzhaut, GCL und IPL auch für die INL und ONL, zentral auch für das RPE, nicht jedoch für die RNFL und OPL [76]. Bei ansonsten bestehender Übereinstimmung, besteht hier also eine Diskrepanz bei der INL, für die hier kein Alterseffekt geschätzt wurde. Eine weitere aktuelle Querschnittsstudie von Chauhan et al. zur altersbedingten Netzhautatrophie ergab einen GCL-Verlust von  $0,11 \mu\text{m}/\text{Jahr}$  (95%-KI -  $0,13$  -  $0,09$ ), einen IPL-Verlust von  $0,07 \mu\text{m}/\text{Jahr}$  (95%-KI -  $0,08$  -  $0,05$ ) und eine Abnahme der INL von  $0,03 \mu\text{m}/\text{Jahr}$  (95%-KI -  $0,04$  -  $0,01$ ) [77]. In einer Studie zur Neurodegeneration von Paulsen et al. konnte eine altersbedingte Atrophie der GCIPL auch prospektiv gemessen werden, dort wurde eine Schichtdickenabnahme von  $1,07 \mu\text{m}$  pro 5 Jahren (95%-KI -  $1,28$  -  $-0,86 \mu\text{m}$ ) ermittelt [69]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Schichtdickenabnahme in der Regressionsanalyse der Kontrollprobanden für die GCL auf  $0,1426 \mu\text{m}$  (Abb. 14) und für die IPL auf  $0,08747 \mu\text{m}$  jährlich (Abb. 15), im *mixed model* insgesamt auf  $0,1582 \mu\text{m}/\text{Jahr}$  (95%-KI -  $0,2014$  -  $0,115$ ) für die GCL (Tabelle 42) und  $0,1060 \mu\text{m}/\text{Jahr}$  (95%-KI -  $0,135$  -  $0,07694$ ) für die IPL (Tabelle 43) geschätzt. Damit sind die hier in der Regressionsanalyse ermittelten Werte zum Alterseffekt von GCL und IPL mit den Literaturangaben vergleichbar. Im *mixed model* wurde hier ein etwas stärkerer Alterungseffekt ermittelt.

Männer hatten im *mixed model* sowie in den Regressionsanalysen eine dickere RNFL, INL und ONL (Tabelle 41, 44, 47). Im *mixed model* wurde für Männer auch eine insgesamt dickere Netzhaut ermittelt (Tabelle 40). Diese Geschlechtsunterschiede finden sich, in Bezug auf das hier untersuchte Areal, auch bei Palazon-Cabanes et al., wobei dort ebenso ein Schichtdickenunterschied zugunsten der Männer bei der GCL und IPL gesehen wurde [76]. Hierfür bestand im *mixed model* ein gleichsinniger Trend (Tabelle 42, 43). Interessanterweise zeigte sich im *mixed model* auch ein Trend in Richtung dickerer OPL bei Frauen (Tabelle 45). Die Studie von Palazon-Cabanes et al. gibt den gleichen Trend an, mit Signifikanz eines Teilbereichs, nämlich der inferioren Makula [76]. In der *Beaver Dam Eye Study*, einer prospektiven Populationsstudie zur Prävalenz und Inzidenz altersbedingter Augenerkrankungen, hatten sich ebenfalls ein Schichtdickenunterschied der Netzhaut zugunsten der Männer, sowie eine Abnahme im höheren Lebensalter gezeigt [78]. Weitere Literaturangaben bezüglich der betroffenen Schichten sind jedoch uneinheitlich [79] [80] [81].

Eine retinale Neurodegeneration lässt sich nicht nur mittels OCT erfassen. Der resultierende Funktionsverlust – die Neurodysfunktion – ist ebenfalls messbar. Bronson-Castain et al. konnten beispielsweise zeigen, dass präklinische Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2

eine dünnere Netzhaut und eine verlängerte implizite Zeit im mf-ERG aufweisen [82]. Verma et al. konnten bei präklinischen Diabetikern zum Teil einen Funktionsverlust in der Mikroperimetrie zeigen [83]. Dieser Effekt war in einer weiteren Studie jedoch nicht mehr nachweisbar [84]. In dieser Arbeit wurde die mit dem Mars Buchstaben-Kontrastempfindlichkeitstest bestimmte Kontrastsensitivität als Marker der Neurodysfunktion verwendet [85] [86] [87] [88]. Die Kontrastempfindlichkeit verschlechtert sich schon bei früher diabetischer Retinopathie und hat insofern bei der Detektion früher Funktionseinbußen eine höhere Sensitivität als der Hochkontrastvisus [89] [90]. Auch im Fall von präklinischen Diabetikern wurde von einem reduzierten Kontrastvisus berichtet [91]. Joltikov et al. zeigten bei präklinischen Diabetikern eine reduzierte Kontrastempfindlichkeit, noch bevor mittels verschiedener perimetrischer Verfahren oder mittels OCT signifikante Funktionseinbußen bzw. eine strukturelle Neurodegeneration festgestellt werden konnten [92]. Die Kontrastsensitivität diskriminiert dabei sowohl zwischen präklinischen Diabetikern und Gesunden, als auch zwischen milder und moderater nichtproliferativer diabetischer Retinopathie [92].

Der Kontrastvisus wurde in der vorliegenden Untersuchung erwartungsgemäß mit dem Lebensalter schlechter [87] [93], ein Diabeteseffekt zeigte sich bei präklinischen Diabetikern innerhalb der ersten 15 Jahre nach Diagnosestellung jedoch nicht (Tabelle 51). Männer wiesen hier zudem den schlechteren Kontrastvisus auf (Tabelle 51). Die Datenlage in der Literatur bezüglich Geschlechtsunterschieden in Bezug auf Visusfunktionen wie den Kontrastvisus ist dünn, zudem uneinheitlich [94]. Angaben variieren zwischen fehlendem Geschlechtsunterschied [95] [96] und einem besseren Kontrastvisus bei Männern [97] [98], bzw. es werden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kontrastempfindlichkeit in Abhängigkeit von der Ortsfrequenz angegeben, mit größerer Kontrastempfindlichkeit bei Frauen bei geringer Ortsfrequenz und größerer Kontrastempfindlichkeit bei Männern bei größerer Ortsfrequenz [99]. Bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus wiesen präklinische Diabetiker hier, in Übereinstimmung mit Literaturangaben, keinen signifikant schlechteren ETDRS-Visus als Gesunde auf (Tabelle 50) [92]. Eine diabetische retinale Neurodegeneration zeigte sich im untersuchten Kollektiv innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung des Diabetes mellitus damit nicht.

Neben der optimalen Blutzuckerkontrolle, Blutdruckeinstellung und Optimierung der Serumlipide gibt es, abgesehen ggf. von einer Therapie mit Fenofibrat [100], noch keine etablierte Therapie der frühen Stadien der diabetischen Retinopathie, die das Fortschreiten der Erkrankung positiv beeinflusst. Wenn dank OCT und OCT-A immer früher diabetische Netzhautschäden diagnostizierbar sind, stellt sich die Frage nach der therapeutischen Konsequenz. Im Streptozotzin-Tiermodell mildert topisches Somatostatin die retinale Neurodegeneration. So bewirkt Somatostatin eine geringere Gliazellaktivierung und die Netzhaut zeigt im Tunel-Assay eine geringere Apoptose. Auch funktionell hat der Wirkstoff einen positiven Effekt. Er verhindert die sonst eintretende Amplitudenabschwächung und Verlängerung der impliziten Zeit – verhindert also ERG-Auffälligkeiten (B-Welle) [101]. In der *EUROCONDOR*-Studie verfehlten jedoch sowohl Somatostatin als auch Brimonidin den

primären Endpunkt der Studie, die Neurodegeneration bei Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 gemessen anhand der impliziten Zeit im mf-ERG abzuschwächen. In einer Subgruppenanalyse konnten jedoch sowohl Somatostatin als auch Brimonidin bei Probanden mit bereits initial vorliegender Neurodegeneration das weitere Fortschreiten der Neurodegeneration im Vergleich zur Placebogruppe abschwächen. Einen Einfluss auf mikrovaskuläre Schäden hatten die Wirkstoffe jedoch nicht, ein Einfluss auf die Netzhautdicke gemessen mittels SD-OCT wurde ebenfalls nicht festgestellt [102]. Levodopa könnte ebenfalls einen positiven Einfluss auf die frühe diabetische Neurodegeneration haben [103]. Sollten dank OCT und OCT-A also in Zukunft diabetische Netzhautschäden früher als heute diagnostiziert werden können, werden nichtinvasive Therapien umso wichtiger.

In diese Studie sind Probanden der Deutschen Diabetes-Studie aufgenommen worden, die mit OCT-A untersucht worden sind. Innerhalb dieser Subgruppe besteht kein Altersmatching mehr. Die Probanden mit Diabetes sind im Schnitt älter. Dadurch besteht die Gefahr, eigentliche Alterungseffekte oder Geschlechtsunterschiede auf den Diabetesstatus zurückzuführen [69]. Die Messwerte der Probanden mit Diabetes mellitus konnten daher nicht direkt mit denen der Kontrollprobanden verglichen werden. Es wurden daher mit der Regressionsanalyse und dem *mixed-effect model* mathematische Verfahren verwendet, die den Einfluss des Diabetesstatus berechnen. Die Schätzer im *mixed-effect model* sind jeweils um den Einfluss der anderen modellierten unabhängigen Variablen bereinigt, der fast durchgängig vorhandene Alterseffekt ist bei der Beschreibung des Diabeteseffekts also herausgerechnet. Beispielsweise beträgt die Konstante der Perfusionsdichte im oberflächlichen Gefäßplexus 0,2311 (Tabelle 36). Im Modell wird somit für einen hypothetischen weiblichen Probanden ohne Diabetes mit dem Alter von 0 Jahren eine Perfusionsdichte von 0,2311 geschätzt. Die Schätzer lassen sich dann kombinieren, bei einem 50-jährigen Mann mit Diabetes mellitus vom Typ 2 und 10 Jahren Erkrankungsdauer, beträgt der Schätzer für die Perfusionsdichte im oberflächlichen Plexus  $0,2311 + 50 \times (-0,00049) + 0,006634 - 0,00705 - 0,00683 = 0,199354$ . Ein Mann gleichen Alters ohne Diabetes hätte hingegen einen Erwartungswert von 0,213234.

## 4.1 Schlussfolgerungen

Der Diabetesstatus hat auch ohne das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie einen mittels OCT-A statistisch messbaren Einfluss auf die retinalen Kapillargefäße. Beim Diabetes mellitus Typ 2 zeigt sich dieser Effekt schon kurz nach der Diagnosestellung. Der Einfluss des Diabetes mellitus ist jedoch sehr gering und kann hier nur durch die Untersuchung vieler Probanden gezeigt werden. Individuell können mit dieser Methodik, unter anderem aufgrund der sich überlappenden Messbereiche keine Aussagen über etwaige Diabeteschäden gemacht werden. Nichtsdestotrotz kann hier zum ersten Mal gezeigt werden, dass Diabetes mellitus Typ 2 bereits innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung einen Einfluss auf die retinale Perfusion des oberflächlichen Plexus hat.

Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass es sich bei der diabetischen Netzhauterkrankung nicht nur um eine mikrovaskuläre Komplikation des Diabetes mellitus handelt, sondern dass zusätzlich eine diabetische retinale Neurodegeneration eintritt. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Aspekten der Erkrankung sowie der chronologische Ablauf sind nicht abschließend geklärt. Da hier innerhalb der ersten 10 Erkrankungsjahre weder eine funktionelle Neurodegeneration im Sinne einer Verschlechterung des Kontrastvisus noch eine strukturelle Neurodegeneration im Sinne einer Abnahme der inneren Netzhautschichten nachweisbar waren, legt diese Studie nahe, dass retinale Kapillargefäßschäden der diabetischen Neurodegeneration doch vorausgehen. Diese Studie ist allerdings durch ihr Querschnittsdesign limitiert. Zum besseren Ausschluss einer funktionellen Neurodegeneration wären zusätzlich zur Bestimmung des Kontrastvisus elektrophysiologische Untersuchungen (multifokales ERG) wünschenswert, die für die vorliegende Studie jedoch nicht zur Verfügung standen.

Nach 15-jähriger Erkrankung zeigt sich schließlich eine Diabetes-bedingt statistisch dünnere ONL als Hinweis auf eine beginnende Atrophie der inneren Netzhautschichten. Eine Abnahme der ONL durch Apoptose von Fotorezeptorzellen ist aus Tiermodellen der diabetischen Retinopathie bereits bekannt, konnte bei der Untersuchung von Diabetikern bislang aber oft nicht reproduziert werden [72] [73] [74]. Diese Untersuchung liefert somit einen ersten Hinweis auf eine Abnahme der ONL auch bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne diabetische Retinopathie und die Rolle der ONL sollte folglich in einer weiteren Studie mit einer größeren Anzahl an Probanden mit längerer Diabeteserkrankung weiter untersucht werden.

In dieser Studie zeigte sich, verglichen mit Literaturangaben eine geringe Prävalenz der diabetischen Retinopathie [10] [104]. So hatten nach 10-jähriger Erkrankung 5,2 % der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 eine milde nichtproliferative diabetische Retinopathie, bei den Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 waren es nach 10 Jahren 7,7 %. Weiter fortgeschrittene Stadien der diabetischen Retinopathie lagen nicht vor. Dabei erfolgte die Bewertung mittels Weitwinkelaufnahme auch außerhalb der klassischen 7-Felderaufnahmen, sodass auch das Vorliegen peripherer Läsionen beurteilt werden konnte [105]. Neben der

Erkrankungsdauer sind Blutzuckerkontrolle und Blutdruckeinstellung wichtige Risikofaktoren für die Entstehung der diabetischen Retinopathie [14]. Die Versorgung von Patienten mit Diabetes mellitus hat sich in den letzten Jahren deutlich gebessert. Mutmaßlich sind Teilnehmer dieser Studie zusätzlich besonders motiviert, ihre Erkrankung optimal zu kontrollieren. Die geringe Rate der diabetischen Retinopathie dieser Probanden wäre dann Ausdruck ihrer guten Versorgungslage.

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von OCT und auch OCT-A wäre es wünschenswert, beim augenärztlichen Retinopathiescreening in Zukunft verstärkt auf eine multimodale Bildgebung setzen zu können. Die Definition der diabetischen Retinopathie sollte um OCT-A-Parameter und Parameter der retinalen Neurodegeneration (Atrophie der Neuroretina, innere Netzhautschicht oder makuläre GCIPL, Kontrastvisus) ergänzt werden. Hierzu müssen jedoch erst geeignete Verfahren zur OCT-A Quantifizierung entwickelt werden. Aktuell bleibt die Fundoskopie zur Frühdetektion von Mikroaneurysmen Mittel der Wahl beim Retinopathiescreening.

## 5 Literatur und Quellenverzeichnis

- [1] K. Bailey Freund, David Sarraf, William F. Mieler, Lawrence A. Yannuzzi, *The Retinal Atlas*, 2. Aufl. Philadelphia: Elsevier - Health Sciences Division, 2016.
- [2] Renate Lüllmann-Rauch, Esther Asan, *Taschenlehrbuch Histologie*, 6. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2019.
- [3] M. Hoon, H. Okawa, L. D. Santana, und R. O. L. Wong, „Functional Architecture of the Retina: Development and Disease“, *Prog Retin Eye Res*, Bd. 42, S. 44–84, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.06.003.
- [4] Myron Yanoff und Jay S. Duker, *Ophthalmology - 5th edition*, 5. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney: Elsevier, 2018.
- [5] H. Kolb, R. F. Nelson, P. K. Ahnelt, I. Ortuño-Lizarán, und N. Cuenca, „The Architecture of the Human Fovea“, in *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*, H. Kolb, E. Fernandez, und R. Nelson, Hrsg. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center, 1995. Zugegriffen: 24. Oktober 2021. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554706/>
- [6] G. O. H. Naumann, *Pathologie des Auges*. Springer-Verlag, 2013.
- [7] J. W. Kiel, *The Ocular Circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. Zugegriffen: 24. Oktober 2021. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53329/>
- [8] Brad Bowling, *Kanskis Klinische Ophthalmologie*, 8. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- [9] J. P. Campbell u. a., „Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography“, *Sci Rep*, Bd. 7, Feb. 2017, doi: 10.1038/srep42201.
- [10] J. W. Y. Yau u. a., „Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy“, *Diabetes Care*, Bd. 35, Nr. 3, S. 556–564, März 2012, doi: 10.2337/dc11-1909.
- [11] E. J. Duh, J. K. Sun, und A. W. Stitt, „Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies“, *JCI Insight*, Bd. 2, Nr. 14, doi: 10.1172/jci.insight.93751.
- [12] D. Ä. G. Ärzteblatt Redaktion Deutsches, „Diabetisches Makulaödem: Eine Standortbestimmung“, *Deutsches Ärzteblatt*, 27. April 2018. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/197668/Diabetisches-Makulaedem-Eine-Standortbestimmung> (zugegriffen 10. Juli 2022).
- [13] J. Lechner, O. E. O’Leary, und A. W. Stitt, „The pathology associated with diabetic retinopathy“, *Vision Research*, Bd. 139, S. 7–14, Okt. 2017, doi: 10.1016/j.visres.2017.04.003.
- [14] S. D. Solomon u. a., „Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association“, *Diabetes Care*, Bd. 40, Nr. 3, S. 412–418, März 2017, doi: 10.2337/dc16-2641.
- [15] C. P. Wilkinson u. a., „Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales“, *Ophthalmology*, Bd. 110, Nr. 9, S. 1677–1682, Sep. 2003, doi: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.

- [16] U. Schmidt-Erfurth *u. a.*, „Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)“, *OPH*, Bd. 237, Nr. 4, S. 185–222, 2017, doi: 10.1159/000458539.
- [17] Indgrid U. Scott, Carl D. Regillo, Harry W. Flynn Jr, Gary C. Brown, *Vitreoretinal Disease: Diagnosis, Management, and Clinical Pearls*. Thieme, 2017.
- [18] R. Simó, A. W. Stitt, und T. W. Gardner, „Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter?“, *Diabetologia*, Bd. 61, Nr. 9, S. 1902–1912, Sep. 2018, doi: 10.1007/s00125-018-4692-1.
- [19] V. A. Alder, E.-N. Su, D.-Y. Yu, S. J. Cringle, und P. K. Yu, „Diabetic Retinopathy: Early Functional Changes“, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, Bd. 24, Nr. 9–10, S. 785–788, 1997, doi: 10.1111/j.1440-1681.1997.tb02133.x.
- [20] J. V. Forrester, L. Kuffova, und M. Delibegovic, „The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy“, *Front Immunol*, Bd. 11, Nov. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.583687.
- [21] K. B. Jonsson, U. Frydkjaer-Olsen, und J. Grauslund, „Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First?“, *Ophthalmic Res*, Bd. 56, Nr. 1, S. 1–9, Apr. 2016, doi: 10.1159/000444498.
- [22] E. H. Sohn *u. a.*, „Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus“, *Proc Natl Acad Sci U S A*, Bd. 113, Nr. 19, S. E2655–E2664, Mai 2016, doi: 10.1073/pnas.1522014113.
- [23] A. N. Kollias und M. W. Ulbig, „Diabetic Retinopathy“, *Deutsches Arzteblatt Online*, Feb. 2010, doi: 10.3238/arztebl.2010.0075.
- [24] P. P. Fang, W. M. Harmening, P. L. Müller, M. Lindner, T. U. Krohne, und F. G. Holz, „Technische Grundlagen der OCT-Angiographie“, *Ophthalmologe*, Bd. 113, Nr. 1, S. 6–13, Jan. 2016, doi: 10.1007/s00347-015-0184-6.
- [25] R. F. Spaide, J. G. Fujimoto, und N. K. Waheed, „IMAGE ARTIFACTS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY“, *Retina*, Bd. 35, Nr. 11, S. 2163–2180, Nov. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000765.
- [26] R. F. Spaide, J. G. Fujimoto, N. K. Waheed, S. R. Sadda, und G. Staurenghi, „Optical coherence tomography angiography“, *Progress in Retinal and Eye Research*, Bd. 64, S. 1–55, Mai 2018, doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.11.003.
- [27] R. F. Spaide, H. Koizumi, und M. C. Pozonni, „Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography“, *American Journal of Ophthalmology*, Bd. 146, Nr. 4, S. 496–500, Okt. 2008, doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032.
- [28] R. Rocholz, F. Corvi, J. Weichsel, S. Schmidt, und G. Staurenghi, „OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics“, in *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*, J. F. Bille, Hrsg. Cham: Springer International Publishing, 2019, S. 135–160. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0\_6.
- [29] Matsunaga Douglas R., Yi Jack J., De Koo Lisa Olmos, Ameri Hossein, Puliafito Carmen A., und Kashani Amir H, „Optical Coherence Tomography Angiography of Diabetic Retinopathy in Human Subjects“, *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, Bd. 46, Nr. 8, S. 796–805, Sep. 2015, doi: 10.3928/23258160-20150909-03.

- [30] A. La Mantia u. a., „COMPARING FUNDUS FLUORESCEIN ANGIOGRAPHY AND SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN THE EVALUATION OF DIABETIC MACULAR PERFUSION“, *RETINA*, Bd. 39, Nr. 5, S. 926–937, Mai 2019, doi: 10.1097/IAE.0000000000002045.
- [31] P. L. Nesper u. a., „Quantifying Microvascular Abnormalities With Increasing Severity of Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 58, Nr. 6, S. BIO307–BIO315, 01 2017, doi: 10.1167/iovs.17-21787.
- [32] S. Vujosevic u. a., „Early Detection of Microvascular Changes in Patients with Diabetes Mellitus without and with Diabetic Retinopathy: Comparison between Different Swept-Source OCT-A Instruments“, *J Diabetes Res*, Bd. 2019, S. 2547216, 2019, doi: 10.1155/2019/2547216.
- [33] F. Tan u. a., „Associated risk factors in the early stage of diabetic retinopathy“, *Eye Vis (Lond)*, Bd. 6, Aug. 2019, doi: 10.1186/s40662-019-0148-z.
- [34] K. Kim, E. S. Kim, D. G. Kim, und S.-Y. Yu, „Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography“, *Acta Diabetol*, Aug. 2019, doi: 10.1007/s00592-019-01395-6.
- [35] J. M. Simonett u. a., „Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus“, *Acta Ophthalmol*, Bd. 95, Nr. 8, S. e751–e755, Dez. 2017, doi: 10.1111/aos.13404.
- [36] S. Vujosevic u. a., „Peripapillary Microvascular and Neural Changes in Diabetes Mellitus: An OCT-Angiography Study“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 59, Nr. 12, S. 5074–5081, Okt. 2018, doi: 10.1167/iovs.18-24891.
- [37] M. Ashraf u. a., „Vascular Density of Deep, Intermediate and Superficial Vascular Plexuses Are Differentially Affected by Diabetic Retinopathy Severity“, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Bd. 61, Nr. 10, Aug. 2020, doi: 10.1167/iovs.61.10.53.
- [38] A. C. Onishi u. a., „Importance of Considering the Middle Capillary Plexus on OCT Angiography in Diabetic Retinopathy“, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Bd. 59, Nr. 5, S. 2167–2176, Apr. 2018, doi: 10.1167/iovs.17-23304.
- [39] M. K. Durbin u. a., „Quantification of Retinal Microvascular Density in Optical Coherence Tomographic Angiography Images in Diabetic Retinopathy“, *JAMA Ophthalmol*, Bd. 135, Nr. 4, S. 370–376, 01 2017, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0080.
- [40] A. Y. Kim, Z. Chu, A. Shahidzadeh, R. K. Wang, C. A. Puliafito, und A. H. Kashani, „Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography“, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Bd. 57, Nr. 9, S. OCT362-370, 01 2016, doi: 10.1167/iovs.15-18904.
- [41] J. Chua u. a., „Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes and Diabetic Retinopathy“, *J Clin Med*, Bd. 9, Nr. 6, Juni 2020, doi: 10.3390/jcm9061723.
- [42] Z. Sun u. a., „OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study“, *Ophthalmology*, Juni 2019, doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.016.
- [43] S. Vujosevic u. a., „EARLY MICROVASCULAR AND NEURAL CHANGES IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITHOUT

- CLINICAL SIGNS OF DIABETIC RETINOPATHY“, *RETINA*, Bd. 39, Nr. 3, S. 435–445, März 2019, doi: 10.1097/IAE.0000000000001990.
- [44] Y. G. Park, M. Kim, und Y. J. Roh, „Evaluation of Foveal and Parafoveal Microvascular Changes Using Optical Coherence Tomography Angiography in Type 2 Diabetes Patients without Clinical Diabetic Retinopathy in South Korea“, *J Diabetes Res*, Bd. 2020, Aug. 2020, doi: 10.1155/2020/6210865.
- [45] M.-W. Lee u. a., „Effects of Prolonged Type 2 Diabetes on the Inner Retinal Layer and Macular Microvasculature: An Optical Coherence Tomography Angiography Study“, *J Clin Med*, Bd. 9, Nr. 6, Juni 2020, doi: 10.3390/jcm9061849.
- [46] R. B. Rosen u. a., „Earliest Evidence of Preclinical Diabetic Retinopathy Revealed Using Optical Coherence Tomography Angiography Perfused Capillary Density“, *Am J Ophthalmol*, Bd. 203, S. 103–115, 2019, doi: 10.1016/j.ajo.2019.01.012.
- [47] L. Frizziero u. a., „Early Retinal Changes by OCT Angiography and Multifocal Electroretinography in Diabetes“, *JCM*, Bd. 9, Nr. 11, S. 3514, Okt. 2020, doi: 10.3390/jcm9113514.
- [48] Y. Dai u. a., „Microvascular Changes in the Choriocapillaris of Diabetic Patients Without Retinopathy Investigated by Swept-Source OCT Angiography“, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Bd. 61, Nr. 3, März 2020, doi: 10.1167/iovs.61.3.50.
- [49] O. Loria u. a., „Quantitative analysis of choriocapillaris alterations in swept source OCT angiography in diabetic patients.“, *RETINA*, Bd. Publish Ahead of Print, Mai 2021, doi: 10.1097/IAE.00000000000003102.
- [50] B. Zhang, Y. Chou, X. Zhao, J. Yang, und Y. Chen, „Early Detection of Microvascular Impairments With Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients Without Clinical Retinopathy: A Meta-analysis“, *Am J Ophthalmol*, Bd. 222, S. 226–237, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.ajo.2020.09.032.
- [51] A. J. Barber, E. Lieth, S. A. Khin, D. A. Antonetti, A. G. Buchanan, und T. W. Gardner, „Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin.“, *J Clin Invest*, Bd. 102, Nr. 4, S. 783–791, Aug. 1998.
- [52] A. R. Santos u. a., „Functional and Structural Findings of Neurodegeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Cross-sectional Analyses of Baseline Data of the EUROCONDOR Project“, *Diabetes*, Bd. 66, Nr. 9, S. 2503–2510, Sep. 2017, doi: 10.2337/db16-1453.
- [53] Julia Szendrödi, „Prospective Study on Diabetes Mellitus and Its Complications in Newly Diagnosed Adult Patients“, clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT01055093, Sep. 2017. Zugegriffen: 22. Oktober 2020. [Online]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01055093>
- [54] K. Schröder u. a., „German Diabetes Study – Baseline data of retinal layer thickness measured by SD-OCT in early diabetes mellitus“, *Acta Ophthalmologica*, Bd. 97, Nr. 2, S. e303–e307, 2019, doi: 10.1111/aos.13851.
- [55] J. Schindelin u. a., „Fiji: an open-source platform for biological-image analysis“, *Nat Methods*, Bd. 9, Nr. 7, S. 676–682, Juni 2012, doi: 10.1038/nmeth.2019.
- [56] Tan B, Chua J, Lin E, et al., „Quantitative Microvascular Analysis With Wide-Field Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes With Diabetic Retinopathy.“, *JAMA Netw Open*. 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.19469.

- [57] R. Sacconi *u. a.*, „Morphofunctional analysis of the retina in patients with type 1 diabetes without complications after 30 years of disease“, *Sci Rep*, Bd. 10, Nr. 1, S. 206, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41598-019-57034-1.
- [58] G. Querques, F. Bandello, und E. H. Souied, „Abnormal Deep Retinal Capillary Networking and Microaneurysms in the Outer Nuclear Layer of Diabetic Eyes“, *Ophthalmology*, Bd. 121, Nr. 3, S. 803-804.e1, März 2014, doi: 10.1016/j.ophtha.2013.10.034.
- [59] F. J. Freiberg, M. Pfau, J. Wons, M. A. Wirth, M. D. Becker, und S. Michels, „Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy“, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, Bd. 254, Nr. 6, S. 1051–1058, Juni 2016, doi: 10.1007/s00417-015-3148-2.
- [60] F. Scarinci, P. L. Nesper, und A. A. Fawzi, „Deep Retinal Capillary Nonperfusion Is Associated With Photoreceptor Disruption in Diabetic Macular Ischemia“, *Am. J. Ophthalmol.*, Bd. 168, S. 129–138, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.002.
- [61] S. A. Agemy *u. a.*, „RETINAL VASCULAR PERFUSION DENSITY MAPPING USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN NORMALS AND DIABETIC RETINOPATHY PATIENTS“, *Retina (Philadelphia, Pa.)*, Bd. 35, Nr. 11, S. 2353–2363, Nov. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000862.
- [62] A. Couturier *u. a.*, „CAPILLARY PLEXUS ANOMALIES IN DIABETIC RETINOPATHY ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY“, *Retina (Philadelphia, Pa.)*, Bd. 35, Nr. 11, S. 2384–2391, Nov. 2015, doi: 10.1097/IAE.0000000000000859.
- [63] E. Prokofyeva, A. Wegener, und E. Zrenner, „Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review“, *Acta Ophthalmologica*, Bd. 91, Nr. 5, S. 395–405, 2013, doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x.
- [64] S. Thaler, C. Haritoglou, und F. Schuettauf, „Neuroprotektive Ansätze“, *Ophthalmologie*, Bd. 110, Nr. 10, S. 941–947, Okt. 2013, doi: 10.1007/s00347-013-2831-0.
- [65] M. D. Abramoff, P. E. Fort, I. C. Han, K. T. Jayasundera, E. H. Sohn, und T. W. Gardner, „Approach for a Clinically Useful Comprehensive Classification of Vascular and Neural Aspects of Diabetic Retinal Disease“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 59, Nr. 1, S. 519–527, Jan. 2018, doi: 10.1167/iovs.17-21873.
- [66] B. E. Wolff *u. a.*, „Color vision and neuroretinal function in diabetes“, *Doc Ophthalmol*, Bd. 130, Nr. 2, S. 131–139, Apr. 2015, doi: 10.1007/s10633-014-9476-4.
- [67] T. Realini, M. Q. Lai, und L. Barber, „Impact of diabetes on glaucoma screening using frequency-doubling perimetry“, *Ophthalmology*, Bd. 111, Nr. 11, S. 2133–2136, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.ophtha.2004.05.024.
- [68] H. W. van Dijk *u. a.*, „Association of visual function and ganglion cell layer thickness in patients with diabetes mellitus type 1 and no or minimal diabetic retinopathy“, *Vision Res*, Bd. 51, Nr. 2, S. 224–228, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.visres.2010.08.024.
- [69] A. J. Paulsen *u. a.*, „Factors Associated with the Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness in a Cohort of Middle-aged U.S. Adults“, *Optom Vis Sci*, Bd. 98, Nr. 3, S. 295–305, März 2021, doi: 10.1097/OPX.0000000000001650.
- [70] Z. Tang *u. a.*, „Assessment of retinal neurodegeneration with spectral-domain optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis“, *Eye (Lond)*, Juni 2020, doi: 10.1038/s41433-020-1020-z.
-

- [71] S. Zafar, M. Sachdeva, B. J. Frankfort, und R. Channa, „Retinal Neurodegeneration as an Early Manifestation of Diabetic Eye Disease and Potential Neuroprotective Therapies“, *Curr Diab Rep*, Bd. 19, Nr. 4, S. 17, Feb. 2019, doi: 10.1007/s11892-019-1134-5.
- [72] S. Becker, L. S. Carroll, und F. Vinberg, „Diabetic photoreceptors: mechanisms underlying changes in structure and function“, *Vis Neurosci*, Bd. 37, S. E008, Okt. 2020, doi: 10.1017/S0952523820000097.
- [73] S.-H. Park *u. a.*, „Apoptotic death of photoreceptors in the streptozotocin-induced diabetic rat retina“, *Diabetologia*, Bd. 46, Nr. 9, S. 1260–1268, Sep. 2003, doi: 10.1007/s00125-003-1177-6.
- [74] S. Fu *u. a.*, „Müller Glia Are a Major Cellular Source of Survival Signals for Retinal Neurons in Diabetes“, *Diabetes*, Bd. 64, Nr. 10, S. 3554–3563, Okt. 2015, doi: 10.2337/db15-0180.
- [75] Y. Du, A. Veenstra, K. Palczewski, und T. S. Kern, „Photoreceptor cells are major contributors to diabetes-induced oxidative stress and local inflammation in the retina“, *Proc Natl Acad Sci U S A*, Bd. 110, Nr. 41, S. 16586–16591, Okt. 2013, doi: 10.1073/pnas.1314575110.
- [76] A. Palazon-Cabanes, B. Palazon-Cabanes, E. Rubio-Velazquez, M. D. Lopez-Bernal, J. J. Garcia-Medina, und M. P. Villegas-Perez, „Normative Database for All Retinal Layer Thicknesses Using SD-OCT Posterior Pole Algorithm and the Effects of Age, Gender and Axial Length“, *J Clin Med*, Bd. 9, Nr. 10, S. 3317, Okt. 2020, doi: 10.3390/jcm9103317.
- [77] B. C. Chauhan *u. a.*, „Differential Effects of Aging in the Macular Retinal Layers, Neuroretinal Rim and Peripapillary Retinal Nerve Fibre Layer“, *Ophthalmology*, Bd. 127, Nr. 2, S. 177–185, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.013.
- [78] C. E. Myers *u. a.*, „Retinal Thickness Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Eyes without Retinal Abnormalities: the Beaver Dam Eye Study“, *Am J Ophthalmol*, Bd. 159, Nr. 3, S. 445-456.e1, März 2015, doi: 10.1016/j.ajo.2014.11.025.
- [79] M. Nieves-Moreno, J. M. Martínez-de-la-Casa, L. Morales-Fernández, R. Sánchez-Jean, F. Sáenz-Francés, und J. García-Feijóo, „Impacts of age and sex on retinal layer thicknesses measured by spectral domain optical coherence tomography with Spectralis“, *PLoS One*, Bd. 13, Nr. 3, S. e0194169, März 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0194169.
- [80] J. Y. Won, S. E. Kim, und Y.-H. Park, „Effect of age and sex on retinal layer thickness and volume in normal eyes“, *Medicine (Baltimore)*, Bd. 95, Nr. 46, S. e5441, Nov. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000005441.
- [81] N. Hashmani, S. Hashmani, A. Murad, S. M. Mahmood Shah, und M. Hashmani, „Assessing reproducibility and the effects of demographic variables on the normal macular layers using the Spectralis SD-OCT“, *Clin Ophthalmol*, Bd. 12, S. 1433–1440, Aug. 2018, doi: 10.2147/OPHTH.S172109.
- [82] K. W. Bronson-Castain *u. a.*, „ADOLESCENTS WITH TYPE 2 DIABETES: Early Indications of Focal Retinal Neuropathy, Retinal Thinning, and Venular Dilation“, *RETINA*, Bd. 29, Nr. 5, S. 618–626, Mai 2009, doi: 10.1097/IAE.0b013e31819a988b.

- [83] A. Verma *u. a.*, „Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy“, *Eye (Lond)*, Bd. 23, Nr. 9, S. 1824–1830, Sep. 2009, doi: 10.1038/eye.2009.184.
- [84] A. Verma *u. a.*, „Does neuronal damage precede vascular damage in subjects with type 2 diabetes mellitus and having no clinical diabetic retinopathy?“, *Ophthalmic Res*, Bd. 47, Nr. 4, S. 202–207, 2012, doi: 10.1159/000333220.
- [85] A. Arditi, „Improving the Design of the Letter Contrast Sensitivity Test“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 46, Nr. 6, S. 2225–2229, Juni 2005, doi: 10.1167/iovs.04-1198.
- [86] B. E. Dougherty, R. E. Flom, und M. A. Bullimore, „An evaluation of the Mars Letter Contrast Sensitivity Test“, *Optom Vis Sci*, Bd. 82, Nr. 11, S. 970–975, Nov. 2005, doi: 10.1097/01.opx.0000187844.27025.ea.
- [87] S. A. Haymes *u. a.*, „The Letter Contrast Sensitivity Test: Clinical Evaluation of a New Design“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Bd. 47, Nr. 6, S. 2739–2745, Juni 2006, doi: 10.1167/iovs.05-1419.
- [88] K. Thayaparan, M. D. Crossland, und G. S. Rubin, „Clinical assessment of two new contrast sensitivity charts“, *Br J Ophthalmol*, Bd. 91, Nr. 6, S. 749–752, Juni 2007, doi: 10.1136/bjo.2006.109280.
- [89] J. J. McAnany *u. a.*, „Contrast sensitivity is associated with outer-retina thickness in early-stage diabetic retinopathy“, *Acta Ophthalmol*, Bd. 98, Nr. 2, S. e224–e231, März 2020, doi: 10.1111/aos.14241.
- [90] E. P. Stavrou und J. M. Wood, „Letter contrast sensitivity changes in early diabetic retinopathy“, *Clin Exp Optom*, Bd. 86, Nr. 3, S. 152–156, Mai 2003, doi: 10.1111/j.1444-0938.2003.tb03097.x.
- [91] S. Pramanik, S. Chowdhury, U. Ganguly, A. Banerjee, B. Bhattacharya, und L. K. Mondal, „Visual contrast sensitivity could be an early marker of diabetic retinopathy“, *Heliyon*, Bd. 6, Nr. 10, S. e05336, Okt. 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05336.
- [92] K. A. Joltikov *u. a.*, „Multidimensional Functional and Structural Evaluation Reveals Neuroretinal Impairment in Early Diabetic Retinopathy“, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Bd. 58, Nr. 6, S. BIO277–BIO290, Okt. 2017, doi: 10.1167/iovs.17-21863.
- [93] A. J. Paulsen *u. a.*, „Generational Differences in the 10-year Incidence of Impaired Contrast Sensitivity“, *Ophthalmic Epidemiol*, Bd. 28, Nr. 2, S. 175–182, Apr. 2021, doi: 10.1080/09286586.2020.1791909.
- [94] J. E. Vanston und L. Strother, „Sex differences in the human visual system“, *Journal of Neuroscience Research*, Bd. 95, Nr. 1–2, S. 617–625, 2017, doi: 10.1002/jnr.23895.
- [95] J. L. Solberg und J. M. Brown, „No Sex Differences in Contrast Sensitivity and Reaction Time to Spatial Frequency“, *Percept Mot Skills*, Bd. 94, Nr. 3, S. 1053–1055, Juni 2002, doi: 10.2466/pms.2002.94.3.1053.
- [96] A. Shaqiri *u. a.*, „Sex-related differences in vision are heterogeneous“, *Sci Rep*, Bd. 8, S. 7521, Mai 2018, doi: 10.1038/s41598-018-25298-8.
- [97] I. Abramov, J. Gordon, O. Feldman, und A. Chavarga, „Sex & vision I: Spatio-temporal resolution“, *Biol Sex Differ*, Bd. 3, Nr. 1, S. 20, Sep. 2012, doi: 10.1186/2042-6410-3-20.
-

- [98] F. T. Oen, T. H. Lim, und M. P. Chung, „Contrast sensitivity in a large adult population“, *Ann Acad Med Singap*, Bd. 23, Nr. 3, S. 322–326, Mai 1994.
- [99] L. B. Brabyn und D. McGuinness, „Gender differences in response to spatial frequency and stimulus orientation“, *Perception & Psychophysics*, Bd. 26, Nr. 4, S. 319–324, Juli 1979, doi: 10.3758/BF03199887.
- [100] E. Meer, J. C. Bavinger, Y. Yu, und B. L. VanderBeek, „Association of Fenofibrate Use and the Risk of Progression to Vision-Threatening Diabetic Retinopathy“, *JAMA Ophthalmol*, Bd. 140, Nr. 5, S. 529–532, Mai 2022, doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.0633.
- [101] C. Hernández *u. a.*, „Topical Administration of Somatostatin Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes“, *Diabetes*, Bd. 62, Nr. 7, S. 2569–2578, Juli 2013, doi: 10.2337/db12-0926.
- [102] R. Simó *u. a.*, „Effects of Topically Administered Neuroprotective Drugs in Early Stages of Diabetic Retinopathy: Results of the EUROCONDOR Clinical Trial“, *Diabetes*, Bd. 68, Nr. 2, S. 457–463, Feb. 2019, doi: 10.2337/db18-0682.
- [103] C. T. Motz *u. a.*, „Novel Detection and Restorative Levodopa Treatment for Preclinical Diabetic Retinopathy“, *Diabetes*, Bd. 69, Nr. 7, S. 1518–1527, Juli 2020, doi: 10.2337/db19-0869.
- [104] M. Voigt *u. a.*, „Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes“, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, Bd. 126, Nr. 9, S. 570–576, Sep. 2018, doi: 10.1055/s-0043-120570.
- [105] F. Ziemssen, D. Roeck, L. Marahrens, und H. Agostini, „Bildgebung der diabetischen Retinopathie“, *Diabetologe*, Bd. 14, Nr. 8, S. 557–567, Dez. 2018, doi: 10.1007/s11428-018-0410-3.

## 6 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Darstellung der Makula in der OCT. Die einzelnen Schichten wurden farblich hervorgehoben. Von innen nach außen: ILM, RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, ELM, PRL, RPE, sowie BM und Choroidea (nicht Teil der Netzhaut). Zu sehen ist auch der Aufbau der Fovea mit der fovealen Senke und nach peripher verlagerten Anteilen der inneren Netzhautschichten.....2
- Abb. 2: Normaler oberflächlicher Gefäßplexus eines Kontrollprobanden mit einer Perfusionsdichte von 0,2550. Sichtbar sind auch die oberflächlich liegenden retinalen Arteriolen und die FAZ (zentraler dunkler Bereich). Der Bildausschnitt beträgt  $10^\circ \times 10^\circ$ , entsprechend  $\sim 2,9 \times 2,9$  mm..... 11
- Abb. 3: Normaler intermediärer Kapillarplexus eines Kontrollprobanden mit einer Perfusionsdichte von 0,2640. Die foveale avaskuläre Zone wurde grün markiert. .... 12
- Abb. 4: Normaler tiefer Kapillarplexus eines Kontrollprobanden mit einer Perfusionsdichte von 0,313..... 12
- Abb. 5: Oberflächlicher Gefäßplexus eines Probanden mit Diabetes mellitus mit Gefäßrarefizierung. Bereiche mit Kapillaruntergang sind exemplarisch mit Pfeilen markiert. Die Perfusionsdichte beträgt 0,1760 (entsprechend 17,6 %). Zum Vergleich: Die mittlere Perfusionsdichte des oberflächlichen Plexus bei den Kontrollprobanden beträgt 0,2139 (entsprechend 21,39 %) (s. Abb. 2). .17
- Abb. 6: Intermediärer Kapillarplexus desselben Probanden mit Diabetes mellitus mit Gefäßrarefizierung. Bereiche mit Kapillaruntergang sind exemplarisch mit grünen Pfeilen markiert, zudem zeigen sich einzelne verdickte Kapillaren (roter Pfeil). Die Perfusionsdichte beträgt 0,169. Zum Vergleich: Die mittlere Perfusionsdichte des intermediären Kapillarplexus bei den Kontrollprobanden beträgt 0,2611 (s. Abb. 3). .... 18
- Abb. 7: Tiefer Kapillarplexus desselben Probanden mit Diabetes mellitus mit Gefäßrarefizierung mit einer Perfusionsdichte von 0,224. Bereiche mit Kapillaruntergang sind exemplarisch mit Pfeilen markiert. .... 18
- Abb. 8: Von links nach rechts: En-Face Bild der Netzhaut mit foveal zentriertem Scanbereich von  $10^\circ \times 10^\circ$  ( $\sim 2,9 \times 2,9$  mm). Strukturelles OCT-Schnittbild des Scanbereichs. OCT-Schnittbild mit Flussinformationen (gelb) überlagert. Flussinformationen (gelb) ohne strukturelles OCT. .... 21
- Abb. 9: Dargestellt ist das Gefäßskelett des oberflächlichen Plexus mit einer Gefäßdichte von 0,11. Bei der Generierung des Gefäßskeletts wird der

- Gefäßdurchmesser minimiert. Dargestellt ist hier das Gefäßskelett der Abbildung 2. ....22
- Abb. 10: Gefäßskelett des oberflächlichen Plexus mit einer Gefäßdicke von 0,062. Bei der Generierung des Gefäßskeletts wird der Gefäßdurchmesser minimiert. Dargestellt ist hier das Gefäßskelett der Abbildung 5. ....22
- Abb. 11: Die Schichtdicke der einzelnen Netzhautschichten wurde im 1,3,6 mm ETDRS-Subfeld innere nasale Makula, hier violett markiert, bestimmt. ....23
- Abb. 12: Darstellung der Netzhautdicke des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der Netzhautdicke von 0,4  $\mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler = 0,1, 95%-KI -0,5786 – -0,1653,  $p=0,0005$ ), Frauen weisen einen Trend zur dünneren Netzhaut auf (-5,8  $\mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler = 3,2, 95%-KI -12,10 - 0,5689,  $p=0,074$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,1358 eine moderate Varianzaufklärung. ....51
- Abb. 13: In der multiplen linearen Regressionsanalyse haben sich Geschlecht (Schätzer -0,6  $\mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler = 0,4, 95%-KI -1,512 – 0,2442,  $p=0,1552$ ) und Alter (Schätzer 0,02  $\mu\text{m}$ , Standardfehler 0,01, 95%-KI -0,01146 – 0,04582,  $p=0,2368$ ) nicht als signifikante Prädiktoren der RNFL-Dicke erwiesen. ....52
- Abb. 14: Darstellung der Dicke der Ganglienzellschicht des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der Ganglienzellschichtdicke von 0,1  $\mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler = 0,03, 95%-KI -0,2009 – -0,08424,  $p= <0,0001$ ), das Geschlecht hat keinen Einfluss (-0,7  $\mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler = 0,9, 95%-KI -2,449 – 1,130,  $p= 0,4662$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,1958 eine moderate Varianzaufklärung.....52
- Abb. 15: Darstellung der Dicke der IPL des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der IPL-Dicke von 0,1  $\mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler = 0,02, 95%-KI -0,1322 – -0,04269,  $p= <0,0002$ ), das Geschlecht hat keinen Einfluss (-0,1  $\mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler = 0,7, 95%-KI -1,441 – 1,305,  $p= 0,9219$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,133 eine moderate Varianzaufklärung. ....53
- Abb. 16: Darstellung der Dicke der INL des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine um 2,6  $\mu\text{m}$  dünnere INL bei Frauen (Standardfehler = 0,6, 95%-KI -3,846 – -1,361,  $p= <0,0001$ ), das Lebensalter

- hat keinen Einfluss (-0,02  $\mu\text{m}$  pro Jahr, Standardfehler = 0,02, 95%-KI - 0,06335 – 0,01813,  $p= 0,2735$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,1555 eine moderate Varianzaufklärung.....53
- Abb. 17: In der multiplen linearen Regressionsanalyse haben sich Geschlecht (Schätzer 0,6 für Frauen, Standardfehler = 0,9, 95%-KI -1,263 – 2,439,  $p=0,5298$ ) und Alter (Schätzer 0,05 pro Jahr, Standardfehler 0,03, 95%-KI -0,01118 – 0,1085,  $p=0,1097$ ) nicht als signifikante Prädiktoren der OPL-Dicke erwiesen. ....54
- Abb. 18: Darstellung der Dicke der ONL des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine um 4,7  $\mu\text{m}$  dünnere ONL bei Frauen (Standardfehler = 2,3, 95%-KI -9,425 – -0,3131,  $p = 0,0365$ ) und eine Abnahme um 0,2  $\mu\text{m}$  pro Lebensjahr (Standardfehler = 0,07, 95%-KI -0,3170 – -0,01974,  $p= 0,0268$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,08503 eine schwache Varianzaufklärung. ....54
- Abb. 19: Graphische Darstellung der Dicke des retinalen Pigmentepithels des rechten Auges der Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der RPE-Dicke von 0,03  $\mu\text{m}$  jährlich (Standardfehler = 0,01, 95%-KI -0,05291 – -0,008933,  $p= 0,0063$ ), das Geschlecht hat keinen Einfluss (-0,1  $\mu\text{m}$  für Frauen, Standardfehler = 0,3, 95%-KI -0,7737 – 0,5744,  $p = 0,7699$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,07321 eine schwache Varianzaufklärung. ....55
- Abb. 20: Graphische Darstellung der Perfusionsdichte der Choriokapillaris der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und 2 ohne diabetische Retinopathie sowie der Kontrollprobanden in Abhängigkeit von Lebensalter, Geschlecht und Diabetestyp. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine Abnahme der Perfusionsdichte mit dem Lebensalter (Schätzer - 0,0006 jährlich, Standardfehler = 8,311e-005, 95%-KI -0,0007841 – -0,0004572,  $p = <0,0001$ ). Geschlecht (- 0,0040 für Frauen, Standardfehler = 0,0022, 95%-KI -0,008257 – 0,0002033,  $p= 0,062$ ) und Diabetesstatus (0,0002 für Typ-1-Diabetes, Standardfehler = 0,0028, 95%-KI -0,005345 – 0,005691,  $p = 0,9510$ . -0,0052 für Typ-2-Diabetes, Standardfehler 0,0027, 95%-KI -0,01057 – 0,0001356,  $p = 0,0561$ ) erreichen nicht das Signifikanzniveau. Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,2236 eine moderate Varianzaufklärung. ....56
- Abb. 21: Graphische Darstellung der Perfusionsdichte der Choriokapillaris von Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung und Kontrollprobanden in Abhängigkeit vom Lebensalter, Geschlecht und Diabetesstatus (-0,0084 für Diabetiker, Standardfehler 0,0036, 95%-KI - 0,01555 – -0,001291,  $p= 0,0210$ . Alter: -0,0005 pro Jahr, Standardfehler =

0,0001, -0,0007751 – -0,0002871,  $p < 0,0001$ . Geschlecht: + 0,004007 für Männer, Standardfehler 0,0035, 95%-KI = -0,002834 – 0,01085,  $p = 0,2489$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,1968 eine moderate Varianzaufklärung.57

Abb. 22: Darstellung der Gefäßdichte des oberflächlichen Plexus der Probanden mit Diabetes mellitus in Abhängigkeit vom Stadium der diabetischen Retinopathie (milde nichtproliferative diabetische Retinopathie oder keine diabetische Retinopathie), Lebensalter und Geschlecht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigt eine geringere Gefäßdichte bei Vorliegen einer diabetischen Retinopathie (-0,0107 Standardfehler= 0,0050, 95%-KI -0,02056 – -0,0009153  $p = 0,0323$ ) und eine Abnahme mit dem Lebensalter (-0,0002 pro Jahr, Standardfehler 4,388e-005, 95%-KI -0,0002849 – -0,0001121,  $p = < 0,0001$ ), das Geschlecht hat keinen signifikanten Einfluss (-0,0013 für Frauen, Standardfehler = 0,0012, 95%-KI -0,003719 – 0,001106,  $p = 0,2874$ ). Das Modell hat mit einem  $R^2$  von 0,08553 eine schwache Varianzaufklärung.  
.....58

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	altersadjustierte Prävalenz der diabetischen Retinopathie nach Erkrankungsdauer, adaptiert nach [10], Tabelle 4.....	5
Tabelle 2:	Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie nach der International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale, adaptiert nach [15], Tabelle 2.....	8
Tabelle 3:	Definition des klinisch signifikanten Makulaödems, adaptiert nach [23] .....	9
Tabelle 4:	Perfusions- und Gefäßdichte der Kontrollprobanden. ....	27
Tabelle 5:	Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Kontrollprobanden in $\mu\text{m}$ . ....	28
Tabelle 6:	Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Kontrollprobanden $\mu\text{m}$ . ..	28
Tabelle 7:	ETDRS- und Kontrastvisus der Kontrollprobanden. ....	29
Tabelle 8:	Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung. ....	30
Tabelle 9:	Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in $\mu\text{m}$ . ....	31
Tabelle 10:	Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in $\mu\text{m}$ . ....	31
Tabelle 11:	ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung. ....	32
Tabelle 12:	Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung. ....	33
Tabelle 13:	Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in $\mu\text{m}$ . ....	34
Tabelle 14:	Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung in $\mu\text{m}$ . ....	34
Tabelle 15:	ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung. ....	35
Tabelle 16:	Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5-jähriger Erkrankung. ....	36
Tabelle 17:	Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5 Jahren Diabetes mellitus in $\mu\text{m}$ . ....	37

Tabelle 18: Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . .....	38
Tabelle 19: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 5-jähriger Erkrankung. ....	38
Tabelle 20: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung. ....	39
Tabelle 21: Dicke der Netzhautschichten des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	40
Tabelle 22: Dicke der Netzhautschichten des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	41
Tabelle 23: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 5-jähriger Erkrankung. ....	41
Tabelle 24: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung. ....	42
Tabelle 25: Netzhautdicke des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	43
Tabelle 26: Netzhautdicke des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	44
Tabelle 27: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 nach 10-jähriger Erkrankung. ....	44
Tabelle 28: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung. ....	45
Tabelle 29: Netzhautschichtdicke des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	46
Tabelle 30: Netzhautschichtdicke des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	47
Tabelle 31: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 10-jähriger Erkrankung. ....	47
Tabelle 32: Perfusions- und Gefäßdichte der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung. ....	48
Tabelle 33: Netzhautschichtdicke des rechten Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	49
Tabelle 34: Netzhautschichtdicke des linken Auges der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung in $\mu\text{m}$ . ....	50

---

Tabelle 35: ETDRS- und Kontrastvisus der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 15-jähriger Erkrankung. ....	50
Tabelle 36: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Perfusionsdichte des oberflächlichen Gefäßplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung weisen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 im Modell eine signifikant verringerte Perfusionsdichte im oberflächlichen Plexus auf (grün markiert). Nach einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren wird für beide Diabetikertypen eine signifikant verringerte Perfusionsdichte geschätzt (blau markiert). Männer weisen eine höhere Perfusionsdichte auf (gelb markiert), mit dem Lebensalter verringert sich die Perfusionsdichte (orange markiert).	60
Tabelle 37: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Gefäßdichte des oberflächlichen Gefäßplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung weisen Probanden mit Diabetes mellitus Typ 2 im Modell eine signifikant verringerte Gefäßdichte im oberflächlichen Plexus auf (grün markiert). Mit dem Lebensalter verringert sich die Gefäßdichte (orange markiert).	61
Tabelle 38: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Perfusionsdichte des mittleren Kapillarplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Nur das Lebensalter hat einen signifikanten Einfluss auf die Perfusionsdichte des mittleren Plexus (orange markiert).	62
Tabelle 39: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Perfusionsdichte des tiefen Kapillarplexus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Für den tiefen Plexus wird erst bei ab einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren eine signifikant verringerte Perfusionsdichte geschätzt (blau bzw. violett markiert).	63
Tabelle 40: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Netzhautdicke, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Die Netzhautschichtdicke nimmt mit dem Lebensalter ab (orange markiert), Männer haben die dickere Netzhaut (gelb markiert). Ein signifikanter Einfluss des Diabetes mellitus auf die Netzhautdicke zeigt sich nicht.	65
Tabelle 41: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke der RNFL, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Männer weisen eine dickere RNFL auf (gelb markiert). Ein signifikanter Effekt des Diabetes mellitus auf die Schichtdicke der RNFL liegt nicht vor.	66
Tabelle 42: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke der Ganglienzellschicht, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und	

---

	Diabetesdauer. Es zeigt sich nur eine Abnahme der Ganglienzellschicht mit dem Lebensalter (orange markiert).....	67
Tabelle 43:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke der IPL, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Es zeigt sich nur eine Abnahme der IPL mit dem Lebensalter (orange markiert). .....	68
Tabelle 44:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke der INL, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Männer weisen die dickere INL auf (gelb markiert). .....	69
Tabelle 45:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke der OPL, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Die Schichtdicke der OPL nimmt mit dem Lebensalter zu (gelb markiert). .....	70
Tabelle 46:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke der OPL bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesstatus und Diabetesdauer. Bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus zeigt sich die Zunahme der Schichtdicke der OPL mit dem Lebensalter nicht mehr (Fettschrift).....	71
Tabelle 47:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke der ONL, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Die Schichtdicke der ONL nimmt mit dem Lebensalter ab (orange markiert), sie ist bei Männern höher (gelb markiert). Bei einer Erkrankungsdauer von 15 Jahren zeigt sich ein signifikanter Diabeteseffekt (violett markiert). .....	72
Tabelle 48:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für die Dicke des retinalen Pigmentepithels, Angaben in $\mu\text{m}$ . Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Für das RPE zeigt sich nur eine Abnahme der Schichtdicke mit dem Lebensalter (orange markiert).....	73
Tabelle 49:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für den ETDRS-Visus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Der Visus nimmt mit dem Lebensalter ab. Bei einer Erkrankungsdauer von 10 Jahren führen Diabetes mellitus Typ 1 und 2 zu einem schlechteren Visus (blau markiert).....	74
Tabelle 50:	<i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für den ETDRS-Visus bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetesstatus und Diabetesdauer. Bei dichotomer Modellierung des Diabetesstatus zeigt sich weiterhin eine Visusabnahme mit dem Alter (orange markiert), jedoch auch nach 10 Jahren kein Diabeteseffekt (Fettschrift). .....	75

Tabelle 51: <i>Mixed-effect model</i> mit Schätzern für den Kontrastvisus. Abhängige Variablen Alter, Geschlecht, Diabetestyp und Diabetesdauer. Es zeigt sich eine Abnahme des Kontrastvisus mit dem Alter (orange markiert). Männer haben einen schlechteren Kontrastvisus (gelb markiert). Es zeigt sich kein Einfluss des Diabetes mellitus. ....	76
Tabelle 52: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor des ETDRS-Visus.....	105
Tabelle 53: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor des Kontrastvisus.....	105
Tabelle 54: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Flussdichte des oberflächlichen Plexus. ....	106
Tabelle 55: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Flussdichte des mittleren Plexus.....	106
Tabelle 56: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Flussdichte des tiefen Plexus.....	107
Tabelle 57: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Netzhautdicke. Angaben der Netzhautdicke in $\mu\text{m}$ .....	107
Tabelle 58: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Netzhautdicke. Angaben der Netzhautdicke in $\mu\text{m}$ .....	108
Tabelle 59: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der GCL. Angaben der Netzhautdicke in $\mu\text{m}$ .....	108
Tabelle 60: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der IPL. Angaben der Netzhautdicke in $\mu\text{m}$ .....	109
Tabelle 61: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der INL. Angaben der Netzhautdicke in $\mu\text{m}$ .....	109
Tabelle 62: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der OPL. Angaben der Netzhautdicke in $\mu\text{m}$ .....	110

---

Tabelle 63: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der ONL. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ . ..... 110

Tabelle 64: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke des RPEs. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ . ..... 111

## 8 Anhang

### 8.1 Regressionsanalysen bei Probanden mit diabetischer Retinopathie

#### 8.1.1 ETDRS-Visus

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	89,2	1,6	86,14 bis 92,33	<0,0001
Geschlecht[w]	0,8	0,8	-0,7909 bis 2,297	0,3379
Lebensalter	-0,1	0,03	-0,1662 bis -0,05202	0,0002
diabetische Retinopathie	-3,1	2,4	-7,792 bis 1,683	0,2055

Tabelle 52: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor des ETDRS-Visus.

#### 8.1.2 Kontrastvisus

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	1,837	0,029	1,781 bis 1,894	<0,0001
Geschlecht[w]	0,008	0,015	-0,02058 bis 0,03701	0,575
Lebensalter	-0,005	0,001	-0,006330 bis -0,004242	<0,0001
diabetische Retinopathie	-0,027	0,045	-0,1161 bis 0,06162	0,5466

Tabelle 53: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor des Kontrastvisus.

### 8.1.3 Flussdichte oberflächlicher Plexus

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	0,2297	0,0056	0,2187 bis 0,2407	<0,0001
Geschlecht[w]	-0,0069	0,0029	-0,01248 bis -0,001250	0,0167
Lebensalter	-0,0005	0,0001	-0,0007144 bis -0,0003124	<0,0001
diabetische Retinopathie	-0,0154	0,0116	-0,03820 bis 0,007504	0,1872

Tabelle 54: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Flussdichte des oberflächlichen Plexus.

### 8.1.4 Flussdichte mittlerer Plexus

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	0,2912	0,0068	0,2779 bis 0,3046	<0,0001
Geschlecht[w]	-0,0004	0,0035	-0,007251 bis 0,006393	0,9016
Lebensalter	-0,0009	0,0001	-0,001117 bis -0,0006296	<0,0001
diabetische Retinopathie	-0,0210	0,0141	-0,04863 bis 0,006680	0,1366

Tabelle 55: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Flussdichte des mittleren Plexus.

### 8.1.5 Flusssdichte tiefer Plexus

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	0,2876	0,0162	0,2558 bis 0,3194	<0,0001
Geschlecht[w]	-0,0067	0,0083	-0,02291 bis 0,009578	0,4198
Lebensalter	-0,0014	0,0003	-0,001949 bis -0,0007856	<0,0001
diabetische Retinopathie	0,0078	0,0336	-0,05827 bis 0,07400	0,815

Tabelle 56: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Flusssdichte des tiefen Plexus.

### 8.1.6 Netzhautdicke gesamte Netzhaut

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	365,6	3,7	358,2 bis 373,0	<0,0001
Geschlecht[w]	-6,1	1,9	-9,858 bis -2,413	0,0013
Lebensalter	-0,3	0,07	-0,4762 bis -0,2047	<0,0001
diabetische Retinopathie	11,3	8,2	-4,856 bis 27,39	0,1701

Tabelle 57: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Netzhautdicke. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

### 8.1.7 Netzhautdicke RNFL

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	21,8	0,5	20,75 bis 22,77	<0,0001
Geschlecht[w]	-0,8	0,3	-1,307 bis -0,2866	0,0023
Lebensalter	0,0003	0,009	-0,01831 bis 0,01881	0,9786
diabetische Retinopathie	1,7	1,1	-0,5261 bis 3,877	0,1353

Tabelle 58: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Netzhautdicke. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

### 8.1.8 Netzhautdicke GCL

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	58,5	1,2	56,22 bis 60,77	<0,0001
Geschlecht[w]	-0,9	0,6	-2,031 bis 0,2541	0,127
Lebensalter	-0,1	0,02	-0,1758 bis -0,09166	<0,0001
diabetische Retinopathie	2,3	2,5	-2,643 bis 7,239	0,3609

Tabelle 59: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der GCL. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

### 8.1.9 Netzhautdicke IPL

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	47,5	0,8	45,99 bis 49,10	<0,0001
Geschlecht[w]	-1	0,4	-1,744 bis -0,1820	0,0158
Lebensalter	-0,1	0,01	-0,1136 bis -0,05595	<0,0001
diabetische Retinopathie	-0,3	1,7	-3,674 bis 3,076	0,8618

Tabelle 60: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der IPL. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

### 8.1.10 Netzhautdicke INL

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	43,8	0,9	42,04 bis 45,62	<0,0001
Geschlecht[w]	-2,2	0,5	-3,096 bis -1,285	<0,0001
Lebensalter	-0,008	0,02	-0,04135 bis 0,02450	0,615
diabetische Retinopathie	1,6	2,0	-2,286 bis 5,520	0,4156

Tabelle 61: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der INL. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

### 8.1.11 Netzhautdicke OPL

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	30,9	1,1	28,80 bis 32,96	<0,0001
Geschlecht[w]	0,6	0,5	-0,4091 bis 1,682	0,2319
Lebensalter	-0,002	0,02	-0,03996 bis 0,03585	0,9151
diabetische Retinopathie	1,6	2,2	-2,752 bis 5,861	0,4779

Tabelle 62: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der OPL. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

### 8.1.12 Netzhautdicke ONL

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	75,3	2,6	70,17 bis 80,45	<0,0001
Geschlecht[w]	-2,9	1,3	-5,447 bis -0,2569	0,0313
Lebensalter	-0,02	0,05	-0,1137 bis 0,07558	0,6922
diabetische Retinopathie	6,3	5,7	-4,941 bis 17,54	0,2709

Tabelle 63: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke der ONL. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

### 8.1.13 Netzhautdicke RPE

Variable	Schätzer	Standardfehler	95%-KI	P-Wert
Intercept	15,6	0,4	14,88 bis 16,35	<0,0001
Geschlecht[w]	-0,2	0,2	-0,5508 bis 0,1886	0,3359
Lebensalter	-0,004	0,007	-0,01706 bis 0,009900	0,6016
diabetische Retinopathie	-0,9	0,8	-2,503 bis 0,6998	0,2688

Tabelle 64: Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie ist in der multiplen linearen Regressionsanalyse kein signifikanter Prädiktor der Dicke des RPEs. Angaben der Netzhautdicke in  $\mu\text{m}$ .

## 9 Danksagung

Ich danke Univ.-Prof. Dr. Rainer Guthoff für die gute Betreuung dieser Arbeit. Er hat die Deutsche Diabetes-Studie an der Augenklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf schon zuvor langjährig begleitet und sein Engagement und sein persönliches Interesse an der Thematik haben dieses Kooperationsprojekt mit dem DDZ erst ermöglicht. Ich danke den Mitarbeitern der Studienambulanz der Augenklinik für die stets gute Zusammenarbeit und für die große Ausdauer in der langjährigen Studienbetreuung. Ich danke Dr. Gontscharuk und den Mitarbeitern und der Leitung des Deutschen Diabetes-Zentrums an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die Ermöglichung dieses Kooperationsprojektes.

---